SAĞLIK BİLİMLERİNDE

ULUSLARARASI ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

Aralık 2024

EDİTÖRLER

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

SERÜVEN YAYINEVİ

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

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

Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2024

ISBN • 978-625-5955-15-9

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.
The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA
Telefon / Phone: 05437675765
web: www.seruvenyayinevi.com
e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

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

SAĞLIK BİLİMLERİNDE

Uluslararası Araştırma ve Değerlendirmeler

ARALIK 2024

EDİTÖRLER

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

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1
İNTRAOPERATİF RADYOTERAPİ (IORT) UYGULAMALARDA ANESTEZİ VE SEDASYON
Abdullah DADAK ***1***
Hatice ERDEM ***1***

BÖLÜM 2
PREBİYOTİK VE PROBİYOTİKLERDEN POSTBİYOTİKLERE
Nilüfer BULUT ***15***

BÖLÜM 3
METEORİN BENZERİ PROTEİN (METRNL)
Birgül Kural ***37***
Meltem Arıkan Malkoç ***37***

BÖLÜM 4
TÜMÖR HÜCRESİNİN YENİDEN PROGRAMLANMASINDA WNT SİNYAL YOLUNUN ROLÜ
Fatma GÖKTÜRK, ... ***63***
Dudu ERKOÇ- KAYA ***63***

BÖLÜM 5
KOLLAJENİN KANSER ÜZERİNDEKİ ROLÜ
Aynur Karadağ Gürel ***89***

BÖLÜM 6
SAĞLIK TURİZMİ İŞLETMELERİNDE TEKNOLOJİK YENİLİKLERİN BELİRLEYİCİLERİ
Fuat YALMAN ***101***

BÖLÜM 7
BALIN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ
Nuray TÜRK DENİZ ***123***
Aynur ATAMAN KUFACI ***123***

BÖLÜM 8
HAVA KİRLİLİĞİ VE SAĞLIK ETKİLERİ
Seher Palanbek Yavaş **139**

BÖLÜM 9
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN ÖNLENMESİNDE TIBBİ BİTKİLERİN ETKİLERİ
Ayşegül AY ***149***
Tahir KAHRAMAN ***149***

BÖLÜM 10
KLİNİK BECERİ ÖĞRETİMİNDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR
Hilal Hatice ÜLKÜ ***165***
Büşra ŞAHİN ***165***
Halise ÇİNAR ***165***

BÖLÜM 11
POSTÜRÜN PELVİK TABAN DİSFONKSİYONLARINDAKİ ROLÜ
Pınar YAŞAR ***185***
Zeliha BAŞKURT ***185***

BÖLÜM 12
ADLİ TIPTA RADYOLOJİNİN YERİ
Hatice ERDEM ***195***
Abdullah DADAK ***195***

BÖLÜM 13
SOSYAL DUYGUSAL ÖĞRENMENİN ÖNEMİ
Bayram DELEŞ ***207***

BÖLÜM 14
MİKROBİYATA VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ
Ayşe ÖZDEMİR ***215***

BÖLÜM 15
KONUŞMA TEMPOSU VE RİTİM BOZUKLUKLARI OLAN ÇOCUKLARDA KANITA DAYALI ERGOTERAPİ MÜDAHALELERİNİN İNCELENMESİ*
Sevda ASQAROVA ***229***
Ahmet Oğuzkan BOSTANCI ***229***

BÖLÜM 16
STRESE METABOLİK YANIT
Sadet YÜCEL KAPANŞAHİN ***249***
Tahir KAHRAMAN ***249***

BÖLÜM 17
SAĞLIKTA ŞİDDET VE AGRESYON
Müjgan SOLAK ***267***

BÖLÜM 18
KISITLAYICI-ZORUNLU HAREKET TEDAVİSİ /CIMT
Muhammed Erkam FAZLI ***281***
Yusuf EMÜK ***281***

BÖLÜM 19
RİSKLİ BEBEKLERDE NÖROMOTOR DEĞERLENDİRME VE ERKEN DÖNEM FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI
Müşerref Ebru ŞEN, ... ***293***
Hatice YAKUT ***293***

BÖLÜM 20
KOLOREKTAL KANSERDE PROLİFERASYON İLE UZUN KODLAMAYAN RNA İLİŞKİSİ
Serkan KAPANCIK, ... ***311***
Ahmet Ozan KALECİ ***311***

BÖLÜM 21
HEMŞİRELİK HİZMETLERİNDE HASTA GÜVENLİĞİ KONTROLÜ
Sedef ALATAŞ DEMİRTAŞ ***325***

BÖLÜM 22
ITPA GENİ C94A VARİANTININ RİBAVİRİNE BAĞLI ANEMİ GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ
Ersin AKGÖLLÜ ***335***

BÖLÜM 23
BAL VE BİYOLOJİK ETKİLERİ
Nuray TÜRK DENİZ ***351***
Aynur ATAMAN KUFACI ***351***

BÖLÜM 24
3-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK OLARAK RETT SENDROMUNUN ERGOTERAPİ PERSPEKTİFİNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ
Liana ÇAKIR ***369***
Sevda ASQAROVA ***369***

BÖLÜM 25
AMELİYATHANE HEMŞİRELERİNİN ETİK SORUNLARA YAKLAŞIMI
Sedef ALATAŞ DEMİRTAŞ ***389***
Meltem ASLAN ***389***

BÖLÜM 26
GIDA KATKI MADDELERİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ
Melek Nur ACAR ***397***

BÖLÜM 27
ORİGANUM L. TÜRLERİNİN İNFLAMASYONLA İLİŞKİLİ HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: GÜNCEL ARAŞTIRMALAR
Aslı Aykaç ***413***
Dilek Özbeyli ***413***

BÖLÜM 28
AĞRI: KISA GENEL BİR BAKIŞ
Mert UYSAL ***435***

BÖLÜM 29
NANOPARTİKÜLLER VE SAĞLIK ALANINDAKİ ETKİLERİ
Ayşe ÖZDEMİR ***449***

BÖLÜM 30
DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN ÖNLENMESİNDE TIBBİ BİTKİLERİN ETKİLERİ
Ayşegül AY ***463***
Tahir KAHRAMAN ***463***

BÖLÜM 31
SAĞLIK HİZMETLERİNDE 4.0 UYGULAMALARI VE SAĞLIK TURİZMİNE YANSIMALARI
Fuat YALMAN ***481***
Murat BAYAT ***481***

BÖLÜM 32
KALP HASTALIĞI OLAN KADINLARDA GEBELİK, DOĞUM VE DOĞUM SONU BAKIM
Emine ALVER ***503***
Betül BAYRAK ***503***

BÖLÜM 33
ALLİSİNİN FARMAKOLOJİK VE TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ
Nisa Deveci ***517***
Neşe Başak Türkmen ***517***

BÖLÜM 34
KORONER KALP HASTALIĞINDA ÖZ BAKIM VE HASTA EĞİTİMİ
Betül BAYRAK ***537***

BÖLÜM 35
MELATONİN: GIDA TAKVİYESİ OLARAK KULLANIMI
Leyla MİS*..... *547

BÖLÜM 1

İNTRAOPERATİF RADYOTERAPİ (IORT) UYGULAMALARDA ANESTEZİ VE SEDASYON

Abdullah DADAK[1]

Hatice ERDEM[2]

1 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orcid ID: 0000-0002-6490-9235, adadak03@gmail.com

2 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orcid ID: 0000-0003-4409-7505, httcek@gmail.com

GİRİŞ

Sağlık ve görüntüleme teknolojileri alanında neredeyse her gün yeni gelişmeler yaşanmaktadır. Sağlık hizmetleri üzerine araştırmalar yürüten bilim insanları, kritik hastaların tanı ve tedavi süreçlerine yönelik yeni görüntüleme teknikleri ve yöntemleri geliştirmekte, mevcut uygulamaların hızlı bir şekilde değişebileceğini ve daha etkili çözümlerle yer değiştirebileceği düşünülmektedir (Aydoğdu vd., 2022).

İntraoperatif radyoterapi (IORT), cerrahi işlem sırasında tümörlü dokuya veya eksizyonun tam anlamıyla başarılı olmadığı durumlarda kalan tümör kalıntılarına tek seferlik yüksek dozda radyasyon uygulanmasını ifade etmektedir. Bu yöntem, özellikle çevre dokuların korunmasına olanak tanıması nedeniyle önemli avantajlar sunmaktadır. IORT uygulamaları X ışını ve elektron ışını kullanılarak gerçekleştirilmekte olup, her iki teknik de farklı avantajlar ve sınırlamalar içermektedir. IORT'nin kökeni 1940'lı yıllara dayanmakla birlikte, çağdaş uygulamalar ilk olarak 1960'lı yıllarda Japonya'da geliştirilmiştir (Henschke ve Henschke, 1994).

İntraoperatif radyoterapinin uygulanması, multidisipliner bir ekip çalışmasını gerektirmektedir. IORT uygulamasında baş sorumluluğu radyasyon onkoloğu üstlenmekle birlikte, cerrah, medikal fizikçi, anestezi uzmanı, hemşire, patolog ve radyoterapi teknikerleri de sürece aktif olarak katılmaktadır. Cerrahi işlem başlamadan önce radyasyon onkoloğu tarafından verilen doz hacmi belirlenir ve işlem bu doz planlamasına göre yürütülmektedir. Postoperatif başarıyı artırmak amacıyla anestezi uzmanı, hastanın preoperatif hazırlığını, indüksiyon dönemini ve uygun hasta pozisyonunu dikkatli bir şekilde belirlenmelidir. Cerrah hedef dokunun temizlenmesini sağlarken, sağlam dokuların korunması tedavinin ana hedeflerden biridir. Bu süreçte anestezi uzmanı ve hemşire de hastanın perioperatif durumunu yönetmekte kritik roller üstlenmektedirler (Azinovic vd., 2001). Ayrıca sağlık personellerinin uygulanan radyasyon hakkında bilgi düzeyine sahip olması yapılacak olan işlemleri daha etkin yönetilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir (Erdem vd., 2024).

IORT sırasında kullanılan yüksek doz radyasyon, yalnızca kanserli dokuyu hedefleyerek tümör hücrelerinin yok edilmesini ve sağlıklı dokuların korunmasını amaçlanmaktadır. Bu sürece eşlik eden anestezi ve sedasyon uygulamaları, hem hastanın konforunu sağlamakta hem de cerrah ve radyasyon onkoloğunun verimli çalışmasına olanak tanımaktadır. Anestezi uzmanları, cerrahi ve radyasyon ekipleriyle uyum içinde çalışarak, radyasyonun etkinliğini artıran uygun bir ortam yaratmakta ve cerrahi müdahale sırasında hastanın hemodinamik stabilitesini sağlamaktadır.

Bu bölümünde, intraoperatif radyoterapi sırasında anestezi ve sedasyon uygulamalarının önemi, yöntemleri ve multidisipliner yaklaşımın etkileri ele alınacaktır. IORT'nin güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilmesi için anes-

tezi uzmanının rolü ve bu uygulamalarda dikkat edilmesi gereken hususlara değinilmiştir.

İNTRAOPERATİF RADYOTERAPİNİN KLİNİK KULLANIM ALANLARI

İntraoperatif radyoterapi (IORT), ameliyathanede cerrahi sonrası uygulanan radyoterapide, özellikle yüksek lokal nüks riski taşıyan ve tümör sınırlarının tam olarak temizlenmesinin zor olduğu durumlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. IORT, cerrahi sırasında doğrudan tümör yatağına veya mikroskobik tümör kalıntılarına yüksek dozda radyasyon verilmesine olanak tanımaktadır. Bu da tümör hücrelerinin etkili bir şekilde yok edilmesini sağlarken çevre sağlıklı dokuların korunmasını mümkün kılmaktadır (Schumacher vd., 2022; Tao vd., 2024; Yang vd., 2023). Bu avantajları nedeniyle IORT, birçok kanser türünde klinik olarak uygulanabilir hale gelmiştir.

Göğüs Kanseri: IORT, meme kanseri cerrahisinde, özellikle erken evrede tanı konmuş ve meme koruyucu cerrahi (lumpektomi) yapılan hastalarda kullanılmaktadır. Cerrahi esnasında uygulanan tek doz IORT, operasyon sonrasında radyoterapiye olan ihtiyacı azaltabilir ve iyileşme sürecini hızlandırabilir. Bu yöntem, hastaların postoperatif dönemde ek radyasyon tedavisi sürecini daha kısa tutarak konforlarını artırmaktadır (Schumacher vd., 2022; Yang vd., 2023).

Gastrointestinal Kanserler: IORT, rektum, pankreas ve mide gibi sindirim sistemi kanserlerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kanser türlerinde, özellikle lokal ileri evrede olan vakalarda, tümör yatağına uygulanan radyasyon ile mikroskobik tümör hücrelerinin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Örneğin, pankreas kanserinde cerrahi sınırların yakınında kalan kanser hücrelerine yönelik IORT uygulaması, hastanın yaşam süresini ve kalitesini olumlu yönde etkileyebilmektedir (Tao vd., 2024; Yang vd., 2023).

Jinekolojik Kanserler: IORT, jinekolojik kanserler, özellikle de ileri evre serviks ve endometrium kanserlerinde adjuvan bir tedavi olarak tercih edilmektedir. Pelvik bölgede uygulanan radyoterapi esnasında sağlıklı dokuların zarar görme riski yüksek olduğundan, IORT sağlıklı dokuları koruma açısından büyük avantaj sağlamaktadır (Yang vd., 2023).

Yumuşak Doku Sarkomları: Ekstremite veya gövde gibi bölgelerde gelişen yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde IORT, cerrahi sonrasında lokal kontrolü artırmak için kullanılmaktadır. Yumuşak doku sarkomlarında tam rezeksiyonun sağlanamadığı durumlarda, IORT uygulaması ile lokal nüks riski azaltılabilir ve sağlıklı doku korunarak fonksiyonel sonuçlar iyileştirilebilmektedir (Riggenbach vd., 2024).

Beyin Tümörleri: Beyin tümörlerinde cerrahi esnasında IORT uygulaması, cerrahi sınırda kalan tümör hücrelerinin yok edilmesine yardımcı ola-

bilir. Bu uygulama, özellikle nüks riski yüksek olan glioblastom gibi agresif beyin tümörlerinde, sağlıklı beyin dokusunu koruyarak lokal kontrol sağlama amacıyla kullanılmaktadır (Palavani vd., 2024).

IORT'nin klinik kullanım alanları, özellikle hastaların cerrahi sonrası dönemde daha iyi sonuçlar elde etmelerine yönelik genişlemektedir. Bu teknik, yüksek riskli tümörlerde, tümörün çevresindeki sağlıklı dokulara zarar vermeden etkili bir tedavi sağlama potansiyeline sahiptir (Palavani vd., 2024; Riggenbach vd., 2024). IORT uygulamalarında, cerrahi ve radyasyon onkolojisi ekiplerinin birlikte çalışması, hastaya uygun dozun belirlenmesi ve radyoterapinin en etkili şekilde uygulanması açısından kritik öneme sahiptir (Yang vd., 2023).

ANESTEZİ YÖNTEMLERİ

İntraoperatif radyoterapi (IORT) sırasında kullanılan anestezi yöntemleri, hem hastanın konforunu sağlamak hem de işlemin güvenli ve etkili bir şekilde yapılmasına olanak tanımak amacıyla özenle seçilmelidir. IORT'nin özellikleri göz önüne alındığında, anestezi yönetimi cerrahi sürece ve radyoterapi uygulamasına uyumlu olmalıdır. Bu nedenle, hastanın yaşı, genel sağlık durumu, tümörün konumu ve işlemin süresi gibi faktörler göz önünde bulundurularak anestezi yöntemi belirlenmektedir (Macías ve Finneran, 2022). Genellikle IORT sırasında en sık tercih edilen yöntem genel anestezidir. Genel anestezi, hastanın tamamen bilinçsiz ve hareketsiz olmasını sağlayarak cerrahi ekibin güvenli bir şekilde çalışmasına olanak tanımaktadır. IORT sırasında yüksek doz radyasyon uygulanacağından, genel anestezi altındaki hastanın solunum ve dolaşım sistemi sürekli olarak izlenmektedir. Böylece, işlem süresince hastanın hayati fonksiyonları güvence altına alınmış olmaktadır (Ashayeri vd., 1986; Sischy, 1982). Bununla birlikte, bazı durumlarda bölgesel anestezi de tercih edilebilir. Özellikle alt ekstremite, pelvik bölge veya yüzeysel yumuşak doku tümörlerinde IORT uygulandığında, yalnızca ilgili bölgenin uyuşturulması yeterli olabilir. Epidural veya spinal anestezi gibi teknikler kullanılarak belirli bir vücut bölgesinin sinir iletimi geçici olarak engellenmektedir. Bölgesel anestezi, genel anesteziye göre daha az riskli kabul edilse de, hastanın hareketsiz kalması gerektiği durumlarda sınırlamalar gösterebilmektedir. Bu yöntemin bir avantajı, işlem sonrası ağrı kontrolünü de sağlaması ve hastaların ameliyat sonrası ağrı yönetiminin daha etkin yapılabilmesidir (Atalı vd., 2022; Macías ve Finneran, 2022).

Bazı durumlarda ise lokal anesteziye ek olarak hafif sedasyon uygulanabilir. Sedasyon, hastanın rahatlamasına yardımcı olurken, düşük seviyede uyuklama hali sağlamaktadır. Özellikle kısa süreli IORT işlemlerinde veya küçük tümörlerde tercih edilen bu yöntem, minimal invaziv işlemler ve yüzeysel tümörlerde kullanılabilmektedir. Lokal anestezi, IORT uygulamasının yapılacağı bölgedeki ağrı hissini ortadan kaldırırken sedasyon, hastanın işlem sırasındaki

anksiyetesini azaltmakta ve konforunu artırmaktadır (Liu vd., 2023).

Anestezi yönteminin seçiminde hastanın genel sağlık durumu, işlem süresi, tümörün konumu ve büyüklüğü gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. Örneğin, kardiyovasküler veya solunum problemleri olan hastalarda anestezi yönetimi titizlikle planlanmalıdır. Uzun sürecek işlemlerde genel anestezi tercih edilmesi hastanın konforunu ve işlem güvenliğini artırabilirken, göğüs veya karın içi tümörlerde genel anestezi daha uygun bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. IORT uygulamalarında anestezi yönetimi, yalnızca hastanın konforunu sağlamakla kalmaz, aynı zamanda cerrahi ve radyoterapi ekibinin işlemi güvenle gerçekleştirebilmesine olanak tanımaktadır (Liu vd., 2023; Macías ve Finneran, 2022). Bu bağlamda, anestezi yönteminin seçimi multidisipliner ekibin ihtiyaçlarına uygun olarak yapılmalı ve her aşamada hasta güvenliği ön planda tutulmalıdır.

SEDASYON YÖNTEMLERİ

İntraoperatif radyoterapi (IORT) sırasında kullanılan sedasyon yöntemleri, hastanın rahatlatılmasını, anksiyetesinin azaltılmasını ve cerrahi işlemler sırasında hareketsiz kalmasını sağlamak amacıyla uygulanmaktadır (Baytaş vd., 2023; Godoroja-Diarto vd., 2022). Sedasyon, özellikle daha kısa süreli ve minimal invaziv IORT işlemlerinde, genel anestezi gereksinimi olmayan ancak hastanın tamamen rahat ve uyumlu kalmasının gerektiği durumlarda tercih edilmektedir. Sedasyonun derecesi, hastanın ihtiyaçlarına, tümörün konumuna ve işlemin süresine göre ayarlanabilir. Hafif, orta ve derin sedasyon olmak üzere çeşitli sedasyon seviyeleri bulunmaktadır (Festa vd., 2023; Manzi vd., 2021).

Hafif Sedasyon, hastanın bilinçli kaldığı ancak rahatlamış olduğu bir durumu sağlamaktadır. Bu sedasyon seviyesi, hastanın nefes alma gibi temel fonksiyonlarını korurken, sözlü komutlara yanıt vermesine de olanak tanımaktadır. Hafif sedasyon, yüzeysel tümörlerde yapılan kısa süreli IORT işlemlerinde etkili bir seçenek olabilmektedir. Ayrıca, bu seviyede anksiyete azaltmakta ve hastanın işlem sırasında rahatsızlık hissetmesi önlenmektedir (Baytaş vd., 2023; Godoroja-Diarto vd., 2022).

Orta (Bilinci Korunmuş) Sedasyon, hastanın daha derin bir rahatlama hali yaşadığı ancak yine de belirli komutlara yanıt verebildiği bir sedasyon seviyesidir. Bu yöntem, IORT işlemlerinin biraz daha uzun sürdüğü durumlarda kullanılabilmektedir. Orta sedasyon, hastanın çevresel uyaranlara daha az tepki vermesini sağlamaktadır. Bu sayede cerrahi ekibin işlem sırasında daha rahat çalışmasına imkan tanımaktadır. Aynı zamanda, solunum ve kardiyovasküler işlevler genellikle korunmaktadır. Bu durum, hasta güvenliği açısından avantaj sağlamaktadır (Manzi vd., 2021).

Derin Sedasyon, hastanın dış uyaranlara yanıt vermediği, ancak solunum

ve dolaşım işlevlerinin desteklenmeden sürdürülebildiği bir sedasyon seviyesidir. Derin sedasyon sırasında, hastanın refleksleri azalmış veya tamamen ortadan kalkmış olabilmektedir. Bu da cerrahi işlem sırasında hareketsiz kalmasını sağlamaktadır. Ancak derin sedasyon, solunum takibinin daha dikkatle yapılmasını gerektirmekte ve bu nedenle anestezi uzmanının sürekli gözetimi altında uygulanmaktadır. Derin sedasyon, özellikle kompleks IORT işlemlerinde veya hastanın tam hareketsizlik gerektiren pozisyonlarda kalması gerektiğinde tercih edilmektedir (Festa vd., 2023; Manzi vd., 2021).

Sedasyon yöntemlerinin seçiminde hastanın genel sağlık durumu, tümörün yeri, işlem süresi ve hastanın sedasyona yanıtı dikkate alınmalıdır. Sedasyon, anesteziye göre daha az invaziv bir yöntem olsa da, özellikle derin sedasyon sırasında solunum ve dolaşım işlevlerinin yakın takibi önemlidir (Baytaş vd., 2023; Godoroja-Diarto vd., 2022). IORT uygulamaları sırasında sedasyon yönetimi, multidisipliner ekibin cerrahi süreçte etkin ve güvenli bir şekilde çalışmasına yardımcı olurken, hastanın konforunu en üst düzeyde sağlamayı hedeflenmektedir (Festa vd., 2023).

CERRAHİ ODANIN ÖZELLİKLERİ

İntraoperatif radyoterapi (IORT) uygulamaları, yüksek düzeyde uzmanlık ve teknik donanım gerektiren süreçlerdir. Howard Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilen ilk IORT uygulaması, standart ameliyat odası özelliklerine sahip bir ortamda gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, IORT uygulaması için özel olarak tasarlanmış elektron yayımlayan cihazlardan faydalanılmaktadır. Bu cihazlar, elektron ışını uygulamak amacıyla yuvarlak ve dairesel aplikatörler içermektedir. Howard Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan ilk vakada, Clinac - 18 lineer akseleratör kullanılmıştır; bu cihaz, 6, 9, 12, 15 ve 18 MeV elektron ışıma kapasitesine sahip olup, 400-500 rad/dk ortalama doz verme yeteneğine sahiptir (Argun, 2017; Tuckson vd., 1988).

Cerrahi ortamın düzeni, IORT uygulamasının güvenli ve etkin bir şekilde gerçekleştirilmesi için kritik bir öneme sahiptir. Ana operasyon odası ile IORT uygulamasının takibinin yapılacağı ayrı bir oda bulunmalıdır. Bu iki oda arasında telefon ve direkt interkom sistemlerinin mevcut olması, cerrahi ekip ve anestezi ekibi arasında etkili iletişimi sağlamak açısından önemlidir (Levy, 1994).

Ana operasyon odasında, mobilize ışık kaynakları, elektrik sistemleri için ITP paneli ve oksijen, azot, hava, atık gaz, pozitif basınçlı ventilasyon için vakum sistemleri bulundurulmalıdır. Bu düzenlemeler, hasta güvenliğini sağlamak ve anestezi yönetimi için gerekli olan temel altyapıyı oluşturmaktadır. IORT uygulamasının yapıldığı odada ise, IORT cihazının kontrol paneli, yaşam bulgularının takip edilebileceği monitörler ve TV panelleri yer almalıdır. Ana operasyon odası ile IORT cihaz kontrol odası, radyasyon yayılımını engelleyecek şekilde birbirinden izole edilmelidir. İki odayı ayıran duvarların

ve kapıların kurşunla kaplı olması, radyasyona karşı koruma sağlamak adına zorunludur (Argun, 2017; Tuckson vd., 1988).

IORT tedavisi başladıktan sonra, hasta odada izole olacağından, anesteziyoloji ekibi, genel anestezi altında olan hastanın pozisyonunun sabit kalmasından, EKG, santral venöz basınç ve kan basıncının izlendiği damar yolunun yönetiminden, entübasyon işleminin sürdürülmesinden ve ısı monitörizasyonunun sağlanmasından sorumlu olmaktadır (Argun, 2017). Bu süreçte anestezi ekibi, hastanın güvenliğini ve konforunu sağlamak amacıyla titizlikle çalışmalıdır (Filiz vd., 2024).

PREOPATİF HAZIRLIK

Preoperatif dönemde, intraoperatif radyoterapi (IORT) uygulamaları öncesinde hasta için uygun tedavi planının oluşturulması kritik bir adımdır. Hastanın operasyon öncesi karar verilmesi aşamasında, eğer tedavi kemoterapi ile başarı sağlanıyorsa, IORT yapılmasına gerek bulunmamaktadır. Ancak, IORT tedavisi için karar verilirken göz önünde bulundurulması gereken başlıca kriterler şunlardır (Akbörü vd., 2013):

1. ***Tümörün Cerrahi Olarak Yeterli Temizlenememesi***: Eğer cerrahi işlem ile tümörün yeteri kadar temizlenememesi ve tümör bölgesinde tekrarlama olasılığı varsa, IORT uygulaması düşünülmelidir.

2. ***Tam Rezeksiyon Yapılmayan Tümörler***: Tam anlamıyla rezeksiyon yapılmayan tümörlerin, yüksek doz eksternal radyoterapiye maruz kalacağı durumlarda, IORT uygulaması bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

3. ***Sağlam Dokunun Korunması***: Sağlam doku ya da organlar, IORT uygulamasının dışında bırakılabiliyor veya koruyucu ekipmanla kapatılabiliyorsa, bu durum IORT'un uygulanabilirliğini artırmaktadır.

4. ***Daha Uzak Doku veya Organlara Yayılım Olmaması***: Eğer daha uzak doku veya organlara yayılım mevcut değilse, IORT uygulaması düşünülebilir.

Anestezi süreci, hastanın genel sağlık durumu ve geçmişteki sağlık kayıtlarıyla başlamaktadır. Anesteziyolog, hastanın geçmişte geçirdiği operasyonlar, ilaç alerjileri, sigara kullanımı ve mevcut kanser durumu gibi faktörleri içeren kapsamlı bir hasta öyküsü toplanmaktadır. Kullanılan kemoterapotik ajanların, nöromusküler bloğun uzamasına neden olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, kemoterapiye bağlı beslenme bozukluğu ve mide bulantısı gibi durumlar göz önünde bulundurularak premedikasyon kararı alınabilir. Bu aşamada, genel anestezi için kullanılacak ilaçlar belirleyici durumlar oluşturmaktadır (Huettemann ve Sakka, 2005).

Entübasyon işlemi için fiziksel muayene yapılması esnasında, Mallampati testi, tromental mesafe değerlendirmesi, diş yapısı ve ağız açıklığı gibi faktörler göz önünde bulundurularak zor entübasyon riski değerlendirilmelidir.

Rutin laboratuvar çalışmaları ile birlikte, kemoterapi tedavisi alan hastalar için koagulasyon testleri de istenmelidir (Arain ve Buggy, 2007; Budak ve Öztürk Sarıkaya, 2022). Bunun yanı sıra, solunum fonksiyon testlerinin yapılması ve akciğer metastazlarının sorgulanması da önem taşımaktadır. Radyoterapi veya kemoterapi kullanımına bağlı olarak kalp fonksiyonlarının olumsuz etkilenebileceği düşünülerek, EKG değerlendirmesi de yapılabilmektedir (Açıkgöz, 2023; Arain ve Buggy, 2007).

Üriner sistem kanseri vakalarında, idrar testleri değerlendirilmeli ve kanser hastaları birçok yönden değerlendirerek preoperatif dönemde yapılacak işlemler belirlenmelidir (Budak ve Bozbeyoğlu, 2022; Çoşkun, 2014). Böylece optimal düzeye getirilerek başarılı bir cerrahi işlem, IORT tedavisi ve anestezi sağlanmalıdır. Bu sürecin sonucunda mortalite ve morbiditenin azaltılması, hastanın postoperatif ağrının önüne geçilmesi ve konforlu bir anestezinin sağlanması hedeflenmektedir. Erken derlenme süreci de bu faktörlerle desteklenmiş olacaktır (Arain ve Buggy, 2007; Çoşkun, 2014).

IORT tedavi uygulamasında anestezi uzmanının görevleri arasında, IORT cihazının uygulanacak bölgeye göre hastaya uygun pozisyon vermek, gerekli ışıklandırmayı sağlamak, ameliyat masasını ayarlamak ve entübasyon işleminin devamını sağlayacak şekilde anestezi cihazını düzenlemek yer almaktadır. Serum askıları ve vital bulguları kontrol edebilecek şekilde düzenlemeler yapmak, anestezi sürecinin kesintisiz ve güvenli bir şekilde ilerlemesini sağlamak açısından önemlidir (Argun, 2017).

Kanserli hastalarda ölüm veya yaşamın azalması gibi korkular, %70 civarında bir prevalansa sahiptir (Arain ve Buggy, 2007). Kemoterapi ilaçlarının yan etkileri arasında halsizlik, bulantı-kusma, iştahsızlık ve saç kaybı gibi durumlar yer almakta olup, bu durumlar anksiyete ve depresyonu tetikleyebilmektedir. Anksiyete ve stres, tümör yayılımını artırabileceği gibi anestezi sürecini de olumsuz etkileyebilmektedir (Açıkgöz, 2024; Ayhan vd., 2012). Bu nedenle, preoperatif dönemde premedikasyon ile anksiyete yönetimi amacıyla benzodiazepinler, bulantı ve kusmayı önlemek için antiemetikler, ağrı kontrolü için analjezikler veya opioidler kullanılarak hastanın stabil anestezi, sakin bir uyku ve kongorlu bir uyanma süreci sağlanabilmektedir (Ayhan vd., 2012).

İNTRAOPERATİF DÖNEM VE ANESTEZİ UYGULANMASI

İntraoperatif dönemde, hasta öyküsü ve fiziksel değerlendirmesi tamamlandıktan sonra, premedikasyon tedavisi uygulanmış olan hasta operasyon odasına alınmaktadır. Cerrahi işleme bağlı olarak kan kaybı riski bulunan hastalarda, uygun boyutta intravenöz kateter veya santral venöz kateterizasyon uygulanması gerekmektedir. Cerrahi işlem türüne göre, idrar sondası, nazogastrik sonda ve postoperatif ağrı yönetimi için epidural kateterizasyon da düşünülebilmektedir. Alt batın ve alt ekstremite cerrahileri için rejyonel anestezi uygulanması mümkün olsa da, hastanın hareketsiz kalması, uygun pozisyo-

nun verilmesi ve ameliyat masasının yüksek eğim alması gibi nedenler dolayısıyla genel anestezi tercih edilmektedir (Arain ve Buggy, 2007; Çoşkun, 2014).

Genel anestezi uygulanacağı için entübasyon işlemi, intravenöz anestezikler ve kas gevşeticilerin hazırlanması gerekmektedir. İntravenöz anestezikler arasında, benzodiazepinler cerrahi stresi azaltıcı anksiyolitik etkileri, amnezi sağlama potansiyelleri, az miktarda kas gevşetici özellikleri ve antiepileptik etkileri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bu grup içinde, midazolam en çok tercih edilen ajan olarak öne çıkmaktadır (Arain ve Buggy, 2007; Heaney ve Buggy, 2012).

Anestezi indüksiyonunda en sık kullanılan madde propofoldur; kanserli hastalarda güvenle kullanılabilmektedir. Propofolün antiemetik özelliği, kanserli hastalarda kullanım avantajı sağlamaktadır. Aynı zamanda, kanserli dokularda tümör gelişimini engelleyerek metastaz ve tümör oluşumunu azaltma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (Arain ve Buggy, 2007; Çoşkun, 2014; Heaney ve Buggy, 2012).

Ketamin, adrenarjik aktiviteyi harekete geçiren ve bağışıklık sistemini baskılamayan bir disosyatif intravenöz anesteziktir. Yapılan çalışmalarda, ketamin ve tiyopentalin hayvanlar üzerinde tümör hücrelerinin yaşanabilirliğini 2,5-5 kat artırdığı ve akciğer metastazlarının çoğalmasını engellediği gözlemlenmiştir (Gottschalk vd., 2010; Heaney ve Buggy, 2012; Tavare vd., 2012).

Opoidler grubunda yer alan morfin ve fentanil, sodyum-potasyum aktivitesini, antikor ve sitokin üretimini azaltarak tümör oluşumunu artırma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, tramadol, sodyum-potasyum aktivitesini artırarak tümör oluşumunu engellemektedir. Ağrının dindirilmesi, stresin azalmasına yardımcı olarak metastaz oluşumunu azaltmaktadır (Tavare vd., 2012).

İnhalasyon anesteziklerinin sodyum-potasyum aktivitesini %90 oranında azalttığı ve bağışıklık sistemini baskılayıcı bir etki gösterdiği bilinmektedir. Glioblastoma operasyonlarında, propofol-N2O kombinasyonunun sevofluran-N2O kombinasyonuna göre tümör üzerindeki etkisinin daha olumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak, inhalasyon anesteziklerinin maligniteyi artırdığına dair yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çoşkun, 2014; Snyder ve Greenberg, 2010).

IORT aşamasına geçildiğinde, cerrah, eksize edilen bölgenin büyüklüğüne göre uygun akseleratörü asepsi şartlarda yerleştirmektedir. Bu süreçte, damar yollarının sabitlenmesi, kateterlerin, solunum devrelerinin ve endotrakeal tüpün korunması konularında anesteziyolog aktif rol oynamaktadır. Radyoterapist, IORT uygulaması süresince operasyonu izleyerek uygun akseleratörün yerleştirilmesine yardım etmekte ve ışın dozunu ayarlamaktadır (Snyder ve Greenberg, 2010).

Tedavi alanı, ameliyat masasına pozisyon verilerek lazer paneller yardımıyla sabitlenmektedir. Işınlanacak alanın tam olarak saptanması için (+) şeklindeki işaretin yeşile dönüşmesi gerekmektedir. Işının sabitlenmesi için, hastanın solunumu durdurulmalıdır. Bu aşamada anesteziyolog, anestezi makinasından solunum frekansını artırarak oksijen konsantrasyonunu yükseltmektedir. Anestezi cihazından manual solunum moduna geçiş yapılarak solunum durdurulur. Eğer pulse oksimetredeki saturasyon değeri sPO2, 95'in altına düşerse, işlem ara verilerek hiperventilasyon sağlanır ve tekrar manual moda geçilmektedir. Lazer panelde (+) işareti yeşile döndüğünde, tüm oda boşaltılarak kapı kapatılır ve cihaz kontrol odasına geçilip, 1 dakika boyunca radyoterapist tarafından belirlenen doz hastaya uygulanır. Ekip, tekrar operasyon odasına girerek anestezi cihazını mekanik otomatik moda alır ve sPO2 ile end-tidal CO2 değerlerini normale döndürmektedir. IORT cihazı steril bir şekilde ameliyat masasından ayrılır ve ameliyat masası normal konumuna getirilir. Cerrah, akseleratörü çıkararak operasyonu tamamlar ve uyandırma aşamasına geçilmektedir (Argun, 2017).

SONUÇ

İntraoperatif radyoterapi (IORT) uygulaması, tümör tedavisinde ülkemizde henüz yeni bir yöntem olmasına rağmen, 1976 yılından bu yana dünya genelinde uygulanmaktadır. Howard Üniversitesinde 148 hastada IORT uygulaması yapılmış ve herhangi bir komplikasyon veya istenmeyen durum görülmemiştir (Henschke ve Henschke, 1994). Bu durum, IORT'un güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

IORT cihazlarının teknolojik gelişimi, kanser tedavisinde bu yöntemin daha yaygın olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Klinik deneyimler ve araştırmalar, IORT uygulamalarının hastalar üzerindeki olumlu etkilerini ve tedavi süreçlerini hızlandırma potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, IORT'un onkolojik tedavi protokollerinde daha fazla yer bulması gerektiği düşünülmektedir.

IORT uygulamalarında anestezi ve sedasyonun uygun yönetimi, cerrahi ekibin güvenli ve etkili bir şekilde çalışmasına katkıda bulunurken, hastanın perioperatif sürecinin daha sorunsuz geçmesini sağlamaktır. Hastaların tedavi sürecini desteklemek ve iyileşme dönemini hızlandırmak için, sedasyon ve anestezi yönetiminin titizlikle yapılması gereklidir. Sonuç olarak, IORT'nin sağladığı avantajların en üst düzeye çıkarılması, anestezi ve sedasyon süreçlerinin dikkatle planlanmasına ve multidisipliner ekip çalışmasının verimli bir şekilde yürütülmesine bağlıdır. Gelecek çalışmalarda, IORT'un farklı kanser türlerindeki etkinliği ve anestezi yöntemleri üzerindeki etkileri daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır.

KAYNAKÇA

Açıkgöz, G. (2023). Web of Science Core Koleksiyonunda Yer Alan Derin Öğrenme Algoritmasının Tıbbi Görüntülemede Kullanımına İlişkin Türkiye'de Yapılan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi. *Sakarya Medical Journal*, *13*(4), 543–548. doi:10.31832/smj.1333495

Açıkgöz, G. (2024). Investigating the Effects of Tube Current and Tube Voltage on Patient Dose in Computed Tomography Examinations with Principial Component Analysis and Cluster Analysis: Phantom Study. *Health Physics*, *127*(4), 513–519. doi:10.1097/HP.0000000000001830

Akbörü, M., Dinçer, T. S. ve Gürsel, Ö. K. (2013). İntraoperatif radyoterapi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, *29*(Ek Sayı 1), 25–34.

Arain, M. R. ve Buggy, D. J. (2007). Anaesthesia for cancer patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *20*(3), 247–253. doi:10.1097/ACO.0b013e32814f1c34

Argun, G. (2017). İntraoperatif radyoterapi uygulamalarında anestezi deneyimlerimiz. *Acta Oncologıca Turcıca*, *51*(1), 75–80.

Ashayeri, E., Dallas, T., Goldson, A. L., Seton, M., Conseption, D. T. ve Manning, J. C. (1986). Anesthesia in intraoperative radiotherapy patients. *Journal of the National Medical Association*, *78*(3), 193–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3712458 adresinden erişildi.

Atalı, O., Özçelik, E., Gönül, O. ve Garip, H. (2022). Evaluation of Patient Comfort and Impact of Different Anesthesia Techniques on the Temporomandibular Joint Arthrocentesis Applications by Comparing Gow-Gates Mandibular Block Anesthesia with Auriculotemporal Nerve Block. *Pain Research and Management*, *2022*, 1–6. doi:10.1155/2022/4206275

Aydoğdu, A., Yorulmaz, M. ve Göde, A. (2022). Sürdürülebilir ve Fonksiyonel Sağlık (Tıp). F. Çiftçi Kıraç ve M. Yağcı Özen (Ed.), *Sağlıkta Değişen Paradigmalar* içinde (ss. 157–172). İstanbul: Eğitim Yayınevi.

Ayhan, A., Dursun, P., Taflkıran, Ç. ve Gültekin, M. (2012). Jinekolojik Onkoloji Cerrahisinde Anestezi. *Jinekolojik Onkoloji* içinde (ss. 1015–1019). Ankara: Günefl Kitabevi.

Azinovic, I., Calvo, F. A., Puebla, F., Aristu, J. ve Martinez-Monge, R. (2001). Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence, and second malignancies. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, *49*(2), 597–604. doi:10.1016/S0360-3016(00)01475-9

Baytaş, V., Vural, Ç., Özçelik, M., Torres, R. T., Saunders, R. ve Alkış, N. (2023). Patient Safety during Propofol Sedation before and after Implementation of Capnography Monitoring. *Journal of clinical medicine*, *12*(18), 1–12. doi:10.3390/jcm12185959

Budak, B. ve Bozbeyoğlu, P. (2022). Kan Glukoz Seviyesinin Anormal Değişimine Neden Olan Patolojik Durumlar ve Belirtileri. D. Önay Derin (Ed.), *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar II* içinde (ss. 59–74). Konya: Eğitim

Yayınevi.

Budak, B. ve Öztürk Sarıkaya, B. S. (2022). Biyoaktif Bileşenlerin Sınıflandırılması, Oluşma Aşaması ve Sağlık Üzerine Etkileri. T. Kutluca (Ed.), *Matematik ve Fen Alanında Uluslararası Araştırmalar VIII* içinde (ss. 121–129). Konya: Eğitim Yayınevi.

Çoşkun, A. (2014). Kanser hastalarında anestezi. *Anestezi Dergisi*, *22*(1), 3–12.

Erdem, H., Dadak, A. ve Göde, A. (2024). Tıbbi Görüntüleme Öğrencilerinin Radyasyondan Korunma Bilgisi ile Radyasyon Tutumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *International Journal of Academic Value Studies (Javstudies JAVS)*, *3*(3), 154–162. doi:10.29228/javs.77487

Festa, R., Del Vicario, M., Antonicelli, F. ve Amato, A. (2023). Improving anesthesia patient safety in NORA settings: utility of high-flow nasal cannula in the management of superobese patients undergoing deep sedation for gastrointestinal endoscopic procedures. *Minerva Anestesiologica*, *89*(1–2), 104–105. doi:10.23736/S0375-9393.22.16677-0

Filiz, E., Aydoğdu, A. ve Karataş, C. (2024). Investigation of Nurses' Behavior and Awareness of Work Environment Safety: The Case of a Public Hospital in Konya Province. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, *27*(2), 237–252. doi:10.61859/hacettepesid.1397058

Godoroja-Diarto, D., Constantin, A., Moldovan, C., Rusu, E. ve Sorbello, M. (2022). Efficacy and Safety of Deep Sedation and Anaesthesia for Complex Endoscopic Procedures-A Narrative Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *12*(7), 1–12. doi:10.3390/diagnostics12071523

Gottschalk, A., Sharma, S., Ford, J., Durieux, M. E. ve Tiouririne, M. (2010). The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, *110*(6), 1636–1643. doi:10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6

Heaney, Á. ve Buggy, D. J. (2012). Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *British Journal of Anaesthesia*, *109*, i17–i28. doi:10.1093/bja/aes421

Henschke, U. ve Henschke, G. (1994). Zur Technik der operationsbestrahlung. *Strahlentherapie*, *74*, 223–239.

Huettemann, E. ve Sakka, S. G. (2005). Anaesthesia and anti-cancer chemotherapeutic drugs. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *18*(3), 307–314. doi:10.1097/01.aco.0000169240.14056.19

Levy, H. (1994). Comparison of Ballard catheter bronchoalveolar lavage with bronchoscopic bronchoalveolar lavage. *Chest*, *106*(6), 1753–6. doi:10.1378/chest.106.6.1753

Liu, Z., Bi, C., Li, X. ve Song, R. (2023). The efficacy and safety of opioid-free anesthesia combined with ultrasound-guided intermediate cervical plexus block vs. opioid-based anesthesia in thyroid surgery—a randomized controlled trial. *Journal of Anesthesia*, *37*(6), 914–922. doi:10.1007/s00540-023-03254-9

Macías, A. A. ve Finneran, J. J. (2022). Regional Anesthesia Techniques for Pain Management for Laparoscopic Surgery: a Review of the Current Literature. *Current pain and headache reports*, *26*(1), 33–42. doi:10.1007/s11916-022-01000-6

Manzi, J. E., Jones, M. R., Cornett, E. M. ve Kaye, A. D. (2021). Moderate and deep procedural sedation-the role of proper monitoring and safe techniques in clinical practice. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *34*(4), 497–501. doi:10.1097/ACO.0000000000001011

Palavani, L. B., de Barros Oliveira, L., Reis, P. A., Batista, S., Santana, L. S., de Freitas Martins, L. P., … Neville, I. S. (2024). Efficacy and Safety of Intraoperative Radiotherapy for High-Grade Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgical Review*, *47*(1), 1–10. doi:10.1007/s10143-024-02279-2

Riggenbach, E., Zabini, A., Kollàr, A., Klenke, F. M., Kurze, C., Olariu, R., … Ionescu, C. (2024). 2966: Recurrence patterns after multimodal treatment including IORT for extremity soft tissue sarcomas. *Radiotherapy and Oncology*, *194*, S197–S198. doi:10.1016/S0167-8140(24)03063-9

Schumacher, L., Tio, J., Eich, H. T. ve Reinartz, G. (2022). Efficacy and Tolerance of IMRT Boost Compared to IORT Boost in Early Breast Cancer: A German Monocenter Study. *Cancers*, *14*(24), 6196. doi:10.3390/cancers14246196

Sischy, B. (1982). The place of radiotherapy in the management of rectal adenocarcinoma. *Cancer*, *50*(11 Suppl), 2631–2637.

Snyder, G. L. ve Greenberg, S. (2010). Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British Journal of Anaesthesia*, *105*(2), 106–115. doi:10.1093/bja/aeq192

Tao, C., Zhang, K., Tao, Z., Liu, Y., Wu, A., Wang, L., … Wu, J. (2024). Clinical benefits of intraoperative radiotherapy for the recurrence of centrally located hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. *Cancer Reports*, *7*(1), 1–9. doi:10.1002/cnr2.1928

Tavare, A. N., Perry, N. J. S., Benzonana, L. L., Takata, M. ve Ma, D. (2012). Cancer recurrence after surgery: Direct and indirect effects of anesthetic agents*. *International Journal of Cancer*, *130*(6), 1237–1250. doi:10.1002/ijc.26448

Tuckson, W. B., Goldson, A. L., Ashayeri, E., Halyard-Richardson, M., DeWitty, R. L. ve Leffall, L. D. (1988). Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. The Howard University Hospital experience, 1978-1986. *Annals of surgery*, *207*(6), 648–54. doi:10.1097/00000658-198806000-00002

Yang, Y., Hou, X., Kong, S., Zha, Z., Huang, M., Li, C., … Chen, W. (2023). Intraoperative radiotherapy in breast cancer: Alterations to the tumor microenvironment and subsequent biological outcomes (Review). *Molecular Medicine Reports*, *28*(6), 231. doi:10.3892/mmr.2023.13118

BÖLÜM 2

PREBİYOTİK VE PROBİYOTİKLERDEN POSTBİYOTİKLERE

Nilüfer BULUT[1]

1 Arş.Gör.Dr. Nilüfer BULUT, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD ORCID: 0000-0003-2263-1017, e-mail: niluferdiller@hotmail.com

GİRİŞ

Bağırsak mikrobiyotası terimi, insan sindirim sisteminde bulunan mikroorganizma popülasyonunu ifade eder. Trilyonlarca bakteri, virüs, mantar ve diğer canlılar bu karmaşık ekolojiyi oluşturur (Zhou et al., 2024). İnsan gastrointestinal sistemi birden fazla organ üzerinde çok yönlü bir etkiye sahip bu trilyonlarca farklı mikroorganizmaya ev sahipliği yapar (Zakrzewska et al., 2022). Bağırsak mikrobiyotası, genetik, beslenme ve çevresel etkiler dahil olmak üzere birden fazla faktör tarafından yönetilen sürekli değişen bir ortamdır (Kango & Nath, 2024). Baskın bakteri filumları Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria ve Actinobacteria, insan mikrobiyotasının %95'ini oluşturur (Zakrzewska et al., 2022). Bağırsak mikrobiyatası sindirim ve gıda emiliminin ötesinde, genel sağlık ve refahı desteklemede önemli bir rol oynar (Zhou et al., 2024) Bireysel mikrobiyomun spesifik bileşimi konak genetik çeşitliliği, doğum şekli, yenidoğan beslenme türü, yaş, diyet, yaşam tarzı, hastalıklar ve ilaçlar gibi birçok faktöre bağlı olarak büyük ölçüde değişir (Zakrzewska et al., 2022).

Bağırsak mikroflorası, bağırsak endokrin fonksiyonu, bağışıklık hücresi olgunlaşması, patojen aşırı çoğalmasına karşı koruma, kanser inhibisyonu, kardiyovasküler hastalığın azaltılması ve obezitenin önlenmesi için gereklidir. Bu flora içerisinde, prebiyotik ve postbiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası ve insan sağlığı üzerinde önemli etkisi olduğu ve bağırsak mikroorganizma popülasyonlarını dengeleyen homeostatik etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Zang et al., 2024). Dış etkiler bu dengeyi değiştirebilir. Örneğin, bir zamanlar hayat kurtarıcı ilaçlar olarak tanımlanan antibiyotiklerin, acil bir rahatlama önlemi olarak gelişigüzel kullanımı, patojenler arasında çoklu ilaç direnci evrimine yol açmıştır. Bağırsak mikrobiyomu açısından, antibiyotikler iyi ve patojenik mikroorganizmalar arasında ayrım yapmadıkları için bağırsak mikroflorasında bir değişim tsunamisi yaratırlar (Kango & Nath, 2024). Bu nedenle bağırsak mikrobiyomu ile bağışıklık sistemi arasındaki simbiyotik ilişki çok önemlidir (Zhou et al., 2024).

1. PREBİYOTİKLER

Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği'nin (ISAPP) güncel tanımına göre prebiyotikler, sağlık yararı sağlayan konak mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan substratlardır (Gibson et al., 2017). Sindirilemeyen karbonhidratlardan elde edilen prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini iyileştirerek yararlı bakterilerin metabolizmasını ve çoğalmasını uyarmak için seçici bir kapasite sergiler. Prebiyotikler genellikle sıcaklık ve asit toleransı gösterir ve patojenik bakterilerin göreceli bolluğunu azaltır (Zang et al., 2024).

Bir substratın prebiyotik olarak adlandırılması için, o substratın hidroliz sürecine, midenin asidik pH'ına, memeli gastrointestinal enzimlerine dayanıklı olması, sindirilmemiş formda kolona ulaşması ve burada bakteriler tarafın-

dan fermente edilmesi gerekir. Dahası, bağırsak içeriğinin pH'ını düşürmesi ve konak sağlığı üzerinde olumlu bir etkiyle bakteri türlerinin büyümesini ve aktivitesini uyarması da gereklidir (Zakrzewska et al., 2022). İnülin veya oligosakkaritler gibi diyet lifleri en iyi bilinen prebiyotiklerdir (Huang et al., 2022).

Diyet lifleri temelde ince bağırsakta insan sindirim enzimleri tarafından hidrolize direnç gösterir; ancak, kolon mikrobiyota bakterileri tarafından fermente edilebilirler (Tsai et al., 2019). Bunlar dışında fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS), glukanlar, pektinler ve laktuloz da iyi bilinen prebiyotikler arasındadır. Prebiyotikler, kuşkonmaz, sarımsak, soğan, buğday, bal, inek sütü ve muz gibi gıda ürünlerinde doğal olarak bulunur. Ayrıca endüstriyel olarak da üretilebilir (Zakrzewska et al., 2022).

1.1. Prebiyotiklerin Etkileri

a. Artan Mukozal Bağışıklık: Bağırsak mukozasını tehlikeli bakterilerden ve toksinlerden korumak söz konusu olduğunda, İmmünoglobulin A (IgA) önemli bir oyuncudur. Prebiyotiklerin de IgA antikor üretimini artırarak mukozal bağışıklığı artırdığı gösterilmiştir.

b. Bağışıklık Sisteminin Kontrolü: Bağırsakla ilişkili lenfoid dokuda, prebiyotikler T hücreleri ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin işlevini düzenleyebilir. Bağışıklık sistemini kontrol altında tutmaya ve aşırı aktivasyonu önlemeye yardımcı olurlar.

c. İnflamasyon Sisteminin Kontrolü: Prebiyotikler bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirir ve faydalı bakterilerin gelişimini teşvik ederek daha dengeli bir bağışıklık tepkisini teşvik eder.

d. Genel Bağışıklık Tepkileri Üzerindeki Etkisi: Mide ve bağışıklık sistemi arasındaki güçlü ilişki nedeniyle bağışıklık tepkileri üzerindeki sistemik etkiler, prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının yapısını değiştirme yeteneğinden kaynaklanabilir (Zhou et al., 2024).

1. PROBİYOTİKLER

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır (Hill et al., 2014). Probiyotik etkiye sahip çeşitli bakteri grupları arasında en büyüğü laktik asit üreten bakterilerdir. (Zakrzewska et al., 2022). Tanım gereği, probiyotikler güvenli olmalı, asitliğe ve safra asitlerine dayanıklı olmalı ve bağırsakta yapışıp kolonize olabilmelidir. ISAPP'ın açıklamalarına göre, probiyotik olarak sınıflandırılabilecek ürün yelpazesi yalnızca yararlı bakterileri değil, aynı zamanda diğerlerini de içerir. Bunlara hastalıkların iyileştirilmesi için kullanılan bazı ilaçlar, enteral beslenmeler, sağlık yararlarının teşviki için gıda takviyeleri, süt tozları, bebek mamaları ve hatta hayvan yemleri dahildir (Tsai et al., 2019).

Milyarlarca probiyotik bakteri, antibiyotiklerin ve gıda koruyucularının

aşırı kullanımı gibi faktörlere karşı savunmasızdır. Probiyotikler, organizmaya gıda ve diyet takviyeleri yoluyla tanıtılmalıdır. Probiyotikler, bağırsak yolunun mikrobiyotasını düzenleyebilme ve bağışıklık sistemiyle etkileşime girme özelliklerine sahiptirler. Klinik araştırmalarda, Lactobacillus acidophilus veya Bifidobacterium longum gibi probiyotik bakterilerin antiinflamatuar özelliklere sahip oldukları belirtilmiştir. Probiyotiklerin bilinen en önemli etkilerinden biri, patojenik mikroorganizmalar üzerinde baskın bir rol oynamalarıdır. Ek olarak, kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA'ların), vitaminlerin, bakterisidinlerin ve safra asidi tuzlarının üretiminde yardımcı olurlar. Ancak probiyotiklerin nihai etkisinin suşa özgü ve doza bağlı olduğu belirtilmiştir (Zakrzewska et al., 2022).

Geleneksel olarak, fermente süt ürünlerinin gastroenteritin iyileştirilmesi ve hatta uzun ömürlülük etkileri gösterdiği bilinmektedir. Bakteri suşlarının bu tür etkileri elde etmek için nasıl ve neden çalıştığına ilişkin temel mekanizmalar yoğun bir şekilde incelenmiştir. Bunun altında yatan etki mekanizması, fermantasyon ürünlerinin, bağırsak patojenleri tarafından üretilen toksinleri engelleyebilen ve konaktaki hücrelerin sağlığını destekleyebilen laktobasiller gibi bakterilerin varlığıyla yakından ilişkili olmasıdır. Genel olarak konuşursak, probiyotiklerin bağırsak gibi hedef organı kolonize etmesi gerekli değildir. Ancak, en azından belirli miktarda canlı bakterinin, yerel bağırsak ekolojisini, fizyolojisini ve metabolizmalarını etkileyebilecekleri kolona ulaşması gerekir (Tsai et al., 2019).

Geleneksel olarak, yaygın olarak kullanılan birçok farklı probiyotik türü vardır. Saccharomyces cerevisiae (boulardii) en yaygın kullanılan maya türüdür. Diğer bakteriyel probiyotikler çoğunlukla Lactobacillus türleri ve Bifidobacterium türlerinden oluşur. Bunlara L. rhamnosus, L. plantarum, L. sporogens, L. reuteri, L. casei, L. bulgaricus, L. delbrueckii, L. salivarius, L. john sonii ve L. acidophilus…vb. dahildir. Bunların üstüne, B. bifidum, B. bifidus, B. lactis, B. longum, B. breve (Yakult) ve B. infantis de yaygın olarak kullanılır. Ticari olarak temin edilebilen diğer probiyotikler arasında Streptococcus thermophilus, Streptococcus acidophilus, Lactococcus lactis, Enterococcus SF68 ve Escherichiacoli Nissle 1917 (serotip O6:K5:H1) bulunur. Bu probiyotiklerin işlevleri aynı tür içinde bile, çoğunlukla belirli bir suşa kadar ve ona bağlı olarak, önemli ölçüde değişir. Bu nedenle probiyotiklerin işlevlerini değerlendirirken, her probiyotiğin işlevini belirli suşa göre karakterize etmek esastır (Tsai et al., 2019).

2.1. Probiyotiklerin Etkileri

a. Doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin düzenlenmesi: Probiyotikler, makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini ustalıkla düzenler. Bu düzenleme, sitokinlerin, özellikle interlökin-12 (IL-12) ve interferon gama (IFN- γ) üretimini uyararak bu hüc-

relerin antimikrobiyal aktivitesini artırır (Zhou et al., 2024).

b. Adaptif bağışıklığın modülasyonu: Probiyotikler adaptif bağışıklık üzerinde etki göstererek T hücrelerinin ve B hücrelerinin aktivitesini etkiler. İmmünolojik tepkileri sınırlamak için çok önemli olan düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) gelişimini desteklerler. Ek olarak, probiyotikler mukozal bağışıklık tepkilerini artırarak B hücrelerinin daha fazla IgA antikoru üretmesini teşvik eder (Zhou et al., 2024).

c. Antiinflamatuar etkiler: Probiyotikler, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere inflamatuar sitokinlerin üretimini baskılayarak antiinflamatuar etkiler gösterir. Bu antiinflamatuar etki, immünolojik homeostazı artırarak inflamatuar bozukluk riskini azaltır (Zhou et al., 2024).

d. Bağırsak epitel bariyerinin korunması: Bağırsak epitel bariyerinin kritik rolünün farkında olan probiyotikler, bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur. Geçirgenliği azaltarak, bariyerin tehlikeli kimyasallara ve potansiyel enfeksiyonlara karşı direncini artırırlar. Böylece genel bağırsak sağlığına katkıda bulunurlar. Düzgün çalışan bir bağırsak bariyeri, bağışıklık sistemi üzerindeki iş yükünü azaltarak inflamasyonu etkili bir şekilde önler (Zhou et al., 2024).

e. İmmünolojik toleransın indüksiyonu: Probiyotikler, bağışıklık sisteminin zararsız ve tehlikeli kimyasalları ayırt etmesine yardımcı olarak immünolojik toleransın gelişimini kolaylaştırır. Bu önleyici tedbir, zararsız antijenlere karşı uygunsuz bağışıklık tepkilerinin olasılığını azaltır ve düzenleyici bağışıklık hücrelerinin oluşumunu destekler (Zhou et al., 2024).

f. Fagositik aktivitenin artırılması: Probiyotiklerin, özellikle makrofajlar olmak üzere bağışıklık hücrelerinin fagositik aktivitesini artırdığı gözlemlenmiştir. Bu artırma, bağışıklık hücrelerinin istilacı patojenleri etkili bir şekilde yutmasını ve yok etmesini sağlar (Zhou et al., 2024).

g. Antiviral etki: Belirli probiyotikler, virüs çoğalmasını azaltarak ve vücudun doğuştan gelen antiviral savunmalarını etkileyerek antiviral özellikler gösterir (Zhou et al., 2024).

h. Bağırsak mikrobiyotası yoluyla sistemik etki: Probiyotikler bağırsak mikrobiyotasını etkileyen ve konakçının refahına katkıda bulunan çok yönlü mekanizmaları düzenlerler. Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkilerinin sistemik sonuçları vardır ve vücuttaki immün yanıtları etkiler (Zhou et al., 2024).

3. POSTBİYOTİKLER

Son yıllarda postbiyotikler, yan etki göstermeden probiyotiklere benzer etkiye sahip bir ürün olmalarıyla öne çıkmıştır (Shi et al., 2024). Postbiyo-

tikler, probiyotikler yoluyla üretilen metabolitlerden veya hücre duvarı parçalarından türetilir (Zang et al., 2024). ISAPP tarafından yapılan postbiyotik tanımına göre, postbiyotikler "cansız mikroorganizmaların ve/veya bunların bileşenlerinin, konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan bir preparatıdır"(Salminen et al., 2021). Buna yaşamayan veya inaktif mikrobiyal hücreler, bakteri lizatları, yararlı mikroorganizmalardan türetilen ekzopolisakkaritler, hücre dışı vezikül, yüzey tabakası proteinleri, metabolitler (KZYA), karbonhidratlar, enzimler, proteinler, organik asitler, lipitler, vitaminler, kompleks molekülleri) gibi çok çeşitli biyoaktif moleküller dahildir (Salminen et al., 2021; Shi et al., 2024; Zang et al., 2024).

Bazen metabiyotik olarak da adlandırılan bu preparatlara dahil olan bu yapıları düşününce, postbiyotikleri, probiyotik mikroorganizmaların yapısal bileşenlerini, metabolitlerini ve konakçıya özgü fizyolojik işlevlerini ve konakçının sindirim sistemi mikrobiyotasının aktivitesiyle ilgili düzenleyici, metabolik ve davranışsal reaksiyonlarını optimize edebilen belirli bir kimyasal yapıya sahip sinyal molekülleri olarak da tanımlamak mümkündür (Salminen et al., 2021; Zakrzewska et al., 2022). Bir postbiyotiğin, inaktif versiyonunun postbiyotik olarak kabul edilmesi için bir probiyotikten türetilmesi gerekmez. Bununla birlikte saflaştırılmış mikrobiyal metabolitler ve aşılar postbiyotik değillerdir (Salminen et al., 2021).

Postbiyotikler kefir, kimchi, tempeh, yoğurt ve bazı turşuların yanı sıra insan bağırsağında da bulunur. Mikroorganizmanın türüne ve metabolizma ürününe bağlı olarak postbiyotiklerin etkileri prebiyotiklerde olduğu gibi çok farklıdır. Postbiyotiklerin faydaları doğrudan veya dolaylı olabilir. Doğrudan faydalar, postbiyotiklerin konakçı hücreler üzerindeki etkisinden kaynaklanır. Dolaylı faydalar arasında bağırsak kanalında asidik bir ortamın yaratılması veya demir emiliminin arttığı demir şelatlayıcı ligandların oluşumu gibi durumlar yer alır (Zakrzewska et al., 2022).

Son yıllarda postbiyotiklerin, yan etki göstermeden probiyotiklere benzer etkiye sahip bir ürün olarak öne çıkması bu iki grubun avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılmasının yapılmasına yol açmıştır. Probiyotiklerle karşılaştırıldığında, postbiyotiklerin olağanüstü avantajları vardır. Translokasyon, ilaç direnci gen iletimi ve patojenik bakteriyel enfeksiyon gibi istenmeyen yan etkiler yoktur ve kolonizasyon olmadan elde edilebilen bağırsak florasını dengeleme, bağışıklığı artırma ve fizyolojik işlevleri düzenleme rolünü oynarlar (Shi et al., 2024).

3.1. Postbiyotiklerin Etkileri

a) Yerleşik Mikrobiyotanın Düzenlenmesi

b) Bağırsak Epitel Bariyer Fonksiyonlarının Güçlendirilmesi

c) Lokal ve Sistemik Bağışıklık Tepkilerinin Düzenlenmesi

d) Sistemik Metabolik Tepkilerin Düzenlemesi

e) Sinir Sistemi Aracılığıyla Sistemik Sinyalleme

Tablo 1. *Probiyotikler, Prebiyotikler ve Postbiyotiklerin Karşılaştırılması (Al-Habsi et al., 2024; Ji et al., 2023).*

	Prebiyotik	Probiyotik	Postbiyotik
Tanım	Bağırsak bakterilerinin büyümesini veya aktivitesini yararlı bir şekilde uyaran sindirilemeyen gıda bileşenleri	Yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar	Hedef konakçıya sağlık açısından yarar sağlayan cansız mikroorganizmaların ve/veya bunların bileşenlerinin bir preparatı
Kaynak	Sindirilemeyen ancak seçici olarak fermente edilebilen bileşenler: Tipik olarak diyet lifleri veya diğer karbonhidratlar. Örnek: İnülin, FOS ve GOS gibi.	Canlı mikroorganizmalar: Bakteriler veya mayalar Genellikle yoğurt gibi fermente gıdalar. Örnek: Lactobacillus, Bifidobacterium gibi.	Tipik olarak probiyotik bakterilerden elde edilen metabolik yan ürünler
Fonksiyon	Yararlı bakterilere, probiyotiklere destekleyici işlev ve besin sağlamak, büyümelerini ve aktivitelerini teşvik etmek	Bağırsakta kolonileşerek mikrobiyal dengeyi sağlamak, korumak ve patojenik bakteri sayısını azaltmak, postbiyotik üretimi, bağışıklık sistemi işlevini iyileştirmek, oksidatif stres kaynaklı hücresel hasarı önlemek	Mikrobiyota kompozisyonunu doğrudan etkilemese de konak sağlığı üzerinde yararlı etkiler göstermek, bağırsak sağlığını düzenlemek, bağışıklık tepkisini iyileştirmek ve antioksidan etki sağlamak
Stabilite (Kararlılık)	Genellikle stabildir. Sıcaklıktan ve mide asidinden etkilenmez.	Sıcaklık ve mide asidi gibi çevresel koşullara karşı hassastır.	Stabildir. Sıcaklığa, mide asidine veya sindirim enzimlerine duyarlı değildir.
Güvenlik	Aşırı tüketimi fermantasyonun artmasına, mide-bağırsak rahatsızlıklarına yol açabilir.	Bağışıklık sistemi zayıf vaya baskılanmış kişilerde enfeksiyonlara neden olabilir.	Genellikle güvenlidir, ancak büyük miktarların etkileri iyi bilinmemektedir.
Örnekler	Sarımsak, soğan, kuşkonmaz, yer elması, muz, hindiba kökü, yulaf ezmesi baklagiller ve tam tahıllar gibi besinler	Yoğurt, kefir, lahana turşusu vb. fermente gıdalar, bazı takviyeler, yakult, miso çorbası, bazı peynirler, kombucha, kimchi ve ekşi mayalı ekmek	Bütirat gibi KZYA'lar, bazı bakteri hücre bileşenleri veya peptitler

3.2. Postbiyotiklerin Sınıflandırılması

Postbiyotikler, farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Örneğin mikrobiyota tarafından üretilen metabolitler olarak KZYA'lar, ekzopolisakkaritler, hücre duvarı parçaları, enzimler/proteinler ve diğer metabolitler olarak sınıfandırılabilirler. Ya da yapısal olarak peptitler, teikoik asitler ve plazmalojenler gibi sınıflandırılabilirler. Ayrıca element bileşimlerine göre karbonhidratlar (teikoik asitler ve galaktoz açısından zengin polisakkaritler), proteinler (p40, p75 molekülü, laktocepin), lipitler (bütirat, asetat, propionat, laktat, dimetil asetil türevi plazmalojen), vitaminler (B grubu vitaminleri), organik asitler (3-fenillaktik asit) olarak sınıflandırılabilirler. Fizyolojik işlevlerine göre ise antiobezojenik, antioksidan, antiinflamatuar, hipokolesterolemik ve immünomodülatör özellikler gösteren antiproliferatif postbiyotiklerler olarak sınıflandırılabilirler (Thorakkattu et al., 2022).

3.2.1. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

KZYA'lar, gastrointestinal kanalda bulunan bakterilerden gelen fermantasyon ürünleridir (Rautiola, 2013). Özellikle bitki polisakkaritlerinden fermantasyon yoluyla bağırsak bakterileri tarafından üretilirler (Thorakkattu et al., 2022). KZYA'lar, karbon atomlarına bağlı diğer fonksiyonel gruplara sahip karboksilik asitlerdir. Üretilen KZYA miktarı, fermantasyon yeri, diyet, gastrointestinal kanalda geçirilen süre ve mevcut bakterilerin bileşimi gibi farklı faktörlere bağlıdır. KZYA'ların çoğu kolonda emilse de %10 ila %20'si dışkıyla atılır (Rautiola, 2013).

Metabolik aktivitenin bir sonucu olarak üretilen birkaç KZYA türü vardır; bunlara asetik, propiyonik, bütirik ve laktik asitler dahildir (Rautiola, 2013) FOS'lar ve inülin gibi prebiyotikler, özellikle asetat, propiyonat ve bütirat olmak üzere KZYA'ları üretmek için fermente edilir (Thorakkattu et al., 2022). KZYA'lar bağırsak sağlığı için önemlidir çünkü kolonositleri besler, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü iyileştirir ve immünolojik tepkileri kontrol eder. Antiinflamatuar özelliklerine ek olarak, gastrointestinal sorunları ve çeşitli metabolik rahatsızlıkları önlemeye de yardımcı olurlar (Zhou et al., 2024). Bütiratın, insan kolon karsinomu hücrelerinin büyümesini engellemenin ve apoptozunu başlatmanın yanı sıra antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. İnflamatuar bağışıklık hücrelerinin aktivitesini düzenleyebilir ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabilirler. Bu antiinflamatuar etki, kronik inflamasyona karşı koruma sağlaması ve bağırsağın iyi çalışma düzeninde kalması için kritik öneme sahiptir. Bütirat, bağırsak epitelini yenilemeye yardımcı olduğu ve ayrıca histon deasetilazları yetersiz bir şekilde inhibe ederek gen ifadesini modüle edebildiği için enterositler ve gastrointestinal kanaldaki konak hücreler için tercih edilen enerji kaynağıdır. Bağırsak mukoza zarının onarımı, otonom sinir sisteminin uyarılması ve gastrointestinal kanal ile ilişkili hormonların üretimi gibi birçok hücresel süreçte rol oynar (Rautiola,

2013; Zhou et al., 2024; Żółkiewicz et al., 2020). Bütiratın rektal uygulaması, ülseratif kolitli hastaların kalın bağırsağındaki inflamatuar durumda plasebo alan hastalara göre önemli bir gerilemeye neden olmuştur (Lührs et al., 2002). Bir fare modeli çalışmasında, önemli miktarda bütirat üreten Roseburia intestinalis ile bağırsak kolonizasyonunun, aterogenezi inhibe ettiği ve aorttaki inflamatuar belirteçlerde önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (Kasahara et al., 2018). Bir diğer yağ asidi tuzu olan asetat açısından zengin bir diyet kullanımının, bir fare modelinde enterohemorajik E.coli O157:H7 enfeksiyonuna karşı direnci önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir. Bu durumun muhtemelen asetatın bağırsak bariyerindeki sızdırmazlık özelliklerinin bir sonucu olduğu ve bunun da ölümcül toksinlerin genel dolaşıma girmesini önlediği şeklinde yorumlanmıştır (Fukuda et al., 2012).

KZYA'lar insan enerji metabolizmasının çeşitli yönleri üzerinde çeşitli avantajlı etkilere sahip olabilse de altta yatan moleküler yollara ilişkin bilgimiz hala eksiktir. Sonuçların çoğu kemirgenlerde elde edildiğinden ve doğrudan insanlara uygulanamadığından, bu ikilem kısmen insan verilerinin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Sıçanlarda aşırı miktarda KZYA'nın epitel üzerinde zararlı etkileri olduğu keşfedilmiş olsa da KZYA'ların kolon epitel sağlığını ve genel olarak kolon sağlığını sürdürmek için gerekli olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Thorakkattu et al., 2022).

3.2.2. Ekzopolisakkaritler

Mikroorganizmalar büyümeleri sırasında farklı kimyasal özelliklere sahip biyopolimerler üretir. Bu biyopolimerler bakteri hücre duvarının dışına salınarak ekzopolisakkaritler adı verilen heterojen bir madde grubu oluşturabilir (Żółkiewicz et al., 2020). Ekzopolisakkaritler, çoğunlukla laktik asit bakterileri tarafından üretilen, uzun zincirli, yüksek molekül ağırlıklı polimerler olan şeker veya şeker türevlerinin dallanmış, tekrarlayan birimleridir (Thorakkattu et al., 2022). Ekzopolisakkaritler kimyasal bileşimine bağlı olarak yalnızca bir tür monosakkarit birimi içeren homopolisakkaritler (örnekler arasında selüloz, levan, curdlan, pullulan ve dekstran vb. bulunur) ve birkaç farklı monosakkaritin tekrarlayan birimlerini içeren heteropolisakkaritler (örnekler arasında ksantan, jellan, galaktan ve kefiran vb. bulunur) olarak ikiye ayrılabilir (Thorakkattu et al., 2022). Ekzopolisakkaritler olarak bilinen kompleks karbonhidratlar, probiyotik bakteriler tarafından üretilir. Prebiyotiklere benzer şekilde çalışırlar ve iyi bağırsak florasının gelişimini destekleyebilirler (Zhou et al., 2024).

Ekzopolisakkaritlerin, dendritik hücreler ve makrofajlarla etkileşime girerek ve T ve NK lenfositlerinin çoğalmasını artırabileceği ve bağışıklık tepkisini düzenleyebileceği belirtilmiştir (Żółkiewicz et al., 2020). Ayrıca bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ve aktivitesinin modülasyonunda rol oynayarak, konakçıya fayda sağlayan metabolitlerin üretimini teşvik etmektedirler. Bu

yolla ekzopolisakkaritlerin, bağırsağın bariyer fonksiyonunu iyileştirebileceği ve ayrıca immünomodülatör etkilere sahip olduğu belirtilmiştir. (Wegh et al., 2019; Zhou et al., 2024). Ekzopolisakkaritlerin ayrıca kolesterol emilimini inhibe ederek lipit metabolizması üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (Żółkiewicz et al., 2020). Gerçekten de kefiran tüketimi (Lactobacillus kefiranofaciens tarafından üretilen bir ekzopolisakkarit), bir hayvan (tavşan) modelinde ateroskleroz gelişimini geciktirmiştir (Uchida et al., n.d.). Kefiran ayrıca aşırı kolesterol tüketen sıçanlarda kan basıncındaki artışları önlemiş ve kan şekeri seviyelerini stabilize etmiştir (Maeda et al., 2004). Bu nedenle, kefiran gibi ekzopolisakkaritler kardiyovasküler hastalıkları önlemek için potansiyel adaylardır (Żółkiewicz et al., 2020).

3.2.3. Enzimler

Enzimler, biyokimyasal reaksiyonları katalize eden proteinler olarak tanımlanabilir. Enzimler, fizyolojik, biyokimyasal ve düzenleyici çeşitli işlevlere sahiptir. Enzimler, esas olarak küçük bir bakteri suşu grubundan (çoğunlukla Bacillus subtilis ve Bacillus licheniformis; çoğunlukla mantar suşları Aspergillus niger ve endüstriyel olarak Aspergillus oryzeadan) türetilmiştir (Thorakkattu et al., 2022). Mikroorganizmalar, lipitlere, proteinlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere zarar verebilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı savunma mekanizmaları geliştirmiştir (Żółkiewicz et al., 2020).

Laktaz gibi enzimler veya mikroorganizmalar tarafından üretilen antimikrobiyal proteinler sağlığa katkıda bulunabilir (Beegum & Chandran, 2024). Katalaz üreten Lactococcus Lactis'in deneysel bir fare kolon kanserinin önlenmesindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada Lactobacillus Lactis'in farelerde kimyasal olarak indüklenen kolon kanserini önlediği gösterilmiştir (De Moreno De LeBlanc et al., 2008). Bir başka çalışmada, inflamatuar bağırsak hastalığının fare modelinde, katalaz aktivitesi artmış Lactobacillus suşlarının, inflamasyonu hafifletmede aynı bakterinin SOD üreten suşlarından daha etkili olduğu gözlenmiştir (Tomusiak-Plebanek et al., 2018). Bu çalışma, Lactobacillus suşlarının antiinflamatuar aktivitesinin her suşun antioksidan enzim ekspresyon profiline bağlı olduğunu ortaya koymuştur (Żółkiewicz et al., 2020).

3.2.4. Hücre Duvarı Parçaları

Bakteriyel hücre duvarlarının birçok bileşeni arasında, parçalanma ürünleri, konak bağışıklık sistemi üzerinde immünomodülatör etkilere sahip olabilen peptidoglikanlar bulunur (Zhou et al., 2024). Lipoteikoik asitler ve teikoik asitler, Gram pozitif bakterilerin hücre duvarının birincil bileşenleridir ve Gram pozitif bir bakteride hücre duvarı kütlesinin yaklaşık %60'ını oluşturur (Thorakkattu et al., 2022).

Teikoik asitler, hem bir glikolipid aracılığıyla bakteri zarına sabitlenen lipoteikoik asitleri hem de peptidoglikana kovalent olarak bağlanan wall-teiko-

ik asitleri içerir. Teikoik asitler patofizyoloji ve antibiyotik direnci süreçlerinde önemli bir rol oynar (Brown et al., 2013). Hem teikoik hem de lipoteikoik asitler antitümör, immünomodülatör ve antioksidan özellikler dahil olmak üzere bir dizi biyoaktivite gösterir. Bu olumlu faydalara rağmen, lipoteikoik asit aşırı bir inflamatuar bağışıklık tepkisi üreten canlı organizmalar üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Bu nedenle lipoteikoik asit için daha fazla güvenlik analizi gereklidir (Lebeer et al., 2012; Thorakkattu et al., 2022). Peptidoglikanlar, teikoik asitler ve lipopolisakkaritler gibi mikrobiyal hücre duvarı bileşenleri, bağışıklık düzenleyici etkileriyle bilinmektedir. Lipoteikoik asitler, toll benzeri reseptörlerle (TLR'ler) etkileşime girerek bağışıklık sistemini aktive edebilir ve metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili bozuklukların yönetiminde terapötik veya önleyici kullanım potansiyeli gösterirler (Beegum & Chandran, 2024; Żółkiewicz et al., 2020).

3.2.5. Süpernatantlar

Bunlar, fermente ürünlerden canlı bakterilerin uzaklaştırılmasıyla elde edilen, vücutta homeostazın korunmasına yardımcı olacak organik asitler, diasetilen, karbondioksit ve bakteriyosin benzeri maddeler gibi düşük veya yüksek molekül ağırlıklı çeşitli biyoaktif bileşikler içeren sıvılardır (Beegum & Chandran, 2024). Bakteriler ve maya tarafından çevredeki sıvıya salgılanan biyolojik olarak aktif metabolitleri içeren süpernatantlar doğrudan hücre kültürlerinden elde edilebilir. Bir inkübasyon süresinden sonra mikroplar santrifüj edilir ve ardından uzaklaştırılır. Son olarak, elde edilen karışım steriliteyi sağlamak için filtrelenir (Żółkiewicz et al., 2020). Yani süpernatantlar mikrobiyal büyümeden geriye kalan metabolitleri ve büyüme ortamından emilmeyen besinleri içeren sıvılardır (Thorakkattu et al., 2022). Farklı organizmaların süpernatantları farklı aktiviteler gösterir. Bazıları, proinflamatuar tümör narkoz faktörünün salgılanmasını azaltarak bağırsak epitel hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller üzerinde antioksidan ve antiinflamatuar etki gösterir. Süpernatantların çoğu, in vivo oksidatif stresi azaltabilir ve doğrudan antitümör aktivite sağlayabilir (Beegum & Chandran, 2024). Örneğin, Lactobacillus acidophilus ve Lactobacillus casei süpernatantları antiinflamatuar ve antioksidan özelliğe sahiptir (Żółkiewicz et al., 2020).

Lactobacillus ve Bifidobacterium cinslerinin bakteri kültürlerinden elde edilen süpernatantın, enterositlere enteroinvaziv E. coli suşlarının invazyonu önleyerek antibakteriyel aktivite gösterdiği de gösterilmiştir. Bu antibakteriyel özellikler patojenik bakteri suşlarının yapışmasının reseptör bölgeleri için rekabet nedeniyle engellenmesinden kaynaklanabilmesine rağmen, süpernatantlar bağırsak ortamı, hücre bariyeri ve koruyucu genlerin ekspresyonu üzerinde de lokal bir etkiye sahip olabilir. Bu nedenle, süpernatantlar örneğin ishalin tedavisi için umut vadeden antienfeksiyöz ajanlardır (Khodaii et al., n.d.; Żółkiewicz et al., 2020). Bu arada, Lactobacillus plantarum süpernatantlarının bağırsak bariyerinin olgunlaşması ve morfolojik yapısı üzerinde olumlu bir

etkiye sahip olduğu bulunmuş ve bu süpernatantların kuzulara hayatlarının erken dönemlerinde verilmesinin, bağırsağın emilim yüzeyinde bir artış ve bağırsak patojenlerinin popülasyonunda bir azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada postbiyotik alan kuzuların jejunumunda inflamatuar belirteçlerin (IL-1β, IL-10, TNF- α) konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir (Izuddin et al., 2019; Żółkiewicz et al., 2020).

Laktik asit bakterileri tarafından üretilen süpernatantlar, organik asitler, proteinli moleküller ve yağ asitleri nedeniyle antibakteriyel etkiye sahip olabilir. Süpernatantlar güvenli bakterilerden üretildiği için yaygın antimikrobiyallere alternatif olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu ve insan sağlığı açısından güvenli kabul edilebileceği belirtilirken biyojenik aminler ve D-laktik asit hariç tutulmuştur (Thorakkattu et al., 2022).

3.2.6. Bakteriyel Lizatlar

Bakteriyel lizatlar, iç bileşenlerini serbest bırakan ve konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyebilen inaktif veya ölü mikrobiyal hücrelerdir (Beegum & Chandran, 2024). Parçalanmış ve bağışıklık sisteminin enfeksiyonları tanımasını ve onlarla savaşmasını teşvik etmeyi amaçlayan bakteri hücrelerinden üretilirler. Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin kimyasal veya fiziksel olarak parçalanmasıyla elde edilirler (Thorakkattu et al., 2022; Żółkiewicz et al., 2020).

Klinik kullanımları bağırsak-akciğer ekseni kavramına, yani bağırsağın bağışıklık sistemi ile solunum sistemi arasındaki işlevsel bağlantıya dayanmaktadır (Żółkiewicz et al., 2020) Çalışmalar, özellikle oral yoldan uygulanan liyofilize bakteriyel lizatların ince bağırsaktaki Peyer yamalarına ulaştığını, burada dentrik hücreleri uyardığını ve daha sonra T ve B lenfositleri aktive ettiğini göstermiştir. Olgun lenfositlerin daha sonra solunum yolunun mukoza zarına göç ettiği, doğuştan gelen bağışıklık sistemini uyardığı ve IgA salgılanmasını teşvik ettiği belirtilmiştir (Kearney et al., 2015; Żółkiewicz et al., 2020). Gerçekten de bakteriyel lizat kullanımının güvenliği, çocuklarda tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar üzerinde yapılan birçok klinik çalışma sırasında doğrulanmıştır (Schaad et al., 2002; Żółkiewicz et al., 2020). Benzer şekilde, 2020 tarihli bir sistematik inceleme, bakteriyel lizat ek tedavisinin çocuklarda hırıltılı solunum ataklarının ve astım alevlenmelerinin sıklığını azaltmadaki etkinliğini kanıtlamıştır (de Boer et al., 2020). Bakteriyel lizatların, enfeksiyonun önlenmesinde, çocuklarda astım alevlenme atakları ve yetişkinlerde kronik obstrüktif akciğer hastalığının azaltılmasında gözlenen olumlu etkilerin tek nedeni olmasa da bir nedeni olduğu vurgulanmıştır (Żółkiewicz et al., 2020).

3.2.7. Diğer Metabolitler

Bağırsak mikrobiyotası, vitaminler, fenolik türevli metabolitler ve aroma-

tik aminoasitler dahil olmak üzere bir dizi molekül üretir. Yüksek biyoyararlanım, antioksidan özellikler ve sinyalleme özellikleri nedeniyle, bu maddeler konak-mikrobiyom çaprazlamasına önemli katkıda bulunan maddeler olarak kabul edilir (Żółkiewicz et al., 2020). Bakteriler tarafından üretilen diğer metabolitler arasında vitaminler, aromatik amino asitler ve fenolik türevli metabolitler bulunur. Bağırsak mikrobiyomları, B12, B2, B6, B9 ve K vitamini (menakinon olarak da bilinir) dahil olmak üzere B grubu vitaminlerini de novo sentezleme yeteneğine sahiptir (Thorakkattu et al., 2022). Birkaç bakteri suşunun B12 vitaminini de novo sentezlediği gösterilmiştir. Yoğurt matrisine Lactobacillus acidophilus takviyesi, yükselmiş B12 vitamini ve folat serum seviyeleri ve azalmış anemi prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (Żółkiewicz et al., 2020).

Bağırsak mikrobiyomları, beyin, böbrek ve kardiyovasküler sistemlerde biyoaktif moleküller olarak hareket eden aromatik amino asitlerin üretimi ve metabolizmasında yer alır. Gıda proteinlerinden elde edilen biyoaktif peptitlerin immünomodülatör ve antitümör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Thorakkattu et al., 2022).

Yerinde üretilen bakteriyel foliatın kolonda emilebileceği ve konak dokularına dahil edilebileceği gösterilmiştir. Folat, DNA sentezinde, onarımında ve metilasyonunda önemli bir rol oynar ve ayrıca bir antioksidan ajan olarak kabul edilir. Bu nedenle, bağırsakta üretilen folat sistemik işlev gösterebilir. Zorunlu folat gıda takviyesi olan ülkelerin vatandaşlarının, kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük felç riski taşıdığı bildirilmiştir (Hsu et al., 2018; Żółkiewicz et al., 2020).

Bir diğer metabolit olan K vitamini, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi için gerekli bir yardımcı faktördür. İnsan bağırsağındaki K vitamini konsantrasyonu mikrobiyom yapısıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak, inflamasyon biyobelirteçlerinin (IL-6 ve TNF-α) değişmesine neden olmamıştır (Karl et al., 2017).

3.3. Postbiyotiklerin Sağlığa Etkileri

Postbiyotiklerin sağlığa etkileri ile ilgili mekanizmalar tam olarak netlik kazanmamıştır ve karmaşık etkilerini bütünüyle anlamak için şu anda yeterli veri yoktur. Fakat mevcut çalışmalarda postbiyotiklerin, antiinflamatuar, immünomodülatör, antimikrobiyal, antitümör, antioksidan gibi özelliklere sahip olabileceği bildirilmiştir. Bu özelliklerin mikrobiyota homeostazını, fizyolojik, immünolojik ve metabolik reaksiyonları olumlu etkileyebileceği belirtilmiştir (Żółkiewicz et al., 2020).

3.3.1. Antiinflamatuar Etkileri

İnflamasyon, bir organizmanın enfeksiyona veya inflamatuar bağırsak hastalığı, ateroskleroz, kronik inflamasyon gibi inflamatuar bozukluklara karşı ilk tepkisi olarak kabul edilir. Postbiyotikler, proinflamatuar genlerin trans-

kripsiyonunu ve ilgili proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek inflamatuar yolları etkiler (Beegum & Chandran, 2024).

Belirli Gram pozitif bakterilerden elde edilen ürünler, TLR 2 gibi sinyal yollarını aktive ederek antiinflamatuar durumlara yol açabilir ve bakteriyel invazyona karşı transepitelyal direnci artırabilir. KZYA'lar, inflamasyonu azaltmada ve kötü huylu hücre büyümesini engellemede özellikle etkilidir ve bu da onları inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolorektal kanser tedavisinde terapötik olarak değerli hale getirir. Ek olarak, amino asitler, bakteriyosinler, KZYA'lar ve vitaminler de dahil olmak üzere postbiyotik metabolitler, insan bağırsağında antiinflamatuar fonksiyonların teşvik edilmesine ve geliştirilmesine katkıda bulunur (Beegum & Chandran, 2024; Malashree et al., 2019). Lactobacillus paracasei'den türetilen postbiyotiklerin alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) üzerindeki profilaktik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, bulgular, farelerde, uygulamanın kilo alımında yavaşlama, epididimal beyaz yağda hipertrofinin ve insülin direncinin baskılanması, kan lipit metabolizmasıyla ilişkili serum biyokimyasal belirteçlerinde iyileşme ve hepatik steatoz ve karaciğer inflamasyonunda azalma ile sonuçlandığını göstermektedir (Al-Habsi et al., 2024). 2021 yılında, Neyrinck ve arkadaşları, Lactobacillus bulgaricus ve S. thermophilus suşlarının, inflamatuar bozukluk koliti olan farelerin sindirim sistemi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu kanıtlamıştır. Postbiyotikler, hastalığın ilerlemesini azaltmakla birlikte inflamasyonu da azaltmıştır. Sonuçlar, 30 gün boyunca günlük olarak FOS'larla kombinasyon halinde Bifidobacterium lactis uygulanan 27 Tip 2 Diyabet hastasında IFN-γ seviyeleri düşerken gastrointestinal rahatsızlığın azaldığını göstermiştir (Neyrinck et al., 2021). Yine bir başka çalışmada Bifidobacterium longum, tam hücreli bir postbiyotik olarak kullanıldığında, antioksidasyon, antiinflamatuar ve bakteriyel kolonizasyonun inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli bariyer koruma özellikleri göstermiştir (Malashree et al., 2019). Bir başka çalışmada, Lactobacillus türlerinden elde edilen belirli tam hücreli postbiyotik ürünler hem in vitro hem de in vivo hayvan modellerinde, IL-6 ve TNF-α'nın down-regülasyonu ve IL-10'un up-regülasyonu gibi antiinflamatuar etkiler ve serbest radikal temizleme gibi antioksidan özellikler göstermiştir (Behzadi et al., 2022). Postbiyotiklerin bebek beslenmesindeki önemini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada ise, Lactobacillus paracasei CBA L74 fermenete edilmiş bebek formulalarının proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca bebek formulalarının kolite ve enterik patojen enfeksiyonuna (Salmonella) karşı koruma sağlayabileceği vurgulanmıştır (Zagato et al., 2014).

3.3.2. İmmünomodülatör Etkileri

Postbiyotikler, hem doğuştan hem de adaptif tepkiler dahil olmak üzere bağışıklık sistemini düzenleme, aynı zamanda bağırsak mukozal bariyer bütünlüğünü koruma ve potansiyel patojenlere karşı koyma yetenekleriyle yaygın olarak tanınır (Beegum & Chandran, 2024). Bakteriyel hücre duvarla-

rının birçok bileşeni arasında, parçalanma ürünleri, konak bağışıklık sistemi üzerinde immünomodülatör etkilere sahip olabilen peptidoglikanlar bulunur (Zhou et al., 2024). İn vitro çalışmalar, Lactobacillus casei ve Bacillus coagulans gibi suşlardan elde edilen hücre içi içeriklerin ve hücresel fraksiyonların antioksidan özelliklerini vurgulamıştır (Ma et al., 2023).

Antiinflamatuar özelliklerine ek olarak KZYA'lar bağırsak sağlığı için de önemlidir. Çünkü kolonositleri besler, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü iyileştirip korur ve bu yolla immünolojik tepkileri kontrol eder (Zhou et al., 2024). İnsan monosit hücresi (THP-1) üzerinde yapılan bir çalışmada, Lactobasillus plantarum suşunun ürettiği lipoteikoik asit, Shigella flexneri peptidoglikan (flexPGN) tarafından indüklenen proinflamatuvar sinyali zayıflatmıştır. Bu çalışma ile postbiyotiklerin metabolit yan ürünlerinden biri olan lipoteikoik asitin immünomodülasyon etkisi görülmüştür (Kim et al., 2011). Lactobacilli spp.'den türeyen postbiyotiklerin, Th-1 ile ilişkili sitokin seviyelerini artırması ve Th-2 ile ilişkili sitokinleri azaltması nedeniyle immünomodülasyon etkisinin olabileceği görülmüştür. İmmünomodülasyon yanıtı, Lactobacillus suşlarına göre farklılık göstermiştir. Bu nedenle, immünomodülasyon yanıtının suşa bağlı olduğu da ayrıca belirtilmiştir (Sak & Soykut, 2021).

3.3.3. Antimikrobiyal Etkileri

En yaygın olarak tartışılan antimikrobiyal peptitler arasında bakteriyosinler bulunur. Bakteriyosinlerin, bakteri üremesine karşı hedeflenen geniş spektrumlu inhibitör etkilerinden dolayı, ilaç dirençli patojenik organizmalarla mücadelede yeni nesil antimikrobiyaller olarak terapötik potansiyeli vurgulanmaktadır (Beegum & Chandran, 2024). Teikoik asit glikopolimerlerinin, bağışıklık tepkisi ve antimikrobiyal dirençte rol oynayan Gram pozitif bakteri hücre duvarlarının temel bileşenleri olduğu düşünülürse bu postbiyotiklerin de antimikrobiyal özellik gösterebileceği ihtimalini akla getirmektedir (Beegum & Chandran, 2024; Żółkiewicz et al., 2020). Yapılan bir çalışmada fermente edilmiş Durian meyvesinden izole edilen Lactobacillus suşları tarafından üretilen bazı ekzopolisakkaritlerin antimikrobiyal ve antioksidan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Khalil et al., 2018).

Laktaz gibi enzimlerin veya mikroorganizmalar tarafından üretilen antimikrobiyal proteinlerin de sağlığa katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Beegum & Chandran, 2024). Laktik asit bakterileri tarafından üretilen süpernatantlar, organik asitler, proteinli moleküller ve yağ asitleri nedeniyle antibakteriyel etkiye sahip olabilir. Bu süpernatantların (güvenli bakterilerden üretildiği için) yaygın antimikrobiyallere alternatif olarak kullanılma potansiyeline sahip olabileceği vurgulanmıştır (Thorakkattu et al., 2022) 2024 yılında Cirat ve arkadaşları, Lactobacillus suşlarının bakterisidal aktivitesini laktik asit ve salgılanan bakteriyosinlerin sinerjik etkisine bağlayarak bu mekanizmayı göstermiştir (Cirat et al., 2024). Ek olarak, Pan ve arkadaşları, 2022'de kapsamlı

bir araştırmadan sonra, Lactobacillus paracasei CCFM1224'ten türetilen postbiyotiklerin, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve karaciğerdeki metabolik süreçleri etkileyerek alkolsüz yağlı karaciğer hastalığını etkili bir şekilde önlediğini belirtmişlerdir (Pan et al., 2022).

3.3.4. Antitümör ve Antioksiadan Etkileri

İnflamasyon, kanserojenezle ayrılmaz bir şekilde bağlantılı olduğundan, inflamasyonu engelleyen herhangi bir madde aynı zamanda antitümör potansiyele sahip olabilir. Gerçekten de KZYA propionatının (Propionibacterium freudenreichii tarafından üretilir) mide kanseri hücrelerinde seçici olarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir. KZYA'ların ayrıca epigenetik modifikasyonlar yoluyla onkogenlerin ve baskılayıcı genlerin düzenlenmesini etkileyeceği belirtilmiştir L. rhamnosus GG süpernatantı ZO-1 ekspresyonunu (hücreler arasındaki sıkı bağlantıların doğru yapısından ve hücre yapışmasından sorumlu) artırmış ve MMP-9 ekspresyonunu (hücreler arası matrisin parçalanmasına yardımcı olan model) azaltmıştır (Cousin et al., 2012; Escamilla et al., 2012; Żółkiewicz et al., 2020). Süpernatantların çoğunun, in vivo oksidatif stresi azaltabileceği ve doğrudan antitümör aktivite sağlayabileceği vurgulanmıştır (Beegum & Chandran, 2024). Bunlara ilave olarak, gıda proteinlerinden elde edilen biyoaktif peptitlerin de immünomodülatör ve antitümör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Thorakkattu et al., 2022).

Özellikle glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve NADH-oksidaz gibi antioksidan enzimler, ROS ile mücadelede önemli roller oynar (Żółkiewicz et al., 2020). Bir araştırmada L. fermentum'un iki suşunun yüksek GPx içeriğine sahip olduğu ve güçlü antioksidan özelliklere sahip oldukları belgelenmiştir (Kullisaar et al., n.d.). Bir in vivo çalışmada, Izuddin ve arkadaşları kuzular için L. plantarum suşu diyet postbiyotiklerini kullanmış ve postbiyotik grupta serum ve rumen bariyer fonksiyonunda iyileştirilmiş antioksidan aktivite bildirmişlerdir. Ek olarak, besinsel postbiyotikler serumdaki antioksidan aktiviteyi iyileştirmiş ve ruminal sıvı serum lipid peroksidasyonunu azaltırken karaciğerdeki antioksidan enzimler, rumen bariyer fonksiyonunu artırmıştır (Izuddin et al., 2020). Lactobacillus plantarum'un bir antioksidan olarak gücü, esas olarak hidrojen peroksit direncine ve hidroksil, süperoksit ve DDPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) serbest radikallerine karşı güçlü süpürücü aktivitesine bağlıdır (Al-Habsi et al., 2024).

3.3.5. Yara İyileştirici ve Kozmetik Etkileri

Oksitosin, doğum sırasında uterus kasılmalarını uyarmada, davranışı düzenlemede ve duygusal bir bağ oluşturmada baskın bir rol oynayan çok yönlü bir nöropeptittir. Ek olarak, oksitosin yara iyileşmesini uyarabilir ve hızlandırabilir. Lactobacillus reuteri'nin sonikasyonuyla elde edilen bakteriyel lizatların uygulanması, hipotalamik periventriküler çekirdeklerdeki oksitosin üreten hücrelerin sayısını artırarak hayvan modellerinde kan serumunda yükseltil-

miş bir oksitosin konsantrasyonuyla sonuçlanmıştır. Hem hayvan hem de insan modellerinde L. reuteri probiyotiklerinin uygulanmasıyla karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir. Bu da bakteriyel lizatların kullanımının tatmin edici sonuçlar elde etmek için yeterli olduğunu ve önemli ölçüde iyileştirilmiş bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir (Varian et al., 2017; Żółkiewicz et al., 2020).

Postbiyotikler, kremler gibi topikal formülasyonlara dahil edilerek veya oral uygulama için kapsüllenerek de uygulanır. Araştırmalar, Lactobacillus fermentum ATCC9338, Lactobacillus reuteri ATCC 23272 ve Bacillus subtilis'ten elde edilen postbiyotik bileşenleri içeren kremlerin yara iyileşmesini hızlandırabileceğini göstermiştir. Ek olarak, postbiyotiklerin UV korumasını artırdığı ve cilt hücrelerinin yaşlanma sürecini geciktirdiği bulunmuştur. Lactococcus lactis suşu H61'den ısıyla öldürülmüş hücrelerin oral yoldan alınmasının, mevsimsel değişikliklerden kaynaklanan dehidratasyonu azaltma ve iç ön kollardaki cilt elastikiyetini artırma gibi cilt özelliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Beegum & Chandran, 2024).

SONUÇ

Kapsamlı araştırmalar ve klinik kanıtlar, probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve postbiyotiklerin bağırsak mikrobiyota homeostazını geri kazandırma ve çeşitli hastalıkları tedavi etme mekanizmalarını ve etkinliğini göstermiştir (Ji et al., 2023). Güncel verilere göre, bu tür postbiyotikler immünomodülatör, anti-inflamatuar, antioksidan ve kanser karşıtı özellikler de dahil olmak üzere çok yönlü etkilere sahiptir. Bu özelliklerden bazıları klinik kullanımda bile bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda probiyotikler ve postbiyotikler arasındaki sınır belirsizdir, çünkü sonuçlar üzerindeki etkileri genellikle ayrı ayrı değerlendirilmez. Postbiyotiklerin rolüne dair kesin kanıtlar, doğrudan uygulamalara ve daha hızlı yanıtlara dayalı kullanımlarına yönelik yeni yaklaşımların önünü açabilir. Bu metabolitlerin biyolojik aktiviteleri üzerine daha fazla araştırmanın, postbiyotikler için tıpta ve ötesinde yeni kullanımlar ortaya çıkarması beklenmektedir (Kango & Nath, 2024; Żółkiewicz et al., 2020).

KAYNAKLAR

Al-Habsi, N., Al-Khalili, M., Haque, S. A., Elias, M., Olqi, N. Al, & Al Uraimi, T. (2024). Health Benefits of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Postbiotics. In *Nutrients* (Vol. 16, Issue 22). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/nu16223955

Beegum, F., & Chandran, A. (2024). Postbiotics: A developing notion to application. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*, *8*(9S), 148–153. https://doi.org/10.33545/26174693.2024.v8.i9sb.2076

Behzadi, P., Sameer, A. S., Nissar, S., Banday, M. Z., Gajdács, M., García-Perdomo, H. A., Akhtar, K., Pinheiro, M., Magnusson, P., Sarshar, M., & Ambrosi, C. (2022). The Interleukin-1 (IL-1) Superfamily Cytokines and Their Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2022). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2022/2054431

Brown, S., Santa Maria, J. P., & Walker, S. (2013). Wall teichoic acids of gram-positive bacteria. *Annual Review of Microbiology*, *67*, 313–336. https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092412-155620

Cirat, R., Capozzi, V., Benmechernene, Z., Spano, G., Grieco, F., & Fragasso, M. (2024). LAB Antagonistic Activities and Their Significance in Food Biotechnology: Molecular Mechanisms, Food Targets, and Other Related Traits of Interest. In *Fermentation* (Vol. 10, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/fermentation10040222

Cousin, F. J., Jouan-Lanhouet, S., Dimanche-Boitrel, M. T., Corcos, L., & Jan, G. (2012). Milk fermented by propionibacterium freudenreichii induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PLoS ONE*, *7*(3). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031892

de Boer, G. M., Żółkiewicz, J., Strzelec, K. P., Ruszczyński, M., Hendriks, R. W., Braunstahl, G. J., Feleszko, W., & Tramper-Stranders, G. A. (2020). Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. In *European Respiratory Review* (Vol. 29, Issue 158, pp. 1–13). European Respiratory Society. https://doi.org/10.1183/16000617.0175-2019

De Moreno De LeBlanc, A., LeBlanc, J. G., Perdigón, G., Miyoshi, A., Langella, P., Azevedo, V., & Sesma, F. (2008). Oral administration of a catalase-producing Lactococcus lactis can prevent a chemically induced colon cancer in mice. *Journal of Medical Microbiology*, *57*(1), 100–105. https://doi.org/10.1099/jmm.0.47403-0

Escamilla, J., Lane, M. A., & Maitin, V. (2012). Cell-free supernatants from probiotic lactobacillus casei and lactobacillus rhamnosus GG decrease colon cancer cell invasion in vitro. *Nutrition and Cancer*, *64*(6), 871–878. https://doi.org/10.1080/01635581.2012.700758

Fukuda, S., Toh, H., Taylor, T. D., Ohno, H., & Hattori, M. (2012). Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. *Gut Microbes*, *3*(5), 449–454. https://doi.org/10.4161/

gmic.21214

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 14, Issue 8, pp. 491–502). Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *11*(8), 506–514. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66

Hsu, C. Y., Chiu, S. W., Hong, K. S., Saver, J. L., Wu, Y. L., Lee, J. Der, Lee, M., & Ovbiagele, B. (2018). Folic acid in stroke prevention in countries without mandatory folic acid food fortification: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Stroke*, *20*(1), 99–109. https://doi.org/10.5853/jos.2017.01522

Huang, Y. H., Tain, Y. L., & Hsu, C. N. (2022). Maternal Supplementation of Probiotics, Prebiotics or Postbiotics to Prevent Offspring Metabolic Syndrome: The Gap between Preclinical Results and Clinical Translation. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 17). MDPI. https://doi.org/10.3390/ijms231710173

Izuddin, W. I., Humam, A. M., Loh, T. C., Foo, H. L., & Samsudin, A. A. (2020). Dietary postbiotic lactobacillus plantarum improves serum and ruminal antioxidant activity and upregulates hepatic antioxidant enzymes and ruminal barrier function in post-weaning lambs. *Antioxidants*, *9*(3). https://doi.org/10.3390/antiox9030250

Izuddin, W. I., Loh, T. C., Foo, H. L., Samsudin, A. A., & Humam, A. M. (2019). Postbiotic L. plantarum RG14 improves ruminal epithelium growth, immune status and upregulates the intestinal barrier function in post-weaning lambs. *Scientific Reports*, *9*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-019-46076-0

Ji, J., Jin, W., Liu, S. J., Jiao, Z., & Li, X. (2023). Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. In *MedComm* (Vol. 4, Issue 6). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/mco2.420

Kango, N., & Nath, S. (2024). Prebiotics, Probiotics and Postbiotics: The Changing Paradigm of Functional Foods. In *Journal of Dietary Supplements* (Vol. 21, Issue 5, pp. 709–735). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.1080/19390211.2024.2363199

Karl, J. P., Meydani, M., Barnett, J. B., Vanegas, S. M., Barger, K., Fu, X., Goldin, B., Kane, A., Rasmussen, H., Vangay, P., Knights, D., Jonnalagadda, S. S., Saltzman, E., Roberts, S. B., Meydani, S. N., & Booth, S. L. (2017). Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota compo-

sition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr*, *106*, 1052–1061. https://doi.org/10.3945/ajcn

Kasahara, K., Krautkramer, K. A., Org, E., Romano, K. A., Kerby, R. L., Vivas, E. I., Mehrabian, M., Denu, J. M., Bäckhed, F., Lusis, A. J., & Rey, F. E. (2018). Interactions between Roseburia intestinalis and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nature Microbiology*, *3*(12), 1461–1471. https://doi.org/10.1038/s41564-018-0272-x

Kearney, S. C., Dziekiewicz, M., & Feleszko, W. (2015). Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. In *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* (Vol. 114, Issue 5, pp. 364–369). American College of Allergy, Asthma and Immunology. https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.02.008

Khalil, E. S., Manap, M. Y. A., Mustafa, S., Alhelli, A. M., & Shokryazdan, P. (2018). Probiotic properties of exopolysaccharide-producing lactobacillus strains isolated from tempoyak. *Molecules*, *23*(2). https://doi.org/10.3390/molecules23020398

Khodaii, Z., Mohammad, S., Ghaderian, H., Mehrabani, M., & 1, N. (n.d.). *I IJ JM MC CM M Probiotic Bacteria and their Supernatants Protect Enterocyte Cell Lines from Enteroinvasive Escherichia coli (EIEC) Invasion*.

Kullisaar, T., Zilmer, M., Mikelsaar, M., Vihalemm, T., Annuk, H., Kairane, C., & Kilk, A. (n.d.). *Two antioxidative lactobacilli strains as promising probiotics*. www.elsevier.com/locate/ijfoodmicro

Lebeer, S., Claes, I., Tytgat, H. L. P., Verhoeven, T. L. A., Marien, E., von Ossowski, I., Reunanen, J., Palva, A., de Vos, W. M., De Keersmaecker, S. C. J., & Vanderleyden, J. (2012). Functional analysis of lactobacillus rhamnosus GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells. *Applied and Environmental Microbiology*, *78*(1), 185–193. https://doi.org/10.1128/AEM.06192-11

Lührs, H., Gerke, T., Müller, J. G., Melcher, R., Schauber, J., Boxberger, F., Scheppach, W., & Menzel, T. (2002). Butyrate inhibits NF-κB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *37*(4), 458–466. https://doi.org/10.1080/003655202317316105

Ma, L., Tu, H., & Chen, T. (2023). Postbiotics in Human Health: A Narrative Review. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 2). MDPI. https://doi.org/10.3390/nu15020291

Maeda, H., Zhu, X., Omura, K., Suzuki, S., & Kitamura, S. (2004). Effects of an exopolysaccharide (kefiran) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation. In *BioFactors* (Vol. 22). IOS Press.

Malashree, L., Angadi, V., Yadav, K. S., & Prabha, R. (2019). "Postbiotics" - One Step Ahead of Probiotics. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, *8*(01), 2049–2053. https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.801.214

Neyrinck, A. M., Rodriguez, J., Taminiau, B., Amadieu, C., Herpin, F., Allaert, F. A., Cani, P. D., Daube, G., Bindels, L. B., & Delzenne, N. M. (2021). Improvement of gastrointestinal discomfort and inflammatory status by a synbiotic in midd-

le-aged adults: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, *11*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-020-80947-1

Pan, Z., Mao, B., Zhang, Q., Tang, X., Yang, B., Zhao, J., Cui, S., & Zhang, H. (2022). Postbiotics Prepared Using Lactobacillus paracasei CCFM1224 Prevent Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating the Gut Microbiota and Liver Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(21). https://doi.org/10.3390/ijms232113522

Rautiola, E. (2013). *Short chain fatty acid production by probiotic organisms in the Short chain fatty acid production by probiotic organisms in the gastrointestinal tract gastrointestinal tract*. https://commons.emich.edu/honors/328

Sak, D., & Soykut, G. (2021). *Biyotikler Ailesinin Yeni Üyesi Postbiyotikler*.

Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 9, pp. 649–667). Nature Research. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6

Schaad, U. B., Mütterlein, R., & Goffin, H. (2002). Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: A double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*, *122*(6), 2042–2049. https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2042

Shi, J., Wang, Y., Cheng, L., Wang, J., & Raghavan, V. (2024). Gut microbiome modulation by probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics: a novel strategy in food allergy prevention and treatment. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 64, Issue 17, pp. 5984–6000). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2160962

Thorakkattu, P., Khanashyam, A. C., Shah, K., Babu, K. S., Mundanat, A. S., Deliephan, A., Deokar, G. S., Santivarangkna, C., & Nirmal, N. P. (2022). Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. In *Foods* (Vol. 11, Issue 19). MDPI. https://doi.org/10.3390/foods11193094

Tomusiak-Plebanek, A., Heczko, P., Skowron, B., Baranowska, A., Okoń, K., Thor, P. J., & Strus, M. (2018). Lactobacilli with superoxide dismutase-like or catalase activity are more effective in alleviating inflammation in an inflammatory bowel disease mouse model. *Drug Design, Development and Therapy*, *12*, 3221–3233. https://doi.org/10.2147/DDDT.S164559

Tsai, Y. L., Lin, T. L., Chang, C. J., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., & Lai, H. C. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. In *Journal of Biomedical Science* (Vol. 26, Issue 1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6

Uchida, M., Ishii, I., Inoue, C., Akisato, Y., Watanabe, K., Hosoyama, S., Toida, T., Ariyoshi, N., & Kitada, M. (n.d.). *Kefiran Reduces Atherosclerosis in Rabbits Fed a High Cholesterol Diet*.

Varian, B. J., Poutahidis, T., DiBenedictis, B. T., Levkovich, T., Ibrahim, Y., Didyk, E., Shikhman, L., Cheung, H. K., Hardas, A., Ricciardi, C. E., Kolandaivelu, K., Veenema, A. H., Alm, E. J., & Erdman, S. E. (2017). Microbial lysate upregulates host oxytocin. *Brain, Behavior, and Immunity*, *61*, 36–49. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.002

Wegh, C. A. M., Geerlings, S. Y., Knol, J., Roeselers, G., & Belzer, C. (2019). Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 19). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms20194673

Zagato, E., Mileti, E., Massimiliano, L., Fasano, F., Budelli, A., Penna, G., & Rescigno, M. (2014). Lactobacillus paracasei CBA l74 metabolic products and fermented milk for infant formula have anti-inflammatory activity on dendritic cells in Vitro and protective effects against colitis and an enteric pathogen in Vivo. *PLoS ONE*, *9*(2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087615

Zakrzewska, Z., Zawartka, A., Schab, M., Martyniak, A., Skoczeń, S., Tomasik, P. J., & Wędrychowicz, A. (2022). Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia. In *Microorganisms* (Vol. 10, Issue 7). MDPI. https://doi.org/10.3390/microorganisms10071330

Zang, T., Han, L., Lu, Z., Tan, L., Liang, D., Shen, X., Liao, X., Liu, Y., Ren, H., & Sun, J. (2024). The History and Prediction of Prebiotics and Postbiotics: A Patent Analysis. *Nutrients*, *16*(3). https://doi.org/10.3390/nu16030380

Zhou, P., Chen, C., Patil, S., & Dong, S. (2024). Unveiling the therapeutic symphony of probiotics, prebiotics, and postbiotics in gut-immune harmony. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 11). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1355542

Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., & Feleszko, W. (2020). Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 8, pp. 1–17). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/nu12082189

BÖLÜM 3

METEORİN BENZERİ PROTEİN

(METRNL)

Birgül Kural[1]

Meltem Arıkan Malkoç[2]

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

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu,61080, Trabzon,Türkiye,meltemmalkoc69@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8652-941X

1. GİRİŞ

Meteorin benzeri protein, nörotrofik faktör olan meteorin ile %40 homoloji gösterdiğinden dolayı başlangıçta meteorin (metrn) benzeri olarak adlandırılmıştır(Dong vd., 2024; Chen vd., 2023; Wang vd., 2023).Ancak şimdi literatürlerde çok fazla sayıda isimle anılmaktadır: Meteorinbenzeri, meteorin-β, Metrn-β, interlökin (IL)-39, IL-41, subfatin vekometingibi (Miao vd., 2024). Bu derleme için, tüm isimleri üzerinden literatür taramaları yapılmış olup, meteorin benzeri protein adının kısaltması olan Metrnl kullanılarak bilgiler verilecektir.

Metrnl ~28 kD'lik bir proteindir (Wang vd., 2023). Kemirgenlerin ve insanların deri altı beyaz yağ dokusunda, karaciğerde, dalakta, kasta, kalpte, timüste, ön beyinde, orta beyinde, arka beyinde, büyük omentum yağ dokusunda, deri altı yağ dokusunda, perivasküler yağ dokusunda ve kürek kemikleri arası yağ dokusunda yüksek ekspresyon ve kahverengi yağ dokusunda ise düşük ekspresyon gösterir. Ayrıca,bariyer dokularda (deri ve mukoza zarı), fibroblastlarda, proliferatif kondrositlerde ve osteoblastlarda yüksek eskpresyon gösterir (Shi vd., 2024).Metrnl, egzersiz sırasında iskelet kasında ve soğuğa maruziyet sırasında beyaz yağ dokusunda indüklenir (Jung vd., 2018).

Dolaşımdaki metrnl'in esas olarak endotel kaynaklıdır (Dong vd, 2024). Zheng vd., (2023)dolaşımdaki metrnl'nin yaklaşık %75'inin endotel hücrelerinden salgılandığını ifade etmişlerdir (Dong vd, 2024).Salgılanan bir protein olarak Metrnl otokrin/parakrin ve endokrin etkisiyle hücre dışı lokal ve sistemik olarak etki edebilmektedir (Miao vd., 2024).Buprotein beyin, yağ dokusu, iskelet kası, bağışıklık hücreleri, cilt, kemik ve eklem, bağırsak, kan damarı, kalp, akciğer ve hava yolu, karaciğer, böbrek, pankreas, tiroid, göz, yumurtalık ve testis dahil pek çok dokuda koruyucu etki sergiler (Miao vd., 2024). Metrnl'in anti-inflamatuar, vücut metabolizmasını iyileştirme, bağışıklığı düzenleme, yağ metabolizmasını düzenleme gibi işlevleri vardır ve otoimmün hastalık veya inflamatuvar süreçlerinde yer alır (Shi vd., 2024).Çeşitli hastalıklarda immünositokin benzeri bir rol oynar (Chen vd., 2023). Bu protein, insan yağ hücrelerinin inflamasyonunun, metabolizmasının ve farklılaşmasının bir modülatörüdür (Delfan vd., 2024). Ayrıca antifibrotik bir sitokin olabileceğini de ileri sürülmektedir (Freedman vd., 2024).

Metrnl'nin insülin duyarlılığını artırma, inflamasyonu engelleme, endotel fonksiyonunu koruma ve yağ dokusu şekillenmesi, beyaz yağ dokusunda esmerleşme süreçlerini kolaylaştırma, glukoz ve lipid metabolizması düzenlenmesi gibi yararlı etkilere sahiptir (Dong vd., 2024; Miao vd., 2024). Metrnl'nin ana görevlerinden biri hücre enerji harcamasını uyarmak olmasına rağmen immün düzenleyici işlevleri de vardır(Freedman vd., 2024).Ayrıca, yaralanma sonrası doku onarımına katılarak, hücre bölünmesini, hücre farklılaşmasını ve

hücre olgunlaşmasını teşvik eden bir sitotrofik faktör olarak etki edebilir (Shi vd., 2024).

Belirli bir dokudan salgılanan bir protein açısından, Metrnl, insülin duyarlılığı için bir adipokin, glukoz toleransını iyileştirdiği için bir miyokin, sepsise karşı bir sitokin, ülseratif kolite karşı bağırsak epitelinden türetilmiş bir faktör, kardiyak hipertrofi ve disfonksiyona karşı bir kardiyokin, alerjik astıma karşı hava yolu epitelinden türetilmiş bir faktör, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza karşı endotel kaynaklı faktör olarak özellik gösterir (Miao vd., 2024).

Özetle Metrnl, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları dahil birçok hastalık için umut vadeden terapötik bir hedef olabilir (Miao vd., 2024).

2.SENTEZİ VE YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Metrnl, fare kromozomu 11 ve insan kromozomu 17'de (17q25.3) bulunabilen *Metrnl* geni tarafından kodlanır (Dong vd, 2024). Salgılanmsı için gerekli olan 45 amino asitlik NH_2-terminal sinyal peptidi dahil 311 amino asitten oluşur. Olgun hali 266 amino asit'liktir (Miao vd., 2024; Dong vd., 2024).

Metrnl yağ hücrelerinde, endotel hücrelerinde, aktive edilmiş monositlerde ve miyositlerde yüksek ekspresyon gösterir. Ayrıca, Metrnl, homeostatik koşullar altında, esas olarak sindirim ve solunum yollarının cilt ve mukoza bölgeleri dahil olmak üzere insan 'bariyer' dokularında eksprese edilir (Dong vd, 2024; Freedman vd., 2024; Ushach vd., 2018). Metrnl beyinde bulunan meteorin ile ∼%40 amino asit benzerlik göstermesine rağmen beyinde çok düşük eksprese edilir. Metrnl'in yalnızca taban plakasında ve dorsal kök ganglionlarında ve iç kulakta bulunduğu, yetişkin sinir sisteminde belirlenemediği raporlanmıştır(Miao vd., 2024).Dong vd., (2024) merkezi sinir sistemindeki ekspresyonunun düşük olduğunu belirlemişlerdir. Beyin omurilik sıvısındaki düzeyi serumdan (yaklaşık 1.4 kat) daha yüksektir (Berghoff vd. 2021).

Metrnl bir menteşe/döngü bölgesi ile bağlanan bir CUB domain ve bir NTR domain olmak üzere iki işlevsel domainden oluştur (Shankar vd., 2024; Dong vd, 2024).CUB domaini, jöle rulosu kıvrımı topolojisine sahip on β-zincirin oluşmakta olup, ilk olarak kompleman alt birimleri C1r/C1s, deniz kestanesi epidermal büyüme faktörü ve kemik morfogenetik protein 1'de tespit edildiği bu şekilde adlandırılmıştır. CUB içeren proteinlerin biyolojik işlevleri esas olarak kompleman aktivasyonu, kalsiyum bağlanması, akson rehberliği, sinaptik işlevler, doku rejenerasyonu ve fertilizasyondur. NTR ise netrin benzeri domaindir. α-sarmal yapı ve disülfid bağı bulundurur. NTR alanı, tamamlayıcı aktivasyon işlerinde rol alır (Shankar vd., 2024).

3. RESEPTÖRÜ

Metrnl'in spesifik reseptörü henüz bilinmemektedir. Diğer taraftan, endotel hücrelerindeki kök hücre faktörü reseptörü olan KIT, Metrnl için yük-

sek afiniteli bir reseptördür (Dong vd, 2024).KIT reseptörü bir tirozin kinazdır(Shankar vd., 2024; Shi vd., 2024).Reseptör tirozin kinaz tip III'dır (Huang vd., 2024). KIT reseptörü beş immünoglobulin (Ig) benzeri alan bulundurur (Shankar vd., 2024).

KIT'in aktivasyonu, miyokard enfarktüsü (MI) sonrasında anjiyojenik yanıt için gereklidir. Hematopoietik kök hücrelerin gelişimi sırasında KIT ekspresyonunu muhtemelen korunur. KIT endotel hücrelerinin genişlemesini uyarabilir. Metrnl-KIT sinyal yolu, kardiyovasküler hastalıklar için terapötik ilaçların geliştirilmesi için yeni bir yol sağlayabilir (Shi vd., 2024).

4. **FONKSİYONLARI**

Beyaz yağ dokusunda, bariyer dokularında, ve aktive edilmiş makrofajlarda eksprese edilip salgılanan bir protein olan Metrnl bir adipokin, nörotrofik ve anti-inflamatuar sitokindir (Liu, N vd., 2024). Metrnl, sistemik, sinir, endokrin, sindirim, solunum, kan dolaşımı, bağışıklık ve ürogenital sistemleri içeren geniş bir biyolojik işlev yelpazesine sahiptir(Shi vd., 2024).Bu protein, yağ hücreleri, makrofajlar, miyosit ve kardiyomiyositler dahil olmak üzere farklı hücre tipleri arasında çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive ederek çok sayıda fizyolojik işlev görür: Nörit büyümesinin teşviki, bilişsel işlev bozukluğunun iyileştirilmesi, inflamasyon inhibisyonu, enerji homeostazının düzenlenmesi, ve insülin duyarlılığı, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi,iskelet kası rejenerasyonu,kalp koruması, kemik metabolizmasının ve immün sistemin düzenlenmesi gibi (Liu N vd., 2024).

4.1. Glukoz ve Lipid Metabolizmasında Metrnl

Metrnl, otokrin/parakrin sinyal yolları aracılığıyla iskelet kasında lipid oksidasyonunu ve glukoz metabolizmasını düzenler(Delfan vd., 2024). Glukoz metabolizması üzerinde düzenleyici etkisini glukoz alımını artırarak ve insülin direncini iyileştirerek gösterir (Zhou vd., 2024).Burada peroksisom proliferatörleri aktive reseptör δ (PPARγ) yoluyla insülin duyarlılığına etki eder (Jackson vd., 2024).

Metrnl lipojenik potansiyele sahiptir ve yağ hücresi farklılaşmasını ve lipid birikimini destekleyebilir (Shi vd., 2024). Ayrıca,Metrnl, yağ hücrelerinde ilgili genlerinin uyararak hem lipogenezi hem de lipolizi düzenler (Moradi vd., 2023).Majeed vd. (2024),Metrnl seviyesi ile trigliserid seviyesi ve vucüt kitle indeksi (VKİ) arasında negatif korelasyon bulmuşlardır.Metrnl, yağ hücresi farklılaşmasının, lipid metabolizmasının ve lipid inflamasyonunun ana düzenleyicisi olan peroksisom proliferatörü ile aktive reseptör delta (PPARδ) yolunu aktive ederek beyaz yağ dokusunun farklılaşmasını destekleyebilir ve lipid disfonksiyonunu iyileştirebilir (Shi vd., 2024). Adenozin 5'-monofosfat (AMP) aktive protein kinaz (AMPK) ve/veya PPARδ vasıtası ile yağ asidi oksidasyonunu ve antiinflamatuar genlerin ekspresyonunu artırır (Jackson vd.,

2024).Yapılan bir çalışmada Metrnl'nin lipid kaynaklı inflamasyonu azaltmak için kas-yağ etkileşimlerini düzenlediği ve lipid kaynaklı insülin direncini hafifletmek için AMPK ve PPARδ aracılığıyla yağ asidi oksidasyonuna katkı sağladığı belirlenmiştir(Shi vd., 2024). Benzer şekilde, Jung vd.(2018),Metrnl'nin palmitat kaynaklı inflamasyonu ve AMPK/Peroksisom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC1α) aracılığı ile insülin direncini baskılayıdığını iafade etmişlerdir.Yüksek yağlı diyet ile beslenen fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, Metrnl'in, isketet kasında ve farklılaşmış C2C12 hücrelerinde AMPK veya PPARδ'ye bağlı bir yol aracılığıyla yağ asidi oksidasyonunda yer alan genlerin ekpresyonunu artırarak yağ asidi oksidasyonunu uyardığı ifade edilmiştir (Jung vd., 2018). Bu çalışmada, ayrıca Metrnl uygulamasının yağ asidi oksidasyon ürünleri olan asetil-CoA ve ATP düzeylerini de arttırdığı bildirilmiştir.

Qi vd. (2020),yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde kan Metrnl düzeylerinin yükseldiğini, Metrnl nakavtının serum trigliseridini arttırdığını ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü ve toplam kolesterolü düşürdüğünü, bağırsak Metrnl eksikliğinin kan lipid parametrelerini değiştirmediğini, karaciğer Metrnl eksikliğinin serum HDL kolesterol, toplam kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü düşürmesine rağmen trigliseridi ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) salınımını değiştirmediğini belirlemişlerdir. Ancak Metrnl'in kan trigliseridlerini kısmen yağ dokusu aracılığıyla düzenlediğini de ifade edilmiştir. Ayrıca Metrnl kan kolesterolünü, özellikle HDL kolesterolü düzenlediğ ve burada karaciğerin, Metrnl'in kan kolesterolü üzerindeki düzenleyici etkilerine katkıda bulunabileceğini vurgulanmıştır. Bu bulgularına göre Metrnl proteininin farklı dokular aracılığıyla hem hipertrigliseridemi hem de düşük HDL düzeylerine karşı terapötik etkilere sahip olabileceği düşünmüşlerdir. Diğer taraftan,Zhou vd. (2024),yüksek HDL kolesterol düzeyine sahip grubu, düşük HDL kolesterol seviyelerine sahip gruplarla karşılaştırıldığında, serum Metrnl seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

4.2.Adipokin olarak Metrnl

Adipokinler, diyabet ve kardiyovasküler-serebro-vasküler hastalık için en erken belirtilerden biri ve bir risk faktörü olan insülin direncinde rol oynar(-Miao vd., 2024).Metrnl, yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edilen, glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen adipokindir (Zhou vd., 2024).Bu protein, lipid damlacıkları hariç olmak üzere yağ dokusu boyunca dağınık bir şekilde yerleşmiştir.Düzeyi,deri altı beyaz yağ dokuda, mezenterik beyaz yağ ve perivasküler kahverengi yağ dokusundakinden daha fazladır. Özellikle derialtı yağ dokusunda daha fazladır (Miao vd., 2024).

Metrnl'nin beyaz yağ hücrelerinde prodiferansiasyon etkisi gösterir. Bu adipokin beyaz yağ hücresi farklılaşmasını, genişleyebilirliğini ve lipid meta-

bolizmasını uyarır ve yağ hücresi inflamasyonunu engelleyerek fonksiyonel yağ oluşturur ve bu da insülin direncine karşı aktivitesine katkıda bulunur. Metrnl'in yağ hücresine özgü nakavt edilmesi, yüksek yağlı diyet ile indüklenen insülin direncini şiddetlendirdiği ancak Metrnl'nin yağ hücresine özgü transgenik aşırı ekspresyonun, yüksek yağlı diyet veya leptin delesyonu ile indüklenen insülin direncini önlediği raporlanmıştır(Livd., 2015).Adiposit Metrnl, beyaz yağ dokusunda AKT'nin insülin uyarılı fosforilasyonunu artırmıştır (Rao vd., 2014)

Ayrıca immün-yağ etkileşimlerini düzenleyerek de beyaz yağın kahverengileşmesini ve termojenezini teşvik eder (Shi vd., 2024). Buna ilaveten, yağ dokularında termojenik ve anti-inflamatuvar genleri indüklenmesine katılır(-Rao vd., 2014). Yağ dokusundaki Metrnl artışı, β-oksidasyonla ilişkili genlerin mRNA ekspresyonunu, ve epididimal ve subkutan yağ dokusunun kahverengi yağa özgü proteinleri olan uncoupling protein 1 (UCP-1) ve tip II iyodotironin deiyodinaz (DIO2) seviyelerini artırır (Rao vd., 2014).Metrnl'nin kahverengi yağ dokusunda termojenezle ilişkili genlerin ekspresyonunu indükleyebilme özelliğine ilaveten adipositlerin farklılaşması üzerinde düzenleyici etkisi ve lipid birikimiyle indüklenen inflamatuar yanıtları azaltma potansiyeli de göstermektedir (Zhou vd., 2024). Kahverengi yağ dokusunun memelileri obeziteye, insülin direncine ve T2DM'ye karşı koruyabileceği gerçeği göz önüne alındığında, dolaşımdaki Metrnl'deki artış, vücudun toplam enerji harcamasını artırır; bu da beyaz yağ kaynaklarının kahverengileşmesiyle ilişkilidir (Moradi vd., 2023).Diğer taraftan Metrnl'in beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olmadığı da raporlanmıştır (Li vd., 2015).Rao vd. (2014)ise dolaşımdaki Metrnl seviyelerinin artması, eozinofil bağımlı IL4 ekspresyonu ve M2 makrofaj aktivasyonu sağlayarak beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olduğu bulunmuştur. Ancak adiposit spesifik metrnl nakavt farelerine 1 hafta boyunca rekombinant metrnl intravenöz uygulanmasının insülin direncini tersine çeviremediğini de belirlemişlerdir.Metrnl, sitokinler interlökin (IL)4/IL13 ve M2 makrofaj aktivasyonlarını artırarak beyaz yağın kahverengi yağa dönüşüm sürecini başlatır (Moradi vd., 2023). Metrnl, IL-4/IL-13 ekspresyonunu indükler ve in vivo yağ dokusunda alternatif makrofaj aktivasyonunu destekler(Rao vd., 2014**).**Dolaşımdaki Metrnl artışı, IL-4 ve IL-13 sitokinlerinin ana kaynağı olan eozinofilleri yağ dokusuna çeker. IL4/IL13 sinyallemesinin ortadan kaldırılması, alternatif makrofaj aktivasyonundaki, katekolamin salgılanmasındaki ve bej yağ termojenik genlerinin ekspresyonundaki artışları ortadan kaldırır(Rao vd., 2014).

Peroksisom proliferatör aktiveli reseptör γ (PPARγ), fonksiyonel yağ oluşumunda yağ hücresi farklılaşmasının, lipid metabolizmasının ve inflammasyonun ana düzenleyicisidir ve yağ hücrelerinde PPARγ aktivasyonu sistemik insülin duyarlılığı için gereklidir(Rao vd., 2015).Hem yağ hücresi farklılaşmasının hem de işlevinin temel düzenleyicisi olan PPARγ ekspresyonu Metrnl

tarafından önemli ölçüde artar (Moradi vd., 2023). Adiposit Metrnl, PPARγ sinyalizasyonu ile insülin direncini antagonize eder (Li vd., 2015). Adiposit Metrnl, PPARγ yoluyla lokal otokrin/parakrin etkisiyle insülin duyarlılığını kontrol eder.Doğal bir insülin duyarlaştırıcısı olduğu için insülin direnci için terapötik bir hedef olabilir (Livd., 2015; Bae, 2018).

1.3. **Soğuğa Adaptasyonda Metrnl**

Soğuk havaya fizyolojik adaptasyon için Metrnl gereklidir.Metrnl ekspresyonunun 4°C'de akut soğuk maruziyeti üzerine beyaz yağ dokusunda ve eşzamanlı egzersiz veya PGC1α4'ün aşırı ekspresyonunun olduğu durumdaa kasta arttığı gösterilmiştir (Rao vd., 2014).Ayrıca Metrnl'inantikoru ile inhibisyonu ile, eozinofillerin akut soğuk maruziyetinden sonra azaldığı, anti-metrnl antikorunun 72 saatlik soğuk maruziyetiyle M2 tipi makrofajların ve adipojenik termojenik genlerin ekspresyonunun inhibe olduğu gözlenmiştir (Rao vd., 2014).

1.4. **Miyokin olarak Metrnl**

Egzersiz birçok organ sistemine fayda sağlar ve obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklara karşı koruma sağlar (Rao vd., 2015).Kas kasılması ve gevşemesi yoluyla, iskelet kasında metabolizmayla ilgili proteinlerin salınımını teşvik eder (Bae, 2018).İskelet kası fonksiyonuna ve metabolik kapasitesine katkıda bulunur ve "miyokinler" olarak adlandırılan çok sayıda faktörün salınmasına neden olur (Eaton vd., 2018).Bir miyokin olarak tanımlanan Metrnl, kas kasılmasına yanıt olarak salınır (Jung vd., 2021).İnsanlarda Metrnl mRNA ekspresyonu, hem akut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve hem de kısa süreli yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman sonrasında artmaktadır (Eaton vd., 2018).Mitokondriyal biyosentezi güçlü bir şekilde indükleyen (PGC-1α4) kas dokusunda Metrnl'yi artırır. Metrnl de PGC-1α'nın pozitif etkilerini diğer dokulara aktarır (Rao vd. 2014). Egzersiz PGC-1α4 ekspresyonunu ve Metrnl üretimini teşvik ederek, deri altı ve epididimde beyaz yağın kahverengileşmesini ve termojenezini uyarır; bu da soğuk ortamda sabit vücut sıcaklığının korunmasında önemlidir (Shi vd., 2024).

Düzenli egzersizle artan kas enerjisi algılama ağı proteinleri, kas içi Metrnl protein seviyelerini artırarak kronik obez bir durumda bile yağ dokusunda Metrnl artışına neden olur. Bir çalışmada kronik yüksek yağlı diyet kas ve yağ dokularındaki Metrnl protein seviyelerinde azalmaya neden olduğu ancak sekiz haftalık düzenli antrenmanın ardından Metrnl protein seviyelerinin artışı ile sonuçlandığı ifade edilmiştir (Bae, 2018).

Egzersizle indüklenen kas Metrnl'nin yağ dokusunda Metrnl artışı yoluyla yağ birikimini azaltmaya katkı sağlar(Bae, 2018).Jung vd. (2018) çalışmasına göreMetrnl, farelerin iskelet kaslarında AMPK veya PPARδ-bağımlı yol ile lipid kaynaklı inflamasyonu ve insülin direncini zayıflatır. Bu çalışmaya

göre, Metrnl ile tedavisi, nükleer faktör κB (NFκB) nükleer translokasyonu, inhibitör κBα (IκBα) fosforilasyonu, IL-6, tümör nekroz faötör alfa (TNFα) ve monocyte chemotactic factor-1 (MCP-1)'i baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca, Metrnl tedavisi, hem farklılaşmış C2C12 hücrelerinde hem de fare iskelet kasında AMPK fosforilasyonunu ve PPARδ ekspresyonunu artırdı.

Miyofibere özgü Metrnl ekspresyonu, kas rejenerasyonu için gereklidir. İskelet kası, yerleşik progenitör hücreleri ve onarım süreci sırasında hematopoietik/bağışıklık hücreleriyle son derece koordineli bir etkileşim nedeniyle kapsamlı rejeneratif yeteneklere sahiptir. Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (Stat3) iskelet kası rejenerasyonunda rol oynar ve anti-inflamatuar makrofajları toplar.Metrnl, Stat3'e bağımlı bir mekanizma aracılığıyla doğrudan makrofajlara sinyal gönderirken, progenitör hücreleri dolaylı olarak makrofaj kaynaklı insulin benzeri biyüme faktörü 1 (IGF-1) salgılanmasına aracılık eder (Baht vd., 2020).

Metrnl anti-inflamatuar etki uygulayarak iskelet kası insülin duyarlılığını iyileştirir (Jung vd., 2021). Hem aerobik hem de direnç egzersizleri ile insulin duyarlılığını iyileştirmede glukoz alımını düzenleyebilmesinin etkisi vardır(Bae, 2028).Metrnl ile muamelenin farklılaşmış miyosit C2C12 hücrelerinde palmitat kaynaklı endoplazmik retikulum (ER) stresini etkilemediği belirlenmiştir (Jung vd., 2018).İlaveten, Metrnl tedavisi ayrıca hem palmitat ile muamele edilmiş C2C12 hücrelerinde ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin iskelet kaslarında bozulmuş olan insülin yanıtını tersine çevirdiği ifade edilmiştir (Jung vd., 2018).Metrnl, makrofajlar tarafından infiltre edilen yağ dokusunda STAT6 aracılı bir yol aracılığıyla beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini artırarak tüm vücut enerji harcamasını artırır ve glukoz toleransını iyileştirir (Jung vd., 2018).

Kas kütlesi ve fonksiyonunun ilerleyici kaybıyla karakterize bir geriatrik sendrom olan sarkopenili hastalarda serum Metrnl düzeylerinin, sarkopenisi olmayan yaşlı yetişkinlere göre daha düşük olduğu bulunmuş ve bu nedenle düşük serum Metrnl düzeyinin yaşlı yetişkinlerde sarkopeni riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ifade edilmiştir (Wang vd., 2024).

1.5. **Sitokin olarak Metrnl**

Sitokinler, immün sistem hücrelerinin immün yanıtlarını geliştirmek ve kontrol etmek için birbirleriyle iletişim kurduğu temel moleküler habercilerdir (Ushach vd., 2015). Metrnl, aktive edilmiş makrofajlar, dendritik hücreler ve bazı granülositler tarafından üretilir(Yao vd., 2021; Ushach vd., 2018). Esas olarak aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilen immün düzenleyici bir faktördür (Jia vd., 2023). Aktive edilmiş makrofajlara ilaveten bariyer dokular (mukoza ve cilt) tarafından da eksprese edilip salgılanan küçük bir protein olan Metrnl inflamatuar yanıtların kontrolünde rol oynayan düzenleyici bir

sitokindir. İnflamsyonda ve doğuştan veya sonradan kazanılmış bağışıklıkta önemli roller üstlenir (Ushach vd., 2018).

Metrnl makrofajlarda çeşitli kemokin ve sitokinlerin üretimini düzenleyebilir (Yao vd., 2021; Ushach vd., 2018). Bu sitokin, mitokondriyal işlevi bozarak anti-tümör CD8 + T hücre yanıtlarını engeller. E2F-PPARδ vasıtası ile T hücresi mitokondrilerinde elektron taşıma zincirini bozar (Jackson vd., 2024). Metrnβ−/− farelerinde immün sistem anormalliklerive inflamatuar lezyonlar gözlenmiştir (Ushach vd., 2018).

Çeşitli sitokinler de Metrnl üretimini düzenler. Kemik iliği makrofajları tarafından Metrnl üretimi, TNF-α, IL-17α, IL-12 ve IL-4 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından indüklenir ve IFN-γ ve TGF-β tarafından inhibe edilir (Ushach vd., 2018). Lipopolisakkkarit (LPS) makrofajlarda Metrnl ekspresyonu indüklenir (Ushach vd., 2018).

Astımlı hastalar ve fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Metrnl düzeyi'nın artığı; burada hava yolu epitel hücreleri, makrofajlar ve eozinofiller dahil olmak üzere inflamatuar hücreler tarafından salgılanmasının önemli olduğu; artan Metrnl, hava yolu hiperreaktivitesinin gelişimini engellediği ve tip 2 sitokin üretiminin azalttığı; Metrnl'nin dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve işlevini bozduğu; ve anti-Metrnl antikor tedavisi ile alerjik astımın baskılandığını bulunmuş ve bu sonuçlarına göre Metrn, adaptif bağışıklık yanıtların negatif düzenleyicisi olduğu ifade edilmiştir (Gao vd., 2022).

1.6. **Endotel kaynaklı faktör olarak Metrnl**

Metrnl'in endotel türevi bir madde olduğu kabul edilmektedir ve dolaşımdaki Metrnl seviyesinin endotel kaynaklı olduğu ileri sürülmektedir (Miao vd., 2024). Fonksiyonel analizler, artan Metrnl seviyesinin endotel hücre çoğalmasını ve göçünü teşvik ederek endotel biyolojisinde pro-anjiyojenik bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Liu vd., 2024).Metrnl'in AMPK ve PPAR-γ yolları aracılığıyla endotelde LPS tarafından tetiklenen inflamasyona karşı baskılayıcı potansiyeli olduğu ortaya konulmuştur(Jung vd., 2021).

Endotelyal Metrnl eksikliği, ekzojen Metrnl tarafından kurtarılan endotel bağımlı vasküler gevşemeyi bozar Zheng vd. (2023). Metrnl KIT reseptörü ve PI3K/Akt yolu aracılığıyla endotelyal hücre çoğalmasını ve anjiyogenezi uyarır (Dong vd, 2024).Dolaşımdaki metrnl seviyesinin endotel kaynaklı olması ve ateroskleroza karşı endotel fonksiyonunu korucu özelliği bulunması Metrnl'yi kardiyobasküler hastalıklarda önemli kılmaktadır(Miao vd. 2024).

1.7. **Kardiyokin olarak Metrnl**

Metrnl kalpte yüksek düzeyde eksprese olur. Kardiyak dokusundan salgılanan bir protein olduğundan kardiyokin olarak tanımlanmaktadır (Miao vd., 2024; Rupérez vd., 2021). Kalp dokusundaki ekspresyonunun farelerde, yağ

dokusu ve iskelet kası dahil olmak üzere diğer dokulardan daha yüksek, ancak insanlarda yağ dokusundan daha düşük, karaciğer ve iskelet kasındakinden ise iki katı daha fazla olduğu ifade edilmiştir(Miao vd., 2024).

Metrnl kardiyak onarımdaki olumlu rol üstlenir. Bu proteinin kardiyovasküler hastalıklar ve diğer inflamatuvar immün hastalıkları üzerindei koruyucu etki sergileyebilir (Dong vd, 2024).Kardiyomiyosit hücre kültürlerinde Metrnl blokajı, Metrnl'nin endokrin etkisine ilaveten kalp üzerinde otokrin bir etkiye de sahip olduğunu düşündürmüştür (Rupérez vd., 2021).

4. **HASTALIKLARDA METRNL**

Metrnl, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, sedef hastalığı, diyabet, Crohn hastalığı, osteoartrit, Kawasaki hastalığı, Graves hastalığı, otoimmün hepatit, kısırlık, sepsis gibi çok sayıda hastalıkta önemli rol oynar (Shi vd., 2024).

1.1. **Obezite**

Obezitede yağ hücresi fonksiyonunun düzensizliği meydana gelir. Adiposit kaynaklı Metrnl, metabolizmayı uyararak ve inflamasyonu baskılayarak yağ dokusu fonksiyonunu iyileştirerek obeziteyle ilişkili insülin direncine karşı koyar (Delfan vd., 2024).Bir çalışmaya (Moradi vd., 2023) göre, Metrnl düzeyinin obez çocuklarda normal kilolu olanlara göre daha düşük olduğu ve vücut kitle indeksi (VKİ), insülin, bel-kalça oranı ve insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu çalışma Metrnl'in, obezite ve metabolik dengesizlikler için yeni umut verici terapötik hedef olabileceğini ileri sürmüştür. Diğer bir çalışmada (Ding vd., 2022) aşırı kilolu ve obez kişilerdeki serum Metrnl düzeyleri normal gruptan önemli ölçüde düşük olduğu bulmuşlardır. Ayrıca Metrnl düzeylerine göre 3 grup oluşturulduğunda yüksek VKİ, TG, toplam kolesterol, LDL-K, sdLDL ve HOMA-IR düzeylerini almalı düşük bulmuşlardır. Buna ilaveten Metrnl düzeylerinin TG, toplam kolesterol, LDL-K ve sdLDL düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlarına göre Metrnl düzeylerini değiştirmenin aterojenik dislipidemi için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği ileri sürmüşlerdir. Li vd. (2015) vücut ağırlığı ve yağ içeriği yağ hücresi Metrnl tarafından değiştirilemediğini ve insanlarda serum Metrnl seviyesi ve VKİ arasında herhangi bir korelasyon bulunamadığı bildirmişlerdir.

8-18 yaş aralığı ile yapılan çalışmada obez olanlarda normal ağırlıktakilere göre, metabolik sendromu olanlarda olmayanlarara göre ve insülin rezistansı olanlarda olmayanlara göre Metrnl seviyesi anlamlı düşük bulunmuştur (Moradi vd., 2023). Diğer taraftan, Bengin vd., (2024) obez ketojenik diyet ve egzersiz uygulanan kadınlarda Metrnl seviyesinin yüksek olduğunu bulmuşlardır.

1.2. **Diyabet**

Diyabetes mellitus (DM)komplikasyonları insan sağlığını ciddi şekilde tehlikeye atar. Metrnl, diyabetin ve diyabetik makroanjiyopati, diyabetik kardiyomiyopati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati gibi komplikasyonlarının oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkilidir (Miao vd., 2024).

Metrnl, hücre apoptozu ve proliferasyonu ile ilişkili olanWNT/β-katenin yolunu aktive ederek β hücre apoptozunu engelleyerek ve β hücre proliferasyonunu teşvik ederek β hücre fonksiyonunu iyileştirir. Obez olmayan diyabetik farelere intravenöz Metrnl uygulamasının, lenfosit infiltrasyonunu iyileştirerek ve immün hücre yanıtlarının düzenlenleyarek pankreas adacık fonksiyonunu iyileştirtiği ve diyabetin başlangıcının geciktirdiği tespit edilmiştir (Yao vd., 2021).

Zhou vd. (2024) T2DM hastaları ile yaptığı çalışmada, düşük HDL-K seviyelerine sahip gruplarla karşılaştırıldığında, serum Metrnl seviyelerinin daha yüksek HDL-K'ye sahip grupta anlamlı yüksek olduğunu ve serum Metrnl seviyelerinin HDL-K seviyeleri ile doğru orantı, insülin direnç indeksi (HOMA-IR) ile ise ters orantı gösterdiğini bulmuşlardır. Buna göre Metrnl düzeylerinin artırılmasının T2DM'de lipid metabolizmasını iyileştirmek ve kardiyovasküler olayları önlemek için bir aday olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer taraftan Phuong vd., (2024), yeni tanı almış T2DM olan ve sağlıklı bireylerin Metrnl düzeylerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak başka bir çalışmaay göre T2DM gruplarında serum Metrnl konsantrasyonları kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksekti (Yao vd., 2024).Buna ilaveten Güngör Kobat vd. (2023) diyabetik retinopatisi olan hastalarda plasma Metrnl seviyesini yüksek bulmuşlardır. Ancak, Reis vd., (2024) anormal glukoz tolerası olan kadınlarda serum metrnl seviyesinin düşük olduğunu bulmuşlardır.

Egzersiz sırasında kas kasılması ve Metrnl salınımı buna bağlı olarak artar, bu da vücudun glukoz toleransını artırır. Metrnl, diyabet önlenmesinde egzersizinfaydalı mekanizmasının bir parçası olabilir(Shi vd. 2024).

Tip 1 diyabet (T1DM), pankreas beta hücrelerine etki sonucu otoimmün progresif bir hastalıktır (Li vd., 2023). Yao vd., (2021) Metrnl tedavisinin adacık lenfosit infiltrasyonunu azaltabileceğini ve immün sistemi düzenleyebileceğini ileri sürmüşlerdir.

4.3. Böbrek hastalıklarında Metrnl

Metrnl böbrek tübüllerinden de eksprese olmaktadır(Chen vd., 2024; Zhou vd., 2023).Böbrekteki Metrnl konsantrasyonu lipid birikimi ve serum kreatininiyle ilişkilidir. Metrnl, Sirt3-AMPK/UCP1 sinyali ile mitokondriyal homeostazla böbrek tübüllerinin lipid metabolizmasını düzenler (Chen vd., 2024).

Diyabetik böbrek hastalığı (DKD), son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Metrnl ise böbrek hastalığında önemli rol oynayan salgılanan bir proteindir (Chen vd., 2024). Metrnl düzeyleri DKD hastalarında azaldığı belirlenmiştir (Chen vd., 2024; Zhou vd., 2023).Böbrekte Metrnl'in aşırı ekspresyonunun veya rekombinant Metrnl uygulamasısının diyabetik farelerde böbrek hasarlarını hafifletti raporlanmıştır (Chen vd., 2024).

Metrnl ekspresyonu artşı, diabetik böbrek hastalığı oluşturulan farelerde böbreğin histopatolojisini ve ultra yapısını iyileştirebilir. Metrnl, potansiyel olarak transforming büyüme faktörü beta 1 (TGF-β1)/Smads sinyal yolunda yer alan genlerin ekspresyonunu inhibe ederek ve böylece alfa düz kas aktin (α-SMA) gibi fibrotik moleküllerin üretimini azaltarak diyabetik böbrekler üzerinde koruyucu etki göstermektedir.Böbreklerin yapı ve fonksiyonlarının birbiriyle bağlantılı olması nedeniyle, glomerüllerde transforming growth factor-beta (TGF-β'nın metrnl aracılı baskılanması, hem glomerüllerde hem de tübüllerde fibrozisi önleyebilir (Lin vd., 2024).

4.4. Kalp Damar Hastalıkları

Metrnl miyokard dokusunda yaygın olarak eksprese edilir(Coa vd., 2024). Çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri düzenler, kalbe faydalar sağlar ve kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetmezliği için potansiyel bir biyobelirteç olarak kabul edilir (Li J vd., 2024). Yani Metrnl kardiyovasküler hastalıkların patojenik süreci için önemlidir(Coa vd., 2024).Metrnl düzeyleri insanlarda koroner arter hastalığının varlığı ve şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (Rupérez vd., 2021).

Ateroskleroz, makrofajlar, adventitial fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve diğer bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere birden fazla hücre tipini içeren büyük ve orta büyüklükteki arterlerde karmaşık bir mekanizmaya sahip kronik bir inflamatuar patolojik değişikliktir.Lipid anormallikleri, dolaşımdaki LDL-C, sdLDL ve TG'nin yükselmiş seviyeleri ve HDL-C'nin düşmüş seviyeleri ile karakterize edilen vasküler yaralanma ve ateroskleroz için en önemli tetikleyici faktörlerden biridir (Dong vd, 2024). Endotel disfonksiyonu, lökosit adezyonu, köpük hücre oluşumu ve vasküler düz kas hücrelerinin fenotipik dönüşümü dahil olmak üzere temel faktörler ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (Dong vd, 2024).Zheng vd. (2023),ApoE geninin nakavt edildiği aterosklerotik farelerde endotel ve dolaşımdaki Metrnl seviyelerinin azaldığını bulmuşlar ve. Metrnl geninin nakavt edilmesi farelerde aterosklerozu hızlandırdığını ifade etmişlerdir Zheng vd. (2023).Diğer çalışmada, serum Metrnl düzeyleri ateroskleroz farelerinde normal farelere göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Miao, Z. W., Wang, N., vd., 2024).

Çinli koroner arter hastalarında yapılan çalışmada serum Metrnl seviyesinin kontrollere göre daha düşük olduğu, ve serum Metrnl, VKİ, toplam kolesterol ve LDL kolesterol gibi metabolik parametrelerle ve yüksek hassasiyetli

C-reaktif protein, IL-1β ve IL-11 gibi inflamasyon belirteçleriyle negatif korelasyon gösterdiğini bulunmuştur. Ayrıca yüksek Metrnl düzeylerinin olduğu grup, düşük Metrnl düzeyleri olan grupla karşılaştırıldığında düşük grubun daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıdığını gözlemlemişlerdir. Buna göre Metrnl düzeylerinin azalması ile koroner arter hastalığının şiddeti arasında ters orantı olduğu ve Metrnl'in aterosklerotik karviyovasküler hastalıkları önlemede koruyucu bir rol üstlenebileceği sonucuna varmışlardır(Liu vd., 2019).Hanbeyoglu ve Aydin (2023),kardiyopulmoner baypas (CPB) geçiren hastalarda Metrnl düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır.

Çoğunlukla miyokardiyal iskemiden kaynaklanan MI, miyokardiyal hücre nekrozu ve apoptoza neden olur. MI'dan sonra kardiyak yeniden şekillenme, miyokardiyumda inflamasyon, fibroz ve kardiyak hipertrofi görülür. Bu da kalp yetmezliğine yol açar (Shangguan vd., 2024). Metrnl endotel hücre kümelerinin çoğalmasını uyararak MI onarımını destekleyebilir (Dong vd, 2024). Ayrıca Metrnl, hücrelerdeki AMPK-serin/treonin protein kinaz yolu aktive ederek ve ER aktivitesini azaltarak miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı kaynaklı kardiyomiyosit hücre ölümünü hafifletir (Han vd., 2024). MI üzerine yapılan bir çalışmada Metrnl konsantrasyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) olmayan hastalarda daha düşük bulunmasına rağmen STEMI olan hastalarda anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir (Yılmaz vd., 2022). Cao vd. (2024) tarafından yapılan bir çalışmada metrnl'nin aşırı ekspresyonun, kardiyomiyositlerinde transvers aort daralması kaynaklı patolojik şekillenmeyi iyileştirdiği, ve kardiyak oksidatif hasarı, inflamasyonu ve kardiyomiyosit apoptozunu azalttığı gösterilmiştir. Buna ilaveten, Metrnl'in kardiyoprotektif etkisinin, AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve sirtuin1 (SIRT1) aktivasyonuyla doğrudan ilişkili olduğunu ancak AMPK veya SIRT1 inhibisyonun, Metrnl'nin aşırı ekspresyonunun koruyucu etkilerini ortadan kaldırdığını raporlanmışlardır Cao vd. (2024).

Hipertansiyon kaynaklı kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği morbiditesinin habercisidir. Kronik hipertrofi, kalp yetmezliğine ilerleyebilen ve ciddi vakalarda ani kardiyak ölümle sonuçlanabilen kardiyak yeniden şekillenmeye ve disfonksiyona yol açabilir. Enerji metabolizmasının önemli süreçlerinden olan otofaji, kısa süreli miyokardiyal iskemide kardiyomiyositleri iskemi veya iskemi/reperfüzyon hasarından korumak için aktive edilir (Shangguan vd., 2024). Yani otofaji, özellikle hipertansif kardiyomiyopati olmak üzere kalbin yapısını ve işlevini düzenlemede önemli rol oynar (Li J vd., 2024). Shangguan vd., (2024) tarafından yapılan çalışmada, Metrnl'in hipoksiye maruz kalan kardiyomiyositlerde otofajiyi inhibe ederken, otofaji aktivasyonunun ise Metrnl'nin koruyucu etkilerini ortadan kaldırdığı tespit edilmiş olup Metrnl'nin MI sonrası kardiyak hipertrofiyi, fibrozu ve inflamasyonu baskılayarak kardiyak fonksiyonu itileştirdiği raporlanmıştır. Diğerçalışmada, Metrnl'nin,

hipertansif ratlarda kan basıncını ve kardiyak hipertrofiyi iyileştirdiği; H9c2 kardiyomiyositlerinde anjiyotensin II kaynaklı kardiyak hipertrofiyi hafiflettiği; BRCA2'yi uyarımı ile Akt/mTOR sinyal yolunu aktivasyonu yolu ile otofajiyi inhibe ederek hipertansif kaynaklı kardiyak hipertrofiyi hafiflettiği,yani anti-hipertrofik etkiler sergilediği gözlenmiştir (Li J vd., 2024).

Metrnl, kompleks I–V ekspresyonunu ve aerobik solunumu artırarak mitokondriyal işlevi arttırarak kalp yetmezliği sonrası mitokondriyal yapısal hasarı iyileştirmektedir. Kalp yetmezliği olan hastalarında 12 haftalık egzersiz periyodundan sonra serum Metrnl düzeylerindeki artış, kardiyak fonksiyonel parametrelerde iyileşme ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (Wang vd., 2023).Egzersiz HDAC4'ü inhibe ederek ve GLUT1 ekspresyonunu artırarak deneysel miyokard enfarktüsü geçiren farelerde kalp fonksiyonunu ve glukoz metabolizmasını iyileştirmiştir (Jiang vd., 2020). Yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (YYAA), serum Metrnl'nin artması ve kardiyak fonksiyonun iyileşmesiyle ilişkilidir.YYAA'nın Metrnl ekspresyonunu uyararak, AMPK aktivasyonuna, HDAC4 sitozolik sekestrasyonuna, GLUT4 ve glukoz metabolizmasının artmasına neden olarak kardiyak yetmezliği sonrası kardiyak işleyişini iyileştirebildiği ortaya konulmuştur (Wang vd., 2023).

4.6. Nörolojik Hastalıklar

Metrnl, kan beyin bariyerini geçen nörotrofik bir miyokindir. Bu protein nörotrofik bir adipo-miyokin ve kas-beyin ekseninin olası bir aracısı olması yönü ile önemlidir(Berghoff vd. 2021). Metrnl nöroblastik göçünü teşvik eder ve spiral ganglion nöronlarının hayatta kalmasını sağlar (Shi vd., 2024). Ayrıca,yaşlanma sürecinde bilişsel işlevleri ve hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerini düzenler. Nörotrofik bir faktör ve endojen bir protein olarak Metrnl'in yaşlanmayla ilişkili bilişsel işlev bozukluğunun tedavisi veya hafifletilmesi için yeni bir aday olabilir (Hong vd., 2023).

Beyin damar hastalığı olan inme, dünyada ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Metrnl, iskemik inmenin önlenmesi için potansiyel bir hedef olabilir. Normal farelerde ve ateroskleroz farelerinde akut iskemik inme hasarı serum Metrnl düzeylerini değiştirmediği ifade edilmiştir. Ancak azalmış serum Metrnl, intrakranial arter stenozunun şiddeti ve iskemik inmenin varlığı ile de ilişkilendirilmiştir (Miao, Z. W., Wang, N., vd., 2024). Albayrak vd. 2023 serebrovasküler hastalarında serum Metrnl seviyesini düşük bulmuşlardır. Benzer şekilde, diğer çalışmada serum Metrnl konsantrasyonu Tip 2 diyabetik periferik nöropati olanlarda nöropatisi olmayan T2DM hastalarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Yao vd., 2024). Öte yandan, başka bir çalışma sonucuna göre beyin omurilik sıvısında Metrnl'nin konsantrasyonu, kan beyin bariyeri disfonksiyonu ile artar (Berghoff vd. 2021).

4.7. Kemik hastalıkları

Kemik metabolizmasının dengesizliği osteoblastların, osteositlerin ve osteomaksların fizyolojik işlevini bozar. İnflamasyon, özellikle dengeyi ağırlıklı olarak kemik rezorpsiyonuna doğru kaydırdığı çeşitli osteolitik kemik hastalıklarında bu bozulmada önemli bir rol oynar. Kronik inflamasyon, osteolizi teşvik ederek ve hem kemik oluşumunu hem de kemik mineral yoğunluğunu azaltır. Metrnl, kemik gelişimi, yeniden şekillenmesi ve çeşitli kemikle ilgili patolojilerde rol oynar; osteoblast farklılaşmasını ve mineralizasyonunu artırabilir; kemik kırığı iyileşmesini kolaylaştırabilir (Liu N vd., 2024).

Osteoblastlar, yağ hücresi, kondrosit ve kas hücrelerine farklılaşma yeteneğine sahip olan çok pluripotent prekürsor hüclerenden üretilir (Gong vd., 2016). Fare kemik osteoblastalarında da Metrnl tespit edilmiştir (Huang vd., 2022). Metrnl'nin kemikteki biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, büyüme plağının hipertrofik kondrositlerinde ve trabeküler kemik yüzeylerini kaplayan osteoblastlarda ekspresyon gösterir. Bu da onun osteoblast ve kondrosit farklılaşmasını düzenlemedeki rolü olabileceğini göstermektedir. MG63 hücreleri insan osteoblast model çalışmaları için yaygın kullanılmaktadır. Metrnl'nin aşırı ekspresyonu, MG63 osteosarkom hücre hattında mineralize nodül oluşumunu engellemiştir. Metrnl'nin anormal ekspresyonu kemik hücresi farklılaşmasını bozabilir (Gong vd., 2016). Bir çalışmada Metrnl eksikliğinin, fare kemik iliği stromal hücrelerinin osteogenik kapasitesini azalttığı bulunmuştur ve bu proteinin osteoblast farklılaşmasını ve mineralizasyonunu destekleyebildiği, osteoporozu önleme ve kırık iyileşmesini desteklemeye katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Huang vd., 2022). Osteoblast farklılaşmasında ve işlevinde önemli rol oynayan proteinlerden biri de osteoaktivindir ve plazma Metrnl seviyesi ile osteoaktivin seviyesi arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (Cherian vd., 2021).

4.8. Sepsis

Sepsis bağışıklık baskılanmasına, uzun süreli inflamasyona, enfeksiyon duyarlılığına veya hatta ölüme neden olabilen viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara bağlı ciddi bir klinik durumdur (Chen vd., 2023). Çekal lilasyon ve ponksiyon (CLP) yöntemi ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde farede serum, karaciğer, akciğer, börbrek Metrnl blokajının CLP kaynaklı sepsisi ağırlaştırdı, ancak, rekombinant Metrnl verildiğinde sepsisin patolojik etkilerinin azaldığı gözlenmiştir (Chen vd., 2024).

Chen vd. (2023), çalışmasına göre Metrnl ekspresyonu sepsis'in erken evresinde belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak serum Metrnl düzeyi düşük olan septik hastalar için ölüm riski, Metrnl yüksek olanlara göre 2.3 kat arttığı, ve Metrnl seviyesinin TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, PCT ve Sofa skoru düzeyleriyle negatif ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca sepsis nedeniyle ölen hastalarda Metrnl'in yetersiz olduğu, bu yetersizliğinin sepsis sırasında

ölüm oranını artırdığını da raporlanmış ve Metrnl'nin bakteriyel klirensi azaltmada rolü olduğu ileri sürülmüştür.

4.9. Kadın hastalıkları

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %9-18'ini etkileyen en yaygın kısırlık nedenidir. Polikistik over sendromu olan kadınlarda serum Mertnl seviyesi düşük bulunmuştur. Ayrıca obez PKOS hastalarında obez olmyan PKOS'lulara göre daha düşük bulunmuştur (Majeed vd., 2024). Diğer taraftan Garcia-Beltran vd. (2024),PKOS olan genç kızlarda Metrnl düzeyinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak oral kontraseptif tedavisi gören kızlarda hepatik değişikliklere bağlı olarak artan alanin amino transferaz ve gama glutamil transferaz düzeyleri ile Metrnl düzeyleri arasında ilişki tespit etmişlerdir.

Damirova vd., (2024) gestasyonal diyabetli hamile kadınlarda, diabeti olmayan hamile kadınlarla karşılaştırdıklarında daha güşük Metrnl seviyesi bulmuşlardır. Yavuz vd., (2023) isegestasyonal diyabeti olan annnelerin sütünde ve kanında Metrnl seviyesinin düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütte en yüksekten en düşüğe doğru seviye gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu bulgularına göre Metrnl'nin yeni doğan gelişiminde rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

4.10. Tümörler

Metrnl, hepaselüler kanser hastalarında yükseldiği gözlenmiş ve bu yükselmenin tümor tekrarlanması ve kötü prognozu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hepatoselüler karsinomada serolojik bir belirteç olan alfa feto protein negatif olan hastalarda dahi Metrnl'nin yükseldiği tespit edilmiştir. Bu nedenle Metrnl'nin bu kanser türü için yeni bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (Li vd., 2024).

İnvaziv duktal karsinom (İDK), kötü huylu meme kanserinin en yaygın türüdür ve invaziv MK'lerin yaklaşık %70-80'ini oluşturur. Metrnl immünoreaktiviteleri, İDK'lı meme dokularında sağlıklı meme dokularına göre daha yüksek bulunmuştur (Kocaman vd., 2024).Diğer taraftan Metrnl düzeyi saç foliküllerinden kaynaklanan cilt tümörleri olan bazal hücreli karsinom ve trikoblastoma'da yüksek bulunmuştur. Ancak bazal hücreli karsinomda daha da yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kocaman vd., 2022). Ayrıca kolereaktal karsinomda Metrnl ekspresyonunun yüksekliği belirlenmiş olup Metrnl'nin aşırı ekspresyonun, bu hastalıkta kötü prognoz için bir belirteç olabileceğini öne sürülmüştür (Xu vd., 2020)

4.11. Deri Hatsalıkları

Deride Metrnl, istirahat halindeki fibroblastlar ve IFNγ ile uyarılmış keratinositler tarafından eksprese edilir (Ushach vd., 2015). İnsan derisiyle çeşitli

hastalıklarda, sedef hastalığı, prurigo nodularis, aktinik keratoz ve atopik dermatitte Metrnl artışı gözlenmiştir (Ushach vd., 2015).

İmmün düzenleyici olan Metrnl psoriatik ciltte yüksek oranda eskprese olan bir sitokindir. Psoriatik artiriti olan hastalarının sinovyumunda ve sinovyal sıvısında yükselir Psoriatik artiritte birincil inflamatuar lezyon olarak kabul edilen entezitin stromal hücrelerinden de Metrnl'nin indüklendiği tespit edilmiştir (Bridgewood vd. 2024). Metrnl, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında dermatitli hastaların lezyonlarında ve serumunda arttığı gözlenmiştir. Metrnl, KIT reseptörüne bağlanarak aktif WNT yolu molekülü β-katenin seviyesini düzenler ve inflamatuar gen ekspresyonunu baskılar. Böylece atopik dermatitin alerjik inflamasyonunu hafifletebilir (Huang vd., 2024).

4.12. Diğer Hastalıklar

Metrnl kıkırdak dokusunun yenilenmesi ve rejenerasyonunda koruyucu etki gösterir (Sun vd., 2024). Metrnl'in çok sayıda otoimmün hastalıkta rolü olduğu görülmüştür (Li vd., 2023). Sistemik skleroz, damarsal anormallikler, inflamasyon ve cilt ve akciğer fibrozisi gibi sorunlar gösteren otoimmün romatizmal bağ dokusu hastalığıdır. Metrnl uygulaması yaygın sistemik sklerozu azalttığı gözlemiştir (Freedman vd., 2024). Burada Metrnl'nin antifibrotik bir sitokin olabileceğini ve indirgenmesinin fibroblastların aktivasyonunu kolaylaştırabileceğini ileri sürülmüştür. İnsanlarda romatoid artritte sinoviyal membranlarında Metrnl artışı gözlenmiştir (Ushach vd., 2015).Römatoit artirit hastalarında serum metrnl konsantrasyonun yükseldiği ve metrnl seviyesinin, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve CRP-albümin oranı (CAR) ile pozitif, trombosit sayısıyla ise negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir(Gong vd. 2023).

Gong vd., (2022) otoimmun troid hastalığı olan ve klinik hipertiroidizm ile kendini gösteren Graves hastalığında serum Metrnl seviyesinin düşük olduğunu, C-reaktif protein (CRP) ve lökosit düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Kaynakça

Albayrak, S., Aydin, M. A., Ugur, K., Hanbeyoglu, O., Aydin, S., Erol, E., Kilinc, A., Acar, V., Sahin, I., & Aydin, S. (2023). Subfatin, asprosin, alamandine and maresin-1 in cerebral ischemia, intracranial and subarachnoid hemorrhages. European review for medical and pharmacological sciences, 27(10), 4471–4480. https://doi.org/10.26355/eurrev_202305_32453.

Bae J. Y. (2018). Aerobic Exercise Increases Meteorin-Like Protein in Muscle and Adipose Tissue of Chronic High-Fat Diet-Induced Obese Mice. BioMed research international, 2018, 6283932. https://doi.org/10.1155/2018/6283932.

Baht, G. S., Bareja, A., Lee, D. E., Rao, R. R., Huang, R., Huebner, J. L., Bartlett, D. B., Hart, C. R., Gibson, J. R., Lanza, I. R., Kraus, V. B., Gregory, S. G., Spiegelman, B. M., & White, J. P. (2020). Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism. Nature metabolism, 2(3), 278–289. https://doi.org/10.1038/s42255-020-0184-y.

Bengin, E., Kırtepe, A., Çınar, V., Akbulut, T., Russo, L., Aydemir, İ., Yücedal, P., Aydın, S., & Migliaccio, G. M. (2024). Leptin, Ghrelin, Irisin, Asprosin and Subfatin Changes in Obese Women: Effect of Exercise and Different Nutrition Types. Medicina (Kaunas, Lithuania), 60(7), 1118. https://doi.org/10.3390/medicina60071118.

Berghoff, M., Höpfinger, A., Rajendran, R., Karrasch, T., Schmid, A., & Schäffler, A. (2021). Evidence of a Muscle-Brain Axis by Quantification of the Neurotrophic Myokine METRNL (Meteorin-Like Protein) in Human Cerebrospinal Fluid and Serum. Journal of clinical medicine, 10(15), 3271. https://doi.org/10.3390/jcm10153271.

Bridgewood, C., Russell, T., Weedon, H., Baboolal, T., Watad, A., Sharif, K., Cuthbert, R., Wittmann, M., Wechalekar, M., & McGonagle, D. (2019). The novel cytokine Metrnl/IL-41 is elevated in Psoriatic Arthritis synovium and inducible from both entheseal and synovial fibroblasts. Clinical immunology (Orlando, Fla.), 208, 108253. https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108253

Cao, H., Liao, Y., & Hong, J. (2024). Protective effects of METRNL overexpression against pathological cardiac remodeling. Gene, 901, 148171. https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148171.

Chen, J., Li, Z. Y., Xu, F., Wang, C. Q., Li, W. W., Lu, J., & Miao, C. Y. (2024). low levels of metrnl are linked to the deterioration of diabetic kidney disease. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: Targets and therapy, 17, 959–967. https://doi.org/10.2147/DMSO.S452055.

Chen, X., Chen, X., Yang, Y., Luo, N., Yang, J., Zhong, L., Guo, T., Yuan, Z., Wei, Q., & Wang, C. (2023). Protective role of the novel cytokine Metrnl/ interleukin-41 in host immunity defense during sepsis by promoting macrophage recruitment and modulating Treg/Th17 immune cell balance. Clinical immunology (Orlando, Fla.), 254, 109690. https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109690.

Cherian, P., Al-Khairi, I., Jamal, M., Al-Sabah, S., Ali, H., Dsouza, C., Alshawaf, E.,

Al-Ali, W., Al-Khaledi, G., Al-Mulla, F., Abu-Farha, M., & Abubaker, J. (2021). Association Between Factors Involved in Bone Remodeling (Osteoactivin and OPG) With Plasma Levels of Irisin and Meteorin-Like Protein in People With T2D and Obesity. Frontiers in endocrinology, 12, 752892. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.752892.

Dadmanesh, M., Aghajani, H., Fadaei, R., & Ghorban, K. (2018). Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. PloS one, 13(9), e0204180. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204180.

Damirova, S., Kale, İ., Özel, A., Keleş, A., Yalçınkaya, C., & Muhcu, M. (2024). Investigation of serum Metrnl levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus: a prospective non-interventional cohort study. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992), 70(10), e20240660. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20240660.

Delfan, M., Radkia, F., Juybari, R. A., Daneshyar, S., Willems, M. E., Saeidi, A., Hackney, A. C., Laher, I., & Zouhal, H. (2024). Unveiling the Effects of Interval Resistance Training and Chlorella Vulgaris Supplementation on Meteorin-like Protein and Oxidative Stress in Obese Men. Current developments in nutrition, 8(9), 104428. https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2024.104428.

Ding, X., Chang, X., Wang, J., Bian, N., An, Y., Wang, G., & Liu, J. (2022). Serum Metrnl levels are decreased in subjects with overweight or obesity and are independently associated with adverse lipid profile. Frontiers in endocrinology, 13, 938341. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.938341.

Dong, W. S., Hu, C., Hu, M., Gao, Y. P., Hu, Y. X., Li, K., Ye, Y. J., & Zhang, X. (2024). Metrnl: a promising biomarker and therapeutic target for cardiovascular and metabolic diseases. Cell communication and signaling: CCS, 22(1), 389. https://doi.org/10.1186/s12964-024-01767-8.

Eaton, M., Granata, C., Barry, J., Safdar, A., Bishop, D., & Little, J. P. (2018). Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRNL mRNA expression in human skeletal muscle. Journal of sport and health science, 7(2), 191–196. https://doi.org/10.1016/j.jshs.2017.01.003.

Fenzl, A.,& Kiefer, F. W. (2014). Brown adipose tissue and thermogenesis. Hormone molecular biology and clinical investigation, 19(1), 25–37. https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0022

Freedman, P., Schock, B., & O'Reilly, S. (2024). The novel cytokine ınterleukin-41/meteorin-like ıs reduced in diffuse systemic sclerosis. Cells, 13(14), 1205. https://doi.org/10.3390/cells13141205.

Freedman, P., Schock, B., & O'Reilly, S. (2024). The Novel Cytokine Interleukin-41/Meteorin-like Is Reduced in Diffuse Systemic Sclerosis. Cells, 13(14), 1205. https://doi.org/10.3390/cells13141205.

Gao, X., Leung, T. F., Wong, G. W., Ko, W. H., Cai, M., He, E. J., Chu, I. M., Tsang, M. S., Chan, B. C., Ling, J., Fan, X., Lu, L., Lam, C. W., & Wong, C. K. (2022). Meteorin-β/Meteorin like/IL-41 attenuates airway inflammation in house dust mite-induced allergic asthma. Cellular & molecular immunology, 19(2), 245–259. https://doi.org/10.1038/s41423-021-00803-8.

Garcia-Beltran, C., Peyrou, M., Navarro-Gascon, A., López-Bermejo, A., de Zegher, F., Villarroya, F., & Ibáñez, L. (2024). Organokines and liver enzymes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome during randomized treatments. Frontiers in endocrinology, 15, 1325230. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1325230.

Gong, L., Huang, G., Weng, L., Xu, J., Li, Y., Cui, W., & Li, M. (2022). Decreased serum interleukin-41/Metrnl levels in patients with Graves' disease. Journal of clinical laboratory analysis, 36(10), e24676. https://doi.org/10.1002/jcla.24676.

Gong, L., Zhou, Y., Shi, S., Ying, L., Li, Y., & Li, M. (2023). Increased serum IL-41 is associated with disease activity in rheumatoid arthritis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 538, 169–174. https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.11.021.

Gong, W., Liu, Y., Wu, Z., Wang, S., Qiu, G., & Lin, S. (2016). Meteorin-Like Shows Unique Expression Pattern in Bone and Its Overexpression Inhibits Osteoblast Differentiation. PloS one, 11(10), e0164446. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164446.

Güngör Kobat, S., Gül, F. C., Çelik, F., Liman Uzun, S., Kobat, M. A., Akkoç, R. F., & Aydın, S. (2023). Plasma and aqueous levels of subfatin, preptin and betatrophin in patients with diabetic retinopathy. BMC ophthalmology, 23(1), 312. https://doi.org/10.1186/s12886-023-03075-0.

Han, R., Huang, H., Zhu, J., Jin, X., Wang, Y., Xu, Y., & Xia, Z. (2024). Adipokines and their potential impacts on susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetes. Lipids in health and disease, 23(1), 372. https://doi.org/10.1186/s12944-024-02357-w.

Hanbeyoglu, O.,& Aydin, S. (2023). Subfatin, Asprosin, Alamandine and Maresin-1 Inflammation Molecules in Cardiopulmonary Bypass. Journal of inflammation research, 16, 3469–3477. https://doi.org/10.2147/JIR.S422998.

Hong, C., Wang, Z., Zheng, S. L., Hu, W. J., Wang, S. N., Zhao, Y., & Miao, C. Y. (2023). Metrnl regulates cognitive dysfunction and hippocampal BDNF levels in D-galactose-induced aging mice. Acta pharmacologica Sinica, 44(4), 741–751. https://doi.org/10.1038/s41401-022-01009-y.

Huang, D., Liu, X., Gao, X., Choi, C. K., Giglio, G., Farah, L., Leung, T. F., Wong, K. C., Kan, L. L., Chong, J. W., Meng, Q. J., Liao, J., Cheung, P. F., & Wong, C. K. (2024). Meteorin-like protein/METRNL/Interleukin-41 ameliorates atopic dermatitis-like inflammation. Allergy, 10.1111/all.16150. Advance online publication. https://doi.org/10.1111/all.16150.

Huang, R., Balu, A. R., Molitoris, K. H., White, J. P., Robling, A. G., Ayturk, U. M., & Baht, G. S. (2022). The role of Meteorin-like in skeletal development and

bone fracture healing. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society, 40(11), 2510–2521. https://doi.org/10.1002/jor.25286.

Jackson, C. M., Pant, A., Dinalankara, W., Choi, J., Jain, A., Nitta, R., Yazigi, E., Saleh, L., Zhao, L., Nirschl, T. R., Kochel, C. M., Hwa-Lin Bergsneider, B., Routkevitch, D., Patel, K., Cho, K. B., Tzeng, S., Neshat, S. Y., Kim, Y. H., Smith, B. J., Ramello, M. C., … Lim, M. (2024). The cytokine Meteorin-like inhibits anti-tumor CD8+ T cell responses by disrupting mitochondrial function. Immunity, 57(8), 1864–1877.e9. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.07.003.

Jia, Z., Feng, J., Yuan, G., Xiao, H., Dang, H., Zhang, Y., Chen, K., Zou, J., & Wang, J. (2023). The Meteorin-like cytokine is upregulated in grass carp after infection with Aeromonas hydrophila. Developmental and comparative immunology, 141, 104632. https://doi.org/10.1016/j.dci.2023.104632.

Jiang, H., Jia, D., Zhang, B., Yang, W., Dong, Z., Sun, X., Cui, X., Ma, L., Wu, J., Hu, K., Sun, A., & Ge, J. (2020). Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression. Basic research in cardiology, 115(3), 28. https://doi.org/10.1007/s00395-020-0787-1.

Jung, T. W., Lee, S. H., Kim, H. C., Bang, J. S., Abd El-Aty, A. M., Hacımüftüoğlu, A., Shin, Y. K., & Jeong, J. H. (2018). METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPARδ-dependent pathways in skeletal muscle of mice. Experimental & molecular medicine, 50(9), 1–11. https://doi.org/10.1038/s12276-018-0147-5.

Jung, T. W., Pyun, D. H., Kim, T. J., Lee, H. J., Park, E. S., Abd El-Aty, A. M., Hwang, E. J., Shin, Y. K., & Jeong, J. H. (2021). Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPARδ-mediated signaling pathways. Advances in medical sciences, 66(1), 155–161. https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.01.007.

Kocaman, N., Onat, E., Balta, H., & Üçer, Ö. (2024). Are Meteorin-Like Peptide and Asprosin Important in the Diagnosis of Breast Tumors?. Cureus, 16(6), e62979. https://doi.org/10.7759/cureus.62979.

Kocaman, N., Yuksel, E. I., Demir, B., Calik, I., & Cicek, D. (2022). Two Novel Biomarker Candidates for Differentiating Basal Cell Carcinoma from Trichoblastoma; Asprosin and Meteorine Like Peptide. Tissue & cell, 76, 101752. https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101752.

Li, J., Hong, Y., Zhong, Y., Yang, S., Pei, L., Huang, Z., Long, H., Chen, X., Zhou, C., Zheng, G., Zeng, C., Wu, H., & Wang, T. (2024). Meteorin-like (METRNL) attenuates hypertensive induced cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activating BRCA2. Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease, 1870(4), 167113. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167113.

Li, Y., Wang, H., Ren, D., Li, J., Mu, Z., Li, C., He, Y., Zhang, J., Fan, R., Yin, J., Su, J., He, Y., & Yao, B. (2024). Interleukin-41: a novel serum marker for the diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma. Frontiers in oncology,

14, 1408584. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1408584.

Li, Z. Y., Song, J., Zheng, S. L., Fan, M. B., Guan, Y. F., Qu, Y., Xu, J., Wang, P., & Miao, C. Y. (2015). Adipocyte metrnl antagonizes ınsulin resistance through PPARγ signaling. diabetes, 64(12), 4011–4022. https://doi.org/10.2337/db15-0274.

Li, Z., Gao, Z., Sun, T., Zhang, S., Yang, S., Zheng, M., & Shen, H. (2023). Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. Frontiers in immunology, 14, 1098570. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1098570.

Lin, L., Huang, S., Lin, X., Liu, X., Xu, X., Li, C., & Chen, P. (2024). Upregulation of Metrnl improves diabetic kidney disease by inhibiting the TGF-β1/Smads signaling pathway: A potential therapeutic target. PloS one, 19(8), e0309338. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309338.

Liu, N., Dong, J., Li, L., Zhou, D., & Liu, F. (2024). The Function and Mechanism of Anti-Inflammatory Factor Metrnl Prevents the Progression of Inflammatory-Mediated Pathological Bone Osteolytic Diseases. Journal of inflammation research, 17, 1607–1619. https://doi.org/10.2147/JIR.S455790.

Liu, Q., Zhang, H. Y., Zhang, Q. Y., Wang, F. S., Zhu, Y., Feng, S. G., Jiang, Q., & Yan, B. (2024). Olink Profiling of Aqueous Humor Identifies Novel Biomarkers for Wet Age-Related Macular Degeneration. Journal of proteome research, 23(7), 2532–2541. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.4c00195.

Liu, Z. X., Ji, H. H., Yao, M. P., Wang, L., Wang, Y., Zhou, P., Liu, Y., Zheng, X. F., He, H. W., Wang, L. S., Gao, W., & Lu, X. (2019). Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. Journal of cellular and molecular medicine, 23(1), 271–280. https://doi.org/10.1111/jcmm.13915.

Majeed, A. A., Al-Qaisi, A. H. J., & Ahmed, W. A. (2024). The Comparison of Irisin, Subfatin, and Adropin in Normal-Weight and Obese Polycystic Ovary Syndrome Patients. Iranian journal of medical sciences, 49(6), 350–358. https://doi.org/10.30476/ijms.2023.99130.3117.

Miao, Z. W., Chen, J., Chen, C. X., Zheng, S. L., Zhao, H. Y., & Miao, C. Y. (2024). Metrnl as a secreted protein: Discovery and cardiovascular research. Pharmacology & therapeutics, 263, 108730. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108730.

Miao, Z. W., Wang, N., Hu, W. J., Zheng, S. L., Wang, D. S., Chang, F. Q., Wang, Z., Tian, J. S., Dong, X. H., Wu, T., & Miao, C. Y. (2024). Chronic vascular pathogenesis results in the reduced serum Metrnl levels in ischemic stroke patients. Acta pharmacologica Sinica, 45(5), 914–925. https://doi.org/10.1038/s41401-023-01204-5.

Moradi, N., Fadaei, R., Roozbehkia, M., Nourbakhsh, M., Nourbakhsh, M., Razzaghy-Azar, M., & Larijani, B. (2023). Meteorin-like Protein and Asprosin Levels in Children and Adolescents with Obesity and Their Relationship with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. Laboratory medicine, 54(5), 457–463. ht-

tps://doi.org/10.1093/labmed/lmac152.

Phuong, L. D. T., Tran Huy, T., & Huynh Quang, T. (2024). The Plasma Levels of Protein Adiponectin (AdipoQ) and Meteorin-Like (Metrnl) in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy, 17, 2903–2909. https://doi.org/10.2147/DMSO.S471954.

Qi, Q., Hu, W. J., Zheng, S. L., Zhang, S. L., Le, Y. Y., Li, Z. Y., & Miao, C. Y. (2020). Metrnl deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride. Acta pharmacologica Sinica, 41(12), 1568–1575. https://doi.org/10.1038/s41401-020-0368-8.

Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P., Svensson, K. J., Lou, J., Lokurkar, I., Jedrychowski, M. P., Ruas, J. L., Wrann, C. D., Lo, J. C., Camera, D. M., Lachey, J., Gygi, S., Seehra, J., Hawley, J. A., & Spiegelman, B. M. (2014). Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*, *157*(6), 1279–1291. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.065.

Reis, Y. A., Firatligil, F. B., Aksan, A., Kose, C., Tolunay, H. E., & Ustun, Y. (2024). Are maternal serum subfatin levels altered in women with one abnormal glucose tolerance test value?. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992), 70(8), e20231111. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20231111.

Rupérez, C., Ferrer-Curriu, G., Cervera-Barea, A., Florit, L., Guitart-Mampel, M., Garrabou, G., Zamora, M., Crispi, F., Fernandez-Solà, J., Lupón, J., Bayes-Genis, A., Villarroya, F., & Planavila, A. (2021). Meteorin-like/Meteorin-β protects heart against cardiac dysfunction. The Journal of experimental medicine, 218(5), e20201206. https://doi.org/10.1084/jem.20201206.

Shangguan, J., Liu, G., Xiao, L., Zhang, W., Zhu, X., & Li, L. (2024). Meteorin-like/meteorin-β protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice by inhibiting autophagy. Experimental and therapeutic medicine, 28(1), 293. https://doi.org/10.3892/etm.2024.12582.

Shankar, S. S., Banarjee, R., Jathar, S. M., Rajesh, S., Ramasamy, S., & Kulkarni, M. J. (2024). De novo structure prediction of meteorin and meteorin-like protein for identification of domains, functional receptor binding regions, and their high-risk missense variants. Journal of biomolecular structure & dynamics, 42(9), 4522–4536. https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2220804.

Shi, R., He, M., Peng, Y., & Xia, X. (2024). Homotherapy for heteropathy: Interleukin-41 and its biological functions. Immunology, 173(1), 1–13. https://doi.org/10.1111/imm.13791.

Sun, Z., Yan, M., Wang, J., Zhang, H., Ji, X., Xiao, Y., Wang, T., & Yu, T. (2024). Single-cell RNA sequencing reveals different chondrocyte states in femoral cartilage between osteoarthritis and healthy individuals. Frontiers in immunology, 15, 1407679. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1407679.

Ushach, I., Arrevillaga-Boni, G., Heller, G. N., Pone, E., Hernandez-Ruiz, M., Catalan-Dibene, J., Hevezi, P., & Zlotnik, A. (2018). Meteorin-like/Meteorin-β Is a Novel Immunoregulatory Cytokine Associated with Inflammation. Jour-

nal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), 201(12), 3669–3676. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800435.

Ushach, I., Burkhardt, A. M., Martinez, C., Hevezi, P. A., Gerber, P. A., Buhren, B. A., Schrumpf, H., Valle-Rios, R., Vazquez, M. I., Homey, B., & Zlotnik, A. (2015). METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. Clinical immunology (Orlando, Fla.), 156(2), 119–127. https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.11.006.

Wang, Y., Yuan, J., Liu, H., Chen, J., Zou, J., Zeng, X., Du, L., Sun, X., Xia, Z., Geng, Q., Cai, Y., & Liu, J. (2023). Elevated meteorin-like protein from high-intensity interval training improves heart function via AMPK/HDAC4 pathway. Genes & diseases, 11(6), 101100. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.101100.

Wang, Z. Y., Li, Y. M., Yan, J. J., Wang, Q., Zhao, C., Lu, X., Shen, Z. K., Xu, J. S., & Gao, W. (2024). Low serum Metrnl levels are associated with increased risk of sarcopenia in the older adults. European geriatric medicine, 10.1007/s41999-024-01074-y. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s41999-024-01074-y.

Xu, X., Zhang, C., Xia, Y., & Yu, J. (2020). Over expression of METRN predicts poor clinical prognosis in colorectal cancer. Molecular genetics & genomic medicine, 8(3), e1102. https://doi.org/10.1002/mgg3.1102.

Yao, C., Zhang, H., Wang, L., & Li, J. (2024). Correlation of serum Meteorin-like (Metrnl) level with type 2 diabetic peripheral neuropathy. BMC endocrine disorders, 24(1), 83. https://doi.org/10.1186/s12902-024-01616-2.

Yao, Z., Lin, P., Wang, C., Wang, K., & Sun, Y. (2021). Administration of metrnl delays the onset of diabetes in non-obese diabetic mice. Endocrine journal, 68(2), 179–188. https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0351.

Yavuz, A., Aydin, M. A., Ugur, K., Aydin, S., Senol, A., Baykus, Y., Deniz, R., Sahin, İ., Yalcin, M. H., Gencer, B. T., Deniz, Y. K., Ustebay, S., Karagoz, Z. K., Emre, E., & Aydin, S. (2023). Betatrophin, elabela, asprosin, glucagon and subfatin peptides in breast tissue, blood and milk in gestational diabetes. Biotechnic & histochemistry: official publication of the Biological Stain Commission, 98(4), 243–254. https://doi.org/10.1080/10520295.2023.2176546.

Yilmaz, M., Cagri Goktekin, M., & Ilhan, N. (2022). Subfatin concentration decreases in acute coronary syndrome. Biochemia medica, 32(2), 020704. https://doi.org/10.11613/BM.2022.020704.

Zheng, S., Li, Z., Song, J., Wang, P., Xu, J., Hu, W., Shi, Y., Qi, Q., Miao, Z., Guan, Y., & Miao, C. (2023). Endothelial METRNL determines circulating METRNL level and maintains endothelial function against atherosclerosis. Acta pharmaceutica Sinica. B, 13(4), 1568–1587. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.12.008.

Zhou, C., Zeng, J., Gao, X., Chen, D., Zhu, Q., Feng, B., & Song, J. (2024). Association of serum Metrnl levels and high-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. PeerJ, 12, e18264. https://doi.org/10.7717/peerj.18264

Zhou, Y., Liu, L., Jin, B., Wu, Y., Xu, L., Chang, X., Hu, L., Wang, G., Huang, Y., Song, L., Zhang, T., Wang, Y., Xiao, Y., Zhang, F., Shi, M., Liu, L., Wang, T., Yan, R., & Guo, B. (2023). Metrnl Alleviates Lipid Accumulation by Modulating Mitochondrial Homeostasis in Diabetic Nephropathy. Diabetes, 72(5), 611–626. https://doi.org/10.2337/db22-0680.

BÖLÜM 4

TÜMÖR HÜCRESİNİN YENİDEN PROGRAMLANMASINDA WNT SİNYAL YOLUNUN ROLÜ

Fatma GÖKTÜRK[1],
Dudu ERKOÇ- KAYA

1Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. cebesoyfatma@gmail.com,
Doç.Dr. dudu_erkoc@hotmail.com
https://orcid.org/0000000183110683 https://orcid.org/0000000301146602

1.GİRİŞ

Hücre sinyal ileti yolakları, hücre ile ilgili hemen her biyolojik süreçte etkili olan mekanizmalardır. Bu yolaklarda, meydana gelebilecek işlevsel bozukluklar, hücrelerde normal olmayan değişikliklere neden olmaktadır. Kanser gelişimde de hücre sinyal ileti yolaklarının etkin rol oynadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmektedir. Wnt sinyal yolağı, son yıllarda hücre araştırmalarının yoğunlaştığı önemli sinyal ileti yolaklarından biridir. Wnt sinyali, omurgasızlardan omurgalılara kadar korunmuştur ve bu geniş canlı yelpazesinde hem erken embriyonik gelişimin düzenlenmesi, hücre kutuplaşmasında ve göçü hem de erişkin dokularda apoptozis, adipogenez, anjiogenez, sinaps oluşumu gibi canlı yaşamı boyunca işleyen birçok biyolojik süreçte rol almaktadır. Wnt sinyal yolu ile ilişkili moleküllerde meydana gelebilecek mutasyonlar ve işlev bozukluğu çok çeşitli kanser türlerinin gelişimine neden olabilmektedir.

Kanser, bir organ ya da dokuda kontrolsüz hücre proliferasyonu ve edinilmiş anti-apoptoz özellikleri ile karakterize edilen moleküler ve hücresel düzeyde değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Kanser hücreleri, hücrenin normal davranışlarını kontrol eden sinyallere rağmen, başına buyruk bir tavır sergileyerek bölünmeyi sürekli hale getirmektedir. Sürekli bölünmesi için de çoğalmayı denetleyen mekanizmaların inaktifleştirilmesi ya da sinyallere yanıtsız kalınması gerekmektedir. Kanserleşmenin birçok nedeni olmakla birlikte özellikle çok hücreli canlılarda biriken farklı anomalilerin sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

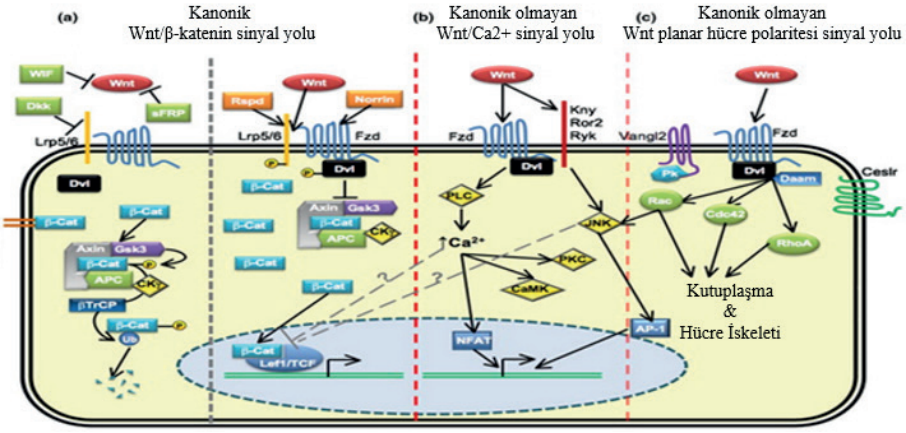
Kanser hücrelerinin normal hücreden evrilmesine "yeniden programlanma" denmektedir. Bu sayede yeni özellikler kazanarak başta ölümden kaçış olmak üzere birçok hücresel ve biyokimyasal mekanizma yeniden düzenlenmektedir. Kanser hücrelerinin ve kanser kök hücre populasyonlarının hayatta kalması için gerekli olan, hücre döngüsünün proliferasyona dönük değişimleri, metastaz ve anjiyogenez özelliklerinin kazanılmasında Wnt sinyal yolu iş görmektedir. Kanser hücrelerinin biyoenerjetik metabolizmasındaki glikoliz, glutaminoliz ve lipogenez mekanizmalarının değiştirilerek hücrenin ihtiyaç duyduğu enerji ve biyomoleküllerin eldesinde ve apoptozda da anormal Wnt sinyalinin güçlü bir etken olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle, kanserin tedavisine yönelik olarak bu sinyal yolu bileşenlerinin hedeflenebileceği düşünülmektedir.

2. WNT SİNYAL YOLAĞI VE KANSERLEŞMEDEKİ ROLÜ

Evrimsel olarak yüksek oranda korunan Wnt sinyal yolu embriyonik gelişim, kök hücre korunumu ve yara iyileşmesinde önemlidir (Bukowska, Walendzik, Kopcewicz, Cierniak, & Gawronska-Kozak, 2021; Kahn, 2014). Wnt sinyal yolları, kanonik (β-katenin bağımlı) yolak ve kanonik olmayan (β-katenin bağımsız) yolağın iki farklı tipi ile karakterize edilmiştir. Wnt proteini hücre için çok farklı mekanizmalarda aktif rol oynamaktadır. Wnt/β-katenin (kanonik) sinyal yolu, Wnt/Ca2+ (kanonik olmayan) sinyal yolu ve Wnt planar hücre polaritesi (kanonik olmayan) sinyal yolu olmak üzere; Wnt sinyal yola-

ğının bilinen üç tipi vardır (Şekil 1). Kanonik olan Wnt/β-katenin sinyal yolağı üzerinde yoğun çalışmalar yapılmış ve daha çok bilinen tipidir. Kanonik olmayan sinyal yolakları hakkında model organizmalarda edinilen bilgiler bulunmaktadır ancak insanlardaki mekanizma halen tam olarak açıklanmış değildir.

Bu iki yol birbirine yaklaşsa da, kanonik olmayan kanonik olana göre göreceli olarak daha az karakteristiktir ve birincil efektör proteinin β-katenin olduğu kanonik yola daha fazla odaklanılmıştır. Wnt proteinleri, hücre çoğalması, hücrenin kaderinin belirlemesi, hareketlilik ve kök hücre yenilenmesi de dahil olmak üzere bunlarla sınırlı olmayan birçok farklı hücresel süreçleri de düzenler. Bu sinyal yolunda oluşan herhangi bir değişiklik, pleiotropik insan hastalıklarına neden olabileceği için sıkı bir düzenlemeye ihtiyaç duymaktadır (Kahn, 2014). Anormal Wnt sinyallerinin, meme kanseri (Matsuda, Schlange, Oakeley, Boulay, & Hynes, 2009), kolorektal kanser (Tuupanen et al., 2009; Zhan et al., 2019), tiroid kanseri (Abbosh & Nephew, 2005) ve diğerleri (Anastas & Moon, 2013) gibi birçok kanserde tümörogenez ve kanser ilerleyişinde rol oynadığı gösterilmiştir.



Şekil 1. *Wnt Sinyal Yolağı ve Çeşitleri(Franco, Liebner, & Gerhardt, 2009)*

a) *Wnt/β-katenin (kanonik) sinyal yolu* ***b)*** *Wnt/Ca2+ (kanonik olmayan) sinyal yolu* ***c)*** *Wnt planar hücre polaritesi (kanonik olmayan) sinyal yolu*

Wnt ligandları, hücre dışı ortama salınan, parakrin ve otokrin tarzda hareket eden sistein bakımından zengin glikoproteinlerdir. Frizzled (Fz) reseptörüne ve koreseptörü olan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüyle ilişkili protein (LRP)'e Wnt bağlanması, β-katenin yıkım kompleksini inhibe eden bir dizi olayı tetikler. Sonuçta β-katenin sitoplazmada birikerek çekirdeğe geçer ve çekirdekte T hücre faktörü/lenfoid arttırıcı faktörler (TCF/LEF, transkripsiyon faktörleri), koaktivatörler CREB bağlayıcı protein (CBP) ve P300 ile etkileşerek çok geniş yelpazedeki hedef genlerin transkripsiyonunu indükler (Anastas & Moon, 2013; El-Sahli, Xie, Wang, & Liu, 2019; Kahn, 2014). Wnt sinyalinin

olmadığı durumda ise , sitoplazmik β-katenin, APC, Axin ve GSK-3'ten oluşan yıkım kompleksi ile bağlantılı hale gelir, fosforillenerek etiketlenir ve böylece β-katenin proteazomda yıkılır. WNT ligandlarının bulunmaması durumunda sitoplazmik β-katenin seviyesi düşük tutulur, Beta-katenin çekirdeğe geçemez ve TCF/LEF kompleksi ile birleşemeyeceğinden yolun hedef genlerinin transkripsiyonunu uyaramaz (Şekil 1).

Wnt aktivasyonunun, kök hücre genleri c-Myc (bir regülatör gen ve proto-onkojen), Nanog (embriyonik kök hücrelerin pluripotensini koruyan bir transkripsiyon faktörü) ekspresyonunu uyardığı, Oct-4 (oktamer-bağlanma transkripsiyon faktörü 4), Sox-2 (cinsiyet belirleme bölgesi Y-kutusu 2) 'nin ve kanser kök hücre ile ilişkili genler CD44 (farklılaşma kümesi 44), Snai1 (mezenkimal geçişi için epitelini düzenleyen bir çinko parmak proteini), Twist (bir temel sarmal ilmek-sarmal transkripsiyon faktörü) ekspresyonunu uyardığı iyi anlaşılmıştır. Wnt sinyali, meme kanserli hastaların çoğunda yüksek oranda aktiftir ve bu durum kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (Lamb et al., 2013; López-Knowles et al., 2010). Bu nedenle, Wnt sinyal yolu, tümörün ilerlemesini ve büyümesini önleyebilmek için önemli bir terapötik hedef olarak kabul edilmektedir (Anastas & Moon, 2013; Zhan et al., 2019). Farklı Wnt yolu bileşenlerine karşı doğrudan veya dolaylı olarak hedefe yönelik tedavi uygulamaları klinik öncesi başarı göstermiştir ve bazıları güncel olarak klinik deneylerde test edilmektedir. Son yıllarda edinilen kanıtlarla, Wnt sinyal yolunun kanser metabolizması ve kanser immünoterapisi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (El-Sahli et al., 2019).

Sinyal yolu ve bu yolda görev yapan moleküllerdeki değişiklikler nedeni ile meydana gelen hastalıklarla ilgili çalışmalar çok geniş kapsamlı olarak literatürde yer almaktadır. Wnt sinyal yolu, her dokuda farklı bir mekanizma bozukluğu ile başta kolorektal kanser (CRC) olmak üzere, şizofreni, Alzheimer, polikistik böbrek hastalıkları, lösemi, akciğer kanseri, osteoporozis gibi birçok hastalığın ortaya çıkışında önemli rol oynamaktadır (Kurbegovic & Trudel, 2016; P. Li et al., 2019; Liu et al., 2011; Norwitz, Mota, Norwitz, & Clarke, 2019; Tuupanen et al., 2009; Zhan et al., 2019). Her ne kadar Wnt/β katenin'in karaciğer metabolizmasında (Liu et al., 2011) ve bağırsak homeostazında (Fevr, Robine, Louvard, & Huelsken, 2007) rolü iyi belirlenmiş olsa da, kanser hücresi metabolizmasının yeniden programlanmasındaki rolü son on yılda araştırmaların konusu olmuştur. Burada, kanser hücre metabolizmasının yeniden programlanmasında Wnt sinyal yolunun yeri ve kanser hücresinin metabolik değişikliklere bağımlılığının teröpatik yaklaşımlar içinde hedef teşkil etmesi bakımdan önemi vurgulanmaya çalışılmaktadır.

Kanser hücreleri, normal hücre davranışlarını denetleyen sinyallere rağmen, bu denetleyici mekanizmaların inaktifleşmesi ya da sinyallere yanıtsı kalınması sonucunda başına buyruk hareket ederek süreki bölünme davranışı içindedir. Hücrenin bu kontrolsüz gelişimi sonucu ortaya çıkan kanserleşme

durumunda birçok faktör bulunmakla birlikte, esasen biriken anomalilerin kanser gelişiminin nedeni olduğu düşünülmektedir (Şekil 2). Kanser hücresinin sürekli proliferasyon yeteneği kadar önemli olan diğer bir avantajı da ölüm sinyallerinden ya da denetleyici mekanizmalarından kaçarak ölümsüzleşmesidir. Hücre ölümü denilince ilk akla gelen mekanizma olan apoptoz, hücrelerin normal mekanizmalar tarafından tamir edilip düzenlenemeyecekleri durumlarda veya biyolojik fonksiyonlarını tamamlamış olduklarında, hücrelerin programlı bir şekilde ortadan kaldırılmasıdır (Meier, Finch, & Evan, 2000). Apoptoz aktivatörlerinin ve inhibitörlerinin aynı zamanda çeşitli hücresel sinyal yolaklarında dağılmış moleküller olduğunu göz ardı edilmemelidir. Hücresel sinyalleşme, hücrelerin biyolojik aktivitelerini kontrol eden ve apoptoz sinyal kaskadları dahil olmak üzere hücresel fonksiyonu koordine eden karmaşık bir sinyal iletişim ağıdır (Noubissi et al., 2006; Ougolkov et al., 2004). NF-κB, Akt, MAPK, Wnt, Notch, p53, vb. dahil olmak üzere birkaç önemli hücresel sinyal yolu, apoptozu ve hücre çoğalmasını kontrol eder. Kanser hücrelerinde bu sinyal yollarının normal işlevini sergilemediği, kusurlu apoptoz, artmış tümör büyümesi, invazyon ve metastaz ile sonuçlandığı bulunmuştur (Dehner, Hadjihannas, Weiske, Huber, & Behrens, 2008; Meier et al., 2000). Kanserleşme sürecinde, hücrenin proliferasyonu sürdürme yeteneği ve apoptozdan kaçmasından başka hücrenin kanserleşmesini destekleyen bağışıklık sisteminden kaçma, anjiyogenezin tetiklenmesi, enerji metabolizmasının değişmesi vb farklı temel özellikler de mevcuttur (Şekil 2).

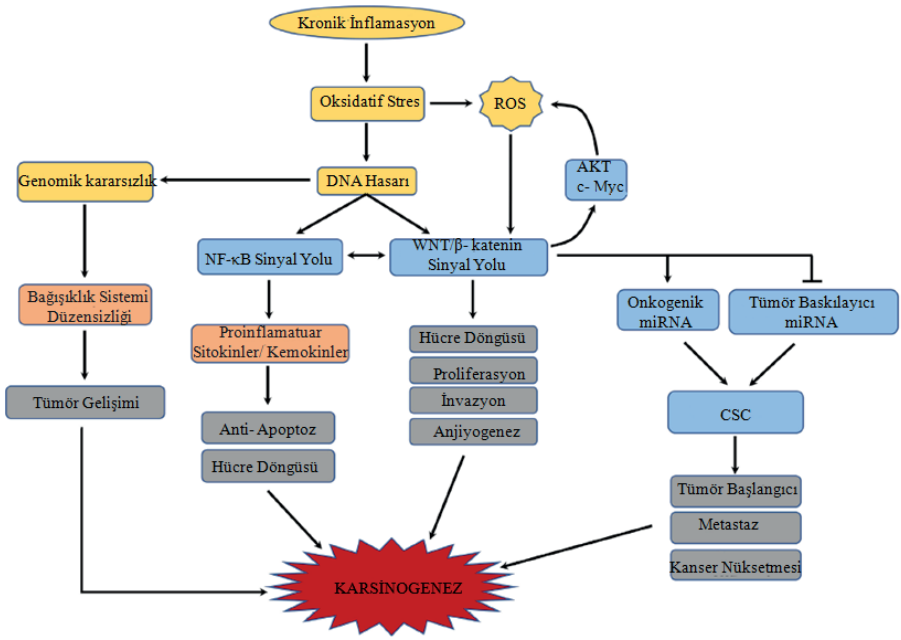
Şekil 2. *Kanser hücresinin temel özellikleri*

Wnt/β-katenin yolu, uzun süredir tümörogenez, tümör plastisitesi ve kanser kök hücreleri (CSC) adı verilen tümör başlatan hücreler ile ilişkilendirilmektedir. Kanserleşme sürecinde görülen hücrenin metabolik yeniden programlanması sürecine Wnt sinyallerinin de katıldığı son zamanlarda ortaya çıkmıştır. Kanser hücrelerinin ve CSC populasyonlarının hayatta kalması için gerekli olan glikoliz, glutaminoliz ve lipogenezin metabolik değişikliklerinde, anormal Wnt sinyalinin güçlü bir etken olduğu düşünülmektedir. Wnt yolunun ayrıca tümör mikro ortamını (TME) ve kanser karşıtı bağışıklığı düzenlediği son on yılda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. TME'de tümör hücreleri tarafından salınan Wnt ligandları, kanser hücrelerinin immün cevaptan kaçmasını sağlar ve immünoterapiyi engeller (El-Sahli et al., 2019; Luke, Bao, Sweis, Spranger, & Gajewski, 2019).

Bazı β-katenin hedef genleri, yalnızca β-katenin seviyesi belirli bir eşiğe ulaştığında ifade edilir ki bunlar somatik hücrelerin yeniden programlanmasında önemli faktörlerdir. β-kateninin aktifleştirdiği Wnt sinyal yolağının hedef genlerinden olan *c-Myc* ve *Siklin D1* genlerinin aşırı ekspresyonuna bağlı olarak hücre proliferasyonu ve tümörogenez uyarılmaktadır (Masuda et al., 2002; Naetar et al., 2014). Dolayısıyla, β-katenin seviyelerinin çoğalmayı modüle edebildiği anlaşılmaktadır. Lin, Chen, Li, Zhao, and Tan (2013) tarafından yapılan çalışmada hücre proliferasyonunun ve hücre döngüsünün ilerlemesinin, kanonik Wnt/β-katenin yolunun aktivasyonu yoluyla *Bmal1* (Sirkadiyen ritim geni) tarafından kontrol edildiği tespit edilmiştir.

2.1.Kanserde Oluşan İnflamasyon ve Wnt Sinyali

Kanserogenezde kronik inflamasyon; kanser hücresi için hayatta kalma, invazyon, çoğalma, anjiyogenez ve metastaz gibi çeşitli hücresel dönüşüm adımlarından sorumludur (Şekil 3) (Coussens & Werb, 2002).



Şekil 3. *Kronik inflamasyon, oksidatif stres, DNA hasarı ve karsinojenez arasındaki bağlantıların şematik gösterimi(Vallée & Lecarpentier, 2018). Kronik inflamasyonun içerdiği farklı mekanizmaları temsil eder ve immün tepkinin düzenlenmesi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, DNA hasarları ve ardından karsinojenezin başlatılmasıyla sonuçlanır.*

Bazı çalışmalarda, kronik inflamasyonun DNA ve doku hasarına yol açtığı gösterilmiştir (Anuja et al., 2017). Kronik inflamasyon, kanser gelişimini başlatırken hücre homeostazını ve metabolizmasını bozar (Wu, Antony, Meitzler, & Doroshow, 2014). Ayrıca, kronik inflamasyondan kaynaklanan DNA hasarı, malignite bölgelerinin gelişimi için bir başlangıç noktası sağlar (Kundu & Surh, 2008). Kanser ve kronik inflamasyon arasındaki ilişki çok sayıda çalışma ile iyi bir şekilde belgelenmiştir (Vallée & Lecarpentier, 2018). Kronik inflamasyon ROS ve reaktif azot türlerinin (RNS) üretimini stimüle ederek DNA hasarına neden olur (Roessner, Kuester, Malfertheiner, & Schneider-Stock, 2008). DNA hasarından dolayı oluşan genomik dengesizlikler kanser gelişimini tetikler (Rouse & Jackson, 2002). Çeşitli yaygın patolojik enfeksiyonlar ile kanserin başlaması ilişkilendirilmiştir (Itzkowitz & Yio, 2004).

WNT/β-katenin ve NF-κB arasında pozitif etkileşim gözlenmiştir (Ma & Hottiger, 2016). WNT/β-katenin aktivasyonu, IκB-α (Nükleer faktörü B hücreleri inhibitörü alfa) degradasyonunu ve daha sonra NF-κB'yi uyarır (Spiegelman et al., 2000). β-katenin tarafından aktive edilen hedef gen CRD-BP (kodlama bölgesi determinantı-bağlayıcı protein, bir RNA bağlayıcı protein)'nin

uyarılması, βTrCP (B-transducin tekrarları içeren protein) mRNA'sının stabilizasyonunu sağlar (Noubissi et al., 2006). Kolon kanserinde, hem βTrCP hem de CRD-BP'nin aktivasyonu β-katenin ve NF-κB'nin uyarılması ile koreledir, bu da proliferasyona ve metastaza yol açar (Noubissi et al., 2006; Ougolkov et al., 2004). Meme kanserinde, TLR3 aktivasyonunun β-katenin uyarması, NF-κB sinyalinin aşırı artmasına neden olur (Jia et al., 2015). Bununla birlikte, β-katenin ve NF-κB arasında gözlenen sinerjistik etkileşim, β-katenin-TCF/LEF bağlantısına yani Wnt sinyaline bağlıdır (Ma & Hottiger, 2016).

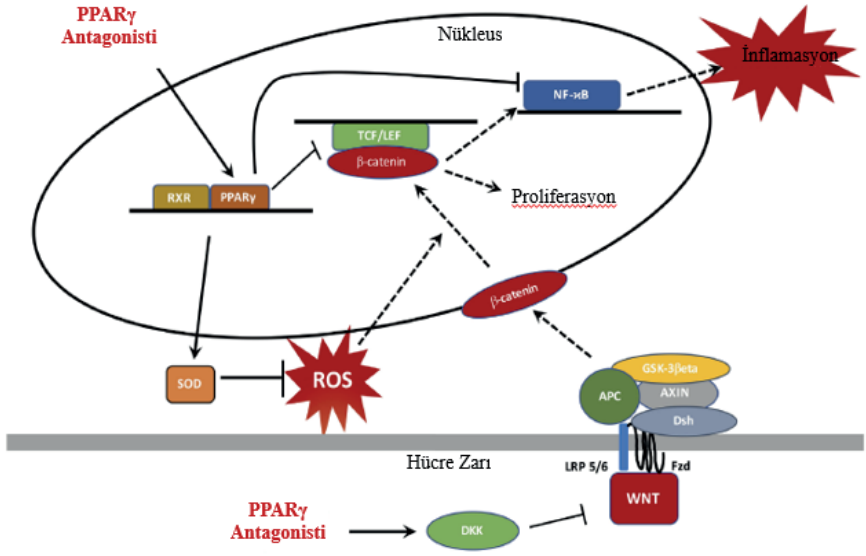
2.1.1.Hücre Döngüsü ve Proliferasyon

Wnt sinyal yolu, gelişimsel eksen polaritesi, hücre kaderi, proliferasyon ve göç dahil olmak üzere embriyogenezde anahtar rol oynayan yüksek oranda korunmuş bir sinyal yoludur (Bukowska et al., 2021; Kahn, 2014). Hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanan Wnt ligandı hücre içi birikimine ve daha sonra TCF transkripsiyon faktörü ailesinin transkripsiyonel bir ortak aktivatörü olan β-kateninin nükleer translokasyonuna yol açar (Behrens et al., 1996). Hedef genler ile birlikte wnt sinyal kaskadında yer alan biyomoleküller de hücre döngüsünde önemli roller üstlenmişlerdir.

Pankreas kanseri ve kolorektal kanser hücre hatlarında yapılan son çalışmalar, Wnt/β-katenin sinyal yolunda yer alan PP2A (Protein Fosfataz 2A)'nın pozitif geri beslemesinin, transforme tümör hücrelerine spesifik olabileceğini ve aktif Wnt sinyallemesinin sürdürülmesi için gerekli olabileceğini göstermiştir (Carmen Figueroa-Aldariz, Castañeda-Patlán, Santoyo-Ramos, Zentella, & Robles-Flores, 2015; Wu et al., 2014). PP2A aktivitesi normal mitotik ilerlemenin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Özellikle, eksikliğinde şiddetli mitotik kusurlarla ilişkilendirilen Greatwall kinaz (memelilerde mikrotubule bağlı serin / treoninkinaz benzeri [Mastl] olarak adlandırılır) proteini tarafından PP2A'nın regülasyonu düzenlenir (Voets & Wolthuis, 2010; Yu et al., 2004). Greatwall kinaz proteinin çeşitli Cdk1 substratlarının PP2A aracılı fosforilasyonunu azaltan küçük proteinler yoluyla PP2A'yı inhibe ettiği ve mitotik ilerlemeyi düzenlediği gösterilmiştir (Adhikari et al., 2014; Vigneron et al., 2009). PP2A, ayrıca cdc25'i defosforile ederek inhibisyonunu, wee1 ve mytl proteinlerini aktifleştirerek de Cdkl'in regülasyonunu azaltır (Mochida, Maslen, Skehel, & Hunt, 2010). Mitoz sırasında sentrozomlara lokalize olan mitoz spesifik kinaz, Polo benzeri kinaz 1 (PLK1) proteinleri PP2A tarafından inaktive edildiğinde, hücrenin G2/M evresinde tutulmasını ve DNA hasarı cevabının aktivasyonunu sağlar. PP2A susturulmasının, Cdk1 transkripsiyonel hedeflerinin ifadesinin artışına ve dolayısıyla mitozun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (L. Wang, Guo, Fisher, Liu, & Peng, 2015).

PPARγ (Peroksizom proliferatör ile aktifleştirilen reseptör gama) bir katenin domeyni aracılığıyla, TCF/LEF/β-katenin nükleer aktivitesini doğrudan inhibe eder (Vallée & Lecarpentier, 2018). Peroksizom proliferatör ile aktifleş-

tirilen reseptör gama agonistleri, karsinoma da (Fujita et al., 2011) ve pankreas kanseri hücrelerinde (Elnemr et al., 2000). p38 MAPK'nin uyarılması yoluyla G2/M evresinde hücre döngüsünün durmasını tetikleyebilir (Şekil 4). PPARγ'nın aşırı ekspresyonu, siklin bağımlı kinaz inhibitörleri p27 ve p21'in ekspresyonunu stimüle etmeye yardımcı olur (Elnemr et al., 2000; Koga et al., 2001). PPARγ aktivasyonu, sitozolik β-katenin birikimini durdurur ve daha sonra Siklin D1'in ifadesini azaltır (C. Wang et al., 2001).



Şekil 4. *PPARγ ve wnt sinyal yolunu hücre döngüsündeki etkileri (Vallée & Lecarpentier, 2018). ROS inhibisyonu β-katenin nükleer transkripsiyonunu uyarmaz ve bu nedenle proliferasyon süreçlerini ve NFκB yolunu aktive etmez. PPARγ, anti-enflamatuar rolü ile NFκB'yi inhibe eder ve enflamasyonu azaltır. Bir katenin alanı yoluyla, PPARγ, TCF/LEF/β-katenin nükleer aktivitesini doğrudan inhibe eder. Paralel olarak, PPARγ, bir WNT inhibitörü olan DKK'yı aktive edebilir.*

Cauchi and Froguel (2008) çalışmalarında Wnt/β-katenin yolağında transkripsiyon faktörü olarak iş gören *TCF7L2* geninin, Wnt sinyaline cevap olarak *Siklin D* ve *c-Myc* gibi genlerin transkripsiyonlarını başlatarak hücre çoğalmasını artırdığını ve insülin salgılanmasının kontrolünü sağladığını belirtmişlerdir. Hücrelerin büyüme ve farklılaşmalarının kontrol edilmesinde hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin ve yolakların özellikle önemli olduğu iyi bilinmektedir. Siklin bağımlı kinazları (CDK) aktive eden siklin ailesi üyesi proteinlerin, hücre döngüsü ilerlemesini kontrol eden kritik öneme sahip proteinler olduğu bilinmektedir. Siklinlerin ifade düzeyi hücrenin yaşam döngüsünün düzenlenmesinde önemlidir. Çeşitli insan kanseri tiplerinde Siklinlerin aşırı ifadesinin olduğu, böylelikle de hücre döngüsünün standartlarını bozarak kanserleşme sürecine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Hücre çoğalması

ve yaşamında kilit rol oynayan Siklin D1 ise, Wnt/β-katenin sinyal yolağında iş gören transkripsiyon faktörlerinin hedefindeki kritik bir gendir. Meme, prostat, uterin, yumurtalık ve kolorektal kanser, baş ve boyun skuamöz karsinomasında Siklin D1'in aşırı ifadesi görülmektedir (Johansson & Persson, 2008; Masuda et al., 2002). Mesane kanseri vakalarında lenf nodu metastazı ve mesanenin invaziv ürotelyal karsinomasının yinelemesi ile Siklin D1'in değişmiş ifadesinin ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Kopparapu et al., 2013). Yapılan çalışmada, Wnt Sinyal yolunun inhibitörü olarak görev yapan PPARγ'ın ligandı doksa heksoaenoik asit (DHA)'in, akciğer tümörü hücre kültürlerinde anti-proliferatif bir rol oynadığı gösterilmiştir (Trombetta et al., 2007).

2.1.2. Anjiyogenez, İnvazyon ve Metastaz

WNT/β-katenin sinyal yolağında görev alan ve yolağa da adını veren β-katenin, hücrenin farklı bölgelerinde bulunabilir. Hücre içinde membrana bağlı, sitozolde ve çekirdekte olmak üzere 3 farklı bölgede bulunabilen β-katenin düzeyi, adezyonu azaltan enzimler gibi arttıranların da aktivasyonu ile sitoplazmada değişkenlik gösterir (Kimelman & Xu, 2006). Sitoplazmik β-katenin düzeyinin artışı, tirozin kinazların aktivasyonu ile kaderin aracılı hücre-hücre adezyonunun kaybına dayanmaktadır. Sitoplazmadan çekirdeğe geçen β-katenin de tirozin kinazları aktive edebilir. Protein tirozin fosfatazlar (PTPaz)'lar ise tirozin kinazlar ile rekabet eden bir protein ailesi olup, kaderin-katenin kompleksini stabilize eder ve hücre-hücre adezyonunu arttırır (Ilyas, 2005). EMT (Epitelyal-Mezenkimal Transizyon)'nin ana özellikleri arasında hücresel yapışma kaybı, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi, hücresel polarite kaybı ve epitelyal mezenkimal gen ekspresyonuna geçiş sayılabilir. Bu EMT yollarının birçoğu, EMT'nin uyarılması için tümör mikro ortamının önemini vurgulayarak hücre dışı sinyalleşme ile aktive edilir (Paoli, Giannoni, & Chiarugi, 2013).

Wnt sinyal yolağının anjiyogenezde rol oynayan genlerinin başında vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gelmektedir. VEGF, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (aFGF, bFGF), anjiopoetin-1, tümör nekrozis faktör (TNF), hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi anjiogenezisi arttıran proteinler ile anjiogenezisi inhibe eden, FVIII, kolajenin, trombospondin, fibronektin, α, β, γ interferon (IFN) gibi faktörlerin arasındaki ince bir denge ile anjiyogenezis düzenlenmektedir. Günümüzde progresif tümör büyümesi ve metastazının anjiogenezisi tetiklediği bilinmektedir. Anjiogenezisin tümör büyüme ve metastazındaki öneminin anlaşılmasıyla anjiyogenezis bilim camiası tarafından mercek altına alınmıştır. VEGF'in temel biyolojik etkisini göstermesi için VEGFR-1 (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü 1) ve VEGFR-2 olmak üzere 2 adet transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanması gerekmektedir. VEGF ve reseptörlerinin etkileşimi ile kan damarlarının ve kan hücrelerinin oluşumu yani anjiyogenez ve hematopoez gerçekleşir. Yapılan çalışmalar, normal hematopoezin yanı sıra hemopoetik neoplazilerde

de VEGF ve VEGF reseptörlerinin birlikte eksprese olduğunu göstermektedir (Shibuya, 2011).

Hücre içinde, hipoksi ile indüklenebilir faktör-la (HIF-1a) proteininin stabilizasyonu, invaziv özelliklerinin yanı sıra kanser hücrelerinin glikolitik fenotipinin oluşumunda rol oynayan genlerin ekspresyonunu tetikler (Shackelford et al., 2009). HIF-la'nın aşağı yöndeki sinyal akışındaki proteinlerinin aktivasyonu EMT'yi teşvik eder ve anoikis direncini arttırır (Paoli et al., 2013). Ek olarak, onkogen c-Myc'nin aşırı ekspresyonu, çok sayıda malign hücre oluşumunda gösterilmiştir. Bu transkripsiyon faktörünün aşırı aktivitesi, tümörlerin metabolik esnekliğini ve değişken çevre koşullarına adaptasyonunu kolaylaştırır. c-Myc, kanser hücresinin büyümesinde ve çoğalmasında temel rol oynar (Su & Simmen, 2009). Vasküler beslenmelerini büyüten tümörler, sürekli vasküler tadilat, akut ve kalıcı hipoksik tümör alanları ve besin yoksunluğuna yol açarak tedavi direncini arttırır (Paoli et al., 2013).

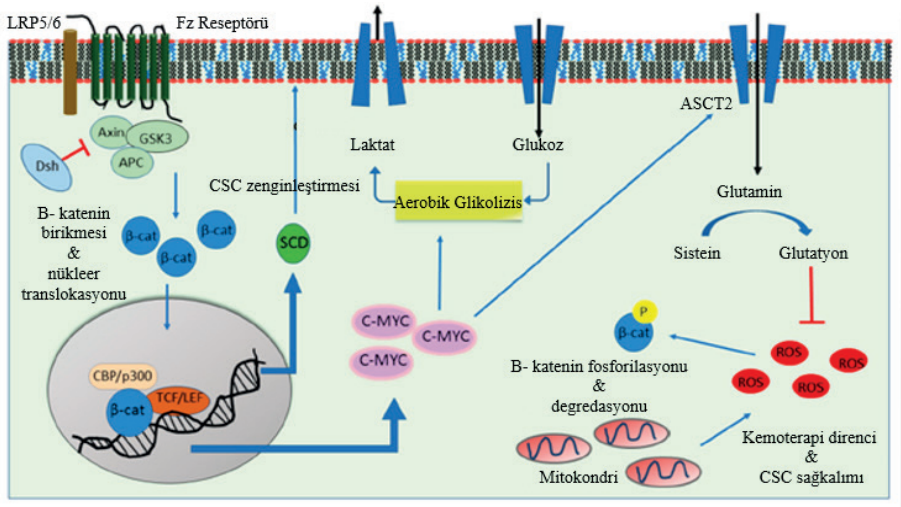
İnvazyon ve metastazın gerçekleşmesi için hücre dışı matriksin kanser hücreleri tarafından yıkılması gereklidir. Fizyolojik ve patolojik doku yıkımında önemli rol oynayan Matriks metallo proteinazlar (MMP), hücre dışı matriks yıkımını sağlarlar. Lökositler, keratinositler, fibroblastlar, makrofajlar, kondrositler, düz kas hücreleri gibi epitelyal ve mezenkimal kökenli hücreler tarafından sentezlenen MMP'ler, doku gelişimi ve farklılaşması, hücre göçü, anjiogenez gibi önemli hücresel süreçlerde rol oynamaktadır. İnaktif zimojenler halinde salınan MMP'lerin proteolitik aktiviteleri spesifik doku inhibitörleri olan TIMP tarafından inhibe edilerek dengede tutulur. MMP ve TIMP arasındaki bu dengenin bozulması kanserleşme sürecine katkıda bulunarak invazyon ve metastaza neden olmaktadır (Tian et al., 2008).

3.1. Kanserde Değişen Enerji Metabolizması ve Wnt Sinyal Yolu İlişkisi

3.1.1. Kanser Glikolizinde Wnt Sinyali

Normal hücre metabolizması, glikoliz olarak bilinen bir işlemde minimum ATP üretimi için glukozun piruvat haline dönüştürülmesini içerir. Piruvat daha sonra, mitokondrinin sitrik asit döngüsünde (TCA) bir dizi reaksiyona giren asetil CoA'ya dönüştürülür. ATP'nin çoğunluğunu üreten TCA işlemi boyunca, NADH (nikotinamid adenin dinükleotidi, indirgenmiş) ve FADH2 (bir flavin adenin dinükleotidi) elektron taşıma zincirinde (ETC) Oksidatif fosforilasyon yapmak üzere üretilir. Warburg tarafından 1900'lerin başında kanser hücrelerinin metabolizmasına yönelik olarak gerçekleştirilen öncü araştırmalar sonucu ortaya atılan ve kanser hücrelerinde aerobik glikoliz veya "Warburg etkisi" olarak bilinen fenomen, yeterli oksijen kaynağı olsa bile kanser hücrelerinin enerji taleplerini karşılamak için oksidatif fosforilasyon yerine glikolizi tercih ettiğini ifade etmektedir (Warburg, 1956). Glikoz metabolizmasında değişiklik ve mitokondriyal aktiviteye düşük bağımlılık, kanser hücrelerinin karakteristik özelliği olarak kabul edilmektedir. Kanser hücrelerinde

mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun; kanser hücresi tercihlerini daha fazla glikolitik metabolizmaya yönlendiren ve bununla birlikte glikoz alımını arttırma ve enerji üretmek için pirüvatın laktata dönüşümünü destekleyen birçok nedenden biri olduğu düşünülmektedir (Gottlieb & Tomlinson, 2005). Laktat üretimi, tümörün göçüne ve istilasına yardımcı olan mikro çevrenin asitleşmesine neden olur. Kanserlerdeki glikolitik değişimin ve artan glikoz alımının kötü prognoz ve daha agresif fenotiplerle korele olduğu iyi bilinmektedir (Kunkel et al., 2003). Kanser hücrelerindeki bu belirgin metabolik değişimden sorumlu olan mekanizmalar ve kilit faktörlein ortaya koyulmasına yönelik yapılan çalışmalarda Wnt/β-katenin sinyalinin de aktif rolü olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5).

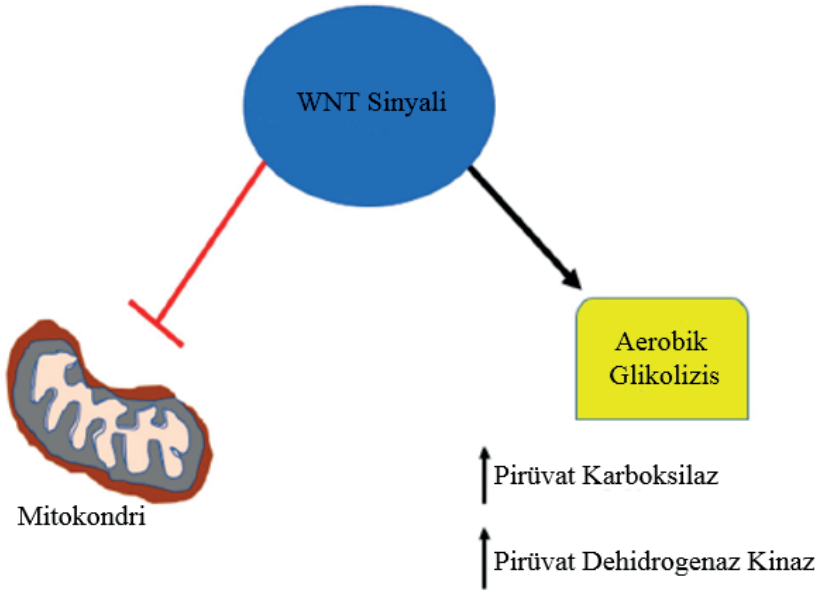


Şekil 5. *Kanonik Wnt /β-katenin yolunun kanser metabolizmasındaki rolüne genel bakış (El-Sahli et al., 2019).*

Kanser enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesi sürecinde Wnt sinyalinin aktivasyonu, Wnt glikoproteinlerinin kıvrılmış (Fz) reseptör ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein (LRP5/6) yardımcı reseptörüne bağlanmasını gerektirir. Reseptör aktivasyonu, disheveled (Dvl) yoluyla yıkım kompleksi Axin2/APC/GSK3'ün inhibe edilmesine yol açar. B-katenin daha sonra sitoplazmada birikir ve devamında çekirdeğe geçerek TCF/LEF transkripsiyonel faktör ailesinin çok çeşitli hedef genlerini aktivasyonu gerçekleşir. Hedef geni *c-Myc*'in ekspresyonu ile Wnt/β-katenin sinyali artan aerobik glikolizi, glutamin taşıyıcı ASCT2 seviyesinin artışı ve ardından reaktif oksijen türlerinin (ROS) inhibe ederek kanser kemorezistansı ve kanser kök hücresi (CSC) sağ kalımında rol oynayan glutatyon (GSH) üretiminin artışını kontrol eder. Wnt sinyali ayrıca, CSC zenginleştirmesi için işaret niteliğinde olduğu düşünülen stearoil-CoA desatüraz-1'i (SCD) da yükseltir.

Wnt/β-katenin sinyalinin glukoz alımında bariz bir artışa neden olduğu ve mitokondriyal solunumun baskılandığı ve ayrıca hücre proliferasyonunu destekleyen, pirüvatı okzalo asetata dönüştüren bir enzim olan pirüvat karboksilaz ın da Wnt sinyali ile indüklendiği gösterilmiştir (Lee et al., 2012). Wnt sinyal yolundaki uyarının bozulması halinde kanser hücrelerinin aerobik glikolize bağımlılığının azaldığı da tepit edilmiştir (Pate et al., 2014). Üçlü negatif meme kanserinde (TNBC, agresif bir meme kanseri alt tipi), Wnt ligandı olan Wnt5B'nin, Wnt/β-katenin sinyal yolunun hedef geni olan *c-Myc* yoluyla mitokondriyal fonksiyonu baskıladığı gösterilmiştir (Yang, Perez, et al., 2014). Aerobik glikolizin düzenleyicisi olarak bilinen c-Myc, kanser hücresi metabolizmasının kontrolünde Wnt/β-katenin sinyaline aracılık etmek için bir transkripsiyon faktörü görevi görmektedir (Şekil 6).

Ayrıca, Wnt sinyaline bağlı olan kanser kök hücrelerinde aerobik glikoliz karakteristik kök hücre özelliğini korunmasına katkıda bulunur. Mitokondriyal solunumun bir sonucu olarak ROS üretiminin, kök hücrelerin kendini yenileme yeteneğini bozması, CSC'lerin enerji üretimi için aerobik glikolize geçişini açıklamaktadır. Aslında, farklılaşması daha az olan kanser hücreleri, farklılaşmış emsallerinden daha fazla olarak glukoz alımına bağımlıdır. Wnt sinyali tarafından düzenlenen PDK1'in, meme kanserinde CSC popülasyonlarının korunmasında çok önemli olduğu gösterilmiştir (Peng et al., 2018). Wnt/β-katenin sinyali CSC'nin kendini yenilemesinde çok önemli olsa da, Wnt aracılı kanser metabolizmasının düzenlenmesinin CSC popülasyonunun korunmasında kilit bir rol oynayıp oynamadığı halen anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, Deshmukh, Arfuso, Newsholme, and Dharmarajan (2018) son zamanlarda yaptıkları çalışma ile Wnt antagonisti olan salgılanmış Frizzled reseptör ilişkili protein 4'ün (sFRP4) tedavisi ile yüksek glikozun aracılık ettiği CSC canlılığın azaldığını ve sFRP4'ün CSC metabolizmasını düzenlediğini ortaya koymuştur.



Şekil 6. *Kanser hücrelerinin metabolik yeniden programlanmasında Wnt sinyalleri (El-Sahli et al., 2019). Wnt sinyal yolu, enerji gereksinimini mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu aerobik glikolize kaydıran pirüvat karboksilaz ve pirüvat dehidrojenaz kinazı enzimleri ile regüle eder.*

3.1.2. Kanser Glutaminolizinde Wnt Sinyali

Aerobik glikolize kaymaya ek olarak kanser hücreleri, hücrenin hayatta kalması, büyümesi ve TCA döngüsünü tekrarlamak için gerekli olan temel öncüller olarak çok miktarda amino asit tedarikine ihtiyaç duyarlar (DeBerardinis et al., 2007). Meme kanseri de dahil olmak üzere birçok farklı kanserde artan glutamin alımı net bir şekilde tespit edilmiştir (van Geldermalsen et al., 2016; Yang, Moss, et al., 2014). Ancak, bu durum kanserin alt tipine bağımlı görünmektedir. Örneğin, üçlü negatif meme tümörleri glutamine daha fazla bağımlıdır ve bu nedenle glutamin hedefleme terapileri içeren terapötik yaklaşımların arasında en etkilisi olabilir (Kung, Marks, & Chi, 2011).

Glutamin, hücre çoğalması, hayatta kalma ve göçte önemli rol oynar (J. B. Wang et al., 2010). Özellikle, glutamin, TCA döngüsünü yenilemek, protein sentezini desteklemek ve glutatyon (GSH) üretmek için glutamat ve α-ketoglutarata dönüştürüldüğü bir işlem olan glutaminolize maruz kalır. Alfa ketoglutarat ayrıca malat ve sonra piruvat haline dönüştürülebildiğinden aerobik glikolizi de destekleyebilir (Son et al., 2013). Bu nedenle, glutaminoliz; hızlı bölünmelerinin ve enerji gereksinimlerinin sürdürülmesi için gerekli azotun sağlanması bakımından kanser hücrelerinin üstlendiği metabolik bir adaptasyon stratejisi olarak kabul edilir (C. Li, Zhang, Zhao, Ma, & Chen, 2016).

Wnt/β-katenin yolunun, glutamin metabolizmasında önemli bir rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. Cadoret et al. (2002) β-katenin tarafından aktifleştirilen genlerin glutamin alımı ve metabolizmasında görev aldığını göstermiştir. Wnt/β-kateninin glutaminolizi etkilediği kesin mekanizma hala tam olarak anlaşılmamış olsa da, c-Myc çok önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (Gao et al., 2009). c-Myc'nin, glutamin taşıyıcı ASCT2 (veya SLC1A1) ve glutaminaz gibi glutamin metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir (Gao et al., 2009; J. B. Wang et al., 2010). Her ne kadar NF- κB (Nükleer Faktör Kappa B), transforme fibroblastlarda ve meme kanseri hücrelerinde glutaminolizin bir regülatörü olarak önerilmiş olsa da (J. B. Wang et al., 2010), Wnt sinyalinin bu düzenlemedeki rolü hala keşfedilmemiş durumdadır.

Glutamin metabolizmasının bir ürünü olan Glutatyon (GSH), Wnt sinyallemesi ile de ilişkili olan kanser hücrelerinin ve CSC'lerin kemoterapiye karşı direncin oluşmasında rol oynar (Godwin et al., 1992; Ishimoto et al., 2011). Bir CSC yüzey belirteci olan CD44+'ün glutamin-sistein taşıyıcı ile birleştiği ve GSH'nin sentezini desteklediğinin gösterilmesiyle birlikte, CSC'lerde kemoterapiye karşı direncin oluşmasında GSH'nin rolü özellikle önemli gibi görünmektedir (Ishimoto et al., 2011). GSH, ROS'u nötrleştirerek hücrelerin hayatta kalma yollarını aktive eder ve hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasına yardımcı olur (Mihm, Galter, & Dröge, 1995). Bu durum, herhangi bir tümördeki CSC popülasyonunun korunmasında GSH'nin rol oynadığı düşüncesine kanıt olarak değerlendirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, GSH düzeyinin azalmasının CSC popülasyonunu meme kanserinde tedaviye duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir. Destekleyici olarak, GSH inhibitörü ile ön tedavi sonrasındaki GSH tükenişinin, in vivo fare modelinde tümör büyümesinin azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir (Miran, Vogg, Drude, Mottaghy, & Morgenroth, 2018). Glutaminolizi ve glutamin metabolizmasını hedef alan ilaçlar preklinik olarak yapılan araştırmalarda, meme kanserinde metabolik tedaviler olarak başarı kazanmış ve bazıları klinik denemelere geçmiştir. CSC'lerde glutamin yoksunluğunun, GSH miktarının azalmasına ve böylece β-katenin fosforilasyonunun artması ve dolayısıyla da Wnt sinyali aktivitesinin azalmasınına neden olduğu rapor edilmiş, kök hücre benzeri kanser hücrelerinde Glutamin seviyesindeki düzenlenmenin kısmen ROS aracılı β-katenin fosforilasyonu ve yıkılması ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu durum, GSH üretimini hedeflemenin Wnt/β-katenin aktivitesini aşağı doğru düzenleyerek de CSC popülasyonunun inhibe edilebileceğini göstermektedir (Liao et al., 2017). Yukarıdaki çalışmalar birlikte ele alındığında, Wnt sinyallerinin ve GSH üretiminin birbirini düzenlediği değerlendirilmektedir. Bunların birlikte inhibisyonunun, glutaminin CSC'lerin düzenlenmesini değiştireceği, GSH üretiminin azalacağı ve böylece hücreler duyarlı hale geleceği için kemoterapötik tedavi etkinliğini çok daha artıracağını öngörülmektedir.

3.1.3. Kanser Lipogenezinde Wnt Sinyali

Wnt sinyalleri yukarıda bahsedilen aerobik glikoliz ve glutaminoliz dışında ayrıca kanser lipogeneziyle de ilişkilendirilmektedir. Alternatif olarak de novo lipogenez amacıyla asetil-CoA'nın sağlanması için glutaminin α-ketoglutarata dönüştürüldüğü indirgeyici karboksilasyona doğru yönlendirilebilir. De novo lipogenez, büyüyen hücrelere yüksek enerji seviyelerinin yanı sıra temel hücresel bileşenler için yapı taşları sağlar (Jones et al., 2017). Hücrelerdeki anormal lipid seviyeleri, çok sayıda farklı tümörde kanser ilerlemesi ile koreledir. Örneğin, meme kanserinde kolesterol esterleri, serbest yağ asitleri ve fosfolipidlerin birikimi daha yüksektir. Bu durumun, kanserleşmeyi ve kanser hücresi istilasını arttırdığı gösterilmiştir (Byon et al., 2009; de Gonzalo-Calvo et al., 2015). Örneğin, kolesterol esterleri bakımından zengin tümörler, meme tümör hücresinde proliferasyon ve nekrozun artması ile ilişkilendirilmiştir (de Gonzalo-Calvo et al., 2015). Ayrıca, linoleik asidin plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) ve SMAD4 ile meme kanseri hücre göçünü indüklediği gösterilmiştir (Byon et al., 2009). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, kanonik Wnt sinyalinin c-Myc yoluyla triaçil gliserolün fosfolipide dönüşümünü desteklediği ve fosfolipidlerde doymamış yağ açil gruplarını arttırdığı gösterilmiştir (Yao et al., 2018). Doymamış yağ asitlerinin hücre zarı bakımı, enerji depolanması ve sinyalizasyon için çok önemli olması nedeniyle, bu lipid metabolizmasının yeniden düzenlenmesi kanser hücreleri tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (Roongta et al., 2011). Meme kanseri hücrelerinde β-kateninin inhibisyonunun (knock-down); sitrat taşıyıcı, asetil-CoA karboksilaz ve yağ asidi sentazı (Vergara et al., 2017) gibi anahtar lipogenik enzimlerde de azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuç de novo lipid sentezinde Wnt/β katenin sinyalinin rolünü vurgulamaktadır. Artan kanıtlar, yeniden düzenlenen lipid metabolizmasının CSC'nin hayatta kalma ve korunumundaki rolünü açıkça ortaya koymaktadır (Vergara et al., 2017).

CSC ve CSC olmayan populasyonlar arasında lipid metabolizması değişikliklerinde ince farklılıklar vardır. Meme kanserinde, karnitin palmitoil transferaz I (CPT1) yağ asidi-oksidasyon enziminin, CSC populasyonunda, CSC olmayan popülasyona göre daha fazla arttığının gösterilmesi (T. Wang et al., 2018) CSC'lerde, Wnt sinyalleri ile lipid metabolizması arasındaki anahtar oyuncunun stearoil-CoA desatürazların (SCD'ler) olabileceğini düşündürmektedir.

CSC'lerde SCD'nin ana formlarının (SCD1 ve SCD2) ekspresyonuna aracılık eden sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 1 (SREBP1)'in artışında β-kateninin yer aldığının gösterilmesi ile Wnt sinyal yolu ile SCD'ler arasındaki bağlantı iyi tanımlanmıştır. Son olarak, SCD1'in, en azından kısmen, CSC ile ilişkili bir onkogenik yol olan Hippo/YAP yolunu Wnt sinyalleri aracılığıyla düzenlediği de gösterilmiştir (Noto et al., 2017). Destekler şekilde, Wnt ve YAP'ın ikili inhibisyonunun, hem mezenkimal hem de epitelyal durum-

larda üçlü negatif meme kanserinin büyümesini geciktirdiği rapor edilmiştir (Sulaiman et al., 2018). Mevcut çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, hem Wnt/β-katenin hem de YAP sinyal yollarının kanser hücrelerinde lipid metabolik yeniden programlamasına katkıda bulunabileceğini ve her ikisinin de inhibisyonunu hedefleyen stratejilerin CSC'leri zayıflatmada ve kanser tedavisinde etkili olabileceğini gösteren kanıtlar olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, kanserogeneze dair elde edilen tüm bilgiler ışığında, normal bir hücrenin kanser hücresine evrilmesinin, birçok mekanizmanın etkinliği ile gerçekleşen bir biyolojik süreç olduğu aşikardır. Karakteristik hale gelen proliferayon, metastaz ve apoptozdan kaçış özelliklerini kazanabilmesi için kendini adeta yeniden programlayan kanser hücresi ile güçlü mücadele edebilmek için bu karmaşık süreci iyi anlamak gerekmektedir. Yeniden programlamada hangi mekanizmaların nasıl değiştiğini öğrenmek, yeniden programlama sürecindeki tetikleyici ve aracı faktörleri ve bileşenleri açık bir şekilde ortaya koymak kanserin önlenmesi ve ortadan kaldırılması için son derece önemlidir. Wnt sinyal yolunun, kanserin kendini yeniden programlamasında sürecinde oldukça aktif rol oynadığı, kanser hücrelerinin çoğalması, ilaca karşı direnç, değişen biyoenerjetik metabolizma ve ölümden kaçış gibi özelliklerin kazanmasında kilit etkilerinin olduğu görülmektedir. Bu nedenle; Wnt sinyal yolu kanser tedavisi için önemli bir hedeftir. Wnt sinyalinin kanserdeki işleyişinin anlaşılması, bu sinyal yolunun bileşenlerinin rollerinin araştırılması, kanserleşme mekanizmasının durdurulması için çok önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

Abbosh, P. H., & Nephew, K. P. (2005). Multiple signaling pathways converge on beta-catenin in thyroid cancer. *Thyroid, 15*(6), 551-561. doi:10.1089/thy.2005.15.551

Adhikari, D., Diril, M. K., Busayavalasa, K., Risal, S., Nakagawa, S., Lindkvist, R., . . . Liu, K. (2014). Mastl is required for timely activation of APC/C in meiosis I and Cdk1 reactivation in meiosis II. *J Cell Biol, 206*(7), 843-853. doi:10.1083/jcb.201406033

Anastas, J. N., & Moon, R. T. (2013). WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer, 13*(1), 11-26. doi:10.1038/nrc3419

Anuja, K., Roy, S., Ghosh, C., Gupta, P., Bhattacharjee, S., & Banerjee, B. (2017). Prolonged inflammatory microenvironment is crucial for pro-neoplastic growth and genome instability: a detailed review. *Inflamm Res, 66*(2), 119-128. doi:10.1007/s00011-016-0985-3

Behrens, J., von Kries, J. P., Kühl, M., Bruhn, L., Wedlich, D., Grosschedl, R., & Birchmeier, W. (1996). Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature, 382*(6592), 638-642. doi:10.1038/382638a0

Bukowska, J., Walendzik, K., Kopcewicz, M., Cierniak, P., & Gawronska-Kozak, B. (2021). Wnt signaling and the transcription factor Foxn1 contribute to cutaneous wound repair in mice. *Connect Tissue Res, 62*(2), 238-248. doi:10.1080/03008207.2019.1688314

Byon, C. H., Hardy, R. W., Ren, C., Ponnazhagan, S., Welch, D. R., McDonald, J. M., & Chen, Y. (2009). Free fatty acids enhance breast cancer cell migration through plasminogen activator inhibitor-1 and SMAD4. *Lab Invest, 89*(11), 1221-1228. doi:10.1038/labinvest.2009.97

Cadoret, A., Ovejero, C., Terris, B., Souil, E., Lévy, L., Lamers, W. H., . . . Perret, C. (2002). New targets of beta-catenin signaling in the liver are involved in the glutamine metabolism. *Oncogene, 21*(54), 8293-8301. doi:10.1038/sj.onc.1206118

Carmen Figueroa-Aldariz, M., Castañeda-Patlán, M. C., Santoyo-Ramos, P., Zentella, A., & Robles-Flores, M. (2015). Protein phosphatase 2A is essential to maintain active Wnt signaling and its Aβ tumor suppressor subunit is not expressed in colon cancer cells. *Mol Carcinog, 54*(11), 1430-1441. doi:10.1002/mc.22217

Cauchi, S., & Froguel, P. (2008). TCF7L2 genetic defect and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep, 8*(2), 149-155. doi:10.1007/s11892-008-0026-x

Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature, 420*(6917), 860-867. doi:10.1038/nature01322

de Gonzalo-Calvo, D., López-Vilaró, L., Nasarre, L., Perez-Olabarria, M., Vázquez, T., Escuin, D., . . . Llorente-Cortés, V. (2015). Intratumor cholesteryl ester accumulation is associated with human breast cancer proliferation and aggressive potential: a molecular and clinicopathological study. *BMC Cancer, 15*, 460. doi:10.1186/s12885-015-1469-5

DeBerardinis, R. J., Mancuso, A., Daikhin, E., Nissim, I., Yudkoff, M., Wehrli, S., &

Thompson, C. B. (2007). Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A, 104*(49), 19345-19350. doi:10.1073/pnas.0709747104

Dehner, M., Hadjihannas, M., Weiske, J., Huber, O., & Behrens, J. (2008). Wnt signaling inhibits Forkhead box O3a-induced transcription and apoptosis through up-regulation of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1. *J Biol Chem, 283*(28), 19201-19210. doi:10.1074/jbc.M710366200

Deshmukh, A., Arfuso, F., Newsholme, P., & Dharmarajan, A. (2018). Regulation of Cancer Stem Cell Metabolism by Secreted Frizzled-Related Protein 4 (sFRP4). *Cancers (Basel), 10*(2). doi:10.3390/cancers10020040

El-Sahli, S., Xie, Y., Wang, L., & Liu, S. (2019). Wnt Signaling in Cancer Metabolism and Immunity. *Cancers (Basel), 11*(7). doi:10.3390/cancers11070904

Elnemr, A., Ohta, T., Iwata, K., Ninomia, I., Fushida, S., Nishimura, G., . . . Miwa, K. (2000). PPARgamma ligand (thiazolidinedione) induces growth arrest and differentiation markers of human pancreatic cancer cells. *Int J Oncol, 17*(6), 1157-1164. doi:10.3892/ijo.17.6.1157

Fevr, T., Robine, S., Louvard, D., & Huelsken, J. (2007). Wnt/beta-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol Cell Biol, 27*(21), 7551-7559. doi:10.1128/mcb.01034-07

Franco, C. A., Liebner, S., & Gerhardt, H. (2009). Vascular morphogenesis: a Wnt for every vessel? *Curr Opin Genet Dev, 19*(5), 476-483. doi:10.1016/j.gde.2009.09.004

Fujita, M., Yagami, T., Fujio, M., Tohji, C., Takase, K., Yamamoto, Y., . . . Okamura, N. (2011). Cytotoxicity of troglitazone through PPARγ-independent pathway and p38 MAPK pathway in renal cell carcinoma. *Cancer Lett, 312*(2), 219-227. doi:10.1016/j.canlet.2011.08.010

Gao, P., Tchernyshyov, I., Chang, T. C., Lee, Y. S., Kita, K., Ochi, T., . . . Dang, C. V. (2009). c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature, 458*(7239), 762-765. doi:10.1038/nature07823

Godwin, A. K., Meister, A., O'Dwyer, P. J., Huang, C. S., Hamilton, T. C., & Anderson, M. E. (1992). High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A, 89*(7), 3070-3074. doi:10.1073/pnas.89.7.3070

Gottlieb, E., & Tomlinson, I. P. (2005). Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer, 5*(11), 857-866. doi:10.1038/nrc1737

Ilyas, M. (2005). Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development. *J Pathol, 205*(2), 130-144. doi:10.1002/path.1692

Ishimoto, T., Nagano, O., Yae, T., Tamada, M., Motohara, T., Oshima, H., . . . Saya, H. (2011). CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the

xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell, 19*(3), 387-400. doi:10.1016/j.ccr.2011.01.038

Itzkowitz, S. H., & Yio, X. (2004). Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 287*(1), G7-17. doi:10.1152/ajpgi.00079.2004

Jia, D., Yang, W., Li, L., Liu, H., Tan, Y., Ooi, S., . . . Wang, L. (2015). β-Catenin and NF-κB co-activation triggered by TLR3 stimulation facilitates stem cell-like phenotypes in breast cancer. *Cell Death Differ, 22*(2), 298-310. doi:10.1038/cdd.2014.145

Johansson, M., & Persson, J. L. (2008). Cancer therapy: targeting cell cycle regulators. *Anticancer Agents Med Chem, 8*(7), 723-731. doi:10.2174/187152008785914833

Jones, J. E., Esler, W. P., Patel, R., Lanba, A., Vera, N. B., Pfefferkorn, J. A., & Vernochet, C. (2017). Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase 1 (ACC1) and 2 (ACC2) Reduces Proliferation and De Novo Lipogenesis of EGFRvIII Human Glioblastoma Cells. *PLoS One, 12*(1), e0169566. doi:10.1371/journal.pone.0169566

Kahn, M. (2014). Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov, 13*(7), 513-532. doi:10.1038/nrd4233

Kimelman, D., & Xu, W. (2006). beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene, 25*(57), 7482-7491. doi:10.1038/sj.onc.1210055

Koga, H., Sakisaka, S., Harada, M., Takagi, T., Hanada, S., Taniguchi, E., . . . Sata, M. (2001). Involvement of p21(WAF1/Cip1), p27(Kip1), and p18(INK4c) in troglitazone-induced cell-cycle arrest in human hepatoma cell lines. *Hepatology, 33*(5), 1087-1097. doi:10.1053/jhep.2001.24024

Kopparapu, P. K., Boorjian, S. A., Robinson, B. D., Downes, M., Gudas, L. J., Mongan, N. P., & Persson, J. L. (2013). Expression of cyclin d1 and its association with disease characteristics in bladder cancer. *Anticancer Res, 33*(12), 5235-5242.

Kundu, J. K., & Surh, Y. J. (2008). Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res, 659*(1-2), 15-30. doi:10.1016/j.mrrev.2008.03.002

Kung, H. N., Marks, J. R., & Chi, J. T. (2011). Glutamine synthetase is a genetic determinant of cell type-specific glutamine independence in breast epithelia. *PLoS Genet, 7*(8), e1002229. doi:10.1371/journal.pgen.1002229

Kunkel, M., Reichert, T. E., Benz, P., Lehr, H. A., Jeong, J. H., Wieand, S., . . . Whiteside, T. L. (2003). Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer, 97*(4), 1015-1024. doi:10.1002/cncr.11159

Kurbegovic, A., & Trudel, M. (2016). Acute kidney injury induces hallmarks of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol, 311*(4), F740-f751. doi:10.1152/ajprenal.00167.2016

Lamb, R., Ablett, M. P., Spence, K., Landberg, G., Sims, A. H., & Clarke, R. B. (2013). Wnt pathway activity in breast cancer sub-types and stem-like cells. *PLoS One,*

8(7), e67811. doi:10.1371/journal.pone.0067811

Lee, S. Y., Jeon, H. M., Ju, M. K., Kim, C. H., Yoon, G., Han, S. I., . . . Kang, H. S. (2012). Wnt/Snail signaling regulates cytochrome C oxidase and glucose metabolism. *Cancer Res, 72*(14), 3607-3617. doi:10.1158/0008-5472.can-12-0006

Li, C., Zhang, G., Zhao, L., Ma, Z., & Chen, H. (2016). Metabolic reprogramming in cancer cells: glycolysis, glutaminolysis, and Bcl-2 proteins as novel therapeutic targets for cancer. *World J Surg Oncol, 14*(1), 15. doi:10.1186/s12957-016-0769-9

Li, P., Wang, Y., Liu, X., Zhou, Z., Wang, J., Zhou, H., . . . Yang, L. (2019). Atypical antipsychotics induce human osteoblasts apoptosis via Wnt/β-catenin signaling. *BMC Pharmacol Toxicol, 20*(1), 10. doi:10.1186/s40360-019-0287-9

Liao, J., Liu, P. P., Hou, G., Shao, J., Yang, J., Liu, K., . . . Huang, P. (2017). Regulation of stem-like cancer cells by glutamine through β-catenin pathway mediated by redox signaling. *Mol Cancer, 16*(1), 51. doi:10.1186/s12943-017-0623-x

Lin, F., Chen, Y., Li, X., Zhao, Q., & Tan, Z. (2013). Over-expression of circadian clock gene Bmal1 affects proliferation and the canonical Wnt pathway in NIH-3T3 cells. *Cell Biochem Funct, 31*(2), 166-172. doi:10.1002/cbf.2871

Liu, H., Fergusson, M. M., Wu, J. J., Rovira, II, Liu, J., Gavrilova, O., . . . Finkel, T. (2011). Wnt signaling regulates hepatic metabolism. *Sci Signal, 4*(158), ra6. doi:10.1126/scisignal.2001249

López-Knowles, E., Zardawi, S. J., McNeil, C. M., Millar, E. K., Crea, P., Musgrove, E. A., . . . O'Toole, S. A. (2010). Cytoplasmic localization of beta-catenin is a marker of poor outcome in breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 19*(1), 301-309. doi:10.1158/1055-9965.epi-09-0741

Luke, J. J., Bao, R., Sweis, R. F., Spranger, S., & Gajewski, T. F. (2019). WNT/β-catenin Pathway Activation Correlates with Immune Exclusion across Human Cancers. *Clin Cancer Res, 25*(10), 3074-3083. doi:10.1158/1078-0432.ccr-18-1942

Ma, B., & Hottiger, M. O. (2016). Crosstalk between Wnt/β-Catenin and NF-κB Signaling Pathway during Inflammation. *Front Immunol, 7*, 378. doi:10.3389/fimmu.2016.00378

Masuda, M., Suzui, M., Yasumatu, R., Nakashima, T., Kuratomi, Y., Azuma, K., . . . Weinstein, I. B. (2002). Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res, 62*(12), 3351-3355.

Matsuda, Y., Schlange, T., Oakeley, E. J., Boulay, A., & Hynes, N. E. (2009). WNT signaling enhances breast cancer cell motility and blockade of the WNT pathway by sFRP1 suppresses MDA-MB-231 xenograft growth. *Breast Cancer Res, 11*(3), R32. doi:10.1186/bcr2317

Meier, P., Finch, A., & Evan, G. (2000). Apoptosis in development. *Nature, 407*(6805), 796-801. doi:10.1038/35037734

Mihm, S., Galter, D., & Dröge, W. (1995). Modulation of transcription factor NF kappa B activity by intracellular glutathione levels and by variations of the extracellular cysteine supply. *Faseb j, 9*(2), 246-252. doi:10.1096/fasebj.9.2.7781927

Miran, T., Vogg, A. T. J., Drude, N., Mottaghy, F. M., & Morgenroth, A. (2018). Modulation of glutathione promotes apoptosis in triple-negative breast cancer cells. *Faseb j, 32*(5), 2803-2813. doi:10.1096/fj.201701157R

Mochida, S., Maslen, S. L., Skehel, M., & Hunt, T. (2010). Greatwall phosphorylates an inhibitor of protein phosphatase 2A that is essential for mitosis. *Science, 330*(6011), 1670-1673. doi:10.1126/science.1195689

Naetar, N., Soundarapandian, V., Litovchick, L., Goguen, K. L., Sablina, A. A., Bowman-Colin, C., . . . Livingston, D. M. (2014). PP2A-mediated regulation of Ras signaling in G2 is essential for stable quiescence and normal G1 length. *Mol Cell, 54*(6), 932-945. doi:10.1016/j.molcel.2014.04.023

Norwitz, N. G., Mota, A. S., Norwitz, S. G., & Clarke, K. (2019). Multi-Loop Model of Alzheimer Disease: An Integrated Perspective on the Wnt/GSK3β, α-Synuclein, and Type 3 Diabetes Hypotheses. *Front Aging Neurosci, 11*, 184. doi:10.3389/fnagi.2019.00184

Noto, A., De Vitis, C., Pisanu, M. E., Roscilli, G., Ricci, G., Catizone, A., . . . Mancini, R. (2017). Stearoyl-CoA-desaturase 1 regulates lung cancer stemness via stabilization and nuclear localization of YAP/TAZ. *Oncogene, 36*(32), 4671-4672. doi:10.1038/onc.2017.212

Noubissi, F. K., Elcheva, I., Bhatia, N., Shakoori, A., Ougolkov, A., Liu, J., . . . Spiegelman, V. S. (2006). CRD-BP mediates stabilization of betaTrCP1 and c-myc mRNA in response to beta-catenin signalling. *Nature, 441*(7095), 898-901. doi:10.1038/nature04839

Ougolkov, A., Zhang, B., Yamashita, K., Bilim, V., Mai, M., Fuchs, S. Y., & Minamoto, T. (2004). Associations among beta-TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, beta-catenin, and NF-kappaB in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst, 96*(15), 1161-1170. doi:10.1093/jnci/djh219

Paoli, P., Giannoni, E., & Chiarugi, P. (2013). Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta, 1833*(12), 3481-3498. doi:10.1016/j.bbamcr.2013.06.026

Pate, K. T., Stringari, C., Sprowl-Tanio, S., Wang, K., TeSlaa, T., Hoverter, N. P., . . . Waterman, M. L. (2014). Wnt signaling directs a metabolic program of glycolysis and angiogenesis in colon cancer. *Embo j, 33*(13), 1454-1473. doi:10.15252/embj.201488598

Peng, F., Wang, J. H., Fan, W. J., Meng, Y. T., Li, M. M., Li, T. T., . . . Liu, Q. (2018). Glycolysis gatekeeper PDK1 reprograms breast cancer stem cells under hypoxia. *Oncogene, 37*(8), 1062-1074. doi:10.1038/onc.2017.368

Roessner, A., Kuester, D., Malfertheiner, P., & Schneider-Stock, R. (2008). Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol Res Pract, 204*(7), 511-524. doi:10.1016/j.prp.2008.04.011

Roongta, U. V., Pabalan, J. G., Wang, X., Ryseck, R. P., Fargnoli, J., Henley, B. J., . . . Rupnow, B. A. (2011). Cancer cell dependence on unsaturated fatty acids implicates stearoyl-CoA desaturase as a target for cancer therapy. *Mol Cancer Res, 9*(11), 1551-1561. doi:10.1158/1541-7786.mcr-11-0126

Rouse, J., & Jackson, S. P. (2002). Interfaces between the detection, signaling, and repair of DNA damage. *Science, 297*(5581), 547-551. doi:10.1126/science.1074740

Shackelford, D. B., Vasquez, D. S., Corbeil, J., Wu, S., Leblanc, M., Wu, C. L., . . . Shaw, R. J. (2009). mTOR and HIF-1alpha-mediated tumor metabolism in an LKB1 mouse model of Peutz-Jeghers syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A, 106*(27), 11137-11142. doi:10.1073/pnas.0900465106

Shibuya, M. (2011). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer, 2*(12), 1097-1105. doi:10.1177/1947601911423031

Son, J., Lyssiotis, C. A., Ying, H., Wang, X., Hua, S., Ligorio, M., . . . Kimmelman, A. C. (2013). Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature, 496*(7443), 101-105. doi:10.1038/nature12040

Spiegelman, V. S., Slaga, T. J., Pagano, M., Minamoto, T., Ronai, Z., & Fuchs, S. Y. (2000). Wnt/beta-catenin signaling induces the expression and activity of betaTrCP ubiquitin ligase receptor. *Mol Cell, 5*(5), 877-882. doi:10.1016/s1097-2765(00)80327-5

Su, Y., & Simmen, R. C. (2009). Soy isoflavone genistein upregulates epithelial adhesion molecule E-cadherin expression and attenuates beta-catenin signaling in mammary epithelial cells. *Carcinogenesis, 30*(2), 331-339. doi:10.1093/carcin/bgn279

Sulaiman, A., McGarry, S., Li, L., Jia, D., Ooi, S., Addison, C., . . . Wang, L. (2018). Dual inhibition of Wnt and Yes-associated protein signaling retards the growth of triple-negative breast cancer in both mesenchymal and epithelial states. *Mol Oncol, 12*(4), 423-440. doi:10.1002/1878-0261.12167

Tian, M., Cui, Y. Z., Song, G. H., Zong, M. J., Zhou, X. Y., Chen, Y., & Han, J. X. (2008). Proteomic analysis identifies MMP-9, DJ-1 and A1BG as overexpressed proteins in pancreatic juice from pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *BMC Cancer, 8*, 241. doi:10.1186/1471-2407-8-241

Trombetta, A., Maggiora, M., Martinasso, G., Cotogni, P., Canuto, R. A., & Muzio, G. (2007). Arachidonic and docosahexaenoic acids reduce the growth of A549 human lung-tumor cells increasing lipid peroxidation and PPARs. *Chem Biol Interact, 165*(3), 239-250. doi:10.1016/j.cbi.2006.12.014

Tuupanen, S., Turunen, M., Lehtonen, R., Hallikas, O., Vanharanta, S., Kivioja, T., . . . Aaltonen, L. A. (2009). The common colorectal cancer predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 confers potential to enhanced Wnt signaling. *Nat Genet, 41*(8), 885-890. doi:10.1038/ng.406

Vallée, A., & Lecarpentier, Y. (2018). Crosstalk Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and the Canonical WNT/β-Catenin Pathway in Chro-

nic Inflammation and Oxidative Stress During Carcinogenesis. *Front Immunol, 9*, 745. doi:10.3389/fimmu.2018.00745

van Geldermalsen, M., Wang, Q., Nagarajah, R., Marshall, A. D., Thoeng, A., Gao, D., . . . Holst, J. (2016). ASCT2/SLC1A5 controls glutamine uptake and tumour growth in triple-negative basal-like breast cancer. *Oncogene, 35*(24), 3201-3208. doi:10.1038/onc.2015.381

Vergara, D., Stanca, E., Guerra, F., Priore, P., Gaballo, A., Franck, J., . . . Maffia, M. (2017). β-Catenin Knockdown Affects Mitochondrial Biogenesis and Lipid Metabolism in Breast Cancer Cells. *Front Physiol, 8*, 544. doi:10.3389/fphys.2017.00544

Vigneron, S., Brioudes, E., Burgess, A., Labbé, J. C., Lorca, T., & Castro, A. (2009). Greatwall maintains mitosis through regulation of PP2A. *Embo j, 28*(18), 2786-2793. doi:10.1038/emboj.2009.228

Voets, E., & Wolthuis, R. M. (2010). MASTL is the human orthologue of Greatwall kinase that facilitates mitotic entry, anaphase and cytokinesis. *Cell Cycle, 9*(17), 3591-3601. doi:10.4161/cc.9.17.12832

Wang, C., Fu, M., D'Amico, M., Albanese, C., Zhou, J. N., Brownlee, M., . . . Pestell, R. G. (2001). Inhibition of cellular proliferation through IkappaB kinase-independent and peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent repression of cyclin D1. *Mol Cell Biol, 21*(9), 3057-3070. doi:10.1128/mcb.21.9.3057-3070.2001

Wang, J. B., Erickson, J. W., Fuji, R., Ramachandran, S., Gao, P., Dinavahi, R., . . . Cerione, R. A. (2010). Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer Cell, 18*(3), 207-219. doi:10.1016/j.ccr.2010.08.009

Wang, L., Guo, Q., Fisher, L. A., Liu, D., & Peng, A. (2015). Regulation of polo-like kinase 1 by DNA damage and PP2A/B55α. *Cell Cycle, 14*(1), 157-166. doi:10.4161/15384101.2014.986392

Wang, T., Fahrmann, J. F., Lee, H., Li, Y. J., Tripathi, S. C., Yue, C., . . . Yu, H. (2018). JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid β-Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance. *Cell Metab, 27*(1), 136-150.e135. doi:10.1016/j.cmet.2017.11.001

Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science, 123*(3191), 309-314. doi:10.1126/science.123.3191.309

Wu, Y., Antony, S., Meitzler, J. L., & Doroshow, J. H. (2014). Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer Lett, 345*(2), 164-173. doi:10.1016/j.canlet.2013.08.014

Yang, L., Moss, T., Mangala, L. S., Marini, J., Zhao, H., Wahlig, S., . . . Nagrath, D. (2014). Metabolic shifts toward glutamine regulate tumor growth, invasion and bioenergetics in ovarian cancer. *Mol Syst Biol, 10*(5), 728. doi:10.1002/msb.20134892

Yang, L., Perez, A. A., Fujie, S., Warden, C., Li, J., Wang, Y., . . . Yen, Y. (2014). Wnt

modulates MCL1 to control cell survival in triple negative breast cancer. *BMC Cancer, 14*, 124. doi:10.1186/1471-2407-14-124

Yao, Y., Sun, S., Wang, J., Fei, F., Dong, Z., Ke, A. W., . . . Wang, X. (2018). Canonical Wnt Signaling Remodels Lipid Metabolism in Zebrafish Hepatocytes following Ras Oncogenic Insult. *Cancer Res, 78*(19), 5548-5560. doi:10.1158/0008-5472.can-17-3964

Yu, J., Fleming, S. L., Williams, B., Williams, E. V., Li, Z., Somma, P., . . . Goldberg, M. L. (2004). Greatwall kinase: a nuclear protein required for proper chromosome condensation and mitotic progression in Drosophila. *J Cell Biol, 164*(4), 487-492. doi:10.1083/jcb.200310059

Zhan, T., Ambrosi, G., Wandmacher, A. M., Rauscher, B., Betge, J., Rindtorff, N., . . . Boutros, M. (2019). MEK inhibitors activate Wnt signalling and induce stem cell plasticity in colorectal cancer. *Nat Commun, 10*(1), 2197. doi:10.1038/s41467-019-09898-0

BÖLÜM 5

KOLLAJENİN KANSER ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Aynur Karadağ Gürel[1]

1 Doç. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD. ORCID: 0000-0002-5499-5168

Kollajen, hayvanlarda en bol bulunan proteinlerden biri ve dokulardaki hücre dışı matrisin (ECM) önemli bir bileşenidir. Dokuların yapısal bir yapı taşı olarak rol oynamasının yanı sıra, kolajenler hücrelerin davranışını düzenleyebilir ve düzensizlikleri kanser gibi hastalıkları teşvik edebilir. Tümörlerde, kolajenler ve diğer birçok ECM molekülü esas olarak fibroblastlar tarafından üretilir ve son kanıtlar tümör kaynaklı kolajenlerin tümör ilerlemesi ve metastazında bir rolü olduğunu göstermektedir. Bu bölümde, kanserde kolajenlerin yeni keşfedilen işlevleri hakkında bilgi verilecektir. Yeni bulgular, kolajenlerin tümörün uykuda kalması ve bağışıklık kaçınmasındaki rolünü ve ayrıca kanser hücresi metabolizmasıyla etkileşimini ortaya koymuştur. Kolajenler, kanser hastaları için prognostik belirteçler olarak hizmet edebilir ve kolajen ECM'sini hedef alan terapötik stratejiler, tümör ilerlemesini ve metastazı önleme potansiyeline sahiptir.

Dokular, hücresel ve hücresiz bir bileşen olan hücre dışı matristen (ECM) oluşur. ECM proteinlerinin ana kategorileri, üç boyutlu bir ağda organize olan kolajenler, glikoproteinler ve proteoglikanlardır. ECM'nin başlıca işlevlerinden biri dokulardaki hücrelere fiziksel destek sağlamak olsa da hücresel davranışı düzenlemede de önemli bir rol oynar ve ECM'nin düzensizliği kanser gibi hastalıklara neden olabilir.

Kolajenler dokularda en bol bulunan ECM proteinleri arasındadır. Kolajen matrisinin anormal birikimi tümör oluşumuna katkıda bulunur (1) ve kolajenlerdeki mutasyonlar kolajenopatiler (2) (osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos sendromu) ve Alport sendromu (3) gibi hastalıklara neden olur. Farklı kategorilerde düzenlenmiş 28 farklı kolajen türü vardır: *Fibriller kolajenler, FACIT (kesintiye uğramış üçlü sarmallı fibril ilişkili kolajenler), bazal membran kolajenleri, filamentöz kolajenler, kısa zincirli kolajenler, uzun zincirli kolajenler, multipleksler ve MACIT (kesintiye uğramış üçlü sarmallı membran ilişkili kolajenler)* (4). Kolajenler, X ve Y'nin herhangi bir amino asit olabileceği tekrarlayan bir konsensüs amino asit dizisi olan Gly-XY ile üçlü bir sarmalda düzenlenir. Prokollajen molekülünün translasyonundan sonra, endoplazmik retikulumda translasyon sonrası modifikasyonlar (PTM) (prolin ve lizin hidroksilasyonu ve glikozilasyonu) gerçekleşir ve kolajen zincirleri üçlü bir sarmal halinde bir araya getirilir. Prokollajen üçlü sarmal, veziküller aracılığıyla ekstraselüler boşluğa salgılanır. Daha sonra, prokollajen, N- ve C-terminustaki proteinazlar tarafından kesilir ve lizil oksidazlar, ekstraselüler boşluktaki kolajenleri fibriller halinde bir araya getirmek için çapraz bağlar. Ekstraselüler boşluktaki farklı kolajenlerle etkileşime girmek için hücreler yüzeylerinde kolajen reseptörleri sergiler (5): **a) integrin α1β1** birçok mezenkimal hücre tipinde ifade edilir ve T lenfositleri de dahil olmak üzere birçok inflamatuar hücrenin etkisi için önemlidir; integrin α2β1 hücre göçünde, çoğalmasında ve hayatta kalmasında rol oynar (6); integrin α10β1 kıkırdak dokularında ifade edilir (7) ve kemik gelişiminde rol oynar (8); integrin α11β1 gelişim sırasında birçok mezenkimal dokuda bol miktarda bulunur ve kemik kütlesinin korunması

için gereklidir (9). **b) Diskoidin Alan Reseptörleri (DDR'ler),** farklı dokularda yaygın olarak ifade edilen tirozin kinazlardır ve bunların aşağı akış sinyalleri hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve hücre dışı matrise yanıtı düzenler (10).

c) Glikoprotein VI (GPVI, p62) trombositlerde bulunur ve tromboz sırasında fonksiyonlarını düzenler (11). **d) LAIR-1**, periferik kan mononükleer hücrelerinde ifade edilen ve doğuştan gelen bağışıklıkta rol oynayan immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir (12) **e) OSCAR**, osteoklastla ilişkili bir reseptördür ve kolajen tarafından aktivasyonu, osteoklastogenezi düzenlemek için Fc reseptör ortak γ-zincirini kostimüle eder; ayrıca yapışma, proinflamatuar kaskadların aktivasyonu ve geliştirilmesi, hücresel katılım ve apoptozun önlenmesi gibi çeşitli diğer hücresel süreçlerde de rol oynar (13). **f) G proteinine bağlı reseptör 56 (GPR56)**, yakın zamanda trombosit şeklindeki değişiklikleri ve integrin aktivasyonunu kolaylaştırmada önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir; bunların her ikisi de etkili hemostaz ve tromboz için gereklidir (14). Kolajen ayrıca hücreler tarafından endositotik reseptör endo180 aracılığıyla endositozlanabilir ve farklı amino asitlerin kaynağı olarak görev yapan parçalara parçalanabilir (15, 16) (Tablo 1). Bu incelemede, kanser bağlamında kollajenlerin bağışıklık düzenlemesi, metabolizma ve epigenetik yeniden programlama üzerindeki işlevlerini ve etkisi tartşılmıştır.

Tablo 1. *Kollajen çeşitleri, reseptörleri ve farklı hücre tiplerindeki ifadeleri.*

Alıcı	**Kolajen Tipi**	**Hücre Tipi**
İntegrinler α1β1	Kolajenler IV,VI, Lif oluşturan kolajenler	Mezenkimal hücreler, İnflamatuar hücreler (T-lenfositler), Epitel hücre tipleri, Trombositler
İntegrin α2β1	Lif oluşturan kolajenler	Mezenkimal hücreler, Epitel hücre tipleri, Trombositler
İntegrin α10β1	Kolajen IV ve VI	Kondrositler
İntegrin α11β1	Lif oluşturan kollajenler ve kollajen X	Mezenkimal hücreler
Diskoidin alan reseptörü 1 (DDR1)	Lif oluşturan kolajenler (Kolajen I,II,III), Kolajen IV ve VIII	Epitel hücreleri
Diskoidin Alan Reseptörü 2 (DDR2)	Lif oluşturan kollajenler ve kollajen X	Mezenkimal hücreler
Glikoprotein VI (GPVI)	Lif oluşturan kolajenler	Trombositler
İN-1; İN-2	Kolajen I, transmembran kolajenler XIII, XVII, XXIII	Lökositler
Oskar	Lif oluşturan kolajenler (Kolajen I, II,III)	Vasküler endotel hücreleri, Osteoklast, Makrofajlar
GPR56	Lif oluşturan kolajenler (yani Kolajen III)	Trombositler
Mannoz reseptör ailesi (MR, PLA2R, DEC-205, Endo180)	Lif oluşturan kollajenler ve kollajen IV	Fibroblastlar

Matrisom ve kanser ilerlemesi: Kolajenlerin rolü

Matrisom, insan genomundaki tüm ECM ve ECM ile ilişkili proteinlerin bir koleksiyonudur (17-19). Matrisom içinde iki tür protein vardır: çekirdek matrisom proteinleri (kolajenler, proteoglikanlar ve glikoproteinler dahil) ve matrisomla ilişkili proteinler (salgılanan faktörler, ECM düzenleyicileri ve ECM ile ilişkili moleküller dahil) (19). Son çalışmalar, matrisomla ilişkili gen imzalarının yumurtalık, akciğer, mide ve kolon kanseri gibi çeşitli tümör tiplerinde kanser sonuçlarının öngörücü bir belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bu tümör tiplerinde, dokuz genli bir ECM imzası zayıf prognozla ilişkilidir (20).

Yüksek dereceli seröz over kanserinde, ECM bileşimi tümör geliştikçe ve kemoterapiye yanıt olarak dinamik olarak dönüşür ve bu da daha sonra COL VI'nın (21) yukarı regülasyonuna yol açar. Ayrıca, 30.000 kanser hastası örneğini analiz eden bir çalışma, matrisom bileşimindeki değişikliklerin immünoterapiye yanıtı tahmin etmek için belirteçler (22) olarak kullanılabileceğini göstermiştir .

Kanserde kolajen proteinlerindeki mutasyonlar tanımlanmıştır. Örneğin, mide kanserinde, TCGA imzalarının analizi, kolajen genlerinin arka plan mutasyon verilerine kıyasla daha yüksek oranda somatik mutasyonlar barındırdığını göstermektedir. Bu çalışmada, yazarlar COL7A1'deki somatik mutasyonların iyileştirilmiş sağkalımı öngördüğünü göstermiştir (23). Son zamanlarda, bir pan-kanser analizi matrisomun mutasyonel manzarasını ortaya koymuştur. Analiz, çekirdek matrisom genlerindeki mutasyon yükünün kanser hastasının genel sağkalımı etkilediğini göstermektedir (24). Yazarlar, matrisom genlerindeki kopya sayısı değişikliklerinin ve mutasyonların çok sık olduğunu, hatta genomun geri kalanından daha sık olduğunu vurgulamaktadır.

Metastaz

ECM molekülleri ayrıca metastaz kaskadı içinde kritik bir rol oynar . Hizalanmış kollajen fibrilleri, primer tümörü bağışıklık hücrelerinin sitotoksik etkilerinden korumaya ve kanser hücrelerinin dolaşıma ve uzak organlara doğru göçünü desteklemeye katkıda bulunur. Kolajen ECM bileşimi, uzak organ bölgelerindeki yayılmış tümör hücreleri (DTC'ler) üzerinde seçici bir baskı uygular. Özellikle Kolajen III'ün varlığı, tümör hücrelerinin uykuda kalmasına katkıda bulunurken, Kolajen I lifleri, hastalığın ilerlemesiyle sonuçlanan uyanmalarını sağlar. Meme tümörlerinde intravital görüntüleme çalışmaları, göç sırasında kanser hücrelerinin birincil tümörü terk etmek için iz olarak kolajen lifleri kullandığını göstermiştir (25). Oudin laboratuvarının son çalışması, kemoterapi kaynaklı COL IV'ün meme kanseri hücre hareketliliğini yönlendirdiğini (26) ve COL VI'nın obez modellerde meme kanseri hücrelerinin hareketliliğini düzenlediğini göstermiştir (27). Pankreas duktal karsinomunda (PDAC), tümör kaynaklı ECM, tümör oluşumu ve metastazın bir sürücüsü

olarak tanımlanmıştır (28,29) ve zayıf hasta sağkalımı ile ilişkili olma eğilimindedir. ECM'nin profillenmesi, metastaz bölgelerindeki matrisom bileşiminin birincil bölgedeki bileşimden farklı olduğunu ve metastatik bölgeler arasında da farklı olduğunu göstermiştir (30). Meme kanserinde, farklı metastatik potansiyele sahip tümörlerin benzersiz ECM bileşimi sergilediği de gösterilmiştir (31). Tüm bu sonuçlar bir araya geldiğinde, kanser hücrelerinin metastatik organlara adaptasyonunun, kanser hücreleri tarafından düzenlenen hücre dışı matrisin bileşimindeki bu değişiklikler tarafından mı aracılık edildiği yönünde ilginç bir soru ortaya çıkmaktadır.

1993 yılında, Coppock ve arkadaşları, hücre döngüsünden çıkıp durağanlığa girdiklerinde akciğer fibroblastlarının *quiescins* (durağanlıkla indüklenebilir genler) adı verilen bir dizi gen ifade ettiğini keşfettiler (32). Durağan fibroblastlarda yukarı düzenlenen 8 gen tanımladılar; bunlar arasında dekorin, C1r, Q6, Q10 ve çeşitli kolajen zincirleri vardı: COL6A1, COL3A1, COL1A1 ve COL1A2. İlginç bir şekilde, yazarlar hücreler durağanlığa girdiğinde diğer kolajenlere kıyasla COL3A1'de 10 kat artış gözlemlediler. Bu erken çalışmalar, kolajenlerin kanser hücreleri de dahil olmak üzere hücreleri durağan bir durumda tutmaya katkıda bulunup bulunmadığı ve yayılmış kanser hücrelerindeki belirli kolajen genlerinin transkripsiyonel düzenlemesinin metastatik kaskad sırasında proliferatif/durağanlık sinyallerini dengelemede bir rolü olup olmadığı konusunda ilginç hipotezler ortaya atmaktadır. Yayılma üzerine kanser hücreleri, büyümeyi yeniden sağlamadan önce uzun yıllar tümör uyku hali adı verilen proliferatif olmayan durgun bir durumda kalırlar (33). Uyku halindeki hücrelerin ECM proteomik analizi, uyku halindeki ve proliferatif durumlar arasında bileşiminde değişiklikler geçiren kolajen açısından oldukça zengin bir matrisom ortaya koydu (34). Uyku halindeki ilişkili matrisom veya "quiesome" analizi, uyku halindeki tümör hücrelerinin ECM bileşiminin çok ilginç özelliklerini ve stromadan türetilen matrisomun uyku halindeki bir kanser hücresinin varlığına nasıl uyum sağladığını da özetledi. Bu çalışma, uyku halindeki hücrelerin matrisomunda tümör kaynaklı COL III'te bir artışın, uyku halindeki hücrelerin COL3A1'inin tükenmesi üzerine, tümör büyümesinin yeniden sağlandığını gösterdi. Diğer kolajenlerin, kök hücreler gibi diğer hücre tiplerinin uyku halindekiliğini sürdürmede rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, kaslardaki uydu kök hücreleri, CALCR (35) aracılığıyla durgunluk durumlarını korumak için COL V üretir ve COL VI uydu hücresinin kendini yenilemesini düzenler (36). COL V veya diğer kolajenlerin tümör hücresi durgunluğunda bir rol oynayıp oynamadığı, durgunluk bağlamında kolajenlerin yeni özelliklerini ortaya çıkarabilecek ilginç bir araştırma alanı olabilir.

Kolajen reseptörü DDR1 ve matrisomun kontrolü

1993 yılında Johnson ve arkadaşları, meme kanseri hücrelerinde benzersiz bir ekstraselüler prolin/glisin açısından zengin domain içeren Diskoidin Domain Reseptörü I (DDR1) adı verilen bir tirozin fosfoproteini tanımladılar.

Bu ekstraselüler domain, ligandlar veya substratları ile alışılmadık bir etkileşim geometrisi kazandırır (37). Bu çalışmada yazarlar, diskoidin domainlerini "hücre yüzey molekülleri ile etkileşime girebilen bir domain sınıfı" olarak tanımladılar. Aynı yıl Di Marco ve arkadaşları, normal keratinositlerde ve birkaç insan hücre hattında, Trk ailesinin yeni bir üyesi olan TrkE'yi izole ettiler ve klonladılar (38). Zerlin ve arkadaşları, yine 1993 yılında, tirozin kinaz benzeri bir reseptör kodlayan fare cDNA'sını izole ettiler (39). Tüm bu raporlar, kolajen reseptörü DDR1'i tanımladılar. Birkaç yıl sonra, 1997'de Vogel ve ark., kolajeni DDR1 reseptörünün bir aktivatörü olarak tanımladı ve onu ekstraselüler matrikse yanıtın potansiyel bir düzenleyicisi olarak tanımladı(40). Bu erken çalışmalardan sonra, DDR1'in biyolojisi kapsamlı bir şekilde araştırıldı ve reseptör biyolojisi hakkındaki anlayışımız oldukça yeterli olsa da (10), DDR1'in kanser bağlamında yeni işlevleri keşfedildi.

DDR1 reseptörü insan dokularında yaygın olarak ifade edilir ve hücre çoğalması ve farklılaşma süreçlerinde rol alarak çeşitli roller oynar, ancak aynı zamanda bir kolajen sensörü olarak aktivitesi tümör hücreleri de dahil olmak üzere farklı hücre tiplerinde hücre göçü, yapışması ve invazyonu için çok önemlidir. Meme tümörlerinde, Takai ve arkadaşları, MMTV-PyMT farelerinde *Ddr1* nakavtının epitel gerginliği ve matrisellüler fibrozu yükselterek kendiliğinden meme bezi tümör oluşumunu desteklediğini, net bir bazal fenotipi ve metastatik akciğer hastalığının arttığını ortaya koyduğunu gösterdi (41). Daha yakın zamanda Sun ve arkadaşları, meme kanseri hastalarında yüksek DDR1 mRNA düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu ve bu doğrudan korelasyonun tek başına analiz edildiğinde üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hasta grubunda korunduğunu gösterdi (42). Akciğer kanseri gibi diğer tümörlerde, *Ddr1* nakavtı tümör oluşumunu zayıflatır (43). Tümör uykuda kalma bağlamında, DDR1'in baş ve boyun ve meme kanseri modellerinde Kolajen III ve STAT1(34) aracılığıyla tümör hücresi durgunluğunu sürdürdüğü gösterilmiştir. Bir uykuda kalma döneminden sonra, DDR1 ayrıca Kolajen I, TM4SF1, JAK2 ve STAT3 (44) aracılığıyla meme tümör hücrelerinin büyümesini geri yüklemek için gereklidir. Tüm bu sonuçlar, tümör evresine ve tümör türüne bağlı olarak DDR1 işlevinin pro- veya anti-tümörijenik olabileceğini ve bu farklı çıktıların düzenlenen aşağı akış sinyaline ve ona bağlanan kolajen türüne bağlı olabileceğini vurgulamaktadır.

DDR1 biyolojisinin, ECM biyolojisini kontrol etmede önemli bir role işaret eden birkaç ilginç yönü vardır. 2003 yılında Faraci ve arkadaşları, DDR1'in aşağı akışındaki hedef genleri bulmak için bir ECM mikrodizi çalışması gerçekleştirdiler (45). DDR1'i aşırı ifade eden veya etmeyen insan hücre hattı HT1080'i kullandılar ve DDR1 aşırı ifadesi üzerine aktive olan veya inaktive olan birkaç ECM geni buldular. Bu, kolajen reseptörünün matrisomun bileşimini düzenleyebileceğini gösteren ilk rapordu. Laboratuvarımızdaki son çalışmalar, uykuda olan hücrelerin matrisomunun, DDR1 tükenmesiyle uyandık-

larında değiştiğini gösterdi (34). Baş ve boyun modellerinde, uyanık/çoğalan kanser hücrelerinin ECM bileşiminin incelenmesi, uykuda olan kanser hücrelerini çevreleyen bileşimden çok farklı olan matrisom bileşiminin önemli bir yeniden düzenlenmesini ortaya koydu. Birkaç kolajen zinciri (COL6A1, COL22A1, COL4A1) uyanmış tümörlerde birikir ve Kolajen tip III'te bir azalma gözlemlenir. Bu modellerde, DDR1'in aşağı akışındaki STAT1 aktivasyonu, uykuda olan hücrelerde COL3A1 transkripsiyonunu düzenler. İlginç bir şekilde, Pozzi laboratuvarı tarafından böbrek hücrelerinde yapılan son çalışmalar, DDR1'in nükleer translokasyon sinyali olmadan bile, kolajen bağlanması üzerine ve Sec61 translokonunun bir bileşeni olan SEC61B ve kas dışı miyozin IIA ve β-aktin ile etkileşim yoluyla transkripsiyonu düzenlemek için çekirdeğe taşınabileceğini göstermiştir. Çekirdekte, DDR1 kromatine bağlanır ve COL IV promotörüne bağlanarak Col IV transkripsiyonunu artırır (46). DDR1 translokasyonunun çekirdeğe etkisi ve uykuda olan hücrelerde kolajen ekspresyonunun düzenlenmesi bilinmemektedir ancak tümör ilerlemesi sırasındaki karmaşık rolünü daha iyi anlamak için araştırılabilecek ilginç bir mekanizmadır.

Tümör mikroçevresindeki hücreler ve moleküller kanser ilerlemesi üzerinde ikili etkiye sahiptir. Kolajenin kanser üzerindeki rolü iki ucu keskin bir kılıçtır. Bir yandan, kollajen, kanser hücreleri, diğer hücreler ve diğer matris molekülleri karşılıklı olarak birbirini güçlendiren bir halka oluşturur. Bu halka, kanser hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve metastazını indükleyerek kanser gelişimine katkıda bulunur. Öte yandan, klinik öncesi ve klinik çalışmalar, kollajenin bazı koşullar altında kanser hücrelerinin gelişimini bir dereceye kadar yavaşlatabileceğini göstermiştir. Özetle, kollajenin kanserle ilişkisi yalnızca kısmen anlaşılmıştır ve tedavinin maksimum faydasını elde etmek için kollajen dengesini hassas bir şekilde düzenlemek üzere uygulanabilen kanser dokusundaki ayrıntılı kollajen biyolojik mekanizmalarını açıklamak için gelecekte çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer tedavi yöntemleriyle birleştirilen bu yeni strateji, nihayetinde hastanın sağ kalımını ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Kaynaklar

1.Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer 2014;15:1243–53.

2.Jobling R, D'Souza R, Baker N, Lara-Corrales I, Mendoza-Londono R, Dupuis L, et al. The collagenopathies: review of clinical phenotypes and molecular correlations. Curr Rheumatol Rep. United States; 2014;16:394.

3.Pescucci C, Longo I, Bruttini M, Mari F, Renieri A. Type-IV collagen related diseases. J Nephrol. Italy; 2003;16:314–6.

4.Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet] Nature Publishing Group; 2014;15:771–85.

5.Leitinger B Transmembrane Collagen Receptors 2011

6.Madamanchi A, Santoro SA, Zutter MM. α2β1 Integrin. Adv Exp Med Biol United States; 2014;819:41– 60.

7.Camper L, Hellman U, Lundgren-Åkerlund E. Isolation, Cloning, and Sequence Analysis of the Integrin Subunit α10, a β1-associated Collagen Binding Integrin Expressed on Chondrocytes*. J Biol Chem [Internet] 1998;273:20383–9.

8.Lundgren-Åkerlund E, Aszòdi A. Integrin α10β1: a collagen receptor critical in skeletal development. Adv Exp Med Biol United States; 2014;819:61–71.

9.Shen B, Vardy K, Hughes P, Tasdogan A, Zhao Z, Yue R, et al. Integrin alpha11 is an Osteolectin receptor and is required for the maintenance of adult skeletal bone mass. Stainier DY, Rosen CJ, Leesshepard J, editors. Elife [Internet] eLife Sciences Publications, Ltd; 2019;8:e42274. Available from: 10.7554/eLife.42274

10.Leitinger B Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions. Int Rev Cell Mol Biol 2014;310:39–87.

11.Fuentes E Modulation of Glycoprotein VI and Its Downstream Signaling Pathways as an Antiplatelet Target. Int J Mol Sci Switzerland; 2022;23.

12.Meyaard L LAIR and collagens in immune regulation. Immunol Lett Netherlands; 2010;128:26–8.

13.Nedeva IR, Vitale M, Elson A, Hoyland JA, Bella J. Role of OSCAR Signaling in Osteoclastogenesis and Bone Disease. Front cell Dev Biol Switzerland; 2021;9:641162.

14.Yeung J, Adili R, Stringham EN, Luo R, Vizurraga A, Rosselli-Murai LK, et al. GPR56/ADGRG1 is a platelet collagen-responsive GPCR and hemostatic sensor of shear force. Proc Natl Acad Sci U S A United States; 2020;117:28275–86.

15.Olivares O, Mayers JR, Gouirand V, Torrence ME, Gicquel T, Borge L, et al. Collagen-derived proline promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival under nutrient limited conditions. Nat Commun [Internet] 2017;8:16031. Available from: 10.1038/ncomms16031

16.Engelholm LH, Ingvarsen S, Jürgensen HJ, Hillig T, Madsen DH, Nielsen BS, et al. The collagen receptor uPARAP/Endo180. Front Biosci (Landmark Ed. Singapore; 2009;14:2103–14.

17.Socovich AM, Naba A. The cancer matrisome: From comprehensive characterization to biomarker discovery. Semin. Cell Dev. Biol 2019. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

18.Naba A, Clauser KR, Hoersch S, Liu H, Carr SA, Hynes RO. The Matrisome: In Silico Definition and In Vivo Characterization by Proteomics of Normal and Tumor Extracellular Matrices. Mol Cell Proteomics. Available from: 10.1074/mcp.M111.014647.

19.Naba A " The Cancer Matrisome Project : Proteomic Profiling the Tumor Extracellular Matrix Identifies Novel Metastatic Promoters " 2019;2.

20.Yuzhalin AE, Urbonas T, Silva MA, Muschel RJ, Gordon-Weeks AN. A core matrisome gene signature predicts cancer outcome. Br J Cancer [Internet] Nature Publishing Group; 2018;15:1–6. Available from: 10.1038/bjc.2017.458

21.Pietilä EA, Gonzalez-Molina J, Moyano-Galceran L, Jamalzadeh S, Zhang K, Lehtinen L, et al. Co-evolution of matrisome and adaptive adhesion dynamics drives ovarian cancer chemoresistance. Nat Commun 2021;12:3904.

22.Bin Lim S, Chua MLK, Yeong JPS, Tan SJ, Lim W-T, Lim CT. Pan-cancer analysis connects tumor matrisome to immune response. NPJ Precis Oncol 2019;3:15.

23.Brodsky AS, Khurana J, Guo KS, Wu EY, Yang D, Siddique AS, et al. Somatic mutations in collagens are associated with a distinct tumor environment and overall survival in gastric cancer. BMC Cancer 2022;22:139.

24.Izzi V, Davis MN, Naba A. Pan-Cancer Analysis of the Genomic Alterations and Mutations of the Matrisome. Cancers (Basel) 2020;12.

25.Sahai E, Wyckoff J, Philippar U, Segall JE, Gertler F, Condeelis J. Simultaneous imaging of GFP, CFP and collagen in tumors in vivousing multiphoton microscopy. BMC Biotechnol [Internet] 2005;5:14. Available from: 10.1186/1472-6750-5-14.

26.Fatherree JP, Guarin JR, McGinn RA, Naber SP, Oudin MJ. Chemotherapy-Induced Collagen IV Drives Cancer Cell Motility through Activation of Src and Focal Adhesion Kinase. Cancer Res United States; 2022;82:2031–44.

27.Wishart AL, Conner SJ, Guarin JR, Fatherree JP, Peng Y, McGinn RA, et al. Decellularized extracellular matrix scaffolds identify full-length collagen VI as a driver of breast cancer cell invasion in obesity and metastasis. Sci Adv 2020;6.

28.Chenxi T, R. CK, Daniel Ö, Steffen R, Ying H, Mala G, et al. Proteomic analyses of ECM during pancreatic ductal adenocarcinoma progression reveal different contributions by tumor and stromal cells. Proc Natl Acad Sci [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2019;116:19609–18. Available from: 10.1073/pnas.1908626116

29.Tian C, Öhlund D, Rickelt S, Lidström T, Huang Y, Hao L, et al. Cancer-cell-derived

matrisome proteins promote metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Res 2020;canres.2578.2019.

30.Hebert JD, Myers SA, Naba A, Abbruzzese G, Lamar JM, Carr SA, et al. Proteomic Profiling of the ECM of Xenograft Breast Cancer Metastases in Different Organs Reveals Distinct Metastatic Niches. Cancer Res 2020;1–12.

31.Naba A, Clauser KR, Lamar JM, Carr SA, Hynes RO. Extracellular matrix signatures of human mammary carcinoma identify novel metastasis promoters. Elife 2014;2014:1–23.

32.Coppock DL, Kopman C, Scandalis S, Gilleran S. Preferential gene expression in quiescent human lung fibroblasts. Cell Growth Differ 1993;4:483–93. [PubMed] [Google Scholar]

33.Risson E, Nobre AR, Maguer-Satta V, Aguirre-Ghiso JA. The current paradigm and challenges ahead for the dormancy of disseminated tumor cells. Nat cancer 2020;1:672–80.

34.Di Martino JS, Nobre AR, Mondal C, Taha I, Farias EF, Fertig EJ, et al. A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy. Nat Cancer [Internet] 2022;3:90–107. Available from: 10.1038/s43018-021-00291

35.Baghdadi MB, Castel D, Machado L, Fukada S, Birk DE, Relaix F, et al. Reciprocal signalling by Notch– Collagen V–CALCR retains muscle stem cells in their niche. Nature [Internet] 2018;557:714–8. Available from: http://www.nature.com/articles/s41586-018-0144-9 .

36.Urciuolo A, Quarta M, Morbidoni V, Gattazzo F, Molon S, Grumati P, et al. Collagen VI regulates satellite cell self-renewal and muscle regeneration. Nat Commun 2013;4:1964. .

37.Johnson JD, Edman JC, Rutter WJ. A receptor tyrosine kinase found in breast carcinoma cells has an extracellular discoidin I-like domain. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:5677–81..

38.Di Marco E, Cutuli N, Guerra L, Cancedda R, De Luca M. Molecular cloning of trkE, a novel trk-related putative tyrosine kinase receptor isolated from normal human keratinocytes and widely expressed by normal human tissues. J Biol Chem United States; 1993;268:24290–5.

39.Zerlin M, Julius MA, Goldfarb M. NEP: a novel receptor-like tyrosine kinase expressed in proliferating neuroepithelia. Oncogene England; 1993;8:2731–9.

40.Vogel W, Gish GD, Alves F, Pawson T. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen. Mol Cell United States; 1997;1:13–23.

41.Takai K, Drain AP, Lawson DA, Littlepage LE, Karpuj M, Kessenbrock K, et al. Discoidin domain receptor 1 (DDR1) ablation promotes tissue fibrosis and hypoxia to induce aggressive basal-like breast cancers. Genes Dev 2018.

42.Sun X, Wu B, Chiang H-C, Deng H, Zhang X, Xiong W, et al. Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion. Nature 2021;599:673–8.

43.Ambrogio C, Gómez-López G, Falcone M, Vidal A, Nadal E, Crosetto N, et al. Combined inhibition of DDR1 and Notch signaling is a therapeutic strategy for KRAS-driven lung adenocarcinoma. Nat Med United States; 2016;22:270–7.

44.Gao H, Chakraborty G, Zhang Z, Akalay I, Gadiya M, Gao Y, et al. Multi-organ Site Metastatic Reactivation Mediated by Non-canonical Discoidin Domain Receptor 1 Signaling. Cell [Internet] Elsevier Inc.; 2016;166:47–62. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867416307383.

45.Faraci E, Eck M, Gerstmayer B, Bosio A, Vogel WF. An extracellular matrix-specific microarray allowed the identification of target genes downstream of discoidin domain receptors. Matrix Biol Netherlands; 2003;22:373–81.

46.Chiusa M, Hu W, Liao H-J, Su Y, Borza CM, de Caestecker MP, et al. The Extracellular Matrix Receptor Discoidin Domain Receptor 1 Regulates Collagen Transcription by Translocating to the Nucleus. J Am Soc Nephrol 2019;ASN.2018111160.

BÖLÜM 6

SAĞLIK TURİZMİ İŞLETMELERİNDE TEKNOLOJİK YENİLİKLERİN BELİRLEYİCİLERİ

Fuat YALMAN[1]

1 Doç. Dr., Düzce Üniversitesi, İşletme Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Düzce/Türkiye, ORCID: 0000-0002-1041-1837

Giriş

Turizm endüstrisinin niş pazarı olan sağlık turizmi, birçok ülkenin ekonomisine katkıda bulanan dünya çapında hızla büyüyen bir sektördür (Heung ve Kucukusta, 2013: 347). Sağlık alanındaki teknolojik inovasyonlar, genel olarak sağlık turizmi endüstrisi dâhil birçok sektörü etkilemektedir (Medhekar, 2020: 13). Dijital sağlık uygulamaları, yeni tanı tedavi olanakları, nano tıp, kök hücre uygulamaları, genom teknolojileri, robotik cerrahi gibi teknolojik gelişmelerin tıbbi hizmet üretimine girmesi ile sağlık sektörü son yıllarda önemli gelişmeler sağlamıştır (İstiroti, 2013: 541-542). COVID-19 salgını, sağlık turizmi sektöründe teknolojik inovasyonların ne kadar önemli olduğunu bir kez daha göstermiştir (Wong ve Hazley, 2020: 270). Bu süreçte, akıllı teknolojilerin sağlık turistlerinin tedavi süreçlerini kolaylaştırdığı ve kritik durumlarda yenilikçi sağlık yöntemlerine olan talebin arttığı gözlemlenmiştir (Dar ve Kashyap, 2023). Sağlık turizmi işletmelerinin, müşterilere daha iyi hizmet sunma, pazarlama stratejilerini güçlendirme ve ürün geliştirme konularında teknolojik yenilikleri benimseme eğiliminde oldukları bilinmektedir (Camisón ve Monfort-Mir, 2012: 776).

1. Teknolojik İnovasyonlar

Piyasalarda tutunabilmek için yeni ürün ve teknoloji üretimi şarttır. Teknolojik olarak gelişmiş ülkeler, dünya ekonomileri ile rekabet edebilmektedir (Ünal ve Seçilmiş, 2013: 12-13). İnovasyon endüstrilerin büyümesi, sürdürülebilir zenginliği sağlamak için önemli stratejik unsurlardandır (Peters ve Pikkemaat, 2006: 1; Rosenberg, 2004: 1) İnovasyonlar rekabet avantajı, verimlilik, refah ve yaşam kalitesi artışı sağlama da hayatımızda büyük bir yere sahiptir (Soyak, 2008: 1). Küreselleşme ve dijitalleşme ile birlikte işletmeler arasında da rekabet önem kazanmıştır (Kelepçe ve Karaca, 2019: 417). İşletmelerin hayatta kalabilmesi ve diğer firmalar ile rekabet edebilmesi için rekabet üstünlüğü ve sürdürülebilirlik çok önemlidir. 20. yüzyılda ortaya çıkan toplumsal, ekonomik ve teknolojik gelişmeler, örgüt yapısı ve yönetim anlayışlarını değiştirerek, geleneksel modellerin yerini yeni modellerin almasını ve rekabetin yeniden tanımlanmasını zorunlu kılmıştır. Piyasa dinamiklerini yorumlayabilen ve değişime hızlı bir şekilde adapte olup değişimi yönetebilen örgütler artık ayakta kalabilecektir (Çatı, 2016: 99). Örgütlerin, hayatlarını sürdürebilmeleri, rekabet üstünlüğü sağlayarak, büyüyebilmeleri ve piyasada lider konumuna gelebilmeleri için ise yaratıcılık ve yenilikçilik şarttır (Gümüşlüoğlu, 2009: 37).

İnovasyon kavramı ilk olarak 1934 yılında Schumpeter tarafından kullanılmıştır (Schumpeter, 1934). Schumpeter'e göre inovasyon; ekonomik anlamda yeni bir üretim yöntemine başlanması, yeni pazarların açılması, tedarik noktasında yeni bir kaynağın bulunması, yeni bir örgütlenme biçimi gibi tüm faktörlerin yenilenerek birleştirilmesi veya yeni kombinasyonların

gerçekleştirildiği faaliyetlerin bütünüdür (Schumpeter, 1939: 84). Bir başka tanıma göre inovasyon "yeni bir ürünü ve yönetim şeklini aramak, keşfetmek, test etmek, benimsemek, geliştirmek veya bu aşamaların bir kısmı taklit ederek benimsemek ve ticarileştirmek" olarak adlandırılır (Dosi, 1988: 222). Avrupa Birliği (AB) ve Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) tanımına göre ise inovasyon; "işletme içi uygulamalarda, işyeri organizasyonunda veya dış ilişkilerde yeni veya önemli derecede iyileştirilmiş bir ürün (mal ya da hizmet), ya da süreç, yeni bir pazarlama yöntemi veya yeni bir organizasyonel yöntemin gerçekleştirilmesidir" (OECD ve Eurostat, 2005: 50). İnovasyon yeni süreçlerin, ürünlerin veya organizasyon biçimlerinin pazara dayalı uygulaması olarak tanımlanabilir (Peters ve Pikkemaat, 2006: 2). İnovasyon tanımlamalarında farklı bakış açıları mevcuttur. Bazı yazarlar inovasyonun süreç olduğunu belirtirken, bazıları da inovasyonun bir işlev, bir faaliyet veya bir sonuç olabileceğini belirtmektedir. Her iki durumda da inovasyon, yeni bir şeyin yaratılması veya geliştirilmesiyle eşdeğerdir (Nagy, 2014: 426).

İnovasyon doğası gereği risk ve belirsizlikle ilişkilidir (Williams vd., 2021: 1). İnovasyon belirsizliğin hâkim olduğu değişken dünyada öne çıkan bir rekabet üstünlüğüdür. İnovasyon türleri literatürde farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır (Çatı, 2016: 99-102). Ancak en yaygın kullanımı ile inovasyon türlerini ürün inovasyonu, hizmet inovasyonu, organizasyonel inovasyon, pazarlama inovasyonu, üretim inovasyonu, yönetim inovasyonu, süreç inovasyonu olmak üzere 7 başlıkta sınıflandırılabilir (Trott, 2005: 17). Farklı alanlardaki inovasyonların birbirini etkileyeceğinden, inovasyon türlerini ayırt edebilmek kolay değildir (Barras, 1986). Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte inovasyon türlerin çeşitliliği artmaya devam etmektedir. Literatürde ön plana çıkmış olan kademeli inovasyon, radikal inovasyon, marka inovasyonu, yıkıcı inovasyon, sosyal inovasyonlar, teknolojik olmayan inovasyonlar, teknolojik inovasyonlar gibi farklı inovasyon türleri de mevcuttur (Yeşiltuna ve Ergen Işıklar, 2023: 9-18)

Bunun yanı sıra teknoloji ise; yararlı şeyleri icat etmek ve kullanmak için gerekli olan bilgi, yetenek ve yöntemlerin tümüdür (Stewart, 1978: 1). Teknolojik inovasyonlar ülkelerin sürdürülebilir büyüme ve kalkınma performansını olumlu etkiler ve nitelikli ürün ihraç ederek, küresel piyasalarda rekabet üstünlüğü sağlar (Çakmak ve Yıldız, 2018: 15). Küreselleşme ile birlikte, ülkeler arasındaki rekabetin artması ve rekabet gücü farklarının büyük ölçüde teknolojik inovasyona bağlı olarak ortaya çıkmasından dolayı, teknolojik inovasyonun önemi her geçen gün artmaktadır (Yıldız, 2018: 42). İşletmelerin kar elde etmesi ve hayatta kalabilmesi için teknoloji çok önemlidir (Uzkurt ve Önder, 2020: 3). Teknolojik inovasyonlarla işletmeler sürekli bir değişim içerisindedir (Galende, 2006: 306). Teknolojik gelişmeler ile birlikte değişen yaşam şartları, ürünlerde meydana gelen inovasyonlar işletmelerin rakiplerine karşı üstünlük sağlamalarına yardımcı olur. Rekabet ortamında öne çıkmaya

çalışan tüm işletmeler ürünlerinde teknolojik inovasyonlar yaparak pazarda tutunma fırsatı yakalayabilirler (Yeşiltuna ve Ergen Işıklar, 2023: 1).

Teknolojik inovasyon, "yeni ürünlerin ve süreçlerin oluşturulması veya mevcut ürünlerin ve süreçlerin önemli teknolojik geliştirmelerinin gerçekleştirilmesi" olarak tanımlanmaktadır (OECD/Eurostat, 2005). Teknolojik ürün ve süreç inovasyonunu kapsayan teknolojik inovasyon kavramı, teknolojik olarak yeni bir ürün ya da sürecin geliştirilmesine ek olarak, mevcut ürün ve süreçte önemli teknolojik değişikliklerin yapılması durumudur (Elçi, 2007: 186). Teknolojik inovasyonun, teknolojik ürün ve teknolojik süreç inovasyonu olmak üzere iki türü bulunmaktadır (Nisfet vd., 2012: 149). Teknolojik ürün inovasyonu, "tüketiciye objektif olarak yeni veya iyileştirilmiş hizmetler sunmak gibi iyileştirilmiş performans özelliklerine sahip bir ürünün uygulanması, ticarileştirilmesidir". Teknolojik süreç inovasyonu ise, "yeni veya önemli ölçüde iyileştirilmiş üretim veya teslimat yöntemlerinin uygulanması, benimsenmesi" durumudur (OECD/Eurostat, 2005: 9)

Ayrıca teknolojik inovasyonlar, inovasyonun teknolojik bir gelişmeye veya mevcut teknolojinin yeni bir kullanımına bağlı olarak gelişmesiyle ortaya çıkan inovasyonlardır. Yeni bir ürünün tasarlanmasında, üretiminde ya da teknolojiye bağlı hizmet sunumlarında teknolojik inovasyonlar kendini gösterir (Uzkurt ve Önder, 2020: 44). İşletmelerdeki teknolojik inovasyonlar, AR-GE, üretim, satış ve yönetim alanındaki inovasyonları içerir (Akinwale vd., 2017: 77). Endüstri 4.0'ın temel yapı taşlarından, nesnelerin interneti (IoT), bulut bilişim, büyük veri, simülasyon, artırılmış gerçeklik, 3D yazıcılar gibi bileşenler teknolojik inovasyona örnektir (Esmer ve Alan, 2019: s. 469). Bu teknolojik inovasyonlar firmaların işleyiş süreçlerini derinden etkilemekte, firmaların değer sağlama ve yakalama mekanizmalarında değişikliklere neden olmaktadır (Ancillai vd., 2023: 1).

2. Turizm Endüstrisinde Teknolojik İnovasyonlar

Turizm insanların hareketlerinden ve çeşitli destinasyonlarda konaklamalarından ortaya çıkmıştır (Page, 2011: 13). Turizm endüstrisini karmaşık yapısından dolayı tanımlamak oldukça zordur (Mısra ve Sadual, 2009). Turizm endüstrisi dünya çapında en önemli ekonomik büyüme sektörlerinden biridir. Küreselleşme ile birlikte turizm pazarında şiddetli rekabet, turist talebinde artış, turist tercihlerinde değişimi, bilgi teknolojilerinin gelişimi ile inovasyonun önemi artmıştır (Lukjanova ve Odinokova, 2020:39). Giderek küreselleşen ve rekabetçi bir bağlamda, turizmde iyi sonuçlar elde etmek için inovasyon ve sürdürülebilir stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır (Sigalat-Signes vd., 2020: 96). İnovasyon tüm endüstriler için stratejik özelliktedir ancak özellikle pazarların doygun olduğu ve müşterilerin dünya genelinden ürün ve hizmetleri seçtiği turizm gibi endüstriler için daha fazla öneme sahiptir (Peters ve Pikkemaat, 2006: 1).

Üretim sektörlerindeki büyüme için hayati olan radikal inovasyonların aksine, hizmet sektörlerinde inovasyonun önemi uzun süre göz ardı edilmiştir. Yeni bilgi ve iletişim teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla bu anlayış değişmiş ve özellikle turizm endüstrisinde etkili değişimler yaşanmıştır (Decelle, 2004:1). Turizmde inovasyon yeni bir araştırma problemidir. Bu konu ilk kez OECD'nin düzenlediği uluslararası forumda (2006) tartışılmıştır (Szymańska ve Panfiluk, 2020: 349). Ekonomik Kalkınma ve İş birliği Örgütü (OECD, 2006) turizmde inovasyonu "emek yoğun bir turizm arzıyla faaliyet gösteren küçük, orta ve büyük çaptaki işletmelerin çok karmaşık bir yapıya sahip olan turizm sektöründe fark yaratma çabaları" şeklinde tanımlamıştır. Turizm sektöründeki inovasyon, bilgi ve iletişim teknolojilerinin kullanımı ile ilişkilidir, bu da sektörde hizmet veren şirketler organizasyon, süreç ve ürün formlarındaki değişiklikler aracılığıyla işleyiş biçimini ve tüketici-turist taleplerini değiştirmiştir (Sigalat-Signes vd., 2020: 96).

Turizm endüstrisindeki inovasyonlar, endüstride yeniliklerin büyüyebilmesi, tanık olunabilmesi ve yönetilebilmesi için geçmiş perspektiflere dayalı olarak kendi bulgularını ve kavramlarını yaratacak şekilde büyümektedir ve hem turizmin hem de inovasyonun gerektirdiği karmaşıklık nedeniyle dikkat çekmeye devam etmektedir (Martínez, 2023). Turizm endüstrisinde inovasyon araştırmaları 2005'ten sonra yoğunlaşmıştır (Nagy, 2014: 426). Ancak turizm endüstrilerinde inovasyon konusundaki çalışmalar hala sınırlıdır (Decelle, 2004: 1; Narduzzo ve Volo, 2018: 5; Alsos vd., 2014: 1). Turizm endüstrisi sürekli büyüme halindedir. Yoğun çeşitlenmesi, ile giderek küreselleşen ve rekabetçi bir sektör haline gelen turizm endüstrisinde sürekli inovasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır (Sigalat-Signes vd., 2020: 96). Hjalager (2002: 466) turizm endüstrisinde inovasyonlara yönelik Abernathy ve Clark'ın (1985) otomobil endüstrisinin kuruluşu ve gelişimine ilişkin modeli turizm endüstrisine uyarlayarak inovasyonu düzenli inovasyonlar, niş inovasyonlar, devrim nitelikli inovasyonlar ve yapısal inovasyonlar olmak üzere dörde ayırmıştır (Hjalager, 2002: 466).

Turizm endüstrilerinde inovasyon türleri arasında ayrım yapmak zordur, çünkü turizm ürünlerinin genellikle birçok firmadan sağlanan paket hizmetlerdir. Her firmanın sunduğu alt hizmetler yeni olmasa da, bir paket pazar için yeni ve tanımı gereği yenilikçi olabilir. Paket yeniliğinin yeni bir ürün mü, yeni bir süreç mi, yoksa yeni bir işbirliği gibi yeni bir organizasyon yapısı mı olduğu açık değildir (Alsos vd., 2014: 7; Rønningen ve Lien, 2014). İnovasyon pazara yönelik uygulanabilirliği olan yeni süreçlerin, ürünlerin veya organizasyon biçimlerinin hayata geçirilmesidir. İnovasyon için yalnızca yeni bir süreç veya ürün için fikir yeterli değildir; fikrin ticarileştirilebilme potansiyeline sahip olması ve pazarda test edilecek bir noktaya kadar geliştirilmesi gerekmektedir (Peters ve Pikkemaat, 2006: 2). İnovasyon ile uluslararası turizm köklü bir değişime uğramıştır. Yeni destinasyonlar, geleneksel turizm

ülkeleriyle başarılı bir şekilde rekabet etmektedir. Ülkelerin turizm politikası giderek daha fazla inovasyonun desteklenmesine odaklanmaktadır. Turizm endüstrisinde inovasyon ile tüketici talebini artırarak turizm ürün ve hizmet sağlayıcılarının karlarını artırması beklenmektedir (OECD, 2006: 17).

Turizm endüstrisi geniş bir alana sahip olması ve hizmet odaklı yapısı nedeniyle çok yönlü bir yapıya sahiptir. Turizm faaliyetleri, katılımcıların inançları, kültürleri, zevkleri ve alışkanlıklarına uygun olarak çeşitlenmektedir. Bu durum, işletmelerin sundukları hizmetin farkındalığını artırmak ve bu çeşitliliği sağlamak adına önemlidir. Turizm sektörü, dinamik yapısı ve sürekli değişen koşullarıyla öne çıkarken, inovasyon bu değişkenlikle başa çıkmanın kilit bir unsuru olarak öne çıkmaktadır (Zengin ve Dursun, 2017: 45). Turizm türlerinin başarılı bir şekilde geliştirilmesi inovasyon olmadan mümkün değildir (Lukjanova ve Odinokova, 2020: 45).

Teknolojik inovasyonlar turizm endüstrisinde devrim yaratmıştır (Bilgihan ve Nejad, 2015). Turizm endüstrisi, müşterilere daha iyi hizmet vermekten pazarlama veya ürün geliştirmeye kadar birçok amaç için teknolojik inovasyonları her zaman hızlı bir şekilde benimsemiştir (Camisón ve Monfort-Mir, 2012: 776). Turizm işletmeleri, inovasyonun genellikle hayatta kalmanın bir koşulu olduğu rekabetçi bir sektörde faaliyet göstermektedir (Sundbo vd., 2007: 88). İnovasyon birçok turizm işletmesi için hala trend bir kelimedir ancak işletmelerin çoğu inovasyon maliyeti, değişime direnç, eğitim sorunları, bütçe kısıtlamaları gibi nedenlerle yeni teknolojileri benimsemekte yavaş davranabilmektedir (Bilgihan ve Nejad, 2015). Giotis ve Papadionysiou (2022: 7) turizm sektöründe teknolojik inovasyonları bilgi iletişim teknolojileri, sosyal medya, internet ve web siteleri, cep telefonları ve akıllı telefonlar, diğer teknolojik gelişmeler olmak üzere beş kategoriye ayırmıştır:

Bilgi İletişim Teknolojileri

Bilgi iletişim teknolojilerinin turizm gelişmesinde hayati bir rolü vardır (Choudhary vd., 2020: 1). Bu teknolojiler turizm firmaları tarafından çevrimiçi platformlar aracılığıyla tanıtım aracı olarak kullanılmakta ya da ticaret yapmak, tüketicilere sundukları ürün veya hizmet hakkında bilgi vermek amacıyla ticari işlemlerde kullanılmaktadır. Fotoğraf veya grafik tasarımları, GPS, Google haritaları veya diğer gerçek zamanlı kalabalık kontrol teknolojileri, öneri ve rezervasyon bilgileri gibi hizmetlerle turizm işletmelerinin pazarlamasını daha verimli bir şekilde uygulanmasını sağlar. Destinasyon olarak tercih edilme olasılığını artırır (Giotis ve Papadionysiou, 2022: 7-8).

Sosyal Medya

Sosyal medya sürdürülebilir turizm için sorumlu davranışı teşvik ettiği (Hysa vd. 2022: 1), turistlerin memnuniyetini olumlu yönde etkilediği (Arasli vd., 2021: 1) turistlerin seyahat tercihlerini etkilediği bilinmektedir (Liu vd.,

2020: 27). Sosyal medya aracılığıyla turistler, deneyim, kaygı ve önerilerini birbirleri ile paylaşmaktadır. Gidilecek ülkenin nasıl bir yer olduğu, hizmet alanların memnun kalıp kalmadığı, teknoloji olanakları vb. birçok konuda sosyal medya platformlarında paylaşımlar yapılmaktadır (Öksüz ve Altıntaş, 2017: 64).

İnternet ve Web Siteleri

İnternet kullanımındaki artış ile beraber tüketicilerin satın alma karar sürecindeki davranışlarında da farklılıklar meydana gelmiştir. Günümüzde tüketiciler karar verme aşamalarının çoğunu internetten gerçekleştirmektedir. Tüketiciler için giderek daha popüler bir bilgi kaynağı haline gelen web siteleri, turizm destinasyonlarının tanıtım ve pazarlamasında dağıtım ve pazarlama aracı olarak kullanılan ve turistlerin tercihlerini etkileyen önemli bir faktördür. Bu yüzden web sitelerinin tasarımı ve içeriğinin turistler için ilgi çekici ve tatmin edici düzeyde olmalıdır (Türker, 2020: 195). Teknolojik erişimin olmaması ve altyapısının gelişmemiş olması turizm gelirlilerini azalttığı bilinmektedir (Rehman vd., 2020: 1). Bu yüzden Web siteleri etkili bir turizm aracıdır (Castaneda vd., 2020: 759). Web siteleri ile müşteri sadakatini ve memnuniyetini artırabilir (Pereira vd., 2016: 279).

Cep Telefonları ve Akıllı Telefonlar

Cep telefonları ve akıllı telefonlar, turistlerin kararlarını ve seçimlerini dolaylı olarak etkileyerek turist davranışlarını etkiler (Giotis ve Papadionysiou, 2022: 10). Akıllı telefonlar teknoloji alanında ilk akla gelen ürünlerdendir ve turizm sektörün de de bu alanda aktif kullanımı bulunmaktadır. Samsung marka telefon ve Fingi yazılımlarının otellerde kullanılmasıyla yeni inovasyon ortaya çıkmıştır. Turist otele gelmeden önce onun için hazırlanan telefona turist ile ilgili tüm bilgiler girilir ve otele gelen turist bu telefonu kullanarak odasının kapısını açabilir, odasını kontrol edebilir ve yemek sipariş verebilir (Zengin ve Dursun, 2017: 45). Turistler anahtar kartı olarak akıllı telefonunu kullanabilir, akıllı telefonları yardımı ile mobil self-check-in, mobil rezervasyon yapabilir (Bilgihan ve Nejad, 2015).

Diğer Teknolojik Gelişmeler

Turizmde teknoloji kullanımı hayati önem taşımaktadır. Turizm endüstrisinde sürdürülebilirliğin sağlanması için bilgi ihtiyacı ve teknolojik ilerlemenin bu araçlarının etkin kullanımı esastır (Giotis ve Papadionysiou, 2022: 11). Turizm işletmelerinin karlılığını ve başarılı çalışmasını etkileyen farklı teknolojik gelişmeler de bulunmaktadır. Bu ilerlemeler arasında yapay zekâ, nesnelerin interneti, büyük veri, sanal gerçeklik vb. uygulamaları yer almaktadır (Loureiro ve Nascimento, 2021: 1).

Endüstri 4.0; robotlaşma, nesnelerin interneti, yapay zeka, sensörler, bilişsel teknolojiler, nanoteknoloji, giyilebilir teknolojiler, artırılmış gerçeklik,

akıllı robotlar, büyük veri, 3D ve akıllı şebekeler gibi yeni nesil teknolojilerle karakterizedir. Endüstri 4.0 teknolojileri, iletişim, eğitim gibi alanlarda hızla kullanılarak iş ortamlarını ve yaşam tarzlarını değiştirmeye başlamıştır (Topsakal vd, 2018: 3). Endüstri 4.0'ın getirdiği inovasyonlar, turizm etkinliklerinin düzenlenme şekli ve bu etkinliklerde kullanılan imkanlarda önemli gelişmeler sağlamıştır (Dülgaroğlu, 2021: 2). Turizm endüstrisinde artık yapay zeka destekli sohbet robotları, teslimat robotları, self-servis kiosklar, misafirleri tanımlamaya yönelik giyilebilir cihazlar gibi teknolojik inovasyonları benimsemiş durumdadır (Ivanov ve Webster, 2017: 1; Dülgaroğlu, 2021: 2; Bilgihan ve Nejad, 2015).

3. Sağlık Turizminde İnovasyon

Turizm endüstrisinin niş pazarı olan sağlık turizmi, birçok ülkenin ekonomisine katkıda bulanan dünya çapında hızla büyüyen bir sektördür (Heung ve Kucukusta, 2013: 347). Sermaye artırımında önemli bir yeri olan sağlık turizmi, ülkelerin döviz kaynağı olarak, dünya pazarına açılan kapılarıdır (Doğan ve Arslan, 2019: 391). Sağlık insanlığın varoluşundan beri üzerinde durulan bir konu olmuştur. Bireyler sağlık hizmeti alabilmek için asırlardır yabancı ülkelere seyahatler gerçekleştirmektedir (Eriş ve Barut, 2020: 48-50; Wong ve Hazley, 2020: 267). Sağlık turizmi, insanların seyahat etmek sureti ile ikamet ettiği yerin dışında konaklayarak tedavi olmayı amaçlayan özel bir turizm çeşididir. Sağlık turizminin hedef kitlesi, sağlığı bozulmuş veya sağlığını korumaya duyarlı kişilerden oluşmaktadır (Aydın, 2012: 92). Sağlık turizmi ile bireyler günlük rutinden uzaklaşarak, rahat bir şekilde farklı bir ortamda tedavi görür ya da sağlığını destekleyici hizmetler alır. Sağlık turizmi ruhsal, duygusal ve bedensel açıdan bir yenilenme olarak da ele alınabilir (Barca vd., 2013: 66).

Sağlık turizmi endüstrisi bilgi, iletişim ve teknoloji gibi diğer sektörlerle sıkı ilişkiler içinde olan güçlü bir sektördür (Wong ve Hazley, 2020: 267). Talebin ve destinasyon sayısının giderek artış yaşandığı sağlık turizmi endüstrisinde hizmet gösteren sağlık kuruluşları, rekabet avantajı sağlamak için inovasyon faaliyetlerine başvurmaktadır (Yüzbaşıoğlu ve Doğan, 2018: 213). Sağlık turizmi endüstrisi tüketicilerin yüksek beklentilerini karşılamak için özellikle ürün, süreç, organizasyonel, pazarlama ve sosyal inovasyon açısından sürekli değişime uğramaktadır (Szymańska ve Lech, 2017: 67). Giderek artan rekabet ortamında sağlık turizminde rekabet avantajı genellikle hizmet inovasyonu kaynaklıdır çünkü hizmet inovasyonu, kalite ve müşteri memnuniyetindeki gelişmelerden kaynaklanır (Hertog, vd., 2010; Smith vd., 2016: 300).

Sağlık hizmetlerinde toplumsal refahı ve yaşam kalitesini artırmak için kritik rol oynayan inovasyonlar, yeni ürün ve hizmetler, erken teşhis ve tedavi imkanlarını geliştirerek gelecekteki maliyetleri azaltmaya yardımcı olmakta-

dır. Azalan maliyetlerle uzun vadeli verimlilik artışını sağlanarak hasta lehine çeşitli çözüm seçeneklerinin ortaya çıkmasına imkân tanımaktadır (Şengün, 2016: 195). Sağlık turizmde inovasyon, uzun bir yaşam sürmek, sağlıklı kalmak, güzelliği ve iyi formu korumak için artan kamu talebine bir yanıttır (Szymańska, 2015: 1008). İnovasyon, müşteri istek ve ihtiyaçlarına yanıt vermek amacıyla, yeni ürün veya hizmetlerin geliştirilmesi ya da var olan ürün veya hizmetlerin daha faydalı ve daha kullanışlı hale getirilmesi için gerçekleştirilen uygulamalardır (Yüzbaşıoğlu ve Doğan, 2018: 220).

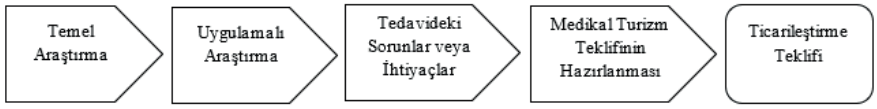
Sağlık turizminde inovasyon süreci karmaşık bir yapıya sahiptir (Szymańska, 2015: 1013). Karmaşık yapının nedeni sektörde birçok aktörün görev almasıdır. Sağlık turizmi işletmelerinde inovasyon sürecini etkileyen başlıca faktörler; organizasyon kültürü, paydaşlar ve çalışanlardır (Yüzbaşıoğlu ve Doğan, 2018: 221). Sağlık turizminde daha yenilikçi olabilmek için insan sermayesine ve organizasyonel bilgiye yatırım yapılması gerekir. Bu şekilde organizasyonun yetenekleri de gelişecektir. Bu süreçte sağlık turizminde yetenekli ve yaratıcı sağlık personelleri gereklidir. Organizasyonların rakiplerin güçlü ve zayıf yönlerinin farkında olmaları, sağlık turizmi endüstrisindeki standartları ve düzenlemeleri profesyonelce bilmeleri ve sağlık turistlerinin ihtiyaçlarını sürekli değerlendirmeleri gerekmektedir (Edgar vd., 2022: 18).

İnsanların daha uzun süre yaşaması ve mümkün olan en uzun süre sağlıklı, güzel ve iyi formda kalma doğal ihtiyacından dolayı sağlık turizmindeki inovasyonları sürekli talep edecektir (Szymańska, 2015: 1013). Sağlık turizminde turist deneyimini maksimum düzeye çıkartmak için birçok inovasyonlar gerçekleştirmektedir. Örneğin Ayurveda tabanlı turizm SPA-Wellness sağlık turizminin yenilikçi bir üründür (Peters ve Pikkemaat, 2006: 2). Asya'da SPA-Wellness sağlayıcıları "Myspa deneyimleri" olarak adlandırılan, misafirin kendi villasında sunulan özel masaj ve tedavileri oluşturdukları bilinmektedir. SPA-Wellness turizminde turist katılımının sağlanması için Spa terapistleri, misafirlerin belirli bir tedavi için kullanılacak kokular, müzikler veya yağlar için alternatifler sunabilmesinin yanı sıra, hizmet teslimatında aktif bir rol oynayabilmesi için çalışmalar yürütmektedir (Smith vd., 2016: 306-307). Sağlık turizminde inovasyon konusunda sınırlı çalışmalar bulunmaktadır (Szymańska vd, 2017: 54; Edgar vd., 2022: 4). Smith vd., (2016: 304) sağlık turizmi endüstrisinde inovasyonları radikal inovasyonlar ve kademeli inovasyonlar olmak üzere ikiye ayırmış ve Tablo 1'de gösterildiği şekilde sınıflandırmıştır.

Tablo 1. *Sağlık Turizmi Endüstrisinde İnovasyonların Sınıflandırılması*

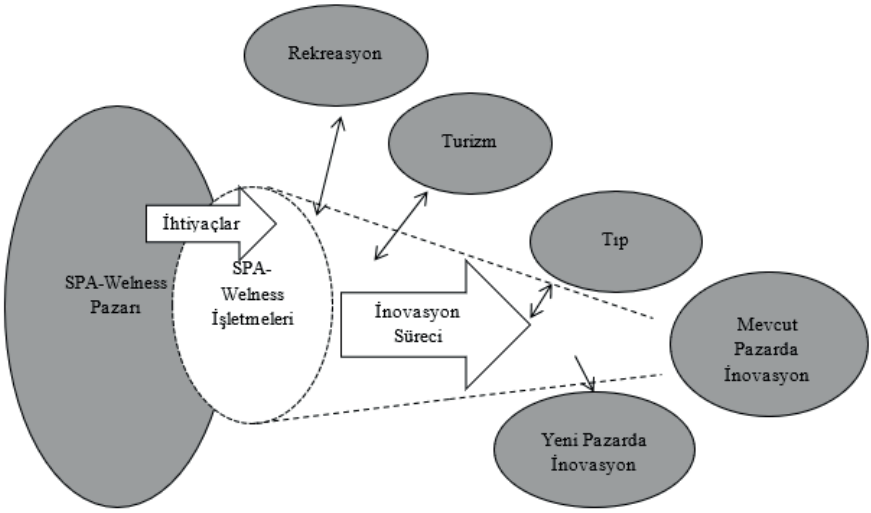
İnovasyon Tipleri		Tanım	Örnekler
Radikal İnovasyonlar	Major İnovasyonlar	Henüz tanımlanmamış pazarlara yönelik yeni hizmetler; Genellikle bilgi teknolojilerin yönlendirdiği inovasyonlar	Giyilebilir- duyulabilir sağlık teknolojilerinin sağlık turizminde kullanımı
	Girişim	Hâlihazırda mevcut hizmetlerin sunulduğu bir pazarda yeni hizmetler sunumu	Yeni bir spa markasının yaratılması ve tanıtılması
	Var olan pazara yönelik yeni hizmetler	Bir kuruluşun mevcut müşterilerine yeni hizmet teklifleri	Üyelere haftalık sağlıklı yiyecek/içecek önerisi
Kademeli İnovasyonlar	Hizmet çeşitlendirme	Yeni menü içeriklerinin, yeni rotaların ve yeni kursların eklenmesi gibi mevcut hizmetin genişletilmesi	Erkekler için spa yolculuğunun tanıtımı
	Hizmet iyileştirme	Var olan hizmetlerin özelliklerindeki değişiklikler	Spa menüsüne yeni yeşil cilt bakımı hizmetlerinin eklenmesi
	Stil değişiklikleri	Müşteri algıları, duyguları ve tutumları üzerinde etkisi olan, ancak hizmeti temelden değiştirmeyen, yalnızca görünümünü değiştiren stil değişiklikleri yapılması	Görsel marka öğelerinin değiştirilmesi

Szymańska, (2015: 1011) tarafından geliştirilen Medikal Sağlık Turizmi modeli de Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekil 1'de bilginin birbirini izleyen aşamaları ve inovasyon sürecini başlatan faktörler ifade edilmiştir. Tıbbi bilgi ile beraber, ilgili prosedürler belirlenerek ve seçilerek sağlık sorunu karşılanmaya çalışılır. Son aşama ticarileştirmedir, yani yeniliğin medikal pazara sunulması ve medikal turizm tekliflerini kullanan turistlerin kullanımına sunulmasıdır (Szymańska, 2015: 1011).



Şekil 1. *Tıbbi Turizm İçin Yenilik Sistemi Modeli*

Szymańska (2015: 1012) çalışmasında açık ve çekici model olarak adlandırılabilecek bir modelin, SPA-Wellness Turizmi için inovasyon sistemine en uygun model olduğunu tespit etmiştir. İlgili model Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2. *SPA-Wellness Turizmi İçin İnovasyon Sistem Modeli*

4. Sağlık Turizmi Endüstrisinde Teknolojik İnovasyonlar

Sınırlı kaynaklara sahip sağlık hizmetlerinde ekonomik ve erişilebilir çözümler geliştirmek için ileri teknolojilerin kullanılması önemlidir. Artan nüfus ve yaşlanma, hastalık yapısını ve dolayısıyla sağlık bakım ihtiyaçları sürekli değiştirmektedir (Şengün, 2016: 195). Değişen sağlık bakım ihtiyaçlarında bireylerin talepleri karşılayabilmek için işletmeler kendilerini geliştirmek ve yenilemek zorundadır (Yüzbaşıoğlu ve Doğan, 2018: 220). Sağlık alanındaki teknolojik inovasyonlar sağlık turizmi endüstrisi de dahil olmak üzere birçok sektörü etkilemektedir (Medhekar, 2020: 13). COVID-19 salgını, sağlık turizminin geleceğinde teknolojik inovasyonların ne kadar önemli olduğunu bir kez daha göstermiştir (Wong ve Hazley, 2020: 270). Bu süreçte akıllı teknolojiler, sağlık turistlerinin tedavi süreçlerini kolaylaştırmış, kritik durumlarda yenilikçi sağlık yöntemlerine olan talep artmıştır (Dar ve Kashyap, 2023).

Sağlık turizminde teknolojik inovasyonların benimsenmesiyle, sağlık turistlerinin artık basit sağlık kontrolleri veya sağlık tavsiyeleri gibi sağlık hizmetlerini ararken ya da alırken fiziksel olarak hareket etmelerine gerek kalmayabilir (Wong ve Hazley, 2020: 270). E-posta, online randevular, akıllı telefonlar, anlık mesajlaşma uygulamaları, sosyal medya araçları, çevrimiçi hasta toplulukları tarafından oluşturulan içerikler, teletıp, teleradyoloji, elektronik sağlık kayıtları, yapay zeka destekli sağlık teknolojileri gibi dijital iletişim araçları, tıbbi seyahat karar verme sürecini güçlendirir. Bu araçlar, maliyetleri azaltır, şeffaflığı artırır. Hasta bakımını iyileştirir. Sağlık turisti

ile sağlık hizmeti sağlayıcısı arasındaki ilişkiyi olumlu etkiler. Sağlık turizmi endüstrisinin gelişmesinde önemli rol oynar (Medhekar, 2020: 13; Dar ve Kashyap, 2023).

Endüstri 4.0 ile hayatımıza giren birçok teknolojik inovasyon bulunmaktadır (Wong ve Hazley, 2020: 268). Giyilebilir teknolojiler, sensörler ve yazılım tabanlı mekanizmalar aracılığıyla veri toplama ve anlık geri bildirin yeteneğine sahip bir tür IoT (nesnelerin interneti) çözümüdür (Godfrey vd., 2018: 41; Kose vd., 2024: 2). Giyilebilir teknolojiler kişisel sağlık takibi ve tıbbi düzeyde klinisyenlere veri sağlayarak, bireylerin sağlıklarının daha iyi izlenilmesini sağlar (Dias ve Cunha, 2018: 1). Vücut sağlığı ile ilgili birçok parametreyi takip eder ve kullanıcılara eş zamanlı analiz edip, iyileştirmeye yönelik faaliyetleri başlatmaları hususunda bilgilendirir (Li vd., 2016: 8). Bu teknolojiler ile sağlık turistlerinin tedavi sırasında semptomları izlenebilir, hastalık takibi yapılabilir (Lu vd., 2020: 4). Giyilebilir cihazlar ve sensörler aracılığıyla kan şekeri seviyeleri, elektrokardiyogram, nabız ve kan basıncı kontrolü ve satürasyon seviyeleri dijital olarak belirlenebilir. Sağlık turistlerinin toplanan dijital verileri sağlık profesyonellerine aktarılabilir, sağlık profesyonelleri verileri inceleyerek, potansiyel sorunları tanımlar ve önleyici adımlarla için sağlık turistine uzaktan bağlantılarla önerilerde bulunur (Wong ve Hazley, 2020: 269). Acil durumlarda anında bildirimler ile erken müdahale yapılabilir. Bu ürünler kronik hastalıkların erken teşhisi ve doğru yönetilmesinde oldukça önemlidir (Bonato, 2010: 1).

Giyilebilir teknolojiler wellness turizminde de kullanılabilir. Akıllı sensörler sayesinde giyilebilir cihazlar bireylerin fit kalmak, aktif olmak, kilo vermek veya daha düzenli olmak gibi hedeflere ulaşmalarına yardımcı olurlar. Giyilebilir teknolojiler, bilginin toplanması, izlenmesi ve analiz edilmesini sağlar (Smith vd., 2016: 306). Giyilebilir teknolojilerin turistik uygulamalarla ilişkisi olması ve hâlihazırda sağlık uygulamalarında etkin bir şekilde kullanılması nedeniyle sağlık turizmi, yenilikçi IoT tabanlı çözümlerde hem sağlık hem de turizm amaçlarını karşılama potansiyeline sahiptir. Gelişen teknolojiler ile kitlesel kullanıcı ve hizmet etkileşimlerinin olduğu günümüzde giyilebilir teknolojilerin sağlık turizminde uygulanmasına yönelik pek çok potansiyel bulunmaktadır (Kose vd., 2024: 4). Kose vd. (2024: 4) giyilebilir teknolojilerin sağlık turizmi açısından potansiyellerini şu şekilde sınıflandırmıştır:

- Anlık Takip Kabiliyeti; Giyilebilir teknolojiler, bilişimi anlık olarak besleyerek sağlık turizmi aktörlerinin ekosistemdeki güncellemeleri takip etmelerini sağlar. Bu, acil etkileşimleri başlatma ve anlık iletişimi kolaylaştırma avantajı sağlar.

- Veri Düzeyinde Dönüşüm; Giyilebilir teknolojiler, tüm ekosistemi veri dünyası bağlamında tanımlayarak gelişmiş bilgi yönetimi özelliklerini

içermeye olanak tanır. Bu, uzaktaki kullanıcılar için daha basit etkileşim yolları sunar ve yapay zeka gibi teknolojilerin veri çıkarımı yapmasına imkan verir.

- Uyarlanabilir Etkileşim Yolları; Gelişmiş algoritmalar sayesinde sağlık turizmi ekosistemindeki aktörler, yazılım sistemi tarafından otomatik olarak uyarlanabilir eşleştirmeye göre etkileşimde bulunabilir, bu da etkileşim verimliliğini artırır.

- Yakın Veri Toplama; Giyilebilir cihazlar, sağlık turistlerinden veri toplamak için en yakın teknolojik araçlardır, bu da kullanıcı durumlarını doğru ve verimli bir şekilde işlemeye olanak tanır, bu şekilde sağlık turizmi hizmetlerinin kalitesi artar.

- Ölçeklenebilir Hizmetler; Giyilebilir cihazlar, IoT'nin teknik özelliklerinden faydalanarak ölçeklenebilirlik sağlar, bu da iletişim, veri depolama ve hizmet adaptasyonu açısından uyarlanabilir değişikliklere izin verir. Bu durum sağlık turizmi uygulamalarında acentelerin hizmetlerini etkin bir şekilde iyileştirebilir.

Değişen yaşam koşulları ile birlikte uzaktan tedavi uygulamaları günümüz tıbbi uygulamalarının bir gerçeği olmuştur (Doğramacı, 2020: 657). Teletıp, klinik hizmetlerin, bilgi teknoloji, video görüntüleme ve telekomünikasyondan yararlanmasını sağlayan bir teknolojidir (Weinstein vd., 2014: 183). Teletıp, daha iyi hasta sonuçları ve tıbbi bilgiye erişim sunarak sağlık sektöründe devrim yaratmış durumdadır (Khan vd., 2023: 1). Teletıp-sağlık turizmi entegrasyonu, tıbbi hizmet sağlayıcılara hasta memnuniyetini ve sadakatini artırma açısından eşsiz fırsatlar sunmaktadır. Seyahat öncesinde yapılan uzaktan konsültasyonlar hastaların zihninde daha gerçekçi beklentiler oluşmasını kolaylaştırır (George ve Henthorne, 2009: 512), mesafelerin sağlık hizmetlerini almaya engel olmamasını sağlayarak, bu şekilde uzak bölgelerdeki hastalar akıllı telefonlarına dokunarak en iyi sağlık hizmetlerine erişebilir. Bu teknolojilerle sağlık turistlere ülkelerine döndükten sonra takip seanslarını için uygun maliyetli bir deneyim sunabilir (Wong ve Hazley, 2020: 268).

Mobil sağlık, kablosuz hasta izleme cihazları, akıllı telefonlar, kişisel dijital asistanlar ve tablet bilgisayarlar gibi mobil iletişim cihazları tarafından desteklenen hizmetleri tanımlayan bir kavramdır (Weinstein vd., 2014: 183). Sağlık turizmi, mobil teknolojiler ile daha verimli hale gelmektedir. Mobil teknolojiler ile sağlık turistleri hekimleri, tedavileri ve tesisleri kolaylıkla bulabilir, karşılaştırma yapabilir ve seyahatini planlayabilir (Dar ve Kashyap, 2023).

Aynı zamanda yapay zeka, davranışsal ve zihinsel sağlık hizmetlerinde kullanılarak klinik kararların, teşhislerin, testlerin ve hasta bakım yöneti-

minin daha etkili bir şekilde öğrenilmesi, anlaşılması ve yürütülmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, yapay zeka teknolojileri, gelişmiş kişisel bakım araçları ile hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır (Wong ve Hazley, 2020: 269-270). Yapay zeka sistemleri, sağlık turistlerin daha etkili bir şekilde takip edilmesine, tedavi maliyetlerinin düşürülmesine yardımcı olur. Hastaneler, yapay zeka teknolojisini kullanarak doktorların harcadığı saat başına süreyi azaltabilir, farklı departmanlar arasında sinerji oluşturabilir. Ayrıca, yapay zeka yöntemlerinin uygulanması gelecekteki hastalıkların tahmin edilmesine ve ilaç kıtlığının önlenmesine katkıda bulunabilir, bu da sağlık turizm destinasyonlarının verimliliğini artırabilir (Dar ve Kashyap, 2023).

Bunun yanı sıra sanal gerçeklik, gerçek ve sanal dünyanın entegrasyonunu amaçlayan bir teknolojidir. Sanal gerçeklik sayesinde yolculuğunun ve destinasyonların planlanması, ön izlenmesi ve yerel bilgilere basit bir şekilde erişilmesi sağlanabilir (Nayyar vd., 2018: 156). Yapay zekâ destekli sanal gerçeklik teknolojileri, sağlık turistlerinin tercih edecekleri ya da tercih etmeyi düşündükleri destinasyonlar hakkında fikirlerini etkileyebilecek önemli bir yenilik olacaktır (Akalın ve Demirtaş, 2024: 60). Sağlık turizminde sanal gerçeklik uygulamaları, potansiyel sağlık turistlerinin rahat ve etkin karar verebilmesini mümkün kılabilir ve hizmet sunan kuruluşların başarıya ulaşmasını sağlayabilir. Sanal gerçeklik uygulamaları sağlık turistlerinin memnuniyet düzeyini artırabilir. Sağlık turistlerinin sanal gerçeklik uygulamaları ile alacakları hizmetlerin öz izlemesini yapabilmesi, sağlık turizminin geleceği açısından önemli bir rol oynayacaktır (Deniz vd., 2023: 288-294).

SONUÇ

Genel olarak sağlık hizmeti almak için seyahat etmek olarak tanımlanan sağlık turizmi endüstrisi turizm endüstrisinin niş pazarı olarak adlandırılan, birçok ülkenin ekonomisine katkıda bulanan, dünya çapında hızla büyüyen bir sektördür. Küreselleşme ve dijitalleşme ile birlikte işletmeler arasındaki rekabet önem kazanmış, inovasyon örgütlerin hayatta kalabilmesi ve büyüyebilmesi için vazgeçilmez bir unsur haline gelmiştir.

Sağlık turizmindeki teknolojik inovasyonlar, sektörde önemli değişimlere yol açmaktadır. Giyilebilir teknolojiler, sağlık turistlerinin tedavi süreçlerini izleme, semptomları takip etme ve sağlık verilerini uzaktan paylaşma konusunda avantajlar sunmaktadır. Teletıp, uzaktan konsültasyonlar aracılığıyla hastaların sağlık hizmetlerine erişimini kolaylaştırarak, mesafelerin engel olmadığı bir sağlık turizmi deneyimi sağlamaktadır. Mobil sağlık, seyahat planlamasından sağlık tesislerini bulmaya kadar bir dizi hizmeti sağlık turistlerine sunarken, sanal gerçeklik uygulamaları, sağlık turistlerine destinasyonlarını ön izleme ve hizmetleri deneyimleme fırsatı tanıyarak, karar verme sürecini etkileyebilmektedir. Bu teknolojilerin sağlık turizmi sektörüne entegrasyonu, sektörde daha fazla şeffaflık, maliyet etkinliği ve hizmet ka-

litesinin artışını sağlayabilir. Ayrıca, teknolojik inovasyonlar sayesinde sağlık turistleri, kendi sağlık durumlarını daha etkili bir şekilde yönetebilirken, sağlık hizmeti sağlayıcıları da daha iyi bir hasta takibi ve hizmet sunumu gerçekleştirebilirler.

Sağlık turizmindeki teknolojik inovasyonlar, sektörde önemli değişimleri beraberinde getirmekte ve daha etkili, erişilebilir ve kişiye özel sağlık hizmetleri sunma potansiyeli taşımaktadır. Değişen yaşam koşulları, artan nüfus ve pandemi gibi global olaylar, sağlık bakım ihtiyaçlarını sürekli dönüştürerek, sektördeki işletmeleri gelişmeye ve yenilenmeye zorlamaktadır. Sağlık turizminin büyümeye devam etmesi ve sektörün sürdürülebilirliği için kaliteli hizmet sunma, teknolojik gelişmeleri takip etme ve pazarlama stratejilerini doğru bir şekilde uygulaması çok önemlidir. Bu bağlamda, sektör paydaşları, teknolojik inovasyonları benimsemeye ve entegre etmeye odaklanarak, gelecekteki sağlık turizmi trendlerine öncülük etmelidir.

KAYNAKÇA

Abernathy, W. J., & Clark, K. B. (1985). Innovation: Mapping the winds of creative destruction. Research policy, 14(1), 3-22.

Akinwale, Y. O., Adepoju, A. O., & Olomu, M. O. (2017). The impact of technological innovation on SME's profitability in Nigeria. International Journal of Research, Innovation and Commercialisation, 1(1), 74-92.

Alsos, G. A., Eide, D., & Madsen, E. L. (2014). Introduction: Innovation in tourism industries. In Handbook of research on innovation in tourism industries (pp. 1-24). Edward Elgar Publishing.

Ancillai, C., Sabatini, A., Gatti, M., & Perna, A. (2023). Digital technology and business model innovation: A systematic literature review and future research agenda. Technological Forecasting and Social Change, 188, 122307.

Arasli, H., Abdullahi, M., & Gunay, T. (2021). Social media as a destination marketing tool for a sustainable heritage festival in Nigeria: A moderated mediation study. Sustainability, 13(11), 6191.

Aydın, O. (2012). Türkiye'de alternatif bir turizm; sağlık turizmi. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi, 2012(2), 91-96.

Barca, M., Akdeve, E., Gedik-Balay, İ. (2013). Türkiye sağlık Turizm Sektörünün Analizi ve Strateji Önerileri. İşletme Araştırmaları Dergisi, 5(3), 64-92.

Barras, R. (1986). Towards a theory of innovation in services. Research Policy, 15(4), 161–173.

Bilgihan, A. and Nejad, M. (2015), "Innovation in hospitality and tourism industries", Journal of Hospitality and Tourism Technology, Vol. 6 No. 3. https://doi.org/10.1108/JHTT-08-2015-0033 https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/JHTT-08-2015-0033/full/html E.T: 20.01.2024

Camisón, C., & Monfort-Mir, V. M. (2012). Measuring innovation in tourism from the Schumpeterian and the dynamic-capabilities perspectives. Tourism management, 33(4), 776-789.

Castaneda, J. A., Frías-Jamilena, D. M., Rodríguez-Molina, M. A., & Jones, A. (2020). Online Marketing Effectiveness-the influence of information load and digital literacy, a cross-country comparison. Electronic Markets, 30, 759-773.

Choudhary, S. A., Khan, M. A., Sheikh, A. Z., Jabor, M. K., bin Nordin, M. S., Nassani, A. A., ... & Zaman, K. (2020). Role of information and communication technologies on the war against terrorism and on the development of tourism: Evidence from a panel of 28 countries. Technology in Society, 62, 101296.

Çakmak, E., & Yıldız, G. (2018). Teknolojik İnovasyonun İhracat Üzerindeki Etkisi: Türkiye-AB 15 Ülkeleri Örneği. Doğuş Üniversitesi Dergisi, 19(2), 1-16.

Çatı, K. (Ed.). (2016). Girişimcilik ve inovasyon yönetimi. Nobel Akademik Yayıncılık.

Uzkurt, C. & Önder, G. (Ed.) (2020). Teknoloji, İnovasyon ve Girişimcilik. Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Yayınları, Eskişehir.

Dar, H., & Kashyap, K. (2023). Smart Healthcare System (SHS): Medical Tourism Delivering, Consumption, and Elevating Tool in the Ages of Smart Technologies. Tourism Planning & Development, 20(3), 397-415.

Decelle, X. (2004). A conceptual and dynamic approach to innovation in tourism (pp. 1-16). Paris: OECD.

Deniz, E., Doğan, O., & Köse, G. (2023) Sağlık Turizminde Deneyimsel Pazarlama İçin Gerçeklik Uygulamalarının Potansiyeli. Ahi Evran III - International Conference on Scientific Research Full Texts Book, 288-298

Dias, D., & Paulo Silva Cunha, J. (2018). Wearable health devices-vital sign https://doi.org/10.3390/s18082414

Doğan, B. B., & Aslan, A. (2019). Türkiye'de sağlik turizminin mevcut durumu ve ülke ekonomisine katkilari. Dicle Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 9(18), 390-418.

Doğramacı, Y. G. (2020). Teletıp, sağlık turizmi ve uzaktan sağlık hizmetleri: Mesafeli sözleşmeler. İstanbul Hukuk Mecmuası, 78(2), 657-710.

Dosi, G. (1988). The nature of the innovative process. Technical change and economic theory. Pinter Publisher, London

Dülgaroğlu, O. (2021). Turizmde dijitalleşme: Akıllı turizm uygulamaları, dijital turizm ve turizm 4.0. Turizm ve İşletmecilik Dergisi, 2(1), 1-15.

Edgar, G., Kharazmi, A., Behzadi, S., & Kharazmi, O. A. (2022). Effect of knowledge resources on innovation and the mediating role of dynamic capabilities: case of medical tourism sector in Iran. European Journal of Innovation Management, (ahead-of-print).

Elçi, Ş. (2006). İnovasyon: Kalkınmanın ve rekabetin anahtarı. Meteksan Bilişim Grubu, BT Haber.

Eriş, H., Barut S. (2020). Sağlık Turizmi. H. Eriş (Ed.) Sağlık Turizmi. (45-62). İksad Yayınevi

Galende, J. (2006). Analysis of technological innovation from business economics and management. Technovation, 26(3), 300-311.

George, B. P., & Henthorne, T. L. (2009). The incorporation of telemedicine with medical tourism: A study of consequences. Journal of Hospitality Marketing & Management, 18(5), 512-522.

Giotis, G., & Papadionysiou, E. (2022). The role of managerial and technological innovations in the Tourism industry: A review of the empirical literature. Sustainability, 14(9), 5182.

Godfrey A, Hetherington V, Shum H, Bonato P, Lovell NH, Stuart S. From A to Z: Wearable technology explained. Maturitas. 2018; 113: 40-47.

Gümüşlüoğlu, L. (2009). İnovasyon ve liderlik. Savunma Sanayii Gündemi Dergisi, 3,

37-42.

Heung, V. C., & Kucukusta, D. (2013). Wellness tourism in China: Resources, development and marketing. International journal of tourism research, 15(4), 346-359.

Den Hertog, P., Van der Aa, W., & De Jong, M. W. (2010). Capabilities for managing service innovation: towards a conceptual framework. Journal of service Management, 21(4), 490-514.

Hjalager, A.M. (2002), "Repairing innovation defectiveness in tourism", Tourism Management, Vol. 23 No. 5, pp. 465-474.

Hysa, B., Zdonek, I., & Karasek, A. (2022). Social media in sustainable tourism recovery. Sustainability, 14(2), 760.

Ivanov, S. H., & Webster, C. (2017). Adoption of robots, artificial intelligence and service automation by travel, tourism and hospitality companies–a cost-benefit analysis. Artificial Intelligence and Service Automation by Travel, Tourism and Hospitality Companies–A Cost-Benefit Analysis.

Kaya, S., Yıldırım, H., Karsavuran, S., & Özer, Ö. (2013). Türkiye medikal turizm değerlendirme raporu 2013.

Kazandjieva, V. I., & Filipova, H. P. (2018). Customer's perception assessment of tech-related innovations in tourism. Izvestiya Journal of Varna University of Economics, 62(1), 5-20.

Kelepçe, F., & Karaca, C. (2019) Bölgesel Kalkınmada Ar-Ge ve İnovasyonun Rolü, 5. Uluslararası Bölgesel Kalkınma Konferansı.

Khan, S., Khan, M. Z., Saeed, R., Ahmed, J., Naveed, A. K., & Shah, H. H. (2023). Age of Robotic Surgery and Telemedicine: Is Pakistan Lagging Behind?. Annals of Biomedical Engineering, 1-5.

Koçak, E. (2018). Finansal Gelişme ve Yenilik (İnovasyon): Türkiye Üzerine Ampirik Bir Araştırma. Kapadokya Akademik Bakış, 2(1), 12-28.

Korres, G. M. (2007). The role of innovation activities in tourism and regional growth in Europe.

Kose, G., Marmolejo-Saucedo, L., Rodriguez-Aguilar, M., & Kose, U. (2024). Wearables for Health Tourism: Perspectives and Model Suggestion. EAI Endorsed Transactions on Pervasive Health and Technology, 10.

Li, H., Wu, J., Gao, Y., & Shi, Y. (2016). Examining individuals' adoption of healthcare wearable devices: An empirical study from privacy calculus perspective. International journal of medical informatics, 88, 8-17. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2015.12.010

Liu, X., Mehraliyev, F., Liu, C., & Schuckert, M. (2020). The roles of social media in tourists' choices of travel components. Tourist studies, 20(1), 27-48.

Loureiro, S. M. C., & Nascimento, J. (2021). Shaping a view on the influence of technologies on sustainable tourism. Sustainability, 13(22), 12691.

Lu, L., Zhang, J., Xie, Y., Gao, F., Xu, S., Wu, X., & Ye, Z. (2020). Wearable health de-

vices in health care: narrative systematic review. JMIR mHealth and uHealth, 8(11), e18907. https://doi.org/10.2196/18907

Lukjanova, J., & Odinokova, T. (2020). Innovations as the main challenge in the field of health tourism in Latvia. Access to science, business, innovation in digital economy, 39-52.

Medhekar, A. (2020). Digital health innovation enhancing patient experience in medical travel. In Opportunities and challenges in digital healthcare innovation (pp. 13-35). IGI Global.

Mısra, S. N., Sadual, S. K. (2009) Basics of Tourism Management, New Delphi https://books.google.com.tr/books?id=RpGRGfIiic8C&printsec=frontcover&hl=tr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

Nagy, A. (2014). The orientation towards innovation of spa hotel management: the case of Romanian spa industry. Procedia-Social and Behavioral Sciences, 124, 425-431.

Narduzzo, A., & Volo, S. (2018). Tourism innovation: When interdependencies matter. Current Issues in Tourism, 21(7), 735-741.

Nayyar, A., Mahapatra, B., Le, D., & Suseendran, G. (2018). Virtual Reality (VR) & Augmented Reality (AR) technologies for tourism and hospitality industry. International journal of engineering & technology, 7(2.21), 156-160.

Nisfet, U., Demir, M., & Yildirim, E. (2012). İhracat performansi açisindan teknolojik yeniliğin önemi: Türkiye imalat sanayi örneği. Doğuş Üniversitesi Dergisi, 13(1), 147-160.

OECD (2006). Innovation and Growth in Tourism. Paris: OECD

OECD/Eurostat (2005). Oslo Manual: Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data, 3rd Edition, The Measurement of Scientific and Technological Activities, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/9789264013100-en.

Oğuztürk, B. S. (2003). Yenilik kavramı ve teorik temelleri. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 8(2).

Öksüz, B., & Altıntaş, V. (2017). Sağlık turizminde dijital iletişim kanallarının kullanımı. Seyahat ve otel işletmeciliği dergisi, 14(1), 59-75.

Page, S. J. (2011). Tourism Managament, Fourth Edition, Elsevier Ltd. https://www.google.com.tr/books/edition/Tourism_Management/q-JExczVrWYC?hl=tr&gbpv=1&dq=page+j.s.+tourism+management&printsec=frontcover

Pavitt, K. (1984). Sectoral patterns of technical change: towards a taxonomy and a theory. Research policy, 13(6), 343-373.

Pereira, H. G., de Fátima Salgueiro, M., & Rita, P. (2016). Online purchase determinants of loyalty: The mediating effect of satisfaction in tourism. Journal of Retailing and consumer Services, 30, 279-291.

Peters, M., & Pikkemaat, B. (2006). Innovation in tourism. Journal of Quality Assurance in Hospitality & Tourism, 6(3-4), 1-6.

Rehman, O. U., Liu, X., Rauf, A., Slama, M. B., & Amin, W. (2020). Internet tradition and tourism development: A causality analysis on BRI listed economies. Tourism Economics, 26(6), 926-957.

Roldán Martínez, B. (2023). Tourism as an innovation and the relevant-innovation-witnesses. Current Issues in Tourism, 1-14.

Rønningen, M., & Lien, G. (2014). The importance of systemic features for innovation orientation in tourism firms. In Handbook of research on innovation in tourism industries (pp. 27-55). Edward Elgar Publishing.

Rosenberg, N. (2004). Innovation and economic growth. OECD

Ross, K. (2001). Health tourism: an overview, HSMAI Marketing Review

Schumpeter, J. A. (1939). Business Cycles: A Theoretical, Historical and Statistical Analysis of the Capitalist Process (1st Edition). New York: McGraw-Hill Book Company.

Schumpeter, J.A. (1934). The Theory of Economic Development; Harvard University Press: Cambridge, MA, USA

Sigalat-Signes, E., Calvo-Palomares, R., Roig-Merino, B., & García-Adán, I. (2020). Transition towards a tourist innovation model: The smart tourism destination: Reality or territorial marketing?. Journal of Innovation & Knowledge, 5(2), 96-104.

Smith, M. K., Ferrari, S., & Puczkó, L. (2016). Service innovations and experience creation in spas, wellness and medical tourism. In The handbook of managing and marketing tourism experiences (pp. 299-319). Emerald Group Publishing Limited.

Soyak, A. (2008). Teknoekonomi Politikaları Işığında Ulusal Yenilik Sistemi ve İnsan Faktörü, E.T:13.01.2024 https://www.inovasyon.org/images/makaleler/sizden-Bize/AlkanSoyak.teknoekonomi.pol.pdf

Stewart, F: "Technology and Underdevelopment", The Macmillan Press, London, 1978

Sundbo, J., Orfila-Sintes, F., & Sørensen, F. (2007). The innovative behaviour of tourism firms—Comparative studies of Denmark and Spain. Research policy, 36(1), 88-106.

Szymańska, E. (2015). Construction of the model of health tourism innovativeness. Procedia-Social and Behavioral Sciences, 213, 1008-1014.

Szymańska, E., & Lech, J. (2017). Modern tendencies in spa tourism: innovations. Economic and Social Development: Book of Proceedings, 67-75.

Szymańska, E., & Panfiluk, E. (2020). Determinants of technological innovations in health tourism enterprises. Business: Theory and practice, 21(1), 348-359.

Szymańska, E., Dziedzic, E., & Rutkowski, A. M. (2017). Organısatıonal Innovatıons In Health Resort-Based Tourısm. Business: Theory & Practice, 18(1).

Şengün, H. (2016). Sağlık hizmetleri sunumunda inovasyon. Med Bull Haseki, 54, 194-8.

Topsakal, Y., Yüzbaşıoğlu, N., Çelik, P., & Bahar, M. (2018). Turizm 4.0-Turist 5.0: İnsan Devriminin Neden Endüstri Devrimlerinden Bir Numara Önde Olduğuna İlişkin Bakış. Journal of Tourism Intelligence and Smartness, 1(2), 1-11.,

Trott, P. (2008). Innovation management and new product development. Pearson education.

Tutar, F., Kocabay, M., & Arıç, H. (2007). Firmaların Yenilik (İnovasyon) Yaratma Sürecinde Serbest. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sosyal Ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi, 2007(3), 195-203.

Türker, G. Ö. (2020). Website designing and its impact on tourism destinations. In The Emerald handbook of ICT in tourism and hospitality (pp. 195-211). Emerald Publishing Limited.

Ünal, T., & Secilmis, N. (2013). Ar-Ge Göstergeleri Açısından Türkiye ve Gelişmiş Ülkelerle Kıyaslaması. Isletme ve Iktisat Calismalari Dergisi, 1(1), 12-25.

Weinstein, R. S., Lopez, A. M., Joseph, B. A., Erps, K. A., Holcomb, M., Barker, G. P., & Krupinski, E. A. (2014). Telemedicine, telehealth, and mobile health applications that work: opportunities and barriers. The American journal of medicine, 127(3), 183-187

Williams, A. M., Rodriguez Sanchez, I., & Škokić, V. (2021). Innovation, risk, and uncertainty: A study of tourism entrepreneurs. Journal of Travel Research, 60(2), 293-311.

Wong, B. K. M., & Hazley, S. A. S. A. (2020). The future of health tourism in the industrial revolution 4.0 era. Journal of Tourism Futures, 7(2), 267-272.

Yeşiltuna, C., Ergen, Işıklar, Z. (2023). İlgilenim- Teknolojik İnovasyon Uyumu İlişkisinde Yenilikçiliğin Aracı Etkisi, Nobel Yayınları

Yıldız, G. (2018). Teknolojik inovasyonun ekonomik büyüme üzerindeki etkisi: Türkiye-AB (15) ülkeleri örneği. Uluslararası İktisadi ve İdari İncelemeler Dergisi, 41-58.

Yüceler, A., ve Kafes M., (2021) Sağlık Turizmi. Kaya, Ş. D. (Ed.). Sağlık Hizmetleri Yönetimi. Nobel Yayınları

Yüzbaşıoğlu, N., & Doğan, O. (2018). Sağlık turizmi işletmelerinde inovasyon sürecine ilişkin bir literatür taraması.

Zengin, B., & Dursun, C. (2017). Otel İşletmelerinde Uygulanan İnovatif Faaliyetlerin Rekabet Avantajı Üzerine Etkileri: Doğu Marmara Örneği. Turar Turizm ve Araştırma Dergisi, 6(2), 38-58.

Zerenler, M., Türker, N., & Şahin, E. (2007). Küresel Teknoloji, Araştırma-Geliştirme Ar-Ge ve Yenilik İlişkisi. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, (17), 653-667.

Esmer, Y., & Alan, M. A. (2019). Endüstri 4.0 perspektifinde inovasyon. Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi, 7(18), 465-478.

Akalın, B., & Demirbaş, M. B. (2024). Sağlık Turizminde Web 5.0'a Doğru Gelişmeler:

Sistematik Derleme. Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi, 6(1), 48-65.

Bonato P. (2010, August). Advances in wearable technology and its medical applications. 32nd Annual International Conference of the IEEE, Argentina. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5628037

BÖLÜM 7

BALIN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Nuray TÜRK DENİZ[1]
Aynur ATAMAN KUFACI[2]

1 Öğr. Gör. Nuray TÜRK DENİZ
Sinop Üni. Sağlık Hizmetleri MYO, Anestezi
2 Öğr. Gör. Aynur ATAMAN KUFACI
Sinop Üni. Sağlık Hizmetleri MYO, Diyaliz

GİRİŞ

Bal, dünya genelinde yaygın olarak bulunan doğal bir tatlandırıcıdır. Doğal ürünler arasında, bazıları klinik olmak üzere çeşitli uygulamalar için yaygın olarak kullanılır (Viteri, Zacconi, Montenegro, & Giordano, 2021). Balın antioksidan, anti-enflamatuar, anti-bakteriyel, antiviral, anti-ülser aktiviteleri ve antihiperlipidemik, antidiyabetik ve antikanser özellikleri gibi biyolojik özellikleri çeşitli araştırmalarla doğrulanmıştır (Cianciosi et al., 2018). Bal, vitaminler, enzimler, amino asitler ve mineraller gibi yaklaşık 200 çeşit bileşik içerir ve ana içeriği su ve şekerlerdir. Şekerler balın kuru maddesinin yaklaşık %95-99'unu oluşturur. Baldaki şekerler arasında fruktoz en yaygın olanıdır ve toplam şekerin yaklaşık %32-38'ini oluşturur. Fruktoz ve glikoza ek olarak, sükroz, maltoz, maltotrioz vepanoz dahil olmak üzere diğer birçok disakkarit ve oligosakkarit bulunabilir. Organik asitler, mineraller ve kalsiyum, potasyum, sodyum, magnezyum, fosfor, sülfür, demir, çinko, bakır ve manganez gibi eser elementler mevcut diğer bileşenlerdir. Ayrıca askorbik asit (Vitamin C), tiamin (Vitamin B1), pantotenik asit (Vitamin B5), riboflavin (Vitamin B2), nikotinik asit (Vitamin B3), piridoksin (Vitamin B6), biotin (Vitamin B8), folik asit (Vitamin B9) ve siyanokobalamin (Vitamin B12) gibi çeşitli vitaminler de mevcuttur. Enzimler ve proteinler balda bulunan nano bileşenlerdir. Nano boyut metrenin milyonda biri olarak ifade edilir (Deniz vd. 2022). Enzimler antimikrobiyal aktivite ve kalsiyum emilimini kolaylaştırma gibi çeşitli faaliyetlerde hayati rol oynarlar (Rao, Krishnan, Salleh, & Gan, 2016). Balın bileşimi, coğrafi köken, botanik nektar kaynakları, çevre ve iklim koşulları ile işleme tekniği gibi bir dizi faktörden etkilenir (Omotayo O. Erejuwa, Sulaiman, & Wahab, 2012).

Bal, insan sağlığı için önemli bir besin maddesidir. Binlerce yıldır insanlar tarafından tüketildiği bilinmektedir. Bal, zengin bir vitamin ve mineral içeriği ile insan vücudunun ihtiyaç duyduğu önemli besin maddelerini sağlar. Aynı zamanda antioksidan özelliği sayesinde vücutta bulunan serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltarak insan sağlığına katkıda bulunur. Bal ayrıca antibakteriyel özelliğe de sahiptir ve bu özelliği sayesinde insan vücudunun hastalıklardan korunmasına yardımcı olabilir. Balın fizyolojik etkileri araştırılması halinde, sağlıklı bir beslenme programına dahil edilmesinin insan sağlığı açısından önemli faydaları olduğu ortaya çıkabilir (Arıhan, 2003).

Balın antioksidan özelliği insan sağlığı için en değerli özelliklerinden birini oluşturur. Antioksidanlar, vücudumuzda bulunan zararlı serbest radikalleri nötralize ederek, hücre hasarını ve vücutta oluşan hastalıkların neden olduğu inflamasyonu azaltabilir (Khalil et al., 2012). Bal, birçok antioksidan madde içerir ve bu maddelerin en önemlileri arasında flavonoidler, polifenoller ve kafeik asit bulunur. Bu maddeler, vücuttaki zararlı serbest radikalleri ortadan kaldırarak vücudun savunma sistemini güçlendirir ve aynı zamanda hastalıklara karşı vücudu daha dirençli hale getirir (Ajibola, Chamunorwa, & Erlwan-

ger, 2012; Marshall, Gu, & Schneider, 2015). Ayrıca, balın içinde bulunan antioksidanlar, kalp ve damar sağlığını koruyabilir (Samarghandian, Farkhondeh, & Samini, 2017), cildi gençleştirebilir ve vücuttaki zararlı etkileri azaltabilir (Çelik, 2021). Balın antioksidan etkisi, vücuttaki hücre hasarını azaltarak, yaşlanma belirtilerini geciktirebilir ve ayrıca kansere karşı vücutta bir koruyucu rol oynayabilir (Çelik, 2021; Kocyigit et al., 2019).

İnflamasyon, vücutta oluşan birçok hastalığın nedeni olabilecek bir süreçtir ve bu nedenle inflamasyonu azaltmak, hastalıklardan korunma ve hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynar (Ahmed, 2011). Bal, anti-inflamatuar özelliği ile vücuttaki inflamasyonu azaltabilir (Silva et al., 2021). Bal, artrit, osteoartrit ve diğer eklem hastalıklarının tedavisinde de kullanılarak ağrı ve şişmeyi azaltabilir (Oner et al., 2011). Ayrıca, bal, astım hastalığında ödem gibi durumlarda da inflamasyonu azaltmak için kullanılabilir (Medeiros et al., 2008). Bakteriyel enfeksiyonlar, insan vücudunda çok sayıda hastalığa neden olabilir. Bal, özellikle, fruktoz ve glikoz gibi maddeleri içererek bakteriyel enfeksiyonları önler ve bakterilerin çoğalmasını engelleyen bir ortam oluşturabilir (Aksoy & Dığrak, 2006). Ayrıca, bal, birçok bakteri türüne karşı aktif olarak mücadele edebilir ve bu bakteriler arasında streptokok, *stafilokok, E. coli* gibi patojenik bakteriler bulunur (Aksoy & Dığrak, 2006).

Bal tüketimi, solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan popüler bir tedavi olarak kabul edilir. Bal, boğaz ve burun mukozasının iltihaplanmasını azaltarak, nefes almada rahatlama sağlar. Ayrıca, nezleye neden olan virüs ve bakterilerin çoğalmasını engelleme potansiyeline sahiptir. Bal aynı zamanda, solunum sistemi üzerinde anti-inflamatuar bir etki yaparak, solunum yolu hastalıklarının semptomlarını azaltabilir. Solunum yollarındaki mukozaların nem oranını arttırarak, burun akıntısını azaltabilir ve nefes almayı kolaylaştırabilir.

Apoptozis, hücresel yaşam döngüsünde oluşan ve hücrelerin programlı olarak ölümüne neden olan bir süreçtir. Bal, özellikle, kanser hücrelerinin apoptotik ölümünde kullanılarak kanser tedavisinde önemli bir rol oynayabilir. Bu sayede kanser tedavisi için alternatif bir yol sunabilir (Afrin et al., 2020).

Bal, insan vücudunda sinir sistemi üzerinde bazı olumlu etkiler gösterir. Bal, sinir sistemi üzerinde stresi azaltır ve rahatlama sağlar. Ayrıca, beyindeki sinir hücrelerinin çalışmasını düzenleyerek dikkat ve bellek gibi sinirsel fonksiyonlar üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Bal, sinir hücrelerinin zararlı maddeler tarafından hasar görmesini engelleyerek beyin fonksiyonlarını korur (Korkmaz, 2017).

Bal, gastrointestinal sistem üzerinde de olumlu etkiler gösterir. Mide ve bağırsaklarda bulunan mikroorganizmaların dengesini koruyarak sindirim sisteminde rahatlama sağlar. Ayrıca, mide asidi ve bağırsak mukoza tabakasının hasar görmesini önleyerek mide rahatsızlıklarını azaltabilir. Bal, gastroin-

testinal sistemde bulunan toksinleri ve zararlı maddeleri atmaya yardımcı olarak, sindirim sistemindeki temizliği arttırabilir, sindirim sisteminde bulunan bakterilerin çoğalmasını engelleyerek, mide ve bağırsaklardaki enfeksiyonları önleyebilir (Ajibola et al., 2012; Zanini, Marzotto, Giovinazzo, Bassi, & Bellavite, 2015).

Bal, yaraları iyileştirmek için kullanılan eski bir yöntemdir ve bugün hala etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (ÇELEBİ). Antibakteriyel özelliği sayesinde yaraların enfeksiyon riskini azaltabilir ve anti-inflamatuar özelliği sayesinde yaraların iyileşme sürecini hızlandırabilir. Ayrıca, balın içinde bulunan besleyici maddeler yara iyileşmesi sırasında vücutta bulunan hücrelerin üretimini artırarak yara iyileşmesini hızlandırabilir. (ÇELEBİ; Ulusoy, 2012).

Diyabet hastalığı, insülinin kana salındığında kan şekeri seviyelerini kontrol etme yeteneğinin kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Diyabet hastalığı, insülin üretimindeki bir bozukluk veya insülin direncinin sonucu olarak ortaya çıkar. Bal, diyabet hastalığı tedavisinde kullanılan bir alternatif tedavi olarak kabul edilir. Bal, düşük glisemik indeksli bir şekerdir ve bu nedenle şeker hastalığı için daha iyi bir seçenek olabilir (Silici & Soylu, 2015).

Balın sağlık üzerindeki bu geniş etkilerinin yanı sıra, bazı bilimsel çalışmalar, balın hücre yaşam döngüsünde önemli bir rol oynayabileceğini de ortaya koymaktadır. Apoptozis adı verilen bu süreç, hücrelerin programlı olarak ölümünü içerir. Bu özellikle kanser hücrelerinin apoptotik ölümünde önemli bir rol oynar ve balın kanser tedavisinde de kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu sayede bal, kanser tedavisi için alternatif bir yol sunabilir (Afrin vd. 2020).

Bal ve yara

Bal, yara iyileşmesi için kullanılan en etkili doğal ürünlerden biridir (Rao et al., 2016).

Yaralarda pansuman olarak bal, nemli bir iyileşme ortamı sağlar, enfeksiyonu hızla temizler, koku giderir ve iltihap, ödem ve eksüdasyonu azaltır. Ayrıca, anjiyogenez ve epitelizasyonu uyararak iyileşme hızını artırır, cilt greftlemesini gereksiz kılar ve mükemmel kozmetik sonuçlar verir (Molan, 2001).

Balın doğrudan besin etkisi ile ve osmotik olarak yara yerine lenf çekmesi ile yara yerini iyileştirdiği birçok hayvan modeli çalışmasında gösterilmiştir. Birçok antiseptikten farklı olarak bal doku hasarına yol açmadan yara iyileşmesini sağlar. Osmoz, yara yüzeyi ile temas halinde bir bal çözeltisi oluşturarak sargının yara yatağına veya yara çevresi derisine yapışmasını önler, böylece sargılar değiştirildiğinde ağrı veya doku hasarı olmaz. Balın asitliği de iyileşmeyi teşvik edebilir.

Bal yara yerinde bakterilerin metabolize ettiği serum amino asitleri ve ölü

hücrelere alternatif sağlayarak kötü kokunun oluşumunu azaltır. Kötü kokuya yol açan amonyak, aminler ve kükürtlü bileşiklerin yerine laktik asidin oluşumunu artırarak bunu gerçekleştirir.

Yapılan çalışmada basınç ülserlerinin bal pansumanı ile tedavisi, etoksidaminoakridin artı nitrofurazon pansumanına kıyasla iyileşme oranını önemli ölçüde artırmıştır (Ü. Yapucu Güneş & İ. Eşer, 2007).

Yapılan çalışmada çoğu (yüzde 80) geleneksel tedavi ile iyileşmeyen yara ve ülserleri olan 59 hasta işlenmemiş bal ile tedavi edilmiştir. Sonuçta balın yaraları hızla debride ederek granülasyon dokusu oluşumunu sağladığı, hızlı epitelizasyonu ve ülser kenarlarındaki ödemin emilimini teşvik ettiği görülmüştür (Efem, 1988).

(Almasaudi, 2021)Tıpta bal, yüzey yaralarının, yanıkların ve iltihaplanmanın tedavisinde kullanılmıştır ve antibiyotiklerle birlikte uygulandığında sinerjik bir etkiye sahiptir. Doku onarımı, balın düşük pH'ı (3.5-4) ile güçlendirilir: yara bölgesinde proteaz aktivitesinde bir azalmaya neden olur, hemoglobinden oksijen salınımını yükseltir ve fibroblast ve makrofaj aktivitesini uyarır. Ayrıca H (2) O (2) antiseptik etkiye sahiptir ve yara bölgesini dezenfekte eder ve vasküler endotelyal büyüme faktörü üretimini uyarır. Bal kullanımı, yaraları veya yanıkları serbest radikallerden temizler ve yara izlerini ve kontraktürleri azaltır. Balın anti-enflamatuvar ve antibakteriyel potansiyeli, yaralı bölgeyi nemli tutar ve böylece bozulmasını ve fibrozunu önler. Bal, hızlı iyileşmeyi teşvik edebilir ve yara izini azaltabilir ve plastik cerrahi için çok uygundur. Yüksek ozmolaritesi sayesinde cilt maserasyonu bal ile korunur ve zedelenmeyi nemli tutar. Enfekte olmayan bölgelerde bal, ağrıyı ve iltihabı azaltmaya devam ediyor. Genel olarak, tıbbi ortamlarda balın kullanılması ekonomik kaybı azaltmış ve geleneksel tedavilere kıyasla doğrudan maliyetleri düşürerek ve daha az antibiyotik kullanarak, daha hızlı iyileşme ve daha az hastanede kalış süresi ile kanıtlanmış ekonomik faydalar sağlamıştır.

Birçok çalışma balın yara iyileşmesini iyileştirebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, sistemik bir etkinin ardından gelebilecek büyük yaralar için etkinliği belirsizliğini korumaktadır. Bal bazlı pansumanların büyük diyabetik ayak ülserlerinin (DFU) tedavisinde etkinliği hala bilinmemektedir. Bu çalışmada, 38 yaşında bir kadın hastanın geniş bir enfekte derin ayak ülseri (DFU) vakası sunulmuştur. Hastanın açık bir kemikle başvurduğu gözlemlenmiştir. DFU, propolis ile zenginleştirilmiş Trigona balı kullanılarak bir ev ziyareti ortamında tek bir tedavi olarak uygulanmıştır. İki aylık takip sürecinden sonra, yara tamamen yeniden epitelizasyon göstererek, hastanın başlangıçtaki kötü durumu düzelmiştir. (Astrada, Nakagami, Jais, & Sanada, 2019).

Bal ve gastrointestinal sistem

Bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalıkta önemli bir rol oynadığı

kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda artık bağırsak mikrobiyotasının rolünün bağırsağın ötesine uzandığı hatta karaciğer ve beyin gibi sistemik organlardaki çeşitli işlevleri etkileyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bağırsak mikrobiyota bileşimindeki bir dengesizlik veya değişikliğin insülin direnci ve obezite gelişiminde rol oynadığı gerçeği göz önüne alındığında önemlidir (Omotayo O. Erejuwa et al., 2012).

Balın faydalı veya patojenik olmayan bağırsak mikroorganizmaları üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalarda Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Streptococcus thermophilus ve Lactobacillus delbrukeii bakterilerinin artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bakteriler tarafından laktik asit üretiminin de arttığı görülmüştür. Bu bakış açısıyla balın, yoğurt gibi fermente süt ürünlerinin üretimi için uygun bir tatlandırıcı olabileceği düşünülebilir (Chick, Shin, & Ustunol, 2001).

Balda bulunan monosakkaritlerin (fruktoz ve glukoz) ve disakkaritlerin (sukroz ve maltoz) balın gastroprotektif etkisine katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar çeşitli çalışmalar soncunda bulunmuştur. Balın mide ülserini iyileştirmedeki potansiyel rolünü destekleyen ek kanıtlar, balın mide ve duodenal ülserlerde ana etken patojen olan Helicobacter pylori'nin büyümesini engellediğini gösteren çalışmalarla sağlanmıştır (Omotayo O. Erejuwa et al., 2012).

Osato ve meslektaşları tarafından yapılan in vitro araştırmada belli konsantrasyonlarda glukoz ve fruktoz kombinasyonları ya da bal içeren solüsyonlar H. pylori üremesini engellediği gösterilmiştir (Osato, Reddy, & Graham, 1999).

Bal takviyesinin sindirim sisteminde bağırsak morfolojisinin iyileştirdiği ve kolon rezeksiyonu, anastomoz sonrası sıçanlarda karın içi yapışıklıklara ve anastomoz açılmasına karşı koruma gibi birçok etki sağladığı gösterilmiştir (Omotayo O. Erejuwa et al., 2012).

Balın antibakteriyel özellikleri, mide ülserlerinden en çok sorumlu olan bakteri olan Helicobacter pylori ile savaşma kabiliyetiyle ilişkilendirilmiştir (Ajibola et al., 2012). Başka bir çalışmada düzenli olarak bal tüketmek farelerde gastrointestinal lezyonları azaltmıştır (Taylor, Zanini, Marzotto, & Giovinazzo, 2014).

Ülseratif kolit (ÜK), uzun süreli güçlü farmakolojik tedavi gerektiren çok yönlü ve tekrarlayan bir immün bozukluktur. (Zhao et al., 2019) yaptığı çalışmada balın -doğal bir besin ve farmasötik değeri olan gıda olarak kolite karşı etkili olduğu bulunmuştur.

(Fazalda, Quraisiah, & Nur Azlina, 2018) balın antioksidan ve sitoprotektif aktivitelerine dayanarak mide ülseri için etkinliğini bildirmişlerdir.

(Konuk Sener, Aydin, Cangur, & Guven, 2019) tarafından çocuk yoğun

bakım ünitesinde tedavi gören çocuklarda klorheksidin, E vitamini ve bal kullanılarak ağız bakımının oral mukozit yönetimi üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla çalışma yapılmıştır. Çalışma sonunda, E vitamininin oral mukozit yönetiminde en etkili ajan olduğu, ardından balın ikinci en etkili ajan olduğu belirlenmiştir. Klorheksidinin ise oral mukozitte diğer iki ajana göre daha az etkili olduğu bulunmuştur.

(Al-Masaudi, Hussain, Al-Maaqar, Al Jaouni, & Harakeh, 2020) balın Shigella sonnei'nin (ishale neden olabilir) büyümesine direnip direnemeyeceğini ve engelleyip engelleyemeyeceğini araştırmışlardır. Shigella sonnei, bir besin kaynağı ile aşılanırsa midenin asidik ortamında yaşayabilir. Asidik pH ve pepsin, balın antibakteriyel özelliği üzerinde zararlı bir etkiye sahip değilken safra, balın bağırsak ortamındaki antibakteriyel aktivitesini azaltmıştır.

Bal ve diyabet

Diabetes mellitus insülin sekresyonunda, insülin etkisi, ya da her ikisinde olan bozukluklardan kaynaklanan esas olarak hiperglisemi ile karakterize hastalıktır (Pasupuleti et al., 2020).

Diyabet, dünya çapında bireylerin, ailelerin ve toplumların yaşamları ve refahı üzerinde büyük etkisi olan ciddi ve uzun vadeli bir hastalıktır. Yetişkinlerde ilk 10 ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Diyabetin hastalığının Tip 1, Tip2 ve Gestasyonel olmak üzere temel üç tipi bulunmaktadır. Aslında, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), 2019 yılında bildirilen 4,2 milyon ölümle dünyada önde gelen hastalık ve erken ölüm nedenlerinden biridir (Saeedi et al., 2019).

Hastalık temel olarak hem gelişmiş bölgeleri hem de gelişmekte olan ülkeleri etkilemekte, fiziksel hareketsizlik ve yüksek yağ ve şeker tüketimi gibi sağlıksız yaşam tarzlarının da katkısıyla oluşmaktadır (Pasupuleti et al., 2020).

Dünya genelinde yarım milyardan biraz az insan diyabetle yaşamaktadır ve bu sayının 2030 yılında %25, 2045 yılında ise %51 oranında artacağı tahmin edilmektedir.

Diyabetle yaşayan her iki kişiden biri (%50,1) diyabetli olduğunu bilmemektedir. Bozulmuş glukoz toleransının küresel prevalansının 2030 yılında %8,0'a (454 milyon), 2045 yılında ise %8,6'ya (548 milyon) ulaşacağı öngörülmektedir (Saeedi et al., 2019).

Çeşitli antidiyabetik ajan sınıflarının mevcudiyetine rağmen, diyabet dünya çapında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, daha etkili ilaçlar aramak için önemli bir çaba sarf edilmiş ve hastalığının tedavisinde şifalı bitkilerin ve bal dahil doğal ürünlerin sağlığa faydalarını araştıran araştırmalara olan ilginin yeniden artmıştır (Omotayo O. Erejuwa et al., 2012).

Uzun yıllar boyunca insanlar, yüksek şeker içeriği nedeniyle diyabet has-

talarının bal tüketemeyeceğine inandılar. Ancak son yıllarda birçok araştırmacı "Bal diyabetik diyette şekerin yerini alabilir mi?" "Baldaki şeker diyabetin önlenmesi ve tedavisinde anahtar rol oynar mı?" gibi soruların cevabını bulmak için balın biyolojik karakterizasyonu üzerine çalışma yapmaktadır.

Balda çeşitli polifenol türleri bulunmasına rağmen, kaempferol, kateşin, kuersetin, luteolin, apigenin gibi sadece birkaçının çeşitli mekanizmalarla kan glikoz seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Mekanizmalardan bazıları şunlardır: (1) α-glukozit ve α-amilaz gibi enzimlerin inhibisyonu (2) pankreatik β-hücre koruması (i) oksidatif stresi azaltarak, (ii) salgıyı artırarak ve (iii) insülin aktivitesini artırarak(3) daha yüksek glukoz emilimi ve insülin reseptörü ve GLUT4 üretimi; (4) glukoneojenik enzimlerin inhibisyonu; ve (5) aldoz redüktaz enziminin inhibisyonu (Pasupuleti et al., 2020).

Bal, oral emilim yoluyla kan glikoz seviyelerini yükseltebilen bir monosakkarit olan fruktozu yüksek oranda içerir. Bu nedenle araştırmacıların ve beslenme uzmanlarının diyabetik bireylerde balın bir besin takviyesi olarak kullanılmasını teşvik etmeleri bir paradokstur (Rao et al., 2016).

Çeşitli çalışmalar fruktozun diyabet hastalarında ve diyabetik sıçan modellerinde glukoz seviyelerini veya hiperglisemiyi azalttığını bildirmiştir (Pasupuleti et al., 2020).

Fruktozdan sonra glikoz, çoğu bal çeşidinde ikinci ana bileşendir. Fruktozun bağırsak emilimi glikoz varlığında artış göstermektedir (Omotayo O. Erejuwa et al., 2012).

Adesoji ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, üç hafta boyunca günlük bal alımının, alloksan ile diyabet oluşturulan sıçanlarda kan glikoz seviyesini aşamalı ve etkili bir şekilde düşürdüğü üç haftanın sonunda tespit etmişlerdir. Bal ayrıca, uzun süreli fruktoz alımıyla indüklenen hiperglisemide, alloksanla indüklenen hiperglisemi üzerindeki etkisinden daha az olsa da, bir azalmaya neden olmuştur (Adesoji & Oluwakemi, 2008).

Bal çinko, selenyum, bakır, kalsiyum, potasyum, krom, manganez gibi bazı mineral içerir (Bogdanov, 2016).

Krom gibi bu minerallerden bazıları, yüksek kan glikozunun azaltılmasında, normal glikoz toleransının korunmasında ve pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasında rol alır. Ayrıca bakır ve çinkonun insülin duyarlılığını artırarak kan glukoz seviyelerini düşürebildiğini göstermiştir. Bu minerallerin baldaki miktarları düşük olsa da günlük bal alımının bu minerallerin yeterli konsantrasyonlarına ulaşabileceği ve böylece farmakolojik yanıtlar verebileceği öne sürülmektedir (Omotayo O. Erejuwa et al., 2012).

Diyabetik sıçanlarda yapılan çalışmada hipoglisemik ilaçlardan glibenklamid ve metformine tualang balı eklenmesinin çok daha düşük serum glu-

koz ve fruktozamin seviyelerine ulaşılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (Omotayo Owomofoyon Erejuwa et al., 2011).

Balın diabetes mellitus tedavisinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, balın veya diğer güçlü antioksidanların, diyabetin yönetimi için geleneksel antidiyabetik ilaçlara faydalı terapötik ilaveler olabileceğini düşündürmektedir (U. Yapucu Güneş & I. Eşer, 2007).

Diyabet için standart tedaviye ek olarak, antioksidan kullanımının sakıncalarını gidermek için ROS oluşumunu azaltmayı amaçlayan alternatif tedaviler kullanılabilir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetli kişiler üzerinde yapılan klinik araştırmalar, balın sakkaroz veya glikozdan çok daha düşük glisemik indekse sahip olduğunu ve bu nedenle Tip 1 diyabetli kişiler için iyi bir seçim olduğunu göstermiştir (O. O. Erejuwa, 2014). Bal, glikoz ve sükroz, tip 2 diyabetliler üzerinde aynı etkiye sahiptir. Bal ile dekstran karşılaştırıldığında, balın diyabetik kişilerde plazma glikoz seviyelerini önemli ölçüde azaltabildiği görülmektedir (Samanta, Burden, & Jones, 1985).

(Lori et al., 2019) PTP1B(Protein tirozin fosfataz1B), insülin sinyal yolunun en önemli negatif düzenleyicilerinden biridir ve evrensel olarak tip 2 diyabet tedavisi için en umut verici farmakolojik hedeflerden biri olarak kabul edilmektedir. Farklı bal türlerinin insülin sinyal yolu üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bal özleri biyoaktif bileşenlerinin hem PTP1B'yi inhibe ederek hem de karaciğer hücrelerinde insülin reseptörü ekspresyonunu uyararak glisemik kontrolü iyileştirebileceğini göstermişlerdir.

Bal ve kanser

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kanserle ilgili önemli araştırmalara rağmen, önleme ve tedavi hala bir sorun olarak devam etmektedir. Son birkaç on yılda, geleneksel kanser tedavilerinin ciddi yan etkilere sahip olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle, daha az toksik tedavi yöntemleri ve gıda veya doğal ürünlerden elde edilen kemopreventif ve kemoterapötik ajanlar üzerine yapılan araştırmalar önem kazanmıştır.

Bal, antikanser etkileri araştırılan en popüler doğal ürünlerden biridir (Waheed vd., 2019). Flavonoidler (kaempferol, kateşin ve kuersetin) ve fenolik asitler (kafeik asit ve gallik asit) balın bilinen anti-kanser aktivitesine sahip en önemli bileşenleridir (Waheed vd., 2019). Araştırmalar, nektar ve arı salgılarından yapılan balın kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebileceğini veya azaltabileceğini göstermektedir (Erejuwa vd., 2014). Balın içerdiği fenolik asitler ve flavonoidler gibi biyoaktif bileşenler, kanser hücrelerinin büyümesini sınırlayarak kansere neden olan serbest radikallerin ve oksidatif stresin üretimini azaltır (Othman, 2012). Mide, kolon, karaciğer ve diğer kanser türlerinde balın tedaviye yardımcı olabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır

(Abdel-Latif, 2015).

Balın kanser önleyici özellikleri, meme, servikal, lösemi, böbrek, mesane, kolon, prostat, ağız, kemik ve beyin gibi çeşitli tümör hücrelerinde gözlemlenmiştir (M Alvarez-Suarez vd., 2013). Flavonoidler, antioksidan aktiviteleri aracılığıyla reaktif oksijen türleri (ROS) aracılı sinyal yollarını kontrol ederek anti-kanser etkilerini gösterir (Premratanachai ve Chanchao, 2014). Bal, quercetin adlı flavonoid içerir ve birkaç farklı tümör türünün büyümesini engelleyebilir (M Alvarez-Suarez vd., 2013). Özellikle prostat kanseri hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Samarghandian vd., 2011).

Kanserle mücadelede doğal ürünlerin potansiyeli hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu şekilde, daha az toksik ve etkili tedavi yöntemleri geliştirilebilir ve kanserle mücadelede yeni bir yaklaşım sağlanabilir.

Bal ve kalp-damar hastalıkları

Diyette artan şeker tüketimi obezite, tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yol açan faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Monosakkarit veya disakkarit sükrozun bir bileşeni olarak yüksek miktarda fruktoz içeren diyetlerin kilo alımına neden olduğu, plazma trigliserit konsantrasyonlarını artırdığı, insülin direnci/glikoz intoleransını tetiklediği ve hayvanlarda prooksidatif etkilere katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Nemoseck ve arkadaşları 33 gün boyunca sükroz bazlı diyet verdikleri ve bal bazlı sükroz bazlı bir diyetle beslenmenin kilo regülasyonu, adipozite ve ilgili biyobelirteçler ve lipid metabolizması üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Balın toplam kolesterol, LDL-C, CRP ve HDL-C konsantrasyonları ve antioksidan aktivitesi dahil olmak üzere diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Nemoseck et al., 2011).

Balın hiperlipidemik ve sağlıklı kişilerde de kan lipidlerini, homosisteini ve C-reaktif proteini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca bal, dekstroz ve sükroza kıyasla diyabet hastalarında daha düşük plazma glukoz yükselmesine neden olmuştur (Al-Waili, 2004).

Bal, hepsi daha düşük kardiyovasküler yetmezlik riskiyle bağlantılı olan flavonoidler, polifenolikler, C vitamini ve monofenolikler gibi antioksidanlar içerir. Koroner kalp hastalığı riski, antioksidan, antitrombotik, anti-iskemik ve damar gevşetici özellikleri sayesinde flavonoidler tarafından azaltılır. Bal çok çeşitli antioksidanlar bulunmasına rağmen bazıları diğerlerinden daha fazladır. Balda özellikle kafeik asit, kersetin, fenetil ester, kaempferol, galangin ve asetin bol miktarda bulunur. Çeşitli araştırmalar, baldaki belirli polifenollerin kardiyovasküler hastalıkları azaltmada umut verici bir farmakolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Samarghandian et al., 2017).

Bal, kuersetin, kaempferol, apigenin ve kafeik asit dahil olmak üzere bu tür birçok fenolik ve flavonoid bileşik, antioksidan ve anti-trombosit potansiyeline sahiptir ve bu nedenle, oksidatif stresi azaltmak ve kan trombosit aktivasyonunu inhibe etmek gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler hastalıkları iyileştirebilir. Bununla birlikte, belirli bir bal türünün fenolik içeriği her zaman bilinmediğinden, insan kardiyovasküler sistemi üzerinde gözlemlenen herhangi bir etkinin bal veya bileşenlerinin tüketimiyle ilişkili olup olmadığını belirlemek zor olabilir. Bu nedenle, bu alanda daha ileri deneylere ihtiyaç vardır (Olas, 2020).

(Ab Wahab et al., 2018) Tualang balına karşı bal kokteylinin (bal, arı ekmeği ve arı sütü karışımı) postmenopozal kadınların kardiyovasküler belirteçleri ve antropometrik ölçümleri üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; bal kokteyli alan deneklerin, vücut kitle indeksi üzerinde dikkate değer etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Tualang Bal takviyesi, Bal Kokteyli ile karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncını ve açlık kan şekerini düşürmede üstün etki göstermiştir.

(Martina, Ramar, Silaban, Luthfi, & Govindan, 2019) farelerde kanama süresine bağlı olarak, balın trombosite karşı etkilerini kanıtlamak ve bal ile aspirinin antitrombosit etkilerini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada balın farelerde trombosite karşı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bal verilen farelerde ortalama kanama süresi, aspirin grubundaki ortalama kanama süresine göre daha uzun veya daha yakındır.

Balın hem sağlıklı hastalarda hem de risk faktörleri yüksek olanlarda kardiyovasküler riski azalttığı bildirilmiştir. Doğal ve yapay balların in vivo olarak uygulanmasının ardından plazma glikozu, plazma insülini, kolesterol, triasilgliseritler (TG), kan lipitleri, C-reaktif proteinler ve homosistein gibi çeşitli parametreler araştırılmış; doğal balın yukarıda belirtilen parametreler üzerinde önemli iyileştirici etkileri olduğu bulunmuştur (Bt Hj Idrus, Sainik, Nordin, Saim, & Sulaiman, 2020).

KAYNAKLAR

Ab Wahab, S. Z., Nik Hussain, N. H., Zakaria, R., Abdul Kadir, A., Mohamed, N., Tohit, N. M., . . . Hassan, II. (2018). Long-term effects of honey on cardiovascular parameters and anthropometric measurements of postmenopausal women. *Complement Ther Med, 41*, 154-160. doi: 10.1016/j.ctim.2018.08.015

Adesoji, F., & Oluwakemi, A. (2008). Differential effect of honey on selected variables in alloxan-induced and fructose-induced diabetic rats. *African Journal of Biomedical Research, 11*(2).

Afrin, S., Haneefa, S. M., Fernandez-Cabezudo, M. J., Giampieri, F., Al-Ramadi, B. K., & Battino, M. (2020). Therapeutic and preventive properties of honey and its bioactive compounds in cancer: an evidence-based review. *Nutr Res Rev, 33*(1), 50-76. doi: 10.1017/s0954422419000192

Ahmed, A. U. (2011). An overview of inflammation: mechanism and consequences. *Frontiers in Biology, 6*(4), 274.

Ajibola, A., Chamunorwa, J. P., & Erlwanger, K. H. (2012). Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutrition & metabolism, 9*(1), 1-12.

Aksoy, Z., & Dığrak, M. (2006). Bingöl yöresinde toplanan bal ve propolisin antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 18*(4), 471-478.

Al-Masaudi, S. B., Hussain, M. B., Al-Maaqar, S. M., Al Jaouni, S., & Harakeh, S. (2020). In vitro antibacterial activity of honey against multidrug-resistant Shigella sonnei. *Complement Ther Clin Pract, 41*, 101257. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101257

Al-Waili, N. S. (2004). Natural Honey Lowers Plasma Glucose, C-Reactive Protein, Homocysteine, and Blood Lipids in Healthy, Diabetic, and Hyperlipidemic Subjects: Comparison with Dextrose and Sucrose. *Journal of Medicinal Food, 7*(1), 100-107. doi: 10.1089/109662004322984789

Almasaudi, S. (2021). The antibacterial activities of honey. *Saudi J Biol Sci, 28*(4), 2188-2196. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.017

Arıhan, S. K. (2003). *Antik Dönemde tıp ve bitkisel tedavi.* University of Ankara.

Astrada, A., Nakagami, G., Jais, S., & Sanada, H. (2019). Successful treatment of a diabetic foot ulcer with exposed bone using Trigona honey: a case study. *J Wound Care, 28*(Sup12), S4-s8. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup12.S4

Bogdanov, S. (2016). Honey as Nutrient and Functional Food. *Bee Product Science, 15*.

Bt Hj Idrus, R., Sainik, N. Q. A. V., Nordin, A., Saim, A. B., & Sulaiman, N. (2020). Cardioprotective effects of honey and its constituent: An evidence-based review of laboratory studies and clinical trials. *International journal of environmental research and public health, 17*(10), 3613.

Chick, H., Shin, H. S., & Ustunol, Z. (2001). Growth and Acid Production by Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria Grown in Skim Milk Containing Honey. *Jour-*

nal of Food Science, 66(3), 478-481. doi: 10.1111/j.1365-2621.2001.tb16134.x

Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T. Y., Afrin, S., Gasparrini, M., Reboredo-Rodriguez, P., Manna, P. P., . . . Battino, M. (2018). Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits: A Review. *Molecules, 23*(9), 2322. http://dx.doi.org/10.3390/molecules23092322 doi:10.3390/molecules23092322

ÇELEBİ, M. E. Yara Tedavisinde Bal.

Çelik, H. (2021). *Bazı Ticari ve Ham, Çam ve Çiçek Balı Örneklerinin Kozmesötik Potansiyellerinin İncelenmesi.* Fen Bilimleri Enstitüsü.

Deniz, F., Ertekin, K., & Ulucan, U. (2022). Quantification of airborne concentrations of micro-scale and submicron phosphors in the manufacturing environment by spectrofluorometric method. *Chemical Papers*, *76*(12), 7633-7646.

Efem, S. E. E. (1988). Clinical observations on the wound healing properties of honey. *British Journal of Surgery, 75*(7), 679-681. doi: 10.1002/bjs.1800750718

Erejuwa, O. O. (2014). Effect of honey in diabetes mellitus: matters arising. *J Diabetes Metab Disord, 13*(1), 23. doi: 10.1186/2251-6581-13-23

Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Wahab, M. S. A. (2012). Honey - A Novel Antidiabetic Agent. *International Journal of Biological Sciences, 8*(6), 913-934. doi: 10.7150/ijbs.3697

Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., Wahab, M. S. A., Sirajudeen, K. N. S., Salleh, M. S. M., & Gurtu, S. (2011). Glibenclamide or Metformin Combined with Honey Improves Glycemic Control in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Biological Sciences, 7*(2), 244-252. doi: 10.7150/ijbs.7.244

Fazalda, A., Quraisiah, A., & Nur Azlina, M. F. (2018). Antiulcer Effect of Honey in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastric Ulcer Model in Rats: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med, 2018*, 7515692. doi: 10.1155/2018/7515692

Khalil, M., Moniruzzaman, M., Boukraâ, L., Benhanifia, M., Islam, M., Sulaiman, S. A., & Gan, S. H. (2012). Physicochemical and antioxidant properties of Algerian honey. *Molecules, 17*(9), 11199-11215.

Kocyigit, A., Aydogdu, G., Balkan, E., Yenigun, V. B., Guler, E. M., Bulut, H., . . . Atayoglu, A. T. (2019). Quercus pyrenaica Honeydew Honey With High Phenolic Contents Cause DNA Damage, Apoptosis, and Cell Death Through Generation of Reactive Oxygen Species in Gastric Adenocarcinoma Cells. *Integr Cancer Ther, 18*, 1534735419876334. doi: 10.1177/1534735419876334

Konuk Sener, D., Aydin, M., Cangur, S., & Guven, E. (2019). The Effect of Oral Care with Chlorhexidine, Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Nurs, 45*, e95-e101. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.001

Korkmaz, A. (2017). *Anlaşılabilir arıcılık*.

Lori, G., Cecchi, L., Mulinacci, N., Melani, F., Caselli, A., Cirri, P., . . . Paoli, P. (2019). Honey extracts inhibit PTP1B, upregulate insulin receptor expression, and

enhance glucose uptake in human HepG2 cells. *Biomed Pharmacother, 113*, 108752. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108752

Marshall, S., Gu, L., & Schneider, K. (2015). Health benefits and medicinal value of honey. *Food Science and Human Nutrition. FSHN15-04*.

Martina, S. J., Ramar, L. A. P., Silaban, M. R. I., Luthfi, M., & Govindan, P. A. P. (2019). Antiplatelet Effectivity between Aspirin with Honey on Cardiovascular Disease Based on Bleeding Time Taken on Mice. *Open Access Maced J Med Sci, 7*(20), 3416-3420. doi: 10.3889/oamjms.2019.431

Medeiros, K. C., Figueiredo, C. A., Figueredo, T. B., Freire, K. R., Santos, F. A., Alcantara-Neves, N. M., . . . Piuvezam, M. R. (2008). Anti-allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol, 119*(1), 41-46. doi: 10.1016/j.jep.2008.05.036

Molan, P. C. (2001). Potential of Honey in the Treatment of Wounds and Burns. *American Journal of Clinical Dermatology, 2*(1), 13-19. doi: 10.2165/00128071-200102010-00003

Nemoseck, T. M., Carmody, E. G., Furchner-Evanson, A., Gleason, M., Li, A., Potter, H., . . . Kern, M. (2011). Honey promotes lower weight gain, adiposity, and triglycerides than sucrose in rats. *Nutrition Research, 31*(1), 55-60. doi: 10.1016/j.nutres.2010.11.002

Olas, B. (2020). Honey and Its Phenolic Compounds as an Effective Natural Medicine for Cardiovascular Diseases in Humans? *Nutrients, 12*(2). doi: 10.3390/nu12020283

Oner, M., Kafadar, I., Guney, A., Halici, M., Deniz, K., Turk, Y., & Argun, M. (2011). Effect of intraarticular propolis in an experimental septic arthritis model. *J Pediatr Orthop B, 20*(1), 8-13. doi: 10.1097/BPB.0b013e32833faca8

Osato, M. S., Reddy, S. G., & Graham, D. Y. (1999). Osmotic Effect of Honey on Growth and Viability of Helicobacterpylori. *Digestive Diseases and Sciences, 44*(3), 462-464. doi: 10.1023/A:1026676517213

Pasupuleti, V. R., Arigela, C. S., Gan, S. H., Salam, S. K. N., Krishnan, K. T., Rahman, N. A., & Jeffree, M. S. (2020). A Review on Oxidative Stress, Diabetic Complications, and the Roles of Honey Polyphenols. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020*, 1-16. doi: 10.1155/2020/8878172

Rao, P. V., Krishnan, K. T., Salleh, N., & Gan, S. H. (2016). Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia, 26*(5), 657-664. doi: 10.1016/j.bjp.2016.01.012

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., . . . Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice, 157*, 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843

Samanta, A., Burden, A. C., & Jones, G. R. (1985). Plasma glucose responses to glucose, sucrose, and honey in patients with diabetes mellitus: an analysis of glycaemic and peak incremental indices. *Diabet Med, 2*(5), 371-373. doi: 10.1111/j.1464-5491.1985.tb00654.x

Samarghandian, S., Farkhondeh, T., & Samini, F. (2017). Honey and health: A review of recent clinical research. *Pharmacognosy research, 9*(2), 121.

Silici, S., & Soylu, M. (2015). Honey and Glycemic Index. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 3*(5), 283-293.

Silva, B., Biluca, F. C., Gonzaga, L. V., Fett, R., Dalmarco, E. M., Caon, T., & Costa, A. C. O. (2021). In vitro anti-inflammatory properties of honey flavonoids: A review. *Food Res Int, 141*, 110086. doi: 10.1016/j.foodres.2020.110086

Taylor, P., Zanini, S., Marzotto, M., & Giovinazzo, F. (2014). Digestive system effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 55*, 37-41.

Ulusoy, E. (2012). Bal ve apiterapi. *Uludağ Arıcılık Dergisi, 12*(3), 89-97.

Viteri, R., Zacconi, F., Montenegro, G., & Giordano, A. (2021). Bioactive compounds in Apis mellifera monofloral honeys. *Journal of Food Science, 86*(5), 1552-1582. doi: 10.1111/1750-3841.15706

Yapucu Güneş, U., & Eşer, I. (2007). Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs, 34*(2), 184-190. doi: 10.1097/01.won.0000264833.11108.35

Yapucu Güneş, Ü., & Eşer, İ. (2007). Effectiveness of a Honey Dressing for Healing Pressure Ulcers. *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing, 34*(2), 184-190. doi: 10.1097/01.WON.0000264833.11108.35

Zanini, S., Marzotto, M., Giovinazzo, F., Bassi, C., & Bellavite, P. (2015). Effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Critical reviews in food science and nutrition, 55*(13), 1870-1885.

Zhao, H., Cheng, N., Zhou, W., Chen, S., Wang, Q., Gao, H., . . . Cao, W. (2019). Honey Polyphenols Ameliorate DSS-Induced Ulcerative Colitis via Modulating Gut Microbiota in Rats. *Mol Nutr Food Res, 63*(23), e1900638. doi: 10.1002/mnfr.201900638

BÖLÜM 8

HAVA KİRLİLİĞİ VE SAĞLIK ETKİLERİ

Seher Palanbek Yavaş[1]

1 Öğretim Görevlisi Dr.,Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,
seher.palanbekyavas@comu.edu.tr,https://orcid.org/0000-0002-8113-0477

1. Giriş

Dış ortam hava kirliliği, düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerdeki herkesi etkileyen önemli bir çevresel sağlık sorunudur. Birleşmiş Milletler Genel Kurulu, temiz, sağlıklı ve sürdürülebilir bir çevreye erişimi, özellikle çocuklar için evrensel bir insan hakkı olarak resmen ilan etmiştir. Fakat ne yazık ki hala dünya üzerindeki insanları çoğu hava kalitesi düşük bir ortamda yaşamak zorunda kalmışlardır. Her yıl milyonlarca insan hava kirliliği sebebiyle erken yaşamını yitirirken, sayıca çok daha fazla insan da kronik rahatsızlıklarla mücadele etmek durumunda kalmaktadır. Dünya sağlık örgütüne göre dış ortam hava kirliliği ve iç ortam hava kirliliğinin birleşik etkileri, yılda 6,7 milyon erken ölümle ilişkilendirilmektedir. Dış orta ortam hava kirliliğinin tek başına 2019 yılında dünya genelinde 4,2 milyon erken ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu erken ölümlerin yaklaşık %89'u düşük ve orta gelirli ülkelerde ve en fazla sayıda DSÖ Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik Bölgelerinde meydana gelmiştir. Hava kirliliği sorunu yeni ortaya çıkmış değildir ve zaman içerisinde uygulanan politikalar ve teknolojilerle hava kalitesi önemli ölçüde iyileştirilmiştir, fakat buna rağmen hava kirliliğinin yarattığı tehlikeler iklim değişikliği ile birleşerek giderek yaşlanan küresel nüfus üzerinde etkisini hala devam ettirmektedir (*State of Global Air Special Report*, 2024) (WHO Ambient (Outdoor) Air Pollution, 2024).

Hava sadece insanlar için değil dünya üzerindeki tüm canlıların yaşaması ve gelişebilmesi için temel bir gereksinimdir. İnsanların sadece sağlığını değil ekonomik gelişme seviyesini de etkiler. Sanayileşme ile birlikte hava kirliliği daha çok gündemimizde yer almaktadır. Özel araç kullanımının yaygınlaşması, enerji üretimi için fosil yakıtların kullanılması, ormansızlaşma ve daha fazla ev, işyeri gibi yapılaşmanın artması, iklim değişikliğine bağlı sıcaklıkların artması ve nitrojen oksitler gibi havadaki kirleticiler daha güçlü bir şekilde katalize olarak, sağlık üzerinde zararlı etkileri olan ozon oluşumunun hızlanması hava kirliliğinin bize giderek daha ciddi hale geldiğini göstermektedir. Geçmişte hava kirliliği ile ilgili bir felaket de yaşanmıştır. Sanayi Devrimi sırasında fabrikalar ve evler tarafından kömür kullanımında önemli bir artış olmuştur. Havadaki dumanda Kükürt dioksit (SO_2) miktarı artmıştır. Duman, sis ve durgun atmosfer koşulları nedeniyle şehri kaplayan yoğun hava kirliliği 1952'de Londra'da 4000 kişinin ölümüne neden olmuştur (Ferreira et al., 2013)(Bai, Wang, Ma, & Lu, 2018). Dış ortam hava kirliliği büyük ekonomik kayıplardan sorumludur. Bu kayıplar, 2015 yılında küresel çapta 21 milyar dolar olarak tahmin edilen tıbbi harcamaları, kirliliğe bağlı hastalık ve erken ölümlerden kaynaklanan ekonomik verimlilik kaybını ve çevresel bozulmanın maliyetini içermektedir. Bu maliyetler büyük ölçüde görünmezdir çünkü uzun yıllar boyunca geniş nüfuslara yayılırlar ve çoğu zaman hafife alınan doğal kaynakları yok ederler (Landrigan, 2017).

Hava Kirliliği Tanımı, Kaynakları ve Sağlık Etkileri

Hava kirliliği, iç veya dış ortam havasının, doğal özelliklerini değiştiren birçok gaz ve katı madde tarafından kirletilmesidir. Partiküller ve farklı gazlar içeren hava kirliliğinin; kaynakları ve bileşimi zamana ve ortama göre değişmektedir. Havada yüzlerce kimyasal bileşik ölçülebilirken, hükümetler genellikle farklı hava kirliliği türlerinin ve bu kirliliğe katkıda bulunan başlıca kaynakların göstergelerini kullanmaktadırlar. Sağlığa zararlı başlıca kirleticiler arasında partikül madde (PM2.5 ve PM10), karbon monoksit (CO), ozon (O3), siyah karbon (BC), sülfür dioksit (SO_2) ve nitrojen oksitler (NOx) bulunmaktadır (*State of Global Air Special Report*, 2024). Hava kirleticileri, kaynaklarına göre iki ana kategoriye ayrılmaktadır: birincil (primer) hava kirleticileri ve ikincil (sekonder) hava kirleticileri. Birincil hava kirleticileri, fabrikalar ve motorlu taşıtlar gibi kaynaklardan doğrudan salınan kirleticilerdir. Örnek olarak karbon monoksit (CO), karbondioksit (CO_2), metan (CH_4), uçucu organik bileşikler (VOC'ler), amonyak (NH_3), kükürt dioksit (SO_2) ve nitrik oksit (NO) gösterilebilir. İkincil hava kirleticileri ise atmosferde gerçekleşen bir dizi kimyasal reaksiyon sonucunda oluşmaktadır. ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) verilerine göre partikül madde (PM), ozon (O_3), nitrik asit (HNO_3), sülfat (SO_4^{2-}) ve sülfürik asit (H_2SO_4) bu tür kirleticilere örnek teşkil etmektedir. Ayrıca partikül madde (PM) ve azot dioksit (NO_2) gibi bazı kirleticiler hem birincil hem de ikincil kirletici kategorisine girebilmektedir (Yang, Kim, & Ahn, 2021).

Hava kirleticileri, hem doğal süreçler hem de insan faaliyetleri sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Doğal kirlilik kaynakları, zararlı maddelerin salınmasına veya çevre üzerinde olumsuz etkilere yol açan doğal olayları kapsamaktadır. Doğal kaynaklara örnek olarak volkanik faaliyetler, orman yangınları, organik maddelerin çürümesi ve rüzgârla taşınan toz ya da toprağın atmosfere karışması gösterilebilir. Bu olaylar sonucunda sülfür dioksit (SO_2), karbondioksit (CO_2), azot dioksit (NO_2), karbon monoksit (CO) ve sülfat gibi çeşitli hava kirleticilerinin atmosfere karışmasına neden olmaktadır. Öte yandan, antropojenik (insan kaynaklı) kirleticiler çoğunlukla ulaşım (motorlu taşıtlar, uçaklar), enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla kömür veya diğer fosil yakıtların yakılması, endüstriyel süreçler, tarımsal faaliyetlerde kullanılan kimyasallar ve enerji santralleri, yakma tesisleri ile atık depolama sahaları gibi tesislerden salınmaktadır(Mannucci & Franchini, 2017)(Bai et al., 2018).

Yakıtların yakılması, endüstriyel üretim süreçlerindeki deşarjlar ve ulaşım emisyonları gibi insan faaliyetleri, hava kirliliğinin başlıca nedenlerini oluşturmaktadır. Bu kaynaklardan; hidrojen, oksijen, azot, kükürt, metal bileşikleri ve partikül madde dahil olmak üzere pek çok farklı kirletici salınmaktadır. Artan dünya nüfusu ve gelişen küresel ekonomi, enerji talebinde belirgin bir yükselişe yol açmıştır. Fosil yakıtların yaygın ölçekte kullanılması ise, insan sağlığı ve çevre üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle büyük ilgi gören bir dizi çevresel

sorunu beraberinde getirmiştir (Song, Qin, Qu, & Liu, 2015)(Kumar & Goyal, 2011)(Kemp et al., 2011).

Partikül madde (PM), hava kirliliğinin yaygın olarak kullanılan temel göstergelerinden biridir. Bu kirleticiye maruz kalmanın sağlık üzerinde olumsuz etkiler doğurduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. PM'nin başlıca bileşenleri sülfatlar, nitratlar, amonyak, sodyum klorür, siyah karbon, mineral tozlar ve sudur. Bu solunabilir partikül maddeler çaplarına göre ayrılır; 10 μm (PM10) ve 2.5 μm (PM2.5). Ek olarak, ultra ince PM (UFPM veya PM0.1, çapı < 100 nm) olarak adlandırılan bir grup daha vardır (López-Granero et al., 2023)(Anderson, Thundiyil, & Stolbach, 2012)(Costa, Cole, Dao, Chang, & Garrick, 2019) .PM2.5 çıplak gözle görülemez ve bu tür parçacıkların seviyeleri (μg/m3 olarak ölçülür) ve 35 μg/m3'ün altındaki konsantrasyonlarda özel ekipman olmadan ayırt edilemez. ABD EPA, Avrupa Çevre Ajansı (EEA) ve WHO PM2.5 VE PM10 için belirli standartlar belirlemiştir. Fakat bu değerler dünya çapında rutin olarak aşılmaktadır (örneğin, Hindistan, Çin veya Meksika'daki büyük şehirlerde). PM esas olarak karayolu taşımacılığı, tarım, enerji santralleri, endüstri ve evlerden kaynaklanmaktadır. Açık hava parçacıkları esas olarak trafikle ilgili faaliyetlerden kaynaklanmaktadır. Buna karşılık, PM10 esas olarak polen, küf ve toz parçacıklarından oluşur (Thangavel, Park, & Lee, 2022)(Manisalidis, Stavropoulou, Stavropoulos, & Bezirtzoglou, 2020) (Kim, Kabir, & Kabir, 2015).

UFP'ler (0,1 lm'den küçük), bilim insanlarının bu boyut fraksiyonunun ince (PM2,5) veya kaba PM'ye göre belirli veya artırılmış toksisiteye sahip olabileceği hipotezini ortaya atmasına yol açan birçok benzersiz özelliğe sahiptir. Parçacık çapı ile akciğer içindeki ve akciğer dışı bölgelere nüfuz etme arasındaki ilişkinin yanı sıra, kütle bazında, daha küçük parçacıklar çok daha büyük bir yüzey alanına ve bununla birlikte toksik kimyasalları adsorplama kapasitesine sahiptir. Ek olarak, parçacıklar ne kadar ince olursa, iç mekan ortamlarına nüfuz etme, atmosferde daha uzun süreler asılı kalma ve büyük mesafeler boyunca taşınma olasılığı o kadar artar. Sonuç olarak, hayvanlarda ve insanlarda UFP toksisitesi ve olumsuz etkilerinin mekanizmaları hakkında önemli miktarda literatür yayınlanmıştır (Kelly & Fussell, 2015). Küresel olarak kardiyopulmoner ölümlerin yaklaşık %3'ünün ve akciğer kanseri ölümlerinin %5'inin PM'ye atfedildiği tahmin edilmektedir (Fang, Naik, Horowitz, & Mauzerall, 2013). PM2.5'e maruz kalmanın nüfusun yaşam beklentisini ortalama 8,6 ay azalttığı tahmin edilmektedir (Krewski, 2009). Correia ve arklarının yaptığı çalışmada ise 2000'den 2007'ye kadar ABD'deki 545 ilçeden toplanan veri setlerine dayanarak ince partikül maddedeki azalma ile yaşam beklentisindeki iyileşme arasında olası bir bağlantı olabileceğini göstermiştir (Kim et al., 2015) (Correia et al., 2013).

Azot oksit bileşikleri de (NOx) diğer bir önemli hava kirleticisi olarak karşımıza çıkmaktadır. NOx, atmosferde bulunan diğer moleküllerle toksik,

tahriş edici ve oldukça reaktif olan bir grup bileşiktir. Nitrik oksit (NO) ve azot dioksit (NO_2), bir NOx ailesini oluşturmaktadır (NOx = NO + NO2). NO, O3 ile reaksiyona girerek NO_2 oluşturur. NO_2, NO'dan daha fazla sağlık komplikasyonuna neden olmaktadır. NO renksizdir ve NO2, keskin bir kokuya sahip kırmızıdan kahverengiye bir renk sergiler. NOx'in kendisi birincil bir kirletici olmasına rağmen, yer seviyesindeki O_3 ve ikincil PM olmak üzere iki önemli ikincil kirleticinin ana bileşenidir. O_3'ün oluşumu, NO2'nin UV ışığı ile parçalanmasıyla olmaktadır Sonuç olarak, NO_2 kirliliğindeki bir artış, bu diğer kirlilik türlerinin - ve bunlarla ilişkili sağlık etkilerinin - daha da kötüleşeceği anlamına gelebilir. NO_2 diğer kirleticilerle reaksiyona girer ve PM2.5 ile karşılaştırıldığında daha hızlı dağılır. Bu nedenle, NO_2 seviyeleri saatten saate değişebildiği gibi, bir şehirdeki farklı mahalleler arasında da önemli ölçüde değişebilir. (Yang et al., 2021) (*State of Global Air Special Report*, 2024).Azot (N) gazlarının üst solunum yolu hastalıkları, astım, kanser, doğum kusurları, kardiyovasküler hastalıklar ve ani bebek ölümü sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Townsend et al., 2003). NOx salınımının küresel ölçekte daha çok antropejenik kaynaklardan olduğu bilinmektedir. Gaz, petrol ve kömür gibi fosil yakıtların kullanılması ve özellikle yüksek sıcaklıkta yanma ürünlerinin oluşması ile NOx oluşumu ilişkilidir. Diğer bir kaynağı ise ulaşım araçları ve tarımdan kaynaklanan emisyonlardır. Şuan var olan politikaların daha çok fosil yakıt ve mobil kaynaklı azot oksit emisyonlarını azaltmaya yönelik olduğu bilinmektedir. Fakat NOx salınımında tarımın önemli bir paya sahip olduğu bölgelerde bu emisyonları yönetebilmek için tarım politikalarının da yeniden gözden geçirilmesi gerekebilir (Almaraz et al., 2018).

Kükürt dioksit (SO2), kömür ve petrol gibi kükürt içeren yakıtlar yandığında ve petrol rafinerisi sırasında oluşur. SO2, asit oluşturmak için su buharında çözünür ve havadaki diğer gazlar ve parçacıklarla etkileşime girerek sülfatlar ve diğer solunabilir partiküller oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ortam havasındaki SO2'nin %65'inden fazlası, yılda 13 milyon tondan fazla, elektrik tesislerinden, özellikle kömürle çalışan elektrik santrallerinden gelir. Diğer kaynaklar arasında petrol rafinerileri, çimento üretimi, lokomotifler, gemiler ve bazı karayolu dışı dizel yakıtlı ekipmanlar bulunur. Kükürt dioksite maruz kalma, dispne ve öksürük gibi çeşitli semptomlarla ilişkilendirilmiştir ve ayrıca önceden var olan kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıklarını kötüleştirmekle de ilişkilendirilmiştir (T. M. Chen, Gokhale, Shofer, & Kuschner, 2007). Chen ve arklarının yaptıkları sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında; SO_2 literatürde 5 farklı sağlık sonucu ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar; çocukluk çağı astımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalıklar, akciğer kanseri ve erken doğumdur. SO2 konsantrasyonunda her 10 μg/m3 artış, çocukluk çağı astımı riskinde %11,1'lik bir artışa (RR 1,111, %95 CI: 1,076–1,147) neden olmuş, bunu KOAH (RR 1,016, %95 CI: 1,012–1,021) ve CVD (RR 1,012, %95 CI: 1,007–1,018) izlemiştir(Z.

Chen et al., 2022).

Güneşin zararlı ultraviyole ışınlarını engelleyen doğal stratosferik koruyucu ozon tabakasının aksine, yer seviyesindeki ozon (O_3), hava kirliliği öncülleri olan azot oksitleri, oksijen ve uçucu organik bileşikler (VOC) güneş ışığının varlığında atmosferde etkileşime girdiğinde oluşan bir gazdır. Bir başka ifadeyle modern toplumumuzdaki en kalıcı kirleticilerden biri, azot oksitleri (NOx) ile uçucu organik bileşikler (VOC) arasındaki fotokimyasal reaksiyonların bir sonucu olarak üretilir. En büyük kontrol edilebilir emisyon kaynakları kömürle çalışan santraller ve araçlardır. O_3 oluşumu, taşınması ve birikiminin bilimi karmaşıktır. Yer seviyesindeki O_3, NOx, VOC'ler, ısı ve güneş ışığını içeren bir dizi kimyasal reaksiyonda üretilir ve yok edilir. Sonuç olarak, NOx ve VOC emisyonlarındaki ve hava desenlerindeki farklılıklar, O_3 konsantrasyonlarındaki günlük, mevsimsel ve yıllık farklılıklara ve şehirden şehire farklılıklara neden olur. O_3 oluşturma döngüsünün parçası olan kimyasal reaksiyonların çoğu sıcaklığa ve güneş ışığına duyarlıdır. Ortam sıcaklıkları ve güneş ışığı seviyeleri birkaç gün boyunca yüksek kaldığında ve hava nispeten durgun olduğunda, O_3 ve öncülleri birikebilir ve tipik olarak tek bir yüksek sıcaklık gününde meydana gelecek olandan daha fazla O_3 üretebilir (Boadway, MacPhail, & Jacobson, 1998)(Sanhueza, Reed, Davis, & Miller, 2003) . Uzun yıllar süren araştırmaların ardından bilim insanları ozonun (O_3) solunum sistemini tahriş etme, akciğer fonksiyonlarını azaltma, astımı ve diğer kronik akciğer hastalıklarını (amfizem, bronşit) kötüleştirme ve akciğer zarını iltihaplandırma ve geçici olarak hasar verme gibi birçok şekilde insan sağlığını etkileyebileceğini açıkça ortaya koymuştur. Bazı insan grupları O_3'e karşı özellikle hassastır ve O_3 konsantrasyonları yüksek seviyelere ulaşmadan önce sağlık etkileri yaşamaları muhtemeldir. Genel olarak, O_3 konsantrasyonları arttıkça, giderek daha fazla insan sağlık etkileri yaşar ve etkiler daha ciddi hale gelir (Sanhueza et al., 2003).

Hava kirliliğinin çeşitli sağlık etkileri vardır. Duyarlı ve hassas bireylerin sağlığı hava kirliliğinin düşük olduğu günlerde bile etkilenebilir. Hava kirleticilerine kısa süreli maruz kalma, KOAH, öksürük, nefes darlığı, hırıltı, astım, solunum yolu hastalığı ve yüksek oranda hastaneye yatış (bir morbidite ölçüsü) ile yakından ilişkilidir. Hava kirliliğiyle ilişkili uzun vadeli etkiler kronik astım, pulmoner yetmezlik, kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler mortalitedir (Manisalidis et al., 2020). Sigara içmek KOAH için önde gelen risk faktörü olsa da Küresel Hastalık Yükü 2019 çalışmasına göre riskin yaklaşık %50'si en azından kısmen hava kirliliğiyle ilgilidir ve atfedilebilir risk düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan insanlarda artmaktadır. Yaşam boyu sigara içmeyenlerde hava kirliliği KOAH için bilinen önde gelen risk faktörüdür(Sin et al., 2023) (Murray et al., 2020). Verhoeven ve arkadaşlarının yaptığı hava kirliliği ve inme riskini araştırdıkları çalışmada; iskemik inme riski, hava kirliliğine kısa veya uzun süreli maruziyetten sonra arttığı saptanmıştır. Bu etki,

büyük atardamar hastalığı veya küçük damar hastalığı nedeniyle kardiyovasküler yükü ve inmesi olan kişilerde en belirgindir. Hava kirliliğine kısa süreli maruziyet, hemorajik inmenin bir alt türü olan intraserebral hemoraji riskini artırırken, uzun süreli maruziyetin etkileri daha az açıktır(Verhoeven, Allach, Vaartjes, Klijn, & de Leeuw, 2021).

Yapılan çalışmalarda hava kirliliğine maruz kalmanın diyabet insidansı ve yaygınlığı üzerindeki etkisini incelemiştir; genel olarak hava kirliliğine maruz kalma, genellikle %10-25 arasında değişen ortalama bir diyabet insidansı artışıyla (tip 2 diyabet) ilişkilendirilmiştir (Rajagopalan et al.,2024). Hava kirliliği ile diyabet arasındaki ilişki erkeklerde, düşük sosyoekonomik statüye sahip gruplarda ve diğer komorbiditeleri olan bireylerde daha yüksektir (Sørensen et al.,2023). Yapılan başka bir çalışmada artan PM2.5, PM10, SO2 ve NO2 konsantrasyonlarıyla ilişkili olarak gebelik diyabeti için artmış bir risk göstermiştir (Liang et al., 2023). Hava kirliliği ile birlikte obezitenin varlığı da tip 2 diyabet riskini değiştirebileceği ortaya konulmuştur (Li et al., 2021). Diyabet, gelişmesi yıllar alan ve gecikmiş tanı için ek bir dönem gerektiren karmaşık bir hastalıktır. Bu gerçekler göz önüne alındığında, klinik tanı anında tip 2 diyabeti kategorize eden epidemiyolojik bulgular, hastalığın gerçek yükünün muhtemelen önemli ölçüde daha yüksek olduğu düşük tahminlerdir(Rajagopalan et al., 2024).

Sonuç

Hava kirliliğinin insan sağlığını tehdit eden küresel bir sorun olduğu kesin olarak bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tahminler, her yıl milyonlarca erken ölümün ve kronik hastalığın kirliliğe bağlı olduğunu göstermektedir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde ölümlerin yoğunlaşması, bu ülkelerdeki çevre ve halk sağlığı politikalarının güçlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Hastaneye yatışlar, verimlilik kaybı ve çevresel tahribatın yanı sıra kronik hastalıkların tedavi giderleriyle birlikte küresel ölçekte büyük ekonomik kayıplar söz konusudur. Bu bağlamda, fosil yakıt kullanımını azaltmaya yönelik politikalar ile ulaşımdan tarıma kadar geniş bir yelpazede uygulanacak bütüncül çözümler, hava kalitesini iyileştirme noktasında hayati önem taşımaktadır. Dolayısıyla hava kirliliğinin insan sağlığını ve ekosistemleri tehdit eden boyutu dikkate alındığında, çok paydaşlı iş birliği ve kararlı politik müdahaleler gecikmeksizin hayata geçirilmelidir.

Kaynaklar

Almaraz, M., Bai, E., Wang, C., Trousdell, J., Conley, S., Faloona, I., & Houlton, B. Z. (2018). Agriculture is a major source of NOx pollution in California. *Science Advances*, 4(6), 1–8. Retrieved from https://doi.org/10.1126/SCIADV.AAU2561

Anderson, J. O., Thundiyil, J. G., & Stolbach, A. (2012). Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health. *Journal of Medical Toxicology*, 8(2), 166–175. Retrieved from https://doi.org/10.1007/s13181-011-0203-1

Bai, L., Wang, J., Ma, X., & Lu, H. (2018). Air pollution forecasts: An overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(4), 1–44. Retrieved from https://doi.org/10.3390/ijerph15040780

Boadway, B. T., MacPhail, J., & Jacobson, C. (1998). Ontario Medical Association position paper on health effects of ground-level ozone, acid aerosols and particulate matter. *Canadian Respiratory Journal*, 5(5), 367–384. Retrieved from https://doi.org/10.1155/1998/285495

Chen, T. M., Gokhale, J., Shofer, S., & Kuschner, W. G. (2007). Outdoor air pollution: Nitrogen dioxide, sulfur dioxide, and carbon monoxide health effects. *American Journal of the Medical Sciences*, 333(4), 249–256. Retrieved from https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31803b900f

Chen, Z., Liu, N., Tang, H., Gao, X., Zhang, Y., Kan, H., … Zhao, Z. (2022). Health effects of exposure to sulfur dioxide, nitrogen dioxide, ozone, and carbon monoxide between 1980 and 2019: A systematic review and meta-analysis. *Indoor Air*, 32(11), e13170. Retrieved from https://doi.org/10.1111/ina.13170

Correia, A. W., Pope, C. A. 3rd, Dockery, D. W., Wang, Y., Ezzati, M., & Dominici, F. (2013). Effect of air pollution control on life expectancy in the United States: an analysis of 545 U.S. counties for the period from 2000 to 2007. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 24(1), 23–31. Retrieved from https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182770237

Costa, L. G., Cole, T. B., Dao, K., Chang, Y.-C., & Garrick, J. M. (2019). Developmental impact of air pollution on brain function. *Neurochemistry International*, 131, 104580. Retrieved from https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104580

Fang, Y., Naik, V., Horowitz, L. W., & Mauzerall, D. L. (2013). Air pollution and associated human mortality: the role of air pollutant emissions, climate change and methane concentration increases from the preindustrial period to present. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 13(3), 1377–1394. Retrieved from https://doi.org/10.5194/acp-13-1377-2013

Ferreira, J., Guevara, M., Baldasano, J. M., Tchepel, O., Schaap, M., Miranda, A. I., & Borrego, C. (2013). A comparative analysis of two highly spatially resolved European atmospheric emission inventories. *Atmospheric Environment*, 75, 43–57. Retrieved from https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2013.03.052

Kelly, F. J., & Fussell, J. C. (2015). Air pollution and public health: emerging hazards and improved understanding of risk. *Environmental Geochemistry and Health*,

37(4), 631–649. Retrieved from https://doi.org/10.1007/s10653-015-9720-1

Kemp, A. C., Horton, B. P., Donnelly, J. P., Mann, M. E., Vermeer, M., & Rahmstorf, S. (2011). Climate related sea-level variations over the past two millennia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(27), 11017–11022. Retrieved from https://doi.org/10.1073/pnas.1015619108

Kim, K. H., Kabir, E., & Kabir, S. (2015). A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environment International*, 74, 136–143. Retrieved from https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005

Krewski, D. (2009, January). Evaluating the effects of ambient air pollution on life expectancy. *The New England Journal of Medicine*. United States. Retrieved from https://doi.org/10.1056/NEJMe0809178

Kumar, A., & Goyal, P. (2011). Forecasting of daily air quality index in Delhi. *The Science of the Total Environment*, 409(24), 5517–5523. Retrieved from https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.08.069

Landrigan, P. J. (2017). Air pollution and health. *The Lancet Public Health*, 2(1), e4–e5. Retrieved from https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30023-8

Li, X., Wang, M., Song, Y., Ma, H., Zhou, T., Liang, Z., & Qi, L. (2021). Obesity and the relation between joint exposure to ambient air pollutants and incident type 2 diabetes: A cohort study in UK Biobank. *PLoS Medicine*, 18(8), e1003767. Retrieved from https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003767

Liang, W., Zhu, H., Xu, J., Zhao, Z., Zhou, L., Zhu, Q., … Ji, L. (2023). Ambient air pollution and gestational diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 255, 114802. Retrieved from https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114802

López-Granero, C., Polyanskaya, L., Ruiz-Sobremazas, D., Barrasa, A., Aschner, M., & Alique, M. (2023). Particulate Matter in Human Elderly: Higher Susceptibility to Cognitive Decline and Age-Related Diseases. *Biomolecules*, 14(1). Retrieved from https://doi.org/10.3390/biom14010035

Manisalidis, I., Stavropoulou, E., Stavropoulos, A., & Bezirtzoglou, E. (2020). Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Frontiers in Public Health*, 8(February), 1–13. Retrieved from https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00014

Mannucci, P. M., & Franchini, M. (2017). Health effects of ambient air pollution in developing countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(9), 1–8. Retrieved from https://doi.org/10.3390/ijerph14091048

Murray, C. J. L., Aravkin, A. Y., Zheng, P., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi-Kangevari, M., … Lim, S. S. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1223–1249. Retrieved from https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2

Rajagopalan, S., Brook, R. D., Salerno, P. R. V. O., Bourges-Sevenier, B., Landrigan,

P., Nieuwenhuijsen, M. J., … Al-Kindi, S. (2024). Air pollution exposure and cardiometabolic risk. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 12(3), 196–208. Retrieved from https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00361-3

Sanhueza, P. A., Reed, G. D., Davis, W. T., & Miller, T. L. (2003). An Environmental Decision-Making Tool for Evaluating Ground-Level Ozone-Related Health Effects. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 53(12), 1448–1459. Retrieved from https://doi.org/10.1080/10473289.2003.10466324

Sin, D. D., Doiron, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Celli, B. R., … Bourbeau, J. (2023). Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *The European Respiratory Journal*, 61(5). Retrieved from https://doi.org/10.1183/13993003.02469-2022

Song, Y., Qin, S., Qu, J., & Liu, F. (2015). The forecasting research of early warning systems for atmospheric pollutants: A case in Yangtze River Delta region. *Atmospheric Environment*, 118, 58–69. Retrieved from https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.06.032

Sørensen, M., Poulsen, A. H., Hvidtfeldt, U. A., Christensen, J. H., Brandt, J., Frohn, L. M., … Raaschou-Nielsen, O. (2023). Effects of Sociodemographic Characteristics, Comorbidity, and Coexposures on the Association between Air Pollution and Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 131(2), 27008. Retrieved from https://doi.org/10.1289/EHP11347

State of Global Air Special Report. (2024). Boston: Health Effects Institute.

Thangavel, P., Park, D., & Lee, Y.-C. (2022). Toxicity of airborne particles—established evidence, knowledge gaps and emerging areas of importance. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(12), 7511. Retrieved from https://www.mdpi.com/1660-4601/19/12/7511

Townsend, A. R., Howarth, R. W., Bazzaz, F. A., Booth, M. S., Cleveland, C. C., Collinge, S. K., … Wolfe, A. H. (2003). Human health effects of a changing global nitrogen cycle. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 1(5), 240–246. Retrieved from https://doi.org/10.1890/1540-9295(2003)001[0240:HHEOAC]2.0.CO;2

Verhoeven, J. I., Allach, Y., Vaartjes, I. C. H., Klijn, C. J. M., & de Leeuw, F.-E. (2021). Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. *The Lancet Planetary Health*, 5(8), e542–e552. Retrieved from https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00145-5

WHO, Ambient (Outdoor) Air Pollution. (2024). Retrieved from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health

Yang, L. H., Kim, J., & Ahn, D. H. (2021). *Air Pollution: An Introduction to Its Causes, Effects, and Solutions*. Retrieved from https://www.neaspec.org/sites/default/files/Air_Pollution_Handbook.pdf

BÖLÜM 9

DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN ÖNLENMESİNDE TIBBİ BİTKİLERİN ETKİLERİ

Ayşegül AY[1],
Tahir KAHRAMAN[2],

1Öğr. Gör., KARABÜK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,
https://orcid.org/0000-0003-2349-5248
2 Prof. Dr., KARABÜK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,
https://orcid.org/0000-0003-4238-8528

Epilepsi dünya genelinde en sık görülen, kronik gidişata sahip, ciddi ve yaşamı tehdit edici hastalıklardan biridir. Epilepsi beyinde anormal elektriksel deşarjların yol açtığı, duyusal, motor veya psikomotor deneyimlerle sonlanan bir nöbet aktivitesi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu nöbetler beyinde belirli bir uyum içerisinde çalışan eksitatör ve inhibitör nöronal yolaklar arasındaki dengenin bozulmasından ileri gelmektedir. Nöbetler esnasında ortaya çıkan istemsiz kas hareketleri bazen vücudun bir bölümünü bazen birden fazla bölümünü etkilemektedir. Beyinde hangi hücre kümelerinde anormal elektriksel deşarjın gerçekleştiğine bağlı olarak semptom bölgesi ve şiddeti değişkenlik gösterebilir (2).

Epilepsi tanısı olan bireylerin tamamında bir nöbet aktivitesi görülmesi bir koşul iken her nöbet aktivitesi yaşayan birey epilepsi hastası olarak tanı almamaktadır. Bazı tıbbi durumlarda, santral sinir sistemini etkileyen hasarlarda meydana gelen nöbet aktivitesinde, bu klinik tablo travmaya bağlı nöbet aktivitesi olarak ifade edilmektedir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından epilepsi; gösterilebilen bir sebep olmaksızın meydana gelen ve aralarında 24 saatten daha uzun bir sürenin olduğu en az 2 nöbetin varlığı ile karakterize tablo olarak adlandırılmaktadır. Bazı durumlarda tek bir nöbetin varlığı da (eğer klinik durum belli bir sendroma uyuyorsa) epilepsi tanısı koymak için yeterli olabilmektedir (3).

Epilepsi dünya genelinde en sık görülen ve işlevsellik kaybına yol açabilen hastalıklardan biri olarak öne çıkmaktadır. Hastalığın sıklığını araştıran geniş kapsamlı çalışmalarda epilepsi insidansının 61.4/ 100.000 kişi olduğu saptanmış olup bu oranın düşük ve orta düzey sosyoekonomik düzeyi olan ülkelerde 139 iken yüksek sosyoekonomik gelir düzeyine sahip ülkelerde 48,9 civarında olduğu belirtilmiştir (4). Bu durum farklı sosyoekonomik grupların karşılaştırılmış olduğu perinatal risk faktörleri, santral sinir sistemi enfeksiyonları vb. faktörlerle açıklanmaktadır (5, 6). Epilepsinin yaşam boyu sıklığının da bölgeler arası risk faktörlerine, bölgedeki dağılım ve kümelenmeye, sadece aktif epilepsi vakalarının veya aktif vakalarla beraber remisyondaki vakaların değerlendirmeye alınıp alınmadığına da bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği düşünülmektedir. Benzer şekilde epilepsi yaşam boyu sıklığının da düşük ve orta gelir düzeyindeki bölgelerde daha yüksek düzeyde olduğu (8.75/1000 kişi) yüksek gelir düzeyindeki bölgelerde daha düşük olduğu (5.18/1000 kişi) saptanmıştır (6, 7). Epilepsinin dünya genelinde yaygınlığının araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalarda yaklaşık 65 milyon insanın epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir (8).

Dünya genelinde çok yaygın olarak görülen epilepsi hastalığından etkilenen bireylerin tedavi olanaklarına ulaşabilmesi çok kritik bir konudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre hastaların yaklaşık %75'i uygun ve yeterli tedaviye ulaşamamaktadır (9, 10). Daha da önemlisi bazı dezavantajlı ülkelerde bu oranın %90'lara çıktığı vurgulanmaktadır. Bunun sebebi olarak has-

taların tedaviye ulaşamaması, tedavinin pahalı olması veya bazı yan etkilere yol açması olarak gösterilmektedir (9,10). Epilepsi tedavisi için günümüzde çeşitli alternatif uygulamalar bulunmakla beraber en sık tedavi metodu Anti Epileptik İlaçlardır (AEİ). AEİ'ler çeşitli mekanizmalar ile epilepsi atakların tekrarlamasını önler ve epilepsi tedavisinde önemli rol oynarlar. Epilepsinin nedeni santral sinir sisteminde yer alan hücrelerin (nöronların) aktif veya dinlenme halindeki membran potansiyelindeki dengesizliktir. Depolarizasyon ve repolarizasyon olarak adlandırılan nöronlardaki ateşlenme ve eski haline dönme aktivitesinde çeşitli membran reseptörleri, kanallar ve kanal proteinleri ve enzimler yer almaktadır. Bu moleküllerin bir kısmı sinaps öncesi alanda (pre-sinaptik) bir kısmı sinaps sonrası alanda (post- sinaptik) yer almaktadır. Buradaki yapılarda meydana gelen hasar veya mutasyonlar nedeniyle nöron deşarjı gereğinden daha uzun sürdüğünde veya dinlenme haline geri gelme süresi uzadığında nöbet oluşumuna yol açan elektriksel deşarjlar tetiklenebilmektedir (11, 12). Bu durum epilepsi kliniğinin temelinde yer alan mekanizmadır.

Nöronların depolarizasyon ve repolarizasyonundan sorumlu çeşitli reseptörler, kanallar, protein alt-üniteler mevcuttur. Bu kanallardan bir tanesi Sodyum ($Na^{+)}$ kanalıdır. Na^{+} kanalının santral sinir sistemini etkileyen travmalar veya yapısal mutasyonlar nedeniyle uzun süre açık kalması veya eski haline dönüş süresinin uzaması epileptik deşarja yol açmaktadır. Bazı AEİ'ler Na^{+} kanallarını hedefleyerek etkilerini göstermektedirler. Bu ilaçlara Okskarbazepin ve Fenitoin örnek olarak gösterilebilir (13).

Epilepsi kliniğine yol açan nöronal mekanizmalardan bir diğeri Kalsiyum (Ca^{++}) kanalıdır. Ca^{++} kanalı post-sinaptik bölgede yer alarak hücrenin normal aktivitesinin gerçekleşmesine katkıda bulunur. Ca^{++} kanalı aktive olduğunda hücre içine diğer nörotransmitterlerin girmesini kolaylaştırır. Ca^{++} kanalında meydana gelen yapısal bir değişim bu kanalın daha uzun süre açık kalmasına yol açarak, gereğinden fazla miktarda nörotransmitterin hücre içine girişine yol açmakta ve nöronun normal işlevini görmesini engellemektedir (14). Gabapentin ve Pregabalin gibi AEİ'ler bu kanalı hedefleyerek epileptik deşarjı engellemektedirler (15).

Nöronların depolarizasyonunda ve repolarizasyonunda etkili bir diğer basamak Na^{+} ve Potasyum (K^{+}) pompasının işlev gördüğü iyon değişim mekanizmasıdır. Normal şartlarda hücre içine giren Na^{+} ve hücre dışına çıkan K^{+} bu pompa aracılığıyla kontrol edilerek nöron içerisinde ve nöronlar arası bir denge sağlanmaktadır (16). Bu pompanın yapısal bir mutasyon veya travmatik bir faktör sebebiyle etkilenmesi sonucu işlevini tam olarak yerine getirememesi nöron depolarizasyonu ve repolarizasyonunu etkilemektedir. Bunun sonucu olarak nöronlar arasındaki denge bozularak epileptik deşarjlara yol açabilmektedir. Bu mekanizmalar dışında pre ve post-sinaptik alanda yer alan bazı protein ve alt ünitelerin nöbet oluşmasında etkili olabileceği ifade edil-

mektedir (17, 18).

AEİ'ler epilepsi tedavisinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Kullanımı çok yaygın olan bu ilaçların etkili olduğu ve hastaların önemli bir kısmında iyileşme sağlamaktadır. Yine de ilaç tedavisine rağmen epilepsi hastalarının %25-35'inde yeterli yanıt alınamadığı gözlenmektedir (19, 20). Bu grupta hastalar tedaviye dirençli olarak adlandırılmakta olup çeşitli komplikasyonlara açık hale gelmektedir. Epilepsi hastalarının yeterli ilaç tedavisine ulaşamaması veya ulaşmış olsa bile tedaviden yeterli fayda görememesi nedeniyle son dönemlerde farklı tedavi metodları da uygulanmaktadır. Bu alternatif metodlar yalnız başına uygulanabildiği gibi bazı vakalarda kombinasyon tedavisinde de yer alabilmektedir. Bunlar Derin Beyin Stimülasyonu (DBS), Cerrahi girişimler, Ketojenik diyet, Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS), Vagus Siniri Stimülasyonu (VSS) olarak sıralanabilir.

Tablo 1: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Voltaj kapılı iyion kanalları:	
Voltaj kapılı Na^+ kanalı	Fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, okskarbamazepin,
Voltaj kapılı K^+ kanalı	lamotrijin, lakozamit, cenobamat
Voltaj kapılı Ca^{++} kanalı	Retigabin
	Etüsüksimid
Gaba aracılıklı inhibisyon:	
$GABA_A$ reseptörü	Fenobarbital, primidon, benzodiazepinler, stiripentol
GAT 1 GABA taşıyıcı	Tiagabin
GABA transaminaz	Vigabatrin
Karbonik anhidraz	Asetazolamid, Topiramat, Zonisamid.
Sinaptik salınım mekanizması:	Levetirasetam, bravirasetam
SV2A	Gabapentin,pregabalin
α2δ	
İyonotrpik glutamat res:	
AMPA reseptör	Perampanel
Hastalığa özgü ajanlar:	
mTORC1 sinyalizasyonu	Everolimus
Lizozomal enzim replasmanı	Cerlipanoz α
Karışık, bilinmeyen:	Valproat, Felbamat, Cenobamat, Topiramat, Zonisamid, Rufinamid, ACTH, Cannabidiol

*Tablo Rogawski ve Cavazos'tan adapte edilmiştir (21).

Epilepsi tedavisinde kullanılan bir yöntem de cerrahi girişimlerdir. Özellikle nörogörüntüleme alanında gelişmelerin hızlanmasıyla beraber epileptik cerrahi daha çok kullanılmaktadır. İlaç tedavisine dirençli, kompleks epileptik sendromu olan veya cerrahi olarak ulaşılabilen santral sinir sistemi bölgele-

rinde lezyonu olan vakalarda cerrahi girişimler uygulanabilmektedir. Klasik rezektif cerrahi yanı sıra non-rezektif cerrahi girişimler de son dönemlerde kullanılabilmektedir. Gama knife radiocerrahi, Lazer interstisyel termal terapi, nöromodülasyon müdahaleleri (serebellar, hipokampal, talamik, trigeminal sinir, vagal sinir stimülasyonları) gibi teknikler hızla gelişmekte ve hastalar açısından daha konforlu bir tedavi seçeneği sunmaktadır (22, 23, 24, 25, 26).

Epilepsi tedavisinde alternatif bir yöntem de ketojenik diyettir. Ketojenik diyet 2 antiepileptik ajanın uygun dozda ve uygun sürede kullanılmasına rağmen yeterli yanıt alınamayan vakalarda seçilebilir. Ketojenik diyet yetişkinlerde olduğu gibi tedaviye yanıtı düşük düzeyde olan çocuk ve ergenlerde de kullanılabilmektedir. Bu tedavi metodu prensip olarak yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içermektedir. Bu sayede enerji elde etmek için glukoz metabolizmasından yağ asidi metabolizmasına bir kayma gerçekleşir. Bu diyette enerji çoğunlukla yağ asitlerinden karşılanır. Ketojenik diyet vücudun çoğu bölümünde yağ asitlerinden enerji sağlanmasına yol açarken santral sinir sisteminin glukoz tüketmesine olanak sağlar. Diyetle birlikte bazı hastalarda yaşam kalitesinde artış, nöbet sıklığında azalma olduğu saptanmıştır (27, 28, 29).

Epilepside halihazırda kullanılmakta olan tedavilere rağmen hastaların önemli bir bölümünde epilepsi semptomlarının kontrol altına alınamadığı düşünülmektedir. AEİ ile tedaviden yarar gören bazı hastalarda da ortaya çıkan yan etkiler (amnezi, kas ve eklem ağrıları, tremor, depresyon) nedeniyle tedavinin devam ettirilemediği belirtilmektedir. Bu yan etkiler hastanın yaşam kalitesinde kötüleşmeye, ekonomik kayba ve hastanın tedavi motivasyonunun kırılmasına yol açmaktadır (30). Bu nedenle yeni tedavi modelleri epilepsi tedavisinde sıkça araştırılmaktadır. Bu yaklaşımlardan bir tanesi de fitokimyasallar olarak adlandırılan ve tıbbi bitkilerden köken alan ürünlerdir. Fitokimyasallar diğer adıyla fitonütrientler bitkilerin çeşitli bölgelerinden (yaprak, gövde, kök, çiçek) elde edilen biyoaktif bileşenlerdir (31). Yeryüzünde sayısız fitokimyasal olduğu fakat bunların sadece az bir bölümünün henüz tanınabildiği düşünülmektedir. Fitokimyasallar polifenol, alkaloid, karotenoid, terpenoid, flavonoid, limonoid, kumarin, indol, izoflavonlar, lignan, organosülfür, katekin, furil bileşenleri, fenolik asit, stilbenoid, izotiyosiyanat, saponin, prosiyanidin, fenilpropanoid, antrakinon, ginsenosid gibi birçok bileşiği içermektedir (32,33). Fitokimyasallar dünyanın birçok bölgesinde çeşitli hastalıklarda semptom kontrolü ve tedavi için kullanılmaktadır. Nörolojik hastalıklar, kanser, virolojik hastalıklarda kullanımları oldukça yaygındır (34). Düşük ve orta gelişmişlik düzeyine sahip ülkelerde fitokimyasalların epilepsi tedavisinde oldukça yaygın kullanıldığı belirtilmektedir (35, 36, 37).

Tablo 2: Deneysel epilepsi modellerine kullanılan fitokimyasal ajanlar

Etken	**İsim/familya**	**Metot**	**Kaynak**
Luteolin	*Eclipta alba*	PTZ	Tambe R et al 2017
Ethanolic Extracts	*Euphorbia nivulia*	PTZ	Rehman AH, 2019
Methanol leaf extract	*Laggera aurita*	PTZ, SIC, PTX	Malami et al 2016
Amber	*Leguminous plants*	PTZ	Zhenhua et al 2019
CGA	*Brazilian arnica*	PILO	Carreno Gonzalez et al 2024
Aqueous and ethanolic extracts	*Melanthera scandens*	PTZ	Silvano S Twinomujuni 2016
Marsiline	*Marsilea quadrifolia*	PTZ	Surajit Sahu et al, 2012
Timokinon	*Nigella Sativa*	Penisilin	Beyazcicek E et al 2023
Kaempferol	*Kaempferia galanga*	PTZ	Hammad Ahmed et al 2021
HETC	*Therminalia Chebula*	PTZ, MES	Ritesh Kumar 2018
Fenolik, Volatil, Mineral compounds	*Epilobium Hirsutum*	PTZ	Sara Sami Dzfahar et al 2020
Ferulic asit	*Cereal grains*	PTZ	Hassanzadeh Parichehr 2016
Aqueous extract	*Moringa oleifera*	PTZ, MES	Suvarna P İngale, Foram P. Gandhi
Diklorometan	*Cicer arietinum*	PTZ, MES	Soroush Serdari et al. 2014
Flavonoids (MA, HE)	*Valieriana wallichi*	PTZ, MES	Bimalendu Chowdhuri et al 2021
Ethanol extract	*Gentiana olivieri*	PTZ, PIC, MES	Aslan M. et al 2011
Methanol extract	*Sphaeranthus indicus L*	*PTZ MES*	Sonia Singh and Bhupesh C. Semwal 2019
MSSE (steam extract)	*Musa sapientum*	TZ, MES	Aditya J Reddy et al 2018
Aqueous extract	*Pergularia daemia*	PILO	Antoine K. Kandeda 2017
Aqueous extract and oil	*Carum carvi*	PTZ	Alireza Showraki 2016
ETAR, MEAR	*Asparagus racemosus*	MES, SIC, PIC	Rajesh A Shastry, 2015
AEAPR, MEAPR	*Anacyclus pyrethrum*	*KA*	Houria Manouze et al 2019
Ethanolic extract	*Vateria indica*	*MES, PTZ, INH*	Ali Mohammed Alshabi 2022
Ethanolic axtract	*Cyperus articulatus*	PTZ	Oscar Herrera Calderon 2019
ESE	*Echinops Spinosus*	*PTZ*	Abdulsalam Alkhudayri 2022
Ethanol Extract	*Pandanus odoratissimus*	*MES, PIC, SIC*	Adkar, Prafulla P et al 2014
Seed Extract	*Cassia absus*	PTZ	Sairah Hafeez Kamran 2024

Extract of bark	*Erythrina mysorensis*	PTZ, MES	T:S:Nagaraja, Riaz Mohammed 2012
Argan compounds	*Argan Oil*	PIC	Bhabiti Youssef et al 2016
Leaf Extract	*Clerodendrum polycephalum*	PTZ, PIC	Taiwo G. Olubodun Obadun 2022
CNF (coumarin nasal formulation)	*Eclipta alba*	*PTZ*	Suraj Muke et al 2018
HAEEO	*Emblica officinalis*	KA	Mahaveer Golecha et al 2011
PLPG (petroleum ether), LPG (leaf)	*Punica granatum*	MES; PTZ	Gollapalle V. Viswanatha 2016
Aloesone	*Aloe vera*	PTZ	Yan Wang et al 2022
MESE (methanol extract)	*Sapindus emarginatus*	HLTE, MES	PRIYADARSHINI SHOUGRAPKAM et al 2020
MEAC	*Acorus Calamus*	HLTE, MES	PRIYADARSHINI SHOUGRAPKAM et al 2020
Leaves Extract	*Pinus alderica*	*PTZ*	Somaieh Mansouri et al 2021
PEE	*Urtica dioica*	MES, PTZ	Aanchal Loshali et al 2021
Aqueous extract	*Chrysanthellum americanum*	PIC	Yvette Nguzeye et al 2023
Methanolic extract	*Otostegia limbata*	PTZ	Farhana amin et al 2022

Fitokimyasal ajanların nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar içerisinde epilepsi bu ajanlar açısından sıkça çalışılmalara dahil edilmektedir. Antiepileptik özellikleri olduğu saptanan fitokimyasalların AEİ ile benzer yolaklarla etkilerini gösterdiği düşünülmektedir. $GABA_A$ reseptörleri ve Na^+ kanalları hem AEİ'lerin hem de fitokimyasal ajanların etkilerini gösterdiği başlıca yol gibi görünmektedir. Fitokimyasalların etkinliğinin araştırıldığı hayvan modellerinin, PTZ ve MES, GABAmimetik ajanlara ve Na^+ kanallarına duyarlı olduğu bilinmektedir. AEİ benzeri etkinliklerinin yanısıra fitokimyasal ajanların antiinflamatuar ve oksidatif stresi azaltıcı etkilerinin de olduğu bilinmektedir.

Yaşlı birey sayısının dünya genelinde hızlı artışı sonucunda ileri yaşta kronik hastalıklar çok sık gündeme gelmektedir. İleri yaşın bir risk faktörü olarak ele alındığı hastalık gruplarından birisi de nörodejeneratif hastalıklardır. Nörodejeneratif hastalıklar içerisinde Parkinson Hastalığı (PH), Alzheimer Hastalığı (AH), Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Multipl Sklerozis (MS), Huntington Hastalığı (HH) gibi hastalıklar bulunmaktadır (38). Serebrovasküler olay, epileptik nöbetler gibi hastalıklar da nörodejenerasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar yaşlı popülasyonda yaygın hastalıklar olup, engelliliğe ve ölüme çok sık yol açmaktadır (39, 40). Nörode-

jeneratif hastalıkların araştırıldığı çalışmalar neticesinde bu hastalıkların kronik inflamasyon ve oksidatif stresin tetiklediği ilerleyici nöronal kayıp ve bozulmuş nöral fonksiyonlar sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır (41). Hastalıkların etiyolojisinde yatan mekanizmayı anlamak bu tıbbi durumun ortaya çıkmasını engellemek veya geciktirmek için tedavi stratejileri geliştirmeyi kolaylaştırarak ciddi sağlık sorunlarını azaltmayı ve sosyoekonomik yükü düşürmeyi sağlayabilir. Nörodejeneratif hastalıkların gelişiminin önlenmesinde veya yavaşlatılmasında fitokimyasal ajanların kullanımı son dönemlerde yaygınlaşmaktadır. Fitokimyasal ajanların anti inflamatuar ve antioksidan etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (42.43). Nöroglia kaynaklı inflamatuar yanıtların Santral Sinir Sisteminde (SSS) patolojik bir rolü olduğuna dair kanıtlar giderek arttığından dolayı, anti inflamatuar etkinliği olan fitokimyasal ajanlar veya bitkisel ajanların beyin hasarına karşı nöroprotektif etkisi olabileceği düşünülmektedir (44).

Tablo 3: Nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkisi olan fitokimyasal ajanlar

Etken madde	**İsim/familya**	**Hastalık**	**Mekanizma**	**Kaynak**
Asya saksıgüzeli	Centella asiatica	PH	Oligomer stabilizasyonu	Berrocal, R., Vasudevaraju, P., Indi, S. S., Sambasiva Rao, K. R., and Rao, K. S. (2014). In vitro evidence that an aqueous extract of Centella asiatica modulates α-synuclein aggregation dynamics. J. Alzheimers Dis. 39, 457–465. doi: 10.3233/JAD-131187
Onjisaponin B	Radix Polygalae	PH	AMPK mTOR sinyal yolu aracılığıyla otofajiyi indükler, α syn oligomerizasyonunu azaltır.	Wu, A. G., Wong, V. K., Xu, S. W., Chan, W. K., Ng, C. I., Liu, L., et al. (2013). Onjisaponin B derived from Radix polygalae enhances autophagy and accelerates the degradation of mutant α-synuclein and huntingtin in PC-12 Cells. Int. J. Mol. Sci. 14, 22618–22641. doi: 10.3390/ijms141122618
Ginsenozit	*Panax Ginseng*	PH	Mezensefalik dopaminerjik nöronları koruma	Huang, Xing, et al. "Neuroprotective effects of ginseng phytochemicals: recent perspectives." *Molecules* 24.16 (2019): 2939.
		AH	Orta beyin ve Striatumda iyileşme, β amiloid kaynaklı nörotoksisiteyi azaltma	

Sülforafan	*Brokoli, Turpgiller*	Akut Beyin Hasarı (ABH)	Nrf2 (Nükleer faktör eritroid 2-related factor) ve $HO^{\cdot}$ (Hem oksijenaz) düzeyini arttırır. Apoptotik nöron sayısını azaltır. Mikroglia sayısını arttırır.	Tarozzi, Andrea, et al. "Sulforaphane as a potential protective phytochemical against neurodegenerative diseases." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2013.1 (2013): 415078.
		Travmatik beyin hasarı (TBH)	Kan Beyin Bariyeri (KBB) bozulma ve ödemi azaltır, AQP4 (aquaporin 4) seviyesini arttırır.	
		AH	Proteozom aktivitesini güçlendirerek Aβ (amiloid β) kaynaklı sitotoksisiteyi önler.	
		PH	Dopaminerjik kinon seviyesini azaltarak hücrelerini dejenerasyondan korur.	
İzotiyosiyanat	*Hardal, lahana, karnabahar*	AH	Nrf2 yoluyla proteozom aktivitesini arttırır, antioksidan gen ekspresyonunu arttırır (SOD, LPO).	Giacoppo, Sabrina, et al. "An overview on neuroprotective effects of isothiocyanates for the treatment of neurodegenerative diseases." *Fitoterapia* 106 (2015): 12-21.
		PH	Antioksidan enzim düzeyini arttırır, astrogliyozis ve mikroglia aktivasyonunu azaltır	
		MS	Claudin 5 ve occludin aracılığıyla kan beyin bariyerini korur, oksidatif stresi Nrf2/ ARE yoluyla inhibe eder.	
Caffeic acid, ellagic acid, catechin	*Çilek (Arbutus unedo)*	AH, PH	Guanin trifosfataz aktivitesini arttırır, antioksidan etki gösterir	Subash, Selvaraju[1,2]; Essa, Musthafa Mohamed Ph.D.[1,2]; Al-Adawi, Samir[2,3]; Memon, Mushtaq A.[4]; Manivasagam, Thamilarasan[5]; Akbar, Mohammed[6]. Neuroprotective effects of berry fruits on neurodegenerative diseases. Neural Regeneration Research 9(16):p 1557-1566, August 15, 2014. | DOI: 10.4103/1673-5374.139483
Siberya ginseng	*Acanthopanax senticosus*	PH	SH-SY5Y hücrelerinin aşırı ekspresyonu aracılığıyla α synuclein konf. düzenlenmesi	Li, T., Feng, Y., Yang, R., Wu, L., Li, R., Huang, L., et al. (2018). Salidroside promotes the pathological α-synuclein clearance through ubiquitin-proteasome system in SH-SY5Y cells. Front. Pharmacol. 9:377. doi: 10.3389/fphar.2018.00377
Nim bitkisi	*Azadirachta indica*	AH	Tau ve HSF1	Sandhir, R., Khurana, M., & Singhal, N. K. (2021). *Potential benefits of phytochemicals from Azadirachta indica against neurological disorders. Neurochemistry International, 146, 105023.* doi:10.1016/j.neuint.2021.105023
		TBH	NR2B, NfkB Antioksidan, antiinflamatuar	
		PH, AH	Beclin1, LC3B, Nrf2, antiinflamatuar sitokin artışı, antioksidan enzim artışı	

Tarçın	*Cinnamomum*	AH	Aβ inhibisyonu	Stavinoha, Rebecca Crews, and Dhiraj Anil Vattem. "Potential neuroprotective effects of cinnamon." *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod* 8.3 (2015): 24-46.
		PH	A syn oligomerik ve fibriler yapı inhibisyonu	
Resveratrol	*Üzüm çekirdeği ve kabuğu*	AH	Aβ toksisitesini önleme, AMPK aktivasyonu ile nöroprotektif etki, NO ile tetiklenen toksisiteyi engelleyerek hücreleri koruma	Ma, T.; Tan, M.S.; Yu, J.T.; Tan, L. Resveratrol as a therapeutic agent for Alzheimer's disease. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 350516
Karamuk bitkisi	*Rhizoma coptidis*	AH	AChe ve BchE inhibisyon aktivasyonu, MAO inhibisyon aktivasyonu, antioksidan aktivite, Aβ seviyesini azaltma, Kolesterol düşürücü aktivite	Ji, H.-F.; Shen, L. Berberine: A Potential Multipotent Natural Product to Combat Alzheimer's Disease. *Molecules* **2011**, *16*, 6732-6740. https://doi.org/10.3390/molecules16086732
Quercetin	*Punica granatum, Ruta graveolens, Camellia sinensis etc.*	AH	Tau fosoforilasyonu ve Aβ agregasyonunu inhibisyonu, AChE inhibisyonu, Oksidatif stresi düzenler,	Khan, H.; Ullah, H.; Aschner, M.; Cheang, W.S.; Akkol, E.K. Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease. *Biomolecules* **2020**, *10*, 59. https://doi.org/10.3390/biom10010059
Susam	*Fagara bitkisi, Sesamum indicum*	PH	Katalaz artışı, oksidatif stresin azaltılması, IL 6 seviyesinin azaltılması, p TH artışı	VLahaie-Collins, J. Bournival, M. Plouffe, J. Carange, M.G. Martinoli Sesamin modulates tyrosine hydroxylase, superoxide dismutase, catalase, inducible NO synthase and interleukin-6 expression in dopaminergic cells under MPP+-induced oxidative stress
Papaya tohum özütü	*Carica papaya*	ALS, AH, PH	Reaktif Oksijen türlerinin (ROS) azaltılması, Nitrik Oksit (NO) radikallerinin temizlenme kapasitesinde artış	Raju, Senthil Kumar, et al. "Phytochemical And Pharmacological Assesment Of Carica Papaya Seed Extract Revealed That It Shows Neuroprotection Reveses Oxidative Damage And Neutralized Free Radical." *REDVET-Revista electrónica de Veterinaria* 25.1: 2024.
Ceviz yağı	*Juglans regia*	AH	Azalmış Tau proteini, hücreyi serbest radikallerden koruma, Aβ akümülasyonunu azaltma	Göksun Demirel, Sonia Sanajou, Anıl Yirün, Deniz Arca Çakır, Aylin Balcı Özyurt, Aysel Berkkan, Terken Baydar, Pınar Erkekoğlu, Walnut oil: a promising nutraceutical in reducing oxidative stress and improving cholinergic activity in an *in vitro* Alzheimer's disease model, *Toxicology Research*, Volume 13, Issue 4, August 2024, tfae097, https://doi.org/10.1093/toxres/tfae097
Maun yaprak özütü (AEML)	*Swietenia macrophylla*	PH	Dorsal striatumda nöroinflamasyonun azaltılması	Cardoso, Váldina Solimar Lopes, et al. "Aqueous extract of Swietenia macrophylla leaf exerts an anti-inflammatory effect in a murine model of Parkinson's disease induced by 6-OHDA." *Frontiers in Neuroscience* 18 (2024): 1351718.

Çin takkesiBaicalein, Wogonin,Norwogonin, Salvigenin, Tetrahidroksiflavon, dihidroorxylin bileşikleri	*Scutellaria baicalensis*	PH	Sirtuin 3, A syn protein regülasyonu aracılıklı dopamin aktivasyonu	Baba, Mohammad Zubair, et al. "Investigation of Scutellaria baicalensis for Potential Neuroprotective Effect on the Treatment of Parkinson's." (2024).

Günümüzde yüzlerce çeşit fitokimyasal bileşik ile deneysel çalışmalar yapılmış olmasına rağmen sadece birkaç ajan epilepsi tedavisi için klinikler-de kullanılabilmektedir. Daha çok klinik çalışmaların yapılmasına ve çeşitli sebeplerle tedaviye ulaşamayan veya mevcut tedavi yöntemleriyle semptom kontrolü tam olmayan hastalarda alternatif tedavilerin arttırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Potnis, V., Albhar, K. G., Nanaware, P. A., and Pote, V. S. (2020). A review on epilepsy and its management. J. Drug Deliv. Ther. 10 (3), 273–279. doi:10.22270/jddt.v10i3.4090.

2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P ve ark. Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy(IBE).Epilepsia 2005;46:470-2.

3. Falco-Walter, J. (2020). Epilepsy—definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. Seminars neurology 40, 617–623. Thieme Medical Publishers. Inc. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY. doi:10.1055/s-0040-1718719

4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017 Jan; 88(3): 296–303

5. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. Epilepsia. 2014 Jul; 55(7): 963–7. 13.

6. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, Andrews H, Pedley TA, Shih TT, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. Epilepsy Res. 2007 Dec; 77(2-3): 141–50.

7. Kaiboriboon K, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian S. Incidence and prevalence of treated epilepsy among poor health and low-income Americans. Neurology. 2013 May; 80(21): 1942–9.

8. Wang L, Chen S, Liu C, Lin W, Huang H. Factors for cognitive impairment in adult epileptic patients. Brain Behav. 2020;10(1):e01475.

9. O'Donohoe, T., Choudhury, A., and Callander, E. (2020). Global macroeconomic burden of epilepsy and the role for neurosurgery: a modelling study based upon the 2016 Global Burden of Disease data. Eur. J. neurology 27 (2), 360–368. doi:10.1111/ene. 14085.

10. Pironi, V., Ciccone, O., Beghi, E., Paragua-Zuellig, H., Patel, A. A., Giussani, G., et al. (2022). Survey on the worldwide availability and affordability of antiseizure medications: report of the ILAE.

11. Armijo, J., Shushtarian, M., Valdizan, E., Cuadrado, A., and Adin, J. (2005). Ion channels and epilepsy. Curr. Pharm. Des. 11 (15), 1975–2003. doi:10.2174/1381612054021006.

12. Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., Ragsdale, D. S., and Avoli, M. (2010). Voltagegated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. Lancet Neurology 9 (4), 413–424. doi:10.1016/S1474-4422(10)70059-4.

13. Perucca, E. (2021). The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives. Acta Epileptol. 3 (1), 22. doi:10.1186/s42494-021-00055-z.

14. Carvill, G. L. (2019). Calcium channel dysfunction in epilepsy: gain of CACNA1E. Epilepsy Curr. 19 (3), 199–201. doi:10.1177/1535759719845324.

15. Tomson, T., Zelano, J., Dang, Y. L., and Perucca, P. (2023). The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Epileptic Disord. 25 (5), 649–669. doi:10.1002/ epd2. 20093.

16. Gao, K., Lin, Z., Wen, S., and Jiang, Y. (2022). Potassium channels and epilepsy. Acta Neurol. Scand. 146 (6), 699–707. doi:10.1111/ane.13695

17. Rho, J. M., and Boison, D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. Nat. Rev. Neurol. 18 (6), 333–347. doi:10.1038/s41582-022-00651-8

18. Perucca, E., Bialer, M., and White, H. S. (2023a). New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: I. Role of GABA as a modulator of seizure activity and recently approved medications acting on the GABA system. CNS drugs 37 (9), 755–779. doi:10.1007/s40263-023-01027-2.

19. Mula, M. (2021). Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approach. Expert Opin. Pharmacother. 22 (3), 317–323. doi:10.1080/14656566. 2020.1829594

20. Borowicz-Reutt, K., Czernia, J., and Krawczyk, M. (2023). Genetic background of epilepsy and antiepileptic treatments. Int. J. Mol. Sci. 24 (22), 16280. doi:10.3390/ ijms242216280

21. Rogawski, M.A., Cavazos, J.E., 2020. Mechanisms of action of antiseizure medications. In: Wyllie, E. (Ed.), Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, seventh ed. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA (in press).

22. Laser interstitial thermal therapy for treating intracranial lesions and epilepsy. A Health Technology Assessment and Policy Analysis. The Health Technology Assessment Unit, University of Calgary. 2016. <https://obrieniph.ucalgary.ca/ system/fi les/litt-jan-27th-2016> references-fi xed.pdf (accessed May 30, 2016

23. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. Epilepsia 2005; 46: 1071–81.

24. Espinoza Lopez D, San Juan Orta D, Morales Quezada L, et al. A randomized controlled clinical trial of cathodal transcraneal direct current stimulation in patients with temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis refractory to pharmacological treatment. American Epilepsy Society 2015 Annual Meeting; Philadelphia, PA, USA; Dec 4–8, 2015.

25. Wiebe S, Kiss Z, Ahmed N, et al. Medical vs electrical therapy for mesial temporal lobe epilepsy: a multicenter randomized trial. American Epilepsy Society 2012 Annual Meeting; San Diego, California, USA; Nov 30–Dec 4, 2012.

26. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. Ann Neurol 2006; 60: 447–55

27. Ułamek-Kozioł, M.; Pluta, R.; Bogucka-Kocka, A.; Czuczwar, S.J. To treat or not to

treat drug-refractory epilepsy by the ketogenic diet? That is the question. Ann. Agric. Environ. Med. 2016, 23, 646–649. [Google Scholar] [CrossRef]

28. Pluta, R. The ketogenic diet for epilepsy therapy in children: Quo vadis? Nutrition 2011, 27, 615–616. [Google Scholar] [CrossRef]

29. Rusek, M.; Pluta, R.; Ułamek-Kozioł, M.; Czuczwar, S.J. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 16. [Google Scholar] [CrossRef]

30. Fricke-Galindo, I., Jung-Cook, H., LLerena, A., Lopez-L ´ opez, ´ M., 2018. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. Neurol. English Ed. 33, 165–176

31. Nahar, L., Xiao, J., and Sarker, S. D. (2020). "Introduction of phytonutrients," in Handbook of dietary phytochemicals, 1–17.

32. Xiao, J., and Bai, W. (2019). Bioactive phytochemicals. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 59 (6), 827–829. doi:10.1080/10408398.2019.1601848

33. Welcome, M. O. (2020). Blood brain barrier inflammation and potential therapeutic role of phytochemicals. PharmaNutrition 11, 100177. doi:10.1016/j.phanu.2020.100177

34. Behl, T., Rocchetti, G., Chadha, S., Zengin, G., Bungau, S., Kumar, A., et al. (2021). Phytochemicals from plant foods as potential source of antiviral agents: an overview. Pharmaceuticals 14 (4), 381. doi:10.3390/ph14040381

35. George, B. P., Chandran, R., and Abrahamse, H. (2021). Role of phytochemicals in cancer chemoprevention: insights. Antioxidants 10 (9), 1455. doi:10.3390/antiox10091455

36. Asiimwe, S., Anywar, G. U., Kakudidi, E. K., and Tugume, P. (2021). Medicinal plants in Uganda as potential therapeutics against neurological disorders. Med. Herbs Fungi Neurotox. vs. Neuroprotection, 421–443. doi:10.1007/978-981-33-4141-8_17

37. Birhan, Y. S. (2022). Medicinal plants utilized in the management of epilepsy in Ethiopia: ethnobotany, pharmacology and phytochemistry. Chin. Med. 17 (1), 129–137. doi:10.1186/s13020-022-00686-5.

Wang, J.; Song, Y.; Gao, M.; Bai, X.; Chen, Z. Neuroprotective Effect of Several Phytochemicals and Its Potential Application in the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Geriatrics* **2016**, *1*, 29. https://doi.org/10.3390/geriatrics1040029

Bigford, G.E.; Del Rossi, G. Supplemental substances derived from foods as adjunctive therapeutic agents for treatment of neurodegenerative diseases and disorders. Adv. Nutr. 2014, 5, 394–403. [CrossRef] [PubMed]

Bhullar, K.S.; Rupasinghe, H.P. Polyphenols: Multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. Oxid. Med. Cell. Longev. 2013, 2013, 891748. [CrossRef] [PubMed]

Texel, S.J.; Mattson, M.P. Impaired adaptive cellular responses to oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. Antioxid. Redox Signal. 2011, 14, 1519–1534. [CrossRef] [PubMed]

Selvam AB. Inventory of Vegetable Crude Drug samples housed in Botanical Survey of India, Howrah. Pharmacognosy Rev 2008;2:61-94.

Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev 2010;4:118-26.

Pueyo IU, Calvo MI. Phytochemical Study and Evaluation of Antioxidant, Neuroprotective and Acetylcholinesterase Inhibitor Activities of Galeopsis ladanum L. extracts. Pharmacognosy Mag 2009;5:287-90

BÖLÜM 10

KLİNİK BECERİ ÖĞRETİMİNDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

Hilal Hatice ÜLKÜ[1]
Büşra ŞAHİN[2]
Halise ÇİNAR[3]

1 Öğr. Gör. Dr. Hilal Hatice ÜLKÜ
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Meslek Yüksekokulu, Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, Çocuk Gelişimi Programı
ORCID: 0000-0003-1780-3531
[2]Dr. Öğr. Üyesi Büşra ŞAHİN
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-0341-4076
[3]Öğr. Gör. Dr. Halise ÇİNAR
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı
ORCID: 0000-0002-6271-8021

1. Klinik Beceri Öğretiminin Önemi

Klinik beceri öğretimi, sağlık eğitiminin önemli bir bileşenidir. Hasta güvenliği, bakım kalitesi, iletişim yetenekleri gibi birçok alana doğrudan katkı sunmaktadır. Bu becerilerin etkin bir şekilde öğretimi öğrencilerin nitelikli bir sağlık profesyoneli olarak yetişmesi sağlamaktadır. Tıp alanında gerçekleşen birçok hata klinik becerilerdeki yetersizlikten ortaya çıkmaktadır. Bu hataların azaltılmasında ve hasta güvenliğinin sağlanmasında klinik beceri öğretiminin kritik bir önemi bulunmaktadır (Kohn ve ark., 2000).

Issenberg ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında yüksek verimli simülatörlerin klinik beceri öğretiminde daha hızlı ve etkin olduğu gösterilmiştir. Simülasyon tabanlı klinik beceri öğretimi sadece teorik boyutta kalmayıp pratik beceri de kazandırmak için vazgeçilmez bir araçtır. Simülasyon tabanlı klinik beceri öğretiminde öğrenmenin daha kalıcı olması bakımından önemlidir. Cant ve Cooper (2010) tarafından yapılan bir sistematik derlemede ise hemşirelik eğitiminde kullanılan simülasyon tabanlı eğitimin hasta bakım kalitesini artırdığını gösterilmiştir. Bu eğitim öğrencilerin özgüvenini artırarak, klinik ortamlarda etkin karar verme ve müdahale etme becerilerini de geliştirmektedir.

McGaghie ve arkadaşlarının (2011) meta analiz çalışmasında simülasyon tabanlı eğitimin geleneksel klinik eğitimden daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Geleneksel klinik eğitim kritik ve acil müdahale gerektiren durumlarda deneyim konusunda sınırlı kalmaktadır. Bu çalışmada öğrencilerin tekrarlı uygulamalarının hasta güvenliği ve bakım kalitesini artırdığı vurgulanmaktadır.

Simülasyon tabanlı eğitim sadece bir öğretim aracı değil gelecekteki sağlık bakım hizmetlerinde hasta güvenliğini sağlamada bir yapı taşı haline gelecektir. Öğrencilerin acil müdahalelerde doğru karar verme ve uygulama becerilerini geliştirdiği için özellikle kritik bakım alanlarında klinik becerilerin öğretimi önemlidir (Gaba, 2004).

Klinik beceri öğretimi hasta güvenliği, özgüven geliştirme, bakım kalitesini artırma ve karar verme yeteneklerini geliştirme açısından sağlık eğitiminde oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu becerilerin öğretimi yenilikçi yöntemler kullanılarak yapılmalıdır. Artan hasta güvenliği beklentileri, teknolojik gelişmelerin sunduğu fırsatlar, geleneksel eğitimin yetersiz kaldığı alanlar ve eğitim süreçlerinin daha verimli hale getirilme çabası gibi nedenler klinik beceri öğretiminde yenilikçi yaklaşımların kullanılmasına duyulan ihtiyacı artırmaktadır. Yenilikçi yöntemler öğrencilerin deneyimsel öğrenmelerini destekleyerek öğrenmenin kalıcılığını desteklemektedir (Issenberg ve ark., 2005).

Geleneksel öğretim yöntemleri hasta güvenliği açısından öğrencilerin karmaşık becerilerini geliştirmede yeterli olmayabilir. Bu nedenle simülasyon

ve yapay zeka gibi yenilikçi araçlarla becerilerin pratik edilmesi gerekmektedir (Kohn ve ark., 2000). Şahan ve Gezen (2021) hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları nitel bir araştırmada öğrencilerin fizik muayene öğretiminde simülasyon, web tabanlı öğretim, maket üzerinde öğrenme gibi farklı öğretim yöntemleri kullanmanın öğrencileri mesleki anlamda geliştireceğini ve bu durumun kliniğe olumlu yansıyacağını belirtmiştir.

Teknolojinin gelişmesi sağlık eğitiminde gelişmeye ve teknolojiyi kullanmayı beraberinde getirmiştir. Özellikle yüksek verimli simülatörler, öğrencilerin gerçek hayatta klinik ortamlarda karşılaşacakları durumları güvenli bir şekilde deneyimlemesini sağlamaktadır. Teknolojinin sunduğu bu imkanla, güvenli bir ortamda öğrenciler karmaşık konuları uygulamalı olarak öğrenmektedir (Issenberg ve ark., 2005).

Yapay zeka ve büyük veri analitiği, öğrenciye özel geri bildirim sunarak kişiselleştirilmiş öğrenme sunabilme kapasitesine sahiptir. Yang ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında, yapay zekanın kişiselleştirilmiş öğrenme imkanı sağladığını ve geleneksel eğitim yaklaşımlarının bireysel farklılıkları göz ardı edebildiğini belirtmektedir. Yenilikçi yaklaşımlar, her öğrencinin öğrenme hızına ve ihtiyaçlarına göre uyarlanabilen bir öğrenme sağlayarak öğrencilerin becerilerini daha etkili bir şekilde geliştirmelerine yardımcı olabilir.

Triola ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada da gerçek klinik ortamlarda öğrencilerin yeterli pratik yapma fırsatlarının bulunmadığı durumlarda, tele-simülasyon ve e-öğrenme araçlarının eğitim süreçlerini destekleyebileceği belirtilmektedir. Yenilikçi yöntemler, klinik deneyim eksikliği yaşayan öğrencilere daha fazla pratik yapma şansı tanıyarak, gerçek hasta üzerinde uygulama yapmadan önce yeterli deneyim kazanmalarına olanak sağlamaktadır.

2. Yenilikçi Yaklaşımlar

2.1. Simülasyon Tabanlı Eğitim

Simülasyon tabanlı öğrenme, çeşitli simülasyon araçları ve teknolojileri kullanarak, öğrenenlerin gerçek hayata benzer klinik senaryoları deneyimlemelerine olanak tanıyan bir öğrenme yaklaşımıdır (Gaba, 2004). Sağlık eğitiminde, simülasyon yöntemleri genellikle yüksek verimli simülatörler, simüle edilmiş hastalar (canlı aktörler veya mankenler), sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) gibi çeşitli teknolojiler kullanılarak uygulanır. Bu ortamlar, öğrenenlerin çeşitli klinik becerileri, karar verme yeteneklerini ve kriz yönetim becerilerini geliştirmeleri için uygun bir platform sunar (Issenberg et al., 2005).

Simülasyon tabanlı öğrenme, sağlık eğitiminde öğrencilerin klinik becerileri güvenli bir ortamda öğrenip geliştirmeleri için son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Bu yaklaşım, yüksek riskli durumları ve karmaşık klinik senaryoları simüle ederek öğrencilere tekrar edilebilir bir eğitim ortamı sunar. Böy-

lece, öğrenciler hasta güvenliği açısından önem taşıyan becerileri geliştirebilir ve gerçek bir hastaya zarar verme riski olmadan hatalarından öğrenebilirler. Simülasyon tabanlı öğrenmenin en büyük avantajlarından biri, öğrencilere güvenli bir öğrenme ortamı sağlamasıdır. Gerçek hastalarla çalışırken yapılan hatalar ciddi sonuçlar doğurabilirken, simülasyon ortamında öğrenciler hata yapmaktan korkmayıp, bu hatalardan öğrenebilirler. McGaghie ve arkadaşları (2011), simülasyon tabanlı öğrenmenin, özellikle acil durum senaryolarında hızlı karar verme ve kriz yönetimi gibi becerileri geliştirmede etkili olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışma simülasyon temelli öğrenimin, geleneksel eğitime kıyasla daha yüksek başarı oranlarına yol açtığını ortaya koymaktadır. Bu başarı, tekrarlı pratik yapma imkanı, gerçekçi senaryolar ve bireyselleştirilmiş geri bildirimler ile ilişkilendirilmiştir.

Simülasyon, öğrenenlerin becerilerini tekrarlayarak geliştirme imkanı sunmaktadır. Cant ve Cooper (2010), simülasyon tabanlı eğitimde yapılan tekrarların öğrenenlerin özgüvenini artırdığını ve klinik becerilerde daha başarılı olmalarını sağladığını belirtmiştir. Bu tekrarlama fırsatları, öğrenenlerin sadece becerileri kazanmasını değil, aynı zamanda bu becerileri pekiştirmesini de sağlamaktadır.

Simülasyon tabanlı öğrenmenin potansiyeli büyük olsa da bazı zorluklarla karşılaşılmaktadır. Öncelikle, yüksek maliyetler simülasyon cihazlarının ve programlarının yaygın olarak kullanılmasını engelleyebilmektedir. Simülasyon tabanlı öğrenmenin etkisini artırmak için uygun bir eğitim altyapısına ve öğretim üyelerinin eğitilmesine ihtiyaç vardır (Forsberg ve ark., 2018). Ayrıca, öğrencilerin simülasyon ortamında öğrendikleri becerileri gerçek klinik ortamlara nasıl aktaracakları üzerinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Simülasyon, sağlık çalışanlarının acil durumlarda karar verme becerilerini geliştirmek için önemli bir araçtır. Özellikle, kardiyak arrest gibi hayat kurtarıcı müdahaleler gerektiren durumların simülasyonu, öğrenenlere bu tür durumlarla başa çıkma konusunda gerekli olan özgüven ve deneyimi kazandırır. Örneğin, Issenberg ve arkadaşları (2005), yüksek sadakatli simülatörlerin öğrencilerin acil müdahalelerde hızlı ve etkili karar verme becerilerini geliştirdiğini göstermiştir.

Yoğun bakım gibi kritik alanlarda görev yapan sağlık profesyonellerinin sahip olması gereken beceriler karmaşık ve hayatidir. Bu alanlarda yapılan simülasyon eğitimi, sağlık çalışanlarının zorlayıcı durumlarla başa çıkmalarını sağlar. Kneebone (2005), simülasyonların özellikle karmaşık müdahalelerde öğrenenlerin becerilerini geliştirdiğini ve kritik bakım alanında deneyim kazanmalarına katkı sağladığını vurgulamaktadır.

Simülasyon tabanlı öğrenme, teknik becerilerin yanı sıra iletişim becerilerini de geliştirmek için kullanılır. Öğrenciler, empati ve etik karar verme

gibi becerileri simüle edilmiş hasta senaryolarında geliştirme imkanı bulurlar. Cleland ve arkadaşları (2009), simüle edilmiş hastalarla yapılan eğitimin, öğrenenlerin hastalarla iletişim kurma becerilerini geliştirdiğini göstermiştir. Bu tür simülasyonlar, gelecekteki sağlık çalışanlarının hasta merkezli bir yaklaşım benimsemelerine yardımcı olur.

Simülasyon Çeşitleri

Yüksek Verimli Simülatörler (high-fidelity simulators): Özellikle cerrahi becerilerin öğreniminde, yüksek verimli simülatörlerin etkili olduğu kanıtlanmıştır (Lateef, 2010; Okuda ve ark., 2009). Bu simülatörler, öğrencilerin duygusal ve fiziksel tepkilerini deneyimlemelerine olanak tanır, dolayısıyla karmaşık becerilerin öğreniminde kullanımı önemlidir. Yüksek verimli simülatörler, genellikle karmaşık insan fizyolojisini ve klinik senaryoları gerçekçi bir şekilde taklit eden robotik mankenlerdir. Bu simülatörler, öğrencilere, kalp atışı, solunum, kan basıncı gibi yaşamsal bulguları gözlemleyebilme ve çeşitli tıbbi müdahaleleri uygulama şansı tanır. Özellikle kritik bakım ve acil müdahale gibi karmaşık klinik becerilerin öğrenilmesinde sıkça kullanılır.

Yüksek verimli simülatörlerin bir diğer avantajı, öğrencilere tekrarlı uygulama imkanı tanımasıdır. Özellikle anestezi, yoğun bakım ve acil servis gibi yüksek riskli alanlarda tekrarlama imkanı, öğrencilerin bu alanlarda uzmanlaşmalarını ve özgüven kazanmalarını sağlamaktadır.

Standartlaştırılmış Hastalar: İletişim becerilerini geliştirmek için eğitimde standartlaştırılmış hastaların kullanımı, hasta ile iletişimin yanı sıra hasta güvenliği açısından da katkı sağlamaktadır (Cleland et al., 2009). Standartlaştırılmış hastalar, sağlık eğitiminde belirli bir hastalık veya durumu temsil eden, özel olarak eğitilmiş aktörlerdir. Bu hastalar, öğrencilere gerçek bir hasta ile iletişim kurma ve hastaya yaklaşma pratiği yapma fırsatı sunar. Ayrıca, öğrencilerin anamnez alma, muayene yapma ve etik kararlar verme gibi iletişim ve klinik becerilerini geliştirmelerine olanak tanımaktadır. Barrows (1993), standartlaştırılmış hastaların özellikle iletişim becerilerinin geliştirilmesinde önemli olduğunu vurgular. Standartlaştırılmış hastalarla yapılan eğitimler, öğrencilerin hastalarla empati kurmalarını sağlar ve onlara uygun iletişim teknikleri kullanarak hasta güvenini kazanma fırsatı verir. Öğrenciler, hasta ile yüz yüze iletişim kurarken yaşadıkları kaygıyı azaltma ve rahat bir ortamda etkili iletişim becerilerini geliştirme şansı bulurlar. Ayrıca, standartlaştırılmış hastalar, değerlendirme süreçlerinde de kullanılır. Öğrencilerin becerileri, standartlaştırılmış hastalar üzerinden gözlemlenerek daha objektif bir şekilde değerlendirilebilir.

VR ve AR Teknolojileri (Sanal Gerçeklik ve Artırılmış Gerçeklik): Sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) teknolojileri, simülasyon tabanlı öğrenmeye yenilikçi bir boyut katar. VR, öğrencileri tamamen sanal bir ortama taşır ve öğrencilerin bu ortamda karmaşık prosedürleri, cerrahi işlem-

leri veya acil durum müdahalelerini deneyimlemelerine olanak tanır. AR ise gerçek dünyaya sanal unsurlar ekleyerek öğrenenlerin eğitim deneyimlerini zenginleştirir. VR ve AR gibi teknolojiler, karmaşık durumları simüle etme kapasitesi ile özellikle travma ve acil durum eğitimlerinde büyük katkı sağlar (Forsberg ve ark., 2018; Moro ve ark., 2017).

Forsberg ve arkadaşları (2018), sanal gerçekliğin öğrencilerin klinik becerileri geliştirme sürecini hızlandırdığını ve özellikle cerrahi alanlarda kullanılan VR simülasyonlarının öğrenenlere hata yapma endişesi olmadan pratik yapma imkanı tanıdığını belirtmektedir. Bu teknoloji, öğrencilerin karmaşık anatomik yapıları daha iyi anlamalarına ve cerrahi müdahaleleri gerçek bir hasta üzerinde uygulamadan önce deneyim kazanmalarına yardımcı olmaktadır. Pantelidis ve arkadaşları (2018), artırılmış gerçekliğin özellikle anatomi eğitiminde etkili olduğunu ifade etmektedir. Öğrenciler, artırılmış gerçeklik kullanarak insan vücudunun farklı katmanlarını inceleyebilir ve gerçek bir model üzerinde çalışma imkanı olmadan anatomi bilgilerini geliştirebilirler. AR teknolojisi, öğrencilerin eğitim sürecine aktif bir şekilde katılmalarını ve interaktif öğrenme deneyimi yaşamalarını sağlamaktadır. VR ve AR teknolojileri, sağlık eğitiminde maliyeti yüksek, riskli veya zorlayıcı işlemleri simüle etmek için etkili araçlardır. Bu teknolojiler, öğrencilerin eğitim sürecini daha etkili ve ilgi çekici hale getirirken, onlara karmaşık prosedürlerde deneyim kazandırır.

Simülasyon tabanlı öğrenme, sağlık eğitiminde öğrencilere güvenli, tekrarlanabilir ve etkili bir öğrenme ortamı sunarak hasta güvenliğini ve bakım kalitesini artırmada kritik bir rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalar, bu yöntemin klinik becerileri geliştirmede ve öğrencilerin özgüvenini artırmada önemli bir araç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, sağlık eğitiminin her alanında simülasyon tabanlı yaklaşımların daha geniş bir şekilde uygulanması, sağlık çalışanlarının eğitiminde önemli bir ilerleme sağlayacaktır.

2.2. Klinik Beceri Laboratuvarları ve Atölyeler

Klinik beceri laboratuvarları ve atölyeler, sağlık profesyonelleri adaylarına klinik becerileri güvenli, kontrollü ve tekrarlanabilir bir ortamda öğrenme ve uygulama fırsatı sağlayan özel eğitim alanlarıdır. Bu alanlar, gerçek hasta ortamlarından izole edilmiş bir ortamda öğrencilere tıbbi prosedürleri ve becerileri adım adım öğrenme şansı tanımaktadır. Aynı zamanda öğrencilerin pratik yaparak özgüven kazanmalarını ve hata yapmadan öğrenmelerini teşvik etmektedir.

Klinik beceri laboratuvarları, öğrencilerin temel ve ileri düzey klinik becerileri kazanmaları, geliştirmeleri ve güvenle uygulamaları için tasarlanmıştır. Bu laboratuvarlarda öğrencilere, enjeksiyon yapma, IV yerleştirme, kan alma, kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) gibi temel klinik becerilerin yanı sıra daha karmaşık cerrahi ve yoğun bakım becerilerini öğrenme fırsatı tanı-

nır. Bradley (2006), klinik beceri laboratuvarlarının öğrencilere tıbbi becerileri deneyerek öğrenme ve kendilerine güven kazanma fırsatı sunduğunu belirtmektedir. Öğrenciler, bu ortamda tekrarlama yoluyla el becerilerini geliştirir ve gerekli klinik bilgiye aşina hale gelirler. Böylece, gerçek hastalar üzerinde uygulamadan önce temel bir hazırlık yapmış olurlar. Norcini ve Burch (2003), klinik beceri laboratuvarlarının ve atölyelerin, öğrencilerin klinik ortamlarda karşılaşabilecekleri pratik becerileri deneyimleyerek daha yetkin hale gelmelerini sağladığını vurgulamaktadır. Laboratuvar ortamında eğitim almak, öğrencilere uygulama sürecinde hata yapma riskini en aza indirme şansı tanımaktadır.

Klinik beceri laboratuvarlarının en büyük avantajlarından biri, öğrencilerin gerçek bir hastaya zarar verme endişesi olmadan becerilerini geliştirebilmeleridir. Bu laboratuvarlar, klinik karar verme ve el becerilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir rol oynar. Bloomfield ve arkadaşları (2010), klinik beceri laboratuvarlarının, öğrencilerin öğrendiklerini güvenli bir ortamda pekiştirmelerine olanak sağladığını belirtmiştir. Bu ortamlar, sağlık profesyonelleri adaylarının pratik becerilerini geliştirmeleri, klinik güven kazanmaları ve stresle başa çıkmaları açısından faydalıdır.

Ayrıca, klinik beceri laboratuvarları, öğrencilerin takım çalışması, iş birliği ve iletişim gibi becerilerini geliştirmelerine de yardımcı olur. Atölyelerde yapılan grup çalışmaları, öğrencilerin multidisipliner bir ortamda birlikte çalışarak problem çözme becerilerini geliştirmelerine olanak tanımaktadır.

Klinik beceri atölyeleri, öğrencilerin aktif katılım gösterdiği, pratik uygulamaların yanı sıra vaka senaryolarının tartışıldığı, geri bildirim alarak öğrenme sürecini geliştirdikleri alanlardır. Bu atölyeler, genellikle belirli bir beceriyi veya klinik süreci öğretmek için yapılandırılmış olup, eğitmenlerin rehberliğinde gerçekleşir. Kneebone (2005), klinik beceri atölyelerinin, özellikle cerrahi ve prosedürel becerilerde öğrenme sürecini hızlandırdığını ve öğrencilere güven kazandırdığını vurgulamaktadır. Bu atölyeler, beceri öğretiminde daha fazla pratik yapma imkanı sunarak öğrenme sürecini bireyselleştirir ve öğrencilerin eksik yönlerini fark etmelerine olanak tanır.

Klinik beceri laboratuvarları aynı zamanda öğrencilerin beceri düzeylerinin değerlendirilmesinde de önemli bir rol oynar. Bu laboratuvarlarda, öğrencilerin belirli becerileri ne kadar doğru ve etkin bir şekilde uyguladıkları objektif olarak değerlendirilebilir. Nesnel Yapılandırılmış Klinik Sınav (Objective Structured Clinical Examination - OSCE) gibi değerlendirme yöntemleri, öğrencilerin hem bilgi hem de beceri düzeylerini ölçmek için kullanılır. Harden ve Gleeson (1979), OSCE'nin öğrencilerin klinik becerilerini nesnel olarak değerlendirmek için güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmiştir. Bu sınavlar, öğrencilere belirli bir klinik senaryoda uygulama yapma fırsatı sunar ve onların uygulama yetenekleri değerlendirilir.

Haptik Teknolojiler: Haptik teknolojiler, dokunsal geribildirim sağlayarak kullanıcıların bir nesneyle veya ortamla fiziksel olarak etkileşimde bulunmasını simüle eden sistemlerdir. Bu teknolojiler, sağlık eğitiminde özellikle cerrahi, klinik beceri eğitimi ve fiziksel tedavi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Haptik cihazlar sayesinde öğrenciler, gerçek hasta üzerinde çalışmadan önce simüle edilmiş bir ortamda ellerini kullanarak pratiğini geliştirme fırsatı bulurlar.

Haptik geri bildirim sistemleri, doku ve organların yapılarını hissettirme özelliği ile öğrencilerin gerçek bir ameliyat ortamını simüle etmelerine olanak tanımaktadır. Cerrahi eğitimlerde kullanılan bu teknolojiler, dokunsal becerileri geliştirmek için idealdir. Haptik cihazlar, cerrahların ameliyat tekniklerini öğrenmesi için güvenli bir ortam sağlamaktadır. Örneğin, sanal ortamda cerrahi kesim yapma, dokuları manipüle etme veya dikiş atma gibi uygulamalar, öğrencilerin motor becerilerini geliştirmelerine olanak tanır. Bu, özellikle laparoskopik cerrahi gibi minimal invaziv teknikler için faydalıdır (Srivastava ve ark., 2014).

Türkiye'de de cerrahi eğitimde haptik teknolojilerin etkisi üzerine yapılan sınırlı çalışmalar, bu araçların cerrahi becerilerde hassasiyet geliştirme konusunda etkili olduğunu göstermektedir (Akbaba ve Özbıçakçı, 2021). Öğrenciler, haptik cihazlar sayesinde enjeksiyon yapma, kan alma veya palpasyonla hastalık tanısı koyma gibi uygulamalarda el becerilerini geliştirebilirler. Örneğin, bir haptik cihazda damar yolu açma simülasyonu, öğrencilerin hasta üzerinde hata yapma riskini azaltır. Araştırmalar, bu tür simülasyonların öğrencilerin öz yeterliliklerini artırdığını göstermektedir (Basdogan ve ark., 2020).

Haptik cihazların öğrencilere gerçek hasta üzerinde uygulama yapmadan önce pratik yapma imkanı sunarak hasta güvenliğini artırma, fiziksel geribildirim sayesinde öğrenciler, farklı dokuların yapısını veya dirençlerini gerçekçi bir şekilde deneyimleyebilme, bir uygulamayı tekrar tekrar deneyimleyerek öğrenme süreçlerini optimize edebilme gibi avantajları bulunmaktadır (Coles ve ark., 2011).

Haptik cihazların ve simülasyon yazılımlarının maliyetleri, eğitim kurumları için önemli bir sınırlamadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu cihazlara erişim sınırlıdır. Eğiticiler ve öğrenciler, bu yeni teknolojileri etkin bir şekilde kullanmak için ek eğitim almalıdır.

2.3. Yapay Zeka (AI) Destekli Öğrenme Araçları

Teknolojinin eğitimde kullanılması, yenilikçi yaklaşımların en önemli bileşenlerinden biridir. Eğitimde teknoloji entegrasyonu, öğrencilere daha etkileşimli ve erişilebilir öğrenme deneyimleri sunmaktadır. Hattie (2009), eğitimde teknoloji kullanımının öğrencilerin öğrenme sonuçlarına olumlu etkileri olduğunu belirterek, teknolojik araçların doğru bir şekilde kullanıldı-

ğında öğrenme süreçlerini zenginleştirebileceğini vurgulamaktadır. Wang ve arkadaşları (2014), teknolojik araçların eğitimde entegrasyonunun, öğrencilerin motivasyonlarını artırdığını ve öğrenme süreçlerini daha ilgi çekici hale getirdiğini ifade etmektedir. Bu durum, öğrencilerin akademik başarılarını artırarak eğitim sonuçlarına olumlu bir katkı sağlamaktadır.

Yapay zeka, sağlık eğitiminde giderek daha fazla önem kazanan yenilikçi bir teknolojidir. Yapay zeka destekli öğrenme araçları, öğrencilere bireyselleştirilmiş eğitim, veri odaklı geri bildirim ve gelişmiş değerlendirme süreçleri sunarak eğitim sürecini zenginleştirir. AI destekli araçlar; sanal hasta simülasyonları, otomatik geri bildirim sistemleri, kişiselleştirilmiş öğrenme platformları ve büyük veri analitiği kullanımı gibi birçok uygulamayı içerir. ChatGPT ve benzeri yapay zeka destekli araçlar, öğrencilerin kritik kararlar ve klinik akıl yürütme yeteneklerini geliştirmelerine olanak tanır (Shah ve ark., 2023). Bu tür asistanlar, öğrencilerin hatalarını görmelerini ve üzerinde düşünmelerini sağlar.

1. Sanal Hasta Simülasyonları

Yapay zeka, sanal hasta simülasyonlarını daha etkileşimli ve gerçekçi hale getirir. Bu simülasyonlar, öğrencilere, karmaşık hasta vakalarını gerçek hastalar üzerinde uygulama yapmadan önce deneyimleme fırsatı sağlar. AI sayesinde sanal hastalar, öğrencilerin sorularına, davranışlarına ve uyguladıkları tedavilere göre gerçekçi tepkiler verebilir, böylece eğitim süreci daha etkili hale gelir. Stevens ve Hernandez (2019), yapay zeka destekli sanal hastaların öğrencilere karmaşık vaka senaryolarında eleştirel düşünme becerilerini geliştirme fırsatı sunduğunu ve bu simülasyonların gerçek hayatta karşılaşılabilecek durumlara benzerlik gösterdiğini vurgulamaktadır. Sanal hasta simülasyonları, öğrencilere tanı koyma, tedavi planı oluşturma ve iletişim becerilerini geliştirme konusunda pratik yapma imkanı sağlar. Cook ve Triola (2009), sanal hasta simülasyonlarının özellikle tıp öğrencilerinin karar verme becerilerini geliştirdiğini ve geleneksel öğretim yöntemlerine kıyasla daha kalıcı bir öğrenme sağladığını belirtmektedir. Yapay zeka ile desteklenen bu simülasyonlar, öğrencilere gerçek hayatta karşılaşabilecekleri vakaları güvenli bir ortamda tecrübe etme imkanı tanımaktadır.

2. Otomatik Geri Bildirim Sistemleri

AI destekli otomatik geri bildirim sistemleri, öğrencilerin öğrenme süreçlerine anında geri bildirim sağlayarak bilgi eksikliklerini tespit etmelerine ve geliştirmelerine yardımcı olur. Özellikle klinik beceri değerlendirmelerinde, yapay zeka destekli sistemler öğrencilerin güçlü ve zayıf yönlerini belirleyerek kişiselleştirilmiş geri bildirim sunabilir. Liaw ve arkadaşları (2017), AI destekli geri bildirim sistemlerinin öğrencilerin hatalarını hızlı bir şekilde fark etmelerine ve bu hataları düzeltme konusunda daha etkili bir öğrenme sağlamalarına yardımcı olduğunu belirtmektedir. Yapay zeka, öğrencilerin her adımda doğru

beceriyi geliştirmelerini sağlamak için özelleştirilmiş rehberlik sunabilir. Chen ve arkadaşları (2020), yapay zeka destekli geri bildirim sistemlerinin öğrencilere objektif ve anlık geri bildirim sağladığını, bu sayede öğrenme sürecinin daha etkin ve verimli hale geldiğini vurgular. AI destekli sistemler, geleneksel değerlendirme yöntemlerinden farklı olarak öğrencilerin performanslarını anında analiz eder ve gerekli iyileştirmeleri önermektedir.

3. Kişiselleştirilmiş Öğrenme Platformları

AI destekli kişiselleştirilmiş öğrenme platformları, öğrenciye özel ders içerikleri, öğrenme hızı ve çalışma materyalleri sunarak bireysel öğrenme sürecini destekler. Yapay zeka, öğrencilerin öğrenme tarzlarını ve bilgi düzeylerini analiz ederek, ihtiyaç duydukları konulara odaklanmalarını sağlamaktadır. Wartman ve Combs (2018), yapay zeka destekli kişiselleştirilmiş öğrenme platformlarının öğrencilerin bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanmış içerikler sunarak öğrenme sürecini daha etkili ve hedef odaklı hale getirdiğini belirtmektedir. Bu platformlar, öğrencinin güçlü ve zayıf yönlerini tespit ederek, onların eksikliklerini giderme yolunda uygun materyalleri sunabilir. Schwartz ve Hartman (2007), kişiselleştirilmiş öğrenme platformlarının öğrencilerin kendi hızlarında ve tercih ettikleri yöntemlerle öğrenmelerine olanak tanıdığını ve bu yaklaşımın öğrenci memnuniyetini artırdığını ifade etmektedir. Yapay zeka, öğrencilere özgün ders içerikleri sunarak, onların eğitimden maksimum verim almalarını sağlamaktadır. Kellman ve Krasne (2018) kişiselleştirilmiş öğrenme sistemlerinin öğrencinin öğrenme süresini %20 oranında azalttığını ve bilginin kalıcılığını artırdığını belirtmiştir.

E-portfolyolar, öğrencilerin kişisel klinik deneyimlerini, vaka çalışmalarını ve performanslarını kaydettikleri dijital araçlardır. Öz değerlendirme ve öğretim üyelerinden alınan geri bildirimle öğrenci sürekli gelişim gösterebilir. E-portfolyolar öğrencilerin öğrenme sürecini kaydetmesine, öz değerlendirme yapmasına ve mentörlerinden geri bildirim almasına imkan sağlamaktadır. Öğrenciler kliniklerde vaka analizlerini ve hasta görüşmelerini portföylerine ekleyerek akademik ilerlemelerini takip edebilmektedir. Yapılan bir çalışmada e-portfolyoların öğrencilerin öz farkındalığını geliştirdiği ve sürekli geri bildirimle performanslarını %30 oranında artırdığı bulunmuştur (George ve ark., 2019).

4. Büyük Veri Analitiği ve Öğrenci Performansı İzleme

Büyük veri analitiği, öğrencilerin klinik bilgi düzeylerini belirleyip onlara özel geri bildirim sunarak kişiselleştirilmiş öğrenme sağlar (Yang ve ark., 2022). Yapay zeka, büyük veri analitiği kullanarak öğrencilerin performanslarını izlemekte ve değerlendirme süreçlerini desteklemektedir. Öğrencilerin eğitim sürecinde bıraktıkları veriler, AI sistemleri tarafından analiz edilerek, hangi alanlarda eksik kaldıkları ve ne tür yardıma ihtiyaç duydukları belirlenebilir. Bu veri odaklı yaklaşım, öğrenci başarısını artırma konusunda önemli

katkılar sağlamaktadır. Johnson ve arkadaşları (2018), büyük veri analitiğinin eğitimde yapay zeka kullanımıyla birleşerek öğrencilere yönelik daha etkili eğitim programları geliştirilmesine katkı sağladığını belirtmektedir. Bu analizler sayesinde, öğrencilerin hangi alanlarda eksik kaldıkları hızlı bir şekilde belirlenip öğrenme sürecine uygun müdahaleler yapılabilir. Topol (2019), büyük veri analizinin öğrencilerin eğitim sürecindeki başarı oranlarını artırmak için önemli bir araç olduğunu ifade eder. AI destekli büyük veri analitiği, öğrenci performansını izleme ve değerlendirme süreçlerinde objektif verilere dayalı kararlar alınmasını sağlar.

Yapay zeka destekli öğrenme araçları, öğrencilerin eğitim süreçlerinde bireyselleştirilmiş bir deneyim yaşamalarına olanak tanır ve onları ihtiyaç duydukları alanlarda destekler. AI destekli araçlar, öğrencilere anlık geri bildirim sağlayarak öğrenme süreçlerini hızlandırır ve onların özgüven kazanmalarını sağlar. Bu araçlar, aynı zamanda sağlık eğitiminde kullanılan geleneksel yöntemlerin ötesine geçerek, öğrenme süreçlerini daha erişilebilir ve etkili hale getirir.

2.4. Uzaktan Eğitim ve Teletıp Uygulamaları

Uzaktan eğitim ve teletıp uygulamaları, sağlık hizmetleri sunumu ve sağlık eğitimi alanında önemli bir dönüşüm sağlamaktadır. Özellikle COVID-19 pandemisi ile bu uygulamalar, sağlık profesyonellerinin eğitiminde ve hastaların sağlık hizmetlerine erişiminde kritik bir rol oynamıştır.

Uzaktan eğitim, coğrafi olarak farklı yerlerde bulunan öğrencilere eğitim imkanı sağlayan bir öğretim yöntemidir. Bu yöntem, dijital platformlar aracılığıyla içerik sunumu, etkileşimli dersler ve değerlendirme süreçlerini içermektedir. Anderson (2008), uzaktan eğitimin, öğrencilere daha esnek bir öğrenme ortamı sunduğunu ve bu sayede daha geniş bir kitleye ulaşma imkanı tanıdığını belirtmektedir. Sağlık eğitiminde, uzaktan eğitim, tıp fakülteleri ve sağlık okulları için derslerin erişilebilirliğini artırmakta ve giderek artan öğrenci sayıları için etkin bir öğretim yolu göstermektedir. Bates ve Galloway (2012), uzaktan eğitimin, öğrencilerin kendi hızlarında öğrenmelerine olanak tanıyarak, bireysel öğrenme stillerine uygun içerik sunma konusunda büyük bir avantaj sağladığını ifade eder. Bu durum, özellikle çeşitli eğitim geçmişlerine sahip öğrenciler için önemlidir.

Teletıp, sağlık hizmetlerinin uzaktan sunumunu sağlayan bir sistemdir. Hastalar, sağlık profesyonelleriyle video konferans, telefon veya diğer dijital araçlar aracılığıyla iletişim kurarak, gerekli sağlık hizmetlerine erişim sağlarlar. Teletıp, özellikle kırsal ve ulaşılması zor bölgelerde yaşayan hastalar için kritik bir hizmettir. Wootton (2012), teletıp uygulamalarının, hastaların sağlık hizmetlerine erişimini kolaylaştırdığını ve sağlık profesyonellerinin, uzaktan tanı koyma ve tedavi süreçlerini etkin bir şekilde yürütmelerini sağladığını belirtmektedir. Teletıp, hasta ziyaretlerinin sayısını azaltarak, sağlık sistemin-

deki yoğunluğu azaltma potansiyeline sahiptir. Kichloo ve arkadaşları (2020), teletıp uygulamalarının, COVID-19 pandemisi sırasında hastaların ve sağlık profesyonellerinin güvenliğini sağlamak adına kritik bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Pandemi sürecinde, birçok sağlık kuruluşu teletıp uygulamalarına hızla geçiş yapmış ve bu süreçteki deneyimler, teletıp hizmetlerinin etkinliğini göstermiştir.

Uzaktan eğitim ve teletıp uygulamaları, sağlık eğitimi sürecini zenginleştirmek için entegre bir şekilde kullanılabilir. Özellikle öğrenci ve eğitimciler arasında etkili bir iletişim sağlanması, uzaktan eğitim sürecinin başarısını artırabilir. Bansal ve arkadaşları (2020), uzaktan eğitimde kullanılan teletıp uygulamalarının, öğrencilerin hasta etkileşimlerini gözlemlemeleri ve deneyimlemeleri için fırsatlar sunduğunu ifade etmektedir. Bu durum, öğrencilerin klinik becerilerini geliştirmeleri ve hasta odaklı yaklaşımlarını pekiştirmeleri açısından önemli bir katkı sağlar. Mason ve arkadaşları (2016), uzaktan eğitim ve teletıp uygulamalarının birlikte kullanıldığında, sağlık eğitiminde yüksek kaliteli öğrenme deneyimleri sağladığını belirtmektedir. Bu entegrasyon, öğrencilerin gerçek zamanlı olarak hasta durumları üzerinde çalışabilmelerine ve bu durumlar hakkında tartışmalar yapabilmelerine olanak tanır.

Uzaktan eğitim ve teletıp uygulamaları, sağlık eğitimine birçok açıdan katkıda bulunmaktadır. Uzaktan eğitim, coğrafi sınırlamaları ortadan kaldırarak daha fazla öğrenciye eğitim imkanı sunar. Teletıp uygulamaları ise, sağlık hizmetlerine erişimi artırarak sağlık eşitsizliklerini azaltma potansiyeline sahiptir. Uzaktan eğitim, öğrencilerin kendi hızlarında öğrenmelerine olanak tanırken, teletıp uygulamaları, sağlık profesyonellerinin daha esnek bir şekilde hasta takibi yapmalarına imkan tanır. Uzaktan eğitim ve teletıp uygulamaları, öğrencilere zenginleştirilmiş öğrenme deneyimleri sunar. Öğrenciler, sanal hasta simülasyonları ve video konferanslar aracılığıyla gerçek dünya deneyimlerine yakın bir ortamda eğitim alabilirler.

2.5. Disiplinler Arası Eğitim

Takım Çalışmasına Dayalı öğrenme öğrencilerin gerçek klinik ortamlarda farklı disiplinlerden sağlık çalışanlarıyla işbirliği yapmasını amaçlamaktadır. Disiplinler arası eğitim hasta bakım sonuçlarını olumlu yönde etkileyerek ve öğrencilerin empati yeteneklerini artırmaktadır. Takım Çalışmasına dayalı öğrenme öğrencilerin klinik problem çözmesi, akıl yürütmesi, soru sorma ve tartışma etkinlikleri de dahil olmak üzere kişilerarası etkileşimi artırmaktadır (Altıntaş ve Alimoğlu, 2016).

İşbirlikli eğitim yaklaşımı hasta merkezli bakım modelinde uygun bir şekilde ekip çalışmasını desteklemektedir. Örneğin, vaka tartışması toplantılarında multidisipliner yaklaşım etkili bir yöntemdir. Bir meta analiz çalışmasında işbirlikli eğitimin yaklaşımının sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimi geliştirdiği belirtilmiştir (Thistlethwaite, 2016). İşbirlikli öğrenme, öğrencile-

rin grup halinde çalışarak birlikte öğrenmelerini sağlayan bir yaklaşımdır. Bu yöntem, sosyal etkileşimi teşvik ederken, öğrencilerin birbirlerinden öğrenmelerine olanak tanımaktadır. Johnson ve Johnson (1989), işbirlikçi öğrenmenin öğrencilerin sosyal becerilerini geliştirdiğini ve akademik başarılarını artırdığını ifade etmektedir. Araştırmaları, işbirlikli öğrenmenin öğrenme ortamında olumlu bir etki yarattığını göstermektedir. Gokhale (1995), işbirlikli öğrenme yöntemlerinin, öğrencilerin bilgi ve becerilerini geliştirme konusunda daha etkili olduğunu vurgulamaktadır. Bu yaklaşım, öğrencilerin eleştirel düşünme ve problem çözme yeteneklerini artırarak, eğitim sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir.

3. Klinik Eğitimde Yenilikçi Yaklaşımları Kullanımının Zorlukları ve Sınırlılıkları

Sağlık eğitiminde olumlu yönleri vurgulanan birçok eğitim yaklaşımının yanı sıra bu eğitim yaklaşımlarını uygulamak için birtakım zorluklar ve sınırlılıklarla karşılaşılmaktadır. Eğitimde yenilikçi yaklaşımlar, öğrenci öğrenme süreçlerini iyileştirme potansiyeline sahip olsa da, uygulamada çeşitli zorluklar ve sınırlılıklarla karşılaşılmaktadır. Bu zorluklar, öğretim yöntemlerinin etkinliğini azaltabilir ve eğitim sürecini olumsuz etkileyebilir.

Yenilikçi yaklaşımların benimsenmesindeki en büyük engellerden biri, öğretim üyelerinin geleneksel öğretim yöntemlerine bağlılıklarıdır. Yeni teknikler ve yöntemler konusunda yeterli bilgiye sahip olmayan öğretim üyeleri, bu değişimlere karşı direnç gösterebilir. Kirkpatrick ve Kirkpatrick (2006), öğretim üyelerinin yenilikçi yaklaşımları benimsemekte yaşadığı direncin, mevcut eğitim kültürü ve geleneksel yaklaşımlara olan bağlılıktan kaynaklandığını belirtmektedir. Bu direnç, yenilikçi yaklaşımların uygulanabilirliğini sınırlayabilir. Bunun yanı sıra teknolojinin entegrasyonu, eğitmenlerin de teknolojiyi kullanma becerilerini geliştirmesini gerektirir. Eğitimcilerin dijital okuryazarlık ve teknolojik yeterlik seviyelerinin geliştirilmesi, bu yenilikçi yöntemlerin etkinliği açısından önemlidir (Kneebone, 2005).

Yenilikçi eğitim yaklaşımları genellikle teknolojiye dayanmaktadır. Ancak, bazı eğitim kurumlarında teknolojiye erişim yetersiz olabilir veya teknik altyapı eksiklikleri bulunabilir. Hanna ve arkadaşları (2000), özellikle düşük gelirli bölgelerde bulunan okulların, teknolojiye erişim konusunda zorluklar yaşadığını ifade etmektedir. Bu durum, yenilikçi yaklaşımların uygulanmasını kısıtlayarak, öğrenci öğrenme deneyimlerini olumsuz yönde etkileyebilir. Simülatörler ve VR/AR cihazları gibi ileri teknolojilerin maliyeti, eğitim kurumları için bir zorluk oluşturmaktadır. Bu araçların yaygınlaştırılması için uygun bütçeleme ve kaynak planlamasına ihtiyaç bulunmaktadır (Guze, 2015). Yapay zeka ve dijital veri yönetimi sırasında hasta gizliliği ve veri güvenliği gibi konular büyük önem taşımaktadır. Bu konular üzerinde dikkatli bir şekilde durulmalıdır (Price ve ark., 2022).

Yenilikçi yaklaşımlar, öğrencilerin daha aktif bir şekilde öğrenmelerini gerektirir. Ancak, bazı öğrenciler geleneksel öğrenme biçimlerine alışkın olabilir ve yeni yaklaşımlara uyum sağlamakta zorlanabilir. Lichtenstein ve Dwyer (2009), öğrencilerin yenilikçi öğrenme yöntemlerine adaptasyon sürecinin, motivasyon eksikliği ve öğrenme kaygısıyla etkilenebileceğini vurgulamaktadır. Bu durum, yenilikçi yaklaşımların etkinliğini azaltabilir.

Yenilikçi yaklaşımların uygulanması, öğrencilerin başarılarını değerlendirme konusunda yeni yöntemler gerektirebilir. Geleneksel değerlendirme yöntemleri, yenilikçi yaklaşımların sunduğu öğrenme deneyimlerini tam olarak ölçemeyebilir. Hughes (2012), yenilikçi öğrenme ortamlarının değerlendirilmesinde karşılaşılan en büyük zorluklardan birinin, öğrencilerin öğrenme süreçlerini ölçme yöntemlerinin yetersizliği olduğunu ifade etmektedir. Bu durum, yenilikçi yaklaşımların başarısını değerlendirmeyi zorlaştırabilir.

Yenilikçi yaklaşımların uygulanması genellikle daha fazla zaman ve kaynak gerektirebilir. Öğretim üyeleri, yenilikçi yöntemleri tasarlamak ve uygulamak için ek zaman harcamak zorunda kalabilirler. Liu ve arkadaşları (2016), öğretim üyelerinin yenilikçi yöntemlere zaman ayırma konusunda zorlandığını ve bu durumun eğitim kalitesini olumsuz etkilediğini vurgulamaktadır. Zaman yönetimi sorunları, yenilikçi yaklaşımların etkinliğini sınırlayabilir.

4. Klinik Eğitimde Yenilikçi Yaklaşımlarım Gelecek Perspektifleri ve Sonuç

Yenilikçi yaklaşımlar, eğitim sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu yaklaşımlar, öğrencilerin öğrenme süreçlerine daha aktif katılımlarını sağlarken, eleştirel düşünme, problem çözme ve işbirliği becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Sonuç olarak, eğitimde yenilikçi yaklaşımların benimsenmesi, öğrencilerin akademik başarılarını artırmakla kalmaz, aynı zamanda onların gelecekteki profesyonel yaşamlarında da önemli bir temel oluşturmaktadır.

Eğitim teknolojilerinin hızla gelişmesiyle birlikte, sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) uygulamaları sağlık eğitiminde daha fazla kullanılacaktır. Bu teknolojiler, öğrencilerin karmaşık klinik senaryoları deneyimlemelerini sağlayacak ve öğrenme süreçlerini daha etkili hale getirecektir.

Yapay zeka destekli öğrenme araçları ve veri analitiği, öğrenci performansını izlemek ve öğrenme süreçlerini kişiselleştirmek için kullanılacaktır. Bu sayede, eğitimciler öğrencilerin ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş öğrenme deneyimleri sunabileceklerdir.

Pandemi süreci, uzaktan eğitim uygulamalarının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Gelecekte, hibrit eğitim modellerinin benimsenmesiyle birlikte, yüz yüze eğitim ile çevrimiçi öğrenmenin entegrasyonu artacaktır. Bu durum, öğrencilerin esnek öğrenme imkanlarına erişimini artıracaktır.

Sağlık eğitiminde, farklı disiplinlerin bir araya gelerek birlikte öğrenme ve uygulama yapma imkanı artacaktır. Çok disiplinli yaklaşımlar, öğrencilerin farklı bakış açıları geliştirmelerine ve daha kapsamlı bir anlayış kazanmalarına olanak tanıyacaktır.

Simülasyon ve AI tabanlı yöntemlerin, sağlık öğrencilerinin pratik yaparak gerçek hasta deneyimi kazanmadan önce kritik becerileri öğrenmelerine olanak tanıdığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Issenberg ve ark., 2005). Özellikle bireyselleştirilmiş eğitim ve VR/AR gibi teknolojilerin etkilerini ölçen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Klinik ortamları modelleyen yenilikçi araçların maliyet, erişilebilirlik ve sürdürülebilirlik açısından değerlendirilmesi, gelecekte sağlık eğitiminde etkili çözümler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (Cook ve ark., 2012).

Yenilikçi yaklaşımlar, sağlık eğitiminde öğrenme deneyimlerini zenginleştirmekte ve öğrencilerin mesleki yeterliliklerini artırmaktadır. Özellikle simülasyon tabanlı öğrenme, problem tabanlı öğrenme ve işbirlikli öğrenme gibi yöntemler, öğrencilerin teorik bilgiyi pratiğe dökme becerilerini geliştirmektedir. Issenberg ve arkadaşları (2005), simülasyon tabanlı öğrenmenin, sağlık alanındaki öğrencilerin klinik becerilerini geliştirme üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır. Öğrenciler, simüle edilmiş senaryolar aracılığıyla güvenli bir ortamda pratik yaparak, gerçek klinik ortamlara daha iyi hazırlanmaktadır. Savery ve Duffy (1996), problem tabanlı öğrenmenin, öğrencilerin eleştirel düşünme ve problem çözme becerilerini artırma konusundaki etkisini incelemiş ve probleme dayalı öğrenme uygulamalarının öğrencilerin öğrenme sonuçlarını olumlu yönde etkilediğini bulmuştur.

Yenilikçi yaklaşımlar, gelecekte sağlık eğitiminde önemli bir rol oynamaya devam edecek ve öğrencilerin kariyerlerine olumlu katkılar sağlayacaktır. Eğitim politikalarının, öğretim yöntemlerinin ve değerlendirme sistemlerinin yenilikçi yaklaşımlarla uyumlu hale getirilmesi, sağlık eğitiminde sürdürülebilir bir gelişim sağlayacaktır. Yenilikçi yaklaşımlar, sağlık eğitiminde öğrenme süreçlerini önemli ölçüde dönüştürme potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşımlar, öğrencilerin daha etkileşimli, uygulamalı ve katılımcı bir eğitim deneyimi yaşamalarını sağlarken, mesleki becerilerini geliştirmeye de katkıda bulunmaktadır. Ancak, bu süreçte karşılaşılan zorluklar ve sınırlamalar, yenilikçi yaklaşımların etkinliğini azaltabilir. Sonuç olarak, eğitimcilerin bu yaklaşımları benimsemesi ve geliştirmesi, sağlık eğitiminde kaliteyi artırma açısından kritik bir öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

Akbaba, M., & Özbıçakçı, Ş. (2021). Türkiye'de sağlık eğitiminde simülasyon kullanımı. *Eğitim ve Simülasyon Araştırmaları Dergisi, 1*(1), 1–15.

Altıntaş, L., & Alimoğlu, M. K. (2016). Takım çalışmasına dayalı öğrenme. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Education-Special Topics, 1*(1), 33–40.

Anderson, T. (2008). *The theory and practice of online learning.* Athabasca University Press.

Bansal, P., Shukla, V., & Kalra, M. (2020). Telemedicine in the era of COVID-19: The role of online education and training. *Journal of Education and Health Promotion, 9*, 221. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_647_20

Barrows, H. S. (1993). An overview of the uses of standardized patients for teaching and evaluating clinical skills. *Academic Medicine, 68*(6), 443–451. https://doi.org/10.1097/00001888-199306000-00002

Basdogan, C., De, S., & Kim, J. (2020). The role of haptic feedback in medical training simulations. *Medical & Biological Engineering & Computing, 58*(3), 235–247. https://doi.org/10.1007/s11517-019-02074-1

Bates, A. W., & Galloway, M. (2012). *Effective teaching with technology in higher education.* Routledge.

Bloomfield, J. G., Roberts, J. D., & While, A. E. (2010). The effect of computer-assisted learning versus conventional teaching methods on the acquisition and retention of handwashing theory and skills in pre-qualification student nurses: A randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies, 47*(3), 287–294. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.08.003

Bradley, P. (2006). The history of simulation in medical education and possible future directions. *Medical Education, 40*(3), 254–262. https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2006.02394.x

Cant, R. P., & Cooper, S. J. (2010). Simulation-based learning in nurse education: Systematic review. *Journal of Advanced Nursing, 66*(1), 3–15.

Chen, L., Chen, P., & Lin, Z. (2020). Artificial intelligence in education: A review. *Computers and Education: Artificial Intelligence, 1*, 100002. https://doi.org/10.1016/j.caeai.2020.100002

Cleland, J. A., Abe, K., & Rethans, J. J. (2009). The use of simulated patients in medical education: AMEE Guide No 42. *Medical Teacher, 31*(6), 477–486. https://doi.org/10.1080/01421590903002821

Coles, T. R., Meglan, D., & John, N. W. (2011). Haptic interfaces in medical simulation. *Studies in Health Technology and Informatics, 163*, 99–107. https://doi.org/10.3233/978-1-60750-706-2-99

Cook, D. A., & Triola, M. M. (2009). Virtual patients: A critical literature review and proposed next steps. *Medical Education, 43*(4), 303–311. https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2008.03286.x

Cook, D. A., Hatala, R., Brydges, R., Zendejas, B., Szostek, J. H., Wang, A. T., ... & Hamstra, S. J. (2012). Technology-enhanced simulation for health professions education: A systematic review and meta-analysis. *JAMA, 306*(9), 978–988. https://doi.org/10.1001/jama.2012.7276

Forsberg, E., Georg, C., Ziegert, K., & Fors, U. (2018). Virtual reality in healthcare education: Development of a taxonomy to support design and evaluation. *Journal of Medical Internet Research, 20*(4), e10331. https://doi.org/10.2196/10331

Gaba, D. M. (2004). The future vision of simulation in health care. *Quality and Safety in Health Care, 13*(suppl 1), i2–i10.

George, P., Dumenco, L., Doyle, R., & Dollase, R. (2019). E-portfolios in medical education: Developing a model for reflective practice and critical thinking. *Academic Medicine, 94*(6), 833–837. https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000002557

Gokhale, A. A. (1995). Collaborative learning enhances critical thinking. *Journal of Technology Education, 7*(1), 22–30. https://doi.org/10.21061/jte.v7i1.a.3

Guze, P. A. (2015). Using technology to meet the challenges of medical education. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association, 126,* 260–270.

Harden, R. M., & Gleeson, F. A. (1979). Assessment of clinical competence using an objective structured clinical examination (OSCE). *Medical Education, 13*(1), 41–54. https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.1979.tb00918.x

Hattie, J. (2009). *Visible learning: A synthesis of over 800 meta-analyses relating to achievement.* Routledge.

Hughes, G. (2012). Assessment and learning in the contemporary university. *Assessment & Evaluation in Higher Education, 37*(1), 1–3. https://doi.org/10.1080/02602938.2011.594237

Issenberg, S. B., McGaghie, W. C., Petrusa, E. R., Gordon, D. L., & Scalese, R. J. (2005). Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: A BEME systematic review. *Medical Teacher, 27*(1), 10–28.

Johnson, D. W., & Johnson, R. T. (1989). *Cooperation and competition: Theory and research.* Interaction Book Company.

Johnson, N., Adams Becker, S., Estrada, V., & Freeman, A. (2018). *Horizon report: 2018 higher education edition.* Educause.

Kellman, P. J., & Krasne, S. (2018). Perceptual and adaptive learning technologies in medical education. *Medical Teacher, 40*(8), 797–802. https://doi.org/10.1080/0142159X.2018.1489046

Kichloo, A., Albosta, M., & Dettmer, M. (2020). Telemedicine in the era of COVID-19: The new normal. *Journal of Medical Internet Research, 22*(8), e19744. https://doi.org/10.2196/19744

Kirkpatrick, D. L., & Kirkpatrick, J. D. (2006). *Evaluating training programs: The four levels.* Berrett-Koehler Publishers.

Kneebone, R. (2005). Evaluating clinical simulations for learning procedural skills: A theory-based approach. *Academic Medicine, 80*(6), 549–553. https://doi.org/10.1097/00001888-200506000-00006

Kohn, L. T., Corrigan, J. M., & Donaldson, M. S. (2000). *To err is human: Building a safer health system.*

Lateef, F. (2010). Simulation-based learning: Just like the real thing. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock, 3*(4), 348. https://doi.org/10.4103/0974-2700.70743

Liaw, S. Y., Wong, L. F., Chan, S. W., Ho, J. T., Mordiffi, S. Z., & Ang, S. B. (2017). Designing and evaluating an interactive multimedia Web-based simulation for developing nurses' competencies in acute nursing care: Randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research, 19*(1), e59. https://doi.org/10.2196/jmir.6816

Lichtenstein, A., & Dwyer, C. (2009). Active learning: A practical guide for college instructors. *Teaching in Higher Education, 14*(1), 1–12. https://doi.org/10.1080/13562510802506924

Liu, Y., Li, X., & Wang, Z. (2016). The impact of teaching methods on students' learning outcomes. *Educational Research and Reviews, 11*(3), 67–74. https://doi.org/10.5897/ERR2015.2576

Mason, S. J., Reavley, N. J., & Jorm, A. F. (2016). The role of telehealth in the education and training of health professionals. *Medical Education, 50*(10), 982–983. https://doi.org/10.1111/medu.13051

McGaghie, W. C., Issenberg, S. B., Cohen, E. R., Barsuk, J. H., & Wayne, D. B. (2011). Does simulation-based medical education with deliberate practice yield better results than traditional clinical education? A meta-analytic comparative review of the evidence. *Academic Medicine, 86*(6), 706–711.

Moro, C., Štromberga, Z., Raikos, A., & Stirling, A. (2017). The effectiveness of virtual and augmented reality in health sciences and medical anatomy. *Anatomical Sciences Education, 10*(6), 549–559. https://doi.org/10.1002/ase.1696

Norcini, J. J., & Burch, V. (2003). Workplace-based assessment as an educational tool: Guide No. 31. *Medical Teacher, 25*(6), 647–654. https://doi.org/10.1080/0142159032000150513

Okuda, Y., Bryson, E. O., DeMaria, S., Jacobson, L., Quinones, J., Shen, B., & Levine, A. I. (2009). The utility of simulation in medical education: What is the evidence? *Mount Sinai Journal of Medicine, 76*(4), 330–343. https://doi.org/10.1002/msj.20127

Pantelidis, P., Chalhoub, J., Papagiouvanni, I., Paparoidamis, G., & Daskalakis, K. (2018). Virtual and augmented reality in medical education. *Surgical and Radiologic Anatomy, 40,* 431–437. https://doi.org/10.1007/s00276-018-1960-1

Price, W. N., Gerke, S., & Cohen, I. G. (2022). Potential liability for physicians using artificial intelligence. *JAMA, 327*(9), 877–878. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0740

Savery, J. R., & Duffy, T. M. (1996). Problem-based learning: An instructional model and its constructivist framework. In *Emerging perspectives on learning, teaching, and technology.*

Schwartz, D. L., & Hartman, K. (2007). It is not television anymore: Designing digital video for learning and assessment. In *International handbook of information technology in primary and secondary education* (pp. 1081–1099).

Shah, S., Ostvar, S., & Chathampally, Y. (2023). ChatGPT as a clinical decision-making support tool: A pilot assessment of its utility in healthcare. *Journal of Medical Internet Research, 25,* e41159. https://doi.org/10.2196/41159

Srivastava, S., Patil, N. G., & Sharma, A. (2014). Role of haptic technology in simulation-based medical training. *Journal of Surgical Education, 71*(1), 48–52. https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2013.07.009

Stevens, S. M., & Hernandez, C. (2019). AI and medical education: The future is now. *Medical Education Online, 24*(1), 1630939. https://doi.org/10.1080/10872981.2019.1630939

Şahan, D., & Gezen, N. (2021). Hemşirelik öğrencilerinin fizik muayeneye yönelik deneyimleri: Nitel bir çalışma. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi, 12*(1), 108–117.

Thistlethwaite, J. E. (2016). Interprofessional education: Implications and development in medical curricula. *Medical Teacher, 38*(7), 754–766. https://doi.org/10.3109/0142159X.2015.1073246

Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine, 25*(1), 44–56. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7

Triola, M. M., Huwendiek, S., Levinson, A. J., & Cook, D. A. (2006). New directions in e-learning research in health professions education: Report of two symposia. *Medical Teacher, 28*(3), e14–e22.

Wang, F., Wang, Y., & Wang, J. (2014). The effects of technology on student engagement in higher education: A meta-analysis. *International Review of Research in Open and Distributed Learning, 15*(3), 1–29. https://doi.org/10.19173/irrodl.v15i3.1852

Wartman, S. A., & Combs, C. D. (2018). Reimagining medical education in the age of AI. *Academic Medicine, 93*(8), 1105–1107. https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000002164

Wootton, R. (2012). Telemedicine: A practical guide for medical practitioners and health care researchers. *Journal of Telemedicine and Telecare, 18*(1), 1–4. https://doi.org/10.1258/jtt.2011.110901

Yang, Y., Zhang, W., & Guo, Y. (2022). Big data and artificial intelligence in healthcare: The roadmap to personalized medicine. *Nature Medicine, 28*(1), 59–65.

BÖLÜM 11

POSTÜRÜN PELVİK TABAN DİSFONKSİYONLARINDAKİ ROLÜ

Pınar YAŞAR[1],
Zeliha BAŞKURT[2]

1 Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, **Pınar Yaşar:** https://orcid.org/0000-0002-6671-0238
2 Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, **Zeliha Başkurt:** https://orcid.org/0000-0001-7488-9242

Giriş:

Postür vücudun uzaydaki konumunu ifade etmektedir ve vücut parçalarının birbirleriyle ve çevreyle ilişkili olarak hizalanması olarak tanımlanmaktadır(Zavalishina et al., 2021). Nöromüsküler sistem, psikolojik özellikler, yumuşak doku elastisitesi ve kemik yapıların fonksiyonel özellikleri bir bütün halinde postürün bileşenlerini oluşturmaktadır (Zavalishina et al., 2021). Herhangi bir vücut segmentinde görülen asimetrik durumlar postüral değişikliklere neden olmaktadır (Martins Reis et al., 2021). Bu değişikliklerin önlenmesi için postürün korunmasında rol oynayan boyun, omuzlar ve pelvik kuşak kasları gibi yapılarda aşırı yüklenme görülür ve miyofasyal bozukluklar meydana gelir(Martins Reis et al., 2021). Çevresel etmenler ve yaşam şeklinin bel-kalça postüründe değişime neden olmasıyla pelvik bölge kaslarının uzunluk-gerim oranında değişeceği bilinmektedir(Zhoolideh et al., 2021). Ayrıca omuz ve baş pozisyonu değişimlerinin de pelvik taban kas disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Zhoolideh et al., 2021). Bu bölümde farklı vücut segmentlerinde meydana gelen postüral değişimlerin pelvik taban kas fonksiyonundaki rolü ele alınmıştır.

Omurga Postürü ve Pelvik Taban

Baş postürü:

Uzayan süreler ve tekrarlı hareketler sonucunda kranio-vertebral açının azalmasıyla birlikte servikal fleksiyon oluşumu başın önde duruşuna yol açarak postürün değişmesine neden olmaktadır. Baş ve boyun bölgesi aracılığı ile oluşturulan postüral refleksler ile pozisyon duyusunun algılanması ve nörolojik regülasyon sağlanmaktadır. Bu reflekslerden bir tanesi pelvo-oküler reflekstir. Pelvo-okuler refleks, vücut bölgesini baş pozisyonuna ve beklenen görsel ipuçlarına yanıt olarak yönlendirmek için pelvik kuşak ve alt kısmın nöromotor tepkisini kontrol eder(Elabd & Elabd, 2021). Eğer baş nötrale göre çok önde ise, pelvis de ağırlık merkezini dengelemek için anteriora doğru tilt yapmaktadır.

Baş postürü ve kraniovertebral açı değişimleri incelendiğinde; omuz ve baş pozisyonu değişimlerinin pelvik taban kas disfonksiyonu (PTD) ile doğrudan ilişkisi tespit edilememiştir. Ancak spinal dizilimin etkilenmesi sonucu dolaylı yoldan pelvik taban kas (PTK) aktivasyonunda değişime yol açabileceği bildirilmiştir (Zhoolideh et al., 2021).

Baş postürü ile ilişkili şekilde omuz postüründe de değişiklik meydana gelmektedir. Servikal lordozun azalması sonucu baş anteriora doğru yer değiştirerek "baş önde postür (forward head posture)" görülmektedir. Bu değişim omuzlarda da protrüzyona neden olmaktadır. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında kronik pelvik ağrısı olanlarda omuz protrüzyonunun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Zhoolideh et al., 2017). Omuz postüründeki değişim

primer olarak PTK fonksiyonu ile ilişkili olmasa da PTK'da aşırı yüklenmeye neden olabileceğini söylemek mümkündür.

Omurga:

Spinal eğriliklerdeki değişikliklerin pelvik taban disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur(Toprak Çelenay & Kaya, 2017; Zhoolideh et al., 2017). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında pelvik organ prolapsusu veya stres üriner inkontinansı olan kadınların daha yüksek torakal açıya sahip olduğu tespit edilirken lomber lordoz eğriliğinin değişimi tartışmalı bulunmuştur(Toprak Çelenay & Kaya, 2017; Zhoolideh et al., 2017). Stres üriner inkontinansı olan kadınlarda lomber açıyla birlikte sakral açının da arttığı tespit edilmiştir (Toprak Çelenay & Kaya, 2017). Ancak 2016 yılında yapılan bir çalışmada spinal eğrilikler ve PTD arasında herhangi bir ilişki olmadığı da bildirilmiştir(Meyer et al., 2016).

Lomber lordozun azalması, karın içi basıncı artıran, pelvik taban yapılarının sıkışmasına yol açan, pelvik çevresindeki yumuşak dokularda bazı değişikliklere yol açabilen ve pelvik dizilim bozukluğuna neden olan faktörlerden biridir(Zhoolideh et al., 2021). Oturma pozisyonunda oluşan lomber lordoz PTK aktivitesini değiştirebilmektedir. Üç farklı oturma pozisyonunda yapılan EMG değerlendirmesinde destekli oturma pozisyonunda lomber lordozun azaldığı gözlenmiştir. Lomber lordoz azaldığında PTK aktivitesinin de azaldığı bildirilmiştir (Sapsford et al., 2008). İnkontinansı olan ve olmayan kadınlar incelendiğinde destekli oturma pozisyonundan desteksiz pozisyona geçişte PTK aktivitesinin arttığı gözlenmiştir (Sapsford et al., 2008). Oturma postürü ve abdominal kas aktivasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada desteksiz oturma pozisyonunda transversus abdominis (TrA) ve obliqus internus kaslarının destekli oturma pozisyonuna göre daha aktif olduğu ancak rectus abdominis kas aktivasyonunda herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir(O'Sullivan et al., 2002). PTK aktivasyonunun oturma pozisyonu ile ilişkisi gövde kaslarının aktivasyonu ile açıklanabilmektedir. Şöyle ki; paraspinal ve abdominal kaslar destekli oturma pozisyonda minimal aktif olurken, dik oturuşta aktiviteleri artmaktadır. Abdominal kas aktivasyonu sonucunda artan intraabdominal basıncın (İAB) karşılanabilmesi/dengelenebilmesi için PTK aktivasyonunun da artması gerekmektedir. İstemli abdominal kas kontraksiyonu artmış PTK aktivasyonu ile ilişkilidir denebilir(Sapsford et al., 2008).

Göğüs kafesi ve solunum:

Postüral kontrol ve solunum için diyafram, Tr Abdominis ve pelvik taban kaslarını içeren aynı kas grupları kullanılmaktadır. Normal solunumun gerçekleşmesi için kor sistemin hareketlerine ihtiyaç duyulmaktadır. İnhalasyon sırasında diyafram ve PTK birlikte aşağı doğru hareket ederken TrA kası uzar; ekshalasyon sırasında diyafram ve PTK yükselirken TrA dinlenme pozisyonuna geri döner. TrA ve PTK kasları spinal stabilitenin sağlanması için İAB'yi

düzenlemekle görevlidirler (Mehta & Bonzer, 2022).

Diyafram ve pelvik taban kaslarının çalışması arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir(Krzysztoszek & Truszczyńska-Baszak, 2017). Solunum diyaframının çalışmasını etkileyen faktörler şunlardır:

• Postural defektler (torasik kifoz artışı, skolyoz...)

• Omurga eklemlerinde limitli hareket

• Myofasyal yapıların aşırı gerginliğinden kaynaklanan artmış anterior ya da posterior pelvik tilt

Vücudun diğer diyaframlarının çalışması (pelvik taban kasları, üst torasik açıklık)(Krzysztoszek & Truszczyńska-Baszak, 2017)

Diyafram ve perineal kaslar arasındaki ilişkinin temelini inspirasyon oluşturmaktadır. İyi postürde gerçekleştirilen solunum daha iyi bir PTK aktivasyonu sağlamakta, bu aktivasyon da daha etkili inspirasyona olanak tanımaktadır (Krzysztoszek & Truszczyńska-Baszak, 2017).

İntraabdominal basınç ve pelvik taban:

İntervertebral hareketin kontrolü, lumbar multifidus gibi derin sırt kaslarının kasılmasıyla üretilen kompresif kuvvetler, torakolomber fasyanın gerilimi ve artmış İAB gibi mekanizmalara bağlıdır. İAB, karın boşluğunu çevreleyen kaslar tarafından kontrol edilir(Dietze-Hermosa et al., 2020). Buna karın kasları, diyafram ve pelvik taban kasları dahildir. PTK'nın kasılması, abdominal ve pelvik içeriği desteklemenin yanı sıra, idrar ve fekal kontinansın korunmasına ilave bir çizgili kas katkısı sağlar(Dietze-Hermosa et al., 2020).

Torakolomber fasyal gerginlik ve pelvik taban:

Torakolomber fasya geriliminin bir uzama momenti ürettiği ve intervertebral makaslama kuvvetini kontrol ettiği ileri sürülmüştür. Hem hayvan hem de kadavra çalışmalarında fasyal gerilimin intervertebral hareketin kontrolüne katkı sağladığı gösterilmiştir. Pelvik taban kasları da dolaylı yoldan katkı sağlayarak, İAB'nin yer değiştirmesine direnmekte ve intervertebral hareketin kontrolü üzerinde ek bir etki sağlamaktadır.

Örneğin hızlı bir omuz fleksiyonu yapıldığı sırada omurgada oluşan harekete karşı meydana gelen pelvik taban kas aktivasyonu Hodges ve ark. çalışmasında gösterilmiştir(Hodges et al., 2007).

Pelvis postürü ve pelvik taban:

Lumbopelvik postür ile pelvik taban kas aktivasyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında; supin pozisyon, ayakta duruşta hiper ve hipolordotik postürler arasında en yüksek PTK aktivasyonunun hipolordotik postürde gerçekleştiği görülmüştür(Capson et al., 2011).

Sağlıklı bireylerde lumbopelvik duruşun PTK aktivasyonundaki rolü incelendiğinde hipolordotik postürde daha yüksek dinlenme PTK aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir (Capson et al., 2011) . Sakrum açısında meydana gelebilecek herhangi bir değişiklik lomber lordoz açısında bir değişime yol açmaktadır ve bu durum da pelvik tilt derecesi ile ilişkilidir(Capson et al., 2011). Hipo-lordotik bir pozisyonda, pelvis posteriora doğru eğilir, bu da sakrumun antero-inferior hareketine ve pubisin postero-superior hareketine neden olabilir. Bu nedenle, bir bireyin alışılmış ayakta duruşundan hipo-lordotik bir sapma yaratmak, sakrum, koksiks ve pubiste bağlantılarının yönünü değiştirerek PTK'leri kısaltabilir. Bir kasın, kısaltılmış bir pozisyonda tutulduğunda merkezi sinir sisteminden daha fazla uyarıcı girdi alabileceğine dair bazı kanıtlar vardır, bu da istirahat halindeki PTK aktivitesindeki artışı açıklayabilir (Capson et al., 2011).

Hipo-lordotik duruş, PTK'lerin daha yüksek tonik aktivasyonu ile sonuçlandığından, bu duruşun, PTK'leri istemli olarak aktive etmekte güçlük çeken kadınlarda PTK kasılmasını kolaylaştırmak için iyi bir duruş olabileceği söylenmiştir (Capson et al., 2011).

Hipolordotik postürde daha yüksek PTK aktivasyonu bildiren bir çalışmanın (Capson et al., 2011) yanısıra, 2017'de yapılan başka bir çalışmada inkontinansı olan hastalarda posterior pelvik tilt pozisyonunun PTK sinerjistik kas aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir (Ptaszkowski et al., 2017). Bu iki çalışma, geçici bir pelvis postürünün PTK aktivasyonu üzerindeki etkilerini araştırmıştır, ancak alışılmış postür farklıdır çünkü zaman içindeki kompansasyonlar kasların aktivasyon modelini değiştirebilir. Bununla birlikte, alışılmış bir duruşta bir gün boyunca artan PTK aktivasyonu, kasların yorgunluğuna ve zayıflığına ve nihayetinde PFD'lere neden olabilir(Zhoolideh et al., 2021).

Alt ekstremite pozisyonu ve pelvik taban:

Bölgesel postür değişimleri ile PTK fonksiyonu etkilenebilirken aynı zamanda belli bir pozisyonda ekstremitelerde yapılan duruş değişiklikleri de PTK'yı etkileyebilmektedir. Supin yatış esnasında bacakların düz, çengel ve kalça-diz 90° fleksiyon pozisyonlarında PTK fonksiyonu EMG ile değerlendirilmiştir (Halski et al., 2017). Supin yatış esnasında bacakların düz olduğu pozisyonda PTK'nın daha düşük dinlenme ve daha yüksek fonksiyonellik değerine sahip olduğu bildirilmiştir (Halski et al., 2017). Hem PTK'da gevşeme istenen bireylerde en iyi sonucun alınması için hem de PTK'nın etkili bir şekilde kasılmasının istendiği bireylerde yüksek fonksiyonelliğin elde edilebilmesi adına sırt üstü yatışta bacakların düz olduğu pozisyon tercih edilmelidir.

Ayak bileği postürü ve pelvik taban:

Pasif olarak ayak bileği ve pelvis pozisyonu değiştirildiğinde; Parmak ucu duruş (plantar fleksiyon), topuk duruşu (dorsifleksiyon) ve tam taban teması

gibi ayakta duruş pozisyonu ile pelvik taban kas aktivasyonu incelendiğinde, topuk duruşunun anterior pelvik tilti artırdığı ve bu pozisyonun daha fazla PTK aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Chen et al., 2005).

Ayak bileği plantar fleksiyonu ile posterior pelvik tilt kolayca üretiliyor gibi görünse de, bu duruşta PTK aktivitesinde azalma kaydedildiği bildirilmiştir (Chen et al., 2005). Ayakta durma, yürüme, koşma veya zıplama gibi aktiviteler sırasında insan vücudunun doğal şok emme mekanizmasının bir parçası olarak, ayaklardan oluşan darbe kuvvetleri pelvik tabana iletilebilir ve gerginlik ayarı için PTK'ye bilgi sağlayabilir (Chen et al., 2005).

Ayakta duruş esnasında ayak bileğinin pasif olarak dorsifleksiyona getirilmesi anterior pelvik tilte yol açmaktadır ve bu durum PTK 'da daha fazla aktivasyona neden olmaktadır. Tam tersi pasif plantar fleksiyon esnasında da pelvis posterior tilt yapmakta ve PTK aktivasyonu azalmaktadır (Chen et al., 2005). Aktif olarak ayakbileği ve pelvis pozisyonu değiştirildiğinde; aktif parmak ucu duruştaki kişilerde PTK fonksiyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir(Sapsford et al., 2008).

Ayakta meydana gelen değişikliklerden kalkaneal eversiyonun biyomekaniksel dizilimi etkileyerek anterior pelvik tilte neden olduğu bilinmektedir. Subtalar eklem pronasyonu nedeniyle oluşan pelvik oblikliğin sakroiliak eklem ve spinal yapılar üzerinde aşırı yüklenmeye yol açmaktadır (Tateuchi et al., 2011). Kama ile oluşturulan pasif kalkaneal eversiyon sonucu görülen anterior pelvik tilt nedeniyle PTK kas aktivasyonun da artacağı düşünülebilir.

Subtalar eklemin supinasyon ve pronasyon hareketleri tibia fibula ve femur dizilimlerini etkilemektedir. Subtalar eklemin hareketi (pronasyon ve supinasyon) üç kardinal düzlem boyunca gerçekleşir. Subtalar pronasyon sırasında kalkaneus, talusun medial ve aşağı doğru kaymasına neden olur. Talus, tibia ve fibula'nın distal ucunda oluşan derin yuvaya sıkıca yerleştiğinden, talusun bu medial aşağı doğru hareketi tibianın iç rotasyonuna neden olur (Tateuchi et al., 2011). Supinasyon sırasında hareketler tersine çevrilir ve tibia dış rotasyona uğrar. Supinasyon sırasında tibiada dış rotasyon meydana gelirken, femurda düşük dereceli bir iç rotasyon görülmektedir. Bu iç rotasyon femur başının arka asetabular kısma bir miktar baskı oluşturduğunu düşündürmektedir. Pelvisin arka yüzünde oluşan bu geri itme sonucunda anterior pelvik tilt meydana gelmektedir, lomber lordoz artmaktadır. Bu mekanik olaylar zincirine dayanarak, aşırı subtalar pronasyonun lomber lordozun derecesini etkilediği varsayılmıştır (Duval et al., 2010).

Ayak arkındaki değişiklikler ile PTD'lerden biri olan Üİ ilişkisi ele alındığında azalmış ark esnekliğinin Üİ için bir risk faktörü olabileceği bildirilirken(Nygaard et al., 1996) başka bir çalışmada düz tabanlık ile Üİ arasında herhangi bir ilişki olmadığı söylenmiştir(Ansarian et al., 2014). Pes planus ve PTD ilişkisini inceleyen güncel bir çalışmada, pes planusu olan kadınlar

sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PTK gücü benzer bulunmuş ancak Üİ ve anal inkontinansın pes planusu olanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir(-Toprak Celenay et al., 2024). Ayak arkının biyomekaniksel açıdan normalize edilmesi PTD'nin önlenmesi adına koruyucu bir yaklaşım olarak görülebilir, ark değişiminin olduğu bireylerde uygun ayakkabı seçimi ile PTK sağlığının korunması sağlanabilir.

Sonuç:

Sağlıklı bireylerde karşılaştırıldığında PTD olanlarda; artmış torasik kifoz, azalmış lomber lordoz, daha geniş transvers pelvik inlet ve outlet, ayak bileği dorsifleksiyondayken pelvik taban kaslarının artan kasılması, omuzlarda protruzyon ve kraniovertebral açıda azalma tespit edilmiştir. PTD olan bireylerde tanı ve tedavinin ilk basamağı postüral eğitim ve düzenleme olmalıdır. Postüral dizilimde bozukluğu olan bireylerin mevcut PTD yoksa bile bunun için birer aday olduğu unutulmamalıdır.

Kaynakça:

Ansarian, M., Gharamaleki, M. E., Ghaderi, F., Ghafari, M. E., & Asaadi, N. (2014). The relationship between stress urinary incontinence in women and flat foot by using two methods. *Advances in Environmental Biology*, 377–386.

Capson, A. C., Nashed, J., & Mclean, L. (2011). The role of lumbopelvic posture in pelvic floor muscle activation in continent women. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *21*(1), 166–177. https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2010.07.017

Chen, C. H., Huang, M. H., Chen, T. W., Weng, M. C., Lee, C. L., & Wang, G. J. (2005). Relationship between ankle position and pelvic floor muscle activity in female stress urinary incontinence. *Urology*, *66*(2), 288–292. https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.034

Dietze-Hermosa, M., Hitchcock, R., Nygaard, I. E., & Shaw, J. M. (2020). Intra-abdominal pressure and pelvic floor health: Should we be thinking about this relationship differently? *Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery*, *26*(7), 409–414. https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000799

Duval, K., Lam, T., & Sanderson, D. (2010). The mechanical relationship between the rearfoot, pelvis and low-back. *Gait and Posture*, *32*(4), 637–640. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.09.007

Elabd, A. M., & Elabd, O. M. (2021). Relationships between forward head posture and lumbopelvic sagittal alignment in older adults with chronic low back pain. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, *28*, 150–156. https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2021.07.036

Halski, T., Ptaszkowski, K., Słupska, L., Dymarek, R., & Paprocka-Borowicz, M. (2017). Relationship between lower limb position and pelvic floor muscle surface electromyography activity in menopausal women: A prospective observational study. *Clinical Interventions in Aging*, *12*, 75–83. https://doi.org/10.2147/CIA.S121467

Hodges, P. W., Sapsford, R., & Pengel, L. H. . (2007). Postural and Respiratory Functions of the Pelvic Floor Muscles. *Neurourol Urodyn.*, *26*, 362–371.

Krzysztoszek, K., & Truszczyńska-Baszak, A. (2017). Physical therapy in stress urinary incontinence among women - A review of the literature and a suggested treatment protocol. *Rehabilitacja Medyczna*, *21*(4), 60–67. https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.8078

Martins Reis, A., Oliveira Brito, L. G., Barbosa Lunardi, A. L., Carvalho de Araújo, C., & Teatin Juliato, C. R. (2021). Is There a Difference in Whole Body Standing Posture in Women With Urinary Incontinence Based on the Presence of Myofascial Dysfunction in the Pelvic Floor Muscles? *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, *27*(11), 691–696. https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000001021

Mehta, S. L., & Bonzer, K. S. (2022). Pelvic Floor: What Is it Good For? *ACSM's Health & Fitness Journal*, *26*(5), 5–11.

Meyer, I., McArthur, T. A., Tang, Y., McKinney, J. L., Morgan, S. L., & Richter, H. E. (2016). Pelvic Floor Symptoms and Spinal Curvature in Women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, *22*(4), 219–223.

Nygaard, I. E., Glowacki, C., & Saltzman, C. L. (1996). Relationship between foot flexibility and urinary incontinence in nulliparous varsity athletes. *Obstetrics & Gynecology, 87*(6), 1049–1051.

O'Sullivan, P. B., Grahamslaw, K. M., Manip Ther, M., Kendell, M., Lapenskie, S. C., Möller, N. E., & Richards, K. V. (2002). The Effect of Different Standing and Sitting Postures on Trunk Muscle Activity in a Pain-Free Population. *Spine*, *27*(11), 1238–1244.

Ptaszkowski, K., Zdrojowy, R., Slupska, L., Bartnicki, J., Dembowski, J., Halski, T., & Paprocka-Borowicz, M. (2017). Assessment of bioelectrical activity of pelvic floor muscles depending on the orientation of the pelvis in menopausal women with symptoms of stress urinary incontinence: Continued observational study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, *53*(4), 564–574. https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04475-6

Sapsford, R. R., Richardson, C. A., Maher, C. F., & Hodges, P. W. (2008). Pelvic Floor Muscle Activity in Different Sitting Postures in Continent and Incontinent Women. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *89*(9), 1741–1747. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.01.029

Tateuchi, H., Wada, O., & Ichihashi, N. (2011). Effects of calcaneal eversion on three-dimensional kinematics of the hip, pelvis and thorax in unilateral weight bearing. *Human Movement Science*, *30*(3), 566–573. https://doi.org/10.1016/j.humov.2010.11.011

Toprak Çelenay, Ş., & Kaya, D. Ö. (2017). Relationship of spinal curvature, mobility, and low back pain in women with and without urinary incontinence. *Turkish Journal of Medical Sciences Volume*, *47*(4), 1257–1262.

Toprak Celenay, S., Yardimci, F. B., & Altay, H. (2024). Pelvic floor muscle strength and dysfunctions in women with pes planus: A case-control study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, *39*(December 2023), 38–42. https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2024.02.024

Vrijens, D., Berghmans, B., Nieman, F., van Os, J., van Koeveringe, G., & Leue, C. (2017). Prevalence of anxiety and depressive symptoms and their association with pelvic floor dysfunctions—A cross sectional cohort study at a Pelvic Care Centre. *Neurourology and Urodynamics*, *36*(7), 1816–1823. https://doi.org/10.1002/nau.23186

Zavalishina, S. Y., Karpov, V. Y., Zagorodnikova, A. Y., Ryazantsev, A. A., Alikhojin, R. R., & Voronova, N. N. (2021). Functional Mechanisms for Maintaining Posture in Humans during Ontogenesis. *Journal Of Biochemical Technology*, *12*(1), 36–39. https://doi.org/10.51847/5lndtytcdh

Zhoolideh, P., Ghaderi, F., & Salahzadeh, Z. (2017). Are There any Relations Between Posture and Pelvic Floor Disorders? A Literature Review. *Crescent Journal of*

Medical and Biological Sciences, *4*(4), 153–159.

Zhoolideh, P., Ghaderi, F., Salahzadeh, Z., Adigozali, H., Azghani, M. R., Jafarabadi, M. A., & Seleme, M. R. (2021). The Relationship Between Static Standing Posture and Common Pelvic Floor Disorders. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, *11*(1), 62–68. https://doi.org/10.32098/mltj.01.2021.07

BÖLÜM 12

ADLİ TIPTA RADYOLOJİNİN YERİ

Hatice ERDEM [1]

Abdullah DADAK [2**]

1 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orcid ID: 0000-0003-4409-7505, httcek@gmail.com

2 ** Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orcid ID: 0000-0002-6490-9235, adadak03@gmail.com

GİRİŞ

Adli bilim, kriminal kimlik tespiti ile entegre, çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir ve en önemli alanlarından biri adli radyolojidir (Tarani vd., 2017). Adli radyoloji, mahkemeleri veya hukuku ilgilendiren radyolojik incelemeler ile prosedürlerin gerçekleşmesini, yorumlanmasını ve raporlanmasını içermektedir (Brogdon, 1998; Tarani vd., 2017). Adli radyoloji ve görüntüleme, adli bilim ve tıp alanında nispeten yeni bir alandır (Aalders vd., 2017; Decker vd., 2019). Adli radyoloji, bilimsel literatürde ve adli klinik uygulamada rutin olarak "Virtopsi" (sanal otopsi) terimiyle anılmaktadır (Cafarelli vd., 2019; Reginelli vd., 2020). Tıp ve bilimdeki tüm yeni alanlarda olduğu gibi, önemli görevlerinden biri adli radyolojiyi adli tıp ölüm araştırmalarında güvenilir, kesin ve değerli bir bilgi kaynağı olarak belirleyen, sağlam bilimsel kanıt temeli oluşturmaktır (Decker vd., 2019; Tarani vd., 2017). Radyologlar adli bilim ekibinin ayrılmaz bir parçasıdır ve önemi her geçen yıl daha da artmaktadır (Tarani vd., 2017).

1895'ten bu yana, ölüm ve yaralanma nedeninin belirlenmesine yardımcı olmak için radyografiler kullanılmaktadır (Brogdon, 1998; Decker vd., 2019). X-ışınlarının tıp alanında benimsenmesinden kısa bir süre sonra, radyografi, mağdurların kimliğinin belirlenmesi için mahkemelerce kabul edilmiştir (Decker vd., 2019). 1919'da Kuzey Amerika'da radyoloji, mahkemeler tarafından suçları çözmede adli kimlik belirleme aracı olarak kabul görmüştür. 1940'da W. Koenig, adli odontolojinin gelişmesine öncülük eden diş radyografileri çekmeye başlamıştır. Diş radyografilerinin bireysel tanımlamada önemli bir rol oynadığı ilk belgelenmiş vaka ise Adolf Hitler'dir. 1967'de Sir Godfrey Hounsfeld tarafından bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) tanıtılmıştır (Tarani vd., 2017). BT, adli çalışmalarda büyük ölçüde popüler hale gelen ve şu anda antemortem ve postmortem (PM) radyografileri karşılaştırmak için "Altın Standart" olarak kabul edilmektedir (Reginelli vd., 2020; Tarani vd., 2017).

BT ve MR' de dahil olmak üzere PM kesitsel görüntüleme, adli patolojinin yerleşik bir yardımcısı olmuştur. PM görüntüleme üzerine yapılan bilimsel araştırmaların sayısı bu kısa zaman diliminde önemli ölçüde artmıştır (Cafarelli vd., 2019; Flach, Gascho, vd., 2014). BT teknolojisindeki ilerlemelerle birlikte adli görüntüleme gelişmeye devam etmektedir. 2000 yılında, BT ve MR görüntülemenin adli kullanımını talep eden önerilere yanıt olarak, Virtopsi Projesi Bern Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü tarafından başlatılmıştır (Decker vd., 2019). Birincil amacı, Postmortem bilgisayarlı tomografi (PMCT), PM manyetik rezonans görüntüleme (PMMR) ve görüntü kılavuzluğunda biyopsi dahil olmak üzere görüntüleme çalışmalarını adli patoloji araştırmalarına dahil etmek için protokoller oluşturmaktır (Decker vd., 2019; Morele vd., 2024). Bu proje, birçok durumda invaziv olmayan PM muayenelerinin yararlılığını doğrulamaktadır. Sonuç olarak, dünyadaki birçok kurum, ölüm araştırmala-

rının bir parçası olarak rutin PM görüntülemeyi kullanmaya başlamıştır (Decker vd., 2019).

Adli radyolojinin PM ortamındaki geniş rolü, hem ölüm nedenini hem de ölüm şeklini (yani, penetran travma, künt travma, küçük çocuklarda kaza dışı yaralanma, yaşlılara yönelik kötü muamele, intihar, boğulma ve yanıklar) belirlemeyi içermeli ve vücut çürümesi ve bilinmeyen bir ölüm nedeni gibi belirli durumlarda yardımcı olabilmektedir (Decker vd., 2019; Morele vd., 2024; Tarani vd., 2017). Radyografiler genellikle PM muayeneler sırasında çekilir ve yabancı cisimlerin varlığını tespit etmeye yardımcı olmaktadır (Cafarelli vd., 2019; Decker vd., 2019). Kırıkların varlığının belgelenmesi ve diğer yaralanmaların analizi radyografilerin özel özellikleri arasında bulunmaktadır. Ayrıca, aynı bireyin antemortem radyografilerine sahip olmak her zaman gereklidir, çünkü bu ve PM radyografiler arasında karşılaştırmalar yapılarak bireyin daha iyi tanımlanması sağlanabilmektedir. Bu nedenle adli radyoloji hem odontolojide hem de antropolojide önemli bir rol oynamaktır (Decker vd., 2019; Tarani vd., 2017). Daha spesifik olarak, adli radyolojinin uygulamaları çok geniştir; bunlar arasında kemik yaşının tahmin edilmesi, ölüm veya yaralanmanın spesifik nedeninin belirlenmesi, travmatik yaralanmaların türü ve mekanizmasının belgelenmesi, patlayıcıların tespit edilmesi ve bilinmeyen ölen kişilerin belirlenmesi yer almaktadır. Bunu yapmak için, geleneksel otopsi ve PM görüntüleme ile birlikte virtopsi giderek daha fazla kullanılmaktadır (Decker vd., 2019).

PM görüntülemenin kullanımı, tarayıcı bulunabilirliği ve geleneksel otopsi iş akışıyla entegrasyon kolaylığı dahil olmak üzere birden fazla faktöre bağlı olarak değişken olmuştur. Ayrıca, PMCT ve MR taramaları pahalıdır, zaman alıcıdır, özel ekipmana ve bilgisayar yazılımına erişim ve çalıştırmak için yeterli deneyim gerektirmektedir (Decker vd., 2019; Morele vd., 2024).

PM görüntüleme, hem adli patoloji hem de radyolojinin uzmanlığını birleştiren yeni bir alt uzmanlık alanı olarak geliştirilmiştir. Uluslararası Adli Radyoloji ve Görüntüleme Derneği (ISFRI) bu özel konuyu ele almak için 2013 yılında kurulmuştur (Aalders vd., 2017; Cafarelli vd., 2019). Bu derneğin amaçlarından biri adli radyoloji ve görüntülemede araştırma programlarını teşvik etmek ve geliştirmektir (Aalders vd., 2017). Önümüzdeki yılların temel zorluklarından biri, iletişimi iyileştirmek, bilgi alışverişini iyileştirmek ve PM görüntüleme alanında görüntüleme kanıtının patofizyolojik bir temelini oluşturmak için bu iki tıp dalını birleştirmek olacaktır (Aalders vd., 2017; Cafarelli vd., 2019).

Bu bölümün amacı görüntüleme tekniklerinin adli bilimlerdeki önemini ortaya koyarak, uygulanan yöntemleri ele almaktır. Radyolojik çalışmalar, vücuttaki yabancı cisimlerin yerini (yani mermiler, gaz embolisi), kırıkların ve diğer mekanik yaralanmaların belgelenmesini içeren adli soruşturmalarda

etkilidir. İki boyutlu ve üç boyutlu belgeleme elde etmek için tam vücut BT ve MR incelemesini içeren virtopsi, yakın akrabaların nekroskopiye karşı çıkması durumunda geleneksel otopsiye bir alternatif olarak ve PM bulguların daha iyi görüntülenmesi için tamamlayıcı bir araç olarak önerilmektedir. Antemortem ve PM radyografik karşılaştırma, Dünya'daki çoğu adli tesiste bilinmeyen insan kalıntılarının tanımlanmasında yaygın bir prosedürdür. Bu bağlamda, bölüm, adli tıpda uygulanan görüntüleme tekniklerinin kullanımına dair kapsamlı bir bakış sunmayı amaçlamaktadır.

YAŞAYAN BİREYLERDE ADLİ RADYOLOJİ İÇİN GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Adli radyolojinin en bilinen kullanımı, özellikle ölüme neden olan yaralanmayı tanımlamak için yapılan PM çalışmadır; ancak günümüzde radyolojik teknoloji, yasal davalar için kanıt sağlamak, gelecekteki ölümleri önlemek için teknolojiyi geliştirmek, görsel kanıtlarla ilgili yeni yasal teorilerin ve uygulamaların geliştirilmesine yardımcı olmak, bir mahkemede beraat veya mahkumiyet arasındaki farkı ortadan kaldırmak ve dolandırıcılık ile saldırı arasında ayrım yapmak ve ayrıca kazara veya kazara olmayan yaralanmaları araştırmak için çok yararlı kabul edilmektedir (Reginelli vd., 2020; Tarani vd., 2017). Üretilen görüntülerin kalitesi çok önemlidir, çünkü mahkemede güvenilir bir kanıt olarak kabul edilmeleri için yüksek kalitede olmaları gerekmektedir (Reginelli vd., 2020).

Ameliyathanede bırakılan bir gazlı bezden, ilaç dolu paketlerin (uyuşturucu) tespitine kadar, adli radyoloji bilgisayarlı tomografi (FRCT) yaşayan bireylerde yabancı cisimleri ve komplikasyonları tespit etmek için önemli bir rol oynamaktadır (Lo Re vd., 2019; Reginelli vd., 2020). Mevcut protokoller paket tutulumunu doğrulamak için önce radyografinin kullanılmasını ve şüphe durumunda düşük mAs'li abdominal BT taramasının kullanılmasını önermektedir (Lo Re vd., 2019).

İstismar ve şiddet gören çocuk vakalarından şüphelenildiğinde PM görüntüleme de özellikle yararlıdır. Yaşayan çocuklarda, radyasyon koruma prosedürleri kapsamında adli radyoloji manyetik rezonans görüntüleme (FRMR) tercih edilmelidir: Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin kullanımı, travmatik pediatrik baş yaralanmalarında, hipoksik-iskemik yaralanmanın rolünün değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Lo Re vd., 2019; Reginelli vd., 2020).

Radyolojik tekniklerle üretilen kanıtlar, adli soruşturma için bilimsel bir temel olarak kullanılabilir. Ancak, saldırı, cinayete teşebbüs veya taciz gibi durumlarda adli açıdan yararlı radyolojik görüntüler elde etmek için tanımlanmış bir görüntüleme protokolü oluşturmak çok önemlidir. Ayrıca, personele hem yasal sonuçlar (görüntü ürününün) hem de izlenecek en uygun prosedür hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir. Ayrıca, kazara gibi görünen belirli

durumların kazara olmayabileceği konusunda farkındalık ve şüpheye sahip olmak da önemlidir. Radyologlar, her görüntünün adli ve yasal sonuçları olabileceğini akıllarında tutmalıdır (Lo Re vd., 2019).

POSTMORTEM (PM) ADLİ RADYOLOJİ İÇİN GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Günümüzde adli radyoloji ceza ve hukuk davalarında değerlidir ancak kişisel kimlik tespiti, ölüm ve yaralanma değerlendirmesinde en faydalı yöntem olarak kullanılmaktadır. Adli radyoloji, ortaya çıkan spesifik sorulara, performansa ve yorumlanmasına bağlı olarak görüntüleme tekniğinin doğru seçimi ve nihayetinde muayene ve prosedürlerin mahkemelere raporlanmasıyla başlamaktadır (Lo Re vd., 2019; Reginelli vd., 2020).

Görüntüleme teknikleri adli bilimlerde güçlü araçlardır ve önemleri yaygın olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda, modern görüntüleme teknikleri, özellikle kesitsel görüntüleme, adli tıp uygulamalarında giderek daha yaygın ve rutin olarak uygulanabilir hale gelmiştir.

Adli patoloji, ölüm nedenini belirlemeyi ve kanıtları izlemeyi, kazaların nedenlerine katkıda bulunan faktörleri belirlemeyi ve ölen kişinin yakınlarına kalıtsal hastalıklar hakkında bilgi sağlamayı amaçlamaktadır. Sonuç olarak, PM adli radyoloji, hem yaşayanlarda hem de ölenlerde adli soruşturmalar amacıyla radyolojik görüntülerin edinilmesini, yorumlanmasını ve raporlanmasını amaçlamaktadır. Bu bağlamda, özellikle PM'de radyolojik görüntülemenin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Cafarelli vd., 2019; Flach, Gascho, vd., 2014; Reginelli vd., 2020).

PM Görüntüleme: Konvansiyonel Radyoloji

Kadavralarda patoradyolojik bulguları araştırmak için multiplanar ve multiparametrik gibi çeşitli teknikler kullanılsa bile, konvansiyonel X-ışını ceset analizine ilk yaklaşım olarak rolünü sürdürmeyi hak etmektedir. Konvansiyonel radyografi adli patolojide kullanılan en yaygın ve en eski teknik olmasına rağmen, BT'ye başvurmadan belirli sorulara kolay yanıtlar sağlayabilmektedir. X-ışını iskelet yaralanmalarını belirleyebilir, radyoopak yabancı cisimlerin (silah sesleri gibi) varlığını ve lokalizasyonunu ortaya çıkarabilir, kemik analizi ve boyutlarıyla antropometrik özellikleri tanıyabilir ve esas olarak ortopantomografi yoluyla kişi tanımlamasına yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle, konvansiyonel X-ışını hızlı iskelet dokusu analizi sağlayabilir ve bu da bilinmeyen kadavraların tanımlanmasına yardımcı olmaktadır (Açıkgöz, 2024; Cafarelli vd., 2019; Reginelli vd., 2020). Son olarak, geleneksel X-ışınlarının bir diğer kullanımı da diş tanımlamasıdır. En çok ultrasonda kullanılan bu teknik, kadavra dişlerinin radyografileri ile diş arşivlerinden elde edilen diş radyografileri arasındaki karşılaştırmalar yoluyla bir kişiyi tanımlamaya olanak tanımaktadır (Cafarelli vd., 2019).

PM Görüntüleme: BT ve BT Anjiyografi

Son yıllarda, PMCT, Avrupa ve Dünya çapında giderek daha fazla adli tıp enstitüsünde rutin çalışma aracı haline gelmiştir. PMCT, otopsi öncesi rutinlerde uygulanarak vücudun iç muayenesini tamamlarken, PM uygulama için yeni teknikler geliştirilmekte ve adli radyolojinin yeni alt uzmanlık alanı gelişmektedir. Görüntüleme yöntemleri için birçok adli uygulama kapsamı vardır, ancak PMCT, diğer yöntemlere kıyasla daha kolay erişilebilirliği ve iskelet tanısında daha büyük önemi nedeniyle adli bilim topluluğunda en fazla ilgiyi görmektedir (Cafarelli vd., 2019; Heinemann vd., 2015).

Tıbbi müdahaleden sonra ölümcül sonuçlanan vakalarda PM görüntülemenin avantajları hakkında artan sayıda rapor bulunmaktadır. Otopsi, yalnızca iskelet travması durumunda değil, aynı zamanda yanlış yerleştirilmiş kateterler, kılavuz teller, tüpler ve drenajlar, müdahaleyle ilişkili kanama kaynakları ve gaz embolisi gibi tıbbi tedaviden sonraki ölümcül komplikasyonlar gibi tipik özellikler tarafından da PMCT ile yönlendirilebilir (Heinemann vd., 2015).

Birkaç yıldır, PMCT anjiyografisi, hemoraji kaynaklarının aranmasını ve farklı cerrahi ve müdahalelerden sonra bozulmuş veya bozulmamış perfüzyonun belgelenmesini kolaylaştırdığı için potansiyel tıbbi hatanın yeniden yapılandırılmasında seçenek yelpazesini genişletmiştir (Heinemann vd., 2015). Postmortem multidedektörlü BT (MDCT) taraması yapmak bazı adli tıp enstitülerinde rutin hale gelmiştir. Vasküler sistemi daha iyi görüntülemek için, esasen kısmi ve tüm vücut anjiyografi teknikleri olarak ayrılabilen farklı PMCT anjiyografi teknikleri araştırılmıştır. Günümüzde en sık uygulanan teknik, baş, göğüs ve karın damarlarının incelenmesi için standart bir yöntem olan çok fazlı PMCT anjiyografisidir (MPMCTA) (Cafarelli vd., 2019; Grabherr vd., 2014).

PM Görüntüleme: MR

Yumuşak dokuyu, özellikle organları görüntülemek için MR kullanılabilir. Yüksek yumuşak doku çözünürlüğü, MR'ı doğal ölüm nedenlerini tespit etmek ve travmatik yumuşak doku yaralanmalarını yüksek hassasiyet ve doğrulukla incelemek için mükemmel bir araç haline getirir. PMMR mükemmel anatomik ayrıntı sunar ve özellikle beyin, kalp, deri altı yağ dokusu ve karın organlarının patolojilerini görselleştirmek için faydalıdır. Tüm bu görüntüleme yaklaşımlarının, özellikle yumuşak doku değişikliklerini ve iç organ değişikliklerini değerlendirmede sınırlamaları bulunmaktadır. MR, görüntüleme özellikleri nedeniyle yumuşak doku yaralanmalarını ve patolojilerini net bir şekilde karakterize edebilmektedir. İyonlaştırıcı radyasyona ihtiyaç duyulmadan, MR örneğin, özellikle elle boğma vakalarında, saldırı yaşayan kurbanları incelemek, boyun kası kanamalarını veya kırık laringeal yapıları çevreleyen perifokal hematomları vurgulamak için kullanılabilir (Cafarelli vd., 2019; Re-

ginelli vd., 2020). T2 ağırlıklı MR görüntüleri PM görüntülemede büyük önem taşır: sıvı birikimlerini vurgulama yeteneği PMMR'yi deri altı hematom, kemik kontüzyonu, organ yırtığı, iç kanama ve sıvı koleksiyonları, kalbin iskemik yaralanması, beyin ödemi, perikardiyal veya plevral efüzyon ve pulmoner ödem dahil olmak üzere çok çeşitli patolojiler için ideal bir tanı aracı haline getirmektedir. PMMR'nin adli otopsiye yaptığı kesin katkı vaka bazında olsa bile, MR geleneksel PM yöntemlerle birlikte kullanılmak üzere yeterli tanısal doğruluğa sahiptir. Bununla birlikte PMMR'nin önemli dezavantajları vardır. MR hala maliyetlidir ve MR'nin gerçek potansiyel faydasının henüz kesin olarak gösterilmemiş olmasıdır (Cafarelli vd., 2019).

Klinik radyolojide, tanı hipotezi belirli bir soruya yöneliktir ve fiziksel muayene ile desteklenmektedir. Ancak PM görüntülemede, dolaylı bilgi ve dış muayene yararlı olsa bile, genellikle yetersizdir ve tüm radyolojik görüntüler vaka yeniden yapılandırması için önemli olabileceğinden çok dikkatli okunmalıdır. Radyolog ve adli patolog arasındaki işbirliği, her vakanın ayrıntılı olarak tartışılması, en yararlı görüntüleme tekniğinin (X-ışını, BT ve MR) seçilmesi ve PM değişikliklerden kaynaklanan eserleri en aza indirmek için tekniklerin kullanılması gereken yasal ortamlarda çok önemlidir (Cafarelli vd., 2019; Filiz vd., 2024; Reginelli vd., 2020). Bir diğer önemli konu ise PM görüntüleme muayenesinin senaryosunu geliştirmektir. PM görüntüleme, hem adli patoloji hem de radyolojinin uzmanlığını birleştiren yeni bir alt uzmanlık alanı olarak geliştirilmiştir (Cafarelli vd., 2019).

ADLİ TIP UYGULAMALARINDA YAPAY ZEKÂ

Adli tıp, tıp ve hukuku birleştiren bir tıp dalıdır. Tıbbi bilgi, beceri ve yeterliliklerin cezai konuları içerebilen veya içermeyebilen yargısal ve yasal amaçlar için uygulanmasını içermektedir. Adli tıp, ölümlerin araştırılması (adli tanatoloji), yaralanma veya ölüm nedeninin belirlenmesi, delillerin incelenmesi, yaşayan kişilerin incelenmesi, cinsel suçlarda, yara raporlarının hazırlanması, yaş tahmini ve yasal davalara karışan kişilerin fiziksel ve ruhsal durumlarının değerlendirilmesiyle ilgilenmektedir. Yapay zekânın tıpta ve aynı zamanda hukuki ihtilaflarda ilgili belge ve delilleri bulmak için yaygın olarak kullanıldığı göz önüne alındığında, adli tıpta da uygulanmasını beklemek mantıklı olacaktır (Vodanović vd., 2023; Wankhade vd., 2022). Yapay zekâ, adli tıpta ve ilgili alanlarda çeşitli şekillerde kullanılabilir:

Otopsi analizi: Yapay zekâ algoritmaları tıbbi görüntüleri analiz etmek ve yaralanma modellerini, hastalıkları, ölüm sonrası aralık tahminini ve ölüm nedenini belirlemeye yardımcı olmak için kullanılabilir (Açıkgöz, 2023; Ahmed Alaa El-Din, 2022; Vodanović vd., 2023).

Yaş ve cinsiyet tahmini: Yapay zekâ, çeşitli parametrelere dayalı olarak adli tıp uzmanlarına yaş tahmini konusunda yardımcı olmak üzere eğitilebilir (Ahmed Alaa El-Din, 2022; Vodanović vd., 2023).

Yüz tanıma: Yapay zekâ algoritmaları suç mahallerindeki yüz özelliklerini tanımak ve bunları bilinen suçluların veritabanıyla karşılaştırmak üzere eğitilebilir (Ahmed Alaa El-Din, 2022; Göde vd., 2022; Vodanović vd., 2023).

Adli toksikoloji: Yapay zekâ, numuneyi daha doğru bir şekilde analiz edebilir ve bu yöntem, geleneksel analiz yöntemine göre daha az zaman alır ve toksikoloji testinin bazı yönlerini otomatikleştirmek için robotik ile birleştirilebilir (Ahmed Alaa El-Din, 2022; Vodanović vd., 2023).

DNA analizi ve "omik" veri madenciliği: omik, genomik, proteomik, metabolomik, toksikogenomik vb. gibi biyolojinin çeşitli dallarında kullanılan bir ektir; Bu tür verilerin daha verimli incelenmesi için yapay zekâdan faydalanılabilir (Açıkgöz, 2022; Ahmed Alaa El-Din, 2022; Vodanović vd., 2023).

Parmak izi analizi: Yapay zekâ, parmak izi analizi sürecini otomatikleştirmek ve bir suç mahallinde bulunan parmak izlerini bir veri tabanındaki parmak izleriyle eşleştirmek için kullanılabilir (Ahmed Alaa El-Din, 2022; Vodanović vd., 2023).

Ateşli silah analizi: Yapay zekâ algoritmaları, kullanılan ateşli silahın türünü ve yapılan atış sayısını belirlemek için silah seslerinin ses kayıtlarını analiz edebilir (Ahmed Alaa El-Din, 2022; Vodanović vd., 2023).

Dijital adli tıp: Yapay zekâ, gizli kanıtları ortaya çıkarmak ve suç faaliyetlerini izlemek için dijital cihazları ve verileri analiz etmek için kullanılabilir (Ahmed Alaa El-Din, 2022; Göde vd., 2022; Vodanović vd., 2023).

Genel olarak yapay zekâ, adli tıp profesyonellerinin daha verimli, doğru ve objektif çalışmasına yardımcı olarak daha iyi soruşturma sonuçları elde edilmesine yardımcı olabilir (Vodanović vd., 2023). Dolayısıyla yapay zekânın adli bilimlerde var olan birçok sorunun çözümünde ideal bir yaklaşım olduğu görülmektedir. Ancak olgunlaşmamış her teknoloji gibi, ilerlemek için zamana ihtiyacı bulunmaktadır.

SONUÇ

Sağlık hizmetleri üzerine araştırmalar yürüten bilim insanları, kritik hastaların tanı ve tedavi süreçlerine yönelik yeni görüntüleme teknikleri ve yöntemleri geliştirmekte, mevcut uygulamaların hızlı bir şekilde değişebileceğini ve daha etkili çözümlerle yer değiştirebileceği düşünülmektedir (Aydoğdu vd., 2022). Görüntüleme, klinik bir ortamda, özel bir klinik sunum veya organ bölgesi referans alınarak gerçekleştirilmektedir (Flach, Thali, vd., 2014). Bunun aksine, PM görüntülemede tüm vücut taranır ve elde edilen görüntülerin kütlesi çok dikkatli bir şekilde okunmalıdır çünkü en ufak bulgular bile adli vaka yeniden yapılandırması için önemli olabilmektedir (Flach, Thali, vd., 2014; Reginelli vd., 2020; Tarani vd., 2017). Ayrıca, PM görüntüler değerlendirilirken PM değişiklikler ve artefaktlar bilinmelidir (Flach, Thali, vd., 2014; Reginelli

vd., 2020). Radyologlar, üçüncü taraf ihmali dahil veya hariç olmak üzere bir hastanın ölüm şekliyle ilgili belirli adli soruların türlerinin farkında olmalıdır. Radyologlar ayrıca vaka yeniden yapılandırmaları için gereken bilgilerin ve ölüm şekli ve nedeni hakkında fikir verebilecek kanıtların farkında olmalıdır. Ek olarak, bulaşıcı hastalıklar PMCT'de teşhis edilebilir ve otopsiyi gerçekleştiren patoloğun korunmasına yardımcı olabilmektedir (Cafarelli vd., 2019; Flach, Gascho, vd., 2014; Flach, Thali, vd., 2014). Bu nedenle, radyolog ilgili adli bilgileri bildirmeli ve otopsiyi gerçekleştirirken özel bakım sağlamalıdır. Klinik uygulamada olduğu gibi, otopsi öncesi görüntüleme prosedürü, belirtilen görüntüleme yöntemlerinin (PMBT, PMMR, PMCTA veya biyopsi) gerçekleştirildiğinden emin olmak için adli patologla görüşülmelidir (Cafarelli vd., 2019; Flach, Thali, vd., 2014; Reginelli vd., 2020). Elde edilen sonuçlar adli patolog ve radyolog arasındaki bilgi alışverişinin büyük önem taşıdığını göstermektedir. Radyologlar ve adli patologlar arasındaki işbirliği, klinik ortamda hastaların teşhis ve tedavisindeki hekim ile klinik radyolog arasındaki iletişime benzerdir. Özellikle, PM görüntüleme çalışmasına başlarken, radyolog daha fazla deneyim kazanmak için otopsi ve görüntüleme bulgularını karşılaştırmak üzere otopsi uygulayıcısına mutlaka katılmalıdır. Otopsi sırasında çekilen radyolojik görüntüler ve fotoğraflar her zaman vaka geçmişi ve dış muayene ve otopsi sırasındaki bulgular açısından fikir birliği içinde tartışılmalıdır (Cafarelli vd., 2019; Flach, Gascho, vd., 2014). Ek bilgilere dayanarak, otopsi ve radyolojik veriler arasındaki tutarsız bulgular daha sonra yeniden değerlendirilmelidir. Bu bağlamda, çeşitli patolojilerin ve yaralanmaların yorumlanması, ölüme yol açan en olası olayın belirlenmesine yol açabilmektedir (Ahmed Alaa El-Din, 2022; Vodanović vd., 2023; Wankhade vd., 2022). Tüm bulgularla ilgili olarak farklı teoriler tartışılabilir. Bazı durumlarda, somut bir olay otopsi, PM görüntüleme veya her iki yöntemin bir arada kullanılmasıyla belirlenemez. Ancak, çoğu durumda, olayların en olası seyri belirtilebilir ve teşhis edilebilir. Kolluk kuvvetleri, birleştirilmiş sonuçlara dayanarak daha fazla araştırma yapma veya daha fazla görüntüleme elde etme ve klasik bir otopsiden daha fazla bilgi edinme kararı verebilmektedir (Cafarelli vd., 2019; Flach, Gascho, vd., 2014; Flach, Thali, vd., 2014).

PM görüntüleme, adli patoloji ve radyolojiyi birleştiren yeni bir alt uzmanlık alanıdır ve radyoloji bölümlerinden adli patoloji alanına olan ilgi artmaktadır. Literatürü taradığımızda bu yeni alt uzmanlık alanı için belirlenmiş bir müfredat bulunmamaktadır. Ancak, radyologlar ve adli patologlar bu yeni alana olan artan ilginin farkındadır. Muhtemelen gelecekte, radyologlar adli tıpta istenen deneyimi elde etmek için yalnızca radyolojik verileri okumakla kalmayıp aynı zamanda otopsi ve adli incelemelere de katılarak adli bölümlerde çalışacaklardır. Klinik radyoloji ve PM görüntüleme aynı şey değildir. PM görüntülemeyle ilgilenen radyologlar, spesifik ve nonspesifik bulguların da farkında olmalıdır. Aynı zamanda, adli patologlar yeterli radyolojik bilgi

edinmek ve kesitsel görüntüleri okumayı öğrenmek için klinik radyoloji bölümlerinde meslek içi eğitim alabilirler. Her iki branşta değerlendirildiğinde adli radyolojinin yeni bir uzmanlığına yol açabileceği kanısına varılmıştır. Adli radyolojide ele alınması gereken sorun, adli radyolojik görüntüleme sonuçlarının raporlanması için mevcut yönergelerin yetersiz olmasıdır. Radyolog ve adli patologların vaka değerlendirmesine katılımının ve gerekli bilgi alışverişinin kapsamının yönergeleri oluşturulmalıdır. Adli radyolojinin etkin bir şekilde işlevini gerçekleştirmesi radyolog ve adli patologların uzmanlığının entegre edilmesi ile mümkündür. Bu iki disiplini ilk olarak doğrudan ve yoğun iletişimlerle birleştirmelidir. İkinci olarak radyologlar tarafından adli patolojinin temel bir anlayışı ve adli patologlar tarafından PM görüntülemenin temel bilgisi ile eğitim ve raporlama kılavuzlarının oluşturulması gerekmektedir.

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte, görüntüleme teknikleri de gelişmektedir. Gelişen ve ilerleyen her bilim dalında olduğu gibi adli radyoloji alanında da atılımlar ve yenilikler devam edecektir. Yapay zekânın hayatımıza entegre olmasıyla birlikte virtopsi, gelecekte klasik otopsinin yerine kullanılabilecektir.

KAYNAKÇA

Aalders, M. C., Adolphi, N. L., Daly, B., Davis, G. G., de Boer, H. H., Decker, S. J., … Wozniak, K. (2017). Research in forensic radiology and imaging; Identifying the most important issues. *Journal of Forensic Radiology and Imaging*, *8*, 1–8. doi:10.1016/j.jofri.2017.01.004

Açıkgöz, G. (2022). Radyolojide Yapay Zekanın Kullanımı ve Radyasyon Dozu Bakımından Önemi. *Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler IV* içinde (ss. 779–789). İzmir: Duvar Yayınları.

Açıkgöz, G. (2023). Web of Science Core Koleksiyonunda Yer Alan Derin Öğrenme Algoritmasının Tıbbi Görüntülemede Kullanımına İlişkin Türkiye'de Yapılan Çalışmaların Bibliyometrik Analizi. *Sakarya Medical Journal*, *13*(4), 543–548. doi:10.31832/smj.1333495

Açıkgöz, G. (2024). Investigating the Effects of Tube Current and Tube Voltage on Patient Dose in Computed Tomography Examinations with Principial Component Analysis and Cluster Analysis: Phantom Study. *Health Physics*, *127*(4), 513–519. doi:10.1097/HP.0000000000001830

Ahmed Alaa El-Din, E. (2022). Artificial intelligence in forensic science: Invasion or revolution? *Egyptian Society of Clinical Toxicology Journal*, *10*(2), 20–32. doi:10.21608/esctj.2022.158178.1012

Aydoğdu, A., Yorulmaz, M. ve Göde, A. (2022). Sürdürülebilir ve Fonksiyonel Sağlık (Tıp). F. Çiftçi Kıraç ve M. Yağcı Özen (Ed.), *Sağlıkta Değişen Paradigmalar* içinde (ss. 157–172). İstanbul: Eğitim Yayınevi.

Brogdon, B. G. (1998). The Scope of Forensic Radiology. *Clinics in Laboratory Medicine*, *18*(2), 203–240. doi:10.1016/S0272-2712(18)30169-0

Cafarelli, F. P., Grilli, G., Zizzo, G., Bertozzi, G., Giuliani, N., Mahakkanukrauh, P., … Guglielmi, G. (2019). Postmortem Imaging: An Update. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, *40*(1), 86–93. doi:10.1053/j.sult.2018.10.012

Decker, S. J., Braileanu, M., Dey, C., Lenchik, L., Pickup, M., Powell, J., … Probyn, L. (2019). Forensic Radiology: A Primer. *Academic Radiology*, *26*(6), 820–830. doi:10.1016/j.acra.2019.03.006

Filiz, E., Aydoğdu, A. ve Karataş, C. (2024). Investigation of Nurses' Behavior and Awareness of Work Environment Safety: The Case of a Public Hospital in Konya Province. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, *27*(2), 237–252. doi:10.61859/hacettepesid.1397058

Flach, P. M., Gascho, D., Schweitzer, W., Ruder, T. D., Berger, N., Ross, S. G., … Ampanozi, G. (2014). Imaging in forensic radiology: an illustrated guide for postmortem computed tomography technique and protocols. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, *10*(4), 583–606. doi:10.1007/s12024-014-9555-6

Flach, P. M., Thali, M. J. ve Germerott, T. (2014). Times Have Changed! Forensic Radiology—A New Challenge for Radiology and Forensic Pathology. *American Journal of Roentgenology*, *202*(4), W325–W334. doi:10.2214/AJR.12.10283

Göde, A., Yorulmaz, M. ve Aydoğdu, A. (2022). The Importance of Internet of Things (IOT) Based Applicatıons in Improvıng Quality of Healthcare Services. Şinasi Akdemir (Ed.), *Sustainable Development and Management Research* içinde (1., ss. 45–65). London: Lambert Academic Publishing.

Grabherr, S., Grimm, J., Dominguez, A., Vanhaebost, J. ve Mangin, P. (2014). Advances in post-mortem CT-angiography. *The British Journal of Radiology*, *87*(1036), 20130488. doi:10.1259/bjr.20130488

Heinemann, A., Vogel, H., Heller, M., Tzikas, A. ve Püschel, K. (2015). Investigation of medical intervention with fatal outcome: the impact of post-mortem CT and CT angiography. *La radiologia medica*, *120*(9), 835–845. doi:10.1007/s11547-015-0574-5

Lo Re, G., Salerno, S., Terranova, M. C., Argo, A., Casto, A. Lo, Zerbo, S. ve Lagalla, R. (2019). Virtopsy and Living Individuals Evaluation Using Computed Tomography in Forensic Diagnostic Imaging. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, *40*(1), 67–78. doi:10.1053/j.sult.2018.10.013

Morele, B. M., Hill, L. ve Keyes, C. A. (2024). An overview of digital X-ray (LODOX StatScan) usage in a South African medico-legal mortuary. *Forensic Imaging*, *36*, 1–7. doi:10.1016/j.fri.2024.200581

Reginelli, A., Russo, A., Micheletti, E., Picascia, R., Pinto, A., Giovine, S., … Grassi, R. (2020). Imaging Techniques for Forensic Radiology in Living Individuals. *Radiology in Forensic Medicine* içinde (ss. 19–27). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-96737-0_4

Tarani, S., Kamakshi, S. S., Naik, V. ve Sodhi, A. (2017). Forensic radiology: An emerging science. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights*, *4*(2), 59–63. doi:10.15713/ins.jcri.158

Vodanović, M., Subašić, M., Milošević, D. P., Galić, I. ve Brkić, H. (2023). Artificial intelligence in forensic medicine and forensic dentistry. *The Journal of forensic odonto-stomatology*, *41*(2), 30–41.

Wankhade, T. D., Ingale, S. W., Mohite, P. M. ve Bankar, N. J. (2022). Artificial Intelligence in Forensic Medicine and Toxicology: The Future of Forensic Medicine. *Cureus*, *14*(8), 1–10. doi:10.7759/cureus.28376

BÖLÜM 13

SOSYAL DUYGUSAL ÖĞRENMENİN ÖNEMİ

Bayram DELEŞ[1]

1 Öğr. Gör. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Çocuk Gelişimi Programı, ORCID: 0000-0002-7507-240X

Giriş

Sosyal ve duygusal öğrenme, bireylerin kendi duygusal durumlarını ve başkalarının hislerini tanıma, anlama ve yönetme becerilerini geliştirmelerine yönelik bir süreçtir (Dusenbury ve Weissberg, 2017). Bu süreç, bireylerin kendileriyle ve çevreleriyle sağlıklı ilişkiler kurmalarını teşvik ederek, sosyal etkileşimlerde daha başarılı olmalarını sağlamaktadır (Fteiha ve Awwad, 2020). Sosyal ve duygusal ihtiyaçların karşılanması, bireylerin psikolojik sağlığı ve genel yaşam kaliteleri açısından önem arz etmektedir. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde yaşanan sosyal ve duygusal eksiklikler, bireylerde riskli davranışların ortaya çıkmasına ve ilerleyen dönemlerde çeşitli sorunlarla karşılaşmalarına yol açabilir (Tam vd., 2021). Bu durum, bireylerin sosyal ilişkiler kurma, duygularını ifade etme ve sorunlarla başa çıkma yeteneklerindeki yetersizliklerden kaynaklanmaktadır (Prentice vd., 2020).

Sosyal-duygusal beceriler, bireylerin sosyal yaşama uyum sağlamaları ve sağlıklı ilişkiler inşa etmeleri açısından kritik bir öneme sahiptir. Özellikle etkili iletişim kurma, empati geliştirme, sorun çözme ve karar verme gibi beceriler, bireylerin sosyal ortamda kendilerini daha güvende ve mutlu hissetmelerine yardımcı olur. Araştırmalar, sosyal-duygusal becerilere sahip bireylerin sosyal ortamlara daha kolay adapte olduklarını ve daha başarılı ilişkiler kurduklarını ortaya koymaktadır (Lopes ve Salovey, 2004; Weissberg, 2019).

Eğitimde sosyal ve duygusal öğrenmenin önemi giderek artmaktadır. Okul, iş yaşamı ve kişisel yaşam gibi birçok alanda başarılı olabilmek için sosyal-duygusal becerilerin edinilmesi gerekmektedir. Özellikle kendini koruma, öz disiplin, başkalarıyla etkili iletişim kurma ve karar verme yetenekleri, bireylerin yaşamlarının her alanında karşılaştıkları zorluklarla daha sağlıklı bir şekilde yüzleşmelerine olanak tanımaktadır (Pozo-Rico ve Sandoval, 2020). Bu bağlamda çalışma, sosyal duygusal öğrenme kavramının tarihsel gelişimini, küresel yaygınlığını ve eğitimdeki kritik rolünü bilimsel bir perspektifle ele almayı hedeflemektedir.

Sosyal Duygusal Öğrenmenin Tarihsel Gelişimi ve Küresel Etkisi

Sosyal Duygusal Öğrenme (SDÖ) kavramının ilk ortaya çıkışı 1990'lı yıllara dayansa da, bu alanın şekillenmesinde 19. yüzyılda Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen eğitim reformlarının önemli bir rolü olmuştur. Eyaletlerde uygulanan başarı testlerinde elde edilen sözel ve sayısal puanlar arasındaki farklılıklar, özellikle matematik ve fen bilimleri alanlarında başarısız olan öğrenci sayısının artışı, akademik gelişimle birlikte sosyal ve duygusal gelişimlerin desteklenmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir. Okullarda gözlemlenen disiplin sorunları, şiddet eğilimleri, alkol ve madde bağımlılığı, okul başarısızlığı ve okula devamsızlık gibi olumsuz olgular, eğitimcileri ve araştırmacıları çözüm arayışına yöneltmiştir. Sadece bilişsel gelişime odaklanan eğitim yaklaşımlarının, öğrencilerin okul dışında da başarılı olmaları için gerekli

olan becerileri kazandırmada yetersiz kaldığı anlaşılmıştır (Lopes ve Salovey, 2004).

Goleman'ın (1996) "Duygusal Zekâ: Neden IQ'dan Daha Önemli" adlı eseri, bireyin yaşamındaki başarıyı yalnızca zeka katsayısı (IQ) ile değil, aynı zamanda sosyal ve duygusal yönleriyle de ele alması açısından önemli bir dönüm noktasıdır. Bu bakış açısı, çocukların sosyal ve duygusal gelişimlerinin eğitim sürecindeki kritik rolünü vurgulayarak, Sosyal Duygusal Öğrenme (SDÖ) kavramının ortaya çıkmasına katkıda bulunmuştur. Fetzer Enstitüsü, 1994 yılında eğitimciler ve araştırmacılar arasında düzenlenen bir konferansta, öğrencilerin gelişimsel, psikolojik, eğitimsel ve genel sağlık ihtiyaçlarının belirlenmesi gerektiğini dile getirmiştir (Elbertson vd., 2010). Bu bağlamda, Chicago'daki Illinois Üniversitesi'nde Daniel Goleman ve Eileen Growald tarafından aynı yıl kurulan "Akademik, Sosyal ve Duygusal Öğrenme İşbirliği" (CASEL), akademik, sosyal ve duygusal gelişimi destekleyen programların oluşturulması ve bilimsel bulguların etkili okul tabanlı uygulamalara dönüştürülmesi amacı taşımaktadır. Bu girişim, eğitim sistemine entegre edilen sosyal duygusal öğrenme uygulamalarının yaygınlaşmasına önemli katkılarda bulunmuştur (Schonert-Reichl ve Hymel, 2007).

1990'ların başında bölgesel düzeyde uygulanmaya başlanan Sosyal Duygusal Öğrenme (SDÖ) programları, 2010'lu yıllardan itibaren kanıta dayalı yaklaşımlar olarak hayata geçirilmiştir. Ancak, birçok okul temelli program olmasına rağmen, bu programların etkililikleri üzerine 2000'li yıllara kadar kapsamlı bir araştırma yapılmamıştır. CASEL, 2000'li yıllardan itibaren yayımladığı raporlarla okul temelli programların değerlendirilmesine ve etkililiklerinin incelenmesine önemli katkılar sağlamıştır (CASEL, 2013). 2013 yılında anaokulları ve ilkokullar için Sosyal Duygusal Öğrenme (SEL) programlarını kapsayan bir kılavuz yayımlanmış; bunu takiben, 2015 yılında ortaokul ve liseler için benzer bir kılavuz hazırlanmıştır (CASEL, 2015).

2016 yılında ise CASEL, kaliteli Sosyal ve Duygusal Öğrenme uygulamaları için politikalar ve yönergeler geliştirmek isteyen eyaletlerle işbirliği yapmak amacıyla Eyaletler İşbirliği Girişimi (CSI) oluşturmuştur. Bu girişim, uzman bir danışma grubuna dayanan işbirlikçi bir öğrenme topluluğu olarak, her eyaletin özel önceliklerini ve ihtiyaçlarını gözetmekte ve öğrencilerin akademik, sosyal ve duygusal gelişimlerini desteklemeyi hedeflemektedir. 2019 yılı itibarıyla, CSI ekibi ve ortaklarının çalışmaları ABD genelinde 30'dan fazla eyalette, 11.850'den fazla okul bölgesinde, anaokulundan liseye kadar 67 bin okulda, iki milyon öğretmen ve 35 milyon öğrenciye ulaşmıştır. Bu durum, Sosyal Duygusal Öğrenme alanında gerçekleştirilen girişimlerin, geniş bir kitleye ulaşma potansiyelini göstermektedir (Dusenbury ve Weissberg, 2017).

Sosyal ve Duygusal Öğrenme (SDÖ), son yıllarda araştırmacılar ve eğitimciler arasında artan bir ilgi odağı olmuştur. Bu ilginin temelinde, bireylerin

sosyal ve duygusal becerilerinin geliştirilmesinin, eğitim süreçleri üzerindeki olumlu etkileri yatmaktadır. Özellikle, toplumların karşı karşıya kaldığı karmaşık sosyal dinamikler ve bireylerin psikolojik sağlığı üzerindeki etkileri, SDÖ'nün önemini daha da artırmaktadır. Çoğu araştırma, özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde yoğunlaşmış olsa da, SDÖ'ye yönelik ilginin dünya genelinde büyüdüğü gözlemlenmektedir. Amerika'da, 50 eyaletin her birinin kendine özgü SDÖ standartları geliştirmiş olması, bu alandaki dikkatin artmasını sağlamaktadır. Bunun yanı sıra, CASEL (Duygusal ve Sosyal Öğrenme için İşbirliği Koalisyonu) gibi kuruluşlar, ABD dahil olmak üzere 186 ülkede SDÖ kaynaklarını aktif bir şekilde kullanmaktadır (Weissberg, 2019).

ABD'de geliştirilmiş olan bazı SDÖ programlarının, başarıyla diğer ülkelerde uygulanması, bu alandaki küresel etkileşimi pekiştirmektedir. Bununla birlikte, farklı kültürel ve sosyal bağlamlarda bağımsız SDÖ programlarının da varlığı, bu konudaki çeşitliliği ve esnekliği göstermektedir. Bu durum, sosyal ve duygusal öğrenme alanının, yerel ihtiyaçlara göre şekillenebileceğini ve farklı eğitim sistemleriyle uyumlu hale getirilebileceğini ortaya koymaktadır (Humphrey, 2013).

Sosyal Duygusal Öğrenmenin Eğitimde ve Bireysel Gelişimde Kritik Rolü

Eğitim alanında akademik becerilerin geliştirilmesine yönelik uygulamalar ön planda tutulsa da, sosyal-duygusal öğrenimin (SDÖ) sağladığı katkılar pek çok araştırma ile net bir şekilde ortaya konmuştur (Fteiha ve Awwad, 2020; Prentice vd., 2020; Tam vd., 2021). SDÖ'nün ihmal edildiği bir eğitim sistemi, bireylerin sağlıklı bir şekilde yetiştirilmesinde yetersiz kalacağı yönünde görüşler bulunmaktadır (Pozo-Rico ve Sandoval, 2020). Bu becerilerin yalnızca eğitim kurumlarında değil, bireylerin günlük yaşamlarında da başarı için kritik olduğu vurgulanmaktadır (Sandana vd., 2018).

Çeşitli araştırmalar, SDÖ becerilerinin öğrencilerin akademik performanslarını artırdığını, öğrenme ortamlarını daha cazip hale getirdiğini ve işbirliği, yaratıcılık, iletişim gibi temel becerilerin gelişimini desteklediğini göstermektedir (Wood, 2020). Bunun yanı sıra, psikolojik iyi olma halinin güçlendirilmesi, okuldan ayrılma, agresyon ve madde kullanımına yönelik riskli davranışların azaltılmasında önemli bir etken olarak değerlendirilmektedir (CASEL, 2005; Greenberg, 2004; Zins vd., 2004). Bu bulgular çerçevesinde, sosyal-duygusal öğrenimin etkileri iki temel başlık altında incelenebilir. İlk olarak, motivasyon, başarı ve okula bağlılık gibi akademik başarı ile doğrudan ilişkili olan birincil etkiler; ikinci olarak ise sosyal ilişkilerin iyileşmesi, sosyal becerilerin gelişimi ve topluma aidiyet hissinin artması gibi olumlu iyilik halleri sunan ikincil etkiler söz konusudur. Bu nedenle, SDÖ'nün yalnızca bilişsel gelişim açısından değil, bireylerin yaşam becerilerinin kazanımında ve

olumsuz davranışların azaltılmasında da kritik bir işlevi olduğu ifade edilebilir (Setyawan ve Simbolon, 2018).

Bireylerin sosyal gelişimi için duygularını anlama, yorumlama, motivasyon sağlama ve dürtü kontrolü gibi yetkinliklere sahip olmaları gerekmektedir. Sosyal ve duygusal yetersizlikler ise, şiddet, bağımlılık, uyku bozuklukları ve beslenme sorunları gibi istenmeyen durumları tetikleyebilir. Yapılan araştırmalar, yaygın sosyal-duygusal sorunların çözümünün, etkili sosyal ve duygusal becerileri geliştiren uygulamalarla mümkün olduğunu ortaya koymaktadır (CASEL, 2005; Wood, 2020; Zins vd., 2004). Cohen (2001) tarafından belirtilen uzun süreli SDÖ programlarının, öğrencilerin akademik başarılarını, sosyal-duygusal davranışlarını ve akran ilişkilerini güçlendirdiği; madde kötüye kullanımını ve saldırganlık gibi olumsuz davranışları önlediği vurgulanmaktadır. Okul öncesinden yükseköğrenime kadar 213 farklı okul temelli önleme ve müdahale programının incelendiği kapsamlı bir meta-analiz, bu programların öğrencilerin kendilerine, çevresindekilere ve eğitim kurumlarına karşı olumlu tutum geliştirmelerine, davranış sorunlarının azalmasına ve akademik performanslarının yükselmesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca, SDÖ programlarını uygulayan öğrencilerin akademik başarılarında, uygulamayanlara göre %11 oranında bir artış kaydedilmiştir (Durlak vd., 2011). Bu çalışmayı destekleyen diğer büyük meta-analizler de (Sklad vd., 2012; Taylor vd., 2017; Wiglesworth vd., 2016) sosyal-duygusal becerilerin akademik başarı ve olumlu sosyal davranışlar üzerinde olumlu, davranış ve duygusal problemler üzerinde ise olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Uygulamalar sonrasında elde edilen olumlu sonuçların yaklaşık dört yıl boyunca sürdüğü de tespit edilmiştir.

Sonuç

SDÖ temelli uygulamalar, yalnızca akademik başarıyı artırmakla kalmayıp, aynı zamanda sınıf içindeki ilişkilerin gelişimine ve okul dışındaki sosyal çevrelere de katkı sağlamaktadır. SDÖ becerilerinin desteklendiği bir ortamda eğitim gören öğrenciler, okulda uyumlu davranışlar sergilemekte, aileleri ve yakın çevreleriyle sağlıklı ilişkiler kurmakta; düşünce, duygu ve davranışlarını bütünleştirerek problem çözme yeteneklerini geliştirmektedirler. Bu bağlamda çocuklar daha fazla motivasyona sahip olarak gelişimsel görevlere daha iyi bir şekilde hazırlanırlar. Aynı zamanda artan öz farkındalık ve öz yeterlilik ile birlikte, stresle başa çıkma becerilerini daha etkin bir biçimde kullanabilirler ve öğrenme süreçlerinde daha aktif rol alarak okula olan bağlılıklarını artırırlar. Ek olarak stres kaynaklı hastalıklara yakalanma olasılıkları azalırken, daha sorumlu ve uyumlu bireyler haline gelirler. Sonuç olarak, sosyal duygusal öğrenme sayesinde çocukların hem akademik performansları hem de yaşam memnuniyetleri artış göstermektedir.

Kaynaklar

CASEL (2005). *Safe and sound: an educational leader's guide to evidence-based social and emotional learning (SEL) Programs.* Chicago. Retrieved from https://casel.org/wp-content/uploads/2016/06/safe-and-sound-il-edition.pdf

CASEL (2013). *CASEL guide: effective social and emotional learning programs: preschool and elementary school edition* (9/12). Chicago. Retrieved from https://casel.org/wp-content/uploads/2016/01/2013-casel-guide-1.pdf

CASEL (2015). *Basics, definition. What is the social and emotional learning (SEL)?* Chicago. Retrieved from http://secondaryguide.casel.org/casel-secondaryguide.pdf.

Cohen, J. (2001). Social and emotional education: core concepts and practices. In J. Cohen (Ed.), *Caring classrooms intelligent schools the social emotional education of young children* (pp. 3-29). New York and London: Teachers College Press.

Durlak, J. A., Weissberg, R. P., Dymnicki, A. B., Taylor, R. D., & Schellinger, K. B. (2011). The impact of enhancing students' social and emotional learning: A meta-analysis of school-based universal interventions. *Child Development, 82*(1), 405-432. 10.1111/j.1467-8624.2010.01564.x

Dusenbury, L., & Weissberg, R. P. (2017). Social emotional learning in elementary school: Preparation for success. *The Education Digest, 83*(1), 36.

Elbertson, N. A., Brackett, M. A., & Weissberg, R. P. (2010). School-based social and emotional learning (SEL) programming: current perspectives. In Hargreaves, 130 A., Fullan, M., Hopkins, D. & Lieberman, A. (Ed.). *The second international handbook of educational change* (pp. 1017-1032). New York: Springer.

Fteiha, M., & Awwad, N. (2020). Emotional intelligence and its relationship with stress coping style. *Health Psychology Open*, 7(2). https://doi.org/10.1177/2055102920970416.

Goleman, D. (1996). *Emotional intelligence: Why it can matter more than IQ*. Bloomsbury.

Greenberg, M. (2004). Schooling for the good heart presenter: Mark Greenberg. In Goleman, D. (Ed.), *Destructive emotions: How can we overcome them? A scientific dialogue with the Dalai Lama* (pp. 256-280). New York: Bantam Dell.

Humphrey, N. (2013). *Social and emotional learning: a critical appraisal*. SAGE Publications Limited.

Lopes, P. N., & Salovey, P. (2004). Toward a broader education: Social, emotional, and practical skills. In Joseph, Z., & Roger, W. (Ed.), *Building academic success on social and emotional learning: What does the research say?* (pp. 76-93). New York and London: Teachers College Press.

Pozo-Rico, T., & Sandoval, I. (2020). Can Academic Achievement in Primary School Students Be Improved Through Teacher Training on Emotional Intelligence as a Key Academic Competency? *Frontiers in Psychology*, 10, 1–8. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02976.

Prentice, C., Dominique Lopes, S., & Wang, X. (2020). Emotional intelligence or artificial intelligence– an employee perspective. *Journal of Hospitality Marketing and Management, 29*(4), 377–403. https://doi.org/10.1080/19368623.2019.1647124.

Sandana, S., Suaedi, S., & Djadir, D. (2018). Kecerdasan Emosional, Perhatian Orang Tua, Kebiasaan Belajar, Dan Prestasi Belajar Matematika. *Vidya Karya, 33*(1), 81. https://doi.org/10.20527/jvk.v33i1.5416.

Schonert-Reichl, K. A., & Hymel, S. (2007). Educating the heart as well as the mind social and emotional learning for school and life success. *Education Canada, 47*(2), 20-25.

Setyawan, A. A., & Simbolon, D. (2018). Pengaruh Kecerdasan Emosional Terhadap Hasil Belajar Matematika Siswa Smk Kansai Pekanbaru. *Jurnal Penelitian Dan Pembelajaran Matematika,* 11(1). https://doi.org/10.30870/jppm.v11i1.2980.

Sklad, M., Diekstra, R., De Ritter, M. & Ben, J. (2012). Effectiveness of school-based universal social, emotional, and behavioral programs: Do they enhance students' development in the area of skill, behavior, and adjustment? *Psychology in the Schools. 49*(9), 892-907. https://doi.org/10.1002/pits.21641.

Tam, H. lin, Kwok, S. Y. C. L., Hui, A. N. N., Chan, D. K. yin, Leung, C., Leung, J., Lo, H., & Lai, S. (2021). The significance of emotional intelligence to students' learning motivation and academic achievement: A study in Hong Kong with a Confucian heritage. *Children and Youth Services Review, 121*, 105847. https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2020.105847.

Taylor, R. D., Oberle, E., Durlak, J. A., & Weissberg, R. P. (2017). Promoting positive youth development through school-based social and emotional learning interventions: A meta-analysis of follow-up effects. *Child Development, 88*(4), 1156-1171. 10.1111/cdev.12864

Weissberg, R. P. (2019). Promoting the social and emotional learning of millions of school children. *Perspectives on Psychological Science, 14*(1), 65-69. https://doi.org/10.1177/1745691618817756

Wiglesworth, M., Lendrum, A., Oldfield, J., Scott, A., Bokkel, I., Tate, K., & Emery, C. (2016). The impact of trial stage, developer involvement and international transferability on universal social and emotional learning programme outcomes: A meta-analysis. *Cambridge Journal of Education,* 46, 347-376. https://doi.org/10.1080/0305764X.2016.1195791

Wood, P. (2020). Emotional Intelligence and Social and Emotional Learning: (Mis) Interpretation of Theory and Its Influence on Practice. *Journal of Research in Childhood Education,* 34(1). https://doi.org/10.1080/02568543.2019.1692104

Zins, J. E., Weissberg, R., Wang, M., & Walberg, H. (Ed.) (2004). *Building academic success on social and emotional learning: what does the research say?* New York: Teachers College Press.

BÖLÜM 14

MİKROBİYATA VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Ayşe ÖZDEMİR[1]

1 Doç. Dr. Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AB. ORCID: 0000-0003-2639-7344

Mikrobiyota Nedir?

Mikrobiyota, insan vücudunda veya başka bir organizmada yaşayan tüm mikroorganizmaların (bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoalar) topluluğunu ifade eder. İnsan mikrobiyotası, özellikle bağırsaklarda yoğunlaşmış olan ve insan sağlığı üzerinde önemli etkileri olan mikroorganizmalardan oluşur.

Mikrobiyota terimi, genellikle mikrobiyom ile karıştırılır. Mikrobiyota, mikroorganizmaların toplamını ifade ederken, **mikrobiyom**, bu mikroorganizmaların genetik materyallerini ve fonksiyonel özelliklerini ifade eder.

A. SİNDİRİM VE BESİN EMİLİMİ

Mikrobiyota, insan sindirim sistemi üzerinde önemli işlevlere sahiptir. Özellikle bağırsak mikrobiyotası, besinlerin sindirilmesinde ve vücudun ihtiyaç duyduğu enerji ile temel besin maddelerinin emiliminde kritik bir rol oynar. Mikrobiyota, sindirim sistemindeki bazı besinlerin parçalanmasına yardımcı olur. Özellikle karbonhidratların fermente edilmesi ve kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretilmesi gibi önemli işlevleri vardır.

A.1. KARMAŞIK KARBONHİDRATLARIN FERMENTASYONU

İnsan sindirim enzimleri bazı karmaşık karbonhidratları (örneğin, diyet lifi ve dirençli nişasta) parçalayamaz. Bağırsak mikrobiyotası, bu karbonhidratları fermente ederek kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretir. SCFA'lar (Asetat, Propiyonat, Bütirat) enerji kaynağıdır ve bağırsak hücrelerinin (ör. kolonositler) sağlığını destekler. Ayrıca, bağışıklık yanıtını düzenler ve inflamasyonu azaltır.

A.2. YAĞ VE PROTEİN METABOLİZMASI

Mikrobiyota, yağ ve protein metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsan vücudu, doğrudan yiyeceklerden alınan besinleri sindirmekle yükümlüdür, ancak bu süreçte mikrobiyota da kritik bir rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, sindirim, yağ emilimi ve proteinlerin işlenmesinde etkili olur. İşte bu etkileşimlerin detayları:

Yağ Metabolizması ve Mikrobiyota

Mikrobiyota, bağırsaklarda bulunan bakteri türleri sayesinde yağların sindirilmesinde önemli bir rol oynar. Yağların sindirimi, safra asitleri ve pankreas enzimleriyle başlar, ancak bazı yağ türleri mikrobiyota tarafından daha fazla işlenir. Örneğin:

- **Safra Tuzlarının Modifikasyonu:** Mikrobiyota, safra tuzlarını değiştirerek, yağların emilimini artırabilir. Bu işlem, yağ asitlerinin mikrobiyota tarafından fermente edilmesini ve böylece kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'lar) üretimini sağlar. SCFA'lar, hem enerji kaynağı olarak kullanılır hem de bağırsak bariyerini güçlendirerek sağlık üzerinde olumlu etki yapar.

• **Obezite İlişkisi:** Mikrobiyota dengesizliği, yağ asidi metabolizmasını etkileyebilir ve obezite gelişimine katkıda bulunabilir. Özellikle düşük çeşitliliğe sahip mikrobiyotaların, fazla yağ depolanmasıyla ilişkilendirildiği bulunmuştur.

• **Yağ Asidi Tüketimi:** Kısa zincirli yağ asitlerinin artışı, vücutta insülin duyarlılığını artırarak metabolik sağlığı iyileştirebilir.

Protein Metabolizması ve Mikrobiyota

Mikrobiyota, proteinlerin sindirilmesi ve amino asitlerin üretimi üzerinde de büyük bir etkiye sahiptir. Proteinler, vücutta amino asitlere dönüştürülerek kullanılır, ancak bağırsak mikroflorası, bu süreci farklı şekillerde etkileyebilir:

• **Proteinlerin Parçalanması:** Mikrobiyota, proteinleri çeşitli amonyaklar ve biyolojik olarak aktif bileşiklere dönüştürebilir. Bu parçalanma süreci sırasında, proteinlerin sindirilmesi sırasında azotlu bileşiklerin, özellikle amonyakların üretimi artar. Amonyak, yüksek konsantrasyonlarda toksik olabilir, bu yüzden mikrobiyota bu süreçleri dengeleyerek aşırı amonyak birikimini engeller.

• **Amino Asit Metabolizması:** Mikrobiyota, belirli amino asitlerin sentezine katkıda bulunabilir ve bu amino asitlerin vücutta kullanılabilir hale gelmesini sağlar. Örneğin, bağırsak bakterileri, bazı B vitaminlerinin üretiminde önemli rol oynar ve bu vitaminler protein metabolizmasında kritik faktörlerdir.

• **Proteolitik Bakteriler:** Bu bakteriler, özellikle etin ve diğer protein kaynaklarının sindiriminde etkilidir. Ancak, aşırı protein tüketimi ve proteolitik bakterilerin fazla aktivasyonu, inflamasyonu tetikleyebilir.

Mikrobiyota, yağ ve protein metabolizmasının yanı sıra genel metabolik dengeyi de etkiler. Mikrobiyotanın türleri, vücutta enerji dengesini ve yağ birikimini düzenler. Düşük çeşitliliğe sahip mikrobiyota, daha fazla enerji depolama eğiliminde olabilir. Sağlıklı bir mikrobiyota, insülin duyarlılığını artırarak, tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların gelişimini engelleyebilir. Mikrobiyota, sindirim enzimlerinin üretimini ve düzenlenmesini etkileyebilir, bu da yağların ve proteinlerin daha verimli bir şekilde emilmesini sağlar.

A.3. VİTAMİN SENTEZİ

Bağırsak mikrobiyotası, sindirim sürecinde çeşitli vitaminlerin sentezine katkıda bulunur. Bağırsak mikrobiyotası, vücudun ihtiyaç duyduğu çeşitli vitaminleri sentezleyebilen bir mikroorganizma topluluğudur. İnsan vücudu, bazı vitaminleri dışarıdan almak zorunda kalırken, mikrobiyota bazı vitaminleri bağırsaklarda sentezleyebilir. Bu süreç, mikroorganizmaların fermente etme kapasitesi ve ürettikleri enzimler aracılığıyla gerçekleşir. Mikrobiyota, özellikle bazı B vitaminleri ve K vitamini üretiminde kritik bir rol oynar.

a. **B Vitaminlerinin Sentezi**

Bağırsak mikrobiyotası, birçok B vitamini türünü sentezler. Bu vitaminler, enerji metabolizması, sinir fonksiyonu, kan hücrelerinin üretimi ve bağışıklık sisteminin desteklenmesinde önemli roller oynar. Başlıca B vitaminleri ve mikrobiyotanın etkileri şunlardır:

• **B12 Vitamini (Kobalamin):** Mikrobiyota, özellikle kolonik bakteriler tarafından B12 vitamini üretilebilir. Bu vitamin, kırmızı kan hücrelerinin üretimi ve sinir sistemi sağlığı için gereklidir.

• **B6 Vitamini (Piridoksin):** Mikrobiyota, B6 vitamini üretimiyle ilgili enzimleri sağlayarak, protein metabolizması ve nörotransmitter sentezini destekler.

• **Folat (B9 Vitamini):** Mikrobiyota, folat üretir ve bu vitaminin yeterliliği, hücresel fonksiyonlar, DNA sentezi ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi için gereklidir.

b. **K Vitamini Sentezi**

Mikrobiyota, K vitamini üretiminde de önemli bir rol oynar. K vitamini, kan pıhtılaşması ve kemik sağlığı için gereklidir. Bağırsaklarda bulunan bakteriler, bu vitamini sentezleyebilir, ancak vücudun bu vitamini yeterince alabilmesi için mikrobiyotanın sağlıklı bir yapıda olması gerekir.

c. **Diğer Vitaminlerin Sentezi**

Mikrobiyota, aynı zamanda bazı diğer vitaminlerin sentezine katkıda bulunabilir:

• **Pantotenik Asit (B5 Vitamini):** Mikrobiyota, pantotenik asit üretiminde rol oynar ve bu vitamin, enerji üretimi ve stres yanıtı için gereklidir.

• **Biotin (B7 Vitamini):** Mikrobiyota, biotin üretir ve bu vitamin, metabolizmanın sağlıklı bir şekilde işlemesine yardımcı olur.

Mikrobiyotanın Vitamin Sentezindeki Bozukluklar

Mikrobiyotadaki dengesizlikler (dismiyozis), vitamin üretimini etkileyebilir. Örneğin, antibiyotik kullanımı veya düşük lifli diyetler, mikrobiyota çeşitliliğini azaltarak vitamin sentezini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, belirli hastalıklar ve sindirim bozuklukları, vitamin emiliminde eksikliklere yol açabilir.

A.4. BESİN EMİLİMİ VE METABOLİK DENGE

Mikrobiyota, insan vücudunun besinleri sindirme ve emme kapasitesini doğrudan etkileyen bir mikroorganizma topluluğudur. Bağırsak mikrobiyotası, sadece sindirim sürecinde değil, aynı zamanda besin maddelerinin vücuda emilmesinde ve genel metabolik dengeyi sağlamada kritik bir rol oynar. Mikrobiyota, besinlerin işlenmesi, enerji üretimi, vitamin sentezi ve metabolizma-

nın düzenlenmesinde etkilidir.

a. Besinlerin Sindirilmesi ve Emilimi

Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmalar, özellikle bazı besinleri sindirmede ve bunların emiliminde önemli bir rol oynar. İnsan vücudu, bazı besinleri doğrudan sindiremez, ancak mikrobiyota bu besinlerin fermente edilmesi ve emilmesini sağlar.

• **Liflerin Fermentasyonu:** Mikrobiyota, diyet lifi gibi sindirilemeyen karbonhidratları fermente ederek kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üretir. Bu SCFA'lar, bağırsak hücrelerinin enerji kaynağı olur ve aynı zamanda vücutta enerji dengesinin sağlanmasına yardımcı olur. Ayrıca, SCFA'lar, bağırsak geçirgenliğini düzenler ve patojenlerin çoğalmasını engeller.

• **Yağların ve Proteinlerin Emilimi:** Mikrobiyota, yağların emilimini artırabilir. Özellikle safra asitlerini modifiye ederek yağ asitlerinin daha verimli şekilde emilmesini sağlar. Mikrobiyota, aynı zamanda proteinlerin sindirilmesinde ve amino asitlerin emilmesinde de yardımcı olur. Bağırsak bakterileri, proteinlerin amino asitlerine dönüştürülmesini sağlar ve bu amino asitler, hücresel işlevler için gereklidir.

b. Enerji Dengeleme ve Metabolik Etkiler

Mikrobiyota, vücudun enerji dengesini sağlamada ve metabolizmayı düzenlemede kritik bir rol oynar. Mikrobiyotadaki değişiklikler, özellikle obezite, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir.

• **Enerji Emeği:** Mikrobiyota, diyetle alınan enerji miktarını düzenler. Bazı mikrobiyota türleri, enerjiyi daha verimli bir şekilde kullanabilir, bu da kilo alımını etkileyebilir. Düşük çeşitliliğe sahip mikrobiyota, enerji depolamayı teşvik edebilir, bu da obeziteye yol açabilir.

• **İnsülin Duyarlılığı:** Mikrobiyota, insülin duyarlılığını etkileyebilir. Sağlıklı bir mikrobiyota, insülinin etkisini artırarak metabolik hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilir. Mikrobiyota dengesizlikleri, insülin direncine yol açabilir ve bu da diyabet gelişimine zemin hazırlayabilir.

c. Mikrobiyotanın Besin Maddelerinin Metabolizması Üzerindeki Etkisi

Mikrobiyota, vücuttaki besin maddelerinin metabolizmasını da etkiler. Özellikle vitamin üretimi ve mineral emilimi, mikrobiyota tarafından düzenlenir.

• **Vitamin Sentezi:** Mikrobiyota, B grubu vitaminlerinin (B12, B6, folat vb.) üretiminde önemli bir rol oynar. Bu vitaminler, enerji üretimi, sinir fonksiyonu ve bağışıklık sisteminin desteklenmesinde kritik öneme sahiptir. Mikrobiyota dengesizliği, bu vitaminlerin üretimini olumsuz etkileyebilir.

• **Mineral Emilimi:** Mikrobiyota, minerallerin emiliminde de etkili olabi-

lir. Örneğin, bazı mikrobiyota türleri, kalsiyum, demir ve magnezyum gibi minerallerin emilimini artırarak, kemik sağlığı ve metabolik dengeyi destekler.

A5. METABOLİK YAN ÜRÜNLERİN ETKİLERİ

Fermentasyon sırasında oluşan yan ürünler, sindirim sistemi sağlığını doğrudan etkiler. PH seviyesini düzenleyerek patojenlerin çoğalmasını engeller. Bağırsak hareketlerini hızlandırarak kabızlık gibi sorunların önüne geçer. Bağırsak mikrobiyotası, metabolik yan ürünler üretir ve bu ürünlerin vücut sağlığı üzerinde önemli etkileri vardır. Mikrobiyota tarafından üretilen bu yan ürünler, besinlerin fermente edilmesi sırasında ortaya çıkar ve sindirim, enerji dengesinin sağlanması, bağışıklık sistemi düzenlemesi ve metabolik hastalıkların gelişimi gibi birçok biyolojik süreci etkiler. Mikrobiyotanın ürettiği başlıca metabolik yan ürünler arasında kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), gazlar (örneğin hidrojen, metan) ve diğer biyolojik bileşikler yer alır.

1. Kısa Zincirli Yağ Asitleri (SCFA'lar)

Kısa zincirli yağ asitleri, mikrobiyota tarafından sindirilemeyen diyet liflerinin fermente edilmesi sırasında üretilen metabolik yan ürünlerdir. SCFA'lar, özellikle **asetat**, **propiyonat** ve **butirat** olmak üzere üç ana bileşenden oluşur. Bu yağ asitlerinin sağlık üzerinde birçok olumlu etkisi vardır:

• **Enerji Üretimi ve Metabolizma:** SCFA'lar, bağırsak hücreleri (enterositler) tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır ve vücutta enerji dengesini düzenler. Ayrıca, karaciğerin enerji üretimine katkıda bulunurlar ve lipit metabolizmasını düzenlerler.

• **Bağırsak Sağlığı ve Sindirim:** SCFA'lar, bağırsak bariyerini güçlendirerek, patojenlerin bağırsaklardan geçmesini engeller. Aynı zamanda bağırsak iltihaplanmasını azaltır, bu da inflamatuar bağırsak hastalıkları (IBD) gibi durumların önlenmesine yardımcı olabilir.

• **İnsülin Duyarlılığı ve Kilo Kontrolü:** Butirat, insülin duyarlılığını artırarak, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların riskini azaltabilir. Ayrıca, SCFA'lar yağ depolama süreçlerini etkileyebilir ve bu da obezite riskini dengelemeye yardımcı olabilir.

2. Gazlar ve Diğer Metabolik Yan Ürünler

Mikrobiyota, sindirilmeyen karbonhidratları ve proteinleri fermente ederken çeşitli gazlar üretir. Bu gazlar arasında hidrojen, metan ve karbondioksit yer alır. Bu gazların vücutta bazı metabolik etkileri olabilir:

• **Hidrojen ve Metan:** Bu gazlar, bağırsakta birikerek şişkinlik ve gaz sıkıntısına yol açabilir. Bununla birlikte, metan üreticisi bakterilerin varlığı, bağışıklık sistemini modüle edebilir ve mikrobiyota dengesini etkileyebilir.

• **Toksik Metabolitler:** Mikrobiyota, bazı durumlarda vücutta toksik etkilere yol açabilecek yan ürünler de üretir. Örneğin, amonyak, aminler ve fenoller gibi zararlı bileşikler, proteinlerin ve amino asitlerin aşırı fermentasyonu sonucu oluşabilir ve bağırsak sağlığını bozabilir.

3. Mikrobiyota ve Metabolik Hastalıklar

Mikrobiyota, metabolik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar. Mikrobiyota dengesizlikleri (dismiyozis), metabolik yan ürünlerin üretimini ve vücuttaki etkilerini değiştirebilir. Örneğin:

• **Obezite:** Mikrobiyota, vücudun enerji dengesini etkileyerek kilo alımını teşvik edebilir. Mikrobiyota dengesizliği, aşırı enerji emilimini ve yağ depolamayı artırabilir. SCFA'lar gibi yan ürünlerin üretimi, bu süreçleri modüle eder.

• **Diyabet:** Mikrobiyota, insülin duyarlılığını etkileyebilir. Dengesiz bir mikrobiyota, insülin direncini artırarak, metabolik hastalıklar ve diyabet gelişimine yol açabilir.

• **Kardiyovasküler Hastalıklar:** Mikrobiyotanın ürettiği bazı yan ürünler, kan basıncını ve kolesterol seviyelerini etkileyebilir. Ayrıca, mikrobiyota, inflamasyon süreçlerini tetikleyebilir, bu da kalp hastalıklarının riskini artırabilir.

Mikrobiyota, metabolik yan ürünlerin üretimi yoluyla, vücut sağlığını düzenleyen ve metabolizmayı etkileyen önemli bir rol oynar. Kısa zincirli yağ asitleri gibi yararlı bileşiklerin üretimi, enerji dengesini ve bağışıklık sağlığını desteklerken, bazı toksik gazlar ve metabolitler, bağırsak sağlığını bozabilir. Mikrobiyotadaki dengesizlikler, metabolik hastalıkların, obezitenin ve diyabetin gelişimine yol açabilir. Bu nedenle, sağlıklı bir mikrobiyota yapısının korunması, metabolizmanın ve genel sağlık durumunun iyileştirilmesi için önemlidir.

B. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Bağırsak mikrobiyotası, vücudun bağışıklık sistemi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Mikrobiyota, doğrudan bağışıklık hücreleriyle etkileşime girerek, bağışıklık yanıtlarını şekillendirir ve bağışıklık sistemi dengesini sağlar. Mikrobiyota, bağışıklık sistemini modüle ederek patojenlere karşı korunma sağlar. Doğal bağışıklık yanıtını tetikler ve aşırı inflamasyonu önler. Mikrobiyotanın bağışıklık sistemine olan bu etkileri hem bağışıklık savunmalarının güçlenmesi hem de aşırı immün yanıtların engellenmesi açısından son derece önemlidir.

B.1. BAĞIŞIKLIK HÜCRELERİNİN AKTİVASYONU VE DÜZENLENMESİ

Mikrobiyota, bağırsakta bulunan bağışıklık hücrelerini aktif hale getirir. Bağırsak, vücudun en büyük bağışıklık organlarından biri olup, burada bulunan mikrobiyota, bağışıklık hücrelerinin gelişimini ve fonksiyonlarını düzenler.

• **Dendritik Hücreler ve Makrofajlar:** Mikrobiyota, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. Bu hücreler, patojenleri tanır ve bağışıklık sistemini uyandırarak iltihaplanmayı tetikler. Mikrobiyotadaki değişiklikler, bağışıklık hücrelerinin aktivitelerini bozarak, vücudun enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelmesine neden olabilir.

• **T Hücreleri:** Mikrobiyota, özellikle **T helper 17 (Th17)** ve **regülatör T hücrelerinin (Treg)** gelişimini etkiler. Th17 hücreleri, vücudu patojenlere karşı savunurken, Treg hücreleri bağışıklık yanıtını düzenler ve aşırı immün yanıtları engeller. Mikrobiyota, Treg hücrelerinin aktivitesini artırarak, bağışıklık toleransını sağlamada önemli bir rol oynar.

B.2. BAĞIŞIKLIK YANITI VE İNFLAMASYON

Mikrobiyota, bağışıklık sisteminin inflamasyon yanıtlarını etkiler. Normalde, sağlıklı mikrobiyota, bağışıklık sisteminin dengede kalmasını ve aşırı iltihaplanmayı engellemesini sağlar. Ancak mikrobiyota dengesizliği (dismiyozis), aşırı inflamasyona ve bağışıklık bozukluklarına yol açabilir.

• **Inflamasyonun Düzenlenmesi:** Mikrobiyotanın, SCFA'lar (kısa zincirli yağ asitleri) gibi bileşiklerle inflamasyonu düzenleyici etkisi vardır. SCFA'lar, inflamatuar moleküllerin üretimini engeller ve bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonunu azaltır. Bu, bağışıklık sistemi aşırı reaksiyonlar gösterdiğinde, otoimmün hastalıkların gelişimini engelleyebilir.

• **Bağışıklık Bozuklukları ve Mikrobiyota Dengesizliği:** Mikrobiyota dengesizliği, romatizmal hastalıklar, astım, inflamatuar bağırsak hastalıkları (IBD) ve hatta alerjik reaksiyonlar gibi bağışıklık bozukluklarının gelişimine neden olabilir. Sağlıklı mikrobiyota, bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonlarını engeller ve bu hastalıkların ortaya çıkma riskini azaltır.

B.3. BAĞIŞIKLIK TOLERANSI VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Mikrobiyota, bağışıklık toleransını sağlamak için de önemli bir rol oynar. Vücut, yabancı patojenlere karşı savunma yaparken, aynı zamanda vücudun kendi dokularına karşı bağışıklık hücrelerinin saldırısını engellemelidir. Bu mikroorganizmalar, yalnızca patojenlere karşı savunmayı değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonlarını da engeller. Mikrobiyota, bağışıklık toleransının geliştirilmesinde yardımcı olarak, otoimmün hastalıkların önlenmesine katkıda bulunur. Mikrobiyota, bağışıklık sisteminin, vücudun sağlıklı dokularına karşı tolerans geliştirmesine yardımcı olur. Mikrobiyotadaki dengesizlik, bağışıklık sisteminin kendi hücrelerine saldırmasına ve otoimmün hastalıkların gelişmesine neden olabilir. Bu hastalıklar arasında lupus, romatoid artrit, ve multiple skleroz gibi hastalıklar yer alır. Mikrobiyota, bağışıklık hücrelerinin gelişimini destekler, inflamasyonu düzenler ve otoimmün hastalıkların önlenmesine katkıda bulunur. Bu nedenle, mikrobiyotadaki herhangi bir dengesizlik, bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkileyebilir ve hastalıkların gelişmesine yol açabilir.

C. MİKROBİYOTANIN VİTAMİN SENTEZİNDEKİ ETKİLERİ

Mikrobiyota, vitamin sentezi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsan bağırsağında yaşayan mikroorganizmalar, çeşitli vitaminlerin üretiminde hayati bir rol oynar. Bu mikroorganizmalar, özellikle bağırsakta sınırlı düzeyde sentezlenebilen veya dışarıdan alınması gereken vitaminlerin kaynağı olarak önem taşır.

1. **K Vitamini:**

o *K vitamini* (özellikle K2 vitamini), bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilir ve kanın pıhtılaşmasında önemli bir rol oynar. Özellikle *Bacteroides* ve *Escherichia coli* gibi mikroorganizmalar bu vitamini sentezler.

o İnsan vücudu dışarıdan K vitamini almak zorunda olsa da bağırsak mikrobiyotası bu ihtiyacı destekler.

2. **B Grubu Vitaminler:**

o Mikrobiyota, *B1 (tiamin)*, *B2 (riboflavin)*, *B6 (piridoksin)*, *B9 (folik asit)* ve *B12 (kobalamin)* gibi vitaminlerin sentezine katkıda bulunur.

o Örneğin, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri, folat ve riboflavin üretiminde etkilidir.

o B12 vitamini sentezi ise genellikle yalnızca belirli bakteriler tarafından yapılabilir, bu da mikrobiyotanın hayvan kaynaklı diyetlere bağımlılığı azalttığını gösterir.

3. **Biotin (B7 Vitamini):**

o *Biotin*, hücresel metabolizmanın sürdürülmesinde kritik bir vitamindir ve bağırsak mikrobiyotasının önemli bir ürünüdür. Bazı bakteriler bu vitamini bağırsakta sentezler.

4. **Pantotenik Asit (B5):**

o Enerji metabolizması için gerekli olan bu vitamin de bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilir. Özellikle enerji üretimi ve yağ asidi metabolizmasında kritik öneme sahiptir.

5. **Niacin (B3):**

o Protein ve enerji metabolizmasında görev alan niasin, bağırsakta *Propionibacterium* ve diğer bazı bakteriler tarafından sentezlenir.

6. **Mikrobiyal Çeşitliliğin Önemi:**

o Mikrobiyota çeşitliliği, bu vitaminlerin yeterli düzeyde sentezlenmesi için gereklidir. Mikrobiyal denge bozulduğunda (örneğin antibiyotik kullanımı veya kötü beslenme nedeniyle), bu vitaminlerin üretiminde azalma gözlenebilir.

Mikrobiyota ve Vitamin Emilimi

Mikrobiyotanın ürettiği vitaminlerin emilimi, özellikle kolon ve ince bağırsak düzeyinde gerçekleşir. Mikrobiyal dengenin korunması, bu vitaminlerin vücut tarafından etkili şekilde kullanılmasını sağlar.

Bozulmuş Mikrobiyota ve Vitamin Eksikliği

Disbiyozis (mikrobiyotanın dengesizliği), vücutta vitamin eksikliğine yol açabilir. Örneğin, B12 vitamini eksikliği nörolojik problemlerle ilişkilendirilebilirken, folat eksikliği anemiye neden olabilir.

D. MİKROBİYOTANIN SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Mikrobiyota ve sinir sistemi arasındaki ilişki, son yıllarda "beyin-bağırsak ekseni" kavramıyla birlikte önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bağırsaktaki mikrobiyal topluluklar, sinir sistemi üzerinde doğrudan ve dolaylı etkiler yaparak ruh hali, bilişsel fonksiyonlar ve nörolojik hastalıkların gelişimi üzerinde rol oynar.

Beyin-Bağırsak Ekseni

Beyin ve bağırsak arasında çift yönlü bir iletişim ağı bulunur. Bu ağ, sinirsel (vagus siniri), hormonal (kortizol gibi stres hormonları) ve immünolojik (sitokinler) yollarla çalışır. Mikrobiyota, bu iletişim ağını etkileyerek sinir sistemi üzerinde şu yollarla etki eder:

1. **Sinirsel İletim:**

o Mikrobiyota, vagus siniri yoluyla beyinle iletişim kurabilir. Özellikle bağırsakta üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) gibi metabolitler, merkezi sinir sistemi üzerindeki nöroinflamasyon süreçlerini düzenler.

2. **Nörotransmitter Sentezi:**

o Bağırsak mikroorganizmaları, serotonin, dopamin ve gamma-aminobutirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin sentezine katkıda bulunur. Örneğin, bağırsakta üretilen serotoninin %90'ı burada depolanır ve hem sindirim sistemini hem de ruh halini etkiler.

3. **Bağışıklık ve Nöroinflamasyon:**

o Mikrobiyota, beyin-bağırsak ekseni yoluyla inflamasyon süreçlerini etkileyebilir. Disbiyozis (mikrobiyal dengesizlik), proinflamatuar sitokinlerin artışına ve nörolojik bozukluklara yol açabilir.

4. **Stres ve HPA Aksı:**

o Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı, stres yanıtının düzenlenmesinde rol oynar. Mikrobiyota, bu aks üzerindeki etkileriyle bireyin stres yanıtını ve kortizol seviyelerini düzenleyebilir.

E. MİKROBİYOTA VE NÖROLOJİK SAĞLIK

1. Depresyon ve Anksiyete:

• Mikrobiyota dengesinin, depresyon ve anksiyete bozukluklarının gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle probiyotiklerle yapılan çalışmalar, bazı bakterilerin ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini göstermektedir (örneğin *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri).

2. Otizm Spektrum Bozukluğu (ASD):

• Bağırsak mikrobiyotasının otizm spektrum bozukluğunun semptomlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Disbiyozis, otizmli bireylerde yaygın olarak gözlemlenir ve gastrointestinal semptomlarla ilişkilidir.

3. Parkinson Hastalığı:

• Parkinson hastalarında bağırsak mikrobiyotasının anormal olduğu ve bu durumun motor semptomları etkileyebileceği bulunmuştur. Özellikle *Prevotella* gibi türlerin azalması, hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir.

4. Alzheimer Hastalığı:

• Mikrobiyal ürünler ve inflamasyonun, Alzheimer hastalığındaki plak oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sağlıklı mikrobiyota, bu süreci yavaşlatabilir.

5. Bağırsak-Serotonin Bağlantısı:

• Mikrobiyota, serotonin üretimini düzenleyerek duygu durumunu ve genel nörolojik sağlığı etkiler. Özellikle *Enterococcus* ve *Streptococcus* türleri, serotonin metabolizmasında aktif rol oynar.

Mikrobiyota Terapileri

Mikrobiyota ile sinir sistemi arasındaki ilişkiyi düzenlemek için çeşitli terapiler araştırılmaktadır:

• **Probiyotikler ve Prebiyotikler:** Ruh halini düzenleyici etkileri olduğu gösterilen mikroorganizmalar, özellikle depresyon ve anksiyete tedavisinde umut verici bulunmuştur.

• **Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT):** Mikrobiyal dengesizliği düzeltmek için kullanılan bu yöntem, otizm ve Parkinson gibi nörolojik hastalıklarda denenmektedir.

A. MİKROBİYOTA VE METABOLİK SAĞLIK

Mikrobiyota, metabolik sağlık üzerinde derin ve çok yönlü bir etkiye sahiptir. Bağırsak mikrobiyotası, metabolik süreçlerin düzenlenmesinde, enerji homeostazının korunmasında ve obezite, diyabet gibi metabolik hastalıkların gelişiminde kritik bir rol oynar.

F.1. Enerji Homeostazı

Bağırsak mikrobiyotası, diyetle alınan kompleks karbonhidratları fermente ederek kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar, örneğin asetat, bütirat ve propiyonat) üretir. SCFA'lar:

• Enerji kaynağı olarak kullanılır.

• Yağ depolanmasını düzenler.

• İnsülin duyarlılığını artırarak glikoz metabolizmasını olumlu yönde etkiler.

F.2. Yağ Metabolizması

Mikrobiyota, safra asitlerini metabolize ederek yağların sindirilmesine ve emilimine yardımcı olur. Aynı zamanda, bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmalar, trigliserit ve kolesterol düzeylerini etkileyerek obezite ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir.

F.3. Glukoz Metabolizması

Bağırsak mikrobiyotası, insülin sinyalizasyonunu ve kan şekeri seviyelerini düzenler. Özellikle *Akkermansia muciniphila* gibi bakterilerin insülin direncini azalttığı ve metabolik sağlık için faydalı olduğu bulunmuştur.

F.4. Mikrobiyal Çeşitlilik ve Metabolik Hastalıklar

• Mikrobiyal çeşitliliğin azalması (disbiyozis), obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

• Obez bireylerde Firmicutes/Bacteroidetes oranında bir artış gözlenmiştir. Bu dengesizlik, enerji emiliminde artışa neden olabilir.

Mikrobiyotanın Etkilediği Metabolik Hastalıklar

1. **Obezite:**

o Mikrobiyota, bağırsak geçirgenliğini ve inflamasyonu düzenler. Disbiyozis, bağırsağın geçirgenliğini artırarak düşük dereceli kronik inflamasyona yol açabilir. Bu durum, obeziteye zemin hazırlayabilir.

2. **Tip 2 Diyabet:**

o Mikrobiyota, insülin sinyalizasyonunu düzenler ve glikoz toleransını etkiler. Faydalı bakterilerin azalması, insülin direncine neden olabilir.

3. **Metabolik Sendrom:**

o Mikrobiyal çeşitliliğin azalması, hipertansiyon, abdominal obezite, hiperglisemi ve dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenlerini kötüleştirebilir.

4. **Karaciğer Hastalıkları:**

o Mikrobiyota, bağırsak-karaciğer ekseni üzerinden non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve fibrozis gibi karaciğer hastalıklarının gelişiminde etkili olabilir.

Mikrobiyotayı Metabolik Sağlık için Destekleme

Probiyotikler ve Prebiyotikler:

Faydalı mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların büyümesini destekleyen lifler, metabolik sağlığı iyileştirebilir.

Diyet Düzenlemeleri:

Lif açısından zengin bir diyet, mikrobiyal çeşitliliği artırır ve kısa zincirli yağ asidi üretimini destekler.

Antibiyotik Kullanımının Azaltılması:

Gereksiz antibiyotik kullanımı, mikrobiyota dengesini bozarak metabolik sorunlara yol açabilir.

KAYNAKLAR

Sekirov, I., et al. *Gut Microbiota in Health and Disease*. Physiological Reviews 2010 Jul;90(3):859-904.

Flint, H. J., et al. *The role of the gut microbiota in nutrition and health*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology pages577–589 (2012).

Rowland, I., et al. *Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components*. European Journal of Nutrition Eur J Nutr (2018) 57:1–24.

Qin, J., et al. *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. Nature 464, pages59–65 (2010).

Lynch, S. V., & Pedersen, O. *The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease*. New England Journal of Medicine Med 2016; 375:2369-2379.

Sekirov, I., et al. *Gut Microbiota in Health and Disease*. Physiological Reviews,Physiol Rev 90: 859 –904, 2010.

Ghaffari, M., & Fathi, S. (2019). *The Role of Gut Microbiota in Metabolism and Disease.* Biological Sciences Journal, 4(2), 1-10.

Martín, R., & Langella, P. (2017).Gut Microbiota in Health and Disease: The Potential Role of Prebiotics and Probiotics.International Journal of Food Sciences and Nutrition, 68(7), 794-809.

Ridaura, V. K., et al. (2013). Gut Microbiota from Twins and Their Twins Show Different Responses to Diets. Science, 341(6150), 1069-1073.

Zhou, B., et al. (2020). Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. Front. Immunol., Sec. Mucosal Immunity Vol: 11 - 202

Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The Human Microbiome Shapes Immune Responses. Nature Reviews Immunology, 9(5), 293–303.

Maynard, C. L., et al. (2012). Regulation of the Immune System by the Microbiota. Nature Reviews Immunology, 12(5), 322–329.

Frank, D. N., et al. (2007). Molecular-Phylogenetic Characterization of Microbial Community Shifts in Disease. PLOS Biology, 5(5), e7.

Atarashi, K., et al. (2011). Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Microbiota. Science, 331(6015), 337-341. Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). *Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour*. Nature Reviews Neuroscience, 13(10), 701-712.

Foster, J. A., & McVey Neufeld, K. A. (2013). *Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression*. Trends in Neurosciences, 36(5), 305-312.

Ley, R. E., et al. (2007). *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity*. Nature 444(7122):1022-3.

Turnbaugh, P. J., et al. (2006). *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. Nature 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.

BÖLÜM 15

KONUŞMA TEMPOSU VE RİTİM BOZUKLUKLARI OLAN ÇOCUKLARDA KANITA DAYALI ERGOTERAPİ MÜDAHALELERİNİN İNCELENMESİ*

Sevda ASQAROVA[1]

Ahmet Oğuzkan BOSTANCI[2]

1 Prof. Dr. Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ergoterapi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, sevda.asqarova@uskudar.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3469-9409
2 Yüksek Lisans Öğrencisi, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ergoterapi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ogzknbstnc@hotmail.com, ORCID ID: 0009-0004-5448-179

* "Bu tez, 'Konuşma Temposu ve Ritim Bozuklukları Olan Çocuklarda Kanıta Dayalı Ergoterapi Müdahalelerinin İncelenmesi' başlıklı çalışma, T.C. Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ergoterapi Anabilim Dalı Ergoterapi Yüksek Lisans Programı bünyesinde, Prof. Dr. Sevda Asqarova danışmanlığında, Ahmet Oğuzkan Bostancı tarafından hazırlanmış ve 20 Kasım 2024 tarihinde İstanbul'da tamamlanmıştır."

Giriş

Konuşma, insanın düşüncelerini, duygularını ve bilgilerini ifade etme ve başkalarına aktarma aracı olarak kullandığı temel iletişim becerisidir. İletişim kurmanın en doğal ve etkili yollarından biri olan konuşma, dilin sesli biçimde kullanımıyla gerçekleşir ve insanların sosyal, duygusal ve bilişsel gelişiminde önemli bir rol oynar. Konuşma, bireyin çevresiyle etkileşim kurmasını, ihtiyaçlarını ifade etmesini ve sosyal bir varlık olarak toplum içinde yer almasını sağlar.

Konuşma, fiziksel ve bilişsel süreçlerin karmaşık bir kombinasyonu ile ortaya çıkar. Bu süreçler arasında solunum, ses üretimi, artikülasyon ve rezonans yer alır. Konuşma aynı zamanda dilsel, nörolojik ve motor becerilerin bir araya geldiği bir yetidir. Konuşma, birkaç temel bileşenden oluşur:

Fonasyon (Ses Üretimi): Konuşmanın temel taşı ses üretimidir. Ses, akciğerlerden çıkan hava akımının ses telleri tarafından titreştirilmesiyle oluşur. Bu süreç, konuşmanın tonunu ve yüksekliğini belirler.

Artikülasyon (Seslerin Şekillendirilmesi): Üretilen sesler, dil, dişler, dudaklar ve damak gibi konuşma organlarının hareketleriyle şekillendirilir ve anlamlı seslere dönüşür.

Resonans (Sesin Tınısı): Sesin boğaz, ağız ve burun boşluklarından geçerken aldığı tını ve özellikler konuşmanın doğal akışını ve tonlamasını oluşturur.

Dil (Sözel İfade): Dil, konuşmanın anlamlı ve organize bir biçimde gerçekleşmesini sağlar. Dil, kurallar ve semboller sistemi aracılığıyla düşüncelerin kodlanmasını ve iletilmesini mümkün kılar.

Akıcılık (Konuşma Hızı ve Ritim): Akıcı bir konuşma, uygun hızda, kesintisiz ve ritmik bir şekilde gerçekleşir. Akıcılık, konuşmanın anlaşılabilirliğini ve etkili iletişim kurma yeteneğini artırır.

Konuşma Temposu ve Ritim Bozuklukları

Konuşma temposu, bireyin konuşma hızını ifade eder ve genellikle dakikada kullanılan kelime veya hece sayısıyla ölçülür. Ritim, konuşmanın zamanlama ve vurgu özelliklerini belirleyen doğal bir akıştır. Bu iki unsur, akıcı ve anlaşılır bir konuşmanın temel bileşenleridir. Konuşma temposu ve ritim bozuklukları, bireylerin sözlü iletişimde ciddi zorluklar yaşamasına neden olabilir ve genellikle nörogelişimsel, psikolojik veya çevresel faktörlerle ilişkilidir.

Bu tür bozukluklar, konuşmanın doğal akışında sapmalara yol açar ve sıklıkla dil ve konuşma terapistlerinin, ergoterapistlerin ve diğer sağlık profesyonellerinin müdahalesini gerektirir. Bu bozuklukların erken tanınması ve tedavi edilmesi, bireyin iletişim becerilerini ve yaşam kalitesini artırabilir.

Konuşma Temposu ve Ritim Bozukluklarının Özellikleri

• Konuşma hızı aşırı hızlı, yavaş, düzensiz veya kesik olabilir.

• Ritimde duraklamalar, kelimeler arasında aşırı boşluklar veya vurgu eksiklikleri görülebilir.

• Bu bozukluklar genellikle duyusal işlemleme sorunları, motor kontrol problemleri veya psikolojik faktörlerle ilişkilidir.

Kekemelik (stuttering)

Kekemelik, konuşmanın akıcılığını etkileyen en yaygın bozukluklardan biridir. Tipik belirtileri şunlardır:

• Ses, hece veya kelimelerin tekrarı (örn. "b-ben gitmek istiyorum").

• Ses veya kelime uzatmaları (örn. "ssssabah").

• Konuşma sırasında ani duraklamalar ve bloklar.

• Kekemelik, genellikle çocukluk döneminde başlar ve stres, kaygı veya baskı gibi durumlarla şiddetlenebilir.

Nörobiyolojik Temeller: Araştırmalar, kekemeliğin beyindeki konuşma ve motor koordinasyonunu yöneten bölgelerde anormallikler olduğunu göstermektedir (Chang ve Guenther, 2020).

Kekemelik Nedir?

Kekemelik, konuşma akıcılığı ve ritminde meydana gelen bir bozukluk olarak tanımlanır. Kekemeliği olan bireyler, konuşma sırasında istemsiz duraklamalar, ses veya hece tekrarı, uzatmalar ve bloklar gibi problemler yaşarlar. Kekemelik genellikle çocukluk döneminde başlar ve farklı bireylerde değişen şiddet düzeylerinde ortaya çıkabilir. Bu durum, bireyin iletişim becerilerini, sosyal ilişkilerini ve duygusal iyi oluşunu önemli ölçüde etkileyebilir.

Kekemeliğin tanımı

Kekemelik, American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) tarafından şu şekilde tanımlanmıştır: "Kekemelik, konuşma akıcılığında bozulmaların meydana geldiği, konuşmanın doğal ritmini ve hızını etkileyen bir iletişim bozukluğudur. Bu bozukluk, bireyin sosyal, mesleki ve akademik yaşamını olumsuz etkileyebilir" (ASHA, 2023).

Bu tanım, kekemeliğin yalnızca bir konuşma bozukluğu olmadığını, aynı zamanda bireyin yaşam kalitesi üzerinde geniş bir etkisi olabileceğini vurgular.

Kekemeliğin belirtileri

Kekemelik, belirli semptomlarla tanınır. Bu semptomlar genellikle bireyin konuşma sırasındaki çabalarını ve akıcılığını etkiler. Kekemeliğin başlıca belirtileri şunlardır:

• Ses ve Hecelerin Tekrarı: Örneğin, "b-ben gitmek istiyorum" şeklindeki tekrarlamalar.

• Uzamalar: Seslerin normalden uzun süre uzatılması, örneğin "ssssabah".

• Konuşma Blokları: Bireyin konuşma sırasında aniden durması ve kelimeleri çıkaramaması.

• İkincil Davranışlar: Göz kırpma, kafa sallama veya dudak sıkma gibi konuşma sırasında ortaya çıkan fiziksel hareketler.

Kekemeliğin alt türleri

Kekemelik, genellikle iki ana kategoriye ayrılır:

Gelişimsel Kekemelik: Çocukluk döneminde başlayan ve konuşma motor kontrolünde gecikme veya zorluklarla ilişkilendirilen bir türdür. Genellikle 2-5 yaş arasında ortaya çıkar.

Psikojenik Kekemelik: Psikolojik bir çatışmanın davranışsal dışavurumu olarak da ele alınmaktadır. Uzun süreli bir stres dönemi veya travmatik bir yaşantı sonrasında başlamasıdır.

Nörojenik Kekemelik: İnme, travmatik beyin hasarı veya nörolojik bozukluklar gibi olaylardan sonra ortaya çıkan bir türdür. Bu tür kekemelikte konuşma motor sistemleri doğrudan etkilenir.

Kekemeliğin nedenleri

Kekemeliğin nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da, genetik, nörobiyolojik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu olduğu düşünülmektedir.

• Genetik faktörler

• Genetik yatkınlık

• Kekemelik ile ilişkili genler

• Kalıtım modeli

• Genetik çalışmalar ve gelecek perspektifleri

• Çevresel ve genetik etkileşim

• Nörobiyolojik faktörler

• Beyin yapısındaki farklılıklar

• Beyin işlevselliğindeki farklılıklar

• Nörokimyasal faktörler

• Beyin plastisitesi ve adaptasyon

• Nörobiyolojik bulguların klinik yansımaları

- Psikososyal faktörler
- Stres ve kaygı
- Özgüven eksikliği
- Sosyal stigma ve çevresel etkiler
- Aile dinamikleri
- Sosyal kaçınma ve izolasyon

Ergoterapi müdahalesi

Ergoterapi, bireylerin günlük yaşam aktivitelerine katılımını artırmayı hedefleyen bir sağlık disiplinidir. Bu disiplin, bireyin fiziksel, bilişsel, duyusal, psikososyal ve çevresel ihtiyaçlarını göz önünde bulundurarak yaşam kalitesini ve fonksiyonel bağımsızlığını artırmayı amaçlar. Ergoterapinin temel yaklaşımı, bireylerin yaşadıkları zorlukları anlamak ve bu zorlukları aşmaları için stratejiler geliştirmektir. Dünya Ergoterapi Federasyonu (WFOT), ergoterapiyi, bireylerin sağlığını ve refahını desteklemek amacıyla anlamlı aktivitelerin kullanılması olarak tanımlamaktadır.

Çocuklarda Ergoterapi

Ergoterapi, çocukların fiziksel, bilişsel, duyusal, sosyal ve duygusal gelişimlerini destekleyen kapsamlı bir yaklaşımdır. Çocuklara yönelik ergoterapi, onların günlük yaşam aktivitelerine daha etkin katılımını sağlamak, oyun oynama, öğrenme, sosyal etkileşim gibi temel becerilerde başarılarını artırmak için bireyselleştirilmiş müdahaleler sunar. Çocukluk dönemi, hızlı gelişim süreçlerinin yaşandığı ve bireyin temel beceriler kazandığı bir dönemdir. Bu nedenle, çocuklarda ergoterapi, bu becerilerin geliştirilmesine ve öğrenme ortamlarında bağımsızlık kazanmalarına katkı sağlar.

Çocuklarda ergoterapinin ana hedefi, çocuğun yaşına uygun günlük yaşam aktivitelerine katılımını artırmaktır. Ergoterapistler, çocuğun motor becerilerini, duyusal işlemleme kapasitesini, sosyal etkileşim yeteneklerini ve bilişsel işlevlerini değerlendirir. Bu değerlendirmeler sonucunda, çocuğun ihtiyaçlarına yönelik bireyselleştirilmiş müdahale planları oluşturulur. Bu müdahaleler, oyun temelli etkinlikler, duyusal-motor entegrasyonu destekleyici uygulamalar ve sosyal beceri eğitimlerini içerebilir. Ergoterapi aynı zamanda, çocuğun çevresini düzenleyerek öğrenme ve oyun alanlarında karşılaştığı zorlukları azaltmayı amaçlar.

Ayres Duyu Bütünleme Terapisi

Ayres Duyu Bütünleme Terapisi, çocuklarda duyusal işlemleme sorunlarını ele almak için geliştirilen bir ergoterapi yaklaşımıdır. Bu terapi, Dr. A. Jean Ayres tarafından oluşturulmuş ve çocukların duyusal bilgileri organize etme ve kullanma becerilerini geliştirmeyi hedeflemiştir. Duyusal bütünleme,

bireyin çevresinden gelen duyusal bilgileri (dokunma, görme, işitme, tat, koku, denge, propriosepsiyon gibi) algılama, organize etme ve anlamlı bir şekilde yanıt verme sürecidir. Duyusal işlemleme zorlukları olan çocuklar, bu bilgileri yeterince düzenleyemedikleri için günlük yaşam aktivitelerinde güçlüklerle karşılaşabilirler. Terapinin temel prensibi, çocuğun duyusal bilgileri daha iyi işleyebilmesi ve bu bilgileri günlük yaşamda işlevsel bir şekilde kullanabilmesidir. Çocuk, duyusal bütünleme terapisi sırasında fiziksel bir aktivite yaparken aynı zamanda bilişsel ve sosyal becerilerini de geliştirir. Bu süreç, çocuğun motor becerilerini, dikkat süresini ve özgüvenini artırır. Örneğin, dengesini korumakta zorlanan bir çocuk, vestibüler sistemine yönelik aktivitelerle bu becerisini geliştirebilir. Proprioseptif sistemini geliştirmek için ağır nesneler taşıma veya çekme gibi aktiviteler yapılabilir. Sonuç olarak, Ayres Duyu Bütünleme Terapisi, çocukların duyusal işlemleme becerilerini geliştirerek, günlük yaşamda karşılaştıkları engelleri aşmalarına ve bağımsızlık kazanmalarına yardımcı olan etkili bir ergoterapi yaklaşımıdır. Bu terapi, çocuğun genel gelişiminde ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağlayabilir.

Gereç ve Yöntem

Yapılmış olan tez çalışması, Konuşma Temposu ve Ritim Bozuklukları olan Çocuklarda Kanıta Dayalı Ergoterapi Müdahalelerinin İncelenmesi amacıyla İdea Psikoloji ve Pedagoji Merkezinde yapılmıştır.

Bu çalışma, 5-6 yaş arası erkek çocuklarında ergoterapi müdahalesinin çocukların katılım düzeyine ve fonksiyonel bağımsızlıklarına etkisini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Çalışma sürecinde, katılımcılardan müdahale öncesinde ve sonrasında veri toplanacak olup, müdahale 12 hafta boyunca haftada iki seans olarak gerçekleştirilecektir. Çalışmanın etik standartlara uygun şekilde yürütülmesi için Veri Bilgilendirme ve Onam Formu, Aile Görüşme Formu, Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi ve WeeFIM (Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü) kullanılacaktır.

Çalışma Grubu

Çalışmaya 5-6 yaş arası erkek çocuklar dahil edilecektir. Katılımcıların belirlenmesinde şu kriterler göz önünde bulundurulacaktır:

Dahil Edilme Kriterleri:

• 5-6 yaş aralığında olmak,

• Müdahaleye düzenli katılım sağlayabilecek fiziksel ve bilişsel yeterliliğe sahip olmak,

• Yasal vasi veya aileden onam alınmış olması.

Hariç Tutulma Kriterleri:

• Ciddi bir nörolojik, psikiyatrik veya medikal sorunun bulunması,

• Ergoterapi müdahalesine katılımı engelleyecek sağlık problemlerinin varlığı.

Etik Onam ve Görüşme Süreci

• Çalışma öncesinde, katılımcı ailelere Veri Bilgilendirme ve Onam Formu sunulacak ve çalışmanın amacı, yöntemi ile müdahale süreci hakkında bilgi verilecektir.

• Aile Görüşme Formu ile çocuğun mevcut durumu, aile dinamikleri ve çocuğun katılım alanlarındaki mevcut ihtiyaçları hakkında bilgi toplanacaktır.

Müdahale Programı

• Süre: Müdahale 12 hafta boyunca, haftada 2 seans şeklinde uygulanacaktır.

• Seans Süresi: Her seans yaklaşık 45-60 dakika sürecektir.

• Uygulama İçeriği: Müdahale programı, çocukların ince ve kaba motor becerilerini geliştirmeyi, sosyal katılımı artırmayı ve günlük yaşam aktivitelerine bağımsız katılımlarını desteklemeyi amaçlayan ergoterapi etkinliklerinden oluşacaktır.

Değerlendirme Araçları

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (Children and Adolescent Participation Questionnaire - CAPQ)

Çocukların günlük yaşam aktivitelerine ve sosyal ortamlara ne sıklıkla ve hangi düzeyde katıldıklarını değerlendirmek için geliştirilmiş bir anket-tir. Çocukların oyun, okul, evdeki sorumluluklar, sosyal ilişkiler ve topluluk etkinlikleri gibi alanlardaki katılım düzeylerini ölçer. Ankette katılım sıklığı, yoğunluğu ve bu alanlardaki memnuniyet düzeyi gibi alt kategoriler bulunur. Müdahale öncesi ve sonrası uygulanarak çocukların katılım alanlarındaki değişimi belirlemek için kullanılacaktır.

WeeFIM (pediatrik fonksiyonel bağımsızlık ölçümü)

Çocukların günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık seviyesini ölçen standart bir değerlendirme aracıdır. Öz bakım (örneğin, yemek yeme, diş fırçalama), hareketlilik (örneğin, yürüyüş, tekerlekli sandalye kullanımı) ve bilişsel işlevler (örneğin, sosyal etkileşim, problem çözme) gibi alanlardaki bağımsızlık düzeyi ölçülür. Her alan için puanlama, 1 (tam bağımlı) ile 7 (tam bağımsız) arasında yapılır. Bu ölçek, müdahale öncesi ve sonrası çocuğun fonksiyonel gelişimindeki değişimi değerlendirmek için kullanılacaktır.

6 alt başlıkta toplam 18 ölçüm bulunmaktadır. Alt başlıklar kendine bakım, sfinkter kontrolü, transferler, lokomosyon, iletişim ve sosyal iletişim olmak üzere motor ve kognitif fonksiyon değerlendirmeleri yer almakta ve

puanlama 1- 7 arasında yapılmaktadır. 1 puan "tam bağımlılık"; 7 puan ise "tamamen bağımsızlık" ifade etmektedir.

Verilerin Toplanması

• Müdahale Öncesi: Çalışma başlangıcında, katılımcıların mevcut katılım düzeylerini ve fonksiyonel bağımsızlıklarını belirlemek amacıyla Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi ve WeeFIM değerlendirmeleri uygulanacaktır.

• Müdahale Sonrası: 12 haftalık müdahalenin ardından aynı ölçüm araçları tekrar uygulanarak değişim değerlendirilecektir.

• Değerlendirmeler, her iki ölçümde de aynı ergoterapist tarafından uygulanacak ve ailelerin geri bildirimleri ile desteklenecektir.

Verilerin Analizi

Toplanan veriler, SPSS 27 (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik yazılımı ile analiz edilmiştir. Veri analizinde Normallik testi uygulanmıştır. Normallik testi ölçümlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını değerlendirmek için çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri incelenmiştir. Tüm değerlerin -1.96 ile +1.96 aralığında bulunması, verilerin parametrik analizlere uygun olduğunu göstermiştir. Ön test ve son test ölçümleri arasındaki farkın anlamlılığını belirlemek için Bağımlı Örneklem t testi uygulanmıştır. Ayrıca, etki büyüklüğünü değerlendirmek amacıyla Cohen's d istatistiği hesaplanmıştır.

Bulgular

Katılım Bulguları

WeeFIM çocuklar için fonksiyonel bağımsızlık ölçümü

Tablo 1

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) ve Alt Boyutlarının Öntest Sontest Ölçümlerine İlişkin Çarpıklık-Basıklık Sonuçları

Test	Grup	N	$\bar{X}$	Çarpıklık (Skewness)	Basıklık (Kurtosis)
Kendine Bakım	Ön Test	15	15.93	.062	-.837
	Son Test	15	38.13	-.190	-.627
Sfinkter Kontrolü	Ön Test	15	4.87	.299	-.234
	Son Test	15	12.87	-1.186	1.156
Transferler	Ön Test	15	11.93	.040	-.875
	Son Test	15	20.13	-.938	.517
Hareket	Ön Test	15	7.20	.493	-.598
	Son Test	15	13.47	-.802	-.127
İletişim	Ön Test	15	7.93	.705	-.334
	Son Test	15	13.33	-.628	-.654

Sosyal Durum	Ön Test	15	11.73	-.376	-.460
	Son Test	15	20.27	-.555	-1.132
WeeFIM Toplam	Ön Test	15	59.60	.134	-.387
	Son Test	15	118.20	-.888	.621

Not: WeeFIM = Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü

Tablo 1'e göre, Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) ve alt boyutlarının öntest ve sontest ölçümlerine ait çarpıklık ve basıklık değerleri incelenmiştir.

Kendine Bakım boyutunda, öntest çarpıklık değeri 0.062 ve basıklık değeri -0.837, sontest çarpıklık değeri -0.190 ve basıklık değeri -0.627 olarak hesaplanmıştır.

Sfinkter Kontrolü boyutunda, öntest çarpıklık değeri 0.299 ve basıklık değeri -0.234, sontest çarpıklık değeri -1.186 ve basıklık değeri 1.156 olarak hesaplanmıştır.

Transferler boyutunda, öntest çarpıklık değeri 0.040 ve basıklık değeri -0.875, sontest çarpıklık değeri -0.938 ve basıklık değeri 0.517 olarak hesaplanmıştır.

Hareket boyutunda, öntest çarpıklık değeri 0.493 ve basıklık değeri -0.598, sontest çarpıklık değeri -0.802 ve basıklık değeri -0.127 olarak hesaplanmıştır.

İletişim boyutunda, öntest çarpıklık değeri 0.705 ve basıklık değeri -0.334, sontest çarpıklık değeri -0.628 ve basıklık değeri -0.654 olarak hesaplanmıştır.

Sosyal Durum boyutunda, öntest çarpıklık değeri -0.376 ve basıklık değeri -0.460, sontest çarpıklık değeri -0.555 ve basıklık değeri -1.132 olarak hesaplanmıştır.

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) öntest çarpıklık değeri 0.134 ve basıklık değeri -0.387, sontest çarpıklık değeri -0.888 ve basıklık değeri 0.621 olarak hesaplanmıştır.

Tüm çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerlerinin '-1.96 ile +1.96' aralığında olduğu görülmektedir. Bu durum, tüm ölçümlerin normal dağılıma uygun olduğunu ve parametrik testler için uygun olduğunu göstermektedir.

Tablo 2

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) Kendine Bakım Alt Boyutunun Ön Test ve Son Test Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
KB	Ön Test	15	15.93	3.61	.933	14	-24.939	.000	-6.439
	Son Test	15	38.13	2.26	.584				

Not: KB= Kendine Bakım

Tablo 2'de sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Kendine Bakım alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 15.93, S.S = 3.61) ve sontest ($\bar{X}$ = 38.13, S.S = 2.26) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. (t(14) = -24.939, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -6.439 olarak hesaplanmıştır bu da etki büyüklüğünün oldukça büyük olduğunu ve müdahalenin etkisinin önemli derecede güçlü olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların kendine bakım becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 3

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) Sfintker Kontrolü Alt Boyutunun Ön Test ve Son Test Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
SK	Ön Test	15	4.87	1.06	.274	14	-23.664	.000	-6.110
	Son Test	15	12.87	1.18	.307				

Not: SKM= Sfintker Kontrolü

Tablo 3'te sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Sfinkter Kontrolü alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 4.87, S.S = 1.06) ve sontest ($\bar{X}$ = 12.87, S.S = 1.18) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. (t(14) = -23.664, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -6.110 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün oldukça büyük olduğunu ve müdahalenin etkisinin önemli derecede güçlü olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların sfinkter kontrolü becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 4

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) Transferler Alt Boyutunun Ön Test ve Son Test Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
Transferler	Ön Test	15	11.93	1.94	.502	14	-16.738	.000	-4.321
	Son Test	15	20.13	.915	.236				

Tablo 4'te sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Transferler alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 11.93, S.S = 1.94) ve sontest ($\bar{X}$ = 20.13, S.S = 0.915) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. (t(14) = -16.738, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -4.321 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün yüksek olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların transfer becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 5

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) Hareket Alt Boyutunun Ön Test ve Son Test Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
Hareket	Ön Test	15	7.20	1.01	.262	14	-18.963	.000	-4.896
	Son Test	15	13.47	.640	.165				

Tablo 5'te sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Hareket alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 7.20, S.S = 1.01) ve sontest ($\bar{X}$ = 13.47, S.S = 0.640) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. (t(14) = -18.963, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -4.896 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün yüksek olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların hareket becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 6

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) İletişim Alt Boyutunun Ön Test ve Son Test Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
İletişim	Ön Test	15	7.93	.961	.248	14	-19.813	.000	-5.115
	Son Test	15	13.33	.724	.187				

Tablo 6'da sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların İletişim alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 7.93, S.S = 0.961) ve sontest ($\bar{X}$ = 13.33, S.S = 0.724) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. (t(14) = -19.813, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -5.115 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün yüksek olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların iletişim becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 7

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) Sosyal Durum Alt Boyutunun Ön Test ve Son Test Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
SD	Ön Test	15	11.73	1.38	.358	14	-21.291	.000	-5.497
	Son Test	15	20.27	.799	.206				

Not: SD= Sosyal Durum

Tablo 7'de sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Sosyal Durum alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 11.73, S.S = 1.38) ve sontest ($\bar{X}$ = 20.27, S.S = 0.799) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. (t(14) = -21.291, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -5.497 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların sosyal durum becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 8

Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) Ön Test ve Son Test Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	t Testi			Cohen's d
						sd	t	p	
WeeFIM	Ön Test	15	59.60	4.37	1.12	14	-61.349	.000	-15.840
	Son Test	15	20.27	3.52	.911				

Not: WeeFIM = Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü

Tablo 8'de sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların WeeFIM puanları arasındaki öntest ($\bar{X}$ = 59.60, S.S = 4.37) ve sontest ($\bar{X}$ = 20.27, S.S = 3.52) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. (t(14) = -61.349, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -15.840 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün son derece yüksek olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının öntest puanlarından belirgin şekilde daha düşük olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların genel fonksiyonel bağımsızlık düzeylerinde önemli bir değişiklik sağladığını göstermektedir.

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP)

Tablo 9

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) ve Alt Boyutlarının Öntest ve Sontest Ölçümlerine İlişkin Çarpıklık-Basıklık Sonuçları

Test	Grup	N	$\bar{X}$	Çarpıklık (Skewness)	Basıklık (Kurtosis)
Ev Katılımı	ÖnTest	15	10.33	.196	.125
	Son Test	15	22.93	-.409	-.749
Mahalle ve Toplum Katılımı	Öntest	15	6.60	-.148	-.984
	Son Test	15	15.07	-.092	-.669
Okul Katılımı	Öntest	15	9.60	-.144	-.347
	Son Test	15	19.13	-1.130	.323
Ev ve Toplum Aktiviteleri	Öntest	15	10.00	-.195	-1.029
	Son Test	15	19.00	-.809	-.404
CASP	Öntest	15	36.53	.258	-.485
	Sontest	15	76.13	-.060	-.109

Not: CASP = Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi

Tablo 9'a göre, Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) ve alt boyutlarının öntest ve sontest ölçümlerine ait çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurto-

sis) değerleri incelenmiştir.

Ev Katılımı boyutunda, öntest çarpıklık değeri 0.196 ve basıklık değeri 0.125, sontest çarpıklık değeri -0.409 ve basıklık değeri -0.749 olarak hesaplanmıştır.

Mahalle ve Toplum Katılımı boyutunda, öntest çarpıklık değeri -0.148 ve basıklık değeri -0.984, sontest çarpıklık değeri -0.092 ve basıklık değeri -0.669 olarak hesaplanmıştır.

Okul Katılımı boyutunda, öntest çarpıklık değeri -0.144 ve basıklık değeri -0.347, sontest çarpıklık değeri -1.130 ve basıklık değeri 0.323 olarak hesaplanmıştır.

Ev ve Toplum Aktiviteleri boyutunda, öntest çarpıklık değeri -0.195 ve basıklık değeri -1.029, sontest çarpıklık değeri -0.809 ve basıklık değeri -0.404 olarak hesaplanmıştır.

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) toplamında, öntest çarpıklık değeri 0.258 ve basıklık değeri -0.485, sontest çarpıklık değeri -0.060 ve basıklık değeri -0.109 olarak hesaplanmıştır.

Tüm çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerlerinin '-1.96 ile +1.96' aralığında olduğu görülmektedir. Bu durum, tüm ölçümlerin normal dağılıma uygun olduğunu ve parametrik testler için uygun olduğunu göstermektedir.

Tablo 10

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) Ev Katılım Alt Boyutunun Öntest ve Sontest Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
EK	Öntest	15	10.33	1.29	.333	14	-33.561	.000	-8.665
	Sontest	15	22.93	.961	.248				

Not: EK= Ev Katılım

Tablo 10'da sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Ev Katılımı alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 10.33, S.S = 1.29) ve sontest ($\bar{X}$ = 22.93, S.S = 0.961) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (t(14) = -33.561, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -8.665 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün oldukça yüksek olduğunu ve müdahalenin etkisinin çok güçlü olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının Öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların ev katılım becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 11

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) Mahalle ve Toplum Katılımı Alt Boyutunun Öntest ve Sontest Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
MTK	Öntest	15	6.60	1.63	.423	14	-19.465	.000	-5.026
	Sontest	15	15.07	.704	.182				

Not: MTK= Mahalle ve Toplum Katılımı

Tablo 11'de sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Mahalle ve Toplum Katılımı alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 6.60, S.S = 1.63) ve sontest ($\bar{X}$ = 15.07, S.S = 0.704) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (t(14) = -19.465, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -5.026 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün oldukça yüksek olduğunu ve müdahalenin etkisinin güçlü olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının Öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların mahalle ve toplum katılım becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 12

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) Okul Katılımı Alt Boyutunun Öntest ve Sontest Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
OK	Öntest	15	9.60	1.35	.349	14	-27.234	.000	-7.032
	Sontest	15	19.13	1.06	.274				

Not: OK= Okul Katılımı

Tablo 12'de sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Okul Katılımı alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 9.60, S.S = 1.35) ve sontest ($\bar{X}$ = 19.13, S.S = 1.06) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (t(14) = -27.234, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -7.032 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün çok yüksek olduğunu ve müdahalenin etkisinin güçlü olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının Öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların okul katılım becerilerini geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 13

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) Ev ve Toplum Aktiviteleri Alt Boyutunun Öntest ve Sontest Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	Grup	N	$\bar{X}$	S.S	S.H	sd	t	p	Cohen's d
ETA	Öntest	15	10.00	1.36	.352	14	-22.367	.000	-5.775
	Sontest	15	19.00	1.07	.276				

Not: ETA= Ev ve Toplum Aktiviteleri

Tablo 13'te sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, katılımcıların Ev ve Toplum Aktiviteleri alt boyutundaki öntest ($\bar{X}$ = 10.00, S.S = 1.36) ve sontest ($\bar{X}$ = 19.00, S.S = 1.07) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (t(14) = -22.367, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -5.775 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün yüksek olduğunu ve müdahalenin etkisinin güçlü olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının Öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların ev ve toplum aktiviteleri katılımını geliştirmede etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 14

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) Öntest ve Sontest Puanları Arasında Farklılık Olup Olmadığını Belirlemek Üzere Yapılan Bağımlı Örneklem t-Testi Sonuçları

						t Testi			
Puan	**Grup**	**N**	$\bar{X}$	**S.S**	**S.H**	**sd**	**t**	**p**	**Cohen's d**
(CASP)	Öntest	15	36.53	4.22	1.09	14	-33.721	.000	-5.115
	Sontest	15	76.13	1.80	.466				

Not: (CASP) = Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi

Tablo 14'te sunulan bağımlı örneklem t-testi sonuçlarına göre, Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) öntest ($\bar{X}$ = 36.53, S.S = 4.22) ve sontest ($\bar{X}$ = 76.13, S.S = 1.80) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (t(14) = -33.721, p < .001). Bu farkın Cohen's d değeri -5.115 olarak hesaplanmıştır, bu da etki büyüklüğünün oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Sontest puanlarının Öntest puanlarından belirgin şekilde daha yüksek olması, uygulanan müdahalenin katılımcıların katılım düzeylerini önemli derecede artırdığını ve müdahalenin etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuçlar

Bu çalışma, kekemeliği olan 5-6 yaş aralığındaki erkek çocuklara yönelik uygulanan ergoterapi müdahalesinin etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çocukların günlük yaşam aktivitelerine katılımı, sosyal etkileşimleri ve işlevsel bağımsızlık düzeyleri, Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) ve WeeFIM kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, müdahalenin çocukların yaşamlarının farklı alanlarında olumlu etkiler yarattığını ortaya koymaktadır.

Çalışmada kullanılan Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) sonuçları, ergoterapi müdahalesinin çocukların günlük yaşam becerileri, fiziksel bağımsızlıkları ve sosyal katılım kapasiteleri üzerinde kayda değer gelişmeler sağladığını ortaya koymuştur. Özellikle kendine bakım, sfinkter kontrolü, transferler, hareket, iletişim ve sosyal durum alt boyutlarındaki öntest ve sontest puanları arasındaki anlamlı farklar, müdahalenin çok yönlü etkilerini vurgulamaktadır.

Toplam WeeFIM puanındaki artış, çocukların genel fonksiyonel bağımsızlık düzeylerinin arttığını ve müdahalenin yalnızca fiziksel becerilerle sınırlı kalmayıp, günlük yaşamın farklı alanlarını kapsayan bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, ergoterapinin, çocukların yaşam kalitesini artırmaya yönelik etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.

Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi (CASP) sonuçları, ergoterapi müdahalesinin çocukların çevresel katılımlarını ve sosyal bağlamdaki rollerini güçlendirdiğini göstermektedir. Ev katılımı, mahalle ve toplum katılımı, okul katılımı ve ev ve toplum aktiviteleri alt boyutlarında anlamlı gelişmeler kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, ergoterapinin yalnızca bireysel beceriler üzerinde değil, aynı zamanda sosyal bağlamda da olumlu bir etkisi olduğunu vurgulamaktadır.

Özellikle ev katılımı ve okul katılımı alt boyutlarında elde edilen sonuçlar, çocukların kendi ortamlarında daha etkin hale geldiğini ve toplumsal katılım kapasitelerinin güçlendiğini göstermektedir. CASP toplam puanındaki anlamlı artış, çocukların çevresel bağımsızlık düzeylerinde önemli bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur. Ergoterapinin bu alanlardaki etkisi, çocukların sosyal etkileşimlerde kendilerini daha rahat ifade etmelerine, özgüvenlerini artırmalarına ve toplumsal rollerini daha etkili bir şekilde yerine getirmelerine olanak tanımaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları, ergoterapinin kekemeliği olan çocuklar üzerindeki olumlu etkilerini vurgulayan literatürle uyumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Özellikle fonksiyonel bağımsızlık ve çevresel katılım boyutlarındaki gelişmeler, ergoterapinin kapsamlı bir müdahale aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Literatürde, ergoterapinin çocukların günlük yaşam becerileri, motor kontrol, sosyal etkileşim ve öz güven üzerindeki olumlu etkileri sıkça vurgulanmaktadır. (Case-Smith ve arkadaşları, 2014; Barnett ve arkadaşları,

2013). Bu bulgular, mevcut çalışmanın bulgularını desteklemekte ve ergoterapinin yalnızca fiziksel değil, sosyal ve duygusal boyutları da kapsayan bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Araştırmanın bulguları, ergoterapi müdahalesinin kekemeliği olan çocukların günlük yaşam becerileri ve çevresel katılımları üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Ergoterapinin, yalnızca fiziksel gelişimi değil, aynı zamanda sosyal, bilişsel ve duygusal gelişimi destekleyen bütüncül bir müdahale yaklaşımı olduğu görülmüştür. Çalışmada elde edilen sonuçlar, ergoterapinin, çocukların yaşam kalitesini artırmada güçlü bir araç olduğunu vurgulamaktadır.

Bu bulgular, literatürde ergoterapinin etkilerini vurgulayan önceki çalışmalarla uyumludur ve bu tür müdahalelerin çocukların hem bireysel hem de sosyal gelişim süreçlerinde kullanılabilirliğini desteklemektedir. Özellikle çocukların yaşam kalitesini artırmak ve toplumsal katılımlarını güçlendirmek için, multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek, ergoterapistlerin ve dil ve konuşma terapistleri ile birlikte çalışabileceği ortak müdahale planları oluşturulmalıdır.

Bu çalışma, ergoterapinin kekemeliği olan çocukların bireysel ve sosyal gelişim süreçlerinde etkili bir müdahale yöntemi olduğunu göstermiştir. Müdahale, çocukların bağımsızlık düzeylerini artırmış, sosyal katılımlarını güçlendirmiş ve yaşam kalitelerinde belirgin iyileşmeler sağlamıştır. Ergoterapinin bu etkileri, çocukların yalnızca kısa vadeli gelişimlerini değil, aynı zamanda uzun vadeli toplumsal rollerini ve potansiyellerini desteklemektedir. Bu sonuçlar, uluslararası düzeyde ergoterapinin çocuk gelişimindeki kritik rolünü vurgulamakta ve bu tür müdahalelerin yaygınlaştırılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: A critical review of possible relations. *Journal of Communication Disorders, 37*(4), 325-369. https://doi.org/10.1016/j.jcomdis. 2004.03.001

American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). (2023). *Speech development and disorders*. Retrieved from https://www.asha.org

American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). (2023). *What is stuttering?*. Retrieved from https://www.asha.org

Atasavun Uysal, S., Dülger, E., Bilgin, S., Elbasan, B., Çetin, H., Türkmen, C., ... Karabulut, E. (2018). Çocuk ve Adölesan Katılım Anketi'nin (CASP) Türkçe geçerlik vegüvenirlik çalışması. *XVII. Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Gelişmeler Kongresi* (pp.87). Turkey

Ayres, A. J. (2005). *Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges* (25th anniversary ed.). Western Psychological Services.

Barnett, D. W., Daly, E. J., Jones, K., & Lentz, F. E. (2013). Response to intervention: Empirically based special service decisions from single-case designs of increasing and decreasing intensity. *Journal of Special Education*, *38*(2), 66-79. https://doi.org/10.1177/00224669040380020101

Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R., & Fox, P. T. (2005). Stuttered and fluent speech production: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping, 25*(1), 105-117. https://doi.org/10.1002/hbm.20140

Bundy, A. C., Lane, S. J., & Murray, E. A. (2002). *Sensory integration: Theory and practice* (2nd ed.). F.A. Davis.

Case-Smith, J., & O'Brien, J. C. (2015). *Occupational therapy for children and adolescents* (7th ed.). Mosby.

Case-Smith, J., Frolek Clark, G., & Schlabach, T. L. (2014). Systematic review of interventions to promote social–emotional development in young children with or at risk for disability. *American Journal of Occupational Therapy*, *67*(4), 395-404. https://doi.org/10.5014/ajot.2013.004713

Chang, S. E., & Guenther, F. H. (2020). Neural mechanisms of stuttering. *Frontiers in Human Neuroscience, 14*, 56. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00056

Chang, S. E., Erickson, K. I., Ambrose, N. G., Hasegawa-Johnson, M. A., & Ludlow, C. L. (2008). Brain anatomy differences in childhood stuttering. *NeuroImage, 39*(3), 1333-1344. https://doi.org/ 10.1016/j.neuroimage.2007.09.067

Coster, W. J., Law, M., Bedell, G., Liljenquist, K., Kao, Y. C., Teplicky, R., & Khetani, M. A. (2012). Participation and environment measure for children and youth (PEM-CY): Development and validation. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, *32*(1), 1-23. https://doi.org/10.3109/01942638.2011.602761

Craig, A., & Tran, Y. (2014). Fear of speaking: Chronic anxiety and stuttering. *Advances in Psychiatric Treatment, 20*(1), 31-38. https://doi.org/10.1192/apt.bp.112.010892

Drayna, D., & Kang, C. (2011). Genetic insights into the causes of stuttering. *Nature Reviews Genetics, 12*(4), 277-282. https://doi.org/10.1038/nrg2952

Guitar, B. (2013). *Stuttering: An integrated approach to its nature and treatment* (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Hoff, E. (2006). *Language development*. Wadsworth Publishing.

Kang, C., Riazuddin, S., & Drayna, D. (2010). Identification of three genes with mutations associated with familial persistent stuttering. *New England Journal of Medicine, 362*(8), 677-685. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902630

Kent, R. D. (2004). The speech sciences. *Journal of Communication Disorders, 37*(5), 391–404. https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2004.04.004

Kraft, S. J., & Yairi, E. (2011). Genetic bases of stuttering: The state of the art, 2011. *Folia Phoniatrica et Logopaedica, 63*(1), 15–23. https://doi.org/10.1159/000314034

Levelt, W. J. M. (1999). *Speaking: From intention to articulation*. MIT Press.

Lustig, D. C., Strauser, D. R., & Donnell, C. M. (2015). Physical and functional limitations in children with developmental disorders. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, *58*(3), 166-175. https://doi.org/10.1177/0034355214533030

Neef, N. E., Anwander, A., & Friederici, A. D. (2015). The neurobiological grounding of persistent stuttering: From structure to function. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 15*(9), 1-9. https://doi.org/10.1007/s11910-015-0582-5

Owens, R. E. (2020). *Language development: An introduction* (10th ed.). Pearson Education.

Schaaf, R. C., & Davies, P. L. (2010). Evolution of the sensory integration frame of reference. *American Journal of Occupational Therapy, 64*(3), 363-367. https://doi.org/10.5014/ajot.2010.09005

Schell, B. A., Gillen, G., & Scaffa, M. E. (2018). *Willard and Spackman's occupational therapy* (13th ed.). Wolters Kluwer.

Ward, D. (2006). *Stuttering and cluttering: Frameworks for understanding and treatment*. Psychology Press.

World Federation of Occupational Therapists (WFOT). (2023). *Definition of occupational therapy*. Retrieved from https://www.wfot.org

World Health Organization (WHO). (2007). International classification of functioning, disability, and health: Children & youth version: ICF-CY. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Yaruss, J. S., & Reardon-Reeves, N. A. (2013). *Early childhood stuttering therapy: A practical guide*. Stuttering Therapy Resources, Inc.

BÖLÜM 16

STRESE METABOLİK YANIT

Sadet YÜCEL KAPANŞAHİN[1]
Tahir KAHRAMAN[2]

1 Sadet YÜCEL KAPANŞAHİN (Yüksek Lisans Öğrenci) Kurumu: *Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya* E-mail: sadetyucel@gmail.com ORCID ID: 0009-0008-7144-4529
2 Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN Kurumu: *Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya* E-mail: tahirkahraman@karabuk.edu.tr ORCID ID: 0000-0003-4238-8528

STRESE METABOLİK YANIT

GİRİŞ

Stres, organizmanın yaşadığı çevredeki değişikliklerle baş edebilmesi ve homeostazisini sağlaması için oluşturduğu temel uyarlanabilir yanıtlar bütünü olarak tanımlanmaktadır (1). Uyaranlara karşı organizmanın verdiği yanıt olarak da kısaca tanımlanabilen stres (2), organizmada stresörler olarak tanımlanan fiziksel, psikolojik, sosyolojik ve kardiyovasküler-metabolik kaynaklı etmenler tarafından tetiklenmektedir (3). Sıcak, soğuk, hareketsizlik ve ağrı canlılarda fiziksel stres örneği olarak kabul edilmekte; kaygı, korku, heyecan gibi pek çok duygu da psikolojik stres örneği olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsan türü için sosyal hayatta karşılaştığımız evlilik, boşanma, askerlik, yas gibi yaşantılar sosyal stresörler olarak sınıflandırılmış olup; kanama, hipoksi, hipoglisemi ve enfeksiyon gibi tıbbi durumlar da kardiyovasküler- metabolik stres grubuna dahil edilmektedir (4). Organizmalarda stresörler tarafından tetiklenen yanıt, hoşa giden etmenlerin oluşturduğu "eustress" ve hoşa gitmeyen etmenlerin oluşturduğu "distress" olarak da tanımlanabilmektedir (5).

Stres karşılaşılan yeni durumlarda ruhsal, bedensel sınırlarının zorlanması iken, organizmanın bu yeni duruma uyum sağlaması için oluşturduğu tepkiler de stres tepkisi olarak bilinmektedir (6). Canlılarda strese verilen tepkiler stresin kontrol edilebilme ihtimali, öngörülebilir olması, yoğunluğu, maruziyet süresi gibi özelliklerine göre değişebilmektedir (7). Stresörlere karşı vücudu korumak için geliştirilen karmaşık yanıtlar endokrin, otonom, immünolojik ve davranışsal olmak üzere dört ana bileşenden; Sempatik-Adreno-Medullar (SAM) ekseni, Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal (HPA) ekseni ve bağışıklık sisteminin aktivasyonuyla şekillenmektedir (8).

STRES TÜRLERİ

Stresin akut ve kronik stres olarak yapılan bir diğer sınıflandırılması da strese maruz kalınan süreyle ilişkilidir. Akut stres, kronik stres ve epizodik akut stres olarak yapılan bu sınıflandırmada strese verilen tepkilerde de farklılıklar gözlenmektedir.

Akut Stres: Genellikle ani stresörlerden veya zorlayıcı durumlardan kaynaklanan kısa süreli strestir. Vücudun oluşturduğu savaş ya da kaç tepkisi, adrenalin salınımı ve kalp atışının hızlanması gibi geçici fizyolojik değişikliklere yol açar.

Kronik Stres: Uzun süreli maruz kalınan stresörle tetiklenir. Etkene uzun süreli maruziyet birikimli olarak, yoğun fizyolojik ve psikolojik etkilere yol açar. Buna bağlı olarak da anksiyete, depresyon ve kalp damar hastalıkları gibi sağlık sorunları oluşturabilir.

Epizodik Stres: Sık tekrarlayan stres ataklarıyla oluşur. Bu durum kaotik veya düzensiz hayat tarzları süren, daima taahhütlere, son tarihli işlere ve kişilerarası çatışmalara maruz kalan bireylerde gözlenebilir. Stres döngüsü günlük hayatı etkileyecek şekilde sağlık sorunlarını bozar (5).

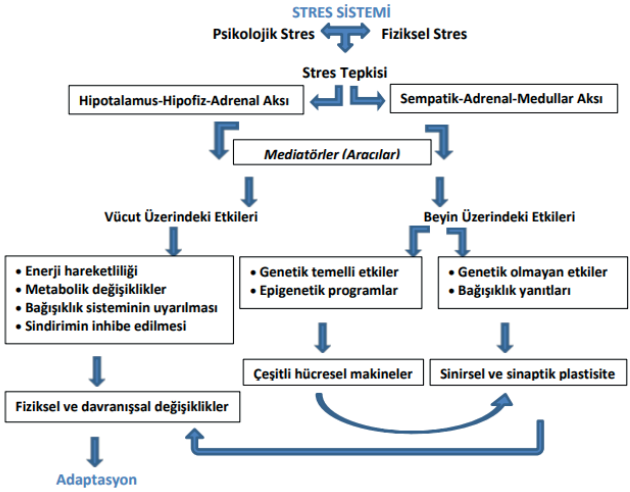
METABOLİZMADA STRESE VERİLEN TEPKİLER

Strese metabolik yanıt belirlenmesinde etkili olan önemli noktalar **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Bu noktalar stres kaynaklı patolojilerin anlaşılması açısından kritik öneme sahiptir (9).

Uzun süreli, aşırı veya yetersiz olması durumunda stresle ilişkili akut veya kronik patolojik durumlar gelişebilmektedir (23).
Bulgular (hala tartışmalı olsa da) yaşamın erken dönemindeki stresin çocuklarda dikkat eksikliği, hiperaktivite ve otizm spektrum bozukluğu riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir (23).
Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan stresörler, nörogelişimsel bozukluklar da dahil olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıkların patogenezine önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (23).
Metabolik ve otoimmun hastalıklarda (Diabetes Mellitus…vb) endoplazmik retikulum stresinin patogenezdeki rolü önem teşkil etmektedir (24).
Moleküler düzeyde, erken yaşam stresörleri çoğunlukla metilasyon ile genlerin düzenleyici bölgelerinde bulunan sitozinlerin yapısını değiştirir. Bu epigenetik modifikasyonlar ile gen ifadesinde baskılanmaya sebep olmaktadır (23).
Hipofiz Adenilat Siklaz Aktivasyonu Polipeptidi (PACAP)' nin, stresle ilgili duygusal davranışları yöneten merkezi sinir devrelerinde kritik rol oynadığını öne sürmüştür (25).

Tablo 1 : *Strese verilen tepkinin önemi*

Zorlu koşullarla başa çıkmak ve bu koşullara uyum sağlamak için, karmaşık beyin ve vücut süreçlerinin devreye girmesini gerektirdiği açıktır. Beyin bölgelerinin geniş bir yelpazesi, stresli uyaranlara yanıt verir; bu bölgeler bir araya gelerek olayları gerçek ya da olası tehlikeler (stresörler) olarak algılayabilir ya da yorumlayabilir. Stres etkenin fiziksel veya psikolojik olmasıyla ilişkili olarak, kaynağın stresör olarak işlenmesinde farklı yollar devreye girer. Stresör belirlendiğinde, stres sisteminin iki ana yolu aktifleşir ve sisteminin son düzenleyicileri olan moleküller salgılanır. Sempatik-Adreno-Medullar(SAM) aks ile epinefrin ve norepinefrin salgılanırken; hipotalamus-hipofiz-adrenal bez(HPA) aksı ile glukokortikoidler salgılanır. Bir stresör aracılığıyla uyarılan bu akslar, saniyeler içinde başlayıp günlerce sürebilecek stres yanıtını oluştururlar. Bu yanıt ile verilecek hızlı tepkiler sayesinde organizma hem optimal bir strateji geliştirilebilir, hem de homeostazisini yeniden sağlayabilir. Bu amaçla stres yanıtı enerjinin yönlendirilmesine, bağışıklık sisteminin uyarılmasına, metabolik değişikliklere etki ederken; boşaltım ve sindirim sistemlerinin de inhibisyonunu sağlar (9).



Şekil 1: *Stres Tepkisine Genel Bakış (9).*

Stres yanıtı beyin başta olmak üzere genom dışı, genomik ve epigenetik süreçlerle kısa ve uzun vadeli etkiler oluşturur. Bu etkiler proinflamatuar sinyallerle birlikte hücresel uyarılabilirlik, sinaptik ve nöronal plastisite gibi değişikliklere yol açar. Beyin-vücut etkileşimleri bu sayede, hayatta kalmayı ve sürdürülebilirliği sağlamak amacıyla organizma fizyolojisinde ve davranışta değişikliklere neden olur (Şekil-1, 9).

Stresörler tarafından bozulan kararlı iç dengeyi (homeostazi) yeniden sağlamak için; HPA ve SAM akslarına ilaveten, bağışıklık sisteminin de eş zamanlı aktivasyonuyla "STRES YANITI" olarak adlandırılan uygun fiziksel ve davranışsal tepkiler oluşturulur (5).

STRES YANITININ BAŞLATILMASI

Stresörlerin etkisiyle stres sisteminin iki ana bileşeni aktifleştirerek, çeşitli aracı moleküllerinin salınmasına yol açar. Sempatik-Adrenomedullar(SAM) eksen epinefrin ve norepinefrin salgılarını oluştururken, Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal(HPA) eksen ise glukokortikoidleri salgılar.

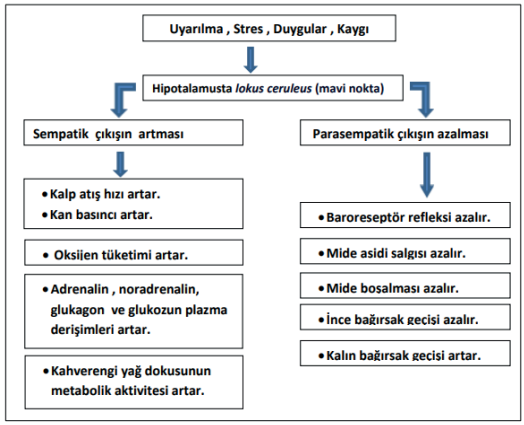
Bu eksenler belirli bir stresöre yanıt olarak etkinleştirildiğinde, saniyeler içinde başlayan ve günlerce sürebilen koordineli bir yanıt oluşturulacak; hem de homeostaziyi anında restore edecek uygun bir stratejide yanıtlar sağlanacaktır.

Bunu başarmak için stres yanıtı sistematik olarak enerjinin gerekli dokulara yönlendirilmesini, bağışıklık sisteminin aktivasyonunu, metabolik değişiklikleri ve stres anında çalışmasına gereksinim olmayan sindirim ile üreme sistemlerinin baskılanmasını teşvik eder. Daha spesifik olarak beyinde stres tepkisi genom dışı, genomik ve epigenetik mekanizmalar ile kısa ve uzun sü-

reli etkilere neden olur. Bu merkezi etkiler, proinflamatuar sinyallerle (Tümör Nekroz Faktör-α, İnterlökin-1, İnterlökin-6, İnterlökin-8) birleştiğinde (10), hücresel uyarılabilirlikle birlikte sinaptik ve nöronal plastisitede de değişikliklere yol açar. Tüm bu vücut-beyin etkileşimleri, yaşamın devamlılığını ve adaptasyonu mümkün kılan fizyolojik ve davranışsal değişikliklere aracılık eder (11).

1.Sempatik-Adrenomedullar Eksen (SAM Aksı)

SAM sistemi, adenosin trifosfat (ATP), nöropeptit Y ve nitrik oksit gibi birçok faktör salgılasa da en çok bilinen özelliği, vücutta hızla dolaşan katekolaminler olan epinefrin (EPI) ve norepinefrin (NOR) salgılamaktır. SAM sisteminin stres cevabındaki rolü, vücudu "savaş ya da kaç" tepkisine hazırlamak için hayati önem taşır. Bu tepki; kalp atış hızının, kan basıncının artması, kan akışının ve metabolik substratların iskelet kaslarına ve beyne yönlendirilmesi, ter üretiminin düzenlenmesi, üreme ve sindirim sistemlerinin baskılanması gibi fizyolojik değişiklikleri içerir (Şekil-2, 12).



Şekil 2: *Stres yanıtı (4).*

Adrenal Medulla

Sempatik sinir sistemi ile tetiklenen adrenal medulladan katekolaminlerin %80'i epinefrin (EPİ) olarak , %20'si ise norepinefrin (NE) olarak salgılanır. Korku ve stres anında adrenal medulladan normalden 300 kat daha fazla epinefrin salgılanabilir, ki yüksek miktardaki bu epinefrin vücudun fiziksel gücünü en yüksek düzeye çıkarır. Vücudu, kalp atış hızını artırarak, kan basıncını yükselterek, kan akışını ve metabolik besin maddelerini iskelet kaslarına ve beyine yönlendirerek, ter üretimini düzenleyerek ve üreme ile sindirimi baskılayarak 'savaş ya da kaç' yanıtına hazırlar. Norepinefrin (NE) ise, korku ile ilgili davranışların kontrol edildiği beyin bölgesi olan amigdala üzerinde de

etkili olur. Ayrıca, olumsuz duygusal anıların uzun süreli hafızada saklanmasını, hipokampus ve striatum gibi alanlarda güçlendirir (13). Epinefrin (EPI) ve norepinefrinin (NOR) yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 1.5 ve 2.5 dakikadır. Stres kaynağı ortadan kalktıktan sonra, EPI ve NOR hızla dolaşımdan temizlenir. (12).

2.Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Eksen (HPA Aksı)

Hipotalamusun hipofiz-adrenal aksına verdiği ana uyarıcı, 1981'de W. Vale tarafından ilk olarak izole edilen 41 amino asit içeren CRH (Kortizol Serbestleştirici Hormon) adlı peptiddir. AVP (Arjinin Vazopressin / Antidiüretik hormon), ACTH (Adrenokortikotropik hormon) salgısını uyarmada CRH ile güçlü bir sinerjik faktör olmasına rağmen, tek başına ACTH salgılatıcı etkisi zayıftır. Ayrıca, hipotalamus seviyesinde CRH ve AVP arasında karşılıklı pozitif bir etkileşim olduğu görülmektedir; her iki nöropeptit de diğerinin salgısını uyarmaktadır.

Akut stres esnasında, hipofiz portal sisteminden genliği ve senkronizasyonu önemli ölçüde artacak şekilde CRH ve AVP salgılanır; bu da ACTH ve buna bağlı olarak da kortizol salgılanmasında artışa sebep olur. Stresör çeşidine göre, magnoselüler nöron kökenli arjininvasopressin, anjiyotensin II, farklı sitokinler ve inflamasyonun lipid aracıları gibi faktörler salgılanır; ki bu faktörler ile HPA aksının hipotalamik, hipofiz veya adrenal bileşenlerinin etkinliği artırılır. Ayrıca, adrenal medulladan veya sistemik dolaşımdan gelen diğer hormonlar veya sitokinler ile otonom sinir innervasyonundan gelen nöronal bilgiler de kortizol salgısını düzenlemede rol oynayabilir.

HPA aksının son uyarısıyla salgılanan glukokortikoidler, stres yanıtını ve organizmanın homeostazisini kontrol ederler. Hormonlar, stres yanıtının süresini sınırlayarak katabolik ve immünsüpresif etkilerini azaltır. Glukokortikoidler, sitoplazma reseptörlerine bağlanarak DNA'daki belirli genleri aktive eder, ayrıca immün hücrelerin büyümesini düzenleyen genlerin transkripsiyonunu (c-jun/c-fos ve NF-kB gibi) inhibe eder. Bunlar, RNA stabilitesini değiştirerek ve nöronal hücrelerin elektriksel potansiyelini etkileyerek vücutta etkilerini gösterir (13).

Kortizol

Dolaşımdaki glukozun %90'ı proteinlere bağlı olarak (Albumin ve Kortizol Bağlayıcı Globulin = CBG ile) bulunur. CBG negatif akut faz proteinidir ve inflamasyon durumunda derişimi azalarak kortizol etkinliğini artırır. Kortizolün sadece serbest hali biyolojik olarak aktiftir ve glukokortikoid aktivitesinin %95'ini oluşturur.

Kortizol yağda çözünür ve hücre zarını geçerek glukokortikoid reseptörlerle etkileşime girer. Yağ asitlerinin adipoz dokudan çıkışını sağlayarak oksidatif yolla enerji üretimini glikozdan yağ asitlerine aktarır.

Yüksek kortizol derişimleri periferik dokuların insülin duyarlılığını azaltır. Bu anti-insülin etkisiyle özellikle iskelet kas ve yağ dokusunda, glukoz alımını ve metabolizmasını azaltır.

Karaciğer dışı dokularda protein yıkımını artırarak RNA oluşumunu ve protein sentezini azaltır. Karaciğerde ise, tersine dönen bu tablo sayesinde karaciğere aminoasit alımı artırılır ve akut faz proteinleri oluşturulur.

Kortizolun oluşturduğu glukokortikoid cevap NF-κβ'yi aktifleştirerek stres yanıtının regulasyonunda önemli görev alır. Çünkü nüklear faktör-kβ (NF-κβ) sayesinde, inflamatuar yanıt ile hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin etkileşimi olan interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü α'nın (TNFα) ifade edilmesi sağlanmış olur (4).

Polipeptit Arjinin Vasopressin (AVP)

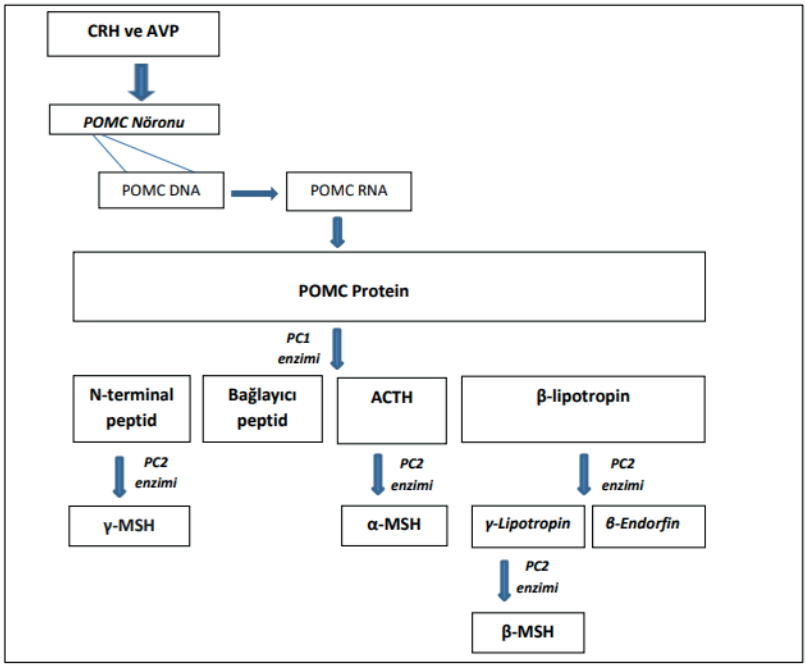
Hipotalamus ayrıca sinir yolları boyunca arka hipofize taşınan POLİPEPTİT ARGİNİN VAZOPRESSİNİ (AVP) de salgılar. Stresörler AVP salgılanmasında bir artışa neden olur.

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilenen vazopressin ;

- Böbreklerde suyun geri emilimini artırır.
- Güçlü damar daraltıcı (vazokonstriktör) etkisi vardır.
- Nörotransmitter olarak iş görür.
- Glukoneogenez, trombositlerin kümeleşmesi ve inflamasyonu da içeren bir dizi fizyolojik süreci modüle eder.
- Kortikotropin salgılayan hormon (CRH) ile hipofiz bezinin ön lobunda sinerjitik etki gösterir. Doku çeşidine bağlı olarak değişen enzim sistemleri aracılığıyla POMC molekülü daha küçük polipeptidler oluşturmak üzere işlenir. Örneğin, ön hipofizde büyük bir preprohormon olan proopiomelanokortin proteininin (POMC) sentezini uyarır.

Ön hipofizde bulunan kortikotropin hücreleri POMC proteinini ACTH, N-terminal peptid, bağlayıcı peptid ve β-lipotropine bölen prohormon konvertaz 1 (PC1) adlı enziminin ifadesini sağlar.

Hipotalamusta ise prohormon konvertaz 2 (PC2) enzimi katalizörlüğünde POMC proteini α-MSH, β-MSH, γ-MSH ve β-endorfine ayrılır (Şekil-3, 4).



Şekil 3. *POMC molekülünün işlenmesi (28).*

3.Hipotalamo-Hipofiz-Tiroit Eksen (HPT Aksı)

Hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) aksı metabolizmanın düzenlenmesinden sorumlu olan aynı zamanda stres yanıtı da oluşturan nöroendokrin sistemin bir parçasıdır. Adından da anlaşılacağı gibi hipotalamus, hipofiz bezi ve tiroid beziyle ilişkilidir.

Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4) olarak bilinen tiroid hormonlarının kan dolaşımındaki düşük seviyelerinin hipotalamus tarafından algılamasıyla bu aks tetiklenir. Hipotalamus bu duruma tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) serbestleştirerek yanıt verir. TRH, ön hipofizi tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılaması için uyarır. TSH ise kandaki tiroid hormonu seviyeleri normal derişimlerine dönene kadar tiroid bezini ilgili tiroid hormonu üretmesi için uyarır. Üretilen tiroid hormonu ön hipofizde ve hipotalamusta negatif geri besleme oluşturur. Böylece hipotalamustan TRH'nin, hipofiz bezinin ön lobundan da TSH salgılanması düzenlenmiş olur (14).

4.Hipotalamo–Hipofiz–Gonadal Eksen (HPG Aksı)

Hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) aksı, üreme fonksiyonlarını düzenleyen ve cinsiyet hormonlarının üretimini sağlayan önemli bir nöroendokrin sistemdir. Hipotalamus, ön hipofizin ve gonadlar (erkeklerde testis, kadınlarda yumurtalıklar) olmak üzere üç ana bileşenden oluşur.

Hipotalamustaki gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üreten nöron-

lar, GnRH'yi kan dolaşımına salar. GnRH, hipofizin ön kısmındaki gonadotrof hücrelerine etki ederek, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) üretimini ve salgısını düzenler. FSH ve LH, gonadların işlevi ve cinsiyet hormonlarının üretimi için gereklidir. FSH, kadınlarda yumurta gelişimi ve erkeklerde sperm üretimi için gonadlara etki eder. LH ise kadınlarda ovülasyonu (yumurtlama) uyarırken; erkeklerde testosteron üretimini başlatır. FSH ve LH düzeyleri hipotalamustan GnRH'nin periyodik salgılanması ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Erkeklerde testisler ve kadınlarda yumurtalıklar, cinsiyet hormonlarının üretiminden sorumlu bezlerdir (15).

Yaralanmanın türüne bağlı olarak travma ve sepsisin eşey hormonları üzerindeki etkileri ve karmaşıktır. Kadınlarda stresörlerin etkisi tüm hipotalamo-hipofiz-gonadal eksenin aktivitesinin azaldığı hallerde daha da belirgin olma eğilimindedir. Kortikotropin salgılatıcı hormonun HHG aksında Leydig hücrelerinde LH etkisini antagonize etmek de dahil olmak üzere çeşitli seviyelerde inhibe edici etkileri olduğu bilinmektedir. Uzun mesafe koşucuları ve baletlerde görüldüğü üzere HHG aksının sürekli aktivasyonu erkek ve kadınlarda gonadal fonksiyonun baskılanmasına neden olur (4).

5. Hipotalamo–Hipofiz- Hedef Organ Aksı

Büyüme Hormonu / Somatotropic Hormon / STH

Somatotropin olarak da anılan insan büyüme hormonu 191 adet aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir ve hipofizin ön lobundaki somatotropik hücrelerce sentezlenir. Adından da anlaşılacağı üzere, başlangıçta bu hormonun çocukluk dönemindeki büyümenin kontrolünden sorumlu olduğu bilim insanlarınca keşfedilmiştir. Ancak araştırmalar, HGH'nin vücudun birçok temel metabolik fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynadığını ve akut stres yanıtı olarak işlev gördüğünü belirlemiştir.

Büyüme hormonu beynin hipofiz ön kısmında asidofilik somatotrof hücreleri tarafından üretilir. Somatotropin üretimi stres, egzersiz, beslenme, uyku, büyüme hormonu gibi farklı pek çok etmene bağlı olarak karmaşık geri besleme mekanizmalarıyla sıkı bir şekilde düzenlenir. Somatotropin sentezi hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), vücudun farklı dokularında üretilen somatostatin ve gastrointestinal sistemin ürettiği ghrelin aracılığıyla düzenlenir (16).

Büyüme hormonu organizmanın pek çok hücresinde aktif olan küçük bir proteindir. Bu hormon hücrelerde amino asit kullanımını ve protein sentezini artırır. Büyüme hormonunun etkisi altındaki hücrelerde karbonhidrat ve protein monomerleri yerine, serbest yağ asitleri enerji verici olarak kullanılır. Yağ ve iskelet kası hücrelerinin glukoz alımı büyüme hormonu etkisiyle azalır. Büyüme hormonu karaciğerde glukoneogenezi uyararak pankreasın da insülin hormonu salgılanmasını artırır (4).

STRES VE BÖBREKLER

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

Organizmanın homeostazisini sağlayan sistemlerden birisi de, bu süreçte çok önemli etkiye sahip olan Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemidir. RAAS aracılığıyla kardiyovasküler, renal ve endokrin sistemin koordinasyonu sağlanarak sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncı düzenlenir. Düşük sodyum derişimi, düşük kan volümü ve sempatik sinir sisteminin uyarılması gibi faktörler RAAS'a etki eder. Uyarılan RAAS ile böbreklerden sodyum geri emilimine, vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olan bir akış başlatılır. RAAS'ın düzensizliği sonucunda hipertansiyon, kalp yetmezliği, diyabet ve organ hasarına neden olan pek çok rahatsızlık oluşabilir. RAAS'ın ana işlevi, ACE-Ang II-AT1R (Anjiyotensin-konvertaz enzim- Anjiyotensin II- Anjiyotensin tip 1 reseptörü) yoluyla gerçekleştirilir ve aşırı aktivasyon, hipertansiyon, iltihaplanma, oksidatif stres, fibrozis ve hücresel proliferasyon tetiklenir.

RAAS'ın hız sınırlayıcı enzimi olan ve proteolitik bir enzim sınıfında yer alan renin 340 aminoasitten oluşur. Renin enzimi, böbrek getirici arteriyollerindeki juxtaglomerüler hücrelerce idrardaki sodyum derişimi ve renal perfüzyon basıncı gibi etmenlere göre salgılanır. Karaciğerden gelen anjiotensinojen renin katalizörlüğünde inaktif Anjiyotensin I'e çevrilirken; oluşan inaktif anjiyotensin I ise anjiotensin-konvertaz enzimi (ACE) ile aktif Anjiyotensin II'yi oluşturur. Genellikle pulmoner ve periferik vasküler endotelyal yüzeylerinde bulunan ACE Anjiotensin I'i, Anjiotensin II 'ye dönüştürür ve bu da RAAS'ın temel etkeni olarak görev yapar.

Anjiotensin II molekülleri özellikle AT1R adlı anjiotensin reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Ang II-AT1R etkileşimi, vazokonstriksiyon, aldosteron salgısı stimülasyonu ve merkezi mekanizmaları tetikleyerek susuzluk hissini artırır, bu da daha yüksek kan hacmi ve basınca yol açar. Bu etkileşim aynı zamanda hipofiz bezinden vazopressin salınımını da uyararak, böbreklerden su ve sodyumun geri emilimini artırır. AT1R, RAAS'ın aracılık ettiği yanıtlar için merkezi bir rol oynarken, AT2R, AT1R tarafından tetiklenen etkileri kısmen dengeleyen bir karşı-düzenleyici rol oynar. Anjiotensin II moleküllerinin bağlandığı AT3 ve AT4 reseptörlerinin görevleri ise hâlâ araştırılmaktadır. ACE, sadece Ang II'yi aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda bradikininin yıkımını da gerçekleştirir ve bu, RAAS'ı Kinin-Kallikrein-Bradikinin Sistemi (KKS) ile ilişkilendirir, bu etkileşim ise çeşitli beyin hastalıklarında rol oynar (17).

STRES VE YANGI

Stres bağışıklık sistemi üzerinde doğal ve kazanılmış bağışıklığın her ikisine de etki ederek karmaşık etkiler oluşturur. Glukokortikoidlerin ve katekolaminlerin etkisiyle lökositlerin ve yardımcı bağışıklık hücrelerinin hareketleri

ile işlevleri uyarılırken; aynı hormonlar iltihaplanmayı uyaran sitokinlerin de (TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi) salgılanmasını inhibe eder.

Her iki hormon grubu da hücresel bağışıklık ve humoral bağışıklık için sistemik bir uyarı başlatır. Diğer taraftan stres sistemini uyaran iltihaplanmayı artırıcı sitokinler, merkezi sinir sistemi ve çevresel sinir sisteminin her ikisini birden, hipotalamus, merkezi noradrenerjik sistem, hipofiz ve adrenal bezleri de kapsayacak şekilde uyarır. Glukokortikoid düzeylerinin artışına sebep olan bu uyarılarla birlikte inflamasyon yanıtı baskılanır. Bu mekanizmalar, bağışıklık yanıtının aşırıya kaçmasını engelleyen önemli bir negatif geri bildirim döngüsü oluşturur (18).

Akut ve Kronik Stresin İltihaplanma Üzerindeki Etkileri

Akut iltihaplanma sırasında bağışıklık sistemi, enfeksiyon veya hasara yanıt olarak aktive olur ve inflamasyonu artıran sitokinler ile diğer faktörleri salgılar. Bu sitokinler, HPA eksenini uyararak kortizol üretimini artırır. Artan kortizol seviyeleri, iltihaplanma yanıtını baskılar ve organizmanın sağlıklı durumuna geri dönmesini sağlar. Aynı şekilde, IL-6 gibi inflamatuar sitokinler, hipotalamus-hipofiz eksenini uyararak adrenal bezlerden kortizol salgılanmasını tetikler.

İnterlökin-1β, İnterlökin-6 ve TNF-α gibi sitokinler, HPA aksını aktifleştirebilir. Ancak IL-6, bu kaskadın en kritik bileşenidir ve glukokortikoidler, negatif geri bildirim yoluyla IL-6 salgısını baskılar, böylece iltihaplanmanın kontrolsüz bir şekilde ilerlemesini engeller.

Kronik stres, bozulmuş bir kortizol ritmi, baskılanmış inflamasyon ve bağışıklık yanıtındaki kaymalarla ilişkilidir. Kronik stres durumunda, glukokortikoidlerin etkisizleşmesi, bağışıklık sistemi üzerinde dengesizliklere yol açar ve bu, hiperkortizolizm ile ilişkili vücut kompozisyonu değişikliklerine neden olabilir. Stres sonrası HPA ekseninin baskılanması, hipokortisizm ve pro-inflamatuar sitokinlerin baskılanmaması, bağışıklık bozukluklarına yol açabilir. Özetle, akut stres iltihaplanmayı geçici olarak kontrol ederken, kronik stres, bağışıklık sisteminde uzun vadeli dengesizliklere ve iltihaplanma ile ilgili sağlık sorunlarına neden olabilir (19).

STRES İLİŞKİLİ MEDİATÖRLER

Stres ve inflamasyon ilişkisinde öne çıkan mediatörler; alarminler, sitokinler, katekolaminler, akut faz proteinleri ve pıhtılaşma faktörleri olarak sıralanmaktadır:

ALARMİNLER

Doku hasarı (travma, enfeksiyon, hipoksi,ağır metal,glukoz yokluğu..vb) karakteristik bir hasarla ilişkili moleküler desenine sahip proinflamatuar mediatörler 'ALARMİNLER' olarak bilinirler (4).

1. Isı Şok Proteinleri (HSPs)

Radyasyon,yüksek sıcaklık, oksijensizlik gibi çeşitli çevresel stresörlere maruz kalan hücreler kendilerini korumak amacıyla şaperonlar olarak da bilinen bu proteinleri devreye sokarlar. Çevresel stresörlerle başa çıkmak için görev yapan HSP'ler, denatüre olmuş proteinlere bağlanarak ilgili proteinlerin üç boyutlu yapılarının yeniden oluşturulmasını ya da parçalanmasını sağlarlar. HSP'ler ayrıca diğer sitokinler ve proteinlerle etkileşerek hücre içi sinyal yollarını da düzenlerler (26).

2.Yüksek Hareketlilik Grup Box Proteini 1 (HMGP-1)

Histonsuz çekirdek proteini olan bu proteinler, hücre içinde ve hücre dışında farklı görevlere sahiptirler. Hücre içinde bu proteinler DNA ile etkileşerek transkripsiyonu düzenler. Hücre dışında ise alarmin olarak görev yaparlar. Bunu doğal bağışıklığı aktifleştirerek oluşturdukları fizyolojik ve patolojik cevaplar aracılığıyla sağlarlar (27).

3.Adenozin

Adenozin, stres ve doku hasarına karşı hücreleri koruyan aracılardır (20).

SİTOKİNLER

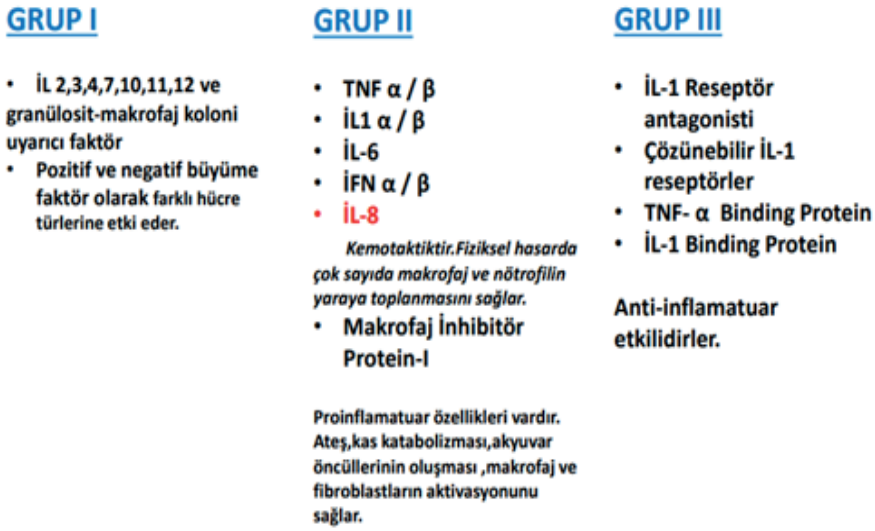
Mast hücreleri, makrofajlar ve endotel hücreleri öncelikli olmak üzere birçok hücre tarafından hücre dışı sıvıya salgılanırlar.

Otokrin, parakrin veya endokrin etki göstererek akut faz yanıtını tetiklerler.

Travma, sepsis ve psikolojik stres sırasında sitokinlerin plazma derişimlerinde büyük değişiklikler olur.

Bağışıklık sisteminin aktifleşmiş hücrelerince üretilen sitokinler bağışıklık sistemi, merkezi sinir sistemi ve endokrin sistem arasındaki etkileşimi düzenler (4).

Görevlerine göre üçe ayrılırlar (Şekil-4, 4):



Şekil 4. Görevlerine göre sitokinlerin sınıflandırılması *(4).*

İL-1:

• Metabolik yanıtın ateş gibi bazı sistemik özelliklerini başlatırlar.

• Yangısal tepkiyi etkilerler.

• HPA aksını uyarırlar.

• İskelet kaslarında aminoasit akışını sağlarlar.

İL-6:

• Akut faz proteinlerini üretmek için , hepatik protein sentezini artırır.

• HPA aksını uyararak,stres yanıtını ve insülin direncini artırır.

• Stres yanıtını oluşturacak kortizol salgılanmasında görevli ACTH'ın potansiyel uyarıcısıdır.

TNF- α:

Makrofaj ve lenfositlerce üretilir.

İnterlökin-1 ile benzer özelliklere sahip olan TNF-α, İL-1 ile sinerjitik etki oluşturur.

Nitrikoksit sentazı uyarır, vasodilatasyonu sağlar.

Siklooksijeneaz enzimini uyararak, sırasıyla prostaglandin ve tromboksan üretimini artırır.

Prostaglandin E2 (dinoprostone) :

Hipotalamik termoregulasyon merkezini uyarır ve ateşi yükseltir.

İmmunosüpresördür.

Prostoglandin A ve C ile ağrıyı başlatır.

*TNF- α, İL1 β , İFN γ : Prostoglandin, lökotrien, platelet Aktive edici faktörlerin, İL-6, İL-8 gibi diğer sitokinlerin uyarılması için zorunludur (4).

KATEKOLAMİNLER

Dopamin, norepinefrin ve epinefrin şeklinde örnekleri olan katekolaminler, homeostazisin sağlanmasında yaşamsal öneme sahip moleküllerdir. Hem nörotransmitter, hem de hormon görevi yapan bu moleküller, otonom sinir sistemi etkisiyle vücudun kararlı iç dengesini sağlar (21).

AKUT FAZ PROTEİNLERİ

İnflamasyon belirteçleri olarak tanımlanan akut faz proteinlerinin (APR) serum derişimleri, yangısal tepki sırasında önemli değişiklikler gösterir. Bu belirteçler akut ve kronik inflamatuvar durumlarda karaciğerde üretilen önemli aracılardır. İnterlökin-6 (İL-6), karaciğerde APR üretimini başlatan başlıca sitokindir. İL-6'ya ilaveten İL-1, TNF- α ve İFN- γ da akut faz proteinlerinin üretimini uyarabilir. Akut faz proteinleri ateş, kronik hastalıklara bağlı oluşan anemi, iştah kaybı, somnolans (uyuşukluk), letarji, amiloidoz ve kacheksi (yağ ve kas kaybı, iştah kaybı, halsizlik) gibi çeşitli olumsuz etkilere yol açar. Akut faz proteinleri, inflamasyon sırasında oluşan serum derişimlerine göre pozitif veya negatif olarak sınıflandırılabilir. Pozitif akut faz proteinleri inflamasyon sırasında yüksek derişimlerde oluşur. Negatif akut faz proteinlerinin ise yangı sırasında derişimleri düşer.

Bazı pozitif akut faz proteinleri :

• Prokalsitonin, C-reaktif protein, Ferritin, Fibrinojen, Hepsidin

Bazı negatif akut faz proteinleri :

• Albümin, Prealbümin, Transferrin, Antitrombin (22).

PIHTILAŞMA FAKTÖRLERİ

Birbiriyle yakından ilişkili olan yangısal tepki ve pıhtılaşma basamakları enfeksiyonlara karşı oluşturulacak stres yanıtı için pıhtılaşmayı artırabilir.

Endotel hücre hasarı - endotel hücrelerinin Faktör VIIa'nın doku faktörüne bağlanması - pıhtılaşma kaskadı - trombin oluşumu - Fibrin oluşumu-trombositlerin aktivasyonu - pıhtılaşma

Stres sırasında dolaşımdaki doku faktörlerinin derişiminin artmasını sağ-

layacak fibrinojen ve İL-6 gibi pıhtı oluşumunu destekleyen moleküller oluşur.

Proinflamatuar olarak çalışan bu sitokinler ve adrenalin aracılığıyla trombositler aktifleştirilir.

Negatif akut faz proteinleri olarak bilinen C ve S proteinlerinin ve fibrin yıkımının baskılanması gerçekleşir (4).

KAYNAKÇA

(1). Haykin, H., & Rolls, A. (2021). The neuroimmune response during stress: A physiological perspective. *Immunity, 54*(9), 1744–1763. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.023

(2). Ertürk, N. E. (2023). Stres ve kronik hastalıklar [Stress and chronic diseases]. *Journal of Health Sciences and Clinical Research, 2*(2), 75–84. https://doi.org/10.5281/zenodo.8296372

(3). Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E., Chrousos, G. P., Feingold, K. R., Anawalt, B., Blackman, M. R., Boyce, A., Chrousos, G., Corpas, E., de Herder, W. W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Kapoor, N., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C. S., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E. A., McLachlan, R., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Shah, A. S., Singer, F., Sperling, M. A., Stratakis, C. A., Trence, D. L., & Wilson, D. P. (2020). Stress: Endocrine physiology and pathophysiology. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, et al. (Eds.), *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc. https://www.endotext.org

(4). Berry, R., & Gillen, P. (2014). Metabolic response to stress. In W. J. Marshall, M. Lapsley, A. P. Day, & R. M. Ayling (Eds.), *Clinical biochemistry: Metabolic and clinical aspects* (3rd ed., pp. 403–411). Churchill Livingstone. https://doi.org/10.1016/C2011-0-07946-2

(5). Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., Awosika, A. O., & Ayers, D. (2024). Physiology, stress reaction. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/

(6). Kaba, İ. (2019). Stres, ruh sağlığı ve stres yönetimi: Güncel bir gözden geçirme. *Akademik Bakış Dergisi, 73*, 63–81. http://www.akademikbakis.org

(7). Cavigelli, S. A., Bao, A. D., Bourne, R. A., Caruso, M. J., Caulfield, J. I., Chen, M., & Smyth, J. M. (2018). Timing matters: The interval between acute stressors within chronic mild stress modifies behavioral and physiologic stress responses in male rats. *Stress, 21*(5), 453–463. https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1459557

(8). Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., Awosika, A. O., & Ayers, D. (2024). Physiology, stress reaction. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/

(9). Doewes, R. I., Gangadhar, L., & Subburaj, S. (2021). An overview on stress neurobiology: Fundamental concepts and its consequences. *Neuroscience Informatics, 1*(3), 100011. https://doi.org/10.1016/j.neuri.2021.100011

(10). Erdoğan, C. (2011). *Sepsiste tümör nekroz faktör α, interlökin-1β, tümör nekroz faktör solubl reseptör-1 ve interlökin-10 düzeyleri* (Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı). İstanbul Üniversitesi. https://nek.istanbul.edu.tr/ekos/TEZ/37399.pdf

(11). Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & Umeoka, E. H. de L. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 12*, Article 127. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127

(12). Slusher, A. L., & Acevedo, E. O. (2023). Stress-induced proinflammatory adaptations: Plausible mechanisms for the link between stress and cardiovascular disease. *Frontiers in Physiology, 14*, Article 1124121. https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1124121

(13). Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research, 53*(6), 865–871. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4

(14). Dietrich, J. W., Landgrafe, G., & Fotiadou, E. H. (2012). TSH and thyrotropic agonists: Key actors in thyroid homeostasis. *Journal of Thyroid Research*. https://doi.org/10.1155/2012/351864

(15). Mbiydzenyuy, N. E., & Qulu, L. A. (2024). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metabolic Brain Disease, 39*, 1613–1636. https://doi.org/10.1007/s11011-024-01393-w

(16). Brinkman, J. E., Tariq, M. A., Leavitt, L., & Sharma, S. (2023, May 1). Physiology, growth hormone. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141

(17). Ruan, Y., Yu, Y., Wu, M., Jiang, Y., Qiu, Y., & Ruan, S. (2024). The renin-angiotensin-aldosterone system: An old tree sprouts new shoots. *Cellular Signalling, 124*, 111426. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111426

(18). Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology, 5*, 374–381. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106

(19). Yavropoulou, M. P., Sfikakis, P. P., & Chrousos, G. P. (2023, November 8). Immune system effects on the endocrine system. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, et al. (Eds.), *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc. Retrieved from https://b151d261525caba499e7105a46a9e7576082513d.vetisonline.com/books/NBK279139/

(20). Vlajkovic, S. M. (2024). Special issue "Adenosine receptors in health and disease." *International Journal of Molecular Sciences, 25*(22), 12370. https://doi.org/10.3390/ijms252212370

(21). Paravati, S., Rosani, A., & Warrington, S. J. (2022, October 24). *Catecholamines*. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. Available from https://b151d261525caba499e7105a46a9e7576082513d.vetisonline.com/books/NBK507716/

(22). Gulhar, R., Ashraf, M. A., & Jialal, I. (2023, April 24). *Physiology, acute phase reactants*. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. Available from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/

(23). Nicolaides, N. C., Kanaka-Gantenbein, C., & Pervanidou, P. (2024). Develop-

mental neuroendocrinology of early-life stress: Impact on child development and behavior. *Current Neuropharmacology, 22*(3), 461-474. https://doi.org/10.2174/1570159X21666230810162344

(24). Lemmer, I. L., Willemsen, N., Hilal, N., & Bartelt, A. (2021). A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Molecular Metabolism, 47*, 101169. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101169.

(25). Hammack, E. S., & May, V. (2015). Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stress-related disorders: Data convergence from animal and human studies. *Biological Psychiatry, 78*(3), 167-177. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.003.

(26). Xu, Y., Hu, W., & Zhou, G. (2024). Radiation-induced effect of heat shock protein and potential clinical application. *Radiation Medicine and Protection*. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.radmp.2024.11.002

(27). Pisetsky, D. S., Erlandsson-Harris, H., & Andersson, U. (2008). High-mobility group box protein 1 (HMGB1): An alarmin mediating the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Research & Therapy, 10*(3), 209. https://doi.org/10.1186/ar2440

(28). Harno, E., Gali Ramamoorthy, T., Coll, A. P., & White, A. (2018). POMC: The physiological power of hormone processing. *Physiological Reviews, 98*(4), 2381–2430. https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2017

BÖLÜM 17

SAĞLIKTA ŞİDDET VE AGRESYON

Müjgan SOLAK[1]

1 Öğr. Gör. Dr. Müjgan SOLAK
Kurumu: Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi,
Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

SAĞLIKTA ŞİDDET VE AGRESYON

Giriş

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet ve agresyon (saldırganlık), hem bireysel hem de toplumsal düzeyde sağlık hizmetlerinin kalitesini ve sürdürülebilirliğini tehdit eden kritik bir sorundur. Tüm dünyada sağlık çalışanlarının şiddete maruz kalma riski çok yüksektir (Sindhu ve ark. 2024; Mundey ve ark.2023; Gupta ve ark. 2017).

Günümüzde sağlıkta şiddetin artmasında sadece bireysel ve toplumsal faktörler değil, sağlık sistemindeki yapısal sorunlar da etkili olmaktadır. Bu bağlamda, sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin kökenlerini anlamak ve bu sorunu çözmek, hem toplumsal refah hem de sağlık sisteminin sürdürülebilirliği açısından önem arz etmektedir.

Şiddet davranışının temelinde ise agresyon (saldırganlık) kavramı yer almaktadır. Agresyon(saldırganlık), sağlık çalışanlarına yönelik şiddeti tetikleyen psikolojik, sosyal ve biyolojik dinamiklerle doğrudan ilişkilidir (WHO, 2024). Şiddet ve agresyon(saldırganlık) farklı sosyo-kültürel ortamlarda farklı şekilde tanımlanabilir. NICE yönergelerine göre şiddet ve saldırganlık, fiziksel veya sözlü olarak ifade edilip edilmediğine veya bu davranışın süresine ve amacına bakılmaksızın, başka bir kişiye zarar, incinme veya yaralanmayla sonuçlanabilecek bir dizi davranış veya eylemi ifade eder (NICE 2015).

Dünya Sağlık Örgütü'nün işyerinde şiddet şu şekilde tanımlamıştır: "İşle ilgili koşullarda, başka bir kişiye veya bir gruba karşı, yaralanma, ölüm, psikolojik zarar, gelişim bozukluğu veya yoksunlukla sonuçlanan veya sonuçlanma olasılığı yüksek olan, tehdit edici veya gerçek güç kullanımı olarak tanımlamıştır (WHO. 2024). Şiddet ve saldırganlık, klinik ve psikososyal ve davranışsal faktörlerle ilişkili karmaşık davranışları içerir (Gupta ve ark.2017).

Son yıllarda, sağlık çalışanlarına karşı şiddet eylemlerinin sayısı inanılmaz bir şekilde artmıştır, ancak önemli ölçüde eksik bildirim nedeniyle gerçek boyutu bilinmemektedir (Sindhu ve ark. 2024; Nowrouzi-Kia ve ark. 2019). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet ve agresyon sorunu son yıllarda dünya çapında giderek daha önemli bir sorun haline gelmiştir. Bugüne kadar tüm insanlığı korkutan salgın ve pandemilerin ortaya çıkmasıyla şiddet ve agresyon sorunu daha da kötüleşmiştir (Barba ve ark. 2022; Spelten ve ark. 2020). Sağlık çalışanlarına yönelik herhangi bir fiziksel veya fiziksel olmayan şiddetin 12 aylık yaygınlığının küresel olarak %61 olduğunu belirlenmiştir (Liu ve ark.2019). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, sağlık çalışanlarının %50'den fazlası iş hayatları boyunca en az bir kez şiddete maruz kalmaktadır (WHO. 2024). Çok daha fazlası tehdit edilmekte veya sözlü saldırıya maruz kalmaktadır. Şiddetin çoğu hastalar ve ziyaretçiler tarafından işlenmektedir. Ayrıca afet ve çatışma durumlarında sağlık çalışanları toplu veya politik şiddetin hedefi haline ge-

lebilmektedir. En fazla risk altında olan sağlık çalışanı kategorileri arasında hemşireler ve doğrudan hasta bakımıyla ilgilenen diğer personel, acil servis personeli ve sağlık görevlileri yer almaktadır (Gupta ve ark.2017; Mundey ve ark.2023). Hemşirelerin ve diğer sağlık profesyonellerinin, iş yerinde şiddete maruz kalma olasılıkları açısından polis memurları, güvenlik görevlileri gibi koruyucu hizmet mesleklerindeki çalışanlardan sonra ikinci sıradadır (Gupta ve ark.2017; Carver ve Beard.2021).

Sağlık hizmetlerindeki şiddet daha çok acil servisler, psikiyatri üniteleri, yoğun bakım üniteleri, doğum ve jinekoloji ve akut tıbbi/cerrahi üniteler gibi "yüksek riskli" alanlarda meydana gelir (Mundey ve ark.2023).

Şiddet ve saldırganlıkla ilişkili belirli özellikler olmasının yanı sıra, bunların meydana gelme olasılığının daha yüksek olduğu belirli zamanlar da vardır. Şiddet ve saldırganlığın sabahın erken saatlerinde ve akşam saatlerinde meydana gelme olasılığının çok daha yüksek olduğu belirlemiştir (Hyland ve ark. 2016).

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet fiziksel şiddet, psikolojik veya duygusal şiddet, cinsel şiddet vb. gibi çeşitli biçimlerde ortaya çıkabilen endişe verici bir durumdur (Sindhu ve ark. 2024; Caruso ve ark. 2022). Sözlü taciz, korkutma, fiziksel ve sözlü tehditler, mala zarar verme, kendine zarar verme, kendine yönelik şiddet ve başkalarına verilen çeşitli derecelerde fiziksel zarar gibi çok çeşitli davranışlar şiddet ve saldırganlık oluşturabilir (Gupta ve ark.2017). Genel uygulamada hasta saldırganlığı; klinisyenlere ve destek personeline yönelik nezaketsizlik (düşmanlık, genel kabalık ve saygısız davranış) ve şiddet (fiziksel ve cinsel taciz) eylemlerini içerebilir (Willer ve ark. 2023). Şiddet ve saldırganlık; fiziksel, psikolojik ve/veya cinsel olabileceği, tek seferlik olaylar veya daha sistematik davranış kalıpları olabileceği, meslektaşlar arasında, üstler ve astlar arasında veya hastalar gibi üçüncü taraflarca olabileceği, küçük saygısızlık vakalarından cezai suçlar da dahil olmak üzere daha ciddi eylemlere kadar uzanabilir (Gupta ve ark.2017).

Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddetin Türleri

Çok yönlü bir olgu olan şiddet; fiziksel şiddet, psikolojik (duygusal) şiddet, cinsel şiddet, sözel şiddet, ekonomik şiddet şeklinde farklı biçimlerde sınıflandırılabilir (Polat, 2016; Caruso ve ark. 2022**;**Büyükbayram ve Okçay. 2013).

*Fiziksel Şiddet: Fiziksel kuvvete dayalı davranışlar olarak fiziksel saldırılar (açık şiddet içeren davranışlar, silah kullanımı v.b) ve saldırganlık (tekmeleme, tükürme, tırmalama, vurma, yakalama, ısırma, nesne fırlatma v.b) şeklinde görülebilir.

*Psikolojik (duygusal) şiddet: Birey veya topluma karşı; "ruhsal, davranışsal, ahlaki, manevi veya toplumsal ilerlemeye zarar verebilecek ve fiziksel

güçle birlikte tehdit de olmak üzere, istemli güç davranışı kullanımı" şeklinde olabilir. Sözlü taciz, korkutma davranışı, sözlü tehditle, etnik ve ırksal taciz, itibar karalama, mobbing, zorbalık birer psikolojik şiddet örneğidir.

*Cinsel Şiddet: Bireylere yönelik olarak laf atma, rahatsız edici davranışlarla başlayıp tecavüze varan geniş bir spektrumda gerçekleşen cinsel taciz ve saldırıdır. Cinsel içerikli sözlü ifadeler, sarkıntılıkta bulunma, elle rahatsız etme, sıkıştırma, taciz, saldırı, korkutma cinsel şiddettir. Cinsel şiddet, eylemlerinin önemli bir bölümü aynı zamanda fiziksel şiddet içermektedir.

*Ekonomik Şiddet: Ekonomik şiddet; bireyin ekonomik olarak özgürlüğünün elinden alınmasıdır. Ayrıca ekonomik kaynakların bireyin üzerinde bir tehdit ve kontrol aracı olarak kullanılmasıdır.

*Sözel Şiddet: Bireylerin güvenini etkileyen ve psikolojik açıdan zarara neden olabilen bağırma, kötü konuşma, küfür, hakaret, azarlama, aşağılama ağır sözler söyleme şeklindeki davranışlardır.

Sağlık Çalışanlarına Yönelik Saldırganlık ve Şiddetin Olası Nedenleri

Bir hastanın veya hasta yakınlarının şiddet içeren veya agresyon (saldırgan) davranışlar sergilemesinin tek bir nedeni yoktur. Şiddet içeren veya saldırgan davranışların bazı nedenleri, bir kişinin içsel düşünce süreçleri, duyguları olabileceği gibi, kişinin davranışını etkileyebilecek dışsal faktörlere bağlı da olabilir (Carver ve Beard. 2021).

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet de çeşitli risk faktörleri vardır. Bunlar arasında işyeri ve politika sorunları, hasta faktörleri, hekim faktörleri, doktor-hasta ilişkisi ve sosyokültürel sorunlar yer alır. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet içeren veya agresyon (saldırgan) davranışların pek çok nedeni olabilmektedir. Sağlık personeli ile hasta/hasta yakını arasında olumsuz iletişim biçimi ve yetersiz iletişim saldırganlık ve şiddetin güçlü öncülleridir (Duxbury & Whittington,2005; Whittington & Wykes, 1996). Şiddet ve saldırganlık nedenleri:

✓ Toplumda her ölüm olayının doktorların başarısızlığından, sevk işlemlerinde aşırı gecikmeden vb. kaynaklandığına dair yanlış algının olması,

✓ Medyada doktorların çeşitli testler ve ameliyat işleri için fazla ücret alması ile ilgili sansasyon yaratılması ve tıbbi ihmal iddiaları durumunda medya tarafından taraflı raporlamanın olması,

✓ Sağlık sigortasının olmaması ve sağlık hizmetlerinin artan maliyeti nedeniyle hasta/yakınları tarafından yaşanılan ekonomik zorluklar,

✓ Daha fazla para ödemenin her zaman hasta hayatını kurtarması gerektiği yönündeki gerçekçi olmayan beklentilerin olması,

✓ Yoksulluk, işsizlik ve sosyal dışlanma gibi sosyokültürel sorunların ol-

ması,

✓ Sağlık ve yardımcı personeli ile yaşanan iletişim sorunları ve yetersiz iletişim olması,

✓ Duyarsız ve kontrolsüz sosyal medyanın kullanılması, yanlış suçlamaların yayılmasına ve doktorlar hakkında olumsuz imaj yaratılmasına yol açması,

✓ Yasal nedenlerle şiddet faillerinin caydırıcı ceza almaması,

✓ Şikayet giderme sisteminin zayıf ve yavaş olması,

✓ Toplumun sağlık okuryazarlığı düşük olması,

✓ Dil engelleri ve kültürel farklılıkların olması,

✓ Çalışanların iş yüklerinin çok fazla olması,

✓ Çalışanların deneyim eksikliğinin olması,

✓ Bekleme odaları veya alanlarının aşırı kalabalık ve gürültülü olması,

✓ Bekleme sürelerinin uzun olması,

✓ Yönlendirme levhalarının yetersiz olması,

✓ Aydınlatmanın yetersiz olması,

✓ Gözetimsiz kör noktaların olması,

✓ Yetersiz personel ve personel yorgunluğunun olması,

✓ Algılanan verimsizlik,

✓ Personel eğitimine yeterince yatırım yapılmaması,

✓ Bürokrasi işlemleri çok fazla olması,

✓ Acil durum ortamlarının yetersiz olması,

✓ Zayıf politikalar ve çalışma uygulamalarının olması,

✓ İlaç ve tıbbi malzeme eksikliği gibi sorunlar olması,

✓ Hastanelerin çoğunda, özellikle de devlet hastanelerinde yeterli güvenlik ve kalabalık kontrol önlemlerinin olmamasını şiddet ve saldırganlık nedenleri arasında sayabiliriz (Kumari ve ark. 2020; Sindhu ve ark. 2024; Mundey ve ark. 2023; Mittal ve Garg 2017; Morganstein ve ark. 2017; Geoffrion ve ark. 2018; Shi ve ark. 2015; Tegegne ve ark. 2021; Carver ve Beard. 2021). Ayrıca şiddet veya saldırgan davranış, nörolojik veya hormonal işlevdeki dengesizlik gibi altta yatan fizyolojik bir nedenden kaynaklanabilir (Carver ve Beard.2021).

Tıbbi nedenler (örneğin deliryum, zehirlenme, madde bağımlılığı), psi-

kososyal stres faktörleri, sağlık hizmetleriyle ilgili daha önceki olumsuz deneyimler, şiddet geçmişi, kişilik bozuklukları dahil psikiyatrik bozukluklar, kişilerarası kontrol veya baskınlık tarzı, hayal kırıklığı, saygı görmeme, dinlenmeme veya adil olmayan muamele görme algısı, dürtü kontrolünün zayıf olması ve aile içi çatışmalar da şiddet ve saldırganlık da hasta faktörleri olarak sıralanabilir (Morganstein ve ark.2017; Geoffrion ve ark.2018; Tegegne ve ark. 2021).

Sağlık çalışanları ve hastalar arasında kurulan etkisiz iletişim, yanlış anlamalara ve agresyonun artmasına zemin hazırlar. İletişim eksikliği, şiddet ve saldırganlık içeren davranışlarla nasıl mücadele etmesi, gerginliği azaltma becerileri, stres seviyesi, tek başına çalışma, sınırlı deneyim, kişinin kendi duyguları üzerinde zayıf kontrolü (örn. öfke, kaygı, hayal kırıklığı), hastalara karşı tutum ve saldırganlığa karşı tutumlar, duygusal bitkinlik, tükenmişlik, psikolojik sıkıntı belirtileri de şiddet ve saldırganlık da sağlık personeli ile ilgili faktörler olarak sıralanabilir (Morganstein ve ark.2017; Lever ve ark. 2019; Magnavita ve ark.2019;Weltens ve ark.2021)

2020'de yapılan nitel bir araştırma, acil servis hemşirelerine karşı şiddet uygulayanların altı kategoriden birine girme eğiliminde olduğunu tespit edilmiştir (Spelten vd. 2020).

✓ Altta yatan bir sağlık sorunuyla açıklanamayan şiddet veya saldırgan davranış

✓ Altta yatan zihinsel sağlık sorunlarıyla ilişkili şiddet

✓ Altta yatan fiziksel sağlık sorunlarıyla ilişkili şiddet

✓ Bağımlılık ve madde bağımlılığıyla ilişkili şiddet

✓ Karmaşık sorunlarla ilişkili şiddet

✓ Tekrarlayan ziyaretçilerle/suçlularla ilişkili şiddet

Şiddetin Derecesine Göre Sınıflandırılması

Şiddet olaylarının şiddetine ve aşağıda belirtilen etkisine göre derecelendirilebilir (Kumari ve ark.2020; Sindhu ve ark. 2024).

Derece	
I	Hasta ve/veya refakatçi tarafından yönlendirilen küçük çatışma: istenmeyen tartışma, bağırma, müstehcen jestler ve duygusal şantaj. Doktorların psikolojik refahını etkiler ve günlük rutini engeller.
II	Şahsen veya telefon görüşmesinde ciddi sözlü taciz biçimi (küfürlü kelimelerin kullanımı, ölüm tehditleri, saldırgan yorumlarda bulunma).
III	Fiziksel saldırı (itme, tekmeleme/dövme, bıçak veya silah gibi nesnelerin kullanılması, tokatlama, boğma, saç çekme, vb.). Ahlaki ve psikolojik sıkıntıya neden olur ancak fiziksel yaralanma olmaz.

IV	Görme engelliliği, işitme engelliliği, yüze darbe, kırık vb. gibi ciddi ağır yaralanmalara ve psikolojik sıkıntıya neden olan fiziksel saldırı.
V	Fiziksel şiddetin en şiddetli biçimi, ölümle veya kalıcı işlevsel sakatlıkla sonuçlanır. Doktorların moralini olumsuz etkiler ve yönetime karşı kitlesel protestolara yol açabilir.

Şiddetin Olumsuz Etkileri

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet ve saldırganlık, anlık fiziksel zararın ötesine uzanan ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu sonuçlar yalnızca bireysel sağlık çalışanının refahını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda sağlık sistemi, hasta bakımı ve halk sağlığı için daha geniş kapsamlı etkilere de sahip olabilir (Linden ve Arnold. 2021; Sindhu. 2024).

Depresyon, uykusuzluk, travma sonrası stres belirtileri, öfke, kaçınma ve aşırı uyanıklık, suçluluk, kendini suçlama, öz saygı kaybı ve utanç duygularına, küskünlük, tükenmişlik, yoğun korku atakları ve kaygı gibi psikolojik sorunlara neden olabilir. Yaşam kalitesinin bozulmasına, üretkenliğin azalmasına, iş de devamsızlığa, mesleğini bırakma kararına, iş değiştirme isteğinin artmasına, sağlık çalışanlarının şiddete ve saldırganlığa kısa veya uzun süreli maruz kalmasının sonuçları olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, fiziksel şiddet veya cinsel taciz vakalarında sözlü taciz vakalarına göre önemli ölçüde daha yüksek ve kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir (Sindhu ve ark. 2024; Wang ve ark. 2021; Mundey ve ark.2023; Baby ve ark.2018; Weltens ve ark.2021).

Şiddete ve saldırganlığa maruz kalan sağlık çalışanları işlerine karşı olumsuz tutumlar geliştirebilirler. Azalan iş memnuniyeti tükenmişliğe (yani duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve hastalarla ilişkilerde kopukluk, motivasyon kaybı ve iş memnuniyetinin kaybı) katkıda bulunabilir. Şiddet ve saldırganlık hastaların aldığı bakımın kalitesini düşürür (Carver ve Beard.2021; Anderson ve ark. 2010).

Şiddete ve saldırganlığa sürekli olması durumunda, sağlık çalışanlarını pozisyonlarını veya hatta sağlık mesleğini tamamen terk etmeye yönelebilir. İşten ayrılma oranları artması bakımın sürekliliğini bozabilir ve kalan personel üzerinde ek bir baskı oluşturabilir. Şiddet ve saldırganlık, sağlık personeli ile hastaları arasındaki güveni sarsabilir. Şiddet korkusu açık iletişimi ve işbirliğini engelleyerek sağlık personeli ile hasta ilişkisini olumsuz etkileyebilir (Sindhu ve ark. 2024; Carver ve Beard. 2021). Sağlık kurumları, çalışanlarına yönelik şiddet nedeni ile davalar dahil olmak üzere yasal sonuçlarla karşı karşıya kalabilir. Sağlık çalışanlarına yönelik saldırganlığın fiziksel ve psikolojik sonuçlarının ekonomik yükü önemlidir ve hastalık/ kazaların toplam maliyetlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Dahası, çalışanların engelliliği ve buna bağlı olarak geçici personele duyulan ihtiyaç hizmet maliyetlerini artırır (Baby ve ark. 2018; Carver ve Beard. 2021).

Şiddet Olayı Sonrası Müdahaleler

Sağlık personeli yönelik şiddet olaylarının sonrasını ele almak ve yönetmek, çeşitli müdahaleleri içeren kapsamlı bir yaklaşım gerektirir. Bu müdahaleler, etkilenen sağlık personelini desteklemeyi, şiddetin sonuçlarını ele almayı ve gelecekte tekrarlanmasını önlemeyi amaçlamalıdır (Sindhu ve ark. 2024).

Şiddet mağduru sağlık personelinin desteği ilk önceliğe sahip olmalıdır, ancak şiddet içeren bir olaydan/davranıştan doğrudan veya dolaylı olarak etkilenen diğer tüm kişilerin de dahil edilmesi önemlidir.

a) Şiddet mağduru sağlık personelinin şiddet olayı sırasında meydana gelen herhangi bir yaralanma için derhal ve uygun tıbbi bakım almasını sağlaması.

b) Sağlık personelinin, danışmanlık hizmetlerine ve psikolojik desteğe erişimini sağlaması.

c) Şiddet mağduru olan sağlık personelinin yasal yardım ve rehberlik sunulması. Bu, polis raporları dosyalama, faillere karşı yasal işlem başlatma ve adalet arama ile ilgili yasal süreçleri yönlendirme konusunda yardım içerebilir.

d) Olayın meydana geldiği sağlık kurumunda güvenlik önlemlerinin kapsamlı bir incelemesinin yapılması. Güvenlik açığı olan alanlarının belirleme ve gelecekteki olayların önlemesi için daha çok güvenlik önlemlerini uygulaması veya geliştirilmesi.

e) Sağlık personelinin, şiddet ve saldırganlık olaylarını bir an önce belgelemesi ve bildirilmesi için teşvik edilmesi. Uygun belgeleme yasal işlemler için çok önemlidir ve raporlama şiddet ve saldırganlık olaylarının izlenmesine ve önleyici tedbirlerin uygulanmasına yardımcı olur (Sindhu ve ark. 2024; Carver ve Beard. 2021).

Önleyici Stratejiler

• Sağlık personeli bir hastanın veya yakınının şiddet ve saldırganlık başvurabileceğine dair belirtiler/işaretler konusunda uyanık olmalıdır.

• Sağlık kurumundaki farklı alanlarda risk değerlendirmesinin yapılması ve riskin azaltılması önemlidir.

• Şiddet ve saldırganlık kaydının tutulması, beyaz kod uygulaması yapılması gereklidir.

• Toplumu eğitmek için kamuoyu bilinçlendirilmelidir.

• Hastalara sağlık hizmetleri süreçleri, tedavi planları ve beklenen sonuçlar hakkında daha çok eğitim verilmelidir. Bilgilendirilmiş hastaların gerçekçi beklentilere sahip olma olasılığı daha yüksektir ve hayal kırıklığı veya yanlış anlaşılma nedeniyle şiddete başvurma daha az eğilimli olabilirler.

• Sağlık kurumlarında güvenlik önlemlerini uygulanmalı ve geliştirilmelidir. Güvenli bir ortam sağlamak için güvenlik personeli, kameralar, kontrollü erişim noktaları ve alarm düğmelerinin olması sağlanabilir.

• Sağlık personeli için çatışma çözümü, gerilimi azaltma teknikleri ve etkili iletişim konusunda eğitim programları düzenlenmelidir.

• Hastalardan geri bildirimi alınması ve şikayetleri ele alınması için etkili mekanizmalar kurulmalıdır. Hastaların endişelerini ifade etmeleri ve geri bildirim sağlamaları için açık iletişim kanallarının sağlanması, sorunların tırmanmadan önce ele alınmasına yardımcı olabilir.

• Önleyici stratejilerin etkinliğini değerlendirmek için sürekli izleme ve değerlendirme mekanizmaları uygulanmalıdır.

• Olay raporlarını düzenli olarak incelenmeli, geri bildirim toplanmalı ve gerektiğinde stratejilerde tekrar yeniden gözden geçirilmelidir.

• Sağlık çalışanlarının toplum sağlığındaki önemi vurgulanarak, agresyon ve şiddetin kabul edilemez olduğu mesajı verilerek toplumda farkındalık yapılmalıdır.

• Sağlık çalışanlarına ve hasta yakınlarına yönelik öfke yönetimi ve agresyon kontrol programları düzenlenmelidir.

• Sağlık çalışanlarına agresyon ve kriz yönetimi, duygusal dayanıklılık ve etkili iletişim konularında eğitim verilmelidir.

• Sağlık çalışanlarının iş yükü azaltılmalı ve çalışma saatleri düzenlenmelidir.

• Agresyon ve şiddet eylemlerine yönelik daha caydırıcı cezalar getirilmelidir.

• Şiddet durumlarında sağlık çalışanlarını koruyacak acil müdahale ekipleri ve birimleri oluşturulmalıdır.

• Medyanın, sansasyonel ve abartılı habercilik olmadan doğru ve dengeli bilgiler sunması sağlanmalıdır. Medya, kamu algılarını şekillendirmede, tutumları etkilemede ve bilgi yaymada önemli bir rol oynar. Medya kuruluşları, sağlık personelinin karşılaştığı zorluklar hakkında halkın eğitilmesinde ve kamuoyu farkındalık kampanyalarının yürütülmesinde önemli kapasitesine sahiptir (O'Daniel ve Rosenstein 2008; Bhatti ve ark. 2021; Alhamad ve ark. 2021; Sindhu ve ark. 2024;Baby ve Gale.2018).

Hastalar tarafından uygulanan "tepkisel" saldırgan yaklaşımı genellikle güç ve kontrolü yeniden kazanma girişimidir, sağlık personeli ise durumu çözmek için "tepkisel" kriz yönetimi tekniklerini kullanır (Baby ve Gale. 2018). Sağlık personelin şiddet veya saldırgan davranışları yönetmesi için eğitim verilmesi, kendilerine olan güvenlerini artırabilir ve saldırı mağduru olma olası-

lıklarını azaltabilir (Carver ve Beard. 2021).

Avustralya'da acil servisteki sözlü taciz ve fiziksel saldırı oranları, güvenlik algıları ve güvenliğe yönelik tutumlar üzerine yapılan bir çalışmada; acil serviste kalıcı veya artırılmış bir güvenlik varlığının olmasının, şiddet ve saldırganlık olayları meydana geldikten sonra bile güvenlik hissini artırdığı belirlenmiştir. Hastanelerindeki güvenlik hizmetinin zamanında müdahale ettiğini hisseden personelin iş yerinde kendini güvende hissetme olasılığının üç kat arttığı bulunmuştur (Partridge ve Affleck 2017).

Şiddeti azaltmak için tasarlanmış müdahaleleri değerlendiren bir diğer çalışmada, personel eğitim programlarının, şiddet olaylarının azalmasında ve personelin güvenli hissetmelerinde olumlu etki yaptığı belirlenmiştir (Anderson ve ark. 2010). İran'daki hemşireler için bir eğitim programının değerlendirilmesinde ise, dinleme becerilerinin, fikir ayrılıklarına sempati duymanın, kişisel alana saygı duymanın, aşırı uyarılmadan kaçınmanın ve sınırlar konusunda anlaşmanın personele öğretilmesi gereken önemli önleyici tedbirler olduğunu belirlemiştir (Sharifi ve ark. 2020).

Şiddeti bildirmek neden önemlidir?

Şiddet olaylarının sık görülmesine rağmen, sözlü taciz ve tehdit edici davranışların resmi olarak bildirilmemesi veya nadiren bildirilmesi dikkati çekmektedir (Erkol ve ark. 2007). Tüm önemsiz olmayan şiddet olayları polise bildirilmelidir: buna tehditler, korkutma veya gerçek şiddet dahil olabilir. Olayın niteliği, verilen zararın seviyesi ve etkisi ve bildirmenin hemen ve gelecekte sağlayacağı faydalar, dikkate alınması gereken faktörlerdir. Önemsiz olmayan saldırıları bile polise bildirmenin hastalar, personel ve daha geniş topluluk ve toplum için faydaları olabilir. Hastalar tarafından şiddete maruz kalan sağlık personeli, sokak suçlarının mağdurlarıyla aynı fiziksel ve psikolojik sonuçların çoğunu yaşarlar (Erdos. 2001; Gupta. 2018).

Çok sayıda olası neden nedeniyle, sağlık personeli her şiddet ve saldırganlık olayına aynı şekilde yaklaşamazlar. Olayın temel nedenleri ve yanıtlar koşullara bağlı olarak farklılık gösterebilir Sağlık personelin, gerilimi azaltma tekniklerini kullanmaması ve şiddet ve ya saldırgan davranışların nedenlerini belirleme yeteneklerine güvenmemeleri de bildirme durumunu olumsuz etkilemektedir (Gupta 2018; Carver ve Beard.2021). Sağlık hizmetlerinin etkili bir şekilde sunabilmeleri için sağlık personelinin, çalışma ortamlarında kendini güvende hissetme önemlidir ve korunma hakkına sahiptir (Gupta. 2018).

Şiddeti ve Saldırganlığı Bildirmenin Önündeki Engeller

Çeşitli faktörler klinik personel tarafından şiddet ve saldırganlık olaylarının yeterince bildirilmemesine neden olabilir. Bunlar arasında bu tür olayların mesleki yaşamlarının kaçınılmaz bir parçası olduğu ve dolayısıyla sadece mesleki tehlikeler olduğu algısı yer alabilir. İşyerinde güvenlik hakları konusunda

farkındalık eksikliği, şiddeti ele almaya ilişkin kurumsal prosedürler ve politikalar hakkında farkındalık, bilgi eksikliği ve tüm kurumsal düzeylerde kötü bildirim kültürü şiddet ve saldırganlık olaylarının yeterince bildirilmemesine katkıda bulunan faktörler olabilir (Gupta. 2018). Hemşirelere yönelik şiddet ve saldırganlık olaylarının çoğunun bildirilmediği, özellikle bildirmede harcanan zaman ve çaba, küçük olaylara karşı gösterilen hoşgörü düzeyi, faile yönelik endişe ve sağlık hizmeti ortamında şiddetin kaçınılmaz olduğu beklentisi nedeni ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Carver ve Beard.2021). Çalışanlar, yönetim tarafından desteklenmediklerini hissederlerse veya bunu yaptıkları için eleştirilmekten korkarlarsa olayları bildirmeyebilirler. Bazı kurumlarda zaman kısıtlamaları nedeni ile raporlama gereklilikleri yoktur ve ya bürokratik yük nedeniyle raporlama gizlice engellenir(Gupta. 2018).

Genel olarak şiddet olaylarının bildirim düzeylerinin düşük olmasını etkileyen faktörler;

1. Yönetimin personeli desteklemeyeceğine,

2. Kendisinin suçlanacağına,

3. Yetersiz şeklinde görüleceğine,

4. Sözlü taciz ve tehditlerin işin bir parçası olduğuna inancıdır (Erkol ve ark. 2007).

Sonuç

Doktorlar, hemşireler ve diğer yardımcı personel dahil olmak üzere sağlık personelleri, sözlü tacizden ve tehditlerden fiziksel saldırıya kadar çeşitli şiddet biçimleriyle karşı karşıya kalabilirler. Sağlık personellerine yönelik şiddete değinmek son derece önemlidir. Sağlık hizmeti ortamlarında şiddet ve saldırganlık, hasta bakımını ve güvenliğini tehlikeye atabilir. Sağlık personelleri, saldırganlık ve şiddete maruz kaldığında, kaliteli bakım sağlamaya odaklanma yetenekleri bozulabilir ve bu da potansiyel olarak tıbbi hatalara veya yetersiz tedaviye yol açabilir. Saldırganlık ve şiddeti önleyici tedbirleri uygulama, destek sistemleri sağlama ve sağlık hizmeti ortamlarında saygı ve güvenlik kültürü oluşturma konusunda sağlık hizmeti kuruluşlarının, politika yapıcıların ve toplulukların iş birliği ile birlikte çalışmaları önemlidir. Bu iş birliği sağlık personellerinin refahını korumak ve hasta merkezli kaliteli bakımın sağlanması için çok önemlidir. Eğitim, farkındalık, caydırıcı önlemler ve sağlık sistemindeki iyileştirmeler, şiddet ve saldırganlık olaylarını azaltmada kilit rol oynamaktadır. Sonuç da sağlık personelinin güvenliği ve refahı için elverişli bir ortam oluşturabilir.

Kaynaklar

Alhamad R, Suleiman A, Bsisu I, Santarisi A, Al Owaidat A, Sabri A, et al. (2021).Violence against physicians in Jordan: An analytical cross-sectional study. PLoS One.16(1): e0245192. 2

Anderson L, FitzGerald M, Luck L. (2010). An integrative literature review of interventions to reduce violence against emergency department nurses. Journal of Clinical Nursing. 19;17-18: 2520- 2530. doi: 10.1111/j.1365-2702.2009.03144.x

Baby M, Gale C. (2018). Swain N.Communication skills training in the management of patient aggression and violence in healthcare *Aggression and Violent Behavior 39 () 67–82*

Barba, Ana Elisa, et al. (2022).Violence Against Health Care: Current Practices to Prevent, Reduce or Mitigate Violence against Health Care. International Council of Nurses. 19 July 2022.

Bhatti OA, Rauf H, Aziz N, Martins RS, Khan JA. (2021). Violence against healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a review of incidents from a lower-middleincome country. Ann Glob Health.87(1):41.

Büyükbayram, A. & Okçay, H. (2013). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddeti etkileyen sosyo-kültürel etmenler. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 4 (1): 46-53.

Caruso R, Toffanin T, Folesani F. Et al.(2022). Violence against physicians in the workplace: trends, causes, consequences,and strategies for ıntervention. Curr Psychiatry Rep. 24;(12):911-924. doi: 10.1007/s11920-022-01398-1.

Carver M, Beard H (2021) Managing violence and aggression in the emergency department. Emergency Nurse. 2;29(6):32-39. doi: 10.7748/en.2021.e2094

Duxbury J.& Whittington R.(2005). Causes and management of patient aggression and violence: Staff and patient perspectives. Journal of Advanced Nursing. 50(5), 469–478

Erdos B, Hughes D. (2001). Emergency psychiatry: a review of assaults by patients against staff at psychiatric emergency centers. Psychiatric Services. 52: 1175–7.

Erkol, H., Gökdogan, M. R., Erkol, Z., & Boz, B. (2007). Aggression and violence towards health care providers -A problem in Turkey? *Journal of Forensic and Legal Medicine*, *14*, 423–428.

Geoffrion S, Goncalves J, Marchand A, Boyer R. Et al. (2018). Marchand A, Corbière M, Guay S. Post-traumatic reactions and their predictors among workers who experienced serious violent acts: are there sex differences? Ann Work Expo Health.62;(4):465–74.

Gupta S, Akyuz UA, Flint J, Baldwin T. (2018). Violence and aggression in psychiatric settings: reporting to the poliçe. BJPsych Advances. 24:146–151. doi: 10.1192/bja.2017.10.

Hyland S, Watts J, Fry M. (2016). Rates of workplace aggression in the emergency department and nurses' perceptions of this challenging behaviour: a multimethod study. Australasian Emergency Nursing Journal. 19;3:143-148.doi: 10.1016/j.

aenj.2016.05.002.

Kumari A, Kaur T, Ranjan P, Chopra S, Sarkar S, Baitha U. (2020).Workplace violence against doctors:Characteristics, risk factors, and mitigation strategies. J Postgrad Med. 66;(3):149-154. doi:10.4103/jpgm.JPGM_96_20.

Lever I, Dyball D, Greenberg N, Stevelink SAM. (2019). Health consequences of bullying in the healthcare workplace:a systematic review. J Adv Nurs. 75(12):3195–209.

Linden M, Arnold CP. (2021). Embitterment and posttraumatic embitterment disorder (PTED): an old, frequent, and still underrecognized problem.Psychother Psychosom.;90(2):73-80.

Liu J, Gan Y, Jiang H.et al. (2019). Prevalence of workplace violence against healthcare workers: a systematic review and meta-analysis," *Occupational and Environmental Medicine*, 76;12:927–937.

Magnavita N, Di Stasio E, Capitanelli I, Lops EA. et al. (2019). Chirico F, Garbarino S. Sleep problems and workplace violence: a systematic review and meta-analysis. Front Neurosci. 1;13:997.

Ministry of Health of Italy. Suggestions on Preventing Violence Against Health Workers. Ministry of Health of Italy. (2021).

Mittal S, Garg S. (2017). Violence against doctors - an overview. J Evolution Med Dent Sci.6;2948–2751:7.

Morganstein JC, West JC, Ursano RJ. (2017).Work-Associated Trauma. In: Brower KJ, Riba MB (Eds) Physician mental health and wellbeing research and practice. Cham, Switzerland: Springer; 33–60.

Mundey N, Terry V, Gow J, Du J and Ralph N. (2023). Preventing violence against healthcare workers in hospital settings: a systematic review of nonpharmacological ınterventions. Journal of Nursing Management.1-14 https://doi.org/10.1155/2023/3239640

NICE, London.National Institute for Health and Care Excellence (2020) Restrictive Interventions for Managing Violence and Aggression in Adults. https:// pathways.nice.org.uk/pathways/violence-andaggression/restrictive-interventions-for-managingviolence-and-aggression-in-adults#content=viewnode%3Anodes-using-restrictive-interventions..

Nowrouzi-Kia B, Chai E, Usuba K, Nowrouzi-Kia B CJ. (2019). Prevalence of type II and type III workplace violence against physicians: a systematic review and meta-analysis. Int J Occup Environ Med NIOC Heal Organ.10:99–110.

O'Daniel M, Rosenstein AH. (2008). Professional Communication and Team Collaboration. In: Hughes RG, editor.Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Apr.

Partridge B, Affleck J (2017). Verbal abuse and physical assault in the emergency department: rates of violence, perceptions of safety, and attitudes towards secu-

rity. Australasian Emergency Nursing Journal. 20;3:139-145. doi: 10.1016/j.aenj.2017.05.001

Polat O. (2016). Şiddet. Marmara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Hukuk Araştırmaları Dergisi 22;1:15-34.

Sharifi S, Shahoei R, Nouri B. et al (2020). Effect of an education program, risk assessment checklist and prevention protocol on violence against emergency department nurses: a single center before and after study. International Emergency Nursing. 50:100813. doi: 10.1016/j.ienj.2019.100813

Shi J, Wang S, Zhou P, Shi L, Zhang Y. et al. (2015). The frequency of patient-initiated violence and its psychological impact on physicians in China: a cross-sectional study. PLoS ONE.10;(6): e0128394.

Sindhu J, Sathish K, Jasir MKK, Rajula I. (2024).Violence against health care professionals: a synopsis European Journal of Cardiovascular Medicine. 14;1:1- 14.

Spelten E, Thomas B, O'Meara P. et al (2020). Violence against emergency department nurses: can we identify the perpetrators? PLoS One. 15;4:e0230793. doi: 10.1371/journal.pone.0230793

Tegegne KT , Zenebe A , Assefa A. Et al.(2021). Work place violence in the health care facility. Internatıonal Journal Of Occupatıonal Hygıene. 13;2:187-189.

Wang N, Wu D, Sun C, Li L, Zhou X. (2021). Workplace Violence in County Hospitals in Eastern China: Risk Factors and Hospital Attitudes. J Interpers Violence. 36(9–10):4916–26.

Weltens I, Bak M, Verhagen S, Vandenberk E, Domen P, van Amelsvoort T. et al. (2021) Aggression on the psychiatric ward: Prevalence and risk factors. A systematic review of the literature. PLoS ONE. 16(10): e0258346. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0258346

Whittington R.& Wykes T. (1996). An evaluation of staff training in psychological techniques for the management of patient aggression. Journal of Clinical Nursing. 5(4), 257–261.

Willer F, Chua D, Ball L. (2023). Patient aggression towards receptionists in general practice: a systematic review. Fam Med Com Health;**11**:e002171. doi:10.1136/fmch-2023-002171

World Health Organization [WHO], 2024 https://www.who.int/activities/preventing-violence-against-health-workers

BÖLÜM 18

KISITLAYICI-ZORUNLU HAREKET TEDAVİSİ /CIMT

Muhammed Erkam FAZLI[1]

Yusuf EMÜK[2]

1 Muhammed Erkam FAZLI, Fizyoterapist, Karabük/Türkiye, Orcid:0009-0002-9741-6653, mfazli@outlook.com.tr

2 Yusuf Emük, Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir/Türkiye, Orcid: 0000-0002-4128-4340, yusufemk@gmail.com

Giriş

Kısıtlayıcı-Zorunlu Hareket Tedavisi (CIMT), daha çok hemiparetik üst ekstremitede motor fonksiyonu geliştirmeyi ve gerçek yasam aktivitelerinde kullanımını arttırmayı amaçlayan çok yönlü bir davranışsal nöro rehabilitasyon biçimidir (Langhorne, Coupar, & Pollock, 2009). CIMT, içerdiği komponentlerle etkilenen üst ekstremitenin gün içinde yoğun ve tekrarlı kullanımını destekleyen bir tedavi şekli olarak da tanımlanabilir (Morris, Taub, & Mark, 2006). CIMT, Edward Taub ve meslektaşları tarafından, duyusal katkıların motor öğrenme üzerindeki etkilerini inceleyen temel deneysel psikoloji araştırmalarından gelişmiştir (Knapp, Taub, & Berman, 1958). CIMT tekniği, Dr. Edward Taub tarafından 1970-1980'li yıllarda üst ekstremite inervasyonları selektif dorsal rizotomi tekniğiyle kesilen maymun denekler üzerindeki çalışılmalarla bulunmuştur (Taub, Uswatte, & Pidikiti, 1999).). Yapılan bu çalışmalarda etkilenen ekstremitenin kullanımında artışının gözlemlenmesi üzerine ilk olarak inmeli hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır. Bu yaklaşımda etkilenmeyen ekstremitenin kısıtlanarak, etkilenen ekstremitenin fonksiyonel olarak kullanımının artırılması hedeflenmektedir (Wolf, 2007). CIMT, kronik inmeli hastaların üst ekstremite fonksiyonel kullanımını %20-25 geliştirdiği gösterilmiştir (Kunkel et al., 1999). Bulgular CIMT'ın, etkilenen ekstremitenin yoğun pratikle kullanımını artırarak ve öğrenilmiş kullanmama mekanizmasını baskıladığını göstermektedir ((Taub, Uswatte, Mark, & Morris, 2006). Buna ek olarak kanıtlar, sensörimotor korteks ve diğer motor alanlarda gri madde yoğunluğunda artışıyla birlikte beyinde nöroplastik değişimlere de yol açtığını göstermiştir (Liepert, Bauder, Miltner, Taub, & Weiller, 2000). CIMT ilk olarak hemiplejide kullanılmış olsa da zamanla üst ekstremitenin etkilendiği diğer nörolojik rahatsızlıklar da denenmiştir. Zamanla serabral palsi, multipl skleroz (MS), parkinson, brakial pleksus ve sinir yaralanmalarında kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda iyi sonuçlar elde edilmiş ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Rostami, Mahany, & Yarmohammadi, 2015).

CIMT'ın TARİHÇESİ

İlk çalışmalar 1909'da Alman bilim adamı Munk, ekstremitesi deafferente edilmiş aç bir maymunun, yiyeceğe ulaşmak gibi amaca yönelik bir aktivite yaptırıldığında etkilenmiş ekstremitesini kullandığını gözlemlemiştir (Taub, Uswatte, & Pidikiti, 1999). Daha sonra 1960-1980 yıllarındaki çalışmalarda Edward Taub laboratuvarında, maymunlarda dorsal rizotomi tekniği uygulamış ve üst ekstremite inervasyonu kesildiğinde maymun deneklerin normal şartlarda ekstremitelerini hiç hareket ettirmediklerini- kullanmadıklarını görmüştür fakat etkilenmemiş ekstremiteleri sandalyeye bağlandığında etkilenmiş ekstremitenin ağrılı elektrik uyaranına karşı hareket ettirdiklerini gözlemlemiştir (van der Lee, 2003). Bu yöntem inmeli hastalar üzerinde denendiği zaman ise; ağrılı elektrik uyarını verilen hastalardan ağrıdan kaçınmak için dirsek fleksiyonu yapılması istenmiş ve sonucunda hareketlerde çok büyük

gelişmeler kaydedilmiştir; fakat bu gelişmenin günlük hayat koşullarına yansıtılamadığı gözlemlemişlerdir (Mark & Taub, 2004). Daha sonra bu alanda yapılan çalışmalar artırılmış ve hastaların sağlam ekstremitelerini kısıtlayarak, etkilenmiş ekstremitelerini kullanmak zorunda bırakılıp fonksiyonel kazanımlar elde edilmiştir (Taub, 1993).

CIMT ve NÖROPLASTİSİTE

CIMT hemiparezi için davranışsal temelli bir tedavi olarak ortaya çıkışı ile paralel olarak, temel nörobilimdeki keşifler, beynin deneyim sonucunda değişim gösterme yeteneği hakkındaki geleneksel görüşleri dramatik bir şekilde değiştirdi. Beyin yapısındaki değişikliklerin sadece kısa, erken gelişimsel bir dönemle sınırlı olduğu görüşü, yeni görüntüleme teknolojilerinin, insan merkezi sinir sisteminin hayat boyu plastisite kapasitesine sahip olduğunu göstermesiyle yerini değiştirdi. Birçok çalışma, beynin çevresel taleplere uyum sağlamak için sürekli olarak kendini yeniden organize ettiğini ve bir vücut parçasının kortikal temsili büyüklüğünün, o parçanın ne kadar kullanıldığına bağlı olduğunu gösterdi. CIMT, tekrarlayıcı pratiğe verdiği vurgu ile nöroplastisite ilkelerinin rehabilitasyona uygulanmasının olası bir modeli olarak görüldü (Nudo, Milliken, Jenkins, 1996a). Nudo, bir dizi çalışmada, yetişkin sincap maymunlarında belirli üst ekstremite kaslarıyla yapılan tekrarlayıcı pratiğin, o kasları temsil eden motor korteksin genişlemesine yol açtığını ve daha da önemlisi, motor korteks lezyonu sonrasında etkilenen uzuvla yapılan eğitimin, lezyonun etrafındaki alanların (normalde el kontrolüne dahil olmayan) bu elin hareketine katılacak şekilde işe alındığını gösterdi (Nudo, Wise, SiFuentes, ve ark., 1996b). Bir başka araştırma da 2000 yılında Liepert tarafından yapıldı. CIMT'nin kortikal yeniden yapılanmayı üretme yeteneğini doğrudan değerlendirmek için, 13 kronik inme hastasında, CIMT öncesi ve sonrası, bir el kasının kortikal motor çıkış alanını haritalamak için odaklı transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) kullandılar. CIMT sonrası daha etkilenen kol ve elde hareket başlatabilen uyarılabilir motor korteksin boyutunun yaklaşık iki katına çıktığını ve bunun, lezyonlu alanlara yakın korteksin işe alınmasını öneren bir desen gösterdiğini buldular. Sonuçlarını şu şekilde tanımladılar: "Nörolojik yaralanma sonrası hareket rehabilitasyonunda tedavi kaynaklı bir iyileşmeyle ilişkili olarak beyinde uzun vadeli değişikliklerin insanlar üzerinde ilk gösterimi." Şeklinde yorumlamıştır (Liepert ve ark., 2000). Grotta ve arkadaşlarının 2000 senesinde yaptığı diğer bir çalışmada bu bulguları, akut dönemde (2 hafta inme sonrası) olan sekiz yetişkinle yapılan küçük bir pilot çalışmada yeniden teyit ettiler. Ayrıca, TMS aktivasyon noktalarının sayısı ile fonksiyonel test skorları arasında güçlü bir korelasyon buldular. Bu bulgulara dayanarak, CIMT'nin inme sonrası ilk 2 hafta içinde uygulanması durumunda "… muhtemelen zararlı olmadığı ve iyileşmeyi hızlandırabileceği" sonucuna vardılar. TMS, CIMT'nin beyin yeniden yapılanması üzerindeki biyolojik etkisini non-invaziv bir şekilde gösterdi ((Rundek & Sacco, 2004).

CIMT'ın TEORİK TEMELİ

CIMT'ın mevcut uygulamaları, aşağıda detaylı şekilde açıklanacağı üzere, çeşitli farklılıklar göstermektedir. Ancak, tüm programlarda ortak olarak üç temel özellik bulunmaktadır: sağlıklı üst ekstremitenin kullanımının sınırlanması, (Capute & Accardo, 1990) motor aktivitelerin yoğun ve tekrarlayıcı biçimde günde 6 saate kadar uygulanması (2-4 hafta süresince), ve daha karmaşık fonksiyonel motor hareketlerin şekillendirilmesi için hedef görevin bileşenlerine ayrılması ve başarılı adımların ödüllendirilmesi (Charles & Gordon, 2006, Candia ve ark., 1999). CIMT, 1960'ların sonlarında Edward Taub ve meslektaşları tarafından, duyusal katkıların motor öğrenme üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla gerçekleştirilen temel deneysel psikoloji araştırmalarından türetilmiştir. Bu araştırmalar, somatik duyumun, tek bir ön kolun sinir köklerinin cerrahi olarak kesilmesinin ardından, bu uzvun doğal ortamda yeniden kullanılmadığını gösteren önceki çalışmaları tekrar etmiştir. Bu durumda, ventral kökler aracılığıyla motor sinyaller engellenmeden iletilmeye devam etmesine rağmen, hayvanın uzvu kullanılmamaya devam etmiştir. Omurilik şokunun motor çıkış üzerindeki baskılayıcı etkisi göz önünde bulundurulsa da, duyusal yoksunluk nedeniyle uzvun kullanılmaması, motor fonksiyon iyileşmiş olsa dahi devam etmiştir. Araştırmalar sırasında, sağlam uzvu kısıtlamayı deneyen araştırmacılar, kısıtlama uygulandıktan kısa bir süre sonra, yıllarca kullanılmayan duyusal olarak yoksun bırakılmış uzvunun, beceriksiz de olsa etkili bir şekilde kullanılmaya başlandığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, kısıtlama bir gün süresince kaldırıldığında, hayvanın hızla yalnızca sağlıklı uzvunu kullanmaya devam ettiği; ancak kısıtlama birkaç gün veya hafta boyunca sürdürüldüğünde, kısıtlama kaldırıldıktan sonra hem sağlıklı hem de duyusal olarak yoksun bırakılmış uzvunun kullanımına devam edildiği ve bu yeni kullanım biçiminin hayvanın yaşamı boyunca sürdüğü fark edilmiştir (Taub ve ark., 2002). Başlangıçta, maymunlar yalnızca laboratuvar ortamında duyusal olarak yoksun bırakılmış uzvunu kullanmış, doğal ortamda bu uzvunu kullanmamışlardır. Zayıf uzuvla yapılan hareket repertuarı, hayatta kalmak için gerekli olan minimal hareketlerle sınırlıydı. Ancak, bir operant davranış tekniği olan şekillendirme kullanılarak, daha karmaşık fonksiyonel motor beceriler geliştirilebilmiş ve bu gelişim, ardışık başarılarla ödüllendirilerek gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, hayvanlar eğitimi açık alana genelleştirebilmiştir (Taub ve ark.,1994), maymunların duyusal olarak yoksun bırakılmış uzvunu kullanmamalarını, "öğrenilmiş kullanılmazlık" olarak adlandırdıkları bir operant koşullama fenomeniyle açıklamışlardır. Cerrahi müdahale sonrası dönemde, hayvanların duyusal olarak yoksun bırakılmış uzvunu kullanma çabaları, düşme veya yiyecek düşürme gibi hoş olmayan sonuçlarla karşılaşırken, etkilenmeyen uzvun kullanımı pekiştirilmiştir. Bu durum, hareketin öğrenilmiş baskılanmasına yol açmış ve bu baskılama, motor fonksiyonun bir ölçüde iyileşmesine rağmen devam etmiştir. Sağlam ön kolun kısıtlanması, pekiştir-

me koşullarını tersine çevirerek, etkilenen uzvun kullanımını ödüllendirmiştir. Eğer kısıtlama birkaç gün veya daha uzun süre devam ederse ve tekrarlayıcı pratik ile daha karmaşık fonksiyonel motor hareketlerin şekillendirilmesi sağlanırsa, yeni motor desenler, öğrenilmiş kullanılmazlığı tersine çevirecek kadar güçlü hale gelebilmektedir. Bu süreç, CIMT'nin temel ilkeleri olan kısıtlama, tekrarlayıcı pratik ve şekillendirme yöntemlerinin bir araya gelmesini sağlamaktadır(Taub ve ark., 2002).

CIMT'IN MEKANİZMASI

CIMT uygulamaları nörofizyolojik olarak iki temel mekanizma üzerinde kuruludur;

Öğrenilmiş Kullanmama (Learned Non-uses): Hemipleji, beyin hasarı gibi nörolojik bir olay sonucunda, kişi zayıf kolunu kullanmak yerine güçlü kolunu daha fazla kullanmaya başlar. Zamanla, bu kişiler zayıf kollarını nasıl kullanacaklarını unutur ve güçlü kollarını kullanarak yeni alışkanlıklar geliştirirler. Bu süreç, zayıf kolun ihmal edilmesine yol açar. Bu duruma öğrenilmiş kullanmama denir (Taub & Morris, 2001). İlk olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, maymunlarda ekstremite inervasyonunun kesilmesi sonucu maymunların ekstremitelerini hemen kullanmada başarısız oldukları ve motor hareketlerin başarısızlıkla sonuçlandığı gözlemlenmiştir. Bunun üzerine maymunlar, üç ekstremiteleriyle çevre koşullarına uyum sağlamayı öğrenmiş ve etkilenen ekstremiteyi kullanmamayı tercih etmiştir (Taub ve ark., 1993). Öğrenilmiş kullanmamayı daha iyi anlayabilmek için, inme sonrasında yaşanan davranışsal süreci ve iyileşme ile ilişkisinin incelenmesi gerekmektedir. Taub'un yaptığı çalışmada, beyin hasarlarının ardından nöral aktivitenin baskılanması ve duyu-motor bağlantıların zayıflaması nedeniyle motor hareketlerin başarısız olduğu ortaya konmuştur. Bu motor hareketlerin başarısızlıkla sonuçlanması, mevcut becerilerin kaybına yol açar. Ancak, birey, motor aktiviteyi başarıyla gerçekleştirebilmek için yeni kompansatuar mekanizmalar geliştirir. Bu mekanizmaların pozitif şekilde pekiştirilmesiyle, kompansatuar hareketler daha da güçlenir. Bu döngü, "öğrenilmiş kullanmama" olarak adlandırılmaktadır (Taub & Morris, 2001). CIMT (Yoğunlaştırılmış Kullanım Terapisi) uygulamasının teorik temellerinden biri, öğrenilmiş kullanmamayı aşmak ve etkilenen üst ekstremitenin fonksiyonel kullanımını artırmaktır. Etkilenmeyen kolun kısıtlanması, etkilenen ekstremitenin kullanımını zorunlu hale getirir. Bu zorlayıcı etki, erken dönemde öğrenilmiş kullanmamayı engellemeye yardımcı olur (Taub, Uswatte, & Pidikiti, 1999).

Kullanmaya Bağlı Kortikal Reorganizasyon: Öğrenilmiş kullanmamayı aşmak amacıyla CIMT uygulamasının bir diğer teorik temeli, korteksin plastisitesine dayanır ve bu plastisitenin sinir sisteminde kalıcı olduğu kabul edilir. Bu temele dayalı olarak, fonksiyonel gelişmenin inmeyi takiben herhangi bir aşamada gerçekleşebileceği ileri sürülmektedir (Morris ve ark.,

1997). 18 yıl gibi uzun bir süredir inme geçirmiş bireylerde bile CIMT'nin olumlu sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (Taub, Uswatte, & Pidikiti, 1999). Etkilenmiş ekstremitenin fonksiyonel aktivitelerinin yoğun tekrarlarla çalışılması sonucunda, primer motor korteksteki etkilenen ekstremitenin temsil alanında ve uyarılabilirliğinde gözle görülür değişiklikler meydana gelmiştir (Liepert ve ark., 2001). Bazı araştırmalarda ise CIMT sonrasında, etkilenmiş ekstremitenin el kaslarının temsil alanının genişlediği belirlenmiştir (Friel & Nudo, 1998, Nudo, Wise, SiFuentes, & Milliken, 1996). Bu çalışmalardan birinde fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) ile yapılan görüntülemede, CIMT öncesinde etkilenen beyin hemisferinde abduktor pollicis brevis kasının temsil edildiği alan diğer hemisferden daha küçüktü. Ancak CIMT sonrasında, sağlıklı hemisferdeki alan daralırken, etkilenen hemisferde abduktor pollicis brevis kasının temsil alanı artmıştır (Liepert ve ark., 1998). γ-Aminobütirik asit (GABA), beyinde dominant olarak inhibe edici bir etkisi olan ve motor öğrenmede kritik rol oynayan bir nörotransmitterdir. GABA-ergik aktivitenin azalması, motor öğrenme ve plastisite açısından önemli bir faktördür (Stagg, Bachtiar, & Johansen-Berg, 2011). Bir çalışmada, 21 hasta ve 20 sağlıklı birey üzerinde yapılan iki haftalık CIMT eğitimi sonrasında, hastalarda GABA seviyesinin azalarak motor iyileşmeyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Blicher ve ark., 2015). Yapılan araştırmalar, inme sonrası gelişen öğrenilmiş kullanmama (kompansatuar paternlerin kullanımı) ve interkortikal inhibisyonun sağlanamadığı durumlarda, GABA-ergik aktivitenin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ancak CIMT uygulaması sonrasında GABA-ergik aktivitede bir azalma gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada, CIMT'nin bilateral parietal ve suplementer bölgelerde gri madde artışı sağladığı, ayrıca öğrenme ve hafızadan sorumlu hipokampüste de gri madde artışına yol açtığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise CIMT uygulamasının, kortikal reorganizasyonda önemli rol oynayan interkortikal inhibisyonun (ICI) nasıl değiştiği incelenmiştir. İCI, fizyolojik olarak iki hemisfer arasındaki iletişimde meydana gelir. Kortikal hasar sonrasında, ipsilezyonel hemisfer, kontralezyonel hemisfer inhibisyonunu kaybeder. İCI'nın devam etmesi, plastisiteye dayalı fonksiyonel gelişimi sınırlamaktadır. Ancak CIMT uygulaması, iki hemisfer arasındaki dengeyi sağlar. Bir başka çalışmada ise CIMT'nin interkortikal inhibisyonu baskılayarak hemisferler arasındaki dengeyi sağladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, etkilenen ekstremitenin kullanımı, motivasyonu artırır, pozitif pekiştireç sağlar, ve daha fazla pratik ile kortikal reorganizasyon ve nöral bağlantıların güçlenmesi sayesinde öğrenilmiş kullanmama aşılır (Liepert, Hamzei, & Weiller, 2004).

CIMT PROTOKOLLERİ

Kliniklerde mevcut uygulamalar seanslar içinde değişiklikler gösterse de tüm CIMT programları üç temel özelliğe sahip olmalıdır; 1. Hasar görmemiş üst ekstremitenin kullanımını kısıtlama

2. Motor aktivitenin yoğun ve tekrarlayıcı şekilde, günde 6 saate kadar 2-4 hafta boyunca pratik edilmesi

3. İstenen görevi bileşen hareketlerine ayırarak hareketin ortaya çıkartılması özellerine sahip olmak zorundadır (Taub, Crago, Burgio, ve ark., 1994, Taub, Uswatte, & Pidikiti, 1999).

CIMT'ın aktif olarak kullanılan 3 farklı protokolü vardır. Taub tarafında geliştirilen orijinal CIMT, daha pragmatik model olan Modifiye CIMT ve iki modelin de karışımını içeren Hibrit CIMT modelleridir. Kısıtlamalı Hareket Tedavisi (CIMT), inme gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde, özellikle üst ekstremite fonksiyonlarını iyileştirmeye yönelik güçlü bir rehabilitasyon yöntemidir. Bu tedavi, orijinal Kısıtlayı-Zorunlu Hareket Tedavisi (CIMT) protokolünde, hastaların uyanık oldukları zaman diliminin %90'ında kısıtlayıcı bir eldiven kullanmalarını ve günde yaklaşık 6 saat süresince hedefe yönelik, yoğun eğitim almalarını öngörmektedir. Bu yoğun eğitim sürecinin, hastaların günlük yaşam aktivitelerine entegre edilmesi, tedavinin etkinliğini artırmak için kritik bir öneme sahiptir. Orijinal CIMT protokolünde, hastaların tedavi sırasında kısıtlayıcı eldiveni çıkarmamaları, kullanmamaları ve tedavi sürecine sürekli katılım göstermeleri sağlanarak, terapi daha verimli hale getirilir. Bu protokolün amacı, felçli ekstremitenin daha fazla kullanımı ve diğer sağlıklı ekstremiteye olan bağımlılığın azaltılmasıdır (Taub, Uswatte, & Pidikiti, 1999). Bununla birlikte, her inme hastası için orijinal CIMT protokolü uygulanabilir değildir. Bazı hastalar için bu yoğun tedavi süreci fiziksel ve psikolojik olarak yorucu olabilir. Bu nedenle, tedaviye uyum sağlayamayan hastalar için daha esnek bir yaklaşım olan modifiye CIMT protokolü geliştirilmiştir. Modifiye CIMT, orijinal protokoldeki prensiplere sadık kalmakla birlikte, tedavi süresi ve yoğunluğu konusunda daha esnektir. Literatürde, modifiye CIMT'ın süresi, günde 30 dakika ile 6 saat arasında değişmekte ve tedavi seansları haftada 2 ila 7 arasında değişen sıklıklarla uygulanabilmektedir. Ayrıca, tedavi süresi toplamda 2 hafta ile 12 hafta arasında değişebilmektedir. Modifiye yaklaşım, özellikle fiziksel durumları farklılık gösteren hastalar için daha uygun bir tedavi seçeneği sunar. Bu esneklik, hastaların tedaviye daha kolay adapte olmasını sağlar ve rehabilitasyon sürecine devam etme motivasyonlarını artırabilir ((Brogårdh & Sjölund, 2006). Hibrit Kısıtlayıcı Hareket Terapisi (Hibrit CIMT), orijinal Kısıtlayıcı Hareket Terapisi (CIMT) modelinin temel bileşenlerini içermekle birlikte, bu yaklaşım diğerlerinden önemli ölçüde farklılık gösteren bazı unsurlar sunmaktadır. Hibrit CIMT, geleneksel tek elle uygulanan yöntemlere ek olarak, değişen derecelerde iki elin birlikte kullanıldığı bimanuel eğitim yöntemini de içerir. Bu değişiklik, tedavi yaklaşımının tek elle yapılan uygulama (unimanual) odaklı yapısını dönüştürerek daha kapsamlı ve çok yönlü bir rehabilitasyon süreci sunar (Kwakkel, 2017). Bimanuel eğitim, her iki elin koordineli bir şekilde kullanılması üzerine kurulu bir yaklaşım olup, hastaların her iki ekstremitesini de daha etkin bir şekilde kullanmalarını sağlamayı amaçlar.

Bu yöntem, özellikle hemipleji gibi tek taraflı felç durumlarında, sağlam olan elin fonksiyonlarını artırarak tedavi sürecinin daha verimli hale gelmesini sağlar. Geleneksel CIMT protokolünde, felçli elin kullanımı ön planda tutulurken, Hibrit CIMT ile hastalar, her iki elin de aynı anda ve koordineli bir şekilde kullanılmasını öğrenirler. Bu durum, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde daha fazla bağımsızlık kazanmalarına yardımcı olabilir ve tedavi sürecinin genel etkinliğini artırabilir ((Schmeltzer & DeLuca, 2017). Sonuç olarak, Hibrit CIMT, bimanuel eğitimle zenginleştirilmiş bir tedavi modeli sunarak, özellikle üst ekstremite fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve felçli elin daha etkin kullanımı için önemli bir alternatif oluşturur. Bu model, sadece tek taraflı felçli hastalar için değil, her iki elin koordinasyonunun geliştirilmesi gereken diğer nörolojik hastalıklar için de potansiyel taşımaktadır (Taub, Uswatte, & Pidikiti, 2006). Sonuç olarak, CIMT ve CIMT'ın her üç uygulama şekli de inme tedavisi ve özellikle üst ekstremite fonksiyonlarını etkileyen birçok rahatsızlıkta iyileştirmede etkili tedavi yöntemleridir. Orijinal CIMT protokolü yoğun bir rehabilitasyon süreci sunarken, modifiye CIMT, daha esnek bir tedavi süresi ve uygulama sıklığı sunarak farklı hasta gruplarına uyarlanabilir. Hibrit CIMT da bu yaklaşımlara bimanuel eğitim eklemiştir. Ancak, her üç protokolün de etkinliği, hastaların tedaviye uyumu, hasta seçim kriterleri ve tedavi sürecindeki bireysel farklılıklar ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, CIMT'ın her hasta için özelleştirilmesi ve tedavi protokollerinin bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanması, tedavi sürecinin başarısını artıran önemli bir faktördür (Baker & Buckley, 2018).

CIMT için Uygun Hasta Seçimi:

CIMT'In etkili olabilmesi için hastaların seçimi büyük önem taşır. CIMT uygulaması, tüm inme hastalarına uygun bir tedavi yöntemi değildir ve bazı hastalar için bu tedaviye uyum sağlamak zor olabilir. Tedaviye uygunluk için bazı belirli kriterler bulunmaktadır. İlk olarak, hastaların el bileğinde en az 10° aktif ekstansiyon, başparmakta en az 10° aktif abduksiyon ve metakarpofalangeal eklemlerinin her ikisinde de en az 10° aktif ekstansiyon olması gerekmektedir. Bu kriter, tedaviye başvuran hastaların kas-iskelet sistemi ile ilgili bazı temel motor becerilere sahip olmalarını sağlar ve tedavi sürecinin etkinliğini artırır. Yapılan bir araştırmada, fMRI görüntüleme teknikleri kullanılarak, el bileği ve parmak ekstansiyonunun kortikospinal traktusun aktivasyonuyla doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (Wolf ve ark., 2006). Bu bulgu, inme sonrası motor fonksiyonların iyileşmesiyle ilgili güçlü bir klinik kanıt oluşturmaktadır. Bu nedenle, el bileği ve parmak ekstansiyonuna sahip hastaların tedaviye dahil edilmesi, tedavi başarısı için önemli bir faktördür. Bunun yanı sıra, CIMT tedavisinde hastaların aşırı ağrı ve spastisite yaşamamaları, Mini-Mental Testten en az 24 puan almaları ve önceden özür bırakan inme öyküsünün olmaması gerekmektedir. Ayrıca, tedavi uygulanan hastaların 18 yaş ve üzeri olmaları gerektiği de bir diğer önemli kriterdir. Bu kriterler, tedavi

sürecinin verimli bir şekilde ilerlemesi için kritik öneme sahiptir ve hastaların iyileşme potansiyellerini doğru bir şekilde değerlendirmenin yolunu açar. Modifiye KZHT protokolü, tedaviye uyum sağlayamayan ya da belirli kriterleri taşımayan hastalar için daha uygun olabileceği gibi, belirli hasta gruplarına yönelik daha özelleştirilmiş tedavi yöntemlerinin de araştırılması önemlidir ((Kwakkel, Veerbeek, van Wegen, & Wolf, 2015).

Zorunlu Kullanım Hareket Terapisinde Kullanılan Kısıtlama Yöntemleri:

Pediatrik CIMT çalışmalarında sağlam üst ektremiteyi kısıtlamak için kullanılan teknikler; ebeveylerin çocuğun kolunu tutarak kullanmasını engellemesi, giyilen uzun kollu giysinin kol açıklığının bağlanması, parmaklı veya parmaksız eldiven giyilmesi, omuz askısı, kısa veya uzun kol alçısı, ön kol veya el ortezleridir (Hoare, Wasiak, Imms, & Carey, 2007). Kısıtlama tekniği ne olursa olsun sağlam ekstremiteyi kısıtlamanın etkilenmiş ekstremitenin günlük hayatta kullanımını arttırdığı belirtilmektedir. Ayrıca yüksek motivasyon gerektirdiği için klasik yöntemin özellikle çocuklarda modifiye edilmesi gerektiği de vurgulanmıştır. Motivasyonu arttırmak için ev tabanlı çalışmalarda video günlükleri veya sanal gerçekliğe dayanan tele-rehabilitasyon tekniklerinin düşünülmesi önerilmiştir (Buesch ve ark., 2010). Literatürde, CIMT programı içinde kısıtlamada uygulanan tekniğin önemli bir faktör olmadığı belirtilmektedir. Ancak alçılama tekniğinin en zor yöntem olduğu; ciltte irritasyona neden olabileceği, düşme riskini arttırdığı, oyun oynama sırasında stabilizasyonu azalttığı, özellikle oyun sırasında çocuğun bu duruma sinirlenebileceği bildirilmektedir (Brady & Garcia, 2009).

Kısıtlayıcı-Zorunlu Hareket Terapisinin Kol ve El Üzerindeki Faydaları

Kısıtlayıcı- Zorunlu hareket terapisi (Constraint-Induced Movement Therapy, CIMT), felç veya nörolojik bozukluklar sonucu zayıf olan kol ve elde önemli iyileşmeler sağlamaktadır. Bu terapinin sağladığı başlıca faydalar şunlardır: Hareket Aralığının İyileşmesi: Zayıf kolda hareket aralığı artar, bu da bireyin daha geniş bir hareket kapasitesine sahip olmasını sağlar. Kas Gücünün Artması: Kas kuvveti, özellikle zayıf kol ve elde, terapinin etkisiyle güçlenir. Zayıf Kolun Kullanımının Artması: Terapide, zayıf kolun daha fazla kullanılması teşvik edilir ve bu durum, zayıf kolun daha fazla işlevsel olarak devreye girmesini sağlar. Hareket Kalitesinin İyileşmesi: Kısıtlı hareket terapisi, bireylerin hareketlerinin kalitesini artırarak, daha kontrollü ve verimli bir kullanım sağlar. Zayıf Kola Olan Motivasyonun Artması: Terapinin bir sonucu olarak, bireylerin daha zayıf olan kolu kullanmaya yönelik motivasyonları artar. Bu da fonksiyonel kullanımı destekler. Zayıf Kola Olan İhmalin Azalması: Terapi, zayıf kola olan ihmalin önüne geçer ve bireyleri her iki kolu da eşit şekilde kullanmaya teşvik eder. Eklemlerin Dinlenme Pozisyonunun İyileşmesi: Terapinin etkisiyle, eklemler daha sağlıklı ve uygun bir dinlenme pozisyonuna ulaşır. Dışsal Cihazlara Bağımlılığın Azalması: Kısıtlı hareket terapisi, dışsal

cihazlara (örneğin ateller) olan bağımlılığı azaltarak, bireylerin kendi motor becerilerini daha bağımsız şekilde kullanmalarını sağlar. Günlük Görevlerde Bağımsızlık: Zayıf kolun fonksiyonel kullanımı arttıkça, bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlıkları da önemli ölçüde artar. Yaşam Kalitesinin İyileşmesi: Kısıtlı hareket terapisi, bireylerin genel yaşam kalitesini artırır, onların daha bağımsız, aktif ve işlevsel bir yaşam sürmelerine katkı sağlar (Taub, Crago, Burgio, ve ark., 1994).

Zorunlu Kullanım Hareket Terapisinin Uygulandığı Yer

Literatürde CIMT için ev, anaokulu, günlük kamp, klinik gibi farklı çevresel ortamlarda uygulandığı görülmüştür (Brady & Garcia, 2009). Bazı araştırmacılar, öğrenmeyi desteklemek amacıyla çocuğun doğal çevresi olan ev veya anaokulunda yapılan kısıtlamaların daha etkili olacağını savunurken, diğerleri ise ailenin günlük yaşamını ve sorumluluklarını etkileyebileceği için tedavinin klinik ortamlarda uygulanması gerektiğini vurgulamaktadır. Çalışmalarda, egzersiz tedavisini genellikle eğitimli bir iş uğraşı terapisti veya fizyoterapist uygularken, bazı durumlarda anne, bakıcı ve öğretmen gibi kişiler de uygulayıcılar arasında yer almaktadır (43).

Zorunlu Kullanım Hareket Terapisinin Yan Etkileri

Literatürde, sağlam kolda kısıtlama yapıldığında el fonksiyonlarında azalma, eklem hareket kısıtlılığı ve deri sorunları gözlemlenmemiştir (Brady & Garcia, 2009). Alçı ile ilgili düşme, eklem hareketliliği kısıtlılığı gibi problemler bildirilmezken, deri problemleri ve tedaviye başlarken uyku güçlüklerinin olabileceği ifade edilmiştir (Eliasson, Shaw, Berg, & Krumlinde-Sundholm, 2011). CIMT tedavisinin çocuklarda aşırı zorlanmaya bağlı hayal kırıklığını artırabileceği, özgüvenin azalmasına, başarısızlık hissinin güçlenmesine ve ebeveynlerde stres yaratabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, sağlam üst ekstremiteye takılan atelin vurması ve uzun süre kısıtlanan üst ekstremite eklemlerinde hafif kontraktürlerin gelişebileceği bildirilmektedir. Bu istenmeyen etkiler, atel kullanım süresinin kısaltılması, atelin belirli aralıklarla açılması ve deri bütünlüğünün düzenli olarak kontrol edilmesi, egzersizlerin oyun şeklinde yapılması gibi yöntemlerle minimize edilmeye çalışılmaktadır (Gordon, Charles, & Wolf, 2005).

Çocuklarda Kısıtlayıcı-Zorunlu Hareket Tedavisi Üzerine Yapılan Çalışmaların Genel Bulguları

Çocuklarda hemipleji durumunda da kısıtlama-indüklenen terapi (CIMT) ve zorunlu kullanımın faydalı olabileceği ve gelişen sinir sisteminde artan plastisitenin daha iyi sonuçlara yol açabileceği öne sürülmüştür (Taub & Crago, 1995). Uteroda ve doğumdan hemen sonra yapılan primat çalışmalarının sonuçları (Taub, Goldberg, & Berman, 1975), CIMT'nin hemiplejiye sahip çocuklarda etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak teorik olarak doğru olsa

da kısıtlamanın sınırlayıcı doğası (uyanık olunan saatlerin %90'ı) ve yetişkinler için kullanılan yapılandırılmış eğitim (yani şekillendirme ve altı saatlik program süresince tekrar eden görev pratiği) çocuklar için çok müdahaleci olabilir. Müdahaleyi çocuk dostu hale getirebilmek için hem yapılandırılmış pratik görevler hem de kısıtlamanın türü çocuklara uygun şekilde adapte edilmelidir (Gordon, Charles, & Gordon, 2005). Bugüne kadar pediatrik popülasyonda CIMT'ın etkinliğini inceleyen 15 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, etkileşime girmeyen elde ve kolda kullanılan kısıtlama yöntemleri arasında alçı, askı ve eldivenler yer almaktadır ve müdahale süresi iki ila üç hafta arasında değişmektedir. Bu çalışmaların sekizi, hemiplejik serebral palsi (CP), edinilmiş beyin yaralanması ve quadriplejik CP tanısı almış çocuklarla yapılan vaka çalışmalarından oluşmaktadır. Ayrıca, sekiz çalışmanın beşi, zorunlu kullanım (yapısız pratikle kısıtlama) veya modifiye CIMT (şekillendirme içermeyen yarı yapılandırılmış pratikle kısıtlama) yöntemlerini kullanmıştır (Yasukawa ve ark., 1990). Tüm bu çalışmaların olumlu sonuçlarına dayanarak, CIMT ve zorunlu kullanımın, hemiplejiye sahip çocuklarda el ve kol fonksiyonlarını iyileştirmek için umut verici müdahaleler olarak göründüğü söylenebilir. Bununla birlikte, bu çalışmalara dahil olan çocuk sayısı sınırlıdır ve yalnızca dört çalışma randomize bir tasarıma sahiptir. Amerikan Serebral Palsi ve Gelişimsel Tıp Akademisi'ne (AACPDM, Evidence Report, Sackett, 1989'a dayanarak) göre kanıt seviyeleri sınıflandırmasını göstermektedir. Bu seviyeler, kanıtların genel gücünü temsil eder; seviye I en bilimsel olarak sağlam, seviye II biraz daha belirsiz, seviyeler III ve IV daha az ikna edici ve seviye V ise, herhangi bir sonucun çıkarılamayacağı bir durumu ifade eder. Çocuklarda CIMT ve zorunlu kullanım üzerine yapılan 15 çalışmanın hiçbiri büyük ölçekli randomize klinik denemeler olmadığından, hiçbiri seviye I olarak sınıflandırılamaz. Çalışmaların üç tanesi seviye I ile II arasında yer almaktadır, diğerleri ise seviye III ile V arasında yer almaktadır (Willis et al., 2002, Taub, Ramey, DeLuca, & Echols, 2004, Eliasson, Krumlinde-Sundholm, & Holmefur, 2005). Bu nedenle, bugüne kadar elde edilen kanıtlar en iyi ihtimalle geçici kabul edilebilir. Kısıtlama türü, kısıtlama süresi, müdahale süresi, pratik yoğunluğu ve değerlendirme ölçütlerindeki değişkenlik, kanıtları daha da zayıflatmakta ve etkinlik ve dozaj hakkında sonuç çıkarmayı zorlaştırmaktadır. Bu çalışmalar, pediatrik popülasyonlarda CIMT kullanımına dair bir dizi sorunu gündeme getirmiştir (Naylor & Bower, 2012).

Yetişkinlerde Kısıtlayıcı-Zorunlu Hareket Tedavisi Üzerine Yapılan Çalışmaların Genel Bulguları

Yetişkinlerde hemipleji üzerinde yapılan iki erken çalışma, zorunlu kullanımın etkilenen üst ekstremite üzerindeki etkilerini incelemiştir (Ostendorf, F., & Wolf, S. L.,1981, Wolf, S. L., & Wickham, D. R. 1989). Sonraki çalışmalar, inme geçiren yetişkinlerde kısıtlama ve şekillendirme tekniğini klinik bir müdahale olarak kullanarak etkilenen üst ekstremite fonksiyonlarındaki de-

ğişiklikleri araştırmıştır. Zamanla bu müdahale geliştirilmiş ve nihayetinde "kısıtlayıcı-zorunlu hareket terapisi" (CIMT) olarak adlandırılmıştır (Taub, E., Uswatte, G., & Elbert, T. 1999). Zorunlu kullanım ve CIMT, etkilenen üst ekstremitenin kısıtlanması ve kullanımı üzerine kurulu müdahalelerdir. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulguların gösterildiği gibi, her iki teknikte de kısıtlama ortak bir öğe olmasına rağmen, kısıtlama dönemi boyunca yapılan pratik türleri farklıdır. Tanım gereği, etkileşime girmeyen üst ekstremiteye kısıtlama uygulanması, etkilenen el ve kolun hareket etmesiyle gerçekleştirilen her hareketi pratik etmeye yol açar. Bu pratik yapısızdır ve pratik yoğunluğu, kısıtlamayı takan bireye bağlıdır (Ostendorf, F., & Wolf, S. L.,1981). Kısıtlama-indüklenen terapi ise, şekillendirme ve tekrar eden görev pratiği içeren yapılandırılmış bir pratik dönemini (genellikle 6 saat) kapsar (Winstein, C. J., Schweigert, W. I., & Bastian, A. J. 2003). Şekillendirme, motor öğrenme literatüründe uyarlamalı veya kısmi pratikle benzer bir davranışsal tekniktir (Mane, S., Kaur, H., & Dhingra, K. 1998). Bu teknikte motor bir hedef, küçük adımlarla ve ardışık olarak yapılan yaklaşım yoluyla elde edilmeye çalışılır ve/veya görev zorlaştırılır veya performans hızı kademeli olarak artırılır. Her denemede performansla ilgili geri bildirim sağlanır. Tekrar eden görev pratiği, belirli bir süre boyunca sürekli olarak yapılan fonksiyonel görevlerden oluşur ve görevin sonunda genel bir geri bildirim verilir (Winstein, C. J., Schweigert, W. I., & Bastian, A. J. 2003). CIMT ile yapılan sonraki çalışmalar, bu müdahalenin etkilenen üst ekstremite kullanımını iyileştirmede etkinliğini, farklı kısıtlama türleri, müdahale yöntemleri, sonuç ölçütleri ve kronik, akut ve subakut inme geçiren bireylerde incelemiştir (Wolf, S. L., ve ark. 2002). CIMT öncesi ve sonrası beyin görüntüleme ve transkraniyal manyetik uyarım çalışmaları, müdahale sonrasında infarkt bölgesindeki kortikal organizasyonda farklılıklar göstermiştir. Bu farklılıklar, merkezi sinir sistemi (CNS) plastisitesi ve CIMT'ın kortikal reorganizasyon üzerindeki rolü hakkında hipotezlere yol açmıştır (Schaechter, J. D., ve ark. 2002). Genel olarak, bu yetişkin çalışmalarının sonuçları, inme sonrası CIMT ve zorunlu kullanımın üst ekstremite fonksiyonlarını iyileştirebileceğini önermektedir (Wolf, S. L., ve ark. 2002). Şu anda, ABD'de yedi test noktasında, bu müdahalenin etkinliğini büyük bir örneklem üzerinde test etmek amacıyla, uniform CIMT müdahale yöntemleri ve ölçüm protokollerine sahip ulusal bir randomize klinik deneme yapılmaktadır (Winstein, C. J., Schweigert, W. I., & Bastian, A. J. 2003).

BÖLÜM 19

RİSKLİ BEBEKLERDE NÖROMOTOR DEĞERLENDİRME VE ERKEN DÖNEM FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI

Müşerref Ebru ŞEN[1],
Hatice YAKUT[2]

1Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon, Gümüşhane, Türkiye. ORCID: 0000-0002-0964-4764, m.ebrusen@gmail.com
2Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Isparta/Türkiye. ORCID: 0000-0002-0033-0144, haticeyakut@sdu.edu.tr

GİRİŞ

Riskli bebek kavramı, gelişim geriliği, sensörinöral, dil, davranışsal ve psikososyal problemler açısından risk altında olan bebekleri tanımlamaktadır (WHO, 2012). Riskli bebeklerin değerlendirilmesindeki genel amaçlar, normal gelişimden sapma gösteren bebekleri ayırt etmek, gelecekte oluşabilecek motor problemleri tahmin etmek ve tedavi ile zaman içinde meydana gelen gelişmeleri analiz etmektir. Risk altında olan bebeklerin erken teşhis edilmesi, erken müdahale imkanı sağladığı için oldukça önemlidir. Erken dönem müdahale yaklaşımları sayesinde mortalite oranı son yıllarda oldukça azalmıştır (Akman, 2016).

Erken dönem müdahale yaklaşımları, neonatal dönemden 24 aya kadar uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarını içermektedir. Bu dönemde temel amaç, beyin plastisitesinden yararlanarak fonksiyonel hareketlerin kazandırılması, normal duyu girdisinin artırılması ve mümkün olan maksimum bağımsızlık seviyesinin sağlanmasıdır (Cans, 2000). Bu amaçla pozisyonlama, terapatik handling, masaj, oromotor, görsel ve işitsel stimülasyon, kanguru anne bakımı, zenginleştirilmiş çevre, nörogelişimsel yaklaşımlar (NDT), hedefe yönelik tedavi, kısıtlayıcı zorunlu hareket tedavisi, oyun, aile eğitimi, aile odaklı fizyoterapi ve rehabilitasyon (COPCA) ve ev programına dayalı aile odaklı destek eğitimi gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır.

1. MOTOR GELİŞİM

Motor gelişim, kişinin biyolojik yapısı ve çevre koşullarının birbiriyle etkileşmesi sonucu motor davranıştaki sürekli değişim olarak tanımlanmaktadır (Gallahue & Ozmun, 2002). İnsandaki ilk motor davranışlar, refleksler şeklinde ortaya çıkar. Yenidoğan bebeğin merkezi sinir sistemi henüz tam olarak gelişmediğinden, neonatal dönemde primitif refleksler bulunur. Organizma olgunlaştıkça motor davranışlar daha kompleks hale gelir ve kortikal kontrole ulaşır. Zamanla, bazı refleksler kaybolur ya da normal hareketlerle entegre olur. Bu reflekslere yanıtın alınmaması, asimetrik yanıt alınması veya zamanında kaybolmaması, patolojik bir durumun varlığını gösterir. Motor gelişim, kaba ve ince motor gelişim olmak üzere iki alanda incelenir (Şimşek, 2016).

Kaba ve ince motor terimleri, hareketi sınıflandırma, motor gelişimdeki ilerlemeyi ya da gerilemeyi tanımlama amacıyla kullanılmaktadır (Payne & Isaacs, 2016). Kaba motor beceriler, büyük kas gruplarının gelişim ve kullanımını içerir. Kaba motor gelişim basamakları baş kontrolü, oturma, emekleme, oturma ve yürümedir. İnce motor beceriler, spesifik olarak küçük kas gruplarının kullanıldığı hareketlerdir; nesneleri kavrama, kaldırma, kalem tutma gibi becerileri kapsamaktadır (Kliegman et al., 2015). Nöromotor gelişim, kaba motor hareketlerden ince motor hareketlere, sefalden kaudale ve santralden perifere doğru gerçekleşmektedir (Yalaz, 2015). Her motor gelişim basamağı,

bir üst basamakla ilişkili olup motor gelişimdeki gecikmeler, nöromotor gelişim açısından ciddi bir soruna işaret etmektedir (Şimşek, 2016).

2. RİSKLİ BEBEK

Gebelikte, doğumda veya neonatal dönemde karşılaşılan çevresel ve biyolojik etkenler, yeni doğanın santral sinir sistemini ve nöromotor gelişimini negatif yönde etkileyerek riskli bebek tanısını ortaya çıkarmaktadır. Riskli bebek, sağlıklı yeni doğana sunulan standart izleme ve bakımdan daha fazlasını gerektiren bebek olarak tanımlanır (Bernardi et al., 2024). Prematüre, gestasyonel yaşa göre uygun olmayan büyüme gösteren, sistemik hastalıklara ve metabolik anormalliklere sahip bebekler dâhil olmak üzere heterojen bir grubu oluşturur (Elzouki et al., 2011). Riskli bebeklerde motor gelişim geriliği, emme-yutma bozuklukları, konuşma bozuklukları, zihinsel, duyusal, davranışsal ve psikososyal problemler yaygın olarak görülmektedir (Blencowe et al., 2013). Riskli bebek doğumu ile ilişkili çeşitli faktörler mevcuttur; bu faktörler aşağıdaki tabloda verilmiştir (WHO, 2012).

Prenatal Faktörler	Natal Faktörler	Postnatal Faktörler
• Takipsiz gebelik • Gebelikte sigara, alkol veya yasa dışı ilaç kullanımı • Annenin kronik hastalıkları • Hamilelikte geçirilen enfeksiyonlar • Preeklampsi, eklampsi • İntrauterin gelişim geriliği • Konjenital anomali • Plasenta previa • Çoğul gebelik	• Preterm doğum • Postterm doğum • Travmalı doğum • Erken membran rüptürü • Perinatal asfiksi • İntrauterin kanama • Mekonyum aspirasyonu	• Doğum kilosunun <2500 gr ya da >4000 gr olması • Yenidoğan sepsisi • İntraventriküler kanama • Hipoglisemi • Respiratuar Distress Sendromu • Hiperbilirübinemi

3. RİSKLİ BEBEKLERDE DEĞERLENDİRME VE KULLANILAN NÖROMOTOR BATARYALAR

Değerlendirme, maternal hikaye, boy, kilo, baş çevresi, komplikasyonlar, kardiyovasküler durum, medikal ve cerrahi uygulamalarla birlikte kas tonusu, asimetrik postür, neonatal refleksler, düzeltme ve koruyucu reaksiyonları içerir.

Bebeğin nöromotor değerlendirmesi, motor, duyusal, psikososyal ve dil gelişimi kategorileri içerisinde yapılmaktadır. Gelişimsel özelliklerinin değerlendirilmesinde birçok nöromotor batarya kullanılmaktadır. Ancak sağlık, sosyal ve çevresel faktörler gibi motor gelişimini etkileyen tüm değişkenleri hesaba katabilecek bir değerlendirme aracı bulunmamaktadır. Klinik değerlendirme, tedavi programının oluşturulması ve tedaviye yön verme gibi ihtiyaçların karşılanması için birden fazla değerlendirme aracının kullanılması gerekmektedir (Spittle et al., 2008).

3.1. Alberta Infant Motor Scale (AIMS)

Düzeltilmiş yaşı 18 aya kadar olan bebeklerin motor performansını değerlendiren bir araçtır. Yüzüstü, sırtüstü, oturma, ağırlık aktarma, postür ve antigravite hareketlerini spontan olarak değerlendiren 58 parametreden oluşur. Norm referanslı test olup, bebeğin motor performansının kendi yaşıtları ile kıyaslanmasına imkan sağlar. Test süresi ortalama 10-20 dakikadır (Piper et al., 1992).

3.2. Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)

Doğumdan 24 haftaya kadar olan bebeklerde nörolojik açıdan anomali riskinin belirlenmesi amacıyla uygulanmaktadır. Kranial sinirler, kas tonusu, postür, koordinasyon, refleksler ve reaksiyonların değerlendirilmesini içerir. Nörolojik problemlerin erken teşhisi açısından oldukça önemli bir testtir; bu yönüyle önleyici bir batarya olduğu belirtilmektedir (Romeo et al., 2008).

3.3. Bayley-III Bebek ve Çocuk Gelişimi Değerlendirme Ölçeği (Bayley III)

1-42 ay arasındaki çocukların motor, bilişsel, dilsel, sosyal, emosyonel ve adaptif davranışlarını değerlendiren bir test bataryasıdır. Bebeğin yaşına uygun beklenen gelişim düzeyini belirleyerek gerçek gelişim düzeyi ile karşılaştırır, böylece olası sorunlar belirlenir (Balasundaram & Avulakunta., 2022). Bayley-III, gelişimi izlemek, erken müdahale ihtiyaçlarını belirlemek ve tedavi sürecini yönlendirmede önemli bir araçtır (Anderson et al., 2010).

3.4. Infant Motor Profile (IMP)

Test, 3-18 ay arasında yer alan bebeklerin video analizi ile sırtüstü, yüzüstü, oturma ve ayakta durma pozisyonlarında spontan hareketlerinin incelenmesine dayanmaktadır. 80 maddelik test, çeşitlilik, seçebilme yeteneği, simetri, akışkanlık ve performans olmak üzere hareketin 5 boyutunu değerlendirmektedir (Heineman et al., 2008).

3.5. General Movements (GMs)

Genel hareketler, vücudun tüm parçalarının çeşitli hız ve amplitüddeki hareket serilerinin bütünü olarak tanımlanmaktadır. Video analiz sistemi ile genel hareketler değerlendirilir. GMs değerlendirmesi, ucuz, hızlı, güvenilir, kolay uygulanabilir ve non-invaziv bir değerlendirme yöntemidir (Mutlu et al., 2010). Serebral palsiyi öngörmede, nörolojik muayene, ultrason ve MR ile kıyaslandığında %91-98 oranında tahmin etme özelliğine sahiptir. Ayrıca serebral palsinin tipine ve şiddetine de tahmin edebilmektedir (Bosanquet et al., 2013).

3.6. The Peabody Developmental Motor Scales-2 (PDMS-2)

Doğumdan 5 yaşa kadar olan çocukların kaba ve ince motor becerilerini değerlendirmektedir. Kaba motor beceri skalası, lokomotor hareketleri,

dengeyi ve refleksleri değerlendirirken; ince motor beceri skalası, elin beceri, fonksiyon ve koordinasyonunu değerlendirmektedir. Bu test, bebeğin motor yeteneği hakkında bilgi edinmek, kaba ve ince motor arasındaki gelişim uyumunu karşılaştırmak, gelişim düzeyi hakkında bilgi sahibi olmak, bireysel yeteneklerine niteliksel ve niceliksel bakış açısı kazandırmak amacıyla tasarlanmıştır (Folio, 2000).

3.7. The Harris Infant Neuromotor Test (HINT)

2,5-12,5 aylık bebeklerde tipik ve atipik motor ve kognitif gelişimsel bozuklukları değerlendirmek amacıyla kullanılır. Bu test, bebekleri genel bilgi, bakım verenin düşünceleri, 21 maddelik test ve klinisyenin genel gözlemi olmak üzere 4 temel alanda değerlendirmektedir. Geçerliliği ve güvenilirliği yüksek olan bu testin uygulanması yaklaşık 15-30 dakika sürmektedir (Harris & Daniels., 1996).

3.8. The Neurosensory Motor Developmental Assessment (NSMDA)

Yaşamın 1. ayı ile 6 yaş arasındaki çocukları değerlendirmede kullanılan standart motor gelişim aracıdır. Motor gelişimdeki özel problemli alanları tanımlama ve motor sonuçları karşılaştırma amacıyla kullanılmaktadır. Test, bebeklerin motor gelişim ve hareket komponentlerini normal, şüpheli veya anormal olarak sınıflamaktadır. Norm referanslı olan bu testte, yaşa uygun motor yetenekler, postüral reaksiyonlar, kas tonusu, derin tendon refleksleri, denge, taktil, proprioseptif, görsel ve vestibüler sistem değerlendirilir (Burns et al., 1989).

3.9. Movement Assessment of Infants (MAI)

12 aya kadar olan bebeklerin motor disfonksiyonunu değerlendirir. Postür ve spontan hareketlerin kalitesini ve yeterlik düzeyini ölçmektedir. Kas tonusu, refleksler, otomatik reaksiyonlar ve istemli hareketleri değerlendiren 65 maddelik kriter referanslı bir araçtır (Harris et al., 1984).

3.10. Dubowitz Neurological Assessment

Bebeğin neonatal dönemde nörolojik problemi veya nörolojik probleme eğilimi olup olmadığını inceler. Anormal bulgular, hareketler, kas tonusu, tonus paternleri, refleksler ve davranış olmak üzere 6 farklı alanı 34 maddede inceleyen bu test, yenidoğan polikliniklerinde sıklıkla kullanılmakta olup norm referansına sahiptir (Dubowitz et al., 1980).

4. RİSKLİ BEBEKLERDE ERKEN DÖNEM FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI

Erken dönem fizyoterapi, neonatal dönemden 24 aya kadar uygulanan müdahale yaklaşımlarını içerir. Erken dönem fizyoterapide temel amaç, beyin plastisitesinden kaynaklanan hızlı öğrenme yeteneğinden yararlanarak, nor-

mal duyu girdisinin verilmesi, işlevsel hareketlerin kazandırılması, fiziksel, bilişsel, psikolojik ve sosyal açılardan maksimum bağımsızlık seviyesine ulaştırılmasıdır (Cans, 2000). Erken müdahale, serebral palsi gibi fiziksel sonuçları değiştirmese de ikincil problemlerin azaltılmasında ve fonksiyonel yeteneklerin kazandırılmasına yardımcı olur (Karaduman, 2016).

4.1. Aile Eğitimi

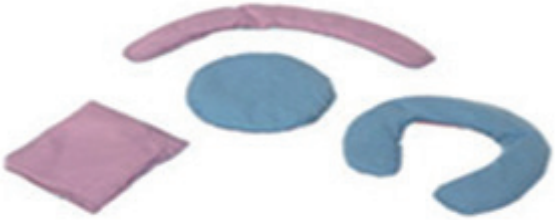
Aile, riskli bebek rehabilitasyonunda ekibin en önemli üyelerindendir. Bu nedenle aile, ilk günlerden itibaren bilgilendirilip eğitilerek ekibe dâhil edilmelidir. Ailenin görevlerini başarılı bir şekilde yerine getirebilmesi için bebeklerin davranışsal özellikleri, tipik gelişimleri, gelecekte bekleyen durumlar hakkında bilgi sahibi olması sağlanmalıdır (Şimşek, 2016).

Riskli bebeğe sahip olmak, aile için ciddi bir stres kaynağıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bebeği bulunan aileler, bebeğin bakımında birincil rollerini kaybedebilirler. Ailenin içinde bulunduğu stres ve durum, bakıma katılımını zorlaştırabilir. Bebeğin tedavi programının planlanması, tedavi faaliyetlerinin yürütülmesi ve ev için hedeflerin belirlenebilmesi için aile, tedaviye en baştan dahil edilmelidir (Renske et al., 2013).

4.2. Pozisyonlama

Pozisyonlama, riskli bebek fizyoterapisinde en çok kullanılan uygulamalardan biridir ve yoğun bakımda dahil olmak üzere erken dönemde güvenle uygulanabilir. Postüral düzgünlüğü sağlamak, kas-iskelet deformasyonlarını önlemek, anormal kas tonusunu regüle etmek, spontan hareketleri fasilite etmek, duyusal girdi sağlamak, solunum ve beslenme problemlerini azaltmak, gözlem ve müdahaleyi kolaylaştırmak için kullanılır (Karaduman, 2016).

Riskli bebekler, hipotoni nedeniyle orta hat oryantasyonunu ve simetrik postürü sağlamakta zorlanırlar. Pozisyonlama yapılırken, gövde, üst ve alt ekstremitelerin düzgünlüğüne ve orta hat algısının sağlanmasına dikkat edilmelidir. Sırtüstü, yüzüstü ve yan yatış pozisyonu gün içinde dönüşümlü olarak kullanılabilir. Bebeğin ideal postürünü sağlamak için pozisyonlama araç ve gereçlerinden yararlanılabilir (Elbasan, 2017).



Şekil 1. *Pozisyonlamada kullanılabilecek araç ve gereçler*

Bebeğin sırtüstü pozisyonda yatırılması, bebeğin kolay gözlemlenmesine ve müdahalesine izin verir. Sırtüstü pozisyonda, gravitasyonel kuvvetler ile ekstansör tonus artırılır. Sırtüstünde pozisyonlama şu şekilde olmalıdır:

- Baş ve gövde orta hatta olmalıdır.
- Simetrik vücut pozisyonunu sağlayacak destekler verilmelidir.
- Eller, ağıza veya yüze yakın olmalıdır.
- Bacaklar ve kalça nötral pozisyonda gövdeye yakın pozisyonlanmalıdır (Şimşek, 2016).

Şekil 2. *Sırtüstü pozisyonlama*

Yüzüstü pozisyon, ağırlık aktarma ve taşıma için başlangıç pozisyonudur. Kalça ve omuz çevresine ağırlık aktarımını kolaylaştırır. Fleksör cevabı fasilite eder, boyun ve gövdenin hiperekstansiyonunu önler. Oksijenasyon ve ventilasyonu kolaylaştırır, enerji harcanmasını azaltır. Pozisyonlamada omzun protraksiyonu ve boyun nötralliği sağlanmalıdır. Alt ekstremitelerin fleksiyonunu sağlamak için, kalçanın altına pozisyonlama minderi koyulmalı ve bebek lateralden desteklenmelidir. Bu pozisyonda gözlem ve müdahale oldukça zordur; bu nedenle ani bebek ölümü konusunda dikkatli olunmalıdır (Karaduman, 2016).

Şekil 3. *Yüzüstü pozisyonlama*

Yan yatış pozisyonu kaslar arasındaki koordinasyonu, ekstremite farkındalığını ve duyu girdisini artırır. Skapular hareketlilik sağlanır ve üst ekstremitenin orta hat oryantasyonunu aktivitelerini fasilite eder. Yan yatışta gravitasyonel kuvvetler elimine edilmiş pozisyonundadır bu durum solunum iş yükünü azaltır (Karaduman, 2016).

Şekil 4. *Yan yatışta pozisyonlama*

4.3. Terapatik Handling

Bebeğin vücudundaki anahtar noktalara duyusal girdi vererek, hareketi kolaylaştırıcı ve açığa çıkarıcı tutuşlardır. Amaç, bir hareketten diğer harekete geçerken hareketin akıcılığını sağlamaktır (Elbasan, 2017).

Doğru dokunuş ve tutuş şekilleri bebeğin hareketlerini fasilite eder. Hangi bölgenin fasilite edileceği, kas tonusuna bağlı olarak değişir. Düşük kas tonusuna sahip bebeklerde distal kontrol noktalarını kullanmak, çocuğun kas tonusunu artırmaya yardımcı olurken aktif harekete yardım eder. Proksimal kas anahtar noktaları ise genellikle yüksek kas tonusuna sahip bebeklerde kullanılır. Tutuş şekilleri ile eller bebeğe kılavuzluk etmeli, bebeği asla itmemeli, çekmemeli ya da zorlamamalıdır. Özel tutuşların sağladığı yararlar şunlardır: (Elbasan, 2017).

- Anormal postüral refleks aktivite önlenir.

- Normal postüral reaksiyonlar ve otomatik tepkiler fasilite edilir.
- Normal motor gelişim basamakları geliştirilir.
- Tonus regülasyonu ve simetrik orta hat oryantasyonu sağlanır.
- Ekstremitelerin normal hareket deneyimi artırılır.
- Taktil ve proprioseptif girdi verilir.

Şekil 5. *Terapatik Handling*

4.4. Kanguru Bakımı

Kanguru bakımı, sakin bir ortamda bebeğin anne veya babanın göğsüne yatırılmasıyla ten tene temasın gerçekleştirilmesidir. Termoregülasyonu düzenler, oksijen satürasyonunu artırır, kilo alımını sağlar, analjezik etki gösterir, hastanede kalış süresini kısaltır, apne ve bradikardiyi azaltır. Bebeğin pozisyonuyla proprioseptif stimülasyon, ses ile işitme stimülasyonu, emzirme yoluyla koku alma ve oromotor stimülasyonu sağlanır (Ramachandran & Dutta, 2013).

Aileye kanguru bakımının nasıl yapılması gerektiği öğretilmeli ve birlikte uygulama yapılmalıdır. Kanguru bakımının çok yönlü duyusal stimülasyon doğası göz önüne alındığında, en erken dönemde başlatılarak en az altı ay sürdürülmesi gerekmektedir (Şimşek, 2016).

Şekil 6. *Kanguru Bakımı*

4.5. Bebek Masajı

Bebek masajı, bedensel, duyusal ve duygusal gelişimi desteklemek amacıyla yapılan özel bir masaj türüdür. Etkileşim, stimülasyon, gevşeme ve rahatlama olmak üzere 4 ana etkisi bulunmaktadır. Masajın ağırlığı artırma, bağışıklığı destekleme, kas tonusunu düzenleme, otonomik stabiliteyi sağlama, vücut farkındalığını geliştirme, stres ve ağrıyı azaltma gibi faydaları, hem fiziksel hem de psikolojik gelişime katkı sağlar (Vickers et al., 2004).

Şekil 7. *Bebek Masajı Uygulaması*

4.6. Kinestetik ve Proprioseptif Stimülasyon

Kinestetik ve proprioseptif stimülasyon, nöromotor gelişimde önemli bir rol oynayan, duyusal sistemi uyaran ve kas-iskelet sisteminin işlevini geliştiren iki önemli stimülasyondur. (Moyer et al., 2000). Anahtar noktalardan düzgün hareketi ve stabilizasyonu sağlamak için özel teknikler ve yöntemler kullanılır. Pasif hareketler ile hareketin kalitesinin yükseltilmesi amaçlanır (Akman, 2016). Riskli bebeklerde hipotoni nedeniyle spontan ekstremite hareketleri oldukça azdır. Bu nedenle kontraktür gelişimini önlemek için normal eklem hareketlerinin kontrollü ve düzenli yapılması büyük önem taşır (Moyer et al., 2000).

Şekil 8. *Kinestetik ve Proprioseptif Stimülasyon*

4.7. Oromotor Stimülasyon

Oromotor stimülasyon, ağız, dudak, dil, çene ve yumuşak damak kaslarını uyaran bir tedavidir. Gövdenin 60-90 derece fleksiyonda, baş nötralde veya hafif fleksiyonda, kollar ve bacakların desteklendiği pozisyonda uygulanır. Bu pozisyonda temporamandibular eklemden ağıza doğru ve üst dudağa derin basınç uygulanarak duyu girdisi sağlanır (Akman, 2016). Oromotor stimülasyon, hipotoni, beslenme güçlüğü ve dil gelişiminde gecikmeler üzerinde olumlu etkiye sahiptir (Akman, 2016; Atay et al., 2023).

Şekil 9. *Oromotor Stimülasyon*

4.8. Görsel Stimülasyon ve Zenginleştirilmiş Çevre

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde karşılaşılan aşırı ses, ışık ve dokunma, fizyolojik instabiliteye neden olarak bebeğin gelişimini olumsuz yönde etkiler (Elbasan, 2017). Görsel stimülasyon müdahaleleri, düşük şiddette ışığa maruz kalmayı, doğrudan ışığa maruz kalmanın önlenmesini ve uyku döngüsünün kolaylaştırılmasını içerir (Heineman et al.,2008). Yoğun bakımda günlük döngülü ışıklandırma, oral beslenmeye erken geçiş, kilo alımında iyileşme, fiziksel

ve davranışsal gelişimde faydalar sağlamaktadır (Rivkees et al., 2004).

Öğrenme ve buna bağlı bilişsel gelişimin önemli bir kısmı tesadüfi olarak gerçekleşir. Görsel uyarı miktarı az olduğunda veya hiç olmadığında bilişsel gelişimde gecikmeler meydana gelir. Bu durumun önlenmesi için, fazla miktarda görsel ve taktil uyarı sağlanmalıdır (Hyvarinen, 1994). Oturma, çekme, itme gibi motor faaliyetlerde bebeğin baş hareketlerine izin verilerek görme geliştirilir. Top, yastık ve ışık gibi materyaller kullanılarak oluşturulmuş zenginleştirilmiş ortamlar motor, duyusal ve bilişsel gelişimi desteklemede etkili bir yöntemdir (Hoyt & Taylor., 2013).

Şekil 10. *Görsel Stimülasyon ve Zenginleştirilmiş Çevre*

4.9. Bobath (Nörogelişimsel Tedavi) Yaklaşımları (NDT-Bobath)

Bobath yaklaşımı, motor becerileri geliştirme, fonksiyonel hareketleri iyileştirme ve günlük yaşam aktivitelerini bağımsız bir şekilde gerçekleştirme becerisini artırmaya yönelik bir tedavi yöntemidir. Bu yaklaşımda, beyin plastisitesinden yararlanılır (Mayston, 2001; Şimşek, 2016).

Bobath yöntemi altta yatan bozukluklarla, postür ve hareketi fonksiyonel aktivite ile ilişkilendirir ve analiz eder. Normal hareket deneyimini sağlamak, motor-duyu bozukluklarını minimalize etmek ve fonksiyonel bağımsızlığı sağlamak amacıyla fasilitasyon, stimülasyon ve komünikasyon prensipleri uygulanmaktadır (Tekin, 2016).

Fasilitasyon, hareketin kolaylaştırılması ve desteklenmesidir. Kas ve eklemlerin fonksiyonel hareketini kolaylaştırmak hedeflenir. Uygulamada bebek aktif olup, uygulayıcı ise yönlendirici ve hareketi kontrol emektedir. Fasilitasyonda amaç en az fiziksel temasla, hareketlerin eş zamanlı olarak gerçekleştirilmesine zemin hazırlamaktır (Velickovic, 2005).

Şekil 11. *Uzanma ve Dönme Aktivitelerinin Fasilitasyonu*

Stimülasyon, taktil, vestibüler, vibrasyon, proprioseptif uyarı ve ses aracılığı ile bebeğin uyarılmasıdır. Stimulasyonun amacı, hareketi öğretmek, tonusu düzeltmek, asimetrik postürü engellemek ve stabilizasyonu sağlamaktır (Tekin, 2016).

Şekil 12. *Stimülasyon*

Komünikasyon, bebek ve aile ile olan iletişim yollarını kapsar. Bu iletişim yakın ve iki yönlü olmalıdır (Romeo et al., 2008). Çevresel faktörler çocuğun fonksiyonel kapasitesini etkiler. Aileye verilen bilgilendirme ile çocuğun bakımında daha fazla rol oynaması ve tedaviye aktif katılımı sağlanmalıdır. (Karaduman, 2016).

4.10. Hedefe yönelik tedavi

Hedefe yönelik tedavi, motor gelişimle ilgili mevcut teoriler baz alınarak motor öğrenme ilkelerinin dahil edildiği bir yöntemdir. Nöromotor gelişim

bozukluğu olan bebeklerin günlük aktivitelere katılımını kolaylaştırır. Bu yaklaşım için hedef, aile, bebek ve fizyoterapist tarafından belirlenir (Lewitt, 2010). Belirlenen hedefler spesifik, ölçülebilir, ulaşılabilir, amaca yönelik ve zamanlaması iyi olmalıdır. Hedeflerin derecelendirilerek belirlenmesi, tedavi sonucunun daha etkili olmasını sağlar (Löwing et al., 2010).

Şekil 13. *Hedefe Yönelik Tedavi*

4.11. Kısıtlayıcı Zorunlu Hareket Tedavisi (KZHT)

Kısıtlayıcı zorunlu hareket tedavisi, kortikal reorganizasyon ve adaptasyon yeteneğinden yararlanarak motor fonksiyonları iyileştirmek amacıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Daha az etkilenen veya hiç etkilenmemiş ekstremite hareketlerinin 8-10 hafta boyunca, günde 6-8 saat splint veya ortez kullanarak kısıtlanmasını içerir. Böylece etkilenmiş ekstremitenin günlük yaşamda kullanımı teşvik edilir (Lowes et al., 2013).

Şekil 14. *Kısıtlayıcı Zorunlu Hareket Tedavisi (KZHT)*

4.12. Özel Gereksinimli Bebeklerde Bakım ve Başa Çıkma (Coping with and Caring for Infants with Special Needs- COPCA)

Riskli bebeklerin bakımını ve ebeveynlerin bu süreçle nasıl başa çıkacaklarını desteklemeyi amaçlayan bir modeldir. Bu model, bebeklerin fiziksel, duygusal ve bilişsel gelişimlerini desteklemede ailelere rehberlik sağlar (Akhbari et al., 2021).

COPCA, aile merkezli tedavi ve bakım ilkesine dayanmaktadır. Ailenin sorunları kendi imkanlarıyla çözmesi için cesaretlendirilerek bebeğin ihtiyaçlarına göre alternatif stratejiler üretmesi sağlanır. Tedavi süresince aileye ne yapması gerektiği anlatılmaz; sadece neler yapabileceğinin keşfetmesine yardımcı olunur. Aile zamanla bebeğin ihtiyaçlarını ve fonksiyonel kapasitesini öğrenerek tedavi sürecini ilerletir (Dirks et al., 2011).

4.13. Ev Programına Dayalı Aile Odaklı Destek Eğitimi

Aile eğitimi ve ev programı, fizyoterapi uygulamalarının en önemli unsurlarından birini oluşturmaktadır. Erken müdahale yaklaşımlarının yalnızca bebeği değil aynı zamanda aileyi de içermesi gerekmektedir. Aileyi tedavi hakkında bilgilendirmek son derece önemlidir. Pozisyonlama ve tutuş teknikleri, günlük yaşam aktivitelerine ve ev ortamına uyarlanmalıdır. Aile önerilen pozisyonların ve aktivitelerin uygulama amacını anlamalıdır; ayrıca hareketleri fonksiyonel aktiviteleri bebeği pasif kılmadan uygulamaları gerektiği belirtilmelidir (Karaduman, 2016).

Şekil 15. *Ev Programına Dayalı Aile Odaklı Destek Eğitimi*

SONUÇ

Riskli bebeklerin erken tanısı, erken müdahale açısından oldukça önemlidir. Erken tanı, nöromotor değerlendirme ile mümkündür. Nöromotor değerlendirme, motor becerilerin gelişimini ve santral sinir sisteminin işleyişini gözlemlemeye yönelik yöntemler bütünüdür. Nöromotor değerlendirmeler, gelişimin çeşitli komponentlerini ele alarak, gelişimsel gecikme veya nörolojik sorunun erken dönemde tespit edilmesine yardımcı olur. Olası sorunların erken dönemde tespit edilmesi ve erken müdahalesi, sağlıklı nesillerin devamlılığı için oldukça önemlidir.

KAYNAKÇA

Akhbari Ziegler, S., von Rhein, M., Meichtry, A., Wirz, M., Hielkema, T., Hadders-Algra, M., & Swiss Neonatal Network & Follow-Up Group (2021). The Coping with and Caring for Infants with Special Needs intervention was associated with improved motor development in preterm infants. Acta paediatrica, 110(4), 1189–1200. https://doi.org/10.1111/apa.15619

Akman İ. Riskli Bebek İzlemi, 978-975-23-1148-0, 1.Baskı, İstanbul, Boyut Yayıncılık, 2016.

Anderson, P. J., De Luca, C. R., Hutchinson, E., Roberts, G., & Doyle, L. W. (2010). Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 164(4), 352-356.

Atay, F. Y., Ciftci, H. B., Sahin, O., Guran, O., Colak, D., Gok, N. R., Erdem, B. K., & Akin, I. M. (2023). Evaluation of the Effect of Oral Motor Stimulation Exercises on Feeding Skills in Premature Infants. Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni, 57(2), 189–194.

Balasundaram P, Avulakunta ID. Bayley scales of infant and toddler development. 2022.

Bernardi, F. R., Lucion, M. K., Dalle Mole, R., Machado, T. D., Loreto, B. B. L., Farias, B. L., Reis, T. M., Reis, R. S., Bigonha, S. M., Peluzio, M. D. C. G., Arcego, D. M., Dalmaz, C., & Silveira, P. P. (2024). Relationship between maternal biological features, environmental factors, and newborn neuromotor development associated with visual fixation abilities. Brain and cognition, 180, 106202.

Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reproductive health. 2013;10(1):1-14.

Bosanquet, M., Copeland, L., Ware, R., & Boyd, R. (2013). A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. Developmental medicine and child neurology, 55(5), 418–426.

Burns, Y. R., Ensbey, R. M., & Norrie, M. A. (1989). The Neuro-sensory Motor Developmental Assessment Part 1: Development and Administration of the Test. The Australian journal of physiotherapy, 35(3), 141–149.

Cans, C. (2000). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Developmental Medicine & Child Neurology, 42(12), 816-824.

Dirks, T,Blauw-Hospers CH, Hulshof LJ, Hadders-Algra M. Differences between the fam -centered "COPCA" program and traditional infant physical therapy based on neurodevelopmental treatment principles. Physical Therapy, 2011 Sep; 91(9):1303-22.

Dubowitz, L. M., Dubowitz, V., Palmer, P., & Verghote, M. (1980). A new approach to the neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. Brain and Development, 2(1), 3-14.

Elbasan B. Pediatrik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, 978-605-4949-88-5, 1.Baskı, İstanbul Türkiye, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2017.

Elzouki AY, Harfi HA, Nazer H, Oh W, Stapleton F, Whitley RJ. Textbook of clinical pediatrics: Springer Science & Business Media; 2011.

Folio, MR, Fewell RR. (2000). Peabody Developmental Motor Scales. Examiner's Manual. 2nd edition 2002 Austin, TX: Pro-Ed.

Gallahue DL, Ozmun JC. (2002). Understanding Motor Development: Infants, Children, Adolescents, Adults. (5th edition) New York: McGraw-Hill.

Harris SR, Haley SM, Tada WL, Swanson ML. Reliability of Observational Measures of the Movement assessment of Infants. Physical Therapy, 1984, 64, 471-475

Harris, S. R., & Daniels, L. E. (1996). Content validity of the Harris infant neuromotor test. Physical Therapy, 76(7), 727-737.

Heineman K.R., Bos A.F.,Hadders Algra M., The Infant Motor Profile: a standardized and qualitative method to assess motor behaviour in infancy. Developmental Medicine & Child Neurology, 2008; 50(4): p: 275-282

Hoyt CS, Taylor , Pediatric Ophthalmology and Strasbismus, 4 th Edition. Elsevier Limited;2013, 619-623.

Hyvarinen L. Assessment of visually impaired infants. Ophthalmol Clin North Am 1994;7:219-225.

Karaduman A. Fizyoterapi Rehabilitasyon, 978-605-916-02-47, 1. Baskı, Ankara, Türkiye, Hipokrat Kitabevi,2016: 549-557..

Kliegman, R. M., Stanton, B., Geme, J. S., Schor, N. F., & Behrman, R. E. (2015). Nelson textbook of pediatrics. Elsevier Health Sciences.

Lewitt S. Treatment of Cerebral Palsy and Motor Delay Fifth Edition, Willey – Blackwell, 2010.

Lowes LP, Mayhan M, Orr T, Batterson N, Tonneman JA, Meyer A. Pilot Study of the Efficacy of Constraint-Induced Movement Therapy for Infants and Toddlers with Cerebral Palsy. Physical & Occupational Therapy in Pediatrics, 2013,34(1):4-2.

Löwing K, Bexelius A, Carlberg EB. Goal-directed functional therapy: a longitudinal study on gross motor function in children with cerebral palsy. Disabil Rehabil. 2010;32(11):908-16.

Mayston M. People with cerebral palsy: effects of and perspectives for therapy. Neural Plasticity. 2001;8:51–69.

Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. Pediatrics. 2000, 106(5):1088-92.

Payne, V. G. ve Isaacs, L. D. (2016). Human motor development: a lifespan approach. (9. Bs.). New York: Routledge.

Piper, M.C., Pinnell, L.E., Darrah, J., Maquire, T., Byrne, P.J. Construction and Vali-

dation of Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Canada Journal of Public Health,1992, 83(2), 46-50.

Ramachandran S, Dutta S. Early Developmental Care Interventions of Preterm Very Low Birth Weight Infants Indıan Pedıatrıcs, 2013 765-770.

Renske Schappin, Lex Wijnroks, Monica M.A.T, Uniken Venema, Marian J. Jongmans. Rethinking Stress in Parents of Preterm Infants: A Meta-Analysis, PLoS One. 2013;8(2).

Rivkees SA, Mayes L, Jacobs H, Gross I. Rest-activity patterns of premature infants are regulated by cycled lighting. Pediatrics. 2004;113:833-9.

Romeo DM, Cioni M, Scoto M, Mazzone L, Palermo F, Romeo MG. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. European Journal of Paediatric Neurology, 2008, 12(1), 24-31.

Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. Dev Med Child Neurol. 2008 Apr;50(4):254-66.

Şimşek Tarsuslu T. Pediatrik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, 978-605-9150-35-3, 1. Baskı, Ankara, Türkiye, Hipokrat Kitbevi,2016.

Tekin F. Serebral Palsili Çocuklarda Nörogelişimsel Tedavi (Bobath Tedavisi) Yaklaşımı'nın Postüral Kontrol Ve Denge Üzerine Etkisi, 2016.

Velickovic, TD, Velıckovıc MP. Basic Principles of the Neurodevelopmental Treatment. Medicina. 2005, 42(41): 112-120.

Vickers A, Ohlsson A, Lacy JB, Horsley A. Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2.

WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: The global action report on preterm birth. Edited by: Howson CP, Kinney M, Lawn JE. Geneva, 2012.

Yalaz, K.(2015). Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi (1. Baskı). Pelikan Yayınevi, Ankara.

BÖLÜM 20

KOLOREKTAL KANSERDE PROLİFERASYON İLE UZUN KODLAMAYAN RNA İLİŞKİSİ

Serkan KAPANCIK[1],
Ahmet Ozan KALECİ[2]

1*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas, TÜRKİYE*
2*S ivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sivas, TÜRKİYE*

1. GİRİŞ

Kansere bağlı ölümlere baktığımızda, bu ölümlerin ana nedenlerinden birinin kolorektal kanseri olduğu bilinmektedir. Kolorektal kanser, diğer kanser türleri ile kıyaslandığında, dünya üzerinde en sık olarak görülen üçüncü kanser türüdür. Kanser nedeniyle ölüm oranlarına bakıldığında, kolorektal kanseri maalesef yine üçüncü sırada yer almaktadır (1). Kolorektal kanseri görülme sıklığı erkek bireylerde prostat ve akciğer kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer alırken, kadın bireylerde ise meme ve akciğer kanserlerinden sonra yine görülme sıklığı açısından üçüncü sıradadır (2). Amerika Birleşik Devletleri 'ndeki kolorektal kanseri istatistiklerine bakıldığında 2002 ve 2011 yılları arasında kolorektal kansere bağlı ölümlerin 3 kat artığı görülmektedir. Kolorektal kansere bağlı ölümlerin son yıllardaki bu denli artışı, düzensiz yaşam koşulları ile hastalığın patofizyolojisinin hala tam olarak anlaşılmamış olmasına ve bu nedenle tedavi yöntemlerinin istenilen etkinliğe sahip olamamasına bağlanabilir (3). Bu sebeple, kolorektal kanserin daha etkin bir şekilde tedavi edilebilmesine yönelik farklı tedavi odaklarına ve bu farklı tedavi odaklarına uygun yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kodlamayan RNA 'ların 200 nükleotidden daha büyük olarak sentezlenen sınıfına uzun kodlamayan RNA 'lar (lncRNA) adı verilmektedir. lncRNA 'ların farklı epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzenlenmeler aracılığıyla farklı genlerin ifadelerini artırdıkları ya da azalttıkları bilinmektedir. lncRNA 'lar nörolojik hastalıklardan kalp damar hastalıklarına kadar birçok hastalığın patolojisinden sorumlu tutulmaktadır. lncRNA 'larla ilgili kanser üzerine yapılan çalışmalarda, lncRNA 'ların kanserin ortaya çıkışından sorumlu tutulan birçok gen grubunun ifadelerini düzenlemek aracılığıyla, kanserin oluşmasına da önemli katkıda bulunduğu bildirilmiştir (4-9). lncRNA 'lar, kanser ile ilişkili olarak kromatin yeniden modellenmesinde (10-12), proteinler ile bu proteinlerin oluşturdukları komplekslerin stabilitesinin sağlanabilmesinde (13-19), apoptozdan kaçışta (20-23), kontrolsüz hücre çoğalmasında (19), anjiyogenezin indüklenmesi (24-27), ile metastazın gerçekleştirilmesinde (28-35) önemli rollere sahiplerdir. lncRNA 'lardan bir kısmının kanserdeki rollerinin belirlenmesine rağmen, birçok lncRNA 'nın rolleri halen bilinmemektedir. Bu nedenden dolayı kanserdeki rolleri tam olarak belirlenmemiş olan lncRNA 'ların kanserdeki olası işlevlerinin aydınlatılması, kanser tedavisinde yeni tedavi odaklarının saptanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kolorektal kanserde de, lncRNA 'ların hücre proliferasyonundan, apoptoza, kemoterapik ilaç direnci ile metastaza kadar birçok biyolojik durumda önemli roller oynadığı gösterilmiştir (36). IncRNA SLC9A3-AS1 'in onkojenik etkiye sahip olduğu 2 farklı kanser türünde ortaya konmuştur (37,38). Nazofarenks kanserinde IncRNA SLC9A3-AS1 'ın mikroRNA-486-5p 'yi regüle etmek aracılığıyla E2F6 'nin ekspresyonunu artırarak kanser oluşumuna ne-

den olduğu gösterilmiştir (37). IncRNA SLC9A3-AS1 ile ilgili yapılmış başka bir çalışmada ise, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde IncRNA SLC9A3-AS1 'in onkogenesizi indüklediği ve akciğer kanseri hastalarının prognozununu da kötü yönde etkilediği bildirilmiştir (38). Çalışmamızda, farklı kanser türlerinin oluşumundaki rolü bildirilmiş ve onkojenik etkiye sahip olduğu bilinen IncRNA SLC9A3-AS1 'in kolorektal kanserdeki olası biyolojik rollerinin aydınlatılması amacıyla, proliferasyondaki rolleri araştırıldı. Böylelikle, kolorektal kanserin ortaya çıkışında, IncRNA SLC9A3-AS1 'in olası rolünün tespit edilmesi amaçlandı. IncRNA SLC9A3-AS1 'in kolorektal kanserin patofizyolojisindeki rolü henüz çalışılmadığından dolayı, bu çalışmamız ile elde edilen bulgular, bu alanda daha sonra yapılacak olan farklı çalışmalara kılavuzluk edebilecek ve kolorektal kanserin yeni tedavi odakları için farklı bakış açıları sağlayabilecektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Hücre kültürü için çalışma protolü:

Çalışmamızda, Caco-2 ve HT-29 kolorektal kanser hücre hatları için, % 10 fötal sığır serum (FBS), % 1 penisilin-streptomisin ilave edilmiş RPMI 1640 (%1 oranında L-glutamine'li) besiyeri kullanıldı. Hücreler 37°C 'de, % 95 nem ve % 5 CO2 'li etüvde çoğaltıldı (39).

2.2.lncRNA SLC9A3-AS1 'in ekspresyon analizi ve siRNA aracılığıyla susturulması işlemi:

Caco-2 ve HT-29 kolorektal kanser hücre hatlarında lncRNA SLC9A3-AS1 'in ekspresyon analizi yapıldı. Ekspresyon analizi, SYBR Green RT-PCR Mastermix kullanılarak RT-PCR cihazında gerçekleştirildi. GAPDH geni iç kontrol olarak kullanıldı (40). Verilerin analizi ΔΔCT metodunu kullanan yazılım (https://geneglobe.qiagen.com/us/analyze) aracılığıyla gerçekleştirildi.

Çalışmanın sonraki aşaması olan gen susturma işlemlerine lncRNA SLC9A3-AS1 ekspresyonunun daha yüksek olduğu HT-29 kolorektal kanseri hücre hattı ile devam edildi. lncRNA SLC9A3-AS1 'i susturacak siRNA havuzu (siRNA; 5nmol) ve negatif kontrol siRNA (siRNA; 5nmol) 'sı hazır olarak satın alındı. Gen susturma işlemi aşamasında; 1. siRNA ile gen susturma işlemine tabi tutulmayan kolorektal kanseri hücreleri 2. Negatif kontrol siRNA ile transfekte edilen kolorektal kanseri hücreleri ve 3. lncRNA SLC9A3-AS1 'in susturulması amacıyla dizayn edilen siRNA-SLC9A3-AS1 havuzu ile transfekte edilen kolorektal kanseri hücrelerinin olduğu 3 farklı hücre hattı kullanıldı. siRNA-SLC9A3-AS1 siRNA havuzu ile gen susturma işlemine tabi tutulan HT-29 hücrelerindeki lncRNA SLC9A3-AS1 düzeyi, negatif kontrol siRNA ile transfekte edilen HT-29 hücrelerindeki ve hiçbir işlem görmemiş HT-29 hücrelerindeki lncRNA SLC9A3-AS1 düzeyi ile karşılaştırılarak, yapılan susturma işleminin başarısı ortaya konuldu. İşlem sonunda, negatif kontrol siRNA ile

transfekte edilen HT-29 hücrelerindeki lncRNA SLC9A3-AS1 düzeyi ile hiçbir işlem görmemiş HT-29 hücrelerdeki lncRNA SLC9A3-AS1 düzeyi arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Susturma işlemi için, HT-29 kolorektal kanseri hücreleri 2 'şer ml 'lik besiyerde $2x10^5$ hücre olacak şekilde 6 'lı plakalara ekildi ve 37°C'de, %5 CO^2 ve %95 nemli hava ortamında bir gece inkübe edildi. Pelet halindeki siRNA 'lardan, üretici firmanın verdiği tabloya uygun şekilde siRNA buffer kullanarak 5 μM siRNA stok solüsyonları hazırlandı. Ardından siRNA üreticisi olan firmanın talimatlarına uygun şekilde transfeksiyon çözeltisi kullanılarak HT-29 kolorektal kanser hücrelerine transfeksiyon işlemi gerçekleştirildi (41). Sonrasında, siRNA-SLC9A3-AS1 havuzu veya negatif kontrol siRNA ile transfekte edilmiş hücreler tripsinize edilerek toplandı, bu hücreler RT-PCR ve MTT aracılığıyla proliferasyon tayinlerinde kullanıldı. Gen susturma işleminin başarısının belirlenmesi amacıyla toplanan hücrelerden bir kısmının lizatları hazırlanarak, RT-PCR cihazında lncRNA SLC9A3-AS1 'in ekspresyon analizi yapıldı. Gen susturma işleminin başarılı olduğunun gösterilmesinin ardından bu hücre lizatlarında, proliferasyon ile ilişkili genlerin ekspresyon analizleri yapıldı.

2.3.İnsan onkogenler ve tümör süpresör genler RT² Profiler™ PCR Array kit aracılığıyla proliferasyon ile ilişkili genlerin ekspresyon profillerinin belirlenmesi:

siRNA-SLC9A3-AS1 havuzunun transfekte edildiği hücreler ile negatif kontrol siRNA 'sının transfekte edildiği hücrelerden, kit protokollerine uygun şekilde ilk olarak total RNA (GeneAll Hybrid-R) izole edildi, sonrasında bu total RNA 'dan yine kit protokollerine uygun şekilde cDNA (Thermo Scientific) sentez edildi. Elde edilmiş olan cDNA örneklerinden, İnsan onkogenler ve tümör süpresör genler RT² Profiler™ PCR Array kiti (Metabion) aracılığıyla, proliferasyon ile ilişkili 84 'şer genin ekspresyon profilleri, RT-PCR cihazı ile analiz edildi (40). Proliferasyon ile ilişkili 84 'şer genin ekspresyon düzeyleri belirlendikten sonra, iki hücre tipinde bu genlerin ekspresyon düzeyleri arasındaki farklar belirlendi. Ekspresyon analizi yapılan genlerin listesi şu şekildedir;

•İnsan onkogenler ve tümör süpresör genler RT² Profiler™ PCR Array ekspresyon kiti için,

BAX, BCL2L1 (BCLXL), CASP8 (FLICE), CDK4, ELK1, ETS1, HGF, JAK2, JUNB, JUND, KIT (CD117), KITLG (SCF), MCL1, MET, MOS, MYB, NFKBIA (IκBα, MAD3), NRAS, PIK3CA (p110-alpha), PML, PRKCA, RAF1, RARA, REL, ROS1, RUNX1 (AML1), SRC, STAT3, ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1 (E-Cadherin), CDKN2B (p15INK4b), CDKN3, E2F1, FHIT, FOXD3, HIC1, IGF2R, MEN1, MGMT (AGT), MLH1, NF1, NF2, RASSF1, RUNX3, S100A4, SERPINB5 (maspin), SMAD4 (MADH4), STK11 (LKB1), TP73,

TSC1, VHL, WT1, WWOX, XRCC1, BCR, EGF, ERBB2 (HER-2, NEU), ESR1 (ERα), FOS, HRAS, JUN, KRAS, MDM2, MYC, MYCN, NFKB1, PIK3C2A, RB1, RET, SH3PXD2A, TGFB1, TNF, TP53 (p53), ABL1, CDKN2A (p16INK4a), CTNNB1, E2F1, MEN1, MYB, TGFB1, ZHX2.

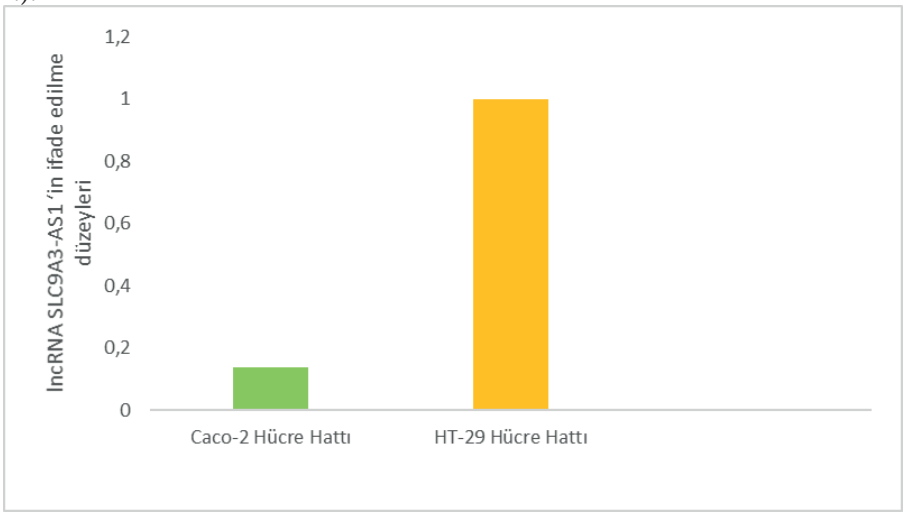
Verilerin analizi ΔΔCT metodunu kullanan yazılım (https://geneglobe.qiagen.com/us/analyze) aracılığıyla gerçekleştirildi.

2.4.Proliferasyon düzeylerinin MTT yöntemi ile belirlenmesi: siRNA-SLC9A3-AS1 havuzunun transfekte edildiği HT-29 hücreleri ile negatif kontrol siRNA 'sının transfekte edildiği HT-29 hücrelerinin 24. saat proliferasyon düzeyi, ayrı ayrı olarak MTT ticari kiti aracılığıyla belirlendi. Bu iki hücre tipi arasındaki proliferasyon düzeyi belirlendikten sonra, birbirleriyle karşılaştırıldı. Proliferasyon düzeyinin tayini için, % 10 FBS, % 1 penisilin-streptomisin ilave edilmiş RPMI 1640 besiyeri içerisindeki hücre süspansiyonlarından (1×10^5 /ml hücre yoğunluğuna sahip), 96 kuyucuklu plakalara 100 µl eklendi. Ve bir gece hücreler inkübasyona bırakıldı. Ardından MTT kitinin protokolüne uygun şekilde hücre canlılık analizi yapıldı (40).

3. BULGULAR

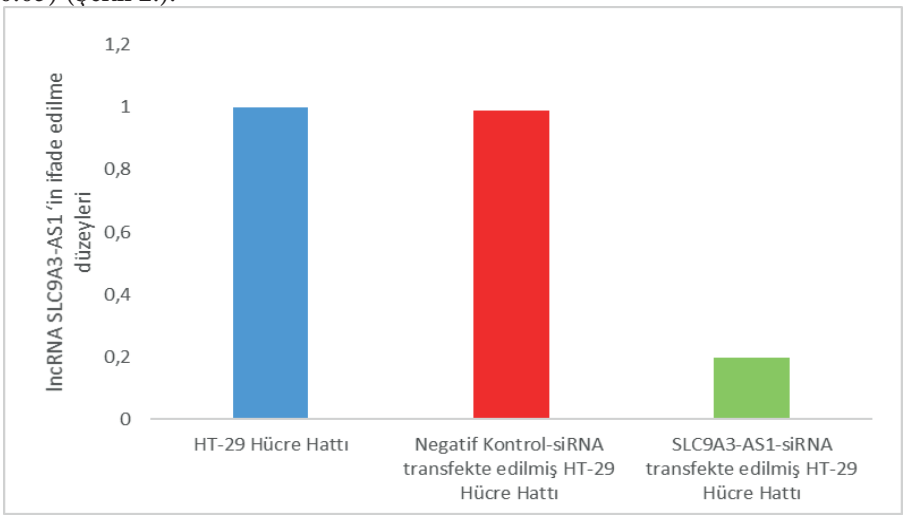
3.1. lncRNA SLC9A3-AS1 'in ekspresyon analizi ve siRNA aracılığıyla susturulması işlemi:

Caco-2 ve HT-29 kolorektal kanseri hücre hatlarındaki lncRNA SLC9A3-AS1 ekspresyonları kıyaslandığında, HT-29 hücre hattındaki lncRNA SLC9A3-AS1 ekspresyonunun 7,26 kat daha yüksek olduğu belirlendi (Şekil 1.).



Şekil 1. *Caco-2 ve HT-29 kolorektal kanseri hücre hatlarındaki lncRNA SLC9A3-AS1 'in ifade edilme düzeyleri*

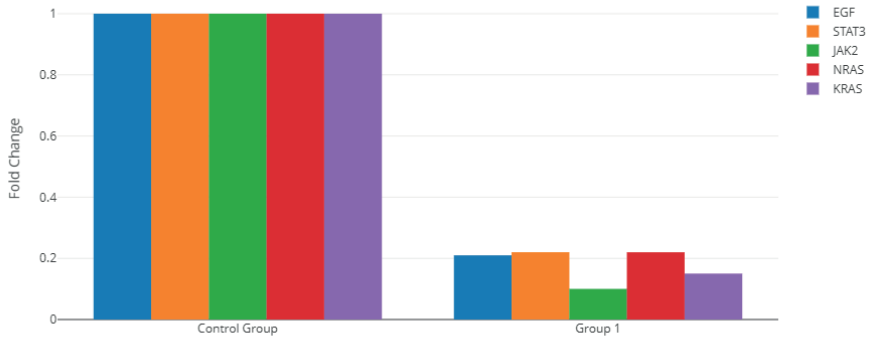
HT-29 hücreleri ile negatif kontrol-siRNA transfekte edilen HT-29 hücre hattı arasındaki lncRNA SLC9A3-AS1 'in ifade düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Negatif kontrol-siRNA transfekte edilen HT-29 hücre hattı ile SLC9A3-AS1-siRNA havuzu transfekte edilen HT-29 hücre hattı arasındaki lncRNA SLC9A3-AS1 'in ifade düzeyleri karşılaştırıldığında, SLC9A3-AS1-siRNA havuzu transfeksiyonunun ardından lncRNA SLC9A3-AS1 'in ifadesinin %80,35 oranında azaldığı, yani susturulduğu belirlendi ($p < 0.05$) (Şekil 2.).



Şekil 2. HT-29 hücre hatlarındaki lncRNA SLC9A3-AS1 'in ifade edilme düzeyleri

3.2. İnsan onkogenler ve tümör süpresör genler RT² Profiler™ PCR Array kit aracılığıyla proliferasyon ile ilişkili genlerin ekspresyon profillerinin belirlenmesi:

HT-29 hücre hatlarında lncRNA SLC9A3-AS1 'in susturulması işleminin başarısının ortaya konulmasının ardından, SLC9A3-AS1-siRNA havuzu transfekte edilen HT-29 kolorektal kanseri hücre hattı ile negatif kontrol-siRNA transfekte edilen HT-29 kolorektal kanseri hücre hatlarından elde edilmiş olan cDNA örneklerinde, onkogenler ve tümör süpresör genler RT² Profiler™ PCR Array kiti aracılığıyla, proliferasyon ile ilişkili genlerin ifade edilme düzeyleri saptanmıştır. Verilerin analizi ΔΔCT metodunu kullanan yazılım (https://geneglobe.qiagen.com/us/analyze) aracılığıyla gerçekleştirildi. Çalışılmış olan bu genlerden proliferasyon ile ilişkili JAK2, KRAS, EGF, STAT3 ve NRAS 'ın ifade edilme düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 3.).



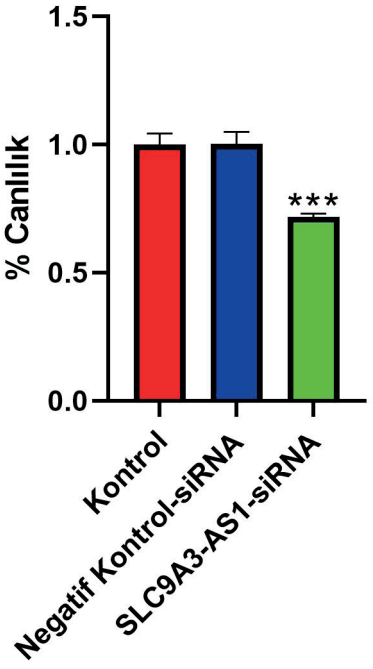
Şekil 3. *HT-29 hücre hatlarında proliferasyon ile ilişkili genlerin ifade edilme düzeyleri (Kontrol grubu=25 nM Negatif kontrol-siRNA transfekte edilmiş HT-29 hücre hattı, Grup 1=25 nM SLC9A3-AS1-siRNA havuzu transfekte edilmiş HT-29 hücre hattı)*

SLC9A3-AS1-siRNA havuzu transfekte edilmiş HT-29 hücre hattı grubu ile kontrol grubu HT-29 hücre hatları, proliferasyon ile ilişkili genlerin ifadesi bakımından kıyaslandığında; SLC9A3-AS1-siRNA havuzu transfekte edilmiş HT-29 hücre hattında, JAK2 ifadesi 9,65 kat, KRAS ifadesi 6,54 kat, EGF ifadesi 4,79 kat, STAT3 ifadesi 4,63 kat ve NRAS ifadesi 4,56 kat anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,05$) (Şekil 3.).

3.3.Proliferasyon düzeylerinin MTT yöntemi ile belirlenmesi:

HT-29 hücre hatlarının proliferasyon düzeyleri MTT yöntemi aracılığıyla belirlenerek, lncRNA SLC9A3-AS1 'in susturulmasının kolorektal kanser hücrelerinin proliferasyon düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. HT-29 hücre hatlarına SLC9A3-AS1-siRNA havuzunun transfekte edilmesinin ardından proliferasyon ile ilişkili genlerin ekspresyonlarında meydana gelen azalışlar, HT-29 kolorektal kanser hücre hatlarının proliferasyonundaki azalmaya aracılık etmiş olabilir.

.



Şekil 4. *HT-29 hücre hatlarının proliferasyon (%canlılık) düzeyleri (***p < 0.001)*

Kontrol grubu ve negatif kontrol-siRNA transfekte edilmiş HT-29 hücre hatları arasında % canlılık açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, SLC9A3-AS1-siRNA havuzu transfekte edilmiş HT-29 hücre hattı ile negatif kontrol-siRNA transfekte edilmiş HT-29 hücre hatlarının % canlılık değerleri kıyaslandığında, SLC9A3-AS1-siRNA havuzu transfekte edilen HT-29 hücre hattı grubundaki hücre canlılığının anlamlı bir şekilde %71,8 'a düştüğü belirlenmiştir.

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, HT-29 kolorektal kanseri hücre hatlarında lncRNA SLC9A3-AS1 'in susturulması işleminin proliferasyon ile ilişkili genlerden JAK2, KRAS, EGF, STAT3 ve NRAS 'ın ifadesinde azalmaya aracılık ederek hücre proliferasyonunun baskılanmasına neden olduğu saptandı.

JAK2 proteinin aracılık ettiği sinyal yolu hem fizyolojik açıdan hemde patofizyolojik açıdan önem taşımaktadır. Bu durum, JAK2 'nin embriyonik gelişim sırasında ve kanserde rollerinin olmasından kaynaklanmaktadır. JAK2 'nin inflamasyonda da rollerinin olması kanser ile pozitif ilişkisini kuvvetlendirmektedir (42). JAK2 ile kanser ve lncRNA 'lar arasındaki ilişkinin ortaya konulması adına yapılan bir çalışmada, lncRNA SNHG6 'nın miR-181 'i regüle etmesi aracılığıyla JAK2 ekspresyonunda artışa neden olduğu ve bu yolla

kanserin oluşumunu indüklediği bildirilmiştir (43). Kolorektal kanserde ise lncRNA ZNF667-AS1 'in artan ifadesinin JAK2 ifadesinin azalmasına aracılık ederek kolorektal kanserde hücre göçünü, metastazı ve hücre proliferasyonunu engellediği saptanmıştır (44). JAK2 'nin, kanser gelişiminde katkısı hücre döngüsü ilerlemesine neden olması, apoptozu engellemesi, hücre farklılaşmasını indüklemesi ile ilişkilidir (42). Kolorektal kanseri hücre hatlarında lncRNA SLC9A3-AS1 'in susturulmasının ardından JAK2 ifadesindeki dramatik orandaki azalma bu hücrelerde apoptozun artışı ile birlikte proliferasyonda azalmaya aracılık ediyor olabilir. Bu nedenle, lncRNA SLC9A3-AS1 'in manipülasyonu aracılığıyla kanser ile pozitif yönde ilişkisi olan JAK2 seviyelerinde azalış meydana gelmesi kolorektal kanserin tedavisine katkı sağlayabilir.

KRAS proteininin birçok kanser türünün ortaya çıkışında önemli rollerinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, kanser hastalığında KRAS sinyal yolunun inhibe edilmesini amaçlayan tedavi stratejileri üzerine çalışılmaktadır ve bu stratejilere uygun kemoterapi ilaçları keşfedilmektedir (45). KRAS mutasyonları kolorektal kanserin oluşumu ve ilerlemesinden de sorumlu tutulmaktadır. Kolorektal kanserde, KRAS mutasyonları EGF reseptörünün inhibisyonuna neden olan kemoterapik yöntemlerin başarısız olmasına da aracılık etmektedir (46). Literatür bilgilerinin ışığında, lncRNA SLC9A3-AS1 'in susturulması aracılığıyla HT-29 kolorektal kanseri hücre hatlarında meydana gelen proliferasyon düzeylerindeki düşüşün nedenlerinden biri de kanser oluşumunda katkısı olduğu düşünülen KRAS protein ekspresyonundaki azalmaya bağlanabilir.

EGF etkisini reseptörü aracılığıyla göstermektedir. Birçok kanser türünde kullanılan ilaçlar EGF reseptörü inhibitörü olarak etki etmektedir. EGF reseptörünün inhibisyonu hücre proliferasyonunda azalmaya neden olarak kanserin tedavisine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle artan EGF düzeyleri, EGF reseptörü aktivitesinde artışa neden olacağı için kanserin patogenezinde rol oynamaktadır (47). STAT3 aktivasyonu kanserli doku ve kanser hücre hatlarında yaygın ortaya çıkan bir durumdur. STAT3 'ün ekspresyon düzeylerinin kolorektal kanserli hastaların tümör dokularında artış gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte, artan STAT3 ifadesinin hastalığın prognozunu kötü yönde etkilediği, düşük yaşam süresi ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (48). Mutasyonlar aracılığıyla NRAS aktivasyonu kemoterapiye dirence aracılık etmektedir. Bu durum hastalığın prognozunu da olumsuz yönde etkilemektedir. NRAS aktivasyonu ortaya çıktığında EGF reseptörünü hedef alan tüm kanser tedavi metotları etkisiz kalmaktadır (49). Özetle, EGF, STAT3 ve NRAS proteinleri kanserin ortaya çıkışına ve ilerleyişine önemli katkı sağlamaktadır (47-49). Bu nedenle, kolorektal kanserinde lncRNA SLC9A3-AS1 'in ifadesinin azaltılması, bu proteinlerin ifadelerini baskılayarak hastalığın tedavisine katkı sağlayabilir. Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen bulgular, kolorektal kanserinde uzun kodlamayan RNA SLC9A3-AS1 'in susturulması

işleminin, hücre proliferasyonunu indükleyen genlerin ifadelerinin baskılanmasına aracılık ederek kolorektal kanserin tedavisine katkı sağlayabileceğine işaret ediyor olabilir.

KAYNAKLAR

1. Haggar, F. A., & Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clinics in colon and rectal surgery, 22(04), 191-197.

2. Hamilton, S. R. (2000). Carcinoma of the colon and rectum. Pathology and genetics of tumours of the digestive system, 103-143.

3. Siegel, R. L., Sahar, L., Portier, K. M., Ward, E. M., & Jemal, A. (2015). Cancer death rates in US congressional districts. CA: a cancer journal for clinicians, 65(5), 339-344.

4. Cabili, M.N., Trapnell, C., Goff, L., Koziol, M., Tazon-Vega, B., Regev, A., et al. 2011. ‘’Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses”, Genes & development, 25, 1915-27.

5. Leung, A., Stapleton, K., Natarajan, R. 2016. ‘’Functional Long Non-coding RNAs in Vascular Smooth Muscle Cells”, Long Non-coding RNAs in Human Disease, 394, 127-41.

6. Zuo, C., Wang, Z., Lu, H., Dai, Z., Liu, X., Cui, L. 2013. ‘’Expression profiling of lncRNAs in C3H10T1/2 mesenchymal stem cells undergoing early osteoblast differentiation”, Mol Med Rep, 8, 463--467.

7. NONCODE. ‘’Statistics”. http://www.noncode.org/analysis.php”, Son erişim tarihi: 4 Ocak 2019.

8. Prensner, J.R., Arul, M.C. 2011. “The emergence of lncRNAs in cancer biology”, Cancer discovery, 1(5), 391-407.

9. Huarte, M. 2015. “The emerging role of lncRNAs in cancer”, Nature medicine, 21(11), 1253.

10. Khalil, A.M., Guttman, M., Huarte, M., et. al. 2009 ‘’Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression”, Proc Natl Acad Sci USA, 106, 11667-11672.

11. Davidovich, C., Cech, T.R. 2007. ‘’The recruitment of chromatin modifiers by long noncoding RNAs: lessons from PRC2”, RNA, 21, 2007-22.

12. Yang, F., Deng, X., Ma, W., et. al. 2015. ‘’The lncRNA Firre anchors the inactive X chromosome to the nucleolus by binding CTCF and maintains H3K27me3 methylation”, Genome Biol, 16, 52.

13. Takayama, K., Horie-Inoue, K., Katayama, S., et. al. 2013. ‘’Androgen-responsive long noncoding RNA CTBP1-AS promotes prostate cancer” EMBO J, 32, 1665-80.

14. Ling, H., Spizzo, R., Atlasi, Y., et.al. 2013. ‘’CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer” Genome Res, 23, 1446-61.

15. Wang, G., Lunardi, A., Zhang, J., et. al. 2013. ‘’Zbtb7a suppresses prostate cancer through repression of a Sox9-dependent pathway for cellular senescence by-

pass and tumor invasion", Nat Genet, 45, 739-46.

16. Li, Y., Wang, Z., Shi, H., et. al. 2015. ''HBXIP and LSD1 Scaffolded by lncRNA hotair mediate transcriptional activation by c-Myc", Cancer Res, 76, 293.

17. Xing, Z., Lin, A., Li, C., et. al. 2014. ''lncRNA directs cooperative epigenetic regulation downstream of chemokine signals" Cell, 159, 1110-25.

18. Zhou, C.C., Yang, F., Yuan. S.X., et. al. 2016. ''Systemic genome screening identified the outcome associated focal loss of long noncoding RNA PRAL in hepatocellular carcinoma", Hepatology, 63, 850-63.

19. Redon, S., Reichenbach, P., Lingner, J. 2010. ''The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase", Nucleic Acids Res, 38, 5797-5806.

20. DeOcesano-Pereira, C., Amaral, M.S., Parreira, K.S., et. al. 2014. ''Long non-coding RNA INXS is a critical mediator of BCL-XS induced apoptosis", Nucleic Acids Res, 42, 8343-55.

21. Mazar, J., Zhao, W., Khalil, A.M., et. al. 2014. ''The functional characterization of long noncoding RNA SPRY4-IT1 in human melanoma cells", Oncotarget, 5, 8959-69.

22. Zhao, H., Zhang, X., Frazao, J.B. 2013. ''Condino-Neto A, Newburger PE. HOX antisense lincRNA HOXA-AS2 is an apoptosis repressor in all trans retinoic acid treated NB4 promyelocytic leukemia cells" J Cell Biochem, 114, 2375-83.

23. Yang, H., Zhong, Y., Xie, H., et. al. 2013. ''Induction of the liver cancer-down-regulated long noncoding RNA uc002mbe.2 mediates trichostatin-induced apoptosis of liver cancer cells", Biochem Pharmacol, 85, 1761-9.

24. Fu, W.M., Lu, Y.F., Hu, B.G., et. al. 2015. ''Long noncoding RNA hotair mediated angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma by direct and indirect signaling pathways" Oncotarget, 7, 4712.

25. Yan, B., Yao, J., Liu, J.Y., et. al. ''lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA", Circ Res, 116, 1143-56.

26. Yuan, S.X., Yang, F., Yang, Y., et. al. 2012. ''Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy", Hepatology, 56, 2231-41.

27. Michalik, K.M., You, X., Manavski, Y., et. al. 2014. ''Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth", Circ Res, 114, 1389-97.

28. Raveh, E., Matouk, I.J., Gilon, M., Hochberg, A. 2015. ''The H19 Long non-coding RNA in cancer initiation, progression and metastasis - a proposed unifying theory", Mol Cancer, 14, 184.

29. Yang, M.H., Hu, Z.Y., Xu, C., et. al. 2015. ''MALAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation/migration/invasion via PRKA kinase anchor protein 9", Biochim Biophys Acta, 1852, 166-74.

30. Arun, G., Diermeier, S., Akerman, M., et. al. 2016. ''Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon Malat1 lncRNA loss", Genes Dev, 30, 34-51.

31. Deng, J., Liang, Y., Liu, C., He, S., Wang, S. 2015. ''The up-regulation of long non-coding RNA AFAP1-AS1 is associated with the poor prognosis of NSCLC patients", Biomed Pharmacother, 75, 8-11.

32. Qiu, M., Xu, Y., Yang, X., et. al. 2014. ''CCAT2 is a lung adenocarcinoma-specific long non-coding RNA and promotes invasion of non-small cell lung cancer", Tumour Biol, 35, 5375-80.

33. Eades, G., Wolfson, B., Zhang, Y., et. al. 2015. ''lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6", Mol Cancer Res, 13, 330-8.

34. Han, Y., Ye, J., Wu, D., et. al. 2014. ''LEIGC long noncoding RNA acts as a tumor suppressor in gastric carcinoma by inhibiting the epithelial-to-mesenchymal transition", BMC Cancer, 14, 932.

35. Yuan, J.H., Yang, F., Wang, F., et. al. 2014. ''A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasionmetastasis cascade in hepatocellular carcinoma", Cancer Cell, 25, 666-81.

36. Xie, X., Tang, B., Xiao, Y. F., Xie, R., Li, B. S., Dong, H., ... & Yang, S. M. (2016). Long non-coding RNAs in colorectal cancer. Oncotarget, 7(5), 5226.

37. Li, J., Li, D., Zhang, X., Li, C., Zhu, F. 2021. ''Long noncoding RNA SLC9A3 AS1 increases E2F6 expression by sponging microRNA 486 5p and thus facilitates the oncogenesis of nasopharyngeal carcinoma", Oncology Reports, 46(2), 1-13.

38. Huang, X., Huang, M., Chen, M., Chen, X. 2022. ''lncRNA SLC9A3-AS1 Promotes Oncogenesis of NSCLC via Sponging microRNA-760 and May Serve as a Prognosis Predictor of NSCLC Patients", Cancer Management and Research, 14, 1087.

39. Qiao, L., Liu, X., Tang, Y., Zhao, Z., Zhang, J., & Liu, H. (2018). Knockdown of long non-coding RNA prostate cancer-associated ncRNA transcript 1 inhibits multidrug resistance and c-Myc-dependent aggressiveness in colorectal cancer Caco-2 and HT-29 cells. Molecular and cellular biochemistry, 441(1), 99-108.

40. Akkaya, B., Kapancık, S., Akkaya, R., & Sarıaydın, N. (2024). Synthesis and Characterization of Magnetic Stearic Acid Modified Sulfated Alginate and Investigation of the Cytotoxicity and Apoptosis in MCF-7 Cell Line. Journal of Polymers and the Environment, 32(12), 6461-6475.

41. Limami, Y., Pinon, A., Leger, D. Y., Mousseau, Y., Cook-Moreau, J., Beneytout, J. L., ... & Simon, A. (2011). HT-29 colorectal cancer cells undergoing apoptosis overexpress COX-2 to delay ursolic acid-induced cell death. Biochimie, 93(4), 749-757.

42. Qian, C. J., Yao, J., & Si, J. M. 2011. Nuclear JAK2: form and function in cancer. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary

Biology, 294(9), 1446-1459.

43. Lai, F., Deng, W., Fu, C., Wu, P., Cao, M., & Tan, S. 2020. Long non-coding RNA SNHG6 increases JAK2 expression by targeting the miR-181 family to promote colorectal cancer cell proliferation. The Journal of Gene Medicine, 22(12), e3262.

44. Zhuang, L., Ding, W., Ding, W., Zhang, Q., Xu, X., & Xi, D. 2021. lncRNA ZNF667-AS1 (NR_036521. 1) inhibits the progression of colorectal cancer via regulating ANK2/JAK2 expression. Journal of cellular physiology, 236(3), 2178-2193.

45. McCormick, F. 2015. KRAS as a therapeutic target. Clinical Cancer Research, 21(8), 1797-1801.

46. Valtorta, E., Misale, S., Sartore-Bianchi, A., Nagtegaal, I. D., Paraf, F., Lauricella, C., ... & Di Nicolantonio, F. 2013. KRAS gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy. International journal of cancer, 133(5), 1259-1265.

47. Bethune, G., Bethune, D., Ridgway, N., & Xu, Z. 2010. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. Journal of thoracic disease, 2(1), 48.

48. Kusaba, T., Nakayama, T., Yamazumi, K., Yakata, Y., Yoshizaki, A., Inoue, K., ... & Sekine, I. 2006. Activation of STAT3 is a marker of poor prognosis in human colorectal cancer. Oncology reports, 15(6), 1445-1451.

49. Schirripa, M., Cremolini, C., Loupakis, F., Morvillo, M., Bergamo, F., Zoratto, F., ... & Falcone, A. 2015. Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. International journal of cancer, 136(1), 83-90.

Teşekkür:

Bu proje, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) Komisyonu Tarafından T-2023-994 Numaralı Temel Araştırma Projesi Olarak Desteklenmiştir. CÜBAP Komisyonu 'na desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

BÖLÜM 21

HEMŞİRELİK HİZMETLERİNDE HASTA GÜVENLİĞİ KONTROLÜ

Sedef ALATAŞ DEMİRTAŞ[1]

1 Öğr. Gör., Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Gümüşhane/Türkiye, sedefdemirtas@gumushane.edu.tr, ORCID 0000-0002-2359-8194

GİRİŞ

Hasta güvenliği, modern sağlık hizmetlerinin temel taşlarından biridir ve sağlık hizmetlerinin sunumunda hayati bir rol oynar (Gökdoğan & Yorgun, 2010). Bu kültür, hasta ve hasta yakınlarının fiziksel ve psikolojik olarak zarar görmesini engellemeyi amaçlar ve tüm sağlık çalışanlarının hasta güvenliğini en ön planda tuttuğu, hatalardan ders çıkarmaya ve sürekli iyileştirmeye açık olduğu bir ortamı ifade eder. Güçlü bir hasta güvenliği kültürünün oluşturulmasında, açık ve dürüst iletişim ortamının sağlanması kritik öneme sahiptir (Ulaş Karaahmetoğlu & Kaş, 2021). Hataların gizlenmesi veya cezalandırılması yerine, şeffaf bir şekilde raporlanması ve analiz edilmesi, benzer hataların gelecekte tekrarlanmasını önleyebilir. Özellikle yoğun teknoloji kullanılan ve çok sayıda değişkenin bulunduğu sağlık bakım kurumlarında, etkili iletişim protokollerinin uygulanması hayati önem taşır (Akıncı, 2024). Örneğin, yoğun bakım gibi kritik birimlerde, sağlık çalışanları arasındaki iletişim eksikliği ciddi hasta güvenliği sorunlarına yol açabilir. Hasta güvenliği kültürünün desteklenmesinde kurum liderlerinin rolü büyüktür (Meydanlıoğlu, 2013). Liderlerin hasta güvenliğine verdikleri önemi eylemleriyle göstermesi ve tüm çalışanları bu konuda aktif rol almaya teşvik etmesi gerekmektedir. Ekip çalışmasının teşvik edilmesi, sağlık hizmetleri ekibinin hasta güvenliğini sağlama konusunda ortak sorumluluk almasını sağlar. Kliniklerde sağlık profesyonellerinin etkili iletişim kurması, bilgileri doğru ve zamanında paylaşması ve liderlerin bu konuda rehberlik etmesi beklenir (Çelikkalp vd., 2016). Hasta güvenliği kültürü statik bir kavram olmayıp, sürekli değerlendirme ve iyileştirme gerektirir (Bulut vd., 2020). Klinik uygulamalar, işlemler, süreçler ve çalışma koşulları düzenli olarak gözden geçirilmeli ve iyileştirilmelidir. Bu, risk yönetimi süreçlerinin uygulanmasını, hasta güvenliği ile ilgili verilerin toplanmasını ve analiz edilmesini ve en iyi uygulamaların benimsenmesini içerir. Örneğin, hasta düşmeleri hastanelerde sık görülen ve önlenebilir bir sorundur. Düşme riskini değerlendirmek için standart protokollerin kullanılması, çevresel tehlikelerin giderilmesi ve hasta ve yakınlarına düşme önleme konusunda eğitim verilmesi, hasta güvenliğini artırmaya yönelik önemli adımlardır. Sağlık kurumları, karmaşık sağlık hizmeti sunum süreçlerini yönetebilmek için kalite yönetim sistemlerine ihtiyaç duyarlar (Eriş vd., 2017). Bu sistemler, hasta güvenliği ile ilgili standartların belirlenmesini, uygulanmasını ve sürekli olarak iyileştirilmesini sağlar. Bilgi güvenliği de hasta güvenliğinin ayrılmaz bir parçasıdır ve hasta bilgilerinin yetkisiz erişime karşı korunmasını gerektirir (Eriş vd., 2017). Hemşirelerin hasta güvenliği konusundaki algıları, bilgi düzeyleri ve tutumları, sundukları bakımın kalitesini ve güvenliğini doğrudan etkiler (Gökdoğan & Yorgun, 2010). Hasta güvenliğine önem veren hemşireler, olası riskleri öngörme ve önleme konusunda daha dikkatli ve proaktif olurlar (Albaghdadi, 2023).

1. Hemşirelerin Tıbbi Hataların Önlenmesindeki Rolü

Sağlık hizmetleri alanında hasta güvenliği, günümüzde küresel ölçekte öncelikli bir mesele oluşturmaktadır. Sağlık hizmetlerinin gittikçe karmaşık bir yapı kazanması, artan ve farklılaşan sağlık ihtiyaçları ve sağlık teknolojisindeki hızlı ilerlemeler, hizmet verenler ve hizmet alanlar açısından riskleri de beraberinde taşımaktadır. Hastane ortamında hasta güvenliği ve hemşire güvenliğine yönelik gerçekleştirilen bir araştırmada, kaza ve riskli olayların hemşireler tarafından oldukça az rapor edildiği ve özel hastanelerde risk yönetimiyle ilgili faaliyetlerin kamu hastanelerine kıyasla daha etkin bir şekilde yürütüldüğü tespit edilmektedir. Hemşirelerin hasta güvenliği konusundaki algıları, bilgi düzeyleri ve tutumları, hastalara sundukları bakımın kalitesini ve güvenliğini doğrudan etkiler (Gökdoğan & Yorgun, 2010). Hasta güvenliğine önem veren hemşireler, olası riskleri öngörme ve önleme konusunda daha dikkatli ve proaktif olurlar (Albaghdadi, 2023).

Tıbbi hatalar, sağlık çalışanları tarafından yapılan ve hasta güvenliğini tehlikeye atan, istenmeyen olaylardır. Bu hatalar, hastalarda yaralanmalara, sakatlıklara, hatta ölümlere yol açabilir. Sağlık hizmetlerinin karmaşık yapısı, yoğun iş yükü, iletişim eksiklikleri, yetersiz eğitim, stres ve yorgunluk gibi faktörler tıbbi hataların oluşumuna katkıda bulunabilir (Kuruutkan, 2014).

En yaygın tıbbi hatalar şunlardır (Gökdoğan & Yorgun, 2010; Çelikkalp vd., 2016):

- **Teknik Hatalar:** Yanlış uygulama, yanlış doz, yanlış ekipman kullanımı gibi hatalardır. Örneğin, bir hastaya yanlış ilaç enjekte etmek, yanlış bölgeye cerrahi müdahalede bulunmak veya yanlış dozda radyasyon uygulamak teknik hatalara örnek olarak verilebilir.

- **Tanı Hataları:** Yanlış teşhis koyma, teşhisin gecikmesi veya teşhisin atlanması gibi hatalardır. Hastanın semptomlarının yanlış yorumlanması, gerekli tetkiklerin yapılmaması veya tetkik sonuçlarının yanlış değerlendirilmesi tanı hatalarına yol açabilir.

- **Korumada Yetersizlik:** Düşmelere, enfeksiyonlara, bası yaralarına veya diğer hastane kaynaklı komplikasyonlara karşı yetersiz önlem alınması gibi hatalardır. Hastanın düşme riskinin değerlendirilmemesi, el hijyenine dikkat edilmemesi, sterilizasyon protokollerinin ihlal edilmesi veya hasta hareketliliğinin yeterince desteklenmemesi korumada yetersizliğe örnek olarak verilebilir.

- **İlaç Dozaj Hataları:** Yanlış ilaç dozajının verilmesi, yanlış ilaç uygulaması veya ilaç alerjilerinin göz ardı edilmesi gibi hatalardır. İlaç reçetelerinin okunaksız olması, ilaçların karıştırılması veya hastaya ait ilaç bilgilerinin eksik veya yanlış olması ilaç dozaj hatalarına neden olabilir.

Hemşirelerin tıbbi hataları önlemede yapabilecekleri bazı önemli katkılar şunlardır (Kapıkıran vd., 2023; Çelikkalp vd., 2016):

• **Hasta Kimliklerini Doğrulama:** Hemşireler, her işlem öncesinde hasta kimliğini doğrulamak ve yanlış hastaya işlem yapılmasını önlemek zorundadırlar.

• **İlaçları Dikkatlice Kontrol Etme:** İlaçları uygulamadan önce, ilaç adını, dozajını, uygulama yolunu ve uygulama zamanını dikkatlice kontrol etmeli ve reçeteyle uyumlu olduğundan emin olmalıdırlar.

• **Enfeksiyon Kontrol Protokollerine Uyma:** El hijyenine dikkat etmek, steril teknikler kullanmak ve hasta izolasyon protokollerine uymak enfeksiyon riskini minimize eder.

• **Düşme Riski Olan Hastaları Değerlendirme ve Önlemler Alma:** Hastanın düşme riskini değerlendirmek, çevresel tehlikeleri ortadan kaldırmak, hasta hareketliliğini desteklemek ve hasta ve yakınlarını düşme önleme konusunda eğitmek düşmeleri önlemeye yardımcı olur.

• **Etkili İletişim Kurma:** Sağlık ekibinin diğer üyeleriyle, hastalarla ve hasta yakınlarıyla açık, net ve zamanında iletişim kurmak, tıbbi hataları önlemede kritik bir faktördür.

• **Hasta Güvenliği Konusunda Sürekli Eğitim:** Hemşireler, hasta güvenliği konusundaki bilgilerini güncel tutmak ve en son uygulamaları öğrenmek için sürekli eğitim almalıdırlar.

2. Cerrahi Kliniklerde ve Ameliyathanelerde Hasta ve Çalışan Güvenliği

Cerrahi klinikler ve ameliyathaneler, hasta ve çalışan güvenliği açısından doğaları gereği yüksek risk taşıyan ortamlardır. Cerrahi girişimlerin, enfeksiyon, kanama ve diğer komplikasyon risklerini beraberinde getirmesi, bu ortamlarda hasta güvenliğinin sağlanmasını ve sağlık kalitesinin yükseltilmesini son derece önemli hale getirir (Savuci, 2024). Benzer şekilde, ameliyathane çalışanları da biyolojik, kimyasal, fiziksel, ergonomik ve psikososyal riskler dahil olmak üzere çeşitli iş sağlığı ve güvenliği tehlikelerine maruz kalırlar (Savcı vd., 2018).

Bu riskleri azaltmak ve hem hasta hem de çalışan güvenliğini artırmak için bir dizi strateji uygulanabilir.

Hasta Güvenliği İçin Alınabilecek Önlemler:

• **Güvenli Cerrahi Kontrol Listeleri:** Cerrahi ekiplerin her işlemden önce belirli güvenlik adımlarını tamamlamasını sağlayan güvenli cerrahi kontrol listeleri (örneğin, Dünya Sağlık Örgütü'nün Güvenli Cerrahi Kontrol Listesi), cerrahi hataların önlenmesinde etkili bir araçtır. Bu listeler, ameliyat öncesi, sı-

rası ve sonrasında dikkat edilmesi gereken kritik noktaları içerir ve ekibin tüm üyelerinin ortak bir anlayışla hareket etmesini sağlar (Sağlık Bakanlığı, 2018).

• **Etkili İletişim:** Cerrahi ekip üyeleri arasındaki açık ve net iletişim, hataların önlenmesinde hayati bir rol oynar. Ameliyat öncesi brifingler, ameliyat sırası net ve anlaşılır talimatlar, ameliyat sonrası detaylı raporlar, iletişim hatalarını minimize etmeye yardımcı olur. Özellikle cerrahi ve dahili branşlarda çalışan sağlık personeli, hastanenin farklı birimleriyle iletişim halinde olduğundan, etkili iletişimin önemi daha da artmaktadır (Öztürk vd., 2012).

• **Enfeksiyon Kontrolü:** Cerrahi kliniklerde enfeksiyon riskini en aza indirmek için sterilizasyon ve dezenfeksiyon protokollerine sıkı bir şekilde uyulması gerekir. Cerrahi aletlerin doğru şekilde sterilize edilmesi, ameliyat ortamının ve personelin hijyenine özen gösterilmesi, enfeksiyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Hastane enfeksiyonlarının hasta sağlığı ve güvenliği için büyük bir tehdit oluşturduğu ve hatta malpraktis olarak kabul edilebildiği unutulmamalıdır (Taşkıngül, 2024).

• **Sürekli Eğitim:** Cerrahi ekiplerin en son hasta güvenliği uygulamaları konusunda güncel kalmalarını sağlamak için sürekli eğitim ve öğretim faaliyetleri düzenlenmelidir. Yeni teknolojiler, güncellenen protokoller ve en iyi uygulamalar hakkında düzenli eğitimler, cerrahi kliniklerde hasta güvenliği kültürünün güçlenmesine katkıda bulunur (Öner, 2024).

Ameliyathane Çalışanlarının İş Sağlığı ve Güvenliği İçin Alınabilecek Önlemler:

Ameliyathane çalışanlarının maruz kaldığı tehlikeler ve bunlara karşı alınabilecek önlemler şunlardır (Savcı vd., 2018; Savuci, 2024):

• **Fiziksel Tehlikeler (Radyasyon, Lazer, Gürültü):** Radyasyon güvenliği protokollerine uyulması, uygun koruyucu ekipman (kurşun önlük, tiroid koruyucu vb.) kullanılması, lazer güvenliği önlemlerinin alınması ve gürültü seviyelerini kontrol altında tutmak için gerekli düzenlemelerin yapılması.

• **Kimyasal Tehlikeler (Anestezik Gazlar, Dezenfektanlar):** Havalandırma sistemlerinin etkin çalışması, uygun kişisel koruyucu ekipman (maske, eldiven vb.) kullanılması ve kimyasal maddelerin güvenli depolanması ve kullanımı.

• **Biyolojik Tehlikeler (Kan ve Vücut Sıvıları):** Evrensel enfeksiyon kontrol önlemlerine (el hijyeni, uygun eldiven ve diğer koruyucu ekipman kullanımı vb.) sıkı bir şekilde uyulması, kesici delici alet güvenliğine dikkat edilmesi ve atık yönetimi protokollerine uyulması.

• **Ergonomik Tehlikeler (Ağır Kaldırma, Tekrarlayan Hareketler):** Ergonomik prensiplere uygun çalışma ortamı düzenlemeleri, uygun kaldırma tekniklerinin eğitimi ve dinlenme aralarının düzenlenmesi.

• **Psikososyal Tehlikeler (Stres, Uzun Çalışma Saatleri):** Destekleyici bir çalışma ortamı oluşturulması, stres yönetimi eğitimleri, uygun dinlenme ve izin sürelerinin sağlanması ve psikolojik destek hizmetlerine erişimin kolaylaştırılması.

3. Hasta Güvenliğinde Risk Yönetimi ve Koruyucu Önlemler (Genel)

Risk yönetimi, sağlık hizmetlerinde hasta güvenliğini sağlamak için hayati bir süreçtir. Bu süreç, potansiyel tehlikeleri belirlemeyi, bu tehlikelerin risklerini değerlendirmeyi ve riskleri en aza indirmek için stratejiler geliştirmeyi içerir. Hastaneler, hasta ve çalışanların sağlığını ve güvenliğini tehdit eden çok çeşitli tehlikelerle doludur (Öner, 2024).

Hasta güvenliğinde kullanılan yaygın koruyucu önlemler, bu riskleri minimize etmeyi ve güvenli bir sağlık hizmeti sunmayı amaçlar (Ulaş Karaahmetoğlu & Kaş, 2021):

• **Hasta Kimlik Doğrulama:** Yanlış hastaya işlem yapılmasını önlemek için her işlem öncesinde hasta kimliğinin doğru bir şekilde doğrulanması gerekir. Hasta bilekliği, isim sorgulama, doğum tarihi kontrolü gibi yöntemlerle hasta kimliği teyit edilebilir.

• **İlaç Güvenliği:** İlaç hatalarını önlemek için ilaçların doğru şekilde reçete edilmesi, dağıtılması ve uygulanması sağlanmalıdır. İlaç adının, dozajının, uygulama yolunun ve uygulama zamanının dikkatlice kontrol edilmesi, ilaç alerjilerinin sorgulanması ve ilaçların doğru hastaya verilmesi ilaç güvenliğinin temel unsurlarıdır.

• **Düşme Önleme:** Hastaların düşme riskini değerlendirmek ve düşmeleri önlemek için önlemler almak, hasta güvenliğinin önemli bir parçasıdır. Düşme riski olan hastaların belirlenmesi, çevresel tehlikelerin ortadan kaldırılması, hasta hareketliliğinin desteklenmesi ve hasta ve yakınlarının düşme önleme konusunda eğitilmesi düşmeleri önlemeye yardımcı olur.

• **Enfeksiyon Kontrolü:** Enfeksiyon riskini en aza indirmek için el hijyeni, izolasyon önlemleri ve sterilizasyon protokollerine sıkı bir şekilde uyulması gerekir.

• **Radyasyon Güvenliği:** Radyasyona maruz kalmayı en aza indirmek için koruyucu önlemler alınmalıdır.

• **Çalışan Eğitimi:** Sağlık çalışanlarının hasta güvenliği protokolleri ve prosedürleri konusunda eğitimli olmasını sağlamak, hasta güvenliği kültürünün yerleşmesi için olmazsa olmazdır.

SONUÇ

Bu çalışma, çalışan ve hasta güvenliği konularını ele alarak sağlık hizmetlerinde hayati öneme sahip bu unsurları incelemektedir. Sağlık sektörü, doğası

gereği çeşitli riskler içerir ve bu riskler hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının sağlığını ve güvenliğini tehdit edebilir. Cerrahi klinikler ve ameliyathaneler, özellikle bu risklerin daha belirgin olduğu ortamlardır.

İş Sağlığı ve Güvenliği (İSG) kavramı, bu makalede vurgulanan önemli noktalardan biridir. Bu kavram, çalışma ortamında çalışanların sağlık ve güvenliğini sağlamak için alınan tüm önlemleri ve uygulamaları kapsar. Hasta güvenliği ise, hastalara zarar vermeden etkili ve kaliteli sağlık hizmeti sunmayı amaçlar. Bu makalede, hasta ve çalışan güvenliği konusunda kullanılabilecek stratejiler ve koruyucu önlemler detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

Eğitim ve öğretim hem hasta hem de çalışan güvenliğinin sağlanmasında kilit rol oynar. Sağlık çalışanlarının, özellikle hemşirelerin, hasta güvenliği protokolleri, risk yönetimi ve koruyucu önlemler konusunda sürekli olarak eğitilmesi, hasta güvenliği kültürünün yerleşmesine ve güvenli sağlık hizmeti sunulmasına katkı sağlar.

Sonuç olarak, bu makale çalışan ve hasta güvenliğinin sağlık hizmetlerindeki önemini vurgulamakta ve bu alanlarda yapılabilecek iyileştirmelere dikkat çekmektedir. İSG uygulamalarının güçlendirilmesi, hasta güvenliği stratejilerinin titizlikle uygulanması ve sağlık çalışanlarının sürekli eğitimi, daha güvenli bir sağlık hizmeti sunmanın ve sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmanın yolunu açacaktır. Sağlık kurumlarının, hasta ve çalışan güvenliğini en üst düzeyde tutmak için sürekli çaba göstermesi ve bu konuda kaynak ayırması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Akıncı, E. (2024). Ameliyathanedeki sağlık çalışanlarının radyasyon hakkındaki korunma bilgisi ve davranışlarının incelenmesi (Yüksek lisans tezi). T.C. Haliç Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, İstanbul.

Albaghdadi, A. A. (2023). Ameliyathanede çalışan hemşirelerin "çalışan güvenliği" ne ilişkin görüşlerinin belirlenmesi (Doktora tezi). T.C. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı.

Bulut, A., Ünal, E., & Şengül, H. (2020). Bir Kamu Hastanesinde İş Sağlığı ve Güvenliği Uygulamalarının Değerlendirilmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 23(1), 1-22.

Çelikkalp, Ü., Varol Saraçoğlu, G., Keloğlu, G., & Bilgiç, Ş. (2016). Hemşirelerin çalışma ortamlarında iş güvenliği uygulamalarını değerlendirmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin, 15(1). doi:10.5455/pmb.1-1456393602

Eriş, H., Havlioğlu, S., & Doni, N. (2017). Kalite sistemi ve bilgi güvenliği sistemlerinin hasta güvenliği üzerine etkisi: bir üniversite hastanesi uygulaması. Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 4(3), 207-215. https://doi.org/10.5455/sad.13-1496908343

Gökdoğan F, Yorgun S. Sağlık Hizmetlerinde Hasta Güvenliği ve Hemşireler. Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences. 2010;13(2):53-9.

Kapıkıran G, Çetin Y, Yayan EH. Relation between Health Quality Perceptions and Patient Safety Cultures of Nurses Working in Surgical Clinics. OTSBD. Mart 2023;8(1):53-58. doi:10.26453/otjhs.1117218

Kurutkan, M. N. (2014). Kanıta Dayalı Uygulamalar Bağlamında Bir Hasta Güvenliği Uygulaması: Care Bundles (Temel Önlem Paketi). Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 1(2), 83-88. https://doi.org/10.3/1000 ventilatör günü, 2009 yılında 8.1/1000

Ayşe Meydanlıoğlu, A. M. (2013). Sağlık Çalışanlarının Sağlığı ve Güvenliği. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(3), 192-199.

Öner, S. (2014). İş sağlığı, iş güvenliği ve sağlık çalışanları (Yüksek lisans tezi). T.C. Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Yönetimi Anabilim Dalı, İstanbul.

Öztürk, H., Babacan, E., & Anahar, E. Ö. (2012). Hastanede Çalışan Sağlık Personelinin İş Güvenliği. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(4), 252-268

Sağlık Bakanlığı. (2018). Çalışan hakları ve güvenliği uygulamaları rehberi. Ankara.

Savcı, C., Şerbetçi, G., & Kılıç, Ü. (2018). Sağlık disiplini öğrencilerinin iş sağlığı ve güvenliği konusunda eğitim alma ve iş kazasına maruz kalma durumu. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi, 5(1), 36-47.

Savuci, Y. (2024). Ameliyathanede çalışan sağlık personelinin iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin algılarının belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). İstinye Üniversitesi, Lisan-

süstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Taşkıngül, A. B. (2024). Bir devlet hastanesi çalışanlarında toksisite ilişkili mesleki maruz kalım farkındalığı değerlendirilmesi (Yüksek lisans tezi). Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara

Ulaş Karaahmetoğlu, G., & Kaş, G. (2021). Ülkemizde Hasta Güvenliği Konusu ile İlgili Yapılan Araştırmaların Bazı Özellikleri. Aydın Sağlık Dergisi, 7(3), 211-224.

BÖLÜM 22

ITPA GENİ C94A VARİANTININ RİBAVİRİNE BAĞLI ANEMİ GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ersin AKGÖLLÜ[1]

1Yazar Unvanı ve Adı Soyadı: Doç. Dr. Ersin AKGÖLLÜ Kurum Bilgisi: Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Patnos MYO Eczacılık Bölümü ORCID: 0000-0003-3636-401X

GİRİŞ

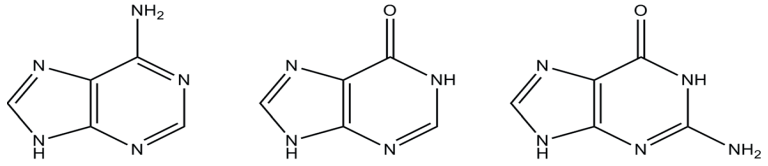
İnozin trifosfat pirofosfataz (ITPaz), (deoksi)nükleozit trifosfatları ((d) NTP'ler) uzaklaştırarak nükleotit havuzlarının sterilize edilmesinde kritik bir role sahiptir (Sakumi et al., 2010). ITPaz bir pirofosfohidrolazdır ve deoksiinozin 5′-trifosfat (dITP) gibi kanonik olmayan pürin (d)NTP'lerini pirofosfat (PPi) açığa çıkararak karşılık gelen nükleozit monofosfata ((d) NMP) dönüştürür (Holmes et al., 1979) (Şekil 1). Non-kanonik pürin (d) NTP'ler hücrelerde kendiliğinden ortaya çıkar. Pürin biyosentez yolunda, adenozin 5′-monofosfat (AMP) ve guanozin 5′-monofosfatın (GMP) öncüsü olan inozin 5′-monofosfatın (IMP) fosforilasyonu hem ITP hem de dITP üretebilir (Galperin et al., 2006). Ayrıca, adenin içeren nükleozitlerin/nükleotitlerin oksidatif deaminasyonu veya guanin içeren nükleozitlerin/nükleotitlerin deaminasyonu, inozin içeren nükleozitlerin/nükleotitlerin oluşumuyla sonuçlanır (Friedberg et al., 1995). Genel olarak, kanıtlar ITPaz ve ortologlarının kanonik olmayan pürin (d)NTP'lerin birikimini önlediğini ve yaşamın üç alanı boyunca korunduğunu ve hatta virüslerde bulunduğunu desteklemektedir (Savchenco et al., 2007; Mibanzibwa et al., 2009). Bakteri, maya ve murin sistemleriyle yapılan araştırmalar, ITPaz eksikliğinin ve/veya polimorfizminin kanonik olmayan pürinlere karşı hassasiyet, mutasyon oranlarında artış, hücre döngüsü ilerlemesinde gecikme, DNA hasarı ve çift sarmal kırıkları gibi kromozomal anormalliklerle sonuçlanabileceğini göstermiştir (Waisertreiger et al., 2010). ITPase tüm yetişkin insan dokularında ifade edilir.

$$d(ITP) + H_2O \xrightarrow{Mg+2} d(IMP) + PPi$$

Şekil 1. *ITPaz reaksiyonu*

Northern blot ve cDNA mikrodizi verilerinden elde edilen sonuçlar, en yüksek ITPAaz ekspresyonunun kalp, karaciğer, tiroid ve timusta olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, fare ITPaz tüm önemli dokularda ifade edilir, ancak en yüksek ekspresyon seviyelerinin testis, beyin ve timusta olduğu bulunmuştur (Behmanesh et al., 2005). Fare modelinde yapılan araştırmalarda, ITPaz enziminin rolünün kardiyak dokularda oldukça belirgin olduğu ortaya konmuştur. ITPazın bloke edildiği farelerde kardiyomiyopati oluşması ITP'nin nükleotid havuzlarında birikmesinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Kardiyomiyopatili toplam kalp RNA'sının nükleotid içeriğinin analizi, kabaca AMP seviyesinin %1'ine eşdeğer olan yüksek IMP seviyelerini ortaya çıkarırken, IMP sağlıklı farelerin toplam RNA örneklerinde tespit edilememiştir (Abolhassani et al., 2010). Benzer şekilde, ITPaz eksikliği olan embriyolardan toplanan DNA'da dIMP seviyelerinde artış gözlenmiştir (Abolhassani et al., 2010). Adenin, guanin ve hipoksantin (hipoksantin, ITP'nin minör bazıdır) arasındaki yapısal benzerlikler, ITP'nin

uygunsuz bir substrat olarak hareket etmesini ve bazı süreçlerde kanonik nükleotidlerin yerini almasına neden olmaktadır (Şekil 2). Bir çalışma, ATP yerine ITP'nin aktomiyozine bağlanmasının kısalma hızını ve kuvvetli geri kazanım oranını azalttığını ve aktivasyon sırasında düzensiz çizgilenmeye yol açtığını göstermiştir (Burton et al., 2005). Bu nedenle, ITP seviyelerindeki bir artış aktomiyozin fonksiyonunu etkileyerek gelişmekte olan kalpte sarkomer yapısının düzensizleşmesine yol açabilir. Kalp nükleik asitlerinde (d)IMP birikiminin DNA lezyonlarının, kusurlu proteinlerin, işlevsel olmayan RNA'ların üretimine ve sağlıklı hücre çoğalmasının azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Memeliler arasında organ gelişimi çok benzer olduğundan, bu gözlemler insanlarla yakından ilişkilidir. ITPazın kalpte kritik role sahip olduğu, kalbin insanlarda en yüksek ITPA seviyesine sahip dört doku arasında yer almasındandır (Wolpert and Tickle., 2005). Herhangi bir organizmadaki herhangi bir hücre için genetik polimorfizmin pürin metabolizmasını modüle edebileceği ve pürin kurtarma yoluna giren hipoksantin, de novo pürin biyosentezinden üretilen IMP veya IMP'nin (d)ITP'ye fosforilasyonu/indirgenmesi miktarını değiştirebileceği düşünülebilir (Voet and Voet, 2008). Bu yolların herhangi birinde, inozinin nükleik asitler ve nükleotid havuzlarından dışlanmasını sağlamak için ITPazın fonksiyonel olarak sağlıklı çalışması son derece önemlidir. ITPaz'daki polimorfizmler DNA hasarına, gen ekspresyonu ve RNA fonksiyonuna müdahaleye ve nükleotid bağlayıcı proteinler için değişen aktivite gibi pleiotropik sonuçlara neden olabilmektedir. Ek olarak, enflamasyon gibi nitrozatif stresi şiddetlendiren koşulların, adenin ve guanin içeren nükleozitlerin ve nükleotidlerin deaminasyonunun artmasına ve bu da artan (d)ITP konsantrasyonları ile sonuçlanır (Dedon et al., 2004). Bu elde edilen sonuçlar, Escherichia coli'de pürin metabolizmasının bozulmasının nükleik asitlere önemli ölçüde (deoksi)inozin katılmasına yol açtığını gösteren çalışmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, ITPA polimorfizmi ile mitokondriyal disfonksiyon arasında bir ilişki bildirilmiştir, bu da nükleotid dengesizliklerinin mitokondriyal fonksiyonu değiştirebileceğini düşündürmektedir (Zamzami et al., 2013). Sonuç olarak, ITPaz hücredeki homeostazın önemli bir koruyucusudur ve büyük olasılıkla genom kararlılığının sürdürebilirliğini sağlayarak kanser oluşumunu, yaşlanmayı ve hastalıkların oluşumunu azalttığı düşünülmektedir.



Şekil 2. *Pürin bazlarının yapısı. Hipoksantin inozinin nükleobazıdır (Burgis, 2016).*

Klinik Olarak İlgili ITPA Varyantları/Mutantları

Son on yılda ITPA varyasyonunun farmakogenetik önemi ortaya konmuştur. İnsanlarda, ITPA geninde en az otuz polimorfizm tanımlanmıştır (Kevelam et al., 2015; Bierau et al., 2007). Bugüne kadar, varyantlardan yedisinin klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda çalışma ITPA durumunun hepatit C ve tiyopürin tedavisinin sonuçlarını etkilediğini göstermiştir (Bakker et al., 2011; D'Avolio et al., 2013). Ayrıca, ITPA mutasyonunun erken infantil ensefalopatiye neden olduğu ve varyasyonun genç yaşta başlayan tüberküloz duyarlılığı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Kevelam et al., 2015; Nakauchi et al., 2016). Bu nedenle, ITPA durumu ile ilgili fenotiplerin spektrumu geniştir ve gelişmiş terapötik sonuçlardan bebek ölümüne kadar uzanmaktadır. 2004 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %5'inin rs1127354 (c.94C> A, p.Pro32Thr) ITPA varyasyonuna sahip olduğu ve en yüksek görülme sıklığının %14-19 ile Asya popülasyonlarında olduğu tahmin edilmiştir. O zamandan beri birkaç polimorfizm daha tanımlanmıştır (Marsh et al., 2004; Pineda-Tenor et al., 2015). Bunlardan bazıları rs7270101, rs863225424, rs13830, c.452G> A (p.Trp151Stop), c.532C > T (p.Arg178Cys) ve c.264-607_295 + 1267del1906 delesyonudur. Son yapılan çalışmalar, popülasyonun yaklaşık üçte birinin azalmış ITPaz aktivitesi ile ilişkili ITPA polimorfizmi taşıyabileceğini göstermektedir (Tomphson et al., 2010). Aslında, homozigot vahşi tip seviyesinin %60 kadarı toplam ITPaz aktivitesi ile sonuçlanan heterozigot varyasyon bile klinik olarak önemli olabilir, ancak patolojik mutasyonlar çok nadirdir (Shipkova et al., 2011). Genotip durumu, ITPaz aktivitesinde değişen derecelerde azalmaya neden olabilir. Birçok çalışma, daha yaygın polimorfizmler olan c.94C> A (p.Pro32Thr) ve c.124 +21A > C için eritrositlerdeki ITPaz aktivitesine odaklanmıştır ve çalışmalar arasındaki sonuçlar iyi bir uyum içindedir (Sumi et al., 2002). Örneğin, Caucasian (beyaz) popülasyonlarında, c.94C> A (p.Pro32Thr) polimorfizmi ITPaz aktivitesinde ciddi azalmaya neden olur ve heterozigot bireyler için ortalama aktivite vahşi tip seviyelerinin yaklaşık %25'i iken homozigot bireyler vahşi tip seviyelerinin %1'inden daha az aktiviteye sahiptir (Shipkova et al., 2006). c.124 + 21A> C varyantı ise ITPaz aktivitesinde daha ılımlı bir azalmaya neden olur ve heterozigot bireyler vahşi tip seviyelerinin yaklaşık %60'ına sahipken homozigot bireyler vahşi tip seviyelerinin yaklaşık %30'una sahiptir. Sonuç olarak, c.94C> A (p.Pro32Thr) ve c.124 + 21A > C varyantlarının heterozigot genotiplerine sahip bireyler ITPaz aktivitesinde ciddi eksikliğine sahiptir ve bu bireyler vahşi tip seviyelerinin yaklaşık %8 aktivitesine sahiptir (Shipkova et al., 2006). Bu verilerin eritrositlerden elde edildiğinin ve gözlemlenen aktivite seviyesinin aynı bireydeki farklı hücre tipleri için farklı olabileceğinin altını çizmek önemlidir.

ITPA Geni c.94C>A (p. Pro32Thr) Varyantının Etkisi

Klinik açıdan önemli olan dört tek nükleotid varyantından/mutantından ikisi protein yapısını etkilemektedir. Bunlar arasında c.94C> A (p. Pro32Thr) varyantı en çok çalışılanıdır. Bu yaygın nokta mutasyonunun ITPA proteinini üç farklı şekilde etkilediği düşünülmektedir: tam boy transkriptin ekspresyonunun azalması, katalitik aktivitenin ve stabilitenin azalmasıdır (Stepchenkova et al., 2009; Arenas et al., 2007). Bu varyasyonun mRNA ekleme olaylarını değiştirdiği gösterilmiştir, öyle ki ekzon 2 ve 3 yanlış eklenmiştir ve muhtemelen işlevsel olmayan bir proteinle sonuçlanan bir olaydır. Bu yanlış birleştirme olayı vahşi tip hücrelerde bir dereceye kadar gerçekleşirken, homozigot varyantlar için yanlış birleştirme seviyesi üç kattan fazla artmaktadır (Arenas et al., 2007).

Ek çalışmalar, 32. pozisyonda prolinin treonin ile yer değiştirmesinin, yaklaşık iki kat daha az katalitik aktiviteye ve daha düşük stabiliteye sahip bir proteinle sonuçlandığını göstermiştir. Polipeptit zincirindeki bu pozisyon, protein-dimer arayüzüne bitişik olan ve enzim katalizine dahil olduğu düşünülen rezidülere yakın bir dış ilmekte bulunur (Stenmark et al., 2007). Bu pozisyondaki prolinin, dış polipeptit zincirinin esnekliğini kısıtlamada bir rolü olduğu düşünülmektedir, bu da çözücünün proteinin içine sızma kabiliyetini azaltır ve katalitik rezidülerin uygun konumunu korumaya yardımcı olur (Simone et al., 2013). Dolayısıyla, bu tek nükleotid polimorfizmi (SNP) kararsız, katalitik olarak riskli bir proteinin zayıf ifadesine neden olur.

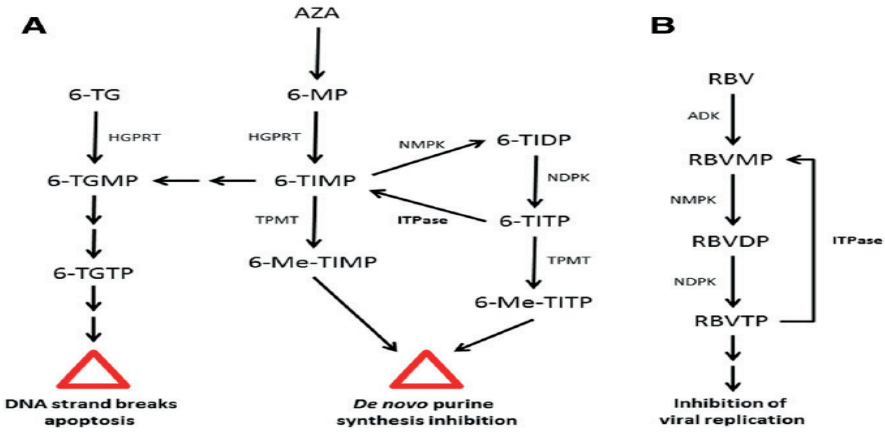
ITPA Varyasyonunun/Mutasyonunun İlaç Metabolizmasındaki Klinik Etkileri

ITPaz'ın tiyopürin ilaçlarının metabolizmasında doğrudan bir rolü olduğu düşünülmektedir. Azatioprin ve 6-merkaptopürin gibi tiyopürinler ön ilaçlardır (prodrug) ve aktif nükleotid formuna dönüşmek üzere ribozilasyon ve fosforilasyona uğramak için enzimatik biyoaktivasyon gerektirir. Aktif formda tiyopurinler, fizyolojik süreçlerde guanozin içeren nükleotidlerin yerini alarak etki gösteren antimetabolitlerdir. Bu nedenle, tiyopürinler DNA ve RNA metabolizması, pürin metabolizması gibi çoklu biyolojik yolları bozabilir ve proapoptotik yolları uyarabilir (Sahasranaman et al., 2008). Bu yoldaki bir ara ürün olan 6-tiyo-inozin 5′-trifosfat (6-TITP), ITP ile neredeyse aynı yapıya sahiptir (Şekil 3). 6-TITP'nin ITPaz için bir substrat olduğu gösterilmiştir (Bierau et al., 2007). Bu sonuç, ilacın kinaz enzimleri tarafından trifosfat formuna fosforilasyon ve ITPaz tarafından monofosfat formuna geri hidroliz gibi boş bir döngüye girebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla nihai sonuç, ITPaz enziminin yolaktaki bir ara maddeyi ve ardından insan hücrelerinde bulunan ilacın aktif formunun miktarını azaltmak için hareket etmesidir. Ribavirin ayrıca bir nükleozit trifosfat oluşturmak üzere hücre içi kinazlar tarafından aktive edilir (Şekil 4) (Deradus et al., 2008). Bu durumda, ribonükleozit trifosfat replikatif RNA'ya bağımlı RNA polimeraz için bir substrat haline gelir ve viral genoma dahil edilir. Viral genoma dahil olmanın kromozomal bozulmaya ve

konakçı için viral yükün azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bugüne kadar ITPase'in ribavirin metabolizmasında doğrudan bir rolü olduğu gösterilmemiştir, ancak genel nükleotid havuzlarını modüle ettiği düşünülmektedir (Bierau et al., 2007).

Şekil 3. *İlgili nükleozid/nükleotid yapılarının karşılaştırılması. Ribavirin, trifosfat formuna biyoaktive edilir; inozin, pürin metabolizmasında bir ara üründür; 6-TIMP (6-tiyo-inozin 5′-monofosfat), tiyopürin biyoaktivasyonunda ara üründür (Bierau et al., 2007).*

Tiyopürin tedavisi yaygındır. Azatioprin veya 6-merkaptopürin gibi tiyopürinler, organ nakli alıcılarına ve inflamatuar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı ve çeşitli kanserler için tedavi gören hastalara yaygın olarak uygulanan immün baskılayıcılardır (Burgis et al., 2016). ITPA varyasyonunu taşıyan hastalar için yaygın yan etkiler arasında döküntü, grip benzeri semptomlar, pankreatit, hayatı tehdit eden miyelosupresyon ve hepatotoksisite yer almaktadır. Toksisite muhtemelen tiyol içeren NTP'lerin artışına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Önemli olarak, tüm ITPA polimorfizmi tiyopürin toksisitesi ile ilişkili değildir. Örneğin, bir grup c.94C> A (p.Pro32Thr) aleli için heterozigotluğun olumsuz ilaç reaksiyonları ile ilişkili olduğunu, ancak c.124 + 21A > C aleli için hem hetero- hem de homozigotluğun ilişkili olmadığını bulmuştur (Marinaki et al., 2004). Tiopurin toksisitesini hafifletmek için alternatif bir yaklaşım, azatioprin veya 6-merkaptopurin yerine 6-tioguanin reçete etmektir. 6-tioguaninin biyoaktivasyonu, bir tio-IMP ara maddesi (6-TIMP) yerine bir tio-GMP ara maddesi (6-TGMP) aracılığıyla ilerler, böylece ITPase reaksiyonu atlanır (Şekil 4a) (Marinaki et al., 2004). 6-tioguanin ile verilen tedavide, 6-merkaptopurin tedavisine direnç gösteren bir crohn hastalığı kohortunda hastalarda başarıyla kullanılmıştır (Dubinsky et al., 2001). Ayrıca, ITPA varyasyonu ile ilaç toksisitesi arasında bir korelasyon bulamayan bazı çalışmalar da vardır ve bu çalışmalar küçük örneklem büyüklüğü, etnik köken, ilaç etkileşimleri ve çalışmalarının retrospektif doğasını eksiklikler olarak tanımlamaktadır (Stocco et al., 2012).



Şekil 4. *İlaç biyoaktivasyonu ve ITPaz ile ilaç metabolizması için yollar. A) Tiyopürin metabolizması. B) Ribavirin metabolizması. AZA: azatioprin; 6-TG, 6-tiyoguanin; 6-MP: 6-merkaptopürin; 6-TIMP, 6-TIDP, 6-TITP: 6-tiyo-inozin 5′-mono-, di- ve tri-fosfat; 6-TGMP, 6-TGTP: 6-tiyo-guanozin 5′-mono- ve tri-fosfat; 6-Me-TIMP, 6-Me-TITP: 6-metiltiyo-inozin 5′-mono- ve tri-fosfat. RBV: ribavirin; RBVMP, RBVDP, RBVTP: ribavirin 5′-mono-, di- ve tri-fosfat; HGPRT: hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz; TPMT: tiyopürin S-metiltransferaz; NMPK, NDPK: nükleozit mono- ve di-fosfat kinaz; ADK: adenozin kinaz (Marinaki et al., 2004).*

ITPA Geni c.94C> A (p.Pro32Thr) Varyantının Hepatit C (HCV) Tedavisine Etkisi

2010 ve takip eden çalışmalarda, c.94C> A (p.Pro32Thr) varyantının kronik hepatit tedavisi gören hastalarda anemi gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (Eskesen et al., 2012; Birerdinc et al., 2012). Dünya çapında hepatit C'den etkilenen 170 milyon insan için pegile interferon alfa ve ribavirinin standart tedavisinin potansiyel yan etkilerinden biri hemolitik anemidir (Lavanchy, 2009). Bir takip çalışmasında, araştırmacılar c.94C> A (p.Pro32Thr) veya c.124 + 21A > C varyasyonlarını taşıyan bireylerin sadece anemi gelişiminin gecikmesi değil, aynı zamanda ribavin dozunun azaltılması ihtiyacının da azaldığını bulmuşlardır. Son zamanlarda, ITPaz aktivitesini ribavirin tedavisi sırasında anemi gelişimi için doğru bir öngörücü olarak kullanmak üzere yöntemler geliştirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, ribavirin içeren hepatit C tedavilerine başlayan hastalar için ITPA lokusunun durumunun veya ITPaz aktivitesinin dikkate alınması gerektiği öne sürülmüştür (Peltenburg et al., 2015; Ampuero et al., 2016). Aslında, kronik hepatit C hastaları için tedavi rejiminin tolere edilebilirliğini en üst düzeye çıkarmada sağlık çalışanlarına tavsiyede bulunmak için ITPA SNP tabanlı bir endeks geliştirilmiştir. ITPA polimorfizminin koruyucu etkisinin mekanizması tartışılsa da nükleotid havuzlarının modülasyonunun bir rol oynaması muhtemel görünmektedir. Ribavirin kaynaklı aneminin eritrosit ATP seviyelerindeki düşüşten kaynaklandığı düşünülmektedir; bu da ATP'ye bağlı oksidatif metabolizmayı

etkilemekte ve hücredeki GTP seviyelerini azaltmaktadır (De Franceschi et al., 2000). Bununla birlikte, ITPaz aktivitesi azalmış bireyler için, hücre içi ITP konsantrasyonlarındaki bir artışın ITP'nin adenilosüksinat sentetaz reaksiyonu için bir kosubstrat olarak GTP'nin yerini aldığı ve böylece ATP biyosentezinin devam etmesine izin verdiği belirlenmiştir. ATP seviyelerindeki artış daha sonra GTP biyosentezinin devam etmesini sağlar. Bu nedenle, artan ITP konsantrasyonu eritrosit nükleotid havuzlarının daha normal bir seviyede kalmasını sağlayarak hemolitik anemi insidansını azaltabilir (Hitomi et al., 2011). Bu hipotezle ilgili bir uyarı, adenilosüksinat sentetaz aktivitesinin eritrositlerde gösterilmemiş olmasıdır. Ribavirinin etki şekli, sonradan viral genoma dahil olan ve replikasyona müdahale eden nükleotid ribavirin 5′-trifosfata (RBV-TP) biyoaktivasyonunu gerektirir. ITPA varyantına sahip bireylerin kırmızı kan hücrelerinde RBV-TP seviyeleri artmıştır (Jimmerson et al., 2016). Daha da önemlisi, hücrelerdeki RBV-TP seviyesi ITPA durumuna karşılık gelmiştir, yani daha düşük ITPaz aktivitesine sahip olduğu tahmin edilen genotipler daha yüksek RBV-TP seviyelerine sahip olmuştur (Jimmerson et al., 2016). Ribavirin, inosindeki 6-pozisyonlu karbonil ile yaklaşık olarak aynı konumda elektronegatif bir oksijene (karbonil) sahiptir (Gall et al., 2013). Birlikte ele alındığında, RBV-TP'nin ITPaz için bir substrat olması muhtemeldir, ancak bu mevcut literatürde doğrudan gösterilmemiştir. Genel olarak, ITPA varyasyonunun ribavirin içeren nükleotidlerin monofosfat/trifosfat oranını değiştireceği görülmektedir. Sonuç olarak, ITPA varyasyonu olan hastalarda anemi başlangıcında gözlenen gecikmenin mekanizmasının monofosfat formunun seviyesinde bir azalma veya ribavirinin trifosfat formunun seviyesinde bir artış içermesi mümkündür. Ayrıca, nükleozid difosfat kinazın rolü de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu enzim eritrositlerde aktiftir ve tersinir ve karışık ping-pong mekanizması esasen herhangi bir NDP'yi karşılık gelen NTP'ye hızlı bir şekilde dönüştürmek için fosforilasyon gücü sağlamasına izin verir (Karner et al., 2010). Bu nedenle, ITPA varyasyonu durumunda, ITP ve RBV-TP seviyelerindeki artışın hücredeki ATP eşdeğerleri havuzuna katkıda bulunması beklenir. ITPA varyasyonu ayrıca hepatit C hastalarında nüks riskinin azalması ve kalıcı virolojik yanıt (SVR) elde edilmesi ile de ilişkilendirilmiştir (Rembeck et al., 2014). Rembeck ve arkadaşları, geleneksel 800 mg günlük ribavirin dozu ve peginterferon-2α alan hastalarda, ITPaz aktivitesinin vahşi tipten %60 veya daha az olmasıyla sonuçlanacağı tahmin edilen ITPA durumuna sahip olanların hem nüks oranının hem de SVR'nin olumlu etkilendiğini bulmuştur. Daha da önemlisi, araştırmacılar SVR'ye ulaşan ve ulaşamayan hastalar arasında hemoglobin düzeylerinde istatistiksel bir fark gözlemlememişlerdir; bu da anemi başlangıcına karşı korunmanın SVR oranının artmasıyla ilişkili olmadığını düşündürmektedir. ITPA varyasyonunu taşıyan hastalar için yazarlar, NTP havuzlarında artan ITP seviyeleri gibi dengesizliklerin yanı sıra azalan GTP seviyelerinin (ribavirin tarafından inosin monofosfat dehidrojenazın inhibisyonu nedeniyle) ITP'nin viral genoma dahil

edilmesinin artmasına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna karşılık, viral RNA'daki artan inozin seviyesi, doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisi yoluyla viral yükün azalmasını tetikleyebilir (Rembeck et al., 2014).

Bu çalışmanın amacı ITPA geni C94A polimorfizminin HCV'li hastalarda RBV-nedenli anemi gelişmesine katkısının olup olmadığını araştırmaktı.

YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi (Ç.Ü) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve hastalardan onam formları alınmıştır. Ç.Ü Balcalı Hastanesine başvuran 179 hepatit C hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; ko-enfeksiyonu olan hastalar (HBV, HIV, HEV), hematolojik hastalığı olanlar ve HCV Genotip 1 haricinde olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. 179 HCV'li hastasının 149'una biyopsi yapıldı ve %60,9 kadınlardan oluşmaktaydı (Tablo 1). 179 HCV'li hastada ITPA gen C94A polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile belirlenmiştir. Karaciğer biyopsisi olan 149 hastanın biyopsi örneklerinden fibrozis dereceleri belirlenmiştir. Hastaların kan değerleri, anemi ve yanıt durumları ile ITPA polimorfizminin genotipleri ile ilişkisi, kullandıkları ilaç-yanıt ilişkisi araştırılmıştır. Fibrozis dereceleri F0-1 ve F3-4 olarak kategorize edilmiştir. Başlangıç değerine göre 4 haftalık tedavi sonu Hb seviyesi <10 g/dL olması veya Hb seviyesindeki ≥3 g/dL azalma olması anemik olarak değerlendirilmiştir.

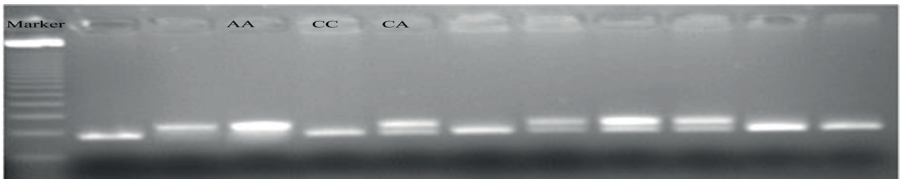
İstatistiksel Analizi

Çalışmanın istatistik analizi SPSS 20 programı (IBM) ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik ya da non-parametrik testler yapılmıştır. Kategorik değişkenler için ki-kare testi yapılmıştır. ITPA polimorfizmin genotipleri ve risk analizi logistik regresyon analizi ile yaş ve cinsiyet düzeltmesi yapılarak analiz edilmiştir. P değerleri <0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

ITPA Geni C94A Polimorfizminin Genotiplendirilmesi

HCV genotip 1 tanılı hastaların kan örneklerinden High Pure PCR Template Preparation İzolasyon Kiti (Roche) ile hastaların genomik DNA'ları elde edildi. Elde edilen DNA'lardan yaklaşık 250 ng kullanılarak spesifik primerler ile konvensiyonel PCR'ı yapıldı. PCR için kullanılan Forward primer:5'-CAGGTCGTTCAGATTCTAGGAGAAAAGT-3' ve Reverse primer:5'-CAAGAAGAGCAAGTGTGGGACAAG-3' şeklinde idi. PCR şartları ise 20 µl PCR karışımı; her iki primerden 0,25 µM, her dNTP'den 0,1 mM, 1x PCR tamponu, 1,5 mM $MgCI_2$ ve 1 U Taq polimeraz ile yaklaşık 250 ng DNA içeriyordu. PCR döngü koşulları: ilk denatürasyon için 10 dakika süreyle 95C° kullanıldı ve ardından 60 saniye süreyle 95C°, 60 saniye süreyle 55C° ve 60 saniye süreyle 72C° olmak üzere 33 döngü ve 10 dakika süreyle 72C°'de son bir uzatma uygulandı. Başarılı PCR amplifikasyonunun

%1,5 agaroz jel elektroforezi ile doğrulanmasından sonra, her PCR ürünü 37C°'de (New England Biolabs Inc., Beverly, MA) 5 ünite XmnI enzimi ile gece boyunca sindirildi ve 0,5 μg/ml etidyum bromür içeren %3 agaroz jel üzerinde elektroforez edilerek UV aydınlatması altında görüntülendi. SNP pozisyonundaki C alelinin varlığı, bir restriksiyon endonükleaz enzimi olarak XmnI tarafından tanınarak sindirime uğradı ve 230 bp ve 26 bplik fragmanlar üretti. A aleline sahip olanlar 256 bplik tek banta sahip olarak görüntülendi. Genotipler CC: 230, 26; CA; 256, 230, 26; AA; 256'lık bantlara sahiplerdi (Resim 1). 26 bplik bantlar jelde görünmemektedir.



Resim 1. Agoroz jel görüntüsünde genotiplerin dağılımı.

BULGULAR

IFN+RBV kullanan yanıtlı 76 (73.1) ile yanıtsız 62 (82.6) hasta arasında anlamlı bir fark bulunamadı. TEL/BOC+RBV kombinasyonu kullanan yanıtlı 12 (11.5) hasta ile yanıtsız 8 (10.7) hasta grubu arasında da bir fark bulunamadı. DAA+RBV kombinasyonu kullanan yanıtlı 16 (15.4) hasta ile yanıtsız 5 (6.7) hasta arasında da anlamlı fark belirlenemedi. Yanıt ilişkisi yönünden ITPA geni CC / CA+AA genotipleri yanıtlı 104 hastanın %82,7 / %17,3 oranında iken yanıtsız 75 hastanın %84 / %16 genotip oranına sahipti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1). HGB (g/dl) seviyeleri yönünden yanıtlı hastaların ortalaması 13.55±2.07 iken yanıtsız hastaların ortalaması 12.59±1.78 idi ve anlamlı bir fark bulundu (P=0.002) (Tablo 1). Anemi geliştiren 78 hastanın %91'i CC genotipine sahip iken anemi geliştirmeyen 101 hastanın % 77.2'si CC genotipine sahipti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0.014) (Tablo 2).

Değişkenler	Yanıtlı, N:104	Yanıtsız, N:75	P değeri
Kadın cinsiyet	%59.6	%62.7	0.68
Yaş	53.7±11.5	61.2±13.1	0.001
BMI (kg/m^2)	28.8±6.4	28.6 ±4.3	0.92
HCV RNA log(IU/ml)	6.28(4.21-7.71)	6.24(2.61-7.16)	0.49
Fibrozis 0-2/3-4	28/53	9/59	0.003
T. kolestrol (mg/dl)	171.5(93-352)	140(70-255)	0.001
AST (U/L)	24(12-158)	53.5(8-275)	0.001
ALT (U/L)	23(9-164)	48(8-192)	0.001
GGT (U/L)	21.5(7-543)	37(10-426)	0.001
HCT (%)	40.19±5.66	37.87±5.63	0.008
HGB (g/dl)	13.55±2.07	12.59±1.78	0.002
PLT (g/dl)	177(40-399)	132(57-333)	0.23
ITPA CC/CA+AA, %	82.7/17.3	84/16	0.82

Tablo 1. *Yanıt Durumlarına Göre Demografik ve Laboratuvar Karakteristikleri*

Değişkenler	CC genotipi	CA/AA genotipi	P değeri
Kadın cinsiyet	%57.7	%76.7	0.06
Yaş	57.5±12.1	56.3±11.6	0.62
HCV RNA log(IU/ml)	6.28(2.61-7.16)	5.98(3.71-6.85)	0.02
Fibrozis 0-2/3-4	31/93	6/19	0.92
T. kolestrol (mg/dl)	159.5(70-327)	158(82-352)	0.84
AST (U/L)	33(14-127)	44(14-158)	0.16
ALT (U/L)	33.5(9-192)	39(8-147)	0.84
GGT (U/L)	26(7-426)	25(9-543)	0.55
HCT (%)	39.6(20.3-52)	39.8(25.5-50.2)	0.61
HGB (g/dl)	13.27±1.98	12.72±2.11	0.19
PLT (g/dl)	177(40-399)	132(57-333)	0.23
Anemi			
Gelişen	71 (%91)	7 (%9)	
Gelişmeyen	78 (%77.2)	23 (%22.8)	**0.014**

Tablo 2. *ITPA Genotiplerine Göre Demografik ve Laboratuvar Karakteristikleri*

P değerleri normal dağılıma sahip olanlar için student-t testi ile sahip olmayanlar Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi yapıldı.

TARTIŞMA

179 HCV hastasının %43,6'sında anemi gelişti (78 hasta). Anemi gelişenler ile anemi gelişmeyen gruplarda kadın cinsiyet baskındı ve anlamlı fark yoktu. Anemi gelişenler ile anemi gelişmeyenler arasında fibrozis derecelerine ve yanıt durumuna göre anlamlı fark bulunamadı. Anemi gelişenlerin AST ve ALT değerleri anemi gelişmeyenlere göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 3). Tedaviye yanıt verenler ile vermeyen gruplarda kadın cinsiyet baskındı fakat anlamlı bir fark yoktu. Yanıt verenlerin yaş ortalaması yanıt vermeyenlere göre daha küçüktü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (53.7 karşı 61.2). Yanıtsızlar daha yüksek fibrozis derecesine sahipti (%86,7, F3-4) ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Yanıtlı ve yanıtsız gruplarda ITPA genotipleri yönünden anlamlı bir fark yoktu. ITPA genotipleri yönünden incelenen demografik ve laboratuvar verileri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Anemi geliştirenlerin %91'i CC genotipine sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı idi (P=0.014). CC genotipine taşıyanlar taşımayanlara göre 2,99 kat daha fazla anemi geliştirme riskine sahipti. Anemi gelişenlerin sadece %9'u CA/AA genotipine sahipti. Normal ITPA enzim aktivitesine sahip CC genotipli bireylerin %91'inde anemi gelişti. ITPA genotipleri ile yanıt durumu ve fibrozis dereceleri arasında ilişki bulunamadı. Yanıt durumu ile anemi gelişmesi ve ilaç grupları arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Yanıt durumları ile fibrozis dereceleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Bu çalışmanın sonucu ITPA geninin C94A varyantının CC genotipi HCV tedavisinde kullanılan Ribavirinin anemiye neden olmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmanın literatürdeki yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir (Peltenburg et al., 2015; Ampuero et al., 2016). AA genotipinin ise koruyucu etkisi olduğu mevcut çalışmada ve diğer çalışmalarda gösterilmiştir (Eskesen et al., 2012; Birerdinc et al., 2012).

Değişkenler	Anemi Gelişen (N:78, %43.6)	Anemi Gelişmeyen, (N:101, %56.4)	P değeri
Kadın cinsiyet	%57.7	%63.4	0.44
Yaş	57.1±13.1	56.48±8.0	0.93
BMI (kg/m^2)	24.1±3.4)	23.8 ±3.7	0.56
HCV RNA log(IU/ml)	6.23(2.61-7.22)	6.28(4.80-7.16)	0.98
Fibrozis 0-2/3-4	15/51	22/61	0.59
Yanıtlı/Yanıtsız	42/36	62/39	0.31
AST (U/L)	38(14-158)	29(14-126)	0.04
ALT (U/L)	42(9-192)	29(8-147)	0.003
T. kolestrol (mg/dl)	155(76-327)	161(70-352)	0.28
GGT (U/L)	27(11-426)	25(7-543)	0.06
HCT (%)	38.47±6.64	39.80±4.96	0.14
HGB (g/dl)	12.99±2.37	13.29±1.74	0.36
PLT (g/dl)	163(57-267)	160(40-399)	0.81

Tablo 3. *Anemi Durumuna Göre Demografik ve Laboratuvar Karakteristikleri*

P değerleri normal dağılıma sahip olanlar için student-t testi ile sahip olmayanlar Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi yapıldı.

SONUÇ

Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışma ITPA geni C94A varyantının CC genotipine sahip olan bireylerin RBV-kaynaklı anemi geliştirmeye yatkın olduklarını belirlemiş ve ilaç kombinasyonları ile Ribavirin başlanılmadan önce ITPA geni C94A polimorfizminin belirlenmesinin tedavi başarısına katkıda bulunabileceğini önermektedir.

KAYNAKLAR

Abolhassani N, Iyama T, et al. NUDT16 and ITPA play a dual protective role in maintaining chromosome stability and cell growth by eliminating dIDP/IDP and dITP/ITP from nucleotide pools in mammals. Nucleic Acids Res. 2010;38:2891–903.

Bakker JA, Lindhout M, Habets DD, et al. The effect of ITPA polymorphisms on the enzyme kinetic properties of human erythrocyte inosine triphosphatase toward its substrates ITP and 6-Thio-ITP. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011;30:839–49.

Behmanesh M, Sakumi K, Tsuchimoto D, et al. Characterization of the structure and expression of mouse Itpa gene and its related sequences in the mouse genome. DNA Res. 2005;12:39–51.

Bierau J, Lindhout M, Bakker JA. Pharmacogenetic significance of inosine triphosphatase. Pharmacogenomics. 2007;8:1221–8.

Birerdinc A, Estep M, Afendy A, et al. Gene expression profiles associated with anaemia and ITPA genotypes in patients with chronic hepatitis C (CH-C). J Viral Hepat. 2012;19: 414–22.

Burgis NE. A disease spectrum for ITPA variation: advances in biochemical and clinical research. Burgis Journal of Biomedical Science 2016; 23:73

Burton K, White H, Sleep J. Kinetics of muscle contraction and actomyosin NTP hydrolysis from rabbit using a series of metal-nucleotide substrates. J Physiol. 2005;563:689–711.

D'Avolio A, De Nicolo A, Cusato J, et al. Association of ITPA polymorphisms rs6051702/rs1127354 instead of rs7270101/rs1127354 as predictor of ribavirin-associated anemia in chronic hepatitis C treated patients. Antiviral Res. 2013;100:114–9.

De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. Hepatology. 2000;31:997–1004.

Dedon PC, Tannenbaum SR. Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation. Arch Biochem Biophys. 2004;423:12–22.

Derudas M, McGuigan C, Brancale A, et al. Application of the phosphoramidate protide approach to the antiviral drug ribavirin. Antivir Res. 2008;78:A55.

Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, et al. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. Inflamm Bowel Dis. 2001;7:181–9.

Eskesen AN, Melum E, Moghaddam A, et al. Genetic variants at the ITPA locus protect against ribavirininduced hemolytic anemia and dose reduction in an HCV G2/G3 cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24:890–6.

Friedberg EC, Walker GC, Siede W. DNA repair and mutagenesis. Washington: American Society for Microbiology; 1995.

Gall AD, Gall A, Moore AC, et al. Analysis of human ITPase nucleobase specificity by

site-directed mutagenesis. Biochimie. 2013;95:1711–21.

Galperin MY, Moroz OV, Wilson KS, Murzin AG. House cleaning, a part of good housekeeping. Mol Microbiol. 2006;59:5–19.

Hitomi Y, Cirulli ET, Fellay J, et al. Inosine triphosphate protects against ribavirin-induced adenosine triphosphate loss by adenylosuccinate synthase function. Gastroenterology. 2011;140:1314–21.

Holmes SL, Turner BM, Hirschhorn K. Human inosine triphosphatase: catalytic properties and population studies. Clin Chim Acta. 1979;97:143–53.

Jimmerson LC, Urban TJ, Truesdale A et al. Variant ITPA phenotypes are associated with increased ribavirin triphosphate levels. J Clin Pharmacol. 2016. http://dx.doi.org/10.1002/jcph.783.

Karner S, Shi S, Fischer C, et al. Determination of 6-thioguanosine diphosphate and triphosphate and nucleoside diphosphate kinase activity in erythrocytes: novel targets for thiopurine therapy? Ther Drug Monit. 2010;32:119–28.

Kevelam SH, Bierau J, Salvarinova R, et al. Recessive ITPA mutations cause an early infantile encephalopathy. Ann Neurol. 2015;78:649–58.

Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver Int. 2009;29 Suppl 1:74–81.

Marinaki AM, Ansari A, Duley JA, et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). Pharmacogenetics. 2004;14:181–7.

Marsh S, King CR, Ahluwalia R, McLeod HL. Distribution of ITPA P32T alleles in multiple world populations. J Hum Genet. 2004;49:579–81.

Mbanzibwa DR, Tian Y, Mukasa SB, Valkonen JP. Cassava brown streak virüs (Potyviridae) encodes a putative Maf/HAM1 pyrophosphatase implicated in reduction of mutations and a P1 proteinase that suppresses RNA silencing but contains no HC-Pro. J Virol. 2009;83:6934–40.

Nakauchi A, Wong JH, Mahasirimongkol S, et al. Identification of ITPA on chromosome 20 as a susceptibility gene for young-onset tuberculosis. Hum Genome Var. 2016;3:15067.

Peltenburg NC, Bakker JA, Vroemen WH, et al. Inosine triphosphate pyrophosphohydrolase activity: more accurate predictor for ribavirin-induced anemia in hepatitis C infected patients than ITPA genotype. Clin Chem Lab Med. 2015;53:2021–9.

Pineda-Tenor D, Garcia-Alvarez M, Jimenez-Sousa MA, et al. Relationship between ITPA polymorphisms and hemolytic anemia in HCV-infected patients after ribavirin-based therapy: a meta-analysis. J Transl Med. 2015;13:320.

Rembeck K, Waldenstrom J, Hellstrand K, et al. Variants of the inosine triphosphate pyrophosphatase gene are associated with reduced relapse risk following treatment for HCV genotype 2/3. Hepatology. 2014;59:2131–9.

Sakumi K, Abolhassani N, Behmanesh M, Iyama T, et al. ITPA protein, an enzyme

that eliminates deaminated pürine nucleoside triphosphates in cells. Mutat Res. 2010;703:43–50.

Savchenko A, Proudfoot M, Skarina T, et al. Molecular basis of the antimutagenic activity of the house-cleaning inosine triphosphate pyrophosphatase RdgB from Escherichia coli. J Mol Biol. 2007;374:1091-103.

Shipkova M, Franz J, Abe M, et al. Association between adverse effects under azathioprine therapy and inosine triphosphate pyrophosphatase activity in patients with chronic inflammatory bowel disease. Ther Drug Monit. 2011;33:321–8.

Shipkova M, Lorenz K, Oellerich M, et al. Measurement of erythrocyte inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPA) activity by HPLC and correlation of ITPA genotype-phenotype in a Caucasian population. Clin Chem. 2006;52:240–7.

Simone PD, Struble LR, Kellezi A, et al. The human ITPA polymorphic variant P32T is destabilized by the unpacking of the hydrophobic core. J Struct Biol. 2013;182:197–208.

Stepchenkova EI, Tarakhovskaya ER, Spitler K, et al. Functional study of the P32T ITPA variant associated with drug sensitivity in humans. J Mol Biol. 2009;392:602–13.

Stocco G, Franca R, Verzegnassi F, et al. Multilocus genotypes of relevance for drug metabolizing enzymes and therapy with thiopurines in patients with acute lymphoblastic leukemia. Front Genet. 2012;3:309.

Sumi S, Marinaki AM, Arenas M, et al. Genetic basis of inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency. Hum Genet. 2002;111:360–7.

Thompson AJ, Fellay J, Patel K, et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. Gastroenterology. 2010;139:1181–9.

Voet DJ, Voet JG. Biochemistry. 3rd ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2008.

Waisertreiger IS, Menezes MR, Randazzo J, Pavlov YI. Elevated levels of DNA strand breaks induced by a base analog in the human cell line with the P32T ITPA variant. J Nucleic Acids. 2010. doi:10.4061/2010/872180.

Wolpert L, Tickle C. Principles of development. 4th ed. USA: Oxford University Press; 2010.

Zamzami MA, Duley JA, Price GR, et al. Inosine triphosphate pyrophosphohydrolase (ITPA) polymorphic sequence variants in adult hematological malignancy patients and possible association with mitochondrial DNA defects. J Hematol Oncol. 2013;6:24.

BÖLÜM 23

BAL VE BİYOLOJİK ETKİLERİ

Nuray TÜRK DENİZ[1]
Aynur ATAMAN KUFACI[2]

1 Öğr. Gör. Sinop Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sinop, Türkiye, ORCID: 0000-0002-5247-975X
2 Öğr. Gör. Sinop Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sinop, Türkiye, ORCID: 0000-0002-3708-0556

Giriş

Türk gıda kodeksi bal tebliğine göre balın tanımı "Bitki nektarlarının, bitkilerin canlı kısımlarının salgılarının veya bitkilerin canlı kısımları üzerinde yaşayan bitki emici böceklerin salgılarının, bal arısı tarafından toplandıktan sonra kendine özgü maddelerle birleştirerek değişikliğe uğrattığı, su içeriğini düşürdüğü ve petekte depolayarak olgunlaştırdığı, doğası gereği kristallenebilen doğal ürünü" şeklindedir.

Bal, bal arıları (Apis mellifera; Apidae Ailesi) tarafından çiçeklerin nektarından yapılır (Dashora, Sodde, Bhagat, Prabhu, & Lobo, 2011). Yaklaşık 5500 yıl önce bal ilk olarak insanlar tarafından kullanılmıştır (Adebolu, 2005). Bal, Yunanlılar, Çinliler, Mısırlılar, Romalılar, Mayalar ve Babilliler gibi eski kültürler tarafından besinsel ve tıbbi değeri nedeniyle kullanılmıştır (Adebolu, 2005; Ashrafi, Mastronikolas, & Wu, 2005).

Arı ürünlerinin kullanımları milattan öncesine dayansa da son yıllarda doğala dönüş akımıyla oldukça ön plana çıkmıştır Sentetik ve yarı sentetik ilaçların yan etkileri sebebiyle insanlar doğal, alternatif ilaç arayışına girmişlerdir (HASPOLAT & ERTUĞRUL). Günümüzde, akut hastalıklardan kronik ve ölümcül hastalıklara kadar çeşitli hastalıklar için tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımına yönelik artan bir ilgi var (Waheed vd., 2019).

Bal, çağlar boyunca geleneksel tıpta önemli bir yer tutmuştur (Rao, Krishnan, Salleh, & Gan, 2016). Geçmişte bala atfedilen sağlık faydalarının çoğu, herhangi bir bilimsel destek olmaksızın sadece gözlemlere veya genellemelere dayanmaktaydı. Ancak son yıllarda, çeşitli hastalıkların tedavisinde doğal ve işlenmemiş balın potansiyel sağlık faydalarını araştıran araştırmalara olan ilgi yeniden artmıştır. Bu araştırmalarla balın kardiyoprotektif, hepatoprotektif, hipoglisemik, antioksidan ve antihipertansif, antibakteriyel, antifungal, antiviral antienflamatuar ve antitümör özellikleri içeren tıbbi etkileri bulgularla gösterilmiştir (Erejuwa, Sulaiman, & Wahab, 2012).

Arılardan elde edilen tamamen doğal ürün olan bal, gıda, kozmetik, ilaç ve endüstride birçok kullanım alanına sahiptir (Bansal, Medhi, & Pandhi, 2005). Besin değeri ve yaygın etkisi nedeniyle bal, hem gençlerin hem de yaşlıların diyetlerinde temel bir madde haline gelmiştir (Bell, 2007). Balın su aktivitesi 0,56 ila 0,62 arasında, pH değeri ise yaklaşık 3,9'dur. Yüksek fruktoz içeriğinin bir sonucu olarak (bal, tablet şekerden %25 daha tatlıdır) bal, binlerce yıldır doğal bir tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır (Babacan & Rand, 2007; Hassapidou, Fotiadou, Maglara, & Papadopoulou, 2006). Ayrıca bal bazlı içecekler de popülerlik kazanmaktadır (Babacan & Rand, 2007). Balın bağışıklık sistemi (Ahmed & Othman, 2013), sindirim sistemi (Abdulrhman, El-Hefnawy, Ali, & El-Goud, 2008), solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi (Ghosh & Playford, 2003) dahil olmak üzere bir dizi sağlık yararına sahip olduğu gösterilmiştir.

Bal çok çeşitli vitaminler, organik asitler, fenolik bileşikler ve serbest amino asitler içerir ve kesin kimyasal bileşimi coğrafi ve botanik kökenlerine bağlıdır. Ancak genel olarak balın yaklaşık %82'si karbonhidrat, %17'si su, %0,7'si mineraller, %0,3'ü protein vb.den oluşur. Yaklaşık iki yüz kimyasal element balın karmaşık bileşimini oluşturur. Potasyum, fosfor, demir, magnezyum, sodyum, manganez, klor, kükürt ve iyot gibi mineraller ve eser elementlerin tümü balda bulunabilir ve bu da balı mükemmel bir gıda yapar. Araştırmacılar bal örneklerinde ağır metaller bulmuşlardır ve arı ürünlerinin çevre kirliliğinin bir göstergesi olarak hizmet edebileceği ve bu çevre kirliliği tespit yaklaşımının hem uygun maliyetli hem de takibi kolay olduğu sonucuna varmışlardır (Nisbet, Güler, Yarım, Cenesiz, & Ardalı, 2013). Balın içerdiği flavonoidler (luteolin, kuersetin, apigenin, galangin vb.), fenolik asitler (kafeik asit, ferulik asit vb.) ve bu kimyasalların türevlerini içeren polifenoller balın estetik ve fonksiyonel niteliklerine katkıda bulunur. Açık renkli bal örneklerinin fenolik bileşen konsantrasyonunun koyu renkli ballardan daha düşük olduğuna dair kanıtlar vardır (Escuredo, Silva, Valentão, Seijo, & Andrade, 2012; Karadal & YILDIRIM, 2012). Bal, glukonik, bütirik, asetik, formik, laktik, süksinik, malik, sitrik ve oksalik asit gibi hayvansal ve bitkisel kaynaklı organik asitler içerdiğinden asidik bir besindir. Titrasyon ile ölçüldüğü üzere ortalama asitlik %0,57'dir ve ortalama pH 3,9'dur (ÖZMEN & ALKIN, 2006).

Ülkemizde, Türk Gıda Kodeksi'nin 2020/7 Bal Tebliği'ne göre balların sağlaması gereken belirli kriterler bulunmaktadır. Bu kriterler balın nem, gluko+fruktoz, sakkaroz, fruktoz/gluktoz, serbest asitlik dercesi, maltoz, suda çözünmeyen madde, elektrik iletkenliği, HMF, prolin, diastaz içeriği gibi özelliklerdir. Bal Tebliği'ne göre balın sahip olması gereken özellikler Tablo 1 de yer almaktadır (Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. Bal Tebliği, 2020).

Tablo 1) *Bal Tebliği'ne göre balın sahip olması gereken özellikler (2020/7)*

	Çiçek Balı	Salgı Balı	Çiçek ve Salgı Balı Karışımı	Fırıncılık Balı
Nem (en fazla)	%20	%20	%20	%23
	%23 Püren (Calluna vulgaris) ve Funda (*Erica spp*) ballarında			%25 Püren ve ve Funda kaynaklı fırıncılık ballarında

Sakkaroz (en fazla)	5g/100g	5g/100g	5g/100g	5g/100g
	10g/100g Yalancı akasya (*Robina pseudoacacia*), Adi yonca (*Medicago sativa*), Menzies Banksia (*Banksia meziesii*), Tatlı yonca (*Hedysarum*), Kırmızı okaliptüs (*Eucalyptus camadulensis*), Meşin ağacı (*Eucryhia fucida*, *Eucyrphia milliganii*) ve Narenciye ballarında			
	15 g/100g Lavanta çiçeği (*Lavandula spp.*), Hodan (*Boraga offtcinalis*) ballarında			
Fruktoz+Glukoz (en az)	100 g'da 60 g	100 g'da 45 g	100 g'da 45 g	-
Fruktoz/Glukoz	0,9 -1,4	1,0-1,4	1,0-1,4	-
	1,0-1,85 Kestane (Castanea sativa)			
	1,2-1,85 Akasya (Robinia pseudoacacia)			
	1,0-1,65 Kekik (Thymus spp.)			
Maltoz (%, fazla)	4	4	4	-
Suda çözünmeyen madde (en fazla)*	0,1g/100g	0,1g/100g	0,1g/100g	0,1g/100g
Serbest asitlik (en fazla)	50 meq/kg	50 meq/kg	50 meq/kg	80 meq/kg

Elektrik iletkenliği	En fazla 0,8 iletkenliği mS/cm Kocayemiş (*Arbutus unedo*}, Funda (*Erica spp.*), Okaliptus {*Eucalyptus comaldulensis*), ıhlamur (*Tilia spp.*), Püren (*Calluna vulgaris*), Okyanus mersini (*Leptospermum*), Çay ağacı (*Melaleuca spp*), ve Pamuk (*Gossypium spp.*)' dan elde edilen ballar hariç	En az 0,8 iletkenliği mS/cm	En fazla 0,8 iletkenliği mS/cm	En fazla 0,8 iletkenliği mS/cm
	En az 0,8 mS/cm Kestane balında		En az 0,8 mS/cm (Kestane balı ve salgı balı Karışımlarında)	
Diastaz sayısı (en az)	8	8	8	-
	3 Narenciye balı gibi yapısında doğal olarak düşük miktarda enzim bulunan ve doğal olarak HMF miktarı 15 mg/kg'dan fazla olmayan balda			
HMF(en fazla)**	40mg/kg	40mg/kg	40mg/kg	-
Prolin miktarı (en az)	300mg/kg	300mg/kg	300mg/kg	180mg/kg
	180mg/kg Kanola, ıhlamur, narenciye, lavanta, okaliptüs ballarında			
	120 mg/kg Biberiye, akasya ballarında			
	500mg/kg, Kestane ballarında			

Bal, Tablo 1'de belirtilen özelliklere ek olarak, doğal olarak bulunan enzimlerini yok edecek veya çoğunlukla etkisiz hale getirecek bir ısıl işleme tabi tutulamaz. Isıl işlem, monosakkaritler ve azotlu kimyasallar arasındaki Maillard reaksiyonunu hızlandırarak, HMF (5-hidroksimetilfurfural) ve akrilamid gibi olumsuz sağlık etkileri olan moleküllerin oluşumuna yol açar. Isıl işlemin işaretlerinden biri hem depolama süresi boyunca hem de ısıl işlem sırasında ortaya çıkan HMF bileşiği miktarındaki artıştır. Balın tazeliği tipik olarak HMF içeriği ile ilişkilidir ve düşük HMF seviyesi bunu gösterir (Gomes, Dias, Moreira, Rodrigues, & Estevinho, 2010; Kahraman, Buyukunal, Vural, & Altunatmaz, 2010).

Bal tipik olarak, arıların nektar için beslendiği yere bağlı olarak "çiçek balı" veya "salgı balı" olarak sınıflandırılır. Çiçek balı, tatlılığını çiçeklerden

toplanan nektardan alır; yaygın türleri arasında ıhlamur, yonca, narenciye, pamuk, kekik ve akasya bulunur. Bitki salgılarından veya bitkilerle beslenen böceklerden elde edilen bala "salgı balı" denir. Çok yaygın olan çam balı, meşe balı, köknar balı ve yaprak balı bu kategoriye örnektir (Karabagias, Badeka, Kontakos, Karabournioti, & Kontominas, 2014; Mutlu, Erbaş, & Tontul, 2017). Çalışmamızda incelediğimiz kestane balı, bal arısının kestaneden hem polen hem nektar hem de salgı toplamasıyla üretilir. Kestane balı, diğer bal türlerine göre daha koyu renkte ve belirgin bir aromaya sahiptir. Genellikle hafif acı bir tada sahip olmasıyla bilinir ve bu özelliği, onu diğer bal türlerinden ayırt eder. Ayrıca, kestane balının antioksidan seviyeleri yüksek olması ve sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Özkök & Bayram, 2021).

Balın kalitesi ve bileşimi, nektarın toplandığı çiçeklerin türüne bağlıdır. Balın polen içeriği, arılar tarafından ziyaret edilen çiçeklerin türüne bağlı olarak değişebilir. Balın polen analizi, balın çiçek kaynakları hakkında bilgi sağlayabilir ve balın coğrafi kökenini belirlemek için kullanılabilir (Rosdi, Selvaraju, Vikram, Thevan, & Arifullah, 2016).Çiçek balları eğer tek çeşit çiçekten köken alıyorsa monofloral bal; karışık çiçeklerden köken alıyorsa multifloral bal olarak adlandırılır. Türk Gıda Kodeksi'nin Bal Tebliği'ne göre monofloral ballar polen içeriğine göre az, normal ve yoğun olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Polen içeriği, yoğun ballarda %70 normal olan ballarda %45(geven, ayçiçeği, püren, funda balları) ve az olan ballarda en az %5 (ıhlamur balı), 10 (kekik, narenciye, biberiye balları), 15(akasya balı) olmalıdır. Buna göre kestane balının da yer aldığı sınıf olan yoğun unifloral bal türlerinin polen içeriği en az %70 olmalıdır (Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. Bal Tebliği, 2020).

Bal rengi, balın botanik ve coğrafi kökenine dair önemli bilgiler sunan bir özelliktir. Balın rengi, beyazdan soluk sarıya, koyu kırmızıya ve hatta siyaha kadar çeşitlilik gösterebilir (González-Miret, Terrab, Hernanz, Fernández-Recamales, & Heredia, 2005). Bu renk çeşitliliği hem nektarın toplandığı çiçek türüne hem de balın işlenme ve depolama koşullarına bağlıdır (Escuredo, Rodríguez-Flores, Rojo-Martínez, & Seijo, 2019). Ayrıca, balın rengi ile içeriğindeki fenolik bileşiklerin varlığı arasında bir ilişki bulunmuştur (ROY & MANDAL, 2019). Çalışmamızda kullandığımız kestane balının rengi, balın coğrafi kökenine ve işlem gördüğü koşullara göre farklılık gösterebilir (Bodó vd., 2021).

Balın Biyolojik Etkileri

Antioksidan etki

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile antioksidan sistemin bu bileşikleri nötralize etme yeteneği arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir durumdur. Artan oksidatif stres, artan ROS üretiminin ve/veya azalan ROS temizleme yeteneğinin bir sonucudur ve doku hasarına yol açar (Pizzino vd., 2017).

Antioksidanlar oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olabilen bileşiklerdir. Bunlar: endojen (indirgenmiş glutatyon ve katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve redüktaz gibi antioksidan enzimler) veya eksojen (A, C ve E vitaminleri gibi antioksidan vitaminler) olabilir. Her iki antioksidan türü de serbest radikalleri temizleyerek veya ayrışmalarını teşvik ederek oluşumlarını(Akgün, 2017; Bogdanov, Jurendic, Sieber, & Gallmann, 2008; Deo, Sharma, & Kumar, 2022; Estevinho, Pereira, Moreira, Dias, & Pereira, 2008; Johnson vd., 2009; Johnston, McBride, Dahiya, Owusu-Apenten, & Nigam, 2018; Mundo vd., 2023; Shamsudin vd., 2019; Deniz vd. 2022) önlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca, reaktif metabolitleri daha az reaktif moleküllere dönüştürebilirler (Pizzino vd., 2017).

Son birkaç on yılda, artan kanıtlar oksidatif stresi kanser, kardiyovasküler hastalık, kronik enflamatuar hastalık, postiskemik organ hasarı, diabetes mellitus ve ksenobiyotik gibi çok sayıda patolojik durumla ilişkilendirmiştir (Pizzino vd., 2017).

Canlı organizmalar, metabolizma sürecinde meydana gelen aşırı reaktif oksijen türlerine karşı oksidatif stresle mücadele etmek için çeşitli antioksidanlar ve enzimler geliştirmiştir. Bu antioksidan mekanizmaları, önemli enzimlerden biri olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi bileşenleri içerir. Bu enzimlerin asıl görevi, oksijenin süperoksit ve hidrojen peroksit gibi zararlı formlarını etkisiz hale getirmektir. Bu şekilde, organizmalar hücrelerindeki reaktif oksijen türlerinin neden olduğu zararı azaltarak sağlıklı bir dengeyi korur. Hücrelerde glutatyon ve vitaminler de dahil olmak üzere hücre homeostazında önemli rolleri olan çok sayıda başka antioksidan da mevcuttur (Pasupuleti vd., 2020).

Doğası gereği balın antioksidan özellikleri vardır. Balın antioksidan konsantrasyonu bir mevsimden diğerine ve bir tür sebze kaynağından diğerine farklılık gösterir (Spilioti vd., 2014). (Dżugan, Tomczyk, Sowa, & Grabek-Lejko, 2018) melissopalinolojik analize alternatif olarak balın botanik kökenini belirlemede antioksidan aktivitenin yararlı bir parametre olabileceği gösterilmiştir.

Flavonoidler, fenolik asitler (benzoik, ferulik, kumarik ve kafeik asit), karotenoidler, tokoferoller, vitaminler (tiamin, riboflavin ve askorbik asit) ve enzimlerin (glikoz oksidaz, katalaz ve peroksidaz) tümü balın antioksidan kapasitesine katkıda bulunur (Khalil vd., 2012).

Literatüre göre genel fenolik madde içeriği arttıkça balın antioksidan gücü de artar (Khalil vd., 2012). Çalışmalar ayrıca koyu renkli balların, artan fenolik içerikleri nedeniyle daha hafif muadillerine göre daha fazla antioksidan niteliklere sahip olduğunu göstermiştir (Ajibola, Chamunorwa, & Erlwanger, 2012; Marshall, Gu, & Schneider, 2015).

Balın pankreas, böbrek ve karaciğerde oksidatif stresi iyileştirdiğini gösteren destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Balın antioksidan etkisinin yalnızca bu dokularla sınırlı kalmayacağı düşünüldüğünde, bağırsak oksidatif stresinin iyileştirilmesi diyabet sırasında bağırsak sağlığını geliştirebilir. Bağırsak oksidatif durumunun besinlerin ve ilaçların biyoyararlanımını etkileyebileceği bilinmektedir. Balın bildirilen antioksidan etkisi göz önüne alındığında, diyabetik sıçanlarda glibenklamid veya metforminin bal ile birlikte uygulanmasının glisemik kontrolü her iki hipoglisemik ilaçtan daha iyi iyileştirmesinin nedenlerinden biri olabilir (Erejuwa vd., 2012).

Oksidatif stres, yaşlanma ve nörodejeneratif bozukluklarda önemli bir rol oynar. Balın antioksidan özellikleri biyolojik olarak dolaşan reaktif oksijen türlerini sönümler ve hücresel antioksidan savunma sistemini geri yüklerken oksidatif strese karşı koyar. Bal takviyesinin, dolayısıyla beyin fonksiyonlarını ve bilişsel yeteneği koruması muhtemeldir (Azman & Zakaria, 2019).

(Ali & Kunugi, 2019) balın oksidatif strese maruz kalan astrositlerin hayatta kalması üzerindeki etkisini incelemişler ve balın antioksidan aktivitesi ile nöroprotektif bir etki gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır.

(Gül & Pehlivan, 2018) Türkiye'den toplanan bal örnekleri arasında ormangülü ve maydanoz balı fenolik bileşikler ve antioksidan aktivite açısından en yüksek olarak öne çıkmıştır. Bununla birlikte, en düşük antioksidan aktivite seviyeleri narenciye balı ve akasya balında görülmüştür.

Anti-Enflamatuvar etki

Enflamasyonun ana tetikleyicileri patojen enfeksiyonları veya travma ve doku yaralanmalarıdır. Dolayısıyla enflamasyon, bu enfeksiyonlardan kaçınmaya ve etkilenen dokuyu onarmaya çalışan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir tepkisidir. Öte yandan, sürekli aktivasyon, ilk tetikleyicilerle ilişkisi olmayan düzensiz bir yanıt da üretebilir. Bu düzensizliğin ana özelliği, kemokinler ve sitokinler gibi bağışıklık hücreleri tarafından inflamatuar aracıların aşırı üretimidir. Sonuç olarak, kanser, astım, diyabet ve ateroskleroz gibi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan vücutta kronik hasarlar gözlenir (Silva vd., 2021).

Enflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, artrit ve tedavi için büyük zorluklar içeren nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik hastalıkların geliştirilmesinde ana anahtar roldür. Enflamasyonla ilişkili hastalıkların önlenmesinde beslenme modülasyonunun oynadığı rolün önemli kanıtları ile, terapötik ve önleyici eylemlerle doğal işlevsel gıdalar arayışına artan bir ilgi var. Farklı fenolik ve flavonoid bileşiklere sahip olan balın, son zamanlarda enflamasyona bağlı kronik hastalıklara karşı biyolojik ve klinik etkilerine yoğun bir ilgi vardır. Özellikle bal polifenollerinin biyoyararlanımı ve bunların gastrointestinal sistem bozuklukları, ödem, kanser, metabolik hastalıklar,

kardiyovasküler hastalıklar ve bağırsak mikrobiyotasında inflamatuar yolları hedeflemedeki rolleri araştırmalara konu olmuştur (Ranneh vd., 2021). Balın antienflamatuvar aktivitesi sayesinde yara yerinde ödem ve eksüdayı azalttığı, hipertrofik skar oluşumunu önlediği veya en aza indirdiği bilinmektedir (Yapucu Güneş & Eşer, 2007). Ayrıca, Tualang balının hayvanlarda antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir. Rao ve diğerleri (2016) tarafından yapılan bir çalışma, Tualang balının kimyasal olarak indüklenmiş yaralanmalara karşı tavşan korneasında geleneksel tedaviye benzer etkiler sağladığını göstermiştir (Rao vd., 2016).

Bal flavinoidler açısından zengin olan doğal bir üründür. Balda bulunan flavonoidler, antioksidan özellikler ve COX, LOX, iNOS gibi proinflamatuar enzimleri ve nitrik oksit, sitokinler dahil proinflamatuar mediatörleri inhibe etme yeteneği göstermiştir. İn vitro anti-enflamatuvar aktivite ile ilgili umut verici çalışmalara rağmen, enflamasyon epizotlarını içeren hastalıklarda balların farklı botanik kaynaklardan sağladığı faydaları doğrulamak için iyi tasarlanmış klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Silva vd., 2021).

Kansere bağlı yorgunluk, baş ve boyun kanseri hastalarının, özellikle kemoradyoterapi görenlerin yaşadığı bir problemdir. Hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde bozabilir. Kansere bağlı yorgunluk, enflamatuar mediatörlerle ilişkilidir. Kemoterapi veya radyoterapi sonrası baş ve boyun kanseri hastalarında yaşam kalitesini iyileştirmek için Tualang balından destek alınabilir (Ramasamy, Binti Mat Lazim, Abdullah, & Singh, 2019).

(Sun, Shi, Zhang, Zhang, & Wang, 2020) yaptıkları çalışmada, kuzeybatı Çin'de yerel bir bal olan aspir balının antioksidan ve antienflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Balın serbest radikalleri etkili bir şekilde temizlediği, nitrik oksit salınımını inhibe ettiği ve enflamasyonla ilgili genlerin ekspresyonlarını azalttığı görülmüştür.

Anti-Mikrobiyal Etki

Bal çeşitli bakteri, mantar ve virüs türlerine karşı çok çeşitli antimikrobiyal aktiviteler gösterir (Rao vd., 2016). Düşük su içeriği (düşük su aktivitesi), yüksek viskozite, asitlik ve H_2O_2 içeriği dahil olmak üzere çeşitli parametreler balın antibakteriyel potansiyelini etkiler. Ek olarak, balın dikkate değer özellikleri olan ve antimikrobiyal etkileriyle ilişkili fitokimyasallar, peptidler, peroksidaz olmayan glikopeptidler ve proteinler dahil olmak üzere çeşitli bileşikler balla ilişkilendirilir ve balın antibakteriyel potansiyelini sağlar (Almasaudi, 2021).

Birçok farklı çiçek kaynağından üretebilen balın antibakteriyel aktivitesi, kökenine ve işlenme sürecine göre değişir. Bal yüksek viskozitesi sayesinde yara yerinin mikroorganizmalar tarafından enfekte olmasını önleyen koruyucu bir bariyer sağlar (Yapucu Güneş & Eşer, 2007).

Balların asitlik ve ozmotik özelliğinin yanı sıra balların yara iyileştirici etkisi hidrojen peroksit ve flavonoidler gibi bileşiklerle de ilişkilidir. Bu ajanlar kronik yara dokusunda bulunan mikroorganizmalara, özellikle *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı etkilidir (Silva vd., 2021).

Doğal olarak balda bulunan ancak düşük pH sebebiyle aktif olmayan glukoz oksidaz enzimi bal seyreltildiğinde aktifleşir ve hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit balın antibakteriyel etkinliğini sağlar. Balın hidrojen peroksit içeriği ile antibakteriyel potansiyeli arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur (Brudzynski, 2006).

Bal, farklı ortamlarda çok sayıda bakteriye karşı antibakteriyel aktivite gösterir. Balın doğal bileşenleri farklı mikroorganizmalara karşı çeşitli aktivitelere sahiptir. Balın antibakteriyel aktivitesi muhtemelen arıların yetiştirildiği meraya, iklim koşullarına ve çiçek nektarının doğal bileşimine bağlıdır (Abd-El Aal, El-Hadidy, El-Mashad, & El-Sebaie, 2007).

(Almasaudi, 2021) balın antibakteriyel etkinliğine çeşitli bileşenler katkıda bulunur: şeker içeriği; polifenol bileşikleri, hidrojen peroksit, 1,2-dikarbonil bileşikleri. Tüm bu elementler nektar kaynağı, arı türü ve depolamaya bağlı olarak farklı konsantrasyonlarda mevcuttur. Bu bileşenler, çoklu ilaç direncine sahip bakteriler dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü olmasına ve bunların antimikrobiyal maddelere karşı direncini modüle etmesine izin vererek sinerjik olarak çalışır. Balın mikroorganizmalara karşı etkinliği ve gücü, botanik kökenine, arının sağlığına, kökenine ve işleme yöntemine bağlı olarak üretilen balın türüne bağlıdır. Bal ile antibiyotiklerin uygulanması daha iyi antimikrobiyal potansiyel sağlamış ve biyofilmlere karşı sinerjik etkiler kaydedilmiştir.

Balın nem ve sıcaklık gibi saklama koşullarının, balın içindeki mikroorganizmaların çoğalmasını ve dolayısıyla balın bozulmasını etkileyebildiği bilinmektedir. Bal, genel olarak mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen antimikrobiyal etkiye sahip olsa da bu genel durumun istisnaları mevcuttur. Bazı özel mikroorganizma türleri, balın antimikrobiyal etkisine rağmen hayatta kalabilir (Snowdon & Cliver, 1996).

Apoptotik etki

Tüm dünyada başlıca ölüm nedenlerinden biri olan kanserin tedavi yöntemlerinden biri kanser hücrelerini apoptoz yoluyla yok etmek için antikanser ilaçların kullanıldığı kemoterapidir (Kunjachan, Rychlik, Storm, & Kiessling, 2013).

Apoptoz, vücudun homeostazı koruduğu veya hücre mekanizmasını kullanarak kanser hücrelerini öldürdüğü programlı bir hücre ölümüdür (Jaganathan vd., 2014).

Veriler, güçlü yara iyileşmesi, antibakteriyel, antienflamatuvar, antifungal, antiviral ve antidiyabetik etkiler sergilediğini bildirmektedir. Aynı zamanda immünomodülatör, östrojenik düzenleyici, antimutajenik, antikanser ve çok sayıda diğer canlılık etkisini korur. Kanıta dayalı araştırma, balın çoklu sinyal yollarının ve moleküler hedeflerin düzenleyici bir yolundan geçtiğini amaçlamaktadır. Bu yol, apoptozda kaspazların indüksiyonu; TNF-a, IL-1 p, IFN-y, IFNGR1 ve p53'ün uyarılması; hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve hücre döngüsü durması; lipoprotein oksidasyonu, IL-1, IL-10, COX-2 ve LOX'lerin inhibisyonu ve diğer çeşitli hedeflerin modülasyonu. İnceleme, yapılan araştırmanın yanı sıra araştırılacak açıklıkların altını çiziyor. Literatür, tek başına veya adjuvan tedavi olarak uygulanan balın, daha ileri deneysel ve klinik araştırmaları garanti eden potansiyel bir doğal antioksidan tıbbi ajan olabileceğini öne sürmektedir (Ahmed vd., 2018).

Kaempferol doğal balın önemli flavonoidlerinden biridir (Eteraf-Oskouei & Najafi, 2021). Song ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, insan renal hücreli karsinomunun büyümesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kaempferol ile muamele edilen renal hücreli karsinom hücre büyümesinin inhibe edildiğini, apoptozun indüklendiğini ve hücre döngüsünün durduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, EGFR/p38 sinyal yollarının aktivitesi kaempferol tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilmiştir (Song vd., 2014).

Morales ve arkadaşları üç İspanyol ham bal örneğinin (biberiye, funda ve heterofloral) insan periferik kan promyelositik lösemi hücre hattındaki antiproliferatif ve apoptotik etkilerini araştırmışlardır. Örneklerin kullanımıyla zamana ve konsantrasyona bağlı apoptoz indüksiyonu rapor etmişlerdir.

Balın antiproliferatif ve apoptotik etkilerini floral orijine ve fenolik içeriğe göre değiştiği gösterilmiştir (Haza & Morales, 2013).

Balın kanser üzerindeki terapötik etkisini derlemişlerdir. Bulgular, balın oksidatif stresi modüle edebilen bir ajan olduğunu ve anti-proliferatif, pro-apoptotik, anti-enflamatuvar, immün modülatör ve anti-metastatik özelliklere sahip olduğunu doğrulamaktadır. (Afrin vd., 2020).

(Kocyigit vd., 2019) yaptıkları çalışmada Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden 14 farklı bal çeşidi toplanmış ve mide kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini test etmek için toplam fenol, flavonoid ve antioksidan içeriklerine ilişkin özellikleri belirlenmiştir. Kolaylık sağlamak için en yüksek fenolik ve antioksidan içeriğe sahip İda Dağları Quercus pyrenaica özü balı ve en düşük fenolik ve antioksidan içerikli Çanakkale multifloral bal olmak üzere 2 bal çeşidi seçilmiş. Bu bal numunelerindeki 11 farklı fenolik bileşiğin seviyeleri belirlenmiştir. Mide kanser hücreleri, 24 saat boyunca bu balların farklı konsantrasyonları ile inkübe edildikten sonra hücre canlılığı, DNA hasarı, apoptoz ve ROS oluşumu belirlendi. İda Dağları Quercus pyrenaica özü balının Çanakkale multifloral balından daha fazla sitotoksik, genotoksik ve apoptotik etkilere sahip

olduğunu bulunmuştur. Bu etkilerin, mevcut yüksek fenolik içerik nedeniyle muhtemelen pro-oksidan aktivitelerle ilişkili olduğunu düşünülmüştür. Bu nedenle, yüksek fenolik bal ile ilgili daha fazla araştırma, kanser terapötiklerinin gelecekteki gelişimine katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır.

(Neamatallah, El-Shitany, Abbas, Ali, & Eid, 2018) Manuka ve talh ballarının koruyucu etkilerini, sisplatin ile uyarılan hepatotoksisite ve nefrotoksisitenin bir sıçan modeli kullanılarak değerlendirmişlerdir. Sonuçlar, her iki balın da karaciğer ve böbrek fonksiyonunun azalmasıyla gösterildiği gibi, sisplatin kaynaklı hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye karşı koruyucu bir etki uyguladığını ortaya koymuştur. Manuka balı ayrıca karaciğerde gözlenen sisplatin kaynaklı histopatolojik değişiklikleri önlemiş ve böbreklerde görülen değişiklikleri azaltmıştır. Talh balı, sisplatin kaynaklı karaciğer histopatolojik değişikliklerini azaltmış ancak sisplatin kaynaklı böbrek histopatolojik değişiklikleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Her iki bal da karaciğerdeki oksidatif stresi azaltmıştır.

Kaynaklar

Abd-El Aal, A. M., El-Hadidy, M. R., El-Mashad, N. B., & El-Sebaie, A. H. (2007). Antimicrobial effect of bee honey in comparison to antibiotics on organisms isolated from infected burns. *Ann Burns Fire Disasters, 20*(2), 83-88.

Abdulrhman, M., El-Hefnawy, M., Ali, R., & El-Goud, A. A. (2008). *Honey and Type 1 Diabetes Mellitus*.

Adebolu, T. T. (2005). Effect of natural honey on local isolates of diarrhea-causing bacteria in southwestern Nigeria. *African Journal of Biotechnology, 4*(10), 1172-1174.

Afrin, S., Haneefa, S. M., Fernandez-Cabezudo, M. J., Giampieri, F., Al-Ramadi, B. K., & Battino, M. (2020). Therapeutic and preventive properties of honey and its bioactive compounds in cancer: an evidence-based review. *Nutr Res Rev, 33*(1), 50-76. doi: 10.1017/s0954422419000192

Ahmed, S., & Othman, N. H. (2013). Honey as a potential natural anticancer agent: A review of its mechanisms. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013*. doi: 10.1155/2013/829070

Ahmed, S., Sulaiman, S. A., Baig, A. A., Ibrahim, M., Liaqat, S., Fatima, S., . . . Othman, N. H. (2018). Honey as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight into Its Molecular Mechanisms of Action. *Oxid Med Cell Longev, 2018*, 8367846. doi: 10.1155/2018/8367846

Ajibola, A., Chamunorwa, J. P., & Erlwanger, K. H. (2012). Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutrition & metabolism, 9*(1), 1-12.

Akgün, N. (2017). Ordu ilinde üretilen kestane balı, akasya balı, orman gülü balı ve yayla ballarının fiziksel ve kimyasal aktiviteleri ile antioksidan özelliklerinin incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.

Ali, A. M., & Kunugi, H. (2019). Bee honey protects astrocytes against oxidative stress: A preliminary in vitro investigation. *Neuropsychopharmacol Rep, 39*(4), 312-314. doi: 10.1002/npr2.12079

Almasaudi, S. (2021). The antibacterial activities of honey. *Saudi J Biol Sci, 28*(4), 2188-2196. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.017

Ashrafi, S., Mastronikolas, S., & Wu, C. D. (2005). Use of Honey in Treatment of Aphthous Ulcers IADR/AADR/CADR 83rd General Session, 9-12.

Azman, K. F., & Zakaria, R. (2019). Honey as an antioxidant therapy to reduce cognitive ageing. *Iran J Basic Med Sci, 22*(12), 1368-1377. doi: 10.22038/ijbms.2019.14027

Babacan, S., & Rand, A. G. (2007). Characterization of honey amylase. *Journal of Food Science, 72*(1), C050-C055. doi: 10.1111/j.1750-3841.2006.00215.x

Bansal, V., Medhi, B., & Pandhi, P. (2005). Honey - A remedy rediscovered and its therapeutic utility. *Kathmandu University Medical Journal, 3 no. 3*(11), 305-309.

Bell, S. G. (2007). The therapeutic use of honey. *Neonatal network : NN, 26*(4), 247-251.

doi: 10.1891/0730-0832.26.4.247

Bodó, A., Radványi, L., Kőszegi, T., Csepregi, R., Nagy, D. U., Farkas, Á., & Kocsis, M. (2021). Quality Evaluation of Light-and Dark-Colored Hungarian Honeys, Focusing on Botanical Origin, Antioxidant Capacity and Mineral Content. *Molecules, 26*(9), 2825.

Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., & Gallmann, P. (2008). Honey for Nutrition and Health: A Review. *Journal of the American College of Nutrition, 27*(6), 677-689. doi: 10.1080/07315724.2008.10719745

Brudzynski, K. (2006). Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys. *Canadian Journal of Microbiology, 52*(12), 1228-1237. doi: 10.1139/w06-086

Dashora, N., Sodde, V., Bhagat, J., Prabhu, K. S., & Lobo, R. (2011). Antitumor activity of Dendrophthoe falcate against ehrlich ascites carcinoma in swiss albino mice. *Pharm. Crops, 2*, 1-7.

Deniz, F., Ertekin, K., & Ulucan, U. (2022). Quantification of airborne concentrations of micro-scale and submicron phosphors in the manufacturing environment by spectrofluorometric method. *Chemical Papers*, *76*(12), 7633-7646.

Deo, S. V. S., Sharma, J., & Kumar, S. (2022). GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Annals of Surgical Oncology*. doi: 10.1245/s10434-022-12151-6

Dżugan, M., Tomczyk, M., Sowa, P., & Grabek-Lejko, D. (2018). Antioxidant Activity as Biomarker of Honey Variety. *Molecules, 23*(8). doi: 10.3390/molecules23082069

Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Wahab, M. S. A. (2012). Honey - A Novel Antidiabetic Agent. *International Journal of Biological Sciences, 8*(6), 913-934. doi: 10.7150/ijbs.3697

Escuredo, O., Rodríguez-Flores, M. S., Rojo-Martínez, S., & Seijo, M. C. (2019). Contribution to the chromatic characterization of unifloral honeys from Galicia (NW Spain). *Foods, 8*(7), 233.

Escuredo, O., Silva, L. R., Valentão, P., Seijo, M. C., & Andrade, P. B. (2012). Assessing Rubus honey value: Pollen and phenolic compounds content and antibacterial capacity. *Food Chemistry, 130*(3), 671-678.

Estevinho, L. M., Pereira, A. I., Moreira, L. M., Dias, L., & Pereira, E. (2008). Antioxidant and Antimicrobial Effects of Phenolic Compounds Extracts of Northeast Portugal Honey. *Food and Chemical Toxicology*. doi: 10.1016/j.fct.2008.09.062

Eteraf-Oskouei, T., & Najafi, M. (2021). Uses of Natural Honey in Cancer: An Updated Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. doi: 10.34172/apb.2022.026

Ghosh, S., & Playford, R. J. (2003). Bioactive natural compounds for the treatment of gastrointestinal disorders. *Clinical Science, 104*(6), 547-556. doi: 10.1042/CS20030067

Gomes, S., Dias, L. G., Moreira, L. L., Rodrigues, P., & Estevinho, L. (2010). Physico-

chemical, microbiological and antimicrobial properties of commercial honeys from Portugal. *Food and Chemical Toxicology, 48*(2), 544-548.

González-Miret, M. L., Terrab, A., Hernanz, D., Fernández-Recamales, M. Á., & Heredia, F. J. (2005). Multivariate correlation between color and mineral composition of honeys and by their botanical origin. *Journal of agricultural and food chemistry, 53*(7), 2574-2580.

Gül, A., & Pehlivan, T. (2018). Antioxidant activities of some monofloral honey types produced across Turkey. *Saudi J Biol Sci, 25*(6), 1056-1065. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.02.011

HASPOLAT, Y. K., & ERTUĞRUL, S. TAMAMLAYICI VE GELENEKSEL TIP.

Hassapidou, M., Fotiadou, E., Maglara, E., & Papadopoulou, S. K. (2006). Energy intake, diet composition, energy expenditure, and body fatness of adolescents in Northern Greece. *Obesity, 14*(5), 855-862. doi: 10.1038/oby.2006.99

Haza, A., & Morales, P. (2013). Antiproliferative and apoptotic effects of spanish honeys. *Pharmacognosy Magazine, 9*(35), 231. doi: 10.4103/0973-1296.113276

Jaganathan, S., Balaji, A., Vellayappan, M., Asokan, M., Subramanian, A., John, A., . . . Marvibaigi, M. (2014). A Review on Antiproliferative and Apoptotic Activities of Natural Honey. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 15*(1), 48-56. doi: 10.2174/18715206146666140722084747

Johnson, R. K., Appel, L. J., Brands, M. W., Howard, B. V., LeFevre, M. L., Lustig, R. H., . . . Wylie-Rosett, J. (2009). Dietary Sugars Intake and Cardiovascular Health. *Circulation*. doi: 10.1161/circulationaha.109.192627

Johnston, M. L., McBride, M., Dahiya, D., Owusu-Apenten, R., & Nigam, P. S. N. (2018). Antibacterial Activity of Manuka Honey and Its Components: An Overview. *Aims Microbiology*. doi: 10.3934/microbiol.2018.4.655

Kahraman, T., Buyukunal, S. K., Vural, A., & Altunatmaz, S. S. (2010). Physico-chemical properties in honey from different regions of Turkey. *Food Chemistry, 123*(1), 41-44.

Karabagias, I. K., Badeka, A. V., Kontakos, S., Karabournioti, S., & Kontominas, M. G. (2014). Botanical discrimination of Greek unifloral honeys with physico-chemical and chemometric analyses. *Food Chemistry, 165*, 181-190.

Karadal, F., & YILDIRIM, Y. (2012). Balın kalite nitelikleri, beslenme ve sağlık açısından önemi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 9*(3).

Khalil, M., Moniruzzaman, M., Boukraâ, L., Benhanifia, M., Islam, M., Sulaiman, S. A., & Gan, S. H. (2012). Physicochemical and antioxidant properties of Algerian honey. *Molecules, 17*(9), 11199-11215.

Kocyigit, A., Aydogdu, G., Balkan, E., Yenigun, V. B., Guler, E. M., Bulut, H., . . . Atayoglu, A. T. (2019). Quercus pyrenaica Honeydew Honey With High Phenolic Contents Cause DNA Damage, Apoptosis, and Cell Death Through Generation of Reactive Oxygen Species in Gastric Adenocarcinoma Cells. *Integr Cancer Ther, 18*, 1534735419876334. doi: 10.1177/1534735419876334

Kunjachan, S., Rychlik, B., Storm, G., & Kiessling, F. (2013). Multidrug Resistance: Physiological Principles and Nanomedical Solutions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.018

Marshall, S., Gu, L., & Schneider, K. (2015). Health benefits and medicinal value of honey. *Food Science and Human Nutrition. FSHN15-04*.

Mundo, M. A., Xiong, Z. R., Galasong, Y., Manns, D. C., Seeley, T. D., Vegdahl, A. C., & Worobo, R. W. (2023). Diversity, Antimicrobial Production, and Seasonal Variation of Honey Bee Microbiota Isolated From the Honey Stomachs of the Domestic Honey Bee, Apis Mellifera. *Frontiers in Sustainable Food Systems*. doi: 10.3389/fsufs.2022.931363

Mutlu, C., Erbaş, M., & Tontul, S. A. (2017). Bal ve diğer arı ürünlerinin bazı özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Akademik Gıda, 15*(1), 75-83.

Neamatallah, T., El-Shitany, N. A., Abbas, A. T., Ali, S. S., & Eid, B. G. (2018). Honey protects against cisplatin-induced hepatic and renal toxicity through inhibition of NF-κB-mediated COX-2 expression and the oxidative stress dependent BAX/Bcl-2/caspase-3 apoptotic pathway. *Food Funct, 9*(7), 3743-3754. doi: 10.1039/c8fo00653a

Nisbet, C., Güler, A., Yarım, G. F., Cenesiz, S., & Ardalı, Y. (2013). Çevre ve flora kaynaklarının arı ürünlerinin mineral madde içerikleri ile ilişkisi. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi, 38*(4).

Özkök, A., & Bayram, N. E. (2021). KESTANE (Castanea sativa) BALI ÖRNEKLERİNİN BOTANİK ORİJİNLERİNİN DOĞRULANMASI VE TOPLAM POLEN SAYILARI. *Uludağ Arıcılık Dergisi, 21*(1), 54-65.

ÖZMEN, N., & ALKIN, E. (2006). Balın antimikrobiyel özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi, 6*(4), 155-160.

Pasupuleti, V. R., Arigela, C. S., Gan, S. H., Salam, S. K. N., Krishnan, K. T., Rahman, N. A., & Jeffree, M. S. (2020). A Review on Oxidative Stress, Diabetic Complications, and the Roles of Honey Polyphenols. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020*, 1-16. doi: 10.1155/2020/8878172

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., . . . Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017*, 8416763. doi: 10.1155/2017/8416763

Ramasamy, V., Binti Mat Lazim, N., Abdullah, B., & Singh, A. (2019). Effects of Tualang Honey on Cancer Related Fatigue: A Multicenter Open-label Trial of H&N Cancer Patients. *Gulf J Oncolog, 1*(30), 43-51.

Ranneh, Y., Akim, A. M., Hamid, H. A., Khazaai, H., Fadel, A., Zakaria, Z. A., . . . Bakar, M. F. A. (2021). Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complement Med Ther, 21*(1), 30. doi: 10.1186/s12906-020-03170-5

Rao, P. V., Krishnan, K. T., Salleh, N., & Gan, S. H. (2016). Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia, 26*(5), 657-664. doi: 10.1016/j.

bjp.2016.01.012

Rosdi, I. N., Selvaraju, K., Vikram, P., Thevan, K., & Arifullah, M. (2016). Melissopalynological analysis of forest honey from north Malaysia. *Journal of Tropical Resources and Sustainable Science (JTRSS), 4*(2), 128-132.

ROY, S., & MANDAL, S. (2019). COLOR INTENSITY AND ANTIOXIDATIVE CAPACITY OF FOUR NATURAL MONOFLORAL HONEY FROM MALDA, INDIA. *Asian J Pharm Clin Res, 12*(9), 111-115.

Shamsudin, S., Jinap, S., Sanny, M., Razak, S.-B. A., Jambari, N. N., Mian, Z., & Khatib, A. (2019). Influence of Origins and Bee Species on Physicochemical, Antioxidant Properties and Botanical Discrimination of Stingless Bee Honey. *International Journal of Food Properties*. doi: 10.1080/10942912.2019.1576730

Silva, B., Biluca, F. C., Gonzaga, L. V., Fett, R., Dalmarco, E. M., Caon, T., & Costa, A. C. O. (2021). In vitro anti-inflammatory properties of honey flavonoids: A review. *Food Res Int, 141*, 110086. doi: 10.1016/j.foodres.2020.110086

Snowdon, J. A., & Cliver, D. O. (1996). Microorganisms in honey. *International journal of food microbiology, 31*(1-3), 1-26.

Song, W., Dang, Q., Xu, D., Chen, Y., Zhu, G., Wu, K., . . . Li, L. E. I. (2014). Kaempferol induces cell cycle arrest and apoptosis in renal cell carcinoma through EGFR/p38 signaling. *Oncology Reports, 31*(3), 1350-1356. doi: 10.3892/or.2014.2965

Spilioti, E., Jaakkola, M., Tolonen, T., Lipponen, M., Virtanen, V., Chinou, I., . . . Moutsatsou, P. (2014). Phenolic acid composition, antiatherogenic and anticancer potential of honeys derived from various regions in Greece. *PloS one, 9*(4), e94860.

Sun, L. P., Shi, F. F., Zhang, W. W., Zhang, Z. H., & Wang, K. (2020). Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Safflower (Carthamus tinctorius L.) Honey Extract. *Foods, 9*(8). doi: 10.3390/foods9081039

Waheed, M., Hussain, M. B., Javed, A., Mushtaq, Z., Hassan, S., Shariati, M. A., . . . Heydari, M. (2019). Honey and cancer: A mechanistic review. *Clinical Nutrition, 38*(6), 2499-2503. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.019

Yapucu Güneş, Ü., & Eşer, İ. (2007). Effectiveness of a Honey Dressing for Healing Pressure Ulcers. *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing, 34*(2), 184-190. doi: 10.1097/01.WON.0000264833.11108.35

BÖLÜM 24

3-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK OLARAK RETT SENDROMUNUN ERGOTERAPİ PERSPEKTİFİNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ[1]

Liana ÇAKIR[2]

Sevda ASQAROVA[3]

1 Asqarova,S;Çakır,L.(2024). 3-5 Yaş Arası Çocuklarda Nörogelişimsel Bozukluk Olarak Rett Sendromunun Ergoterapi Perspektifinden Değerlendirilmes

2Ergoterapist Liana ÇAKIR

3 Profesör Doktor Sevda ASQAROVA, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Ergoterapi Anabilim Dalı Başkanı,İstanbul,Türkiye.

ORCID: 0000-0002-3469-9409

Giriş

Rett Sendromu, konuşma ve istemli el hareketlerinin kaybı, yürüme sorunları ve tipik el stereotiplerini barındıran nörogelişimsel bir bozukluktur. Kızlarda gelişimselve zihinsel geriliğin en yaygın genetik sebepler arasında gösterilmektedir.Yaşamın ilk 6 ila 18 ayı boyunca nispeten normal olan benzer nörogelişimsel aşamalara sahip tipik Rett Sendromlu 10.000 kız çocuğunda1'inde görülmektedir.Zihinsel Engelliliğe ve tipik basmakalıp el hareketlerine yol açan konuşma ve motor yetenek kaybıyla karakterize edilen gerileyici bir aşama ile karakterizedir (Artan ve ark.,2023). Rett Sendromlu çocuklarda solunum bozuklukları, hareket ve dil bozuklukları, elin işlevsel olarak kullanılmasında azalma, diş gıcırdatma, nöbetler, kabızlık, skolyoz ve uyku problemler ortaya çıkmaktadır. Normal gelişim gösteren çocuk karmaşık hareketleri yapabilir, dil gelişimi ilerler, akranlar ile iletişime geçebilirken Rett Sendromlu çocuklarda beceriler kaybolmaya başlar, koordinasyonda güçlük yaşar, sosyal etkileşimler azalır ve dil gelişimi yavaşlar. Rett Sendromlu çocuklarda, yaşanan gerilemeler nedeniyle nörogelişimsel süreci yaşamakta zorluk yaşarlar. 3-5 yaş arası dönem, çocukların beyinlerinde hızlı ve yoğun bir gelişimin yaşandığı, nörogelişimsel olarak çocuğun temel gelişiminin kritik bir dönemini temsil eder. Bu dönemde çocuklarda fiziksel, bilişsel, dil ve sosyal-duygusal becerilerinde gelişimler yaşanır. Çocukların gelişimini desteklemek için onlara uygun ortamı sağlamak ve öğrenmelerine fırsat vermek oldukça önemlidir.

Ergoterapi bilimi, sağlanan aktiviteler aracılığıyla kişiye günlük yaşamda bağımsızlık kazandırarak yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Amaç,insanların,ortamların ve aktivite unsurlarını değiştirerek ve destekleyerek daha aktif bir katılım sağlamaktır (Asqarova ve Zengin,2022). Ergoterapi, bu noktada kritik bir müdahale aracı olarak öne çıkar. Ergoterapistler, bireyin yaşadığı kısıtlılıkları aşabilmesi için günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlıklarını artırmaya yönelik kapsamlı değerlendirme ve müdahale stratejileri geliştirirler. Rett Sendromlu çocuklar için bu stratejiler, duyusal problemleri ele alma, motor becerileri geliştirme, sosyal etkileşimi artırma ve çevresel düzenlemeler yoluyla yaşam kalitesini iyileştirme odaklıdır.

Bu çalışmada, Ergoterapi yaklaşımlarının Rett Sendromlu çocuklarda duyusal, motor, becerilerve yaşam kaliteleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek hedeflenmiştir. Sunulan hipotez ise Ergoterapi yaklaşımlarının Rett Sendromlu çocuklar üzerinde olumlu etkisi görülmektedir.

Nörogelişimsel Bozukluklar

Nörogelişimsel bozukluklar, beyin gelişimini etkileyen ve hem genetik hem de çevresel faktörlerde etkilenmektedir. Bu bozukluklar çocukluk döneminin başlarında ortaya çıkar ve semptomlar sıklıkla okula başlama yaşından önce fark edilmektedir. Bu bozukluklar farklı gelişimsel zorlukları içerir. Motor becerilerinde, dil gelişiminde, bilişsel yeteneklerde, akademik başarı-

da, sosyal yaşamda ve günlük yaşam aktivitelerinde yol açmaktadır (Türer ve Köse.,2023). Nörogelişimsel bozukluklara sahip çocukların tüm kısıtlılıklarını göz önünde bulundurarak yaklaşılmalıdır. Çocuğun günlük yaşam aktivitelerine daha etkin bir şekilde katılımını ve bağımsızlığını sağlamak ve kendilerine olan güvenleri desteklenir.

Nörogelişimsel bozuklukların pek çok nedeni bulunmaktadır. Bu nedenler, genetik yapı, çevresel faktörler, bilişsel ve sinirsel temellerden etkilenmektedir. Psikopatolojik olarak nörogelişimsel bozukluklar incelendiğinde belirtilerin aniden meydana gelmediği, pek çok risk faktörünün birleşmesi ile ortaya çıkmaktadır.Bu durum nörogelişimsel bozuklukların pek çok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıktığını ve tek bir genetik ya da çevresel nedeninin olmadığını düşündürmektedir.Bu risk faktörlerinin etkisi özellikle kritik gelişim aşamalarında artarak çocuğun sağlıklı gelişim süreçlerini olumsuz yönde etkilemektedir.Bu durum hem ailelerin hem de profesyonellerin erken tanı ve müdahale konusunda bilinçli olmasının önemini vurgulamaktadır.

Nörogelişimsel bozukluklara etki eden faktörler arasında iç ve dış faktörler bulunmaktadır. Çevresel uyarı eksikliği sebebi ile bulguların artması, bu bozuklukta genler ile çevre arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Beslenme, immünolojik değişiklikler, sosyal yoksunluklar, stres ve psikososyal faktörler de çevresel uyaranları içeren durumlardır. Çocuğun erken yaşlarda sosyal ve duygusal etkileşimde oluşan eksiklikler özellikle kritik öğrenme dönemlerinde önemli eksiklikler yaratır. Yetersiz beslenme ve sosyal izolasyon gibi durumlar da çocukların beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir ve nörogelişimsel bozukluk riskini artırabilir.

Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı - Beşinci Baskıya göre, bu bozukluklar şu şekilde sınıflandırılır: Anlıksal (Entelektüel) Yetersizlik, İletişim Bozukları, Otizm Kapsamında Bozukluk, Dikkat Eksikliği/Aşırı Hareketlilik Bozukluğu, Özgül Öğrenme Bozukluğu, Devinsel (Motor) Bozukluklar şeklinde sınıflandırmaktadır (Oral,2024) . Bu sınıflandırma nörogelişimsel bozuklukların çeşitliliğini ve her bozukluğun farklı belirti ve etkileri olabileceğini anlamak açısından önemlidir. Özellikle bu hastalıkların birçoğunun bağlantılı semptomları vardır, bu da tanı ve tedavi sürecini daha karmaşık hale getirebilir. Bu nedenle kişi hakkında kapsamlı bir değerlendirme yapılmalı ve her sınıflandırmaya özel müdahaleleri dikkate alması önemlidir. Bu yaklaşım, bireyin semptomlarının hafifletilmesinin yanı sıra yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde de önemli bir rol oynamaktadır.

Nörogelişimsel Bozukluklar ve Nedenleri

Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda emosyonel ve davranışsal problemlere sık rastlanmaktadır. Bu çocuklarda sıklıkla anksiyete, depresyon, duygu düzenleme zorlukları ve sosyal çekingenlik gözlemlenir. Özellikle Rett Sendromlu çocuklar, nörolojik ve fiziksel kısıtlamalar nedeniyle dış dünyay-

la iletişim kurmakta zorlanabilirler, bu da onların sosyal yaşamlarında zorluklar yaşamasına neden olabilmektedir (Löytömäki ve ark., 2022). Çocuklar, gelişimsel yetersizliklerinden kaynaklı emosyonel regülasyon sorunları yaşayabilirler. Sosyal etkileşimde zorlanmaları ve kendilerini ifade edememeleri, davranış problemlerine yol açabilir.Duygu düzenleme ve sosyal becerilerin geliştirilmesine yönelik bireyselleştirilmiş programlar sağlanarak bu zorlukların üstesinden gelmede destekleyici bir rol oynar.

Zekâ gerilikleri, hafızada yaşanan sıkıntılar, motivasyonel problemler, dikkat eksikleri, problem çözme becerilerinde ve yaşanan zorluklar bilişsel nedenlerdir. Rett Sendromlu çocuklarda bilişsel gerilik, dil gelişimindeki gerilemeler iletişim becerilerinin etkilenmesine yol açar. Bu durum, öğrenme sürecini zorlaştırır ve çocukların çevrelerine uyum sağlaması güçleşir.

Nörogelişimsel bozukluk tanısını almış çocuklar yaşıtları ile karşılaştırıldığında ciddi motor problemler yaşamaktadırlar. Motor problemler yaşandığında, motor planlama, koordinasyon becerilerinde, ince ve kaba motor becerilerde (yürüme, koşma, zıplama vb.) sorunlar çıktığı düşünülmektedir . Rett Sendromlu çocuklarda motor nedenler çocukların bağımsız hareket etme yeteneklerini ve günlük yaşam aktivitelerine katılımlarını büyük ölçüde kısıtlar. Çocukların fiziksel aktivite düzeylerini artırmak, postüral kontrolü geliştirmek ve hareket becerilerini yeniden kazandırmak için çalışmalar gerçekleştirilir.

Nörogelişimsel Bozukluklarda Görülen Sendromlar

Nörogelişimsel bozukluklar, sinir sistemi gelişimindeki aksaklıklar nedeniyle ortaya çıkan ve çocukluk döneminde bilişsel, motor, davranışsal ve sosyal işlevler nedenler ile önemli kısıtlamalarla karakterize edilen bir grup hastalığı ifade eder. Nörogelişimsel bozukluklar geniş bir yelpazede farklı durumları içerir ve bunlar arasında bazı genetik sendromlar da bulunur. Bu sendromlar, belirli genetik anormalliklerden kaynaklanan ve genellikle kendine özgü fiziksel ve bilişsel özelliklerle birlikte görülen durumlardır. Sendromlar çok çeşitli belirtilere neden olabilir ve etkilenen bireylerin yaşamlarını farklı şekillerde etkileyebilir. Bazı sendromlar belirgin fiziksel özelliklere , gelişimsel sorunlara veya davranışsal zorluklara yol açabilir. Birçok genetik sendrom, birden fazla alanı etkileyen karmaşık bir belirti kombinasyonuna neden olur.

Bu bozukluklar, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanabilir. Down Sendromu, Fragile X Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Angelman Sendromu, Tourette Sendromu, Williams Sendromu, Lennox-Gastaut Sendromu ve Rett Sendromu nörogelişimsel sendromlar arasında yer almaktadır.

Trizomi 21 olarak da bilinen Down Sendromu ,21. kromozom çiftinde meydana gelen bir genetik anomali olarak tanımlanmaktadır. İlk kez 1866 yılında Langdon Down tarafından tanımlanmış ve bu bilim insanının adıy-

la anılmıştır. Kromozomların mayoz bölünmesi sırasında, normalde iki adet olması gereken 21. kromozomun tamamının ya da bir kısmının fazladan bir kopya oluşturması sonucu üç kopya hâline gelmesi ile karakterizedir.Genel olarak 319'da 1 ile 1000 canlı doğumda 1 arasında değişmektedir. Türkiye'de bu oran yaklaşık 8-10/100.000 olarak bildirilmektedir.Down Sendromlularda kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi, diş, göz ve nörolojik hastalıklar gibi ek sağlık sorunlarının görülme riski yüksektir. Bu bireyler motor ve fiziksel gelişim alanlarında gecikmeler yaşayabilir ve bu durum beslenme zorluklarına yol açabilir.

Down Sendromlu çocuklar tipik fiziksel özellikleri arasında yuvarlak ve yassı bir kafa yapısı, kısa ve geniş ense, yassı burun köprüsü, birbirinden ayrık ve çekik badem biçimindeki gözler bulunmaktadır. Down Sendromlu çocuklar, genellikle oturma, yürüme ve konuşma gibi motor gelişim basamaklarına yaşıtlarına göre daha geç ulaşmaktadır. Bu gecikme, öğrenme güçlükleri ve dikkat eksikliği gibi diğer gelişim alanlarını da olumsuz etkileyebilmektedir.

Fragile X Sendromu ,zihinsel yetersizlik ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilen bir genetik durumdur. Sendromun temel nedeni, X kromozomunun uzun kolundaki Frajile X mental retardasyon 1 (FMR1) genindeki tam mutasyon ve buna bağlı olarak gelişen DNAmetilasyonudur. Bu durum, gen transkripsiyonunun inaktive olmasına ve FMR1 proteininin (FMRP) üretilememesine neden olur. Fragile X Sendromu, zihinsel yetersizliğin en yaygın kalıtsal nedenlerinden biridir ve erkeklerde yaklaşık 1:4000, kadınlarda ise 1:7000 oranında görülmektedir (Richter ve Zhao,2021).

Fragile X Sendromlular, genellikle uzun yüz, belirgin alın ve çene yapısı, büyük kulaklar gibi fiziksel özelliklere sahiptir. Tanı, moleküler genetik testlerle FMR1 genindeki mutasyonların tespit edilmesiyle konur. Çocukluk döneminde tanı almış bireylerde, dil gelişiminde gecikme, motor becerilerde zayıflık ve belirgin sosyal çekingenlik yaygın olarak gözlemlenir.

Prader-Willi Sendromu ,klinik durumu ilk kez 1956 yılında Andrea Prader, Alexis Labhart ve Heinrich Willi tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde moleküler genetik testler sayesinde daha doğru şekilde teşhis edilebilen nadir bir genetik bozukluktur. 2000 yılında büyüme hormonu eksikliği tanısının kabul edilmesiyle, bu hormonun tedavi amacıyla kullanılmasına izin verilmiştir. Prader-Willi Sendromu ve Angelman Sendromu genetik bilginin köken ebeveyne bağlı olarak farklı şekilde ifade edildiği genomik baskı mekanizmasının insanlardaki ilk örneklerindendir. Her iki sendromun görülme sıklığı yaklaşık 10.000-30.000 canlı doğumda 1 olup, Prader-Willi Sendromu dünya genelinde yaklaşık 400.000 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (Buttler,2022).

Angelman Sendromu , anne tarafından aktarılan 15q11-13 kromozom bölgesindeki genetik anomalilerle ilişkilendirilen nörogenetik bir hastalıktır. İlk kez 1965 yılında Dr. Harry Angelman tarafından tanımlanan bu sendrom,

toplumda yaklaşık 1/15.000 ila 1/20.000 sıklıkla görülmektedir. Sendromun, temel özellikleri arasında zeka geriliği, gelişimsel gecikmeler, ciddi konuşma bozuklukları, sürekli gülümseyen bir yüz ifadesi ve epileptik nöbetler yer alır. Bu tipik davranış ve görünüm özellikleri nedeniyle sendrom, zaman zaman "Mutlu Kukla Sendromu" olarak da adlandırılmıştır. Hastaların büyük bir kısmında epilepsi, mikrosefali ve skolyoz gibi ek klinik bulgular saptanmıştır (Akça ve ark.,2020).Ayrıca, bu sendromda ataksi, istemsiz hareketler ve titremeler sıkça gözlenir.

Hastalar sıklıkla dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri sergilerken, tehlike algıları oldukça düşüktür. Angelman Sendromlu bireylerin büyük bir kısmında nöbet geçirme eğilimi bulunur; iki yaşından itibaren başlayan bu nöbetler genellikle atonik, miyoklonik ya da absans türünde olabilir ve tedavi için birden fazla ilaç kullanımı gerekebilir. Hastaların %80'inde postnatal mikrosefali tespit edilmiştir. Dismorfik yüz özellikleri genellikle belirgin olmasa da, bazı olgularda prognatizm, geniş aralıklı dişler ve brakisefali görülebilir.

Tourette Sendromu , ilk kez 1885 yılında Fransız doktor Georges Gilles de la Tourette tarafından tanımlanan, çocukluk çağında başlayan ve karmaşık bir bozukluk olarak bilinir. Çocukluk döneminde ortaya çıkan bu hastalık, istemsiz ve tekrar eden hareketler ya da seslerle karakterizedir. Hastalığın temelinde istem dışı gelişen ve tekrar eden hareketler veya sesler bulunur. Tikler, her bireyin yaşamının farklı dönemlerinde geçici olarak ortaya çıkabilse de, Tourette Sendromu tanısı alabilmesi için bazı belirgin kriterlerin karşılanması gerekir. Genellikle 4-6 yaş arasında başlayan tikler, 10-12 yaş aralığında daha şiddetli hale gelebilir. Tiklerin, tanı koyulabilmesi için 18 yaşından önce başlamış olması gerekmektedir. Tourette Sendromu tanısı için ise bireyde en az iki motor tik ve bir vokal tik bulunmalıdır (Kırıcı,2021) .

Tourette Sendromu, erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülür ve dünya genelinde görülme sıklığı yaşa bağlı olarak 10.000 kişide 2-5 arasında değişmektedir. Bu durum, hastalığın nörobiyolojik ve genetik kökenli olduğuna dair bulguları desteklemektedir.Basit motor tikler, göz kırpma, omuz silkme gibi kısa ve tekrarlayan hareketlerden oluşurken, karmaşık motor tikler, daha uzun süren, koordinasyon gerektiren veya daha belirgin olan hareketlerdir. Basit vokal tikler, öksürme ya da boğaz temizleme gibi sesler içerirken, karmaşık vokal tikler ise kelime veya cümle tekrarlarından oluşabilir.

Williams Sendromu,1961 yılında Williams ve arkadaşları tarafından tanımlanan, genetik bir bozukluk olarak kabul edilir. Bu sendrom, 7q11.23 kromozom bölgesindeki 26-28 genin hemizigot mikrodelesyonundan kaynaklanır. Canlı doğumlarda görülme sıklığının 1/7,500 ile 1/20,000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, bağ dokusu anomalileri, hiperkalsemi, böbrek sorunları, şaşılık, kısa boy ve duyusal işleme bozuklukları gibi durumlar yaygın fiziksel belirtilerindendir. Özellikle bazı seslere karşı aşı-

rı hassasiyet (hiperakuzi) bu bireylerde sıkça görülür. Dismorfik yüz özellikleri ise genellikle "Elf Benzeri" yüz yapısıyla tanımlanır. Bu özellikler geniş alın, kısa burun köprüsü, dolgun yanaklar ve belirgin dudaklarla karakterizedir. Ayrıca, erken yaşlanma ve metabolik sorunlar da sendromun belirtileri arasındadır. Dil gelişimi genellikle gecikmelidir, ancak bu gecikmeyi aşırı konuşkanlık izler. Williams Sendromlular sosyal etkileşimlerde dikkat çekici bir şekilde dostça davranabilir ve insanlara karşı aşırı bir ilgi gösterebilir. Ancak bu durum, sosyal yargı ve adaptasyon becerilerinde zorluklarla birlikte gelir. Sosyal uyumda yaşanan bu zorluklar, günlük yaşam aktivitelerini ve toplumsal ilişkileri olumsuz etkileyebilir.

Lennox-Gastaut Sendromu, Lennox ve Davis tarafından 1950 yılında yavaş sivri dalga elektroensefalogram (EEG) aktiviteleri ile şiddetli, dirençli çocukluk dönemi epileptik ensefalopatisinin elektroklinik özellikleri tanımlandıktan sonra gelişmiştir. Yıllar içinde yapılan çalışmalar, Lennox-Gastaut Sendromunu açıklayan bir dizi klasik özellik ortaya koymuştur. Bu özellikler arasında tonik, atonik ve atipik absanslar gibi çeşitli nöbet tipleri, genellikle 8 yaşından önce başlayan nöbetler, bilişsel işlev bozuklukları, davranış sorunları ve yüksek ölüm oranı yer almaktadır.

Rett Sendromu Klinik Özellikleri ve Klinik Evreleri

Rett Sendromu , kadınları etkileyen özellikle 3 ila 5 yaş arasında sık rastlanan ilerleyici bir nörogelişimsel bozukluktur.Prevalansın1:10.000 ile 1:15.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Rett Sendromu literatüre ilk kez 1966 yılında Andreas Rett adlı Avusturyalı bir doktor tarafından tanımlanmıştır. Rett Sendromu X kromozomunun (Xq28) uzun kolunda (q) bulunan metil-CpG bağlayıcı protein 2 (MECP2) genindeki mutasyonlarla ilişkili bir grup hastalığın parçası olduğu düşünülmektedir (Fonzo ve ark.,2020). Rett Sendromu, yalnızca sağlıkla ilgili bir durum değil, aynı zamanda bireylerin ve ailelerinin yaşamlarını derinden etkileyen sosyal ve psikolojik bir mücadele olarak ele alınmalıdır. Bu bozukluk, ailelerin günlük hayatlarında ciddi değişikliklere neden olmakta ve yalnızca bireyin fiziksel ihtiyaçlarını değil, aynı zamanda psikososyal destek gereksinimlerini de ön plana çıkarmaktadır. Rett Sendromunun karmaşık tanı süreci, multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini açıkçaortaya koymaktadır. Bu süreç, genetik, nörolojik, davranışsal ve çevresel birçok faktörün dikkatle değerlendirilmesini gerektirir.

Rett Sendromlu hastaların klinik özellikleri oldukça değişkendir. Gelişim yaklaşık 6 ila 18 ay arasında normal şekilde ilerlemektedir. Bu noktada Rett Sendromlular gelişimsel bir durgunluk dönemine girmekte ve daha sonra el hareketleri, iletişim becerileri gibi önceden kazanılmış becerileri kaybetmektedirler. 12 ay ile 4 yaş arasında çocuklarda otizm benzeri davranışlar (sosyal etkileşimlere ilgisizlik ve dilin azalması), koordinasyon sorunları, stereotip el hareketleri gelişmektedir. Bu dönemde hastalarda sıklıkla geçici solunum dur-

ması (apne), hiperventilasyon sendromu, düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü, yeme ve yutma güçlüğü, nöbetler ve sinirlilik gibi solunum sorunları gelişmektedir.Bu tür semptomlar, çocukların kalitesini önemli ölçüde düşürmekle kalmaz, aynı zamanda ailelerin bakım yükünü de ağırlaştırır. Rett Sendromlu çocukların tedavi ve bakım süreçlerinde yalnızca birey odaklı bir yaklaşım yeterli değildir; aynı zamanda ailelerin duygusal dayanıklılıklarını artırmaya yönelik destekler de geliştirilmelidir. Rett Sendromunun zorluklarıyla mücadelede, hem bireyin fiziksel ve nörolojik ihtiyaçlarını karşılayan tedavi yöntemleri hem de ailenin psikososyal ihtiyaçlarını göz önünde bulunduran bütüncül bir bakım yaklaşım benimsenmelidir.

Rett Sendromunda hızlı gerileme döneminin ardından nörolojik özelliklerde bir stabilizasyon süreci gözlemlenmektedir. Bu dönemde bazı çocuklarda, sınırlı da olsa iletişim kurma yeteneğinde ufak ilerlemeler kaydedilebilir. Ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde kas zayıflığı, eklem kontraktürleri ve spastisitenin ortaya çıkmasıyla birlikte ciddi motor bozuklukları gelişmektedir.

Rett Sendromlu çocuklarda, tüm bu motor sorunlara ek olarak skolyoz, osteopeni, bağırsak hareketlerinde düzensizlik, obezite ve göz kayması gibi çeşitli ek semptomlar da görülebilir. Yaşam beklentisi ise semptomların başlangıç yaşı ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, Rett Sendromlu çocukların büyük bir kısmı, yoğun bakım desteği gerektirse de yetişkinliğe kadar yaşamlarını sürdürebilmektedir (Fonzo ve ark.,2020) Rett Sendromunu sadece bir bozukluk olarak değil, bireyin ve ailesinin hayatını her yönüyle etkileyen bir durum olarak ele alınması gerekir. Yaşam beklentisinin, semptomların şiddeti ve erken tanıyla yakından ilişkili olması, erken müdahale ve sürekli bakım önemlidir. Ailelerin bu süreçte yalnızca birer bakım veren değil, aynı zamanda güçlü bir destek sistemi olarak görülmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, hem çocukların ihtiyacını karşılayan hem de aileyi destekleyen bütüncül yaklaşımlarda bulunulmalıdır.

Rett Sendromunun klinik seyri dört evrede incelenmektedir. İlk evre, erken başlangıçlı duraklama evresi olup, 6-18. aylar arasında gözlemlenir ve bu dönemde bebeğin iletişim davranışlarında ani değişiklikler ve çevreye karşı ilgisinin azalması karakteristiktir. Bulunduğu çevrede iletişim kurmaya karşı yeterli ilgi göstermemektedir ve bu ilgi çok sınırlı olmaktadır. Bebek etraftaki uyaranlara daha az tepki verir ve bu dönem ebeveynlerin oldukça endişe duyduğu bir dönemdir. Hastalık ilerledikçe, genellikle ikinci yıl civarında hızlı yıkıcı evreyle birlikte nöbetler gözlemlenir.

İkinci evre bu aşamaya geçiş, genellikle 1 ila 4 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır ve bu zamana kadar kazanılan becerilerin çoğu hızla gerilemeye başlamaktadır. Üçüncü evre, regresyonun sona erdiği zamanda başlamaktadır. Eğer çocuk daha önce yürüme yeteneğini kazanmışsa, bu beceriyi sürdürebil-

mektedir; fakat ellerini amaçlı kullanmada eksiklik görülmeye başlamaktadır. Stereotipik el hareketleri belirginleşir ve bu hareketler sendromun en belirgin özelliğini ortaya çıkarmaktadır. Dördüncü evre, Rett Sendromlu çocuğun yürüme yeteneğini yitirdiği, tekerlekli sandalyeye muhtaç olduğu bir dönemdir. Bu evrede, quadriplejik kızlarda motor aktivite gerçekleştirirken eksiklikler ortaya çıkmaktadır ve kaslarda ya da eklem bölgelerinde sertleşme veya katılık göstermektedir (Kırık ve ark.,2021) .

Rett Sendromu Tanılı Çocuklarda Kanıta Dayalı Ergoterapi Uygulamaları

Rett Sendromlu çocuklarda kanıta dayalı Ergoterapi uygulamaları, genellikle motor, iletişim, günlük yaşam aktiviteleri ve duyusal entegrasyon problemlerini hedef alır. Ergoterapistler, çocukların sorun yaşadığı alanları belirler ve uygulanması gereken müdahaleleri uygulamaktadır. Motor, bilişsel, duyusal ve psikososyal becerileri kapsamlı olarak değerlendirmektedir. Ergoterapi değerlendirmesinin temel hedefi, kişilerin gerçekleştirmeyi istediği aktivitelerde sosyal anlamda katılımı veya bağımsızlığını etkileyen kuvvetli ve zayıf yanlarını tespit etmektir.Bireyin sadece düzenlenmiş ortamlara değil, günlük yaşamını devam ettirdiği tüm ortamlara aktif ve bağımsız katılabilmesini hedeflemektedir (Asqarova ve Öztek, 2021) . Çocuklara yönelik Ergoterapi yaklaşımları, çocukların yaş, gelişim düzeyi, bireysel ihtiyaçları ve çevresel faktörlerine göre şekillendirilir. Bu yaklaşımlar, çocuğun günlük yaşam aktivitelerine katılımını artırmayı, bağımsızlıklarını desteklemeyi ve sosyal etkileşimlerini geliştirmeyi hedefler.

Rett Sendromu ve Ergoterapi

Rett Sendromulular, manuel aktivitelerde, duyusal algı ve duyusal işleme alanlarında ve yemek yeme, kendine bakım aktiviteleri ve tuvalet gibi günlük yaşam aktivitelerinde zorlanabilmektedirler. Ergoterapistler, Rett Sendromluların çevreye uyum sağlamalarına yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda elleri ile vücudunu daha aktif bir şekilde kullanması için stratejiler üretmektedir. Bu stratejiler, kişinin işlevsel olma halini artırır ve kişinin özgüvenini yükseltir.

Rett Sendromlularda görülen duyusal entegrasyon eksiklikleri çevresini doğru bir biçimde anlamasını zorlaştırabilmektedir. Ergoterapistler, farklı terapötik yöntemler kullanarak Rett Sendromluların almış olduğu duyusal girdiyi daha iyi kullanmasına yardımcı olmaktadır (Fonzo ve ark.,2020). Duyusal entegrasyon, bireyin çevresinden aldığı duyusal bilgileri organize etme ve bu bilgileri uygun motor yanıtlarla ilişkilendirme yeteneğidir. Rett Sendromlu çocuklarda bu entegrasyon eksikliği, çevrelerini doğru anlamalarını ve etkin bir şekilde tepki vermelerini zorlaştırır. Ergoterapistler, bu süreci destekleyerek, bireylerin duyusal girdilerini daha etkin kullanabilmelerine imkan sağlamaktadır.

Duyusal entegrasyon yaklaşımları, fırçalama, dokunsal aktiviteler ve derin doku kompresyonu teknikleri içermektedir. Ergoterapistler, Rett Sendromluların çevresel koşullarını düzenlemeyi hedefler iken diğer sağlık personellerine önerilerde bulunurlar ve onların ihtiyaçlarını karşılamak için günlük yaşamlarında çeşitli adaptasyonlar sağlamaktadır .

Ergoterapistlerin bir diğer önemli rolü de, Rett Sendromlu çocukların günlük yaşam aktivitelerini (yemek yeme, kendine bakım, tuvalet gibi) daha bağımsız bir şekilde gerçekleştirebilmeleri için gerekli adaptasyonları yapmaktır. Adaptasyonlar sağlanırken, çevre düzenlemeleri ve bireysel terapötik müdahalelerle, bireylerin ellerini ve vücutlarını daha aktif bir şekilde kullanabilmeleri sağlanır. Ergoterapistler, bu çocukların yaşam kalitesini artırmak için yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda duyusal, bilişsel ve psikososyal boyutları da ele alarak kapsamlı müdahaleler sunmaktadır.

Ergoterapistler, çocukların akademik açıdan öğrenme yeteneklerini öz düzenleme becerilerini yaşıtları ile oynadıkları oyunları ve günlük yaşamdaki becerilerini geliştirmek için duyu temelli yaklaşımlarda bulunmaktadır. Bu yaklaşımlar hem spesifik olarak duysal bir tanısı olan çocuklarda hem de herhangi bir tanısı olmayan çocuklar için kullanılmaktadır Ergoterapi, çocuğun bireysel ihtiyaçlarını ve ilgilerini temel alarak onlara anlamlı bir yaşam sunmayı hedefler. Bu yaklaşımlar doğrultusunda çocukların okul başarıları, sosyal ilişkileri ve günlük yaşamlarına daha etkili bir şekilde katılmaları sağlanır.

Rett Sendromunda Ergoterapi Müdahaleleri

Ergoterapistler, çocukların dikkat, el becerileri, var olan görevlere odaklanma veya uygun davranışı oluşturma alanlarında, rol oynamaktadır. Çocukların sadece tek bir problemine odaklanmaz çocuğun bireysel olarak tüm ihtiyaçlarını gözden geçirir ve aktiviteleri gerçekleştirebilmeleri için gerekli yöntemleri oluşturur .Bu müdahale yöntemleri ile, ergoterapinin kişi merkezli yapısını ortaya koyar ve her çocuğun sahip olduğu gelişimsel ihtiyaçlarını karşılamayı hedefler. Çocukların sadece fiziksel becerilerini değil, aynı zamanda sosyal, duygusal ve bilişsel gelişimlerini de destek olur. Bu sebeple ergoterapi müdahaleleri yalnızca beceri kazandırmaya yönelik değil, aynı zamanda çocuğun yaşam kalitesini artırmak için oluşturulur.

Motor beceriler, kognitif süreç, algıyı etkileyen sorunlar, görsel sorunlar, sağlık sorunlarının zihinsel kaynaklı olması, görevi yerine getirmede zorlanma gibi etmenlerde çocukların öğrenmesini ve davranışlarına etki edebilmektedir. Bu problemleri yaşayan çocuklara ergoterapi müdahaleleri önerilmektedir . Özellikle bu tür geniş bir değerlendirme ve müdahale süreci, çocuğun kuvvetli yanlarını ortaya çıkarırken, zayıf olduğu alanlarda gelişim göstermesini destekler.

Evde uygulanan Ergoterapi müdahalelerinde, çocuğun günlük yaşantı-

sındaki etkinliğe bakarak hedeflere yönelik müdahaleleri kapsamaktadır. Bu müdahale yöntemi ile çocuğun bulunduğu ortamda daha aktif ve işlevsel olmasını, aynı zamanda ailenin katılımı sağlanarak ev hayatına entegre edilebilen bir program oluşturmasını sağlamaktadır (Asqarova ve ark.,2023). Ergoterapistler müdahale boyunca çocukların psikososyal anlamda performanslarını iyileştirmek çabalarlar.Bu müdahale yöntemleri, çocuğun bireysel ihtiyaçlarını göz önünde bulundurmanın yanı sıra, çevresel faktörleri de dikkate alır. Çocuğun yaşadığı bu süreç, çocuğun gelişimine bütüncül bir şekilde yaklaşılmasını sağlar. Ergoterapi müdahaleleri, çocukların bireysel ihtiyaçlarını ve yaşam çevresini merkeze alan çok yönlü bir destek süreci sunar.

Rett Sendromunda Ergoterapi Değerlendirme Yöntemleri

Ergoterapistler çocuklar için klinik gözlemler ve standart testleri de kullanarak değerlendirme sürecini yönetmeye başlamaktadır. Uygulanan standart testlerin sonucu ile çocukların kapasitesini ve içinde bulunduğu çevrede başa çıkma becerileri belirlenmesi hedeflenerek bu süreç yapılandırılarak tamamlanmaktadır (Yılmaz, 2023). Bu testlerin uygulanması ve yorumlanması, çocuk bireysel olarak değerlendirilmeli ve günlük yaşamdaki ihtiyaçları ile düşünülmelidir. Çocuğun testlerde ortaya çıkan kuvvetli ve zayıf yönleri belirlenir. Çocuğun geçmişte yaşadığı tüm sağlık sorunları, travmalar veya hastalıklar, içinde bulunduğu durumu anlamada ve müdahale planını şekillendirmede kritik bir rol oynar. Oluşturulan plan ile Ergoterapistin çocuğa özgü stratejiler geliştirebilmesine yardımcı olur.

Çocuklarda Ergoterapi değerlendirme süreci; günlük beceriler, aktivite geçmişi, ilgileri, beklentileri, istek ve ihtiyaçları, rutinleri hakkında görüşme sağlayıp düzenlemeyi sağlamaktadır Çocuklar bilişsel olarak eğer yetersizse bu çocuklara uygulanan rehabilitasyon yöntemleri okul temelli uygulamalardır. Bu yaklaşımın çocukların eğitim sürecine katılmaları üzerinde olumlu bir etki yarattığına rastlanmıştır.

Okul temelli yaklaşımların etkisi, çocukların yalnızca akademik hayatında değil, aynı zamanda genel yaşam becerilerinde de görülür. Ergoterapistler, çocuğun bireysel ihtiyaçlarını dikkate alarak, onu sosyal hayata adapteederek beceriler kazandırmayı amaçlar. Bu süreç, çocuğun kendine güvenini artırır. Aynı zamanda aileleri ve terapistleri de sürece dahil ederek daha bütüncül bir bakış açısı oluşturur. Ergoterapi, çocuğun bireysel gelişimini desteklerken aynı zamanda toplumsal katılımını da destekleyen bu çok yönlü yaklaşımı, çocuğun gelişim alanlarında destek sunmaktadır.

Rett Sendromu Tanılı Çocuklarda Kanıta Dayalı Ergoterapi Uygulamalarında Gereç ve Yöntemlerin Değerlendirilmesi

3-5 yaş arası çocuklarında Ergoterapi müdahalelerinin nörogelişimsel bozukluk olarak Rett Sendromunda etkilerini araştırmak amacıyla Yaman Özel

Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezindeki 3-5 yaş aralığındaki Rett Sendromlu 30 çocuk dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasıyla gerçekleştirilmiştir. Yapılmış olan çalışma, 3-5 yaş arası Rett Sendromlu çocuklarda Ergoterapi müdahalelerinin yaşam kalitelerinde, duyu ve motor fonksiyon becerilerine ve fonksiyonel bağımsızlık etkisi üzerine ön test-son test uygulamaları ile araştırılmasını içermektedir. Çalışmaya katılım sağlayan olgulara Sosyodemografik Veri Formu, Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği- ÇİYKÖ (PEDSQL 4.0- GenericCoreScale), Çocuklar için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM), Okul Öncesi Çocuklarda Duyu ve Motor Fonksiyon Anketi uygulanmıştır. Çalışma, haftada iki seans şeklinde 6 hafta boyunca müdahaleler uygulanmıştır. Yapılmış olan Ergoterapi yaklaşımları ile Rett Sendromlu çocuklar üzerinde etkilerinin incelenmesi için ön test-son test kullanılmıştır.

Bulgular

Yapılmış olan çalışmada, 3-5 yaş çocuklarında Ergoterapi yaklaşımlarının Rett Sendromlu çocuklar üzerinde ilişkisi incelenmiştir. Ergoterapi yaklaşımları ile Rett Sendromlu çocukların ön-son test uygulamalarındaki veriler karşılaştırılmıştır. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinde son test sonuçlarında istatistiksel farkın olmuş olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeğinde Fiziksel İşlevsellik parametrenin son testi verilerinin ön teste göre yüksek olmuş olduğu sonucuna ulaşılmıştır.Duyu ve Motor Fonksiyonları son test sonuçlarında istatistiksel farkın olmuş olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hareketin Duyusal Olarak İşlemlenmesi-Hiporeaktif parametresi ön test-son test sonuçlarında istatiksel farkın olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Fonksiyonel bağımsızlık son test sonuçlarında istatistiksel farkın olmuş olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Yer değiştirme parametresinde ön test-son test sonuçlarında istatiksel farkın olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 1: Katılımcı Özelliklerine İlişkin Tanımlayıcı Bulgular

		n	%
Cinsiyet	Kız	30	100,0
	Erkek	-	-
Anne Yaşı	38,87±5,655		
Baba Yaşı	42,47±5,649		
Anne Eğitim Durumu	İlkokul	2	6,7
	Ortaokul	6	20,0
	Lise	11	36,7
	Üniversite	9	30,0
	Yüksek Lisans/Doktora	2	6,7

Baba Eğitim Durumu	İlkokul	5	16,7
	Ortaokul	10	33,3
	Lise	3	10,0
	Üniversite	7	23,3
	Yüksek Lisans/Doktora	5	16,7
Çocuğun Yaşı	3	8	26,7
	4	8	26,7
	5	14	46,7
Doğum Şekli	Normal	10	33,3
	Sezeryan	20	66,7
Doğum Zamanı	Zamanında	22	73,3
	Erken doğum	8	26,7
Çocuğun İlaç Kullanma Durumu	Evet	30	100,0
	Hayır	-	-
Rett sendromu dışında eşlik eden bir hastalığı var mı ?	Evet	19	63,3
	Hayır	11	36,7
Çocuğun Aldığı Destekler	Ergoterapi	7	23,3
	Fizyoterapi	9	30,0
	Özel Eğitim	14	46,7

Tablo 1'de görüldüğü gibi araştırmaya dahil edilen çocukların tamamı (%100,00; n=30) kız olup annelerin yaş ortalaması 38,87±5,655 ve babaların yaş ortalaması 42,47±5,649'dur. Annelerin %36,7'si (n=11) lise mezunu iken babaların %33,3'ü (n=10) ortaokul mezunudur. Çocukların %46,7'si (n=14) 5 yaşında olup %66,7'si (20) sezeryan ile doğmuş ve %73,3'ü (n=22) zamanında doğmuştur. Çocukların tamamı (%100,00; n=30) ilaç kullanmakta olup %63,3'ünde (n=19) Rett Sendromu dışında eşlik eden bir hastalık bulunmaktadır. Çocukların %46,72'si (n=14) Özel eğitim desteği almaktadır.

Tablo 2: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğine İlişkin Farklılık Analiz Bulguları

Değişken	**Test**	**N**	**Ortalama**	**Standart Sapma**	**T**	**P**
Fiziksel İşlevsellik	Ön Test	30	38,95	7,817	-13,515	**<0,001**
	Son Test	30	50,00	6,816		
Duygusal İşlevsellik	Ön Test	30	51,00	19,046	-7,487	**<0,001**
	Son Test	30	60,16	14,883		
Sosyal İşlevsellik	Ön Test	30	54,00	7,812	-6,186	**<0,001**
	Son Test	30	59,33	8,782		
Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği	Ön Test	30	47,98	8,667	-16,546	**<0,00**1
	Son Test	30	56,50	7,245		

Araştırmaya dahil edilen çocukların Yaşam Kalitesi Ölçeği ön test – son test sonuçlarında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen analiz bulguları Tablo 2'de verilmiştir. Analizler sonucunda; Fiziksel İşlevsellik boyutunda son test ortalamasının (50,00±6,816) ön test ortalamasın-

dan (38,95±7,817) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Duygusal İşlevsellik boyutunda son test ortalamasının (60,16±14,883) ön test ortalamasından (51,00±19,046) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Sosyal İşlevsellik boyutunda son test ortalamasının (59,33±8,782) ön test ortalamasından (54,00±7,812) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinde son test ortalamasının (56,50±7,245) ön test ortalamasından (47,98±8,667) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3: Duyu ve Motor Fonksiyonlarına İlişkin Farklılık Analiz Bulguları

Değişken	**Test**	**N**	**Ortalama**	**Standart Sapma**	**t/Z**	**P**
Regülasyon (Aktivite Seviyesi ve Dikkat)	Ön Test	30	4,30	1,896	8,426	**<0,001**
	Son Test	30	1,66	1,493		
Dokunmanın Duyusal Olarak İşlenmesi	Ön Test	30	4,16	2,182	-4,504*	**<0,001**
	Son Test	30	1,80	0,996		
Hareketin Duyusal Olarak İşlemlenmesi-Hiporeaktif	Ön Test	30	2,26	2,016	0,000*	1,000
	Son Test	30	2,26	2,016		
Hareketin Duyusal Olarak İşlemlenmesi-Hiperreaktif	Ön Test	30	3,03	3,528	-1,633*	**<0,001**
	Son Test	30	2,90	3,325		
Duygusal Olgunluk	Ön Test	30	9,16	0,647	15,137	**<0,001**
	Son Test	30	3,70	1,985		
Hareket Olgunluğu (Motor Planlama ve Koordinasyon)	Ön Test	30	13,13	0,345	-4,649	**<0,001**
	Son Test	30	9,13	2,177		

**Wilcoxon İşaretli sıralar Testi*

Araştırmaya dahil edilen çocukların Duyu ve Motor Fonksiyonları ön test – son test sonuçlarında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen analiz bulguları Tablo 3'te verilmiştir. Analizler sonucunda;Regülasyon (Aktivite Seviyesi ve Dikkat) boyutunda ön test ortalamasının (4,30±1,896) son test ortalamasından (1,66±1,493) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Dokunmanın Duyusal Olarak İşlenmesi boyutunda ön test ortalamasının (4,16±2,182) son test ortalamasından (1,80±0,996) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Hareketin Duyusal Olarak İşlemlemesi- Hiperreaktif boyutunda ön test ortalamasının (3,03±3,528) son test ortalamasından (2,90±3,325) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Duygusal Olgunluk boyutunda ön test ortalamasının (9,16±0,647) son test ortalamasından (3,70±1,985) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Hareket Olgunluğu (Motor Planlama ve Koordinasyon) boyutunda ön test ortalamasının (13,13±0,345) son test ortalamasından (9,13±2,177) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4: Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümüne İlişkin Farklılık Analiz Bulguları

Değişken	Test	N	Ortalama	Standart Sapma	T	P
Kendine Bakım	Ön Test	30	11,00	1,231	-7,040	**<0,001**
	Son Test	30	12,50	1,106		
Sfinkter Kontrolü	Ön Test	30	4,20	1,323	-3,798	**<0,001**
	Son Test	30	4,76	1,040		
Transfer	Ön Test	30	11,26	1,311	-4,958	**<0,001**
	Son Test	30	11,83	1,085		
Yer Değiştirme	Ön Test	30	6,40	1,328	-0,421	0,677
	Son Test	30	6,46	0,973		
İletişim	Ön Test	30	5,40	0,932	-2,536	**0,017**
	Son Test	30	5,63	0,808		
Sosyal Durum	Ön Test	30	7,96	1,607	-4,039	**<0,001**
	Son Test	30	8,56	1,454		
Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü	Ön Test	30	46,23	3,047	-7,493	**<0,001**
	Son Test	30	49,76	2,762		

Araştırmaya dahil edilen çocukların Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü ön test – son test sonuçlarında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen analiz bulguları Tablo 4'de verilmiştir. Analizler sonucunda; Kendine Bakım boyutunda son test ortalamasının (12,50±1,106) ön test ortalamasından (11,00±1,231) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Sfinkter Kontrolü boyutunda son test ortalamasının (4,76±1,040) ön test ortalamasından (4,20±1,323) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Transfer boyutunda son test ortalamasının (11,83±1,085) ön test ortalamasından (11,26±1,311) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu,İletişim boyutunda son test ortalamasının (5,63±0,808) ön test ortalamasından (5,40±0,932) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Sosyal Durum boyutunda son test ortalamasının (8,56±1,454) ön test ortalamasından (7,96±1,607) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü boyutunda son test ortalamasının (49,76±2,762) ön test ortalamasından (46,23±3,047) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bu veri çıktıları sonucunda Rett Sendromlu çocuklar üzerinde Ergoterapi yaklaşımlarının etkilerini değerlendirmiş ve elde edilen bulgular, ergoterapi müdahalelerinin çocukların yaşam kalitesi, motor becerileri ve fonksiyonel bağımsızlıkları üzerinde olumlu etkiler sağladığını tespit etmiştir. Araştırma sonuçlarını genelleyebilmek için daha uzun süreli ve daha çok katılımcıya ve bu katılımcılara uygulanacak müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır. Ergoterapi yaklaşımlarının sürekliliği ve yoğunluğunun artırılması, bireyselleştirilmiş müdahale planlarının geliştirilmesi ve aile katılımının sağlanması, Rett Sendromlu çocukların gelişimini desteklemede kritik öneme sahiptir.

Sonuç ve Öneriler

Rett Sendromlu çocukların ailelerinin Ergoterapi süreçlerine aktif katılımı da, çocukların terapi dışında da desteklenmesi açısından önemli bir fır-

sat sunmaktadır. Aileler, terapide öğrenilen becerilerin ev ortamında ve diğer günlük rutinlerde nasıl uygulanacağını öğrenirler. Bu, çocuğun becerilerini daha işlevsel bir şekilde kullanmasını ve genellemesini sağlar. Aileler, çocukların günlük yaşamda karşılaştıkları sıkıntıları fark etmek ve bu zorluklarla başa çıkabilmek için eğitilmeli ve sürece dahil edilmelidir. Aileler, çocuklarının zorluklarını ve ihtiyaçlarını terapistlerle paylaşarak, müdahale programlarının daha etkili bir şekilde planlanmasına yardımcı olabilirler. Ergoterapistlerin ailelere yönelik rehberlik ve destek sağlaması, müdahale programlarının etkisini artırmakla birlikte aynı zamanda çocuğun sosyal çevresinde daha kapsamlı bir destek oluşturulmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, ailelerin tüm terapi sürecine katılım göstererek, müdahalelerin evde uygulanabilirliğini artırarak, çocukların becerilerini günlük yaşamında daha işlevsel bir şekilde kullanmalarını destekleyebilmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmanın sonuçları, Ergoterapi yaklaşımlarının Rett Sendromlu çocukların yaşam kalitesini ve fonksiyonel bağımsızlıklarını artırmada etkili bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bazı alt parametrelerde gözlemlenen sınırlı gelişimler, daha uzun vadeli ve yoğun müdahalelerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Rett Sendromu, ilerleyici bir nörogelişimsel bozukluktur ve bazı belirtiler zamanla kötüleşebilir. Bu durum, terapinin etkisini sınırlayabilir.Her çocuğun gelişimsel seyri ve terapiye verdiği yanıt farklıdır. Bu nedenle, standart bir müdahale programı tüm çocuklar için aynı derecede etkili olmayabilir.Çalışmada uygulanan ergoterapi müdahalelerinin sıklığı ve süresi, bazı çocuklar için yeterli olmayabilir. Daha yoğun ve uzun süreli terapilerin daha belirgin gelişmeler sağlayabileceği düşünülmektedir. Multidisipliner yaklaşımlar sağlanarak Rett Sendromlu çocukların rehabilitasyon süreçleri daha geniş bir pencereden ele alması, bu alandaki bilgi birikimine değerli katkılar sunacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma, Ergoterapi yaklaşımlarının Rett Sendromlu çocukların yaşam kalitesini artırmada ve fonksiyonel bağımsızlıklarını desteklemede önemli bir araç olduğunu göstermektedir. Ancak, bu alanda daha fazla araştırma yapılması, ergoterapi müdahalelerinin etkinliğini artırmak ve bu çocukların yaşamlarını daha iyi hale getirmek için kritik öneme sahiptir. Gelecekte yapılacak çalışmaların, farklı müdahale protokollerini karşılaştırması, aile katılımının etkisini değerlendirmesi, ailelere yönelik eğitimler, bireysel danışmanlıklar düzenleyerek bu katılımı desteklemelidir.

Sonuç olarak, Ergoterapi, Rett Sendromlu çocukların yaşam kalitesini ve fonksiyonel bağımsızlıklarını artırmada önemli bir araçtır. Ancak, bu alanda daha fazla araştırma yapılması ve multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi, bu çocukların yaşamlarını daha iyi hale getirmek için kritik öneme sahiptir. Ailelerin aktif katılımı, terapi süreçlerinin başarısı için vazgeçilmez bir unsurdur.

KAYNAKÇA

Akça, Ü., Sanrı, A., Akça, G., Dolu, M. H., & Taşdemir, H. A. (2020). GÜLEN YÜZLERİN ARDINDAN: ANGELMAN SENDROMU. *Bozok Tıp Dergisi*, *10*(2), 100-104.

Akgün, Ş. N. (2024). Hafif ve orta düzey mentalretarde çocuklarda görsel algı ve motor planlamanın ergoterapi bakış açısıyla değerlendirilmesi. Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ergoterapi Programı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

AKGÜN, Ş. N., & ASQAROVA, S. (2024). Evaluation Of Visual Perception And Motor Planning In Children With Mild And Moderate Mental Retardation From The Perspective Of Occupational Therapy. *ISPEC International Journal of Social Sciences & Humanities*, *8*(1), 60-72.

Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., &Reeves, R. H. (2020). Downsyndrome. Nature ReviewsDiseasePrimers. 6(1): 9, doi: 10.1038/s41572-019-0143-7.

Aracı, D. U. Y. G. U., Karamık, G. Ö. K. C. E. N., Öztürk, N., Yılmaz Bayer, Ö. Z. N. U. R., Altıok Clark, Ö. Z. D. E. N., Toylu, A. S. L. I., ... & Nur, B. A. N. U. İnfantil Dönemde Nadiren Tanı Alan Bir Sendrom: Gorlin-Goltz Sendromu.

Asqarova,S.(2024) Yaşam Kalitesi ve Ergoterapi.*Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi,1*(1),1-4

Asqarova,S.(2024).Uluslararası Ergoterapide İnterdisipliner Yaklaşım Kongresi Üsküdar Üniversitesi

Asqarova, S. (2021). V. Özel Öğrenme Güçlüğüne Multidisipliner Yaklaşım Sempozyumu.

Asqarova, S. &Amp; Ari, M. (2023). Bölüm 2 Sezaryenle Doğan Çocukların Gelişiminde Duyusal Fonksiyona Ergoterapi Etkisi*.

Asqarova, S., & Arslan, U. (2022). Occupational therapyintervention on mentalhealth in the COVID-19 pandemic: Telerehabilitation. Journal of MedicalTopics and Updates, 1(2), 81-84. https://dergipark.org.tr/en/pub/jomtu/issue/71642/1131439

Asqarova, S., & Öztek, İ. (2021). Ergoterapi Penceresinden Patoloji. Üsküdar Üniversitesi Yayınları, 47.

Asqarova, S., & Yılmaz, S. (2023). 4-6 yaş çocuklarinda ergoterapi müdahalelerinin sosyal uyum ve davraniş becerileri üzerine etkisi. Üsküdar Üniversitesi.

Asqarova, S., &Zengin, T. T. (2022). Ekran Maruziyeti Bulunan Çocuklarda Ergoterapinin Duyusal Etkileri. PEARSON JOURNAL, 7(19), Article 19. https://doi.org/10.46872/pj.543Baldwin, I., Shafer, R. L., Hossain, W. A., Gunewardena, S., Veatch, O. J., Mosconi, M. W., &Butler, M. G. (2021). Genomic, clinical, and behavioralcharacterization of 15q11. 2 BP1-BP2 deletion (Burnside-Butler) syndrome in fivefamilies. *International Journal of MolecularSciences*, *22*(4), 1660.

Bull, M. J., Trotter, T., Santoro, S. L., Christensen, C., Grout, R. W., Burke, L. W., Berry, S. A., Geleske, T. A., Holm, I., Hopkin, R. J., Introne, W. J., Lyons, M. J., Monteil, D. C., Scheuerle, A., Stoler, J. M., Vergano, S. A., Chen, E., Hamid, R., Downs, S. M., … Spire, P. (2022). HealthSupervisionforChildren and AdolescentsWithDownSyndrome. Pediatrics. 149(5): e2022057010, doi: 10.1542/peds.2022057010.

Bukvić, Z., Nikolić, D., &Ćirović, D. (2021). Theimportance of physicalactivityforthedevelopment of motor skills of youngerschoolagechildren. *Medicinskipodmladak*, *72*(2), 34-39.

Butler, M. G. (2022). Prader-WilliSyndrome. In *Neuroscience in the 21st Century: From Basic toClinical* (pp. 3563-3603). Cham: Springer International Publishing.

Clark, G; Kingsley, L. (2020). Occupational TherapyPracticeGuidelinesforEarlyChildhood: Birth–5 Years. TheAmerican Journal of Occupational Therapy, 2020, Vol. 74(3), 7403397010p1– 7403397010p42. https://doi.org/10.5014/ajot.2020.743001

Coşkun, H., Güntay, A., Güleç, Y., Eviz, Ö., Ümit, Ç., Küçükdemir, A. K., & Erkul, E. (2024). Williams Sendromu Tanısı Almış Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Anksiyete Düzeylerine İlişkin Araştırma. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, *35*(1), 87-112.

Çelik, B. S. (2022). Mülteci çocuklarda okul temelli bilişsel aktivite eğitiminin bilişsel beceriler, akademik performans ve yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ergoterapi Programı, Doktora Tezi, Ankara.

Ernst, C., &Jefri, M. (2021). Epigeneticpriming in neurodevelopmentaldisorders. *Trends in molecularmedicine*, *27*(12), 1106–1114. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.09.005

Fonzo, M., Sirico, F., &Corrado, B. (2020). Evidence-basedphysicaltherapyforindividualswithrettsyndrome: A systematicreview. İçinde*Brain Sciences* (C. 10, Sayı 7, ss. 1-20). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/brainsci10070410

Frampton, J. E. (2023). Fenfluramine: a review in Dravet and Lennox-gastautsyndromes. *Drugs*, *83*(10), 923-934.

Karagöz, D. (2023). An Investigation of theClinicalCharacteristics of Children and Adolescents in InstitutionalCareApplyingto a Child PsychiatryClinic. *Turkish Journal of Child and AdolescentMentalHealth*, *30*(2), 154-161. https://doi.org/10.4274/tjcamh.galenos.2022.49368

Kırıcı, İ. (2021). Tourette Sendromlu bireylerin eğitim sorunları. *Uluslararası Güncel Eğitim Araştırmaları Dergisi*, *7*(2), 642-655.

KIRIK, S., Aslan, M., OZGOR, B., & GUNGOR, S. MECP2 mutasyonu saptanan Rett sendromu tanılı pediatrik hastaların klinik ve nöbet özelliklerinin değerlendirilmesi.

KONAÇ, A., & ÜNAL, Ç. T. (2022). Çoklu Bellek Sistemleri Bakış Açısı ile Nörogelişimsel Bozuklukların, Stres ve Ergenlik Dönemi ile İlişkili Psikopatolojilerin

İncelenmesi: Bir Derleme Çalışması. *AYNA Klinik Psikoloji Dergisi*, *9*(1), 34-55. https://doi.org/10.31682/ayna.777249

Köse, S., Yüksel, G., Pilan, B. Ş., Tortop, E., Anılır, G., Çalışan, R., ... & Bildik, T. (2021). COVID-19 Pandemisinin nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklar üzerine etkisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, *24*(4).

KUZU, S. Y., & ASQAROVA, S. (2024). Sigara İçen Gençlerin Psikososyal Faktörleri ve Ergoterapi Perspektifinden Bakış. *PEARSON JOURNAL*, *8*(28), 1477-1489.

Leven Y., Wiegand F., Wilken B. Rett Sendromlu Çocuklarda ve Yetişkinlerde Uyku Kalitesi. Nöropediatri. 2020;6 doi: 10.1055/s-0040-1701693

Löytömäki, J., Laakso, M. L., &Huttunen, K. (2023). Social-Emotional and BehaviouralDifficulties in ChildrenwithNeurodevelopmentalDisorders: Emotion-Perception in Daily Life and in a Formal AssessmentContext. *Journal of autism and developmentaldisorders*, *53*(12), 4744–4758. https://doi.org/10.1007/s10803-022-05768-9

Martínez-Espinosa, R. M., MolinaVila, M. D., &ReigGarcíaGalbis, M. (2020). EvidencesfromClinicalTrials in DownSyndrome: Diet, Exercise and Body Composition. International journal of environmentalresearch and publichealth, 17(12): 4294, doi: 10.3390/ijerph17124294.

Richter, J. D., & Zhao, X. (2021). Themolecularbiology of FMRP: newinsightsintofragile X syndrome. *Nature ReviewsNeuroscience*, *22*(4), 209-222.

Morris, C. A., &Mervis, C. B. (2021). Williams syndrome. John C.C, Agatino B., David V., Suzanne B.C. (Ed.) Cassidy and Allanson's Management of GeneticSyndromes (s. 1021-1038). New York: John Wiley&Sons, Inc.

Mowell, M; Richter, L; Jewell, D. (2021). Exploration of CommonSensoryInterventionsUtilized in School-Based Occupational Therapy Journal of Occupational Therapy, Schools, EarlyIntervention, https://doi.org/10.1080/19411243.2022.2027839

Odabasi& Yeşil-Çeliktaş, O. (2023). Comprehensivetranscriptomicinvestigation of Rettsyndromerevealsincreasingcomplexitytrendsfrominducedpluripotentstemcellstoneuronswithimplicationsforenrichedpathways. *ACS Omega, 8*(46), 44148–44162. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c06448

Oral, E. Y. (2024). CHD2-ilişkili Nörogelişimsel Bozukluk Tanılı Bir Kız Ergen Olgu: Epileptik Ensefalopati Varlığında Psikiyatrik Eş Tanılara Yaklaşım. *Turk J Child AdolescMentHealth*, *31*(3), 230-3.

PİNHO, O. C., da COSTA, M. F., & SOUZA, G. D. S. (2024). Olgu Sunumu: Tourette Sendromunda İkinci Düzey Kontrast Duyarlılığı. *Turk Psikiyatri Dergisi*, *35*(2).

Protic, D. D., Aishworiya, R., Salcedo-Arellano, M. J., Tang, S. J., Milisavljevic, J., Mitrovic, F., ... &Budimirovic, D. B. (2022). Fragile X syndrome: frommolecularaspecttoclinicaltreatment. *International journal of molecularsciences*, *23*(4), 1935.

Sarı Gökten, E., &Saday Duman, N. (2020). An UmbrellaDisorder: Specific Learning Disorder. *Turkish Journal of Child and AdolescentMentalHealth*, *27*(3), 126-133.

https://doi.org/10.4274/tjcamh.galenos.2020.10939

Scattolin, M. A. de A., Resegue, R. M., &Rosário, M. C. do. (2022). Theimpact of theenvironment on neurodevelopmentaldisorders in earlychildhood. İçinde*Jornal de Pediatria* (C. 98, ss. S66-S72). ElsevierEditoraLtda. https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.11.002

Stav, W. B., & Herman, A. (2022). An Occupation-BasedClinicMakeover: Perceptions and Experiences of Occupational Therapists. *The Open Journal of Occupational Therapy*, *10*(1), 1-17. https://doi.org/10.15453/2168-6408.1831

Strzelczyk, A., Zuberi, S. M., Striano, P., Rosenow, F., & Schubert-Bast, S. (2023). Theburden of illness in Lennox–Gastautsyndrome: a systematicliteraturereview. *Orphanet Journal of RareDiseases*, *18*(1), 42.

ŞAHİN, B., BOZKURT, A., USTA, M. B., AYDIN, M., ÇOBANOĞLU, C., & KARABEKİROĞLU, K. (2019). Zihin Kuramı: Gelişim, Nörobiyoloji, İlişkili Alanlar ve Nörogelişimsel Bozukluklar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, *11*(1), 24-41. https://doi.org/10.18863/pgy.390629

Tanidir Artan, Ö., Çavdarli, B., Bayrakci, U. S., Karabulut, B., &Değerlïyurt, A. (2024). NeurogenicBladder: A RareAutonomicSign in a PatientwithPreserved Speech Variant of theRettSyndrome (ZappellaVariant). *Journal of PediatricDisease / Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, *18*(4), 255–259. https://doi-org.proxy.uskudar.edu.tr/10.12956/tchd.1408162

Tascini, G., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., Di Cara, G., Striano, P., &Verrotti, A. (2022). SleepDisorders in RettSyndrome and Rett-RelatedDisorders: A NarrativeReview. İçinde*Frontiers in Neurology* (C. 13). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.817195

Türer, F., & Köse, S. (2023). Nörogelişimsel Bozukluklar ve Duyusal İşlemleme. *Turkish Journal of Child &AdolescentMentalHealth*, *30*(2).

Üstünkaya, M., & Asqarova, S. (2023). Şizofreni hastası bireylerde yaşanan bilişsel gerilemenin giderilmesine ve işlevselliğin arttırılmasına ergoterapi perspektifinden bakış. *Artuklu International Journal of Health Sciences*.

Vilvarajan, S., McDonald, M., Douglas, L., Newham, J., Kirkland, R., Tzannes, G., Tay, D., Christodoulou, J., Thompson, S., &Ellaway, C. (2023). Multidisciplinary Management of RettSyndrome: TwentyYears' Experience. *Genes*, *14*(8), 1607. https://doi.org/10.3390/genes14081607

Yılmaz, S. (2023). 4-6 yaş çocuklarında ergoterapi müdahalelerinin sosyal uyum ve davranış becerileri üzerine etkisi. Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ergoterapi Programı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

BÖLÜM 25

AMELİYATHANE HEMŞİRELERİNİN ETİK SORUNLARA YAKLAŞIMI

Sedef ALATAŞ DEMİRTAŞ[1]
Meltem ASLAN[2]

1Öğr. Gör., Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Gümüşhane/Türkiye, sedefdemirtas@gumushane.edu.tr, ORCID 0000-0002-2359-8194
2Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul/Türkiye, melaslan@gelisim.edu.tr,ORCID 0000-0003-3847-2233

GİRİŞ

Etik, doğru ve yanlış davranışları inceleyen ahlaki ilkelerdir ve ameliyathane ortamında bu ilkeler, sağlık profesyonellerinin karmaşık kararlarını yönlendirir. Tıp etiği, sağlık uygulamalarının ahlaki boyutunu değerlendirir (Acar, 2023). Hızlı tıbbi gelişmeler, tıp etiğinin önemini artırmıştır. Sağlık hizmetlerinde etik, hasta haklarını ve güvenliğini korumak için temel bir çerçeve sunar (Arslan, 2012). Ameliyathane etiğinin temel ilkeleri özerklik, yararlılık, zarar vermeme, adalet, gizlilik ve dürüstlüktür (Sayım, 2011). Bu ilkeler, hemşirelerin etik kararlar almasına rehberlik eder.

Hasta hakları, hastaların sağlık hizmetlerine erişimini ve bu hizmetlerden yararlanmasını etkileyen haklardır. Ameliyathanede hasta haklarının korunması, onam alınmasını, gizliliğin korunmasını ve saygılı davranılmasını içerir (Arslantaş, 2015). Hastanın mahremiyetini korumak önemlidir (Genç, 2019). Özerklik ilkesi, hastaların kendi sağlıkları hakkında bilinçli karar verme hakkını vurgular. Bilgilendirilmiş onam, hastanın kendi kararını özgürce ifade etmesidir (Mert & Sayın, 2023). Hastaların prosedürler, riskler ve alternatifler hakkında bilgilendirilmesi gereklidir (Arslantaş, 2015; Sayım, 2011). Reddetme hakları da belirtilmelidir (Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi, 2020). Yazılı onam almak gereklidir (Mert & Sayın, 2023). Zarar vermeme ve yararlılık ilkeleri, etik karar almanın temelidir (Yıldırım & Kadıoğlu, 2007). Ameliyathanede bu ilkelerin uygulanması, enfeksiyon riskini en aza indirmeyi ve hasta rahatlığını sağlamayı içerir (Özdemir, 2017).

Ameliyathane ortamında etik çatışmalar sık görülür (Arslantaş, 2018). Etik ilkeleri bilmek, iletişim becerilerini geliştirmek, etik danışmanlığa başvurmak, etik kodları takip etmek ve hasta savunuculuğu yapmak, bu çatışmalarla başa çıkmada önemlidir (Acar, 2023; Sayım, 2011; Türk Tabipleri Birliği, 2020). Yönetimsel etkenler ve profesyonel saygı eksikliği etik davranışları etkileyebilir (Sarıhan & Yarar, 2021). Yöneticilerin etik liderlik sergilemesi ve destek sağlaması gereklidir (Yıldırım & Kadıoğlu, 2007; Acar, 2023).

1. Ameliyathane Ortamında Etik İlkeler ve Hasta Hakları

Etik, insanların doğru ve yanlış davranışları belirlemelerine yardımcı olan ahlaki ilkelerin incelenmesidir. Ameliyathane ortamında etik, hemşirelerin ve diğer sağlık profesyonellerinin karşılaştığı zorlu kararları ve durumları yönlendirir. Tıp etiği, sağlık alanındaki herhangi bir uygulamanın doğru-yanlış, iyi-kötü veya onaylanabilir-onaylanamaz olduğuyla ilgili yargıda bulunur. Bu yargılar bireyin iradesinden ve akıl yürütmelerinden bağımsız değildir. Tıp alanındaki hızlı gelişmeler, tıp etiğinin daha da önem kazanmasına neden olmuştur (Acar, 2023). Sağlık hizmetlerinde etik, hasta haklarının korunması ve hasta güvenliğinin sağlanması açısından hemşirelere uyulması gereken ilkelere dayalı temel bir çerçeve çizer. Bu etik çerçeve, sağlık hizmetlerinin insan onuruna, etik değerlere, etik kurallara saygılı ve meslek ahlakına uygun

bir şekilde yürütülmesini sağlar (Arslan, 2012).

Ameliyathane ortamındaki temel etik ilkeler (Sayım, 2011):

• **Özerklik:** Hastaların kendi sağlıkları hakkında karar verme hakkına sahip olmalarıdır.

• **Yararlılık:** Hastalara en iyi şekilde fayda sağlamaktır.

• **Zarar vermeme:** Hastalara zarar vermekten kaçınmaktır.

• **Adalet:** Hastalara adil ve eşit bir şekilde davranmaktır.

• **Gizlilik:** Hastaların bilgilerinin gizli tutulmasıdır.

• **Dürüstlük:** Hastalara ve meslektaşlarına karşı dürüst olmaktır.

Bu ilkeler, ameliyathane hemşirelerinin etik kararlar alırken ve hastalara en iyi bakımı sağlarken rehberlik etmek için bir çerçeve sağlar.

Hasta hakları, hastaların sağlık hizmetlerine erişimlerini ve bu hizmetlerden yararlanma şekillerini etkileyen yasal ve etik haklardır. Ameliyathanede hasta haklarının korunması, ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında hastanın onayının alınmasını, gizliliğinin korunmasını ve saygılı bir şekilde davranılmasını içerir. Hastalar, açıkladıkları bilgilerin kendileri ve hemşireleri arasında gizli kalmasını isteme hakkına sahiptir. Ameliyathane hemşireleri, hastaların kişisel bilgilerini güvence altına almak ve bu bilgileri paylaşırken sağduyulu bir tutum sergilemekle yükümlüdürler (Arslantaş, 2015). Ameliyathanede gereksiz kişilerin bulunmamasını sağlamak, hastanın vücudunu gereksiz yere açığa çıkarmaktan kaçınmak, hastanın kişisel bilgilerini sadece yetkili kişilerle paylaşmak ve hastanın mahremiyetini ihlal eden davranışlardan kaçınmak gibi unsurlar; ameliyathane hemşireleri için hasta mahremiyetini korumanın yolları olarak sıralanabilir (Genç, 2019).

2. Ameliyathane Ortamında Özerklik ve Bilgilendirilmiş Onam

Özerklik ilkesi, hastaların kendi sağlıkları hakkında bilinçli ve özgür kararlar verme hakkına sahip olmasını savunur. Bu ilke, hastaların tıbbi müdahalelerin riskleri ve yararları hakkında yeterli bilgiye sahip olmalarını ve bu bilgilere dayanarak kendi kararlarını vermelerini gerektirir. Bilgilendirilmiş onam, hastaların kendi kararını verme ve kendi isteklerini bireysel özerkliklerinin ifadesi olarak özgürce iletme hakkıdır. Hastanın özerkliğine saygı, hastalara durumları hakkında gerçeğin söylenmesini ve bilinçli kararlar verebilmeleri için tedavinin riskleri ve yararları hakkında bilgilendirilmelerini gerektirir (Mert & Sayın, 2023).

Ameliyathane ortamında özerklik ve onam ilkesinin uygulanması, hasta haklarına saygının ve etik bakımın temelini oluşturur. Bu ilke, hastaların kendi sağlıkları hakkında bilinçli ve özgür kararlar verme hakkına sahip olduğunu savunur. Bu hakkın hayata geçirilmesi için, hastaların tıbbi

müdahalelerin riskleri, yararları ve alternatifleri hakkında kapsamlı bir şekilde bilgilendirilmesi gerekir. Ameliyathane hemşireleri, bu süreçte kritik bir rol oynarlar (Arslantaş, 2015).

Hastalara ameliyat öncesinde planlanan prosedür, riskleri, yararları ve alternatifleri hakkında yeterli bilgi vermek, özerklik ve onam ilkesinin ilk adımıdır. Bu bilgilendirme, hastanın anlayabileceği bir dilde ve şekilde yapılmalı ve hastanın sorularını sorabileceği ve endişelerini dile getirebileceği bir ortam yaratılmalıdır. Bu bilgilendirmenin yazılı materyallerle desteklenmesi ve hastanın bu materyalleri incelemesi için yeterli zamanın verilmesi de faydalı olabilir (Sayım, 2011).

Hastaların sorularını cevaplamak ve endişelerini gidermek için zaman ayırmak, özerklik ve onam ilkesinin önemli bir unsurudur. Ameliyathane hemşireleri, hastaların ameliyat öncesinde yaşadıkları stres ve kaygıyı anlamak ve onlara destek olmak için empati ve sabır göstermelidirler. Hastaların sorularını geçiştirmek veya endişelerini önemsiz göstermek, hastanın özerkliğine saygısızlık etmek anlamına gelir ve bilgilendirilmiş onam sürecinin geçerliliğini zedeler.

• Hastaların ameliyatı reddetme hakkına sahip olduğunu ve bu kararlarına saygı duyulduğunu bildirmek, özerklik ve onam ilkesinin olmazsa olmaz bir parçasıdır. Hiçbir hasta, kendi iradesi dışında bir tıbbi müdahaleye zorlanamaz. Ameliyathane hemşireleri, hastalara bu hakkı açıkça ve anlayabilecekleri bir şekilde anlatmalı ve hastaların reddetme kararlarını yargılamadan kabul etmelidirler (Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi, 2020).

• **Hastalardan ameliyat için yazılı onam almak,** yasal bir zorunluluk olmasının yanı sıra etik bir gerekliliktir. Yazılı onam, hastanın ameliyatın risklerini, yararlarını ve alternatiflerini anladığını ve ameliyatı kendi isteğiyle kabul ettiğini belgelemek için önemlidir. Ameliyathane hemşireleri, hastaların yazılı onam formlarını imzalamalarından önce, bu formların içeriğini anladıklarından emin olmalı ve hastaların sorularını cevaplamalıdırlar (Mert & Sayın, 2023).

• **Ameliyathane hemşireleri, hastaların özerklik haklarını koruyarak ve onlardan bilgilendirilmiş onam alarak etik bir bakım sağlarlar.** Bu, sadece yasal ve mesleki bir zorunluluk değil, aynı zamanda insan onuruna ve hasta haklarına saygının bir gereğidir. Ameliyathane ortamında, hastaların savunmasızlığı ve cerrahi ekibin yetkisi göz önüne alındığında, özerklik ve onam ilkesine sıkı sıkıya bağlı kalmak, hasta güvenliğini ve refahını sağlamak için hayati önem taşır (Acar, 2012).

3. Ameliyathane Ortamında Zarar Vermeme ve Yararlılık İlkeleri

Zarar vermeme ilkesi, sağlık profesyonellerinin hastalara zarar vermekten kaçınmasını gerektirmektedir. Yararlılık ilkesi ise, sağlık profesyonellerinin

hastalara mümkün olan en iyi şekilde fayda sağlamalarını gerektirir. Bu iki ilke, sağlık hizmetlerinde etik karar almanın temel taşlarıdır (Yıldırım & Kadıoğlu, 2007).

Ameliyathane ortamında zarar vermeme ve yararlılık ilkelerinin uygulanması, steril teknikleri kullanarak enfeksiyon riskini en aza indirmeyi, hastanın güvenliğini sağlamak için ameliyat sırasında dikkatli ve özenli olmayı, ameliyattan sonra hastanın ağrısını ve rahatsızlığını en aza indirmek için uygun ilaçlar ve tedaviler uygulamayı içerir. Hastanın ameliyat sonrası iyileşmesini desteklemek için gerekli bakım ve eğitimi sağlamak hayati önem taşımaktadır (Özdemir, 2017). Bu ilkeler, ameliyathane hemşirelerinin her türlü müdahalesinde rehber olmalıdır. Örneğin, pozisyon verme sırasında sinir zedelenmelerini önlemek, uygun cilt bakımı sağlamak, basınç ülserlerini önlemek, ilaçları doğru dozda ve doğru yolla uygulamak bu ilkelerin gereğidir.

4. Ameliyathane Çalışanlarının Etik Çatışmaları ve Başa Çıkma Stratejileri

Ameliyathane ortamı, etik çatışmaların yaygın olduğu bir yerdir. Bu çatışmalar, farklı değerlere, inançlara ve önceliklere sahip kişilerden oluşan cerrahi ekibin üyeleri arasında ortaya çıkabilir. Ameliyathane hemşireleri, özellikle hastalarla yakın temas halinde oldukları için, etik ikilem ve sorunlarla daha çok karşılaşırlar ve bu durumları daha önce fark ederler. Etik sorunlar, ahlaki bir yargıda bulunmayı ve seçim yapmayı gerektiren, mutlak doğru ya da yanlış olarak tanımlanabilecek kadar basit ve kesin çözümleri olmayan, karmaşık ve kişiyi ikilemde bırakan sorunlardır (Arslantaş, 2018).

Ameliyathane çalışanlarının etik çatışmalarla başa çıkma stratejileri şunlardır (Acar, 2023; Sayım, 2011; Türk Tabipleri Birliği, 2020):

- **Etik ilkeleri ve yasal düzenlemeleri bilmek ve uygulamak:** Hemşireler, karşılaştıkları etik sorunları değerlendirmek ve çözüm bulmak için etik ilkeleri ve yasal düzenlemeleri bilmelidirler.
- **İletişim becerilerini geliştirmek:** Etik çatışmalar genellikle iletişim eksikliğinden kaynaklanır. Hemşireler, meslektaşlarıyla, hastalarla ve hasta yakınlarıyla etkili iletişim kurarak birçok etik sorunu önleyebilir ve çözebilirler.
- **Etik danışmanlığa başvurmak:** Hemşireler, zorlu etik ikilemlerle karşılaştıklarında etik danışmanlığa başvurabilirler. Etik danışmanlar, hemşirelere sorunun etik boyutlarını analiz etmelerine, olası çözüm yollarını değerlendirmelerine ve en uygun kararı vermelerine yardımcı olurlar.
- **Etik kodları ve politikaları takip etmek:** Hastaneler ve diğer sağlık kuruluşları genellikle etik kodları ve politikaları oluştururlar. Hemşireler, bu kodları ve politikaları takip ederek etik davranış standartlarına uymalıdırlar.

• **Hasta savunuculuğu yapmak:** Hemşireler, hastalarının haklarını ve çıkarlarını korumak için hasta savunuculuğu yapmalıdırlar. Bu, hastaların özerklik haklarını savunmayı, onlara gerekli bilgileri sağlamayı ve onların isteklerine saygı duymayı içerir.

5. Ameliyathane Ortamında Yönetimsel Etkenler ve Profesyonel Saygı

Yönetimsel etkenler, ameliyathane ortamında etik davranışları önemli ölçüde etkileyebilir. Yöneticilerin etik liderlik sergilemesi, etik bir kültür yaratması ve çalışanlara etik davranışlar için destek sağlaması önemlidir. Sağlık çalışanları, personel yetersizliği, malzeme ve ekipman eksikliği, hasta sayısındaki yoğunluk gibi sorunlarla mücadele ederken, bir taraftan hasta diğer yandan da yakınlarının memnuniyeti arasında kalarak etik sorunlar yaşayabilirler. Bu sorunlara yönetimsel destek sağlanmaması durumunda, etik ihlallerin ve hasta güvenliğinin tehlikeye atılma riski artabilir (Sarıhan & Yarar, 2021).

Ameliyathane ortamı, hemşirelerin yönetimsel etkenlerden ve profesyonel saygı eksikliğinden kaynaklanan çeşitli etik sorunlarla karşılaşabileceği bir çalışma alanıdır. Özellikle yoğun iş yükü, malzeme yetersizliği, eleman eksikliği, sık eleman değişiklikleri ve yetersiz eğitim olanakları, hemşirelerin etik ilkeler doğrultusunda hareket etmelerini zorlaştırabilir. Yönetim kaynaklı bu sorunlar, hemşirelerin iş motivasyonunu ve performansını olumsuz etkileyerek, hasta bakımının kalitesini düşürebilir ve etik ihlallerin yaşanma riskini artırabilir (Sarıhan & Yarar, 2021).

Örneğin, bir ameliyathanede yeterli sayıda hemşire bulunmaması, hemşirelerin hastalara yeterli zamanı ayıramamasına ve özenli bir bakım sağlayamamasına neden olabilir. Bu durum, hastaların özerklik haklarının ihlal edilmesine ve onlardan bilgilendirilmiş onam alınamamasına yol açabilir. Benzer şekilde, malzeme yetersizliği, hemşirelerin en uygun tıbbi cihazları ve sarf malzemelerini kullanamamasına ve dolayısıyla hasta güvenliğini tehlikeye atmasına neden olabilir.

Ameliyathane ortamında profesyonel saygı eksikliği, hemşirelerin etik sorunlar yaşamasına katkıda bulunan bir diğer önemli faktördür. Hiyerarşik yapıdaki iletişim sorunları, mobbing, ayrımcılık ve diğer olumsuz davranışlar, hemşirelerin iş tatminini azaltır ve etik değerlere bağlılıklarını zayıflatır. Örneğin, cerrahi ekip içinde yaşanan iletişimsizlik ve saygısızlık, hemşirelerin fikirlerini ve endişelerini dile getirmelerini engelleyebilir ve hasta bakımında hatalara yol açabilir (Acar, 2023).

Ameliyathane hemşirelerinin etik sorunlarla başa çıkabilmesi ve etik bir bakım sağlayabilmesi için, yönetimsel etkenlerin iyileştirilmesi ve profesyonel saygı kültürünün oluşturulması gerekir. Yöneticiler, hemşirelerin iş yükünü azaltmak, malzeme ve eleman eksikliğini gidermek, etik eğitimler düzenlemek

ve sağlıklı bir iletişim ortamı yaratmak için adımlar atmalıdırlar (Yıldırım & Kadıoğlu, 2007).

SONUÇ

Bu çalışma, ameliyathane ortamında etik ilkelerin ve uygulamalarının kapsamlı bir değerlendirmesini sunmaktadır. Ameliyathane ortamının kendine özgü dinamikleri nedeniyle sağlık çalışanlarının, özellikle de hemşirelerin, çeşitli etik zorluklarla karşılaşabileceği görülmektedir.

Hasta özerkliği ve bilgilendirilmiş onam, ameliyathane ortamında en sık karşılaşılan etik sorunlardan biridir. Hastaların ameliyat öncesinde planlanan prosedür, riskleri, yararları ve alternatifleri hakkında yeterli bilgiye sahip olma ve karar verme süreçlerine aktif olarak katılma hakları vardır. Ameliyathane hemşireleri, hastalara bu bilgileri anlayabilecekleri bir dilde ve şekilde sunarak, sorularını yanıtlayarak ve endişelerini gidermek için zaman ayırarak bu hakkın korunmasında önemli bir rol oynarlar. Hastaların ameliyatı reddetme hakkına sahip oldukları ve bu kararlarına saygı duyulması gerektiği de açıkça belirtilmelidir.

Ancak ameliyathane ortamında, zaman kısıtlamaları, acil durumlar ve hastaların anksiyetesi gibi faktörler, bilgilendirilmiş onam sürecini zorlaştırabilir. Bu gibi durumlarda hemşirelerin etik duyarlılıklarını korumaları ve hastaların haklarını savunmaları önemlidir. Örneğin, acil bir durumda hastanın onamı alınamadığında, hemşireler hastanın en iyi çıkarlarını gözeterek hareket etmeli ve mümkün olan en kısa sürede yasal temsilcisine bilgi vermelidirler.

Yönetimsel etkenler ve profesyonel saygı eksikliği, ameliyathane hemşirelerinin karşılaştığı etik sorunları daha da karmaşık hale getirebilir. Yoğun iş yükü, malzeme yetersizliği, eleman eksikliği, sık eleman değişiklikleri ve yetersiz eğitim olanakları, hemşirelerin etik ilkeler doğrultusunda hareket etmelerini zorlaştırabilir. Bu durum, hasta bakımının kalitesini düşürebilir ve etik ihlallerin yaşanma riskini artırabilir.

Ameliyathane ortamında sağlıklı bir etik kültürün oluşturulması, hemşirelerin etik sorunlarla başa çıkabilmesi ve etik bir bakım sağlayabilmesi için hayati önem taşır. Yöneticiler, hemşirelerin iş yükünü azaltmak, malzeme ve eleman eksikliğini gidermek, etik eğitimler düzenlemek ve sağlıklı bir iletişim ortamı yaratmak için adımlar atmalıdırlar. Profesyonel saygıya dayalı bir çalışma ortamı, hemşirelerin iş tatminini ve motivasyonunu artırarak, hasta bakımının kalitesine olumlu yönde yansıyacaktır.

Sonuç olarak, ameliyathane ortamında etik ilkelerin uygulanması, sadece sağlık çalışanlarının bireysel sorumluluğu değil, aynı zamanda kurumsal bir sorumluluktur. Etik bir ameliyathane ortamı, hasta haklarına saygıyı, hasta güvenliğini ve kaliteli bir bakım hizmetini güvence altına almak için olmazsa olmazdır.

KAYNAKÇA

Acar, C. (2023). Ameliyathane hemşirelerinin etik sorunlara yaklaşımı: Niteliksel çalışma (Yüksek lisans tezi). Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak.

Arslan, M. (2012). İş ve meslek ahlakı: Dünya ve Türkiye örnekleri. Ankara: Siyasal Kitabevi.

Arslantaş H. Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliğinde Etik Konular, Kodlar ve Standartlar. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi 2015;6(1):47-56

Arslantaş H. (2018). Toplum Ruh Sağlığında Etik Konular. Ünsal Barlas G. (Ed.). Toplum Ruh Sağlığı Hemşireliği (ss. 20-28). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-toplum-ruh-sagliginda-etik-konular-83870.html

Genç, T. (2019). Sağlık çalışanlarının kurumsal sosyal sorumluluk algılarının örgütsel bağlılık ve iş tatminine etkisinin araştırılması (Yüksek lisans tezi). Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Mert, S., & Sayan, İ. (2023). Sağlıkta etik ilkeler. AKETDER 2. Uluslararası Etik Araştırmaları Kongresi (s. 53-58). İstanbul.

Özdemir, G. T. (2017). Sağlık çalışanlarının etik iklim algısının örgütsel güven ve bireysel performansa etkisi (Yüksek lisans tezi). Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.

Sarıhan, M., & Yarar, O. (2021). Sağlık Sektöründe Yönetsel Etik Kaygılar. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi (27), 267-282. https://doi.org/10.31590/ejosat.826022

Sayım, F. (2011). Sağlıkta etik dışı davranışın fark edilmesi ve etik kurullar. İçinde F. Sayım (Ed.), Sağlık Piyasası ve Etik (s. 64-72). Bursa: MKM Yayıncılık.

Temel, G. (2022). Sağlık çalışanlarının hukuki sorumluluğu bağlamında 2015-2021 yılları arasında Türkiye Cumhuriyeti Danıştay Başkanlığı'nda karara bağlanan tıbbi malpraktis davalarının değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tekirdağ.

Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi. (2020). Hekimlik meslek etiği kuralları. Türk Tabipleri Birliği.

Türk Tabipleri Birliği. (2020). Türk Tabipleri Birliği etik bildirgeleri. Türk Tabipleri Birliği Etik Kurulu.

Yıldırım, G., & Kadıoğlu, S. (2007). Etik ve tıp etiği temel kavramları. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 29(2), 7-12.

BÖLÜM 26

GIDA KATKI MADDELERİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Melek Nur ACAR[1]

1 Öğr. Gör. Karabük Üniversitesi
ORCID: 0000-0001-8927-673X

GİRİŞ

İnsan vücudunda trilyonlarca simbiyotik mikroorganizma mevcuttur ve bunların çoğunluğu gastrointestinal kanalda bulunur. Bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılan bu yapı; doğumdan itibaren şekillenmeye başlar, yaşamın ilk 3 yılında yoğun bir şekilde gelişir ve bireyin yaşamı boyunca gelişmeye devam eder (Lobach et al., 2019a). Bağırsak mikrobiyotası, yaklaşık olarak 3,3 milyon geni kodlayabilmektedir. Bu değer insan genlerinin toplamından 150 kat daha fazladır (Qin et al., 2010). Bağırsak mikrobiyotasının sağladığı bu genetik zenginlik, insan genomu tarafından gerçekleştirilemeyen pek çok farklı metabolik aktivitenin yapılmasına olanak sağlamaktadır (Yalçın, 2013). Bağırsak mikrobiyota içeriğinde meydana gelen herhangi bir değişim; otoimmün hastalıklar, obezite, alerjik hastalıklar, kanser, çeşitli bağırsak ve karaciğer hastalıkları gibi sağlık problemlerinin gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (Van den Abbeele et al., 2012).

Bağırsak mikrobiyotasında toplamda 1000'den fazla farklı tür bulunmaktadır. En baskın olarak bulunan türler; *Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria ve Actinobacteria'dır* (Bayram & Öztürkcan, 2020a). Bu türlerin oranları bireyler arasında farklılık göstermekle birlikte genetik faktörlere, yaşa, cinsiyete, antibiyotik kullanımına, beslenme alışkanlıklarına ve çeşitli çevresel etkenlere göre değişim göstermektedir. Bağırsak homeostazını etkileyebilecek çevresel faktörlerin belirlenmesi, bu nedenle meydana gelen otoimmün, alerjik ve metabolik hastalıklar gibi problemlerin gelişimini önlemede kritik bir ilk adımdır. Bu faktörler arasından beslenme, yapılan araştırmalarda bağırsak mikrobiyotasının genel bileşimini ve işlevselliğini etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak nitelendirilmektedir (Lobach et al., 2019a) (Pinget et al., 2019).

Yağ ve basit karbonhidratlarla zenginleştirilmiş ve diyet lifi bakımından yetersiz olan batı tarzı diyetlerin disbiyozu tetiklediği, bağırsak geçirgenliğini ve iltihabı artırdığı gösterilmiştir. Bu makro besinlerin bağırsak homeostazı üzerindeki etkisi kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ancak işlenmiş gıdalarda yaygın olarak kullanılan gıda katkı maddelerinin rolü tam olarak tanımlanmamıştır (Pinget et al., 2019; Thorburn et al., 2014). Bunun nedeni insan çalışmalarının oldukça sınırlı olmasıdır. Ancak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gıda katkı maddelerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini anlayabilmemiz açısından oldukça önem arz etmektedir (Bayram & Öztürkcan, 2020a).

Gıda Katkı Maddeleri

Gıda katkı maddeleri, tek başına gıda olarak kullanılmayan, paketlenmiş gıdaların raf ömrünü uzatmak, kalitesini ve tadını iyileştirmek gibi amaçlarla gıdalara katılan maddelerdir (Gültekin, n.d.; Laudisi et al., 2019). Gıda katkı maddelerinin kullanımı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Gıda ve İlaç

Dairesi (FDA) ve Avrupa topluluğundaki Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından belirlenen yasalarla düzenlenmektedir. Bununla birlikte şu anda piyasada bulunan çoğu gıda katkı maddesi 70'li ve 80'li yıllarda yeterli *in vitro* ve *in vivo* deneyler yapılmadan onaylanmıştır (Food and Drug Administration, 1972; Laudisi et al., 2019). Her ne kadar kullanımına izin verilen birçok gıda katkı maddesi güvenilir olarak kabul edilse de yapılan çalışmalar birçoğunun sağlığa olumsuz yönde etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (Gültekin et al., 2017). Bu nedenle gıda katkı maddelerinin insan sağlığı üzerine potansiyel zararlı etkilerinin araştırılması, özellikle bağırsak rahatsızlıkları ve sistemik hastalıkları olan kişilerdeki (IBS hastaları, metabolik sendromlu kişiler gibi) olası etkilerinin tespit edilmesi ve toplumun bilinçlendirilmesi gerekmektedir (Laudisi et al., 2019).

Gıda Katkı Maddelerinin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsakta yaşayan çok çeşitli mikroorganizmalar topluluğunun ortak terimidir ve bağışıklık sistemi gelişimini teşvik etmede ve metabolizmaya yardımcı olmada önemli bir rol oynar. Genellikle disbiyozis olarak adlandırılan mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin bağırsakta iltihaba sebep olarak çeşitli hastalıkların gelişimine zemin hazırladığı bilinmektedir (Viennois et al., 2017).

Bağırsak iltihabı, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri giderek daha fazla etkileyen kronik iltihaplı hastalıkların çoğunun temel bir özelliğidir. Örneğin, Crohn hastalığı ve ülseratif koliti içeren ve temel tanımlayıcı özelliği histopatolojik olarak belirgin bağırsak iltihabı olan iltihaplı bağırsak hastalıkları, 20. yüzyılın ortalarından bu yana istikrarlı bir şekilde artmıştır ve şu anda dünya çapında 20 milyondan fazla insanı etkilemektedir (Ng et al., 2017). Bunlara ek olarak düşük dereceli bağırsak iltihabının obezite ve disglisemiyi içeren kolon kanseri ve metabolik sendrom dahil olmak üzere çeşitli diğer kronik hastalık durumları ile ilişkili olduğu ve bunları teşvik ettiğini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (Cani et al., 2012; Chassaing et al., 2015).

Bağırsak iltihabının gelişimi, diyetin bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak diyetin içeriğinden etkilenir. Yapılmış olan birçok klinik öncesi çalışmada, son zamanlarda artan gıda katkı maddesi tüketimi; artmış yağlanma, disglisemi ve düşük dereceli bağırsak iltihabı ile karakterize olan çeşitli kolit, kolorektal kanser ve metabolik sendrom gibi hastalıkların gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (Chassaing et al., 2015; Viennois et al., 2020).

Tatlandırıcılar

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar (KVD), tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom (MetS) oranlarındaki artış gelişmiş ülkelerde önemli bir

halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Yüksek şeker tüketiminin bu hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Saraiva et al., 2020). Bu durum, tüketicilerin enerji alımını ve belirli ürünlerin glisemik indeksini azaltmak için gıda ve içeceklere besleyici olmayan yapay tatlandırıcıların eklemesine yol açmıştır (Plaza-Diaz et al., 2020).

Yapay tatlandırıcılar genel olarak düşük kalorili tatlandırıcılar (Low-Calorie Sweeteners-LCS) ve besleyici olmayan tatlandırıcılar (kalorisiz) (Non-Nutritive Sweeteners-NNS) olmak üzere iki gruba ayrılır. NNS'ler ise kendi içlerinde sentetik ve doğal kaynaklı olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır (AL-Ishaq et al., 2023). NNS'ler tatlandırma amacıyla kullanılan ancak kalori içermeyen veya çok düşük kalorilere sahip olan olan tatlandırıcılardır (Sun et al., 2022). Bu tatlandırıcılar, sofra şekerinden (sakkaroz) yüzlerce kat daha fazla tatlılık sağladıkları için çok küçük miktarlarda kullanılır ve böylece enerji alımına katkıları ihmal edilebilir düzeydedir (Gauthier et al., 2024). NNS'ler yapay veya doğal kökenli olabilir. Sakarin, sukraloz, aspartam, asesülfam-K, advantam ve neotam yapay tatlandırıcılar arasında yer alırken; steviol glikozitleri, taumatin ve neohesperidin dihidrochalcone doğal tatlandırıcılar arasında yer alır (Plaza-Diaz et al., 2020).

Şeker alkolleri olarak bilinen polioller LCS grubuna dahildir. LCS'ler şekerin tatlılığını taklit eden (sofra şekerinin yaklaşık %25-100'ü kadar) ancak daha az kalori içeren tatlandırıcılardır (Plaza-Diaz et al., 2020). Bu tatlandırıcılar, genellikle kilo kontrolü, diyabet yönetimi ve enerji alımını azaltma amacıyla kullanılır. LCS'ler, besleyici olmayan tatlandırıcılardan farklı olarak az miktarda enerji sağlar, ancak bu enerji miktarı sakkaroz ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (Gauthier et al., 2024). Poliollerin yaygın örnekleri ksilitol, sorbitol, eritritol, mannitol, izomalt, maltitol ve laktitoldür. Diyet kullanımı için onaylanan LCS ve NNS'ler ülkelere göre değişmekle birlikte sukraloz, aspartam, sakarin, asesülfam-K ve steviol glikozitleri dünya genelinde en çok kullanılan tatlandırıcılar olarak karşımıza çıkmaktadır (Schiano et al., 2021).

Besleyici Olmayan Tatlandırıcılar (NNS)

Aspartam

Aspartam 1965 yılında James M. Schlatter tarafından keşfedilmiş olup 1981'de FDA tarafından gıda katkı maddesi olarak onaylanmıştır. Kimyasal olarak L-fenilalanin ve aspartik asitten oluşan bir dipeptitin metil esteridir. Sakkarozdan 180-200 kat daha tatlı aspartamın FDA'ya göre, insanlar için kabul edilebilir günlük alım miktarı (ADI) 40 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir (Czarnecka et al., 2021). Esas olarak meşrubat, sakız, şekerleme ve ilaçlarda tatlandırıcı olarak kullanılır. Yaygın kullanımına rağmen güvenliği tartışmalı olmaya devam etmektedir.

Aspartam vücuda alındıktan sonra esteraz ve peptidazların etkisiyle gastrointestinal sistemde hidrolize edilir. Hidrolizasyon sonucunda bağırsak mukozasında emilebilen metanol (%10), aspartik asit (%40) ve fenilalanin (%50) metabolitleri açığa çıkar. Bu metabolitler yüksek dozlarda zararlı olabilir ve bu nedenle uzun süreli aspartam tüketimi bir risk faktörü olabilir. Yapılan çalışmalarda, aspartamın metabolizma ürünlerinin orijinal maddenin kendisinden daha toksik olduğu gösterilmiştir. Özellikle, hastaların fenilalanini tirozine dönüştüremediği genetik bir bozukluk olan fenilketonüri hastaları aspartamdan kaçınmalıdır. Aspartamın fenilketonüri hastaları üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle FDA, aspartam içeren tüm ürünlerde fenilalanin varlığı hakkında bilgi veren bir etiket bulunmalıdır (Fitch et al., 2012).

Çalışmalar, aspartam ve metabolitlerinin Alzheimer hastalığı, Parkinson, multipl skleroz ve beyin tümörleri gibi nörodejeneratif hastalık riskini artırdığını ileri sürmektedir. Aspartam metaboliti olan metanol, fosfolipidlerdeki yağ asidinin peroksidasyonu, nükleik asit lezyonları gibi hücresel bileşenlere zarar ve apoptoz veya nekrozla sonuçlanan gen hasarı ve onarımı ile hücre zarında hasara yol açan serbest radikallerin seviyelerinin artmasına neden olur.

Asesülfam- Potasyum (Ace-K)

Ace-K, 1967 yılında Dr. Karl Clauss ve Dr. Harald Jensen tarafından keşfedilmiştir. 1988 yılında ise FDA tarafından şekerlemeler, sakızlar ve içeceklerde kullanım için onaylamıştır (Shankar et al., 2013). Sakkarozdan yaklaşık 200 kat daha tatlı olan Ace-K, genellikle diğer yapay tatlandırıcılarla (sukraloz, aspartam) birlikte kullanılır. Bu kombinasyonlar tatlılık derecesini arttırarak sinerjik bir etki açığa çıkarır. Bu sayede daha az miktar kullanımını sağlar (Mehat et al., 2022).

Ace-K'nın neredeyse tamamen ince bağırsakta emilir ve kan yoluyla farklı dokulara taşınır. Metabolize edilmeden vücuttan atılan Ace-K'nın %99'undan fazlası ilk 24 saat içinde idrar yoluyla, %1'den azı ise dışkı yoluyla atılmaktadır. Ace-K'nın hızlı emilimi ve neredeyse tamamının idrar yoluyla atılımı, dışkıya veya kolon bakterilerine ulaşmasını büyük ölçüde engeller (Conz et al., 2023). Bu nedenle, kolon mikrobiyotası üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olma olasılığı son derece düşüktür (Lobach et al., 2019b).

Ace-K'nın bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkileri ve mikrobiyotada işlevsel değişikliklere yol açıp açmadığına dair mevcut çalışmaların sonuçları belirsizliğini korumaktadır. Frankenfeld vd.'nin ABD'deki sağlıklı yetişkin bireyler üzerinde yürüttüğü bir çalışmada, Ace-K ve aspartam gibi yapay tatlandırıcılara maruz kalmanın bağırsaktaki genel bakteri çeşitliliğinde farklılıklara yol açtığı belirlenmiştir (Frankenfeld et al., 2015). Özellikle, organizma ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki etkileşim oldukça karmaşıktır. Organizmanın sahip olduğu özellikler mikrobiyomun dış uyaranlara verdiği

tepkileri etkileyebilmektedir (Bian, Chi, et al., 2017b). Bu faktörler arasında cinsiyet önemli bir etken olarak öne çıkmaktadır. Önceki araştırmalar, dişilerin ve erkeklerin önemli ölçüde farklı fizyolojik koşullara ve bağırsak mikrobiyom modellerine sahip olduğunu göstermiştir (Clarke et al., 2013; Markle et al., 2013).

Bian vd.'nin Ace-K'nın bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkileri araştırdığı bir çalışmada, 4 hafta boyunca farelere günlük olarak 37,5 g Ace-K takviyesi verilmiştir. Sonucunda Ace-K'nın erkek ve dişi farelerde oldukça farklı etkilere yol açtığı tespit edilmiştir. Erkek farelerde vücut ağırlığında artış tespit edilirken dişi farelerin vücut ağırlığında herhangi bir değişime rastlanmamıştır. Erkek farelerde *Bacteroides, Anaerostipes* bakteri türlerinin sayısında çoğalma tespit edilmiştir. Erkek farelerde vücut ağırlığında gözlenen artışın, karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen bakterilerden *Bacteroides* ve *Anaerostipes* türlerinin sayısındaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bakteriler, karbonhidratların fermantasyonu yoluyla enerji üretimini artırarak vücutta yağ depolanmasına katkıda bulunabilir. Enerji metabolizmasındaki bu değişiklikler, obezite ve insülin direnci riskini yükseltebilir. Ayrıca, dişi farelerde bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinin azaldığı özellikle *Lactobacillus* ve *Clostridium* gibi faydalı bakterilerin oranının düştüğü görülmüştür. Ek olarak, Ace-K'ya maruziyetinin dişi farelerde lipopolisakkarit (LPS) sentezinde yer alan genlerin ekspresyonunda artışa neden olduğu tespit edilmiştir. LPS artışı, inflamasyonun tetiklenmesine ve bağışıklık sistemi yanıtlarının aşırı aktivasyonuna yol açabilir. Bu durum, kronik inflamasyon riskini artırarak metabolik bozukluklara ve bağırsak bariyerinin zayıflamasına neden olabilir (Bian, Chi, et al., 2017b).

Uebanso vd.'nin yürütmüş olduğu bir çalışmada ise, farelere 8 hafta boyunca günlük 15 mg/kg dozunda sukraloz veya Ace-K takviyesi uygulanmıştır. Sonuç olarak, Ace-K'nın bağırsak mikrobiyotasında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilmiştir (Uebanso et al., 2017).

Sukraloz

Sukraloz 1976 yılında keşfedilmiş olaan sentetik bir tatlandırıcıdır ve sukrozdan yaklaşık 320-1000 kat daha tatlıdır. Sukraloz için kabul edilebilir günlük alım miktarı (ADI), vücut ağırlığı kilogramı başına 15 mg olarak belirlenmiştir. Tüketilen sukralozun %85'i yapısal bir değişiklik olmadan kolona ulaşır, %94-99'u dışkıyla atılır. Az miktarda emilen sukraloz idrarla atılırken, %2 oranında glukuronid formunda tespit edilmiştir. Bu, sukralozun bağırsak mikrobiyotası tarafından neredeyse hiç metabolize edilmediğini gösterir (Magnuson et al., 2016).

Sukralozu bağırsak mikrobiyotası üzerinde değerlendiren ilk çalışma, 12 hafta boyunca tatlandırıcı alan Sprague-Dawley sıçanlarından alınan dışkı örnekleri kullanılarak 2008 yılında gerçekleştirilmiştir. Sukraloz tüketimi-

nin bağırsak mikrobiyotasında özellikle azalan anaerobik ve aerobik bakterilerin toplam sayısında bir dengesizlik yarattığını ve *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* ve *Bacteroides* gibi faydalı anaerobik bakterilerde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (Abou-Donia et al., 2008).

Son yapılan bir çalışmada, farelere sukraloz verilmesinin, bağırsak mikrobiyotasında 14 farklı bakteri grubunda (ör. *Turicibacteraceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Verrucomicrobiaceae, Staphylococcaceae, Streptococcaceae, Dehalobacteriaceae, Clostridiaceae, Christensenellaceae, Peptostreptococcaceae, Erysipelotrichaceae* ve *Bacillales*) değişikliklere yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, amino asit sentezi ve düzenlenmesindeki değişikliklerin bu bakteriyel varyasyonlarla ilişkili olduğu ve bu durumun konakta inflamasyonu tetikleyebileceği belirtilmiştir (Bian, Chi, et al., 2017a).

Thomson vd. tarafından yürütülen bir çalışmada sukraloz tüketiminin glisemik kontrol üzerindeki kısa vadeli etkisi ve sağlıklı deneklerde bağırsak mikrobiyotasıyla etkileşimi değerlendirilmiştir. Sonucunda, 7 gün boyunca yüksek dozda sukraloz tüketiminin (ADI'nin yaklaşık %75'i) glisemik kontrolü, insülin direncini ve bağırsak mikrobiyomundaki ana bakteri gruplarını değiştirmediği tespit edilmiştir (Thomson et al., 2019).

Farelerde yapılan Splenda (sukraloz içeren bir yapay tatlandırıcı) uygulaması, bağırsak mikrobiyomunda *Bacteroidetes* grubunun artışı, *E. coli*'nin aşırı çoğalması ve *Proteobacteria* grubunun genişlemesiyle ilişkilendirilmiştir (Rodriguez-Palacios et al., 2018). İnsanlarda ise sukralozun etkisi, 13 sağlıklı gönüllünün dışkı örnekleri üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmada, *Escherichia, Shigella* ve *Bilophila* bakterilerinin miktarında artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, kısa zincirli yağ asitlerinden (SCFA) biri olan valerik asit üretiminin de arttığı gözlemlenmiştir (Gerasimidis et al., 2020). Bu bulgular, sukralozun bağırsak mikrobiyotasını değiştirebileceğini ve potansiyel olarak olumsuz sağlık sonuçlarına yol açabileceğini göstermektedir. Ancak, bu etkilerin kesinliği ve klinik önemi daha fazla klinik çalışmayla doğrulanmalıdır.

Sakarin

Sakarin, ilk keşfedilen yapay tatlandırıcı olup 1879 yılında bulunmuştur. Sükroza kıyasla 300-500 kat daha tatlı olan sakarin, özellikle diyabetik bireyler için en yaygın olarak kullanılan tatlandırıcılardan biridir (Bayram & Öztürkcan, 2020b). Sakarin idrar yoluyla atılır ve vücutta metabolize edilmez, ancak plasentadan geçebilir ve anne sütüyle aktarılabilir. Bu nedenle hamile veya emziren kadınlar için tüketimi önerilmemektedir. Günlük kabul edilebilir alım değeri (ADI) Gıda Katkı Maddeleri Ortak FAO/WHO Uzman Komitesi (JECFA) ve Gıda Bilimsel Komitesi (SCF) tarafından belirlenmiştir ve vücut ağırlığının kilogramı başına günde 5 miligramdır. Bu da 70 kg ağırlığındaki bir bireyin en fazla 350 mg sakarin tüketebileceği anlamına gelir (Del Pozo et al., 2022). Sakkarin ne kadar güvenli olarak kabul edilse de halk

sağlığı üzerindeki olumsuz etkileriyle ilgili olarak birçok kez tartışma konusu olmuştur (Miller & Frattali, 1989).

Sakarin, ağırlıklı olarak midede emilir ve tüketilen miktarın %85-95'i idrar yoluyla vücuttan atılır, geri kalanı ise dışkıyla uzaklaştırılır. Tüketilen sakarinin yalnızca %15'i kolona ulaşıp bağırsak mikrobiyotasıyla etkileşime girer, bu da ancak yüksek dozlarda tüketildiğinde mikrobiyota bileşimini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Plaza-Diaz et al., 2020).

Sakkarin ve bağırsak mikrobiyotası üzerine ilk çalışmalardan biri 1980 yılında Anderson ve Kirkland tarafından sıçanlar üzerinde yürütülmüştür. Çalışmada, sıçanlara 10 gün boyunca %0 veya %7,5 sakkarin sodyum içeren yemler verilmiş, sonrasında ise sıçanların bağırsaklarındaki mikrobiyal popülasyonlar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, yüksek sakkarin dozlarının anaerobik bakterilerin sayısını artırdığı ve aerobik bakterilerin sayısını koruduğu, bu durumun ise anaerobik/aerobik bakteri oranının düşmesine yol açtığı gözlemlenmiştir (Anderson & Kirkland, 1980). Ancak, Serrano vd., en yüksek kabul edilebilir sakkarin dozunun kısa süreli kullanımının sağlıklı farelerde bağırsak mikrobiyotasını değiştirmek için yeterli olmadığını göstermiştir (Serrano et al., 2021).

Bian vd.'nin yürüttüğü bir çalışmada, erkek farelere FDA'nın insanlar için önerdiği ADI'ye eşdeğer sukraloz (0,1 mg/mL) ve sakarin (0,3 mg/mL) konsantrasyonları 6 ay süre boyunca uygulanmıştır. Bu uygulamalar sonucunda bağırsakta iltihaplanmayı arttırabilecek belirli bakteri türlerinin çoğaldığı ve bu bakterilerin ürettiği kimyasal metabolitlerin miktarının arttığı tespit edilmiştir (Bian, Tu, et al., 2017).

Suez vd. tarafından 7 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada ise, sakarin tüketiminin 4 katılımcının (5 erkek, 2 kadın, 28-36 yaş) bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açtığı gözlemlenmiştir. Bir hafta süresince, katılımcılar FDA'nın maksimum kabul edilebilir sakarin dozunu tükettikten sonra yalnızca 4 kişide daha kötü glisemik tepkiler görülmüştür. Bu, yapay tatlandırıcılara verilen tepkilerin kişisel mikrobiyota farklılıklarına bağlı olabileceğini göstermektedir (Suez et al., 2014).

Emülgatörler

Yağda ve suda karışan maddelerin beraber homojenize olmasını sağlayan emülgatörler; gıdalarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve alımının güvenli olduğu resmi olarak onaylanmıştır (Furuhashi et al., 2020; Gültekin, n.d.). Ancak yapılan son çalışmalar, bazı emülgatörlerin kolon mikrobiyotasını değiştirerek farelerde düşük dereceli kolonik inflamasyona yol açtığını göstermiştir (Chassaing et al., 2017; Furuhashi et al., 2020; Singh, 2016; Viennois & Chassaing, 2018). Bu etkilere sahip olup yaygın olarak kullanılan emülgatörlerden biri "Karboksimetil Selüloz (CMC)", bir diğeri de "Polisorbat 80

(P80)''dir. CMC, odun selülozunun kloroasetik asit ve alkali ile işlenmesiyle elde edilen bir katkı maddesidir (Cao et al., 2020). P80 ise, polietoksillenmiş sorbitan ve oleik asitten türetilen noniyonik bir yüzey aktif madde ve emülgatördür (Bayram & Öztürkcan, 2020a).

CMC'nin IL-10 geni eksik olan fareler üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada; deney grubundaki yedi fareye 3 hafta boyunca %2'lik CMC solüsyonu verilmiş ve sonucunda deney grubundaki farelerin bağırsak mukozasında kontrol grubuna göre daha fazla sayıda bakteri büyümesi gözlemlenmiştir. Aynı zamanda CMC'ye maruz kalan farelerde bağırsak mukoza bölgesine aşırı bir lökosit göçü olduğu görülmüştür. Araştırmanın sonucunda elde edilen bu bulgular CMC'nin bağırsak bakterilerinin aşırı büyümesine ve bağırsak iltihabına neden olabileceğini göstermiştir (Swidsinski et al., 2009).

Chassaing ve ark.'ları IL-10 ve TLR-5 geninden yoksun olan farelerde, karboksimetil selüloz (CMC) ve polisorbat 80 (P80)'in bağırsak mikrobiyotası, kolit ve metabolik sendrom üzerindeki etkilerini incelemişlerdir (Chassaing et al., 2015). 12 haftalık bu çalışmada farelere, suda çözünmüş %1'lik CMC veya P80 takviyesi verilmiştir. Çalışmanın sonucunda; farelerde belirgin bir kolit gelişimi gözlemlenmemiş ancak bağırsak iltihabının önemli bir belirteci olan fekal lipokalin (LCN2) seviyelerinde orta derecede yükselme görülmüştür (Chassaing et al., 2015). Aynı zamanda P80 alımının farelerde toplam dışkı bakterisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı, ancak P80'in bağırsak mukus kalınlığını azalttığı, bağırsak geçirgenliğini arttırarak bakteri ve bağırsak epitel hücreleri arasındaki teması teşvik ettiği ve dışkı bakteriyel bileşiminde değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak çalışmada, CMC ve P80'e bağlı gelişen düşük dereceli inflamasyonun adipoz dokuda belirgin bir artışa neden olduğu ve glisemik kontrolü bozduğu gözlemlenmiştir (Chassaing et al., 2015).

Viennois ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, fareler 141 gün boyunca P80 ve CMC ile zenginleştirilmiş diyetle beslenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda farelerde diyet emülsiyonlaştırıcılarının tüketiminin, artan flagellin ve LPS seviyeleri ile ilişkili değişen bir bağırsak mikrobiyota kompozisyonuna neden olduğu ve dolayısıyla düşük dereceli bir pro-inflamatuar ortam yarattığı bildirilmiştir. İnflamatuar ortamın oluşumuyla da bağırsak epitelinde apoptoz ve proliferasyonun arttığı ve buna bağlı olarak kolonda neoplastik lezyonların gelişim gösterdiği gözlemlenmiştir (Viennois et al., 2017).

Gıdalara emülgatör olarak katılan P80'in bağırsak ve karaciğer üzerindeki olası etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; kontrol grubundaki farelere normal diyet uygulanırken deney grubuna FDA tarafından insanlarda kabul edilebilir günlük alıma karşılık gelen (ADI) düzeyde (25mg/kg) P80 uygulanmıştır. Dört haftalık süre sonunda; kolon morfolojisinde değişim ve aktif

kolitin ayırt edici bir göstergesi olan miyeloperoksidaz enzim aktivitesinde anlamlı düzeyde bir artış gözlemlenmiştir. Bağırsaktaki değişimlere ek olarak P80'e maruz kalan farelerde karaciğer fonkiyon testelerinden; Alkalin Fosfatazda (ALP) %40 artış, Aspartat Aminotransferazda (AST) %50 artış ve Alanin Aminotransferazda (ALT) %50 artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar P80'in hepatoselüler hasara ve safra yolu disfonksiyonuna sebebiyet verebileceğini düşündürmektedir (Singh, 2016).

Bağırsak mikrobiyotasındaki P80 ve CMC'ye bağlı değişiklikler, farelerde cinsiyete özgü davranışsal ve nöral değişikliklerden de sorumlu tutulmuştur (Holder et al., 2019). Holder ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada; P80 ve CMC'ye maruz kalan dişi farelerde anti-sosyal bir davranış gözlemlenirken, erkek farelerde anksiyete seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bu bulgular, diyet emülgatörlerinin bağırsak-beyin ekseni üzerinde de bir etkiye sahip olabileceğini ve emülgatörlere maruz kalan kişilerde mikrobiyotaya bağlı bir mekanizma yoluyla davranışsal bozukluklar görülebileceğini düşündürmektedir (Holder et al., 2019).

Emülgatörlerin bağırsak mikrobiyal bileşimi üzerindeki etkilerini incelemek için *in vivo* çalışmalar haricinde *in vitro* modeller de kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, CMC ve P80 tüketimi ile bağırsak iltihabı arasındaki ilişkiyi daha detaylı olarak inceleyebilmek için insan bağırsak mikrobiyal ekosisteminin dinamik bir *in vitro* simülatörü olan M-SHIME modeli kullanılmıştır (Chassaing et al., 2017). M-SHIME'de simüle edilmiş kolon mikroflorası 13 gün boyunca %1'lik konsantrasyonlara sahip CMC veya P80 ile muamele edildiğinde, bir proinflamatuar olan flagellin ve lipopolisakkarit (LPS) üreten bakteri konsantrasyonlarında artış olduğu gözlemlenmiştir. Su ile muamele edilmiş M-SHIME süspansiyonlarında (kontrol grubunda) ise herhangi bir artış gözlenmemiştir. Daha sonra CMC ve P80 ile tedavi edilen M-SHIME süspansiyonları, mikrobiyota içermeyen C57BL/6 farelerine transplante edildiğinde; farelerin bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler M-SHIME sistemindekilere benzer bulunmuştur. Farelerdeki lipopolisakkarit ve flagellin konsantrasyonundaki artışların, CMC ve P80'in M-SHIME modellemesindeki bulgularla tutarlı olduğu görülmüştür. Bunlara ek olarak CMC ve P80 ile muamele edilmiş M-SHIME modellerinin transplante edildiği farelerde, su ile muamele edilmiş M-SHIME modellerinin transplante edildiği farelere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir IL-6 ekspresyonunun indüklendiği görülmüştür. Bu bulgular, emülsifiye edici ajanların konakta iltihaplanmayı teşvik etme potansiyelinin güçlü bir göstergesidir (Chassaing et al., 2017).

SONUÇ

Gıda katkı maddelerinin kullanımı son yıllarda dünya çapında hızla artmıştır ve gelecekte daha da artması beklenmektedir. Son yıllarda yapılan

çalışmalar gıdalarda tatlandırıcı ve emülsifiye edici olarak kullanılan katkı maddelerinin; mikrobiyotayı doğrudan değiştirebileceğini, patojenlerin mukus tabakasına nüfuz etme yeteneklerini artırabileceğini, hücre çoğalması ve apoptozun sinyal yollarını etkileyebileceğini ve bağırsak iltihabına ve bozulmuş metabolik homeostaza yol açabileceğini göstermiştir. Ancak yayınlanan çalışmaların çoğu klinik öncesi çalışmalardan oluşmaktadır. Bu nedenle, gıda katkı maddelerinin bağırsak homeostazı üzerindeki potansiyel etkilerini daha iyi anlamak için klinik çalışmalara gereksinim vardır.

REFERANSLAR

Abou-Donia, M. B., El-Masry, E. M., Abdel-Rahman, A. A., McLendon, R. E., & Schiffman, S. S. (2008). Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, *71*(21), 1415–1429. https://doi.org/10.1080/15287390802328630

AL-Ishaq, R. K., Kubatka, P., & Büsselberg, D. (2023). Sweeteners and the Gut Microbiome: Effects on Gastrointestinal Cancers. *Nutrients*, *15*(17), 3675. https://doi.org/10.3390/nu15173675

Anderson, R. L., & Kirkland, J. J. (1980). The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food and Cosmetics Toxicology*, *18*(4), 353–355. https://doi.org/10.1016/0015-6264(80)90188-1

Bayram, H. M., & Öztürkcan, A. (2020a). Gıda Katkı Maddelerinin Mikrobiyota Üzerine Etkisi. *GIDA / THE JOURNAL OF FOOD*. https://doi.org/10.15237/gida.gd20070

Bayram, H. M., & Öztürkcan, A. (2020b). Gıda Katkı Maddelerinin Mikrobiyota Üzerine Etkisi. *Gıda*, *45*(5), 1030–1046. https://doi.org/10.15237/gida.GD20070

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., & Lu, K. (2017a). Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice. *Frontiers in Physiology*, *8*, 487. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00487

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., & Lu, K. (2017b). The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PloS One*, *12*(6), e0178426. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426

Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., & Lu, K. (2017). Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *107*(Pt B), 530–539. https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.045

Cani, P. D., Osto, M., Geurts, L., & Everard, A. (2012). Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. In *Gut Microbes*. https://doi.org/10.4161/gmic.19625

Cao, Y., Liu, H., Qin, N., Ren, X., Zhu, B., & Xia, X. (2020). Impact of food additives on the composition and function of gut microbiota: A review. In *Trends in Food Science and Technology*. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.006

Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. https://doi.org/10.1038/nature14232

Chassaing, B., Van De Wiele, T., De Bodt, J., Marzorati, M., & Gewirtz, A. T. (2017). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene

expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099

Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, *18*(6), 666–673. https://doi.org/10.1038/mp.2012.77

Conz, A., Salmona, M., & Diomede, L. (2023). Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota. *Nutrients*, *15*(8). https://doi.org/10.3390/nu15081869

Czarnecka, K., Pilarz, A., Rogut, A., Maj, P., Szymańska, J., Olejnik, Ł., & Szymański, P. (2021). Aspartame-True or False? Narrative Review of Safety Analysis of General Use in Products. *Nutrients*, *13*(6). https://doi.org/10.3390/nu13061957

Del Pozo, S., Gómez-Martínez, S., Díaz, L. E., Nova, E., Urrialde, R., & Marcos, A. (2022). Potential Effects of Sucralose and Saccharin on Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*, *14*(8). https://doi.org/10.3390/nu14081682

Fitch, C., Keim, K. S., & Academy of Nutrition and Dietetics. (2012). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *112*(5), 739–758. https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.03.009

Food and Drug Administration, U. (1972). *GRAS Substances (SCOGS) Database*. Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Sorbitol.

Frankenfeld, C. L., Sikaroodi, M., Lamb, E., Shoemaker, S., & Gillevet, P. M. (2015). High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Annals of Epidemiology*, *25*(10), 736-42.e4. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.06.083

Furuhashi, H., Higashiyama, M., Okada, Y., Kurihara, C., Wada, A., Horiuchi, K., Hanawa, Y., Mizoguchi, A., Nishii, S., Inaba, K., Sugihara, N., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Miura, S., & Hokari, R. (2020). Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin-induced lesions via dysbiosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. https://doi.org/10.1111/jgh.14808

Gauthier, E., Milagro, F. I., & Navas-Carretero, S. (2024). Effect of low-and non-calorie sweeteners on the gut microbiota: A review of clinical trials and cross-sectional studies. *Nutrition*, *117*, 112237. https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112237

Gerasimidis, K., Bryden, K., Chen, X., Papachristou, E., Verney, A., Roig, M., Hansen, R., Nichols, B., Papadopoulou, R., & Parrett, A. (2020). The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. *European Journal of Nutrition*, *59*(7), 3213–3230. https://doi.org/10.1007/s00394-019-02161-8

Gültekin, F. (n.d.). *Fark Etmeden Yediklerimiz: GIDA KATKI MADDELERİ - Prof. Dr. Fatih Gültekin - Google Kitaplar*.

Gültekin, F., Öner, M. E., Savaş, H. B., & Doğan, B. (2017). Tatlandırıcılar, Glikoz intoleransı ve Mikrobiyota. *J Biotechnol and Strategic Health Res*.

Holder, M. K., Peters, N. V., Whylings, J., Fields, C. T., Gewirtz, A. T., Chassaing, B., & de Vries, G. J. (2019). Dietary emulsifiers consumption alters anxiety-like and social-related behaviors in mice in a sex-dependent manner. *Scientific Reports*. https://doi.org/10.1038/s41598-018-36890-3

Laudisi, F., Stolfi, C., & Monteleone, G. (2019). Impact of food additives on gut homeostasis. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/nu11102334

Lobach, A. R., Roberts, A., & Rowland, I. R. (2019a). Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. In *Food and Chemical Toxicology*. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.12.005

Lobach, A. R., Roberts, A., & Rowland, I. R. (2019b). Assessing the in vivo data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota. *Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *124*, 385–399. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.12.005

Magnuson, B. A., Carakostas, M. C., Moore, N. H., Poulos, S. P., & Renwick, A. G. (2016). Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutrition Reviews*, *74*(11), 670–689. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw032

Markle, J. G. M., Frank, D. N., Mortin-Toth, S., Robertson, C. E., Feazel, L. M., Rolle-Kampczyk, U., von Bergen, M., McCoy, K. D., Macpherson, A. J., & Danska, J. S. (2013). Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science (New York, N.Y.)*, *339*(6123), 1084–1088. https://doi.org/10.1126/science.1233521

Mehat, K., Chen, Y., & Corpe, C. P. (2022). The Combined Effects of Aspartame and Acesulfame-K Blends on Appetite: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, *13*(6), 2329–2340. https://doi.org/10.1093/advances/nmac072

Miller, S. A., & Frattali, V. P. (1989). Saccharin. *Diabetes Care*, *12*(1), 74–80. https://doi.org/10.2337/diacare.12.1.74

Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0

Pinget, G., Tan, J., Janac, B., Kaakoush, N. O., Angelatos, A. S., O'Sullivan, J., Koay, Y. C., Sierro, F., Davis, J., Divakarla, S. K., Khanal, D., Moore, R. J., Stanley, D., Chrzanowski, W., & Macia, L. (2019). Impact of the food additive titanium dioxide (e171) on gut microbiota-host interaction. *Frontiers in Nutrition*. https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00057

Plaza-Diaz, J., Pastor-Villaescusa, B., Rueda-Robles, A., Abadia-Molina, F., & Ruiz-Ojeda, F. J. (2020). Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie

Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients*, *12*(4), 1153. https://doi.org/10.3390/nu12041153

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., … Zoetendal, E. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. https://doi.org/10.1038/nature08821

Rodriguez-Palacios, A., Harding, A., Menghini, P., Himmelman, C., Retuerto, M., Nickerson, K. P., Lam, M., Croniger, C. M., McLean, M. H., Durum, S. K., Pizarro, T. T., Ghannoum, M. A., Ilic, S., McDonald, C., & Cominelli, F. (2018). The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, *24*(5), 1005–1020. https://doi.org/10.1093/ibd/izy060

Saraiva, A., Carrascosa, C., Raheem, D., Ramos, F., & Raposo, A. (2020). Natural Sweeteners: The Relevance of Food Naturalness for Consumers, Food Security Aspects, Sustainability and Health Impacts. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(17), 6285. https://doi.org/10.3390/ijerph17176285

Schiano, C., Grimaldi, V., Scognamiglio, M., Costa, D., Soricelli, A., Nicoletti, G. F., & Napoli, C. (2021). Soft drinks and sweeteners intake: Possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners? *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, *142*, 110220. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110220

Serrano, J., Smith, K. R., Crouch, A. L., Sharma, V., Yi, F., Vargova, V., LaMoia, T. E., Dupont, L. M., Serna, V., Tang, F., Gomes-Dias, L., Blakeslee, J. J., Hatzakis, E., Peterson, S. N., Anderson, M., Pratley, R. E., & Kyriazis, G. A. (2021). High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome*, *9*(1), 11. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00976-w

Shankar, P., Ahuja, S., & Sriram, K. (2013). Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *29*(11–12), 1293–1299. https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.024

Singh, R. K. (2016). Food Additive P-80 Impacts Mouse Gut Microbiota Promoting Intestinal Inflammation, Obesity and Liver Dysfunction. *SOJ Microbiology & Infectious Diseases*. https://doi.org/10.15226/sojmid/4/1/00148

Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., & Elinav, E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, *514*(7521), 181–186. https://doi.org/10.1038/nature13793

Sun, Z., Wang, W., Li, L., Zhang, X., Ning, Z., Mayne, J., Walker, K., Stintzi, A., & Figeys, D. (2022). Comprehensive Assessment of Functional Effects of Commonly Used Sugar Substitute Sweeteners on Ex Vivo Human Gut Microbiome. *Micro-*

biology Spectrum, *10*(4), e0041222. https://doi.org/10.1128/spectrum.00412-22

Swidsinski, A., Ung, V., Sydora, B. C., Loening-Baucke, V., Doerffel, Y., Verstraelen, H., & Fedorak, R. N. (2009). Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflammatory Bowel Diseases*. https://doi.org/10.1002/ibd.20763

Thomson, P., Santibañez, R., Aguirre, C., Galgani, J. E., & Garrido, D. (2019). Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *The British Journal of Nutrition*, *122*(8), 856–862. https://doi.org/10.1017/S0007114519001570

Thorburn, A. N., Macia, L., & Mackay, C. R. (2014). Diet, Metabolites, and "Western-Lifestyle" Inflammatory Diseases. In *Immunity*. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.014

Uebanso, T., Ohnishi, A., Kitayama, R., Yoshimoto, A., Nakahashi, M., Shimohata, T., Mawatari, K., & Takahashi, A. (2017). Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice. *Nutrients*, *9*(6). https://doi.org/10.3390/nu9060560

Van den Abbeele, P., Roos, S., Eeckhaut, V., Mackenzie, D. A., Derde, M., Verstraete, W., Marzorati, M., Possemiers, S., Vanhoecke, B., Van Immerseel, F., & Van de Wiele, T. (2012). Incorporating a mucosal environment in a dynamic gut model results in a more representative colonization by lactobacilli. *Microbial Biotechnology*. https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2011.00308.x

Viennois, E., Bretin, A., Dubé, P. E., Maue, A. C., Dauriat, C. J. G., Barnich, N., Gewirtz, A. T., & Chassaing, B. (2020). Dietary Emulsifiers Directly Impact Adherent-Invasive E. coli Gene Expression to Drive Chronic Intestinal Inflammation. *Cell Reports*. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108229

Viennois, E., & Chassaing, B. (2018). First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? *Gut Microbes*. https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1421885

Viennois, E., Merlin, D., Gewirtz, A. T., & Chassaing, B. (2017). Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis. *Cancer Research*. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1359

Yalçın, B. (2013). *Obez, Diyabetik ve Sağlıklı Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotasının Karşılaştırılması*.

BÖLÜM 27

ORİGANUM L. TÜRLERİNİN İNFLAMASYONLA İLİŞKİLİ HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Aslı Aykaç[1]

Dilek Özbeyli[2]

1 Prof. Dr. Aslı Aykaç, Department of Biophysics, Near East University, 0000-0002-4885-5070

2 Doç. Dr. Dilek Özbeyli, Laboratuvar Teknikleri, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Marmara Üniversitesi, 0000-0002-4141-6913

GİRİŞ

Sağlık otoriteleri ifadelerinde kronik hastalıkların önlenmesi ya da yönetiminde yaratıcı yaklaşımların önemi vurgulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bireylerin %60-80'inin hastalıkların tedavisinde geleneksel tıptan faydalandığını bildirmektedir (Kumar ve Bhardwaj, 2020). Çok sayıda çalışmada tıbbi ve aromatik bitkilerin halk arasında tıbbi amaçlı olarak kullanıldığı belgelenmiştir (Tuzlacı ve Erol., 1999; Şimşek vd., 2002; Ertuğ, 2004; Pandey vd., 2020). Antik çağlardan itibaren kullanılan bitkiler modern ilaçların temel dayanak noktalarından birini oluşturmaktadır. Tıbbi bitkiler üzerinde günümüzde de yoğun şekilde araştırmalar dvam etmektedir (Panda vd., 2019). Bitkiler, insanlar ve diğer hayvanlar için tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. DSÖ tarafından 21.000'den fazla taksondan %30 tıbbi bitkinin fitokimyasallarının ilaç içeriği olarak kullanıldığı raporlanmıştır (Pandey vd., 2020).

Geleneksel tıbbi bitkilerin farmakolojik (anti-inflamatuar, antioksidan, anti-mikrobiyal, vb.) özelliklerinin değerlendirilmesinde *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde birçok hastalık modelini tedavi etmek üzere bitkisel ekstrelerin, uçucu yağların, bitkilerden izole edilen çeşitli bileşenlerin kullanıldığı birçok araştırma yürütülmüştür (Eddouks vd., 2014; Bolouri vd., 2022). Zengin içeriği ve güvenli olması nedeniyle uzun zamandır geleneksel tıpta kullanılan familyalardan biri de *Lamiaceae* (Labiatae) (Türkçede Ballıbabagiller)' dir.

Lamiaceae familyası; en önemli ve kozmopolit angiosperm (çiçekli) bitki ailelerinden biridir. Bu ailenin çoğu, kare gövdeli çok yıllık veya yıllık otlardır. Bunlardan bazıları hoş kokulu, uçucu yağ içeriği bakımından zengin odunsu çalılar veya yarı çalılardır. Antik çağlardan beri, bu familya baharat, çay veya geleneksel ilaçlar olarak yaygın olarak kullanılan birçok mutfak bitkisini barındırmaktadır (Chakrabartty vd., 2022). Lamiaceae, 236 cins ve 7000'den fazla türü içeren ve neredeyse tüm dünyaya yayılmış çiçekli bir bitki ailesidir (Michel vd., 2020; Chakrabartty vd., 2022). *Lamiaceae*'de tanımlanmış 13 ana alt familya bulunmaktadır. En büyük alt familya, *Nepetoideae*'dır. Bu aile üyeleri arasında Mentheae'de Salvia, Thyme, Melissa ve Origanum gibi içlerinde esansiyel yağları ve flavonları içeren ve ayrıca ekonomik öneme sahip tıbbi bitkiler bulunmaktadır (Schoch vd., 2020; Zhao vd., 2021). Bu bitkilerin içeriğinde yer alan biyoaktif kimyasallar birçok etnobotanik çalışmanın hedefidir. *Lamiaceae* familyasında bulunan tıbbi bitkiler, kozmetik amaçlı kullanımlarının yanı sıra kan ve dolaşım sistemi bozuklukları, solunum sistemi bozuklukları, sindirim sistemi sorunları, doku bozuklukları, ağrı ve inflamasyon gibi tıbbi konuların da çalışma kapsamındadır (Gras vd., 2021).

Mevcut bölümün amacı Lamiaceae familyasının önemli bitkilerinden olan *Origanum* (*O*) türlerinin inflamatuar hastalıkların biyokimyasal belirteçleri üzerindeki etkisi hakkında literatürde yer alan çalışmaları irdeleyerek,

bitkinin kullanım potansiyelini açığa çıkarmak ve ayrıca yeni yapılacak araştırmalar için yeni bakış açıları oluşmasını sağlamaktır.

Origanum Türleri Hakkında Genel Bilgiler

Lamiaceae familyasının önemli cinslerinden olan *Oreganum* türlerinin populasyonları genellikle Avrasya ve Afrika bölgelerinde dağılmıştır. Oreganum türlerinin en yüksek kaydedilen çeşitliliği Akdeniz, Avrasya-Sibirya ve İrano-Sibirya bölgelerinde bulunmaktadır. Oreganum türleri geniş bir rakım aralığında (0-400 m) taşlık yamaçlarda ve kayalık dağlık alanlarda bulunmaktadır (Chishti vd., 2013; Prerna vd., 2015). Origanum türleri uçucu bileşikler bakımından zengindir ve etnomedikal kullanımı Hipokrat'ın antik çağlarına kadar dayanmakta zehirlenme, diyabet, yara iyileşmesi, romatizma, hipertansiyon, ağrı, gastrointestinal ve solunum rahatsızlıklarına karşı kulanılmaktadır (Tepe vd., 2016; Mancak ve Çalışkan., 2023). İçeriğindeki timol, karvakrol, α-terpinen, ve linalol gibi uçucu yağların anti-mikrobiyal aktiviteleri origanumu ekonomik açıdan da önemli hale getirdiği (Karagöz vd., 2020) ve farklı origanum türlerinin fenolik asitler ve flavonoidler içerikleri nedeniyle antioksidan ve inflamasyonu önleyici etkiler sergilediği raporlanmıştır (Gutiérrez-Grijalva vd., 2017).

Origanum vulgare L., yaygın adı *Oregano*, yabani Marjoram (fesleğen) yada Himalaya Marjoramı olarak bilinir. Akdeniz bölgesinde ve Kuzey Afrika'da yaygın bir dağılım gösterir. *O. vulgare*, Lamiaceae ailesine ait en iyi bilinen bitkilerden biridir ve geleneksel olarak diyabetin kontrol ve tedavisinde kullanılmaktadır. Ana bileşenleri arasında quersetin, apigenin, kateşin, rutin vb. bulunmaktadır. Bu bileşenlerin anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-paraziter, antioksidan, anti-inflamatuar, anti-tümör ve anti-diyabetik gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu türler arasında *O. vulgare* subsp. halk hekimliğinde diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (Vujicic vd., 2015; Lahlou vd., 2024). *O. vulgare* subsp. Anti-diyabet özelliği dışında antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-bakteriyel özelliklere de sahiptir (Parra vd., 2021).

O. majorana L., yaygın olarak Marjoram, Tatlı Marjoram, Düğümlü Marjoram, Sampsishia veya Mercanköşk olarak bilinir, Kıbrıs'a endemik olmasına rağmen, Asya, Arap Yarımadası ve Afrika genelinde yetiştirilmekte ve ayrıca Avrupa'da da bulunmaktadır. Marjoram, halk arasında, ateş düşürücü, bağırsak antispazmodik olarak kullanılmasının yanı sıra solunum enfeksiyonları, şeker hastalığı, mide ağrısı, öksürük, romatizma, baş ağrısı, uyku bozukluğuna karşı da kullanılmaktadır (Bouyahya vd., 2021). *O. majorana,* kanıtlanmış sağlık yararları olan değerli bir bitkidir. Vücuttaki zararlı elementlerle savaşmaya, enfeksiyonları önlemeye, karaciğeri ve kalbi korumaya, mide ülserlerini engellemeye, iltihabı azaltmaya, hücre büyümesini engellemeye ve mantarla savaşmaya yardımcı olan çeşitli niteliklere sahiptir (Bina ve Rahimi,

2017). *O. majorana*'nın metanol (mEtOH) ekstraktlarının ve uçucu yağlarının farmakolojik incelemeleri sonucunda anti-inflamatuar, analzejik, anti-piretik, hepatoprotektif, anti-mutajenik, anti-mikrobiyal, anti-parasitik, antioksidan, anti-diyabetik ve antikanser aktivite özellikleri belirlenmiştir (Qari, 2008; Xu vd., 2008; Seoudi vd., 2009; Mossa vd., 2013; Senkardes ve Tuzlaci, 2014; Khatab ve Elhaddad, 2015; Soliman vd., 2016; Della Pepa vd., 2019).

O. onites L. yaygın ismi ile Türk Kekiği, İzmir Kekiği, Bilyalı Kekik olarak da bilinen *Lamiaceae*'ye ait çok yıllık ve otsu bir bitki türüdür. Akdeniz kıyı şeridi boyunca yayılmıştır. *O. onites*'in yaygın olarak baharatlı ot olarak mutfak kullanımına ek olarak, çeşitli preparatları kozmetik ve ilaç sanayinde kullanılmaktadır. *O. onites,* gastrointestinal hastalıklar, bronşit, solunum yolu hastalıkları, grip, hipertansiyon, taşikardi, konvülsif öksürük, adet sorunları, baş dönmesi, diyabet, yüksek kolesterol, mide rahatsızlıkları, grip, karın ağrısı, diş ağrısı, baş ağrısı ve kaşıntı tedavisinde ham ilaç olarak kullanılmıştır. Bu bitkinin özellikle toprak üstü kısımlarında çeşitli terpenoidler, triterpen asitler, fenolik asitler, hidrokinonlar, flavonoidler, hidrokarbonlar, steroller, pigmentler, yağ asitleri, tokoferoller ve inorganik bileşikler tespit edilmiştir (Tepe vd., 2016). Yapılan diğer bir çalışmada da O. *onites*'in uçucu yağının ana bileşenlerinin karvakrol ve/veya timol olduğu bildirilmiştir (Ferahoğlu vd., 2022).

O. elongatum L. edemik bir bitki olup yayılışı Fas'ın kuzeydoğusuyla sınırlıdır ve Orta Atlas'tan Rif Dağları'na kadar uzanır, esas olarak dağların yüksek rakımlarında yetişir. Fitokimyasal araştırmalar, O. elongatum'un terpenoidler, flavonoidler, oksijenli bileşikler, hidrokarbon bileşikleri ve fenolik bileşikler dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif bileşik sınıfları içerdiğini göstermiştir ve bu türün başlıca uçucu bileşikleri karvakrol, timol, linalool ve limonendir (Oualili vd., 2019; Abdelaali vd., 2021). Farmakolojik raporlar, O. elongatum (Bonnet) 'un özütlerinin ve uçucu yağlarının antibakteriyel, anti-fungal, antioksida,n vazodilatör ve hepatoprotektif aktiviteler sergilediği gösterilmiştir. Bitkinin biyolojik etkilerin *O. elongatum*'un kimyasal bileşiminde bulunan özellikle karvakrol, linalool ve timol gibi ana bileşiklerden kaynaklandığı bildirilmektedir (Abdelaali vd., 2021).

O. syriacum L. (Suriye kekiği, Lübnan kekiği) Orta Doğu'da hem de halk ilacı olarak ve hem de yiyecek ve içecek endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir tıbbi bitkidir. *O. syriacum,* flavonoidler, fenoller, uçucu yağlar dahil olmak üzere çok sayıda fitokimyasal bileşik içerir. Biyoaktif bileşikleri nedeniyle *O. syriacum* antioksidan, anti-mikrobiyal ve anti-paraziter kapasiteye sahiptir. Ayrıca kanser, nörodejeneratif bozukluklar ve peptik ülser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür (Mesmar vd., 2022). Geleneksel tıbbi kullanımları arasında mide ve bağırsak ağrılarını hafifletmek ve soğuk algınlığı, öksürük ve diş ağrısının tedavisi yer alır (Tóth vd., 2012). *O. syriacum* için ekstrakt türüne bağlı olarak farklı bileşenler tanımlanmıştır. Terpenoid veya monoterpen glikozitler, uçucu yağlar, flavonoidler, ve karoteno-

idlerden esas olarak β-karoten açısından zengindir (Kamel vd., 2001; El-Moneim vd. 2014). Daha ileri araştırmalar, etonolik (EtOH) ekstraktının başta timol ve karvakrol olmak üzere diğer fenolik bileşikleri de içerdiği ancak sulu ekstraktının yalnızca üç bileşik açısından zengin olduğu gösterilmiştir: karvakrol, karveol ve timokinon (Alonazi vd., 2021). İlginçtir ki, metanol (mEtOH) ekstraktına yeni bir flavonoid glikozidi olan "biflavon" izole edilmiştir ve dahası rosmarinik asit, oleanolik asit ve ursolik asit de bu bitkinin mEtOH ekstratının ana bileşenleridir (El-Desouky vd., 2009; Shen vd., 2010).

İnflamasyon Patofizyolojisi

İnflamasyon, canlı organizmaların zarar verici bir uyarana (toksik kimyasallar, çevresel ajanlar, travma yada enfeksiyon ajanları) ve/veya hasara tepkisi ve hasarı ortadan kaldırmaya yönelik olan bir reaksiyonudur. Bağışıklık sisteminin hem hücre aracılı hem de humoral tepkileri inflamasyonun merkezinde yer alır (Stone vd., 2024). Eğer zarar verici etken bir bakteri ise bakteri hücre duvarı yapısı olan lipopolisakkaritleri (LPS) makrofajların Toll-benzeri reseptörü (TLR) aracılığıyla makrofajları uyarır. Bu olay, bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa betanın (Nf-κβ) aktivasyonunu indükler (Mogensen, 2009). Aslında Nf-κβ aktivasyonu, daha farklı yollarla da gerçekleşir. Nf-κβ yolu, çeşitli sitokin reseptörlerinin ligandları, desen tanıma reseptörleri (PRR'ler), TNF reseptörü (TNFR) süperfamilya üyeleri ve T hücresi reseptörü (TCR) ve B hücresi reseptörü dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt verir (Liu vd., 2017). Nf-κβ, sitokinler, kemokinler, inflammazom ve enzimler gibi birçok inflamasyonla ilişkili proteinin gen ifadesini teşvik eder [siklooksijenaz-2 (COX-2), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), vb.] (Mogensen, 2009; Liu vd., 2017). Sitokinler [interlökin (IL)-1β, IL-6, MCP-1, TNF-α], reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) makrofajların uyarılmasıyla artış gösterir (Pérez ve Rius-Pérez, 2022). Düzensiz bir inflamatuar süreç sırasında pro-inflamatuar mediatörlerin (TNF-α, IL-1, IL-6, vb) aşırı üretimi, ateroskleroz, metabolik sendrom, artrit, astım ve kanser gibi farklı hastalıklara neden olabilir (Chen vd., 2017).

İnflamasyon veya inflamasyonla ilişkili hastalıkları tedavi etmede kullanılan ilaçlar başlıca; kortikosteroidler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ve sitokin reseptör inhibitörleridir ancak, bu ilaçların uzun süreli kullanımı gastrointestinal, renal veya kardiyovasküler hasar, osteoporoz, miyopati, aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi farklı yan etkilere yol açabilir (Harirforoosh vd., 2013; Messina ve Piaserico, 2022; Yasir vd., 2023). Bu durum, inflamatuar hastalıkları tedavi etmek için yeni alternatif tedavi arayışlarının sürmesine neden olmaktadır.

Origanum Türlerinin İnflamasyonla İlişkili Hastalıklar Üzerindeki Etkisi

Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus (T2-DM), endokrin sistemdeki çoklu işlev bozukluklarıyla ilişkili kronik bir metabolik hastalıktır (ADA, 2015). Bu bozukluk, insülin salgılanmasındaki bir kusur ve/veya insülinin vücuttaki işlevinde ilerleyici bir bozulma ile ilişkilidir. İnsülin direncinin başlangıcı ve hiperglisemi, serbest yağ asitlerinin birikmesine, lipit peroksidasyonuna, hücresel antioksidan savunmaların bozulmasına ve inflamatuar reaksiyonlara yol açar. Fizyolojik bariyer bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunan bu faktörler, dokuların vasküler bütünlüğünün değişmesine ve diyabetin klinik komplikasyonlarının (hipertansiyon, diyabetik periferik nöropati, kronik böbrek hastalığı, retinopati, kardiyovasküler hastalık vb.) ortaya çıkmasına katkıda bulunur (Mooradian, 2023).

Bitkiler, güvenlikleri, etkinlikleri, uygun fiyatlılıkları ve bulunabilirlikleri nedeniyle alternatif hipoglisemik ilaçlar olarak büyük potansiyele sahiptir. Neredeyse sınırsız bir biyoaktif bileşik kaynağı oluştururlar ve anti-diyabetik ajanlar olarak çeşitli şekillerde kullanılırlar (Tripathy vd., 2021; Kouretas vd., 2023). Flavonoidler, fenolik asitler, alkaloidler, terpenoidler, saponinler, triterpenoidler, steroidal glikozitler vb. gibi ikincil metabolitler, T2-DM'de ümit verici sonuçlar göstermiştir (Choudhury vd., 2018; Salehi vd., 2019; Akhlaghipour vd., 2023).

O. majorana'nın *in vivo* antidiyabetik etkisi de birçok çalışmada rapor edilmiştir. Alloksan ile indüklenmiş T2-DM'de *O. majorana* yapraklarından elde edilen sulu ekstraktın sıçanlarda kan glukozu, amilaz, insülin, testosteron ve kolesterol seviyelerini önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir (Oaman ve Abbas, 2010). Öte yandan, *O. majorana* yaprak ekstraktlarının (uçucu yağ, mEtOH ve sulu ekstraktlar) hipoglisemik etkileri nikotinamid ve streptozotosin (STZ) diyabetik sıçan modelinde *in vivo* olarak test edilmiştir (Pimple vd., 2012). Çalışma, ekstraktların 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda oral uygulamasının, uçucu yağ mEtOH ve sulu ekstraktlarının diyabetik sıçanlarda kan glukozunu ve hemoglobin A1c (HbA1c) seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca mEtOH ekstrakt tedavisinin kan insülinini miktarını artırdığı ancak sulu ekstraktın bazal plazma insülin konsantrasyonunu etkilemediği belirlenmiştir (Pimple vd., 2012). Aynı deneysel modeli kullanan diğer bir çalışma, *O. majorana* yaprak mEtOH ekstraktının (200 mg/kg) serum protein ve glikozile olmuş hemoglobin seviyelerini düşürdüğünü ortaya koymuştur (Gutiérrez-Grijalva vd., 2017). Ayrıca, STZ indüksiyonlu diyabetik sıçanlarda *O. majorana* yapraklarından elde edilen gıda uygulanması, kontrol edilmemiş diyabetiklere kıyasla serum glukoz ve malondialdehit (MDA) seviyesinde önemli bir azalma sağladığı ve oksidatif stresin azaltılması yoluyla böbrek dokusunun korunduğu bildirilmiştir (Moghaddam vd., 2013). Tripathy vd., (2018) tarafından farklı

dozlarda uygulanan *O. majorana* EtOH ekstraktının STZ diyabetik sıçanlarda kan glukozunu azalttığı ve serum insülin seviyelerini artırdığı bildirmiştir. Çalışma sonucunda, *O. majorana* ekstraktının antidiyabetik etkisinin, rosmarinik asit, ferulik asit, apigenin, hesperetin, luteolin, arbutin, quercetin ve kateşin gibi fenolik asit ve flavonoid bileşiklerin varlığına bağlı olduğu raporlanmıştır (Tripathy vd., 2018).

Tip 1 diyabet (T1-DM), ilerleyici olarak insülin üreten β-hücrelerinin yıkımı ile ilişkili olan kronik otoimmün bir hastalıktır ve mevcut T1-DM tedavisi genellikle insülin replasmanını içerir. Bununla birlikte, potansiyel fitokimyasalların kullanımı gibi alternatif terapötik stratejilere olan ihtiyaç devam etmektedir.

O. onites uçucu yağının STZ ile indüklenen diyabete doku hasarı, glisemi ve hematolojik değişiklikler üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada *O. onites* yağının STZ ile indüklenmiş diyabetik farelerde kan şekeri seviyesinde herhangi bir azalmaya neden olmadığını ancak doku hasarı, aspartat aminotransferaz (AST), üre ve kolesterol seviyelerinde belirgin azalmalara neden olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar tarafından sunulan veriler, *O. onites* yağının uzun süreli kullanımının DM'un bazı komplikasyonlarının gelişimini önlemede veya en azından geciktirmede etkili olabileceğini yönündedir (Lermioglu vd., 1997)..

STZ ile oluşturulan T1-DM modelde oral yolla verilen *O. vulgare* sulu ekstraktının anti-hiperglisemik etkisini değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarında, *O. vulgare* sulu ekstraktının insulin duyarlılığını arttırarak glikozemiyi iyileştirdiği, serum insulin, karaciğer ve kas glikojen seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir (Mohamed ve Nassier, 2013). Bu çalışma raporu, insulin salınımının modülasyonu ve/veya etki mekanizmalarının *O. vulgare*'nin anti-diyabetik etkisinde rol oynayabileceğini doğrultusundadır (Mohamed ve Nassier, 2013).

O. vulgare yaprak ekstresinin T1-DM tedavisi için antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik aktivitesi de araştırılmıştır (Vujicic et al., 2015). 5 gün boyunca çoklu düşük dozda STZ ile indüklenmiş diyabetik C57BL/6 fare modelinde *O. vulgare*'nin hem mEtOH hem de sulu ektratının etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, ROS ve reaktif nitrojen türlerinin aktivitelerinin arttığı ve sonunda pankreatik β-hücre yıkımına yol açtığı bildirilmiştir. *O. vulgare*'nin sulu ektresinin koruyucu diyabet tedavisinde etkili olmadığı ancak mEtOH ektratın diyabet insidansını azalttığı ve normal insülin salgısını koruduğu bildirilmişir (Vujicic vd., 2015). Ayrıca, *O. vulgare*'nin mEtOH ektrattı STZ indüksiyonlu farelerde SOD ve CAT enzim aktivitelerini önemli ölçüde azaltmış, T17 yardımcı (Th17) hücre tarafından iletilen pro-inflamatuar sitokin yanıtını hafifletirken anti-inflamatuar Th2 hücrelerini artırdığı raporlanmıştır (Vujicic vd., 2015). *O. vulgare* etil asetat (EtOAc) ekstresi STZ indüksiyonu uygulanan erkek farelerde diyabet insidansını azaltmıştır. Th1 ve Th17

hücrelerinin sayısını aşağı regulasyon yapan ana transkripsiyon faktörlerini olan T-bet ve RORγT'yi düzenleyerek Th2 ve Th17 hücrelerin sayısını etkilemiştir. EtOAc ekstre ile yapılan tedavi, fareleri pro-inflamatuar makrofaj/Th1/Th17 yanıtını azaltarak hiperglisemi gelişimine karşı koruduğu bildirilmiştir. Vujicic vd., (2016) raporlarında, *O. vulgare*'nin EtOAc ektraktının TLR4 fonksiyonuyla olası etkileşimi, bu özütü, klinik öncesi ortamda TLR4 blokajından faydalanıyor gibi görünen inflamatuar bağırsak hastalığı, artrit ve diyabetik nefropati gibi immünoinflamatuar ve otoimmün hastalıkların tedavisi için olası bir aday haline getireceğini bildirmişlerdir (Vujicic vd., 2016). Bir başka çalışmada, *O. vulgare* yaprak ekstraktının alloxan ile indüklenmiş diyabetik erkek sıçanlarda anti-hiperglisemik, anti-hiperlipidemik ve böbrek koruyucu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Prasanna vd., 2017). İyileştirici etkiler, tedavinin 3 ve 6. haftalarında papatya ile birlikte kullanıldığında sinerjik olarak artmıştır. Ayrıca, alloxan ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda görülen anormal vücut ağırlığı kaybı, *O. vulgare* yaprak ekstresi tedavisi ve kombinasyon tedavisi ile belirgin bir şekilde önlendiği bildirilmiştir.

O. compactum ve *O. elongatum*'un çiçekli uç kısımlarının anti-mikrobiyal, antioksidan, anti-koagülan ve anti-diyabetik özellikler *in vivo* olarak incelenmiştir (Al Kamaly vd., 2024). Her iki Origanum türünün sulu ekstrelerinin önemli antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmanın *in vivo* değerlendirmeleri, *O. compactum* ve *O. elongatum*'un sulu ekstrelerinin sıçanlarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında kan glikoz seviyelerinde belirgin bir azalmaya neden olduğu yönündedir. Ayrıca, standart anti-diyabetik ilaçlara kıyasla benzer etkinlik göstermeleri ve hatta yüksek dozlarda bile ciddi toksisite göstermemeleri, güvenli ve etkili tedavi uygulamaları için terapötik potansiyellerini vurgulamaktadır. Araştırmacılar, iki tür arasında, *O. compactum*'un antioksidan, anti-mikrobiyal ve anti-koagulan özellikler gibi temel biyolojik aktivitelerde *O. elongatum*'a göre üstün etkinlik sergilemiş olduğunu ve terapötik uygulamalar için güçlü bir aday olduğunu vurgulamışlardır (Al Kamaly vd., 2024).

Anti-inflamatuar Etki

O. majorana EtOH ekstresinin, anti-inflamatuar özelliklerinin karragenanla indüklenmiş pati ödemi modelinde değerlendirildiği bir çalışmada, *O. majorana* EtOH ekstresinin iki farklı dozda (vücut ağırlığı başına 0.25 ve 0.5 g) ön tedavi yapılarak pati ödemini kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir (Seoudi vd., 2009). *O. majorana* ekstrelerinin fenolik bileşiklerinin farklı etkiler aracılığıyla anti-inflamatuar özellikler sergilediği bildirilmiştir. Bir çalışmanın sonucuna göre, *O. majorana*'nın ana flavonoid bileşiği olan quersetin'in Nf-κβ aktivitesi, NO, IL-6, MCP-1, interferon gama-indüklenen protein 10 (IP-10), TNF-α ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi farklı inflamatuar mediatörlerin inhibisyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (Penalva vd., 2017) .

Başka bir çalışmada, *O. syriacum*'un hem EtOH hem de sulu ekstraktlarının anti-inflamatuar potansiyeli, oksidatif stresle ilişkili inflamasyon üzerindeki etkilerini lizozomal membranlara benzerlik gösteren insan kırmızı kan hücrelerini kullanan bir modelde test ederek değerlendirilmiştir. Yazarlar, EtOH ekstraktın membran stabilitesini artırarak sulu ekstrakt'tan daha fazla antiinflamatuar ekili olduğunu ve EtOH ekstraktın fosfolipaz A2-GV enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek doku hasarından kaynaklanan araşidonik asit üretimini azaltığını rapor etmişlerdir. Ekstre ayrıca sırasıyla anti-inflamatuar ilaç diklofenak ve lipoksijenaz inhibitörü Nordihidroguaiaretik asit ile karşılaştırılabilir biçimde COX-1 ve 5-LOX enzimlerine karşı güçlü bir inhibitör etki göstermiş ve bu nedenle COX-1 ve 5-LOX yollarını hedef alarak temel inflamatuar prostaglandinlerin ve lökotrienlerin birikimini engellemiştir (Alonazi vd., 2021).

Gastrik ve Peptik Ülser

Ülserasyon, ağız mukozasında, kalın bağırsakta (kolon) ve mide mukozasında oluşabilen krater şeklinde bir lezyondur. Bir ülserin oluşumu bölgenin kanamasına veya delinmesine ve maddelerin dışarı akmasına neden olarak enfeksiyona yatkın ağrılı bir yara oluşturabilir. Gastrik ülser (GU), midenin sadece mukozayı tutan erozyonlarının muskularıs mukozayı aşıp submukoza, muskularis propriya tabakalarına ve hatta daha derin dokulara ulaşması ile oluşan kronik seyreden, yüksek tekrarlama oranı olan bir hastalıktır. Duedonum ve midede beraber görülen formu peptik ülser olarak tanımlanır (Kılıçaslan vd., 2011). Küresel nüfusun yaklaşık %0,71-1,41'ini etkileyerek toplum sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturan GU, insanlar arasında sık görülen rahatsızlıklardan biridir (Xie vd., 2022). GU'nun temel nedeni, mide asidi, pepsin ve reaktif oksijen türleri gibi zararlı etmenler ile mukus salgısı, kan akışı, antioksidanlar, hücresel yenilenme ve yüzey aktif fosfolipidler gibi savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasıdır (Woolf ve Rose, 2023). Aşırı alkol tüketimi, sigara kullanımı, Helicobacter pylori enfeksiyonu, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), asetilsalisilik asit (ASA), yeni nesil antikoagülanlar ve duygusal stres gibi çeşitli fizyolojik ve kimyasal faktörler GU gelişiminde rol oynar. GU'nun tipik belirtileri arasında epigastrik ağrı, karında dolgunluk hissi, gerginlik, erken doyma, mide ekşimesi, asit reflüsü, mide bulantısı, kusma, karın bölgesinde gerginlik ve siyah dışkı gibi semptomlar yer almaktadır. Şiddetli vakalarda GU, kanama, perforasyon ve nadiren de olsa malign tümör gelişimine yol açabilir (Woolf ve Rose, 2023). Yaygın tedavi rejimleri, mide asiditesini azaltan veya mideyi ve ince bağırsağın üst kısmını kaplayan mukoza dokularını koruyan sentetik ilaçların kullanımını içerir. Ancak, yüksek tekrarlama oranıyla, yan etkisi olmayan güvenli ilaçların tanıtılması ihtiyacı artmaktadır ve özellikle tıbbi bitkilere odaklanılmıştır

Al-Howiriny vd., (2009) tarafından *O. majorana'nın* EtOH ekstresinin, sıçan modelinde antiülserojenik ajan olarak test edildiği bir çalışmada ül-

ser; hipotermik kısıtlama stresi, indometazin ve nekrotizan ajanlar (80% etanol, %25 NaCl ve 0.2M NaOH) kullanılarak indüklenmiştir. *O. majorana*'nın EtOH ekstresinin oral olarak uygulanmasının ülser insidansının belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. 250 ve 500 mg/kg dozlarının her ikisininde indometasin grubuna karşı bazal gastrik salgıyı azalttığı ayrıca, *O. majorana*'nın EtOH ekstresi ile tedavinin daha yüksek dozda (500 mg/kg) alındığında, etanolle indüklenen azalmış gastrik duvar mukus miktarını belirgin bir şekilde geri kazandırdığı bildirilmiştir. *O. majorana*'nın EtOH ekstresinin MDA seviyesindeki artışı belirgin bir şekilde azalttığı belirlenmiştir (Al-Howiriny vd., 2009). Diğer bir çalışmada *O. majorana* sulu ekstresi, indometazin (20 mg/kg) ve 96% etanol ile ülser indüksiyonundan önce yedi gün boyunca günde 50 veya 100 mg/kg tek dozda gastrik tüple sıçanlara oral yoldan verilmesi ve sıçanlardaki oksidatif stres ve sitokin seviyelerine bakılmış. *O. majorana*, gastrik mukozal lezyonların sayısını, şiddetini, gastrik mukozadaki lipid peroksidasyonunu, TNF-α ve IL-1β düzeylerini azaltmıştır. *O. majorana* sulu ekstresinin bu etkileri, ranitidinin etkilerine benzer bulunarak antiülser etkiler gösterdiği sonucuna varılmıştır (Ellithey vd., 2019).

O. *vulgare* sulu ekstraktları ile yapılan yeni bir çalışmada düşük (300mg/kg) ve yüksek (600mg/kg) dozların her ikisinin de standart ilaç omeprozole (20 mg/kg) çok yakın düzeylerde gastrik ülser inhibisyonu sergilediği gösterilmiştir (Raouf vd., 2024).

Profilaktik ve küratif modellerde çeşitli bitki ekstraktlarının anti-ülserojenik aktivitesini araştıran ilk çalışmalarda absolu etanol kaynaklı mide hasarı olan sıçanlara *O. syriacum* EtOH ekstraktının oral yoldan uygulanmasının, yalnızca profilaktik modelde anti-ülser ilacı Lansoprazol ile benzer bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Daha yeni bir çalışmada EtOH ekstraktın ayrıca yüksek serbest radikal temizleme aktivitesi de gösterilmiş ve bu da *O. syriacum*'un antioksidan potansiyelini ve etanol kaynaklı mide ülserindeki koruyucu ve iyileştirici rolünü daha da desteklemiştir (El-Meligy vd., 2017).

İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH), genetik alt yapıya sahip idiyopatik, kronik seyirli, yaşam boyu süren kronik hastalıklardır. Aktivasyon ve remisyon dönemleriyle karakterize İBH'nın fiziksel, psikolojik, sosyal ve hatta çalışma yaşamında olumsuz etkilere neden olabilir. Hastalığın seyri GİS herhangi bir bölümünü etkileyerek ödem, ülserasyon, kanama ve sıvı ve elektrolit kayıplarına neden olabilir (O'Connor vd., 2013; Stretton vd., 2014). İBH'ler ülseratif kolit (UC) ve Crohn's hastalığı (CD) olmak üzere iki ana formu vardır. UC ve CD, sindirim sisteminin farklı bölümlerini etkiler ve kısmen farklı semptomlar gösterir. UC, belirsiz etiyolojiye sahip kolon ve rektumun kronik, spesifik olmayan inflamatuar bir hastalığıdır. Çeşitli hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalar ile inflame bağırsak mukozasında proinflama-

tuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα, IL-12 ve interferon-gama-IFN-γ) artmış seviyeleri belirlenmiştir (Bukovská vd., 2007). Lezyon, intestinum crassum'un mukozal ve submukozal katmanlarıyla sınırlıdır. Dahası, lezyonların çoğu rektum ve sigmoid kolonda bulunur, ancak tüm kolona da yayılabilir. UC ve uzun seyri olan UC sıklıkla tekrar tekrar ortaya çıkabilir (Li vd., 2022). İBH hastaları arasında en sık kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tıp türlerinin bitkisel ilaçlardır (Jackson vd., 2008). Yapılan araştırmalar, yetişkinlerin GI semptomları için bitkisel tedavileri kullanma yüzdesinin %20-26 arasında değiştiğini, ancak kronik GİS hastalığı olan bireylerde bu oranın daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (Tillisch, 2007). UC oluştuğunda, inflamatuar yollar ve proinflamatuar sitokinler etkilenmektedir. Nf-κβ ve PPAR-γ, UC dahil olmak üzere çok sayıda inflamasyonla ilişkili hastalıkta rol oynar (Byrav vd., 2013). CD'de TNF-α, IFN-γ, IL-12, IL-6 ve IL-1β üretiminin artmasıyla birlikte bir Th 1 sitokin oluşum modeli gelişir ve Th1 yolu UC patolojisinde de önemli rol oynamaktadır. UC'li hastaların bağırsak dokularında IL-1β, IL-6, TNF-α, Th1, Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokinler nispeten daha yüksek seviyelerde ifade edilir. Literatürde, IL-17 ve IL-23 düzeylerinin UC'nin şiddetinin göstergesi olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Bunte ve Beikler, 2019). Bu nedenle, UC patolojisine katkıda bulunan sitokinler arasında olan TNF-α, IL-12 ve IL-23 şu anda UC tedavisinde terapötik hedefleri arasında yer almaktadır (Nakase vd., 2022).

El-Meligy vd., (2015) çalışmalarında, *O. syriacum* EtOH ekstresinin UC ile inflamatuar barsak hastalığına karşı önleyici ve terapötik etkisini *in vivo* olarak değerlendirmişlerdir. UC hastalık modeli, asetik asit indüksiyonu ile oluşturulmuş ve profilaktik ve küratif aktiviteyi araştırmak amacıyla incelenmiştir. Profilaktik modelde, sıçanlar ekstreleri 125, 250 veya 500 mg/kg veya pozitif kontrol olarak beş ardışık gün oral olarak alırken ve son doz asetik asit indüksiyonundan 2 saat önce verilmiştir. Küratif modelde ise, tedaviye kolit indüksiyonundan 1 saat sonra başlanılmıştır. *O. syriacum*'un 500 mg/kg'lık profilaktik tedavisi, ülser alanı ve ülser indeksi parametrelerinde pozitif kontrol grubuna göre daha yüksek önleyici aktivite belirlenmiştir. *O. syriacum* EtOH ekstresi kolit indüksiyonundan kaynaklanan kolon segmentlerinde meydana gelen hasarı doza bağımlı bir şekilde koruduğu bildirilmiştir (El-Meligy vd., 2015).

2,4,6-trinitrobenzenesülfonik asit (TNBS) ve etanol ile oluşturulan sıçan CD hastalığını taklite eden kolit modelinde, *O. onites* intra-rektal ve intra-peritoneal uygulamasının, deksametazon tedavisiyle karşılaştırıldığı çalışmada, tedavi edilen grup ile kolit grupları arasında ülserasyon, mukus hücresi tükenmesi, inflamatuar hücre infiltrasyonu, vasküler dilatasyon kript apseleri ve ödem açısından anlamlı farklar tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, *O. onites* tedavisinin kolon hasarı üzerinde önemli koruyucu etkiye sahip olduğu raporlanmıştır (Dundar vd., 2008).

O. vulgare L. bitkisinin kurutulmuş bütün bitkisi olan Herba Origani'nin,

farelerde dekstran sodyum sülfat (DSS) ile oluşturulan UC üzerindeki koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada, Herba Origani'nin DSS kaynaklı UC farelerinde kolit semptomlarını, kolon iltihabını ve patolojik hasarı hafifletti ve bağırsak bariyer fonksiyonunu onardığı bildirilmiştir. Araştırmacılar raporlarında, Herba Origani'nin safra asitlerinin emilimini desteklediğini ve bağırsakta safra asitleri metabolizmasını düzenlediğini, böylece bağırsak mukozal bağışıklık homeostazını koruduğunu ileri sürmüşlerdir (Yu vd., 2023).

T. vulgaris L. ve *O. syriacum* L. esansiyel yağı kombinasyonunun TNBS ile indüklenen kolit fare modelinde, vücut ağırlığını iyileştirdiği ve kolon dokusunun makroskobik hasarını önemli ölçüde azalttığını bildirilmiştir. Kolitli farelerde proinflamatuar sitokinler IL-1β, IL-6, ve TNF-α'nın mRNA seviyeleri önemli ölçüde yükselirken, kombine tedavi alan farelerde IL-1β, IL-6, GM-CSF ve TNF-α'nın seviyeleri azalmıştır (Bukovská vd., 2007).

Obezite

Obezite, genetik, psikolojik ve sosyo-çevresel faktörlerden kaynaklanan ve enerji alımı ile harcaması arasındaki dengesizliğe yol açan vücuttaki aşırı yağ birikimiyle karakterize bir durumdur (Apovian, 2016; Christensen, 2020). DSÖ tarafından belirtildiği gibi, "obezite" terimi, vücut kitle indeksi'nin (kg cinsinden ifade edilen ağırlığın m cinsinden ifade edilen boyun karesine bölünmesiyle hesaplanan) değeri 30'dan büyük olduğunda kullanılır. Yüksek yağlı ve yüksek kolesterollü diyetler kan kolesterolünü ve trigliseritleri yükseltir, bunların ikisi de oksidatif strese neden olur (Awad vd., 2016). Obezite, özellikle Batı ülkelerindeki sürekli artışı nedeniyle halk sağlığını ilgilendiren temel sorunlardan arasındadır. Obezi, T2DM, kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıkları, tümörler ve psikolojik bozukluklar gibi ciddi kronik hastalıklar için bilinen önemli bir risk faktörüdür.

Bir çalışmada, obezite oluşturulan sıçanlara günlük 20 mg/kg sulu *O. majorana* diyet uygulanmıştır. Karaciğer/vücut ağırlık oranı ve iç yağ/vücut oranı obez grupta kontrol grubuna kıyasla önemli bir artış göstermiştir. Obez sıçanların *O. majorana* ile tedavisi alanin transaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve gama-glutamil transferaz (GGT)'de önemli bir düşüş sağladığı ve bu sonuçların, *O. majorana*'nın karaciğer fonksiyonlarını iyileştirmede önemli bir rol oynadığını bildirilmiştir. *O. Majorana*'nın obezite kaynaklı karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif bir özelliğe sahip olduğunu ve bu değerlerdeki düşüşü, bitkinin hücre zarını stabilize etme yeteneğine ve antioksidan potansiyeline bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Mohamed vd., 2024). Obez sıçanlara *O. majorana*'nın sulu ektresinin (20 mg/kg) üç ay boyunca gavaj yolu ile uygulandığı bu çalışmada, obez sıçanların kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek karaciğer, viseral yağ ağırlıkları ve karaciğer fonksiyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir. *O. majorana*'nın sulu ekstresini alan obez grubun, değerlendirilen karaciğer parametreleri kontrol grubundan daha

düşük tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, *O. majorana*'nın sulu ekstresinin, hepatositlerde obezite kaynaklı anormal değişiklikleri iyileştirebildiği raporlanmıştır (Mohamed vd., 2024). *O. majorana*'nın EtOH yaprak ekstraktının farmakolojik aktivitelerinin, STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda incelendiği başka bir çalışmada, diyabet grubunun kan glikoz seviyesi, normal kontrol grubuna göre önemli ölçüde artarken ekstraktın kan glikoz seviyesini önemli ölçüde azaltmış. Eş zamanlı olarak ekstraktın diyabet kaynaklı artan hiperlipidemiye bağlı yükselen total kolesterol, trigliseritler, düşük yoğunluklu lipoprotein ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerini önemli ölçüde azaltırken yüksek yoğunluklu lipoproteini artırmış. Ön fitokimyasal taramada da, tanenler, glikozitler, terpenoidler, saponinler, flavonoidler ve alkaloidlerin varlığı ortaya konulmuş. Sonuçda, etanolik ekstraktın standart ilaç glibenklamide (4 mg/kg) kıyaslanabilir bir anti-diyabetik aktivite gösterdiği bildirilmiş (Tripathy vd., 2018).

Obezite geliştirmiş erkek sıçanların beslenmelerine *O. vulgare* bitkisinin eklendiği araştırmada *O. vulgare* ile beslenen sıçanların vücut ağırlığı, başlangıç vücut ağırlıklarının %105.5'ine çıkarken, kontrol grubununda sıçanların vücut ağırlıklarının %111.5'e çıktığı rapor edilmiştir. Çalışma sonucunda, *O. vulgare*'nin sıçanların lipid metabolizmasını normalleştirdiği, trigliserid konsantrasyonu ve glukoz konsantrasyonunu azaltığı raporlanmıştır. Araştırmacılar, *O. vulgare* aşırı lipit düzeylerinin ve T2-DM'un düzeltilmesi için kilolu hastalarda bitkisel takviye olarak kullanım potansiyelini olduğunu ifade etmişlerdir (Lieshchova vd., 2022).

Cilt Hastalıkları

Cildin dışsal faktörlerle, cilt bariyeri ve bağışıklık işlev bozuklukları, gen mutasyonları ve nöroinflamasyon gibi unsurlarla kalıcı etkileşimi, kontakt dermatit, atopik dermatit ve sedef hastalığı gibi bağışıklık aracılı cilt bozukluklarını yol açabilir. Tüm bu cilt hastalıkları ortak bir semptomla karakterize edilir: inflamasyon (Sabat vd., 2019; Sawada vd., 2021). *O. vulgare* L. uçucu yağı, karvakrolün varlığı ve TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-8'in azaltılması; IL-10 salınımının indüklenmesi; ve NADPH oksidaz, lipoksijenaz ve ROS türlerinin inhibisyonu gibi etki mekanizmaları nedeniyle anti-inflamatuar aktivitesi bakımından araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (Yakup vd., 2020). Origanum türlerinin cilt üzerindeki anti-inflamatuar aktiviteleri ile ilgili araştırmalar genellikle insan cilt hücrelerinin olduğu hücre kültürlerinde yapılmıştır (Bora vd., 2022). Bu nedenle bu bölümde *in vivo* araştırmalara öncülük edecek hücre çalışmalarından bahsedilecektir.

Bir çalışmada, karvakrol içeriği yüksek olan ticari olarak temin edilebilen bir *O. vulgare* uçucu yağının insan cilt hücresi hastalığı modelinde biyolojik aktivitesi araştırılmış ve monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), vasküler hücre yapışma molekülü 1 (VCAM-1), hücre içi hücre yapışma molekülü 1

(ICAM-1), IP-10, interferon-indüklenebilir T-hücre alfa kemotaktik (I-TAC) ve gama interferon tarafından indüklenen monokin (MIG), ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF)'de dahil olmak üzere çeşitli inflamatuar biyobelirteçleri önemli ölçüde inhibe etmiş. Ek olarak, ilgili gen ekspresyonunu önemli ölçüde düzenleyerek çoğu inflamasyon, doku yeniden şekillendirme ve kanser sinyalleme süreçlerinde kritik olan sinyal yollarını değiştirmiş. Bu bulgular, mevcut çalışmalarla birlikte OEO'nun anti-inflamatuar, immünomodülatör ve antikanser aktivitelerini büyük ölçüde desteklemektedir (Han ve Parker, 2017).

Deri, vücut ile dış çevre arasında koruyucu bir bariyer görevi görür. Deri yaraları, çözümü bitkiler ve uçucu yağların yüzyıllardır tıbbi bir seçenek olarak uygulandığı yaygın bir inflamatuar bozukluktur. *O. vulgare* uçucu yağı halk hekimliğinde büyük ölçüde kullanılır, ancak moleküler etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada, iyi karakterize edilmiş bir uçucu yağın, IFN-γ ve histamin (H) ile tedavi edilen veya çizik testine tabi tutulan insan keratinositleri NCTC2544 üzerindeki anti-inflamatuar/antioksidan aktivitesini ve yara iyileştirme kapasitesini değerlendirilmiştir. Modellerin etkisi ile ROS, hücreler arası yapışma molekülü (ICAM)-1, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve COX-2 gibi proinflamatuar medyatörlerin ekspresyonu, DNA hasarına bağlı 8-oxo-7,8-dihydro-2′-deoxyguanosine (8-OHdG) oluşumu ve proliferasyon yapan hücre nükleer antijeninin (PCNA) aktivasyonu gösterilmiş. Ayrıca, ekstraselüler matris bileşenlerinin anormal modifikasyonu, matris metalloproteinaz (MMP)-1 ve -12'nin belirlenmesiyle incelenmiş. Tedavi edilmeyen kontrolle karşılaştırıldığında, uçucu yağ hücre hareketliliğini destekleme ve artırmada etkililik gösterirken, IFN-γ ve H ile tedavi edilen hücrelerde, uçucu yağın; ROS, ICAM-1, iNOS, COX-2, 8-OHdG, MMP-1 ve MMP-12'de önemli bir azalmaya neden olduğu bulunmuş. Sonuç olarak O. Vulgare uçucu yağının, yara iyileşmesi sırasında iltihabı tedavi etmek ve hücre hareketliliğini desteklemek için yararlı olduğu gösterilmiştir (Avola vd., 2020).

SONUÇ

Literatüre bakıldığında farklı *Origanum* türlerinin'nin hem ekstraktlarının hem de uçucu yağlarının inflamatuar sinyal yolakları, sitokin sentezi, lipid ve glikoz metabolizması ve apoptoz üzerindeki olumlu etkileri olduğuna dair çok sayıda bilimsel kanıt raporlanmıştır. Bu nedenle, Oreganum türlerinin inflamasyon ile ilişkili hastalıkların önlenmesi ya da tedavisinde kullanılması için bu konuda araştırmalara devam edilmesi gerektiği öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

Abdelaali, B., El Menyiy, N., El Omari, N., Benali, T., Guaouguaou, F. E., Salhi, N., Naceiri Mrabti, H., & Bouyahya, A. (2021). Phytochemistry, Toxicology, and Pharmacological Properties of *Origanum elongatum*. *Evidence-based complementary and alternative medicine:: eCAM*, *2021*, 6658593.

American Diabetes Association (2018). 15. Diabetes Advocacy: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes care*, *41*(Suppl 1), S152–S153.

Akhlaghipour, I., Nasimi, Shad, A., Askari, V.R., Maharati, A., Baradaran, Rahimi, V. (2023). How Caffeic Acid and Its Derivatives Combat Diabetes and Its Complications: A Systematic Review. *Journal of functional foods,* 110:105862.

Al Kamaly, O., Drioiche, A., Remok, F., Saidi, S., El Imache, A., El Makhoukhi, F., Alsfouk, B. A., & Zair, T. (2024). Identification of compounds from *Origanum compactum* and *Origanum elongatum* using HPLC/UV-ESI-MS and comparative analysis of their antioxidant, antimicrobial, anticoagulant, and antidiabetic properties. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, *32*(11), 102184.

Al-Howiriny, T., Alsheikh, A., Alqasoumi, S., Al-Yahya, M., ElTahir, K., & Rafatullah, S. (2009). Protective Effect of Origanum majorana L. 'Marjoram' on various models of gastric mucosal injury in rats. *The American journal of Chinese medicine*, *37*(3), 531–545.

Alonazi, M. A., Jemel, I., Moubayed, N., Alwhibi, M., El-Sayed, N. N. E., & Ben Bacha, A. (2021). Evaluation of the in vitro anti-inflammatory and cytotoxic potential of ethanolic and aqueous extracts of Origanum syriacum and Salvia lanigera leaves. *Environmental science and pollution research international*, *28*(16), 19890–19900.

Apovian C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American journal of managed care*, *22*(7 Suppl), s176–s185.

Avola, R., Granata, G., Geraci, C., Napoli, E., Graziano, A. C. E., & Cardile, V. (2020). Oregano (Origanum vulgare L.) essential oil provides anti-inflammatory activity and facilitates wound healing in a human keratinocytes cell model. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, *144*, 111586.

Awad, A. S., Abd Al Haleem, E. N., El-Bakly, W. M., & Sherief, M. A. (2016). Thymoquinone alleviates nonalcoholic fatty liver disease in rats via suppression of oxidative stress, inflammation, apoptosis. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, *389*(4), 381–391.

Bina, F., & Rahimi, R. (2017). Sweet Marjoram: A Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Biological Activities. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, *22*(1), 175–185.

Bolouri, P., Salami, R., Kouhi, S., Kordi, M., Asgari Lajayer, B., Hadian, J., & Astatkie, T. (2022). Applications of Essential Oils and Plant Extracts in Different Industries. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *27*(24), 8999.

Bora, L., Avram, S., Pavel, I. Z., Muntean, D., Liga, S., Buda, V., Gurgus, D., & Danciu, C. (2022). An Up-To-Date Review Regarding Cutaneous Benefits of *Origanum vulgare* L. Essential Oil. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *11*(5), 549.

Bouyahya, A., Chamkhi, I., Benali, T., Guaouguaou, F. E., Balahbib, A., El Omari, N., Taha, D., Belmehdi, O., Ghokhan, Z., & El Menyiy, N. (2021). Traditional use, phytochemistry, toxicology, and pharmacology of Origanum majorana L. *Journal of ethnopharmacology*, *265*, 113318.

Bukovská, A., Cikos, S., Juhás, S., Il'ková, G., Rehák, P., & Koppel, J. (2007). Effects of a combination of thyme and oregano essential oils on TNBS-induced colitis in mice. *Mediators of inflammation*, *2007*, 23296.

Bunte, K., & Beikler, T. (2019). Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *International journal of molecular sciences*, *20*(14), 3394.

Byrav D S, P., Medhi, B., Prakash, A., Chakrabarti, A., Vaiphei, K., & Khanduja, K. L. (2013). Comparative evaluation of different doses of PPAR-γ agonist alone and in combination with sulfasalazine in experimentally induced inflammatory bowel disease in rats. *Pharmacological reports : PR*, *65*(4), 951–959.

Chakrabartty, I., Mohanta, Y. K., Nongbet, A., Mohanta, T. K., Mahanta, S., Das, N., Saravanan, M., & Sharma, N. (2022). Exploration of Lamiaceae in Cardio Vascular Diseases and Functional Foods: Medicine as Food and Food as Medicine. *Frontiers in pharmacology*, *13*, 894814.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, *9*(6), 7204–7218.

Chishti, S, Kaloo, ZA, Sultan, P. (2013). Medicinal importance of genus Oreganum: A review. Journal of pharmacognosy phytotherapy, 5(10), 170–177.

Choudhury, H., Pandey, M., Hua, C. K., Mun, C. S., Jing, J. K., Kong, L., Ern, L. Y., Ashraf, N. A., Kit, S. W., Yee, T. S., Pichika, M. R., Gorain, B., & Kesharwani, P. (2017). An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of traditional and complementary medicine*, *8*(3), 361–376.

Christensen S. (2020). Recognizing obesity as a disease. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, *32*(7), 497–503.

Della Pepa, T., Elshafie, H. S., Capasso, R., De Feo, V., Camele, I., Nazzaro, F., Scognamiglio, M. R., & Caputo, L. (2019). Antimicrobial and Phytotoxic Activity of *Origanum heracleoticum* and *O. majorana* Essential Oils Growing in Cilento (Southern Italy). *Molecules (Basel, Switzerland)*, *24*(14), 2576.

Dundar, E., Olgun, E. G., Isiksoy, S., Kurkcuoglu, M., Baser, K. H., & Bal, C. (2008). The effects of intra-rectal and intra-peritoneal application of Origanum onites L. essential oil on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in the rat. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, *59*(6), 399–408.

Eddouks, M., Chattopadhyay, D., De Feo, V., & Cho, W. C. (2014). Medicinal plants in the prevention and treatment of chronic diseases 2013. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, *2014*, 180981.

El-Desouky, S., Ibrahim, L., Kawashtya, S., El-Ansari, M., Kim, Y., Chong, H.-S., Kim, O., & Kim, Y.K. (2009). Phytochemical Constituents and Biological Activities of Origanum syriacum. *Zeitschrift fur Naturforschung B* 64(4), 447-451.

Ellithey, M., El Awdan, S. A. W., Abdel Jaleel, G., Shaffie, N., & Abdel-Salam, O. M. (2019). Origanum majorana water extract protects against ethanol and indomethacin-induced gastric mucosal damage via decreasing oxidative stress and cytokine release. *Journal of Basic Pharmacology and Toxicology*, *3*(1), 19-28.

El-Meligy, R. M., Awaad, A. S., Soliman, G. A., Bacha, A. B., Alafeefy, A. M., & Kenawy, S. A. (2015). Prophylactic and curative anti-ulcerative colitis activity and the possible mechanisms of action of some desert plants. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, *30*(2), 250–258.

El-Meligy, R. M., Awaad, A. S., Soliman, G. A., Kenawy, S. A., & Alqasoumi, S. I. (2017). Prophylactic and curative anti-ulcerogenic activity and the possible mechanisms of action of some desert plants. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, *25*(3), 387–396.

El-Moneim, A., Afify, M., Esawy, S., El-Hadidy, E., Abdel-Salam, M. (2014). Antioxidant content and cytotoxicity of Origanum syriacum L. *Advanced food science*, 36, 58–64.

Ertuğ, F. 2004. Bodrum Yöresinde Halk Tıbbında Yararlanılan Bitkiler. 14. Bitkisel Đlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir, Eds. K.H.C. Başer ve N..Kırımer, ISBN 975-94077-2-8. Web'de yayın tarihi: Haziran 2004.

Ferahoğlu, E., Çürük, U., Çoğalan, D., Kırıcı, S., Çakan, H. (2022). Çukurova koşullarında yetiştirilen Oreganum türlerinin uçucu yağ oranları ve bileşenlerinin belirlenmesi. *Turkish journal of biodiversity,* 5(2), 75- 85.

Gras, A., Hidalgo, O., D'Ambrosio, U., Parada, M., Garnatje, T., & Vallès, J. (2021). The Role of Botanical Families in Medicinal Ethnobotany: A Phylogenetic Perspective. *Plants (Basel, Switzerland)*, *10*(1), 163.

Gutiérrez-Grijalva, E. P., Picos-Salas, M. A., Leyva-López, N., Criollo-Mendoza, M. S., Vazquez-Olivo, G., & Heredia, J. B. (2017). Flavonoids and Phenolic Acids from Oregano: Occurrence, Biological Activity and Health Benefits. *Plants (Basel, Switzerland)*, *7*(1), 2.

Han, X., & Parker, T. L. (2017). Anti-inflammatory, tissue remodeling, immunomodulatory, and anticancer activities of oregano (*Origanum vulgare*) essential oil in a human skin disease model. *Biochimie open*, *4*, 73–77.

Harirforoosh, S., Asghar, W., & Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, *16*(5), 821–847.

Jackson, L. N., Zhou, Y., Qiu, S., Wang, Q., & Evers, B. M. (2008). Alternative medicine products as a novel treatment strategy for inflammatory bowel disease. *The American journal of Chinese medicine*, *36*(5), 953–965.

Kamel, M. S., Assaf, M. H., Hasanean, H. A., Ohtani, K., Kasai, R., & Yamasaki, K. (2001). Monoterpene glucosides from Origanum syriacum. *Phytochemistry,* 58(8), 1149–1152.

Karagöz, H., Cakmakci, R., Hosseinpour, A., Ozkan, G., & Haliloglu, K. (2020). "Analysis of genetic variation and population structure among of oregano (*Oreganum acutidens* L.) accessions revealed by agromorphological traits, oil constituents and retrotransposon-based Inter-Primer Binding Sites (IPBS) Markers." *Genetic Resources and crop evolution,* 67(6), 1367–1384.

Khatab, H.A., Elhaddad, N.S., 2015. Evaluation of mutagenic effects of monosodium glutamate using Allium cepa and antimutagenic action of *Oreganum majorana* L. And *Ruta chalepensis* medical plants. *Biotechnology journal international*, 8(1), 1–11.

Kıçaslan H, Kalyon S., Yenice N. (2011). Peptik ülser eyopatogenezi. *Okmeydanı tıp dergisi*, 27(2), 65-69.

Kouretas, D., Skaperda, Z., Wu, P., Wang, X. (2023). Natural Drugs: A New Direction for the Prevention and Treatment of Diabetes. *Molecules* 28, 5525.

Kumar, M., & Bhardwaj, D. (2020). The underexploited biotechnology of overexploited *Oreganum* species: Status, knowledge gaps, prospects and potential. *Plant science today*, 7(4), 512-522.

Lahlou, R.A., Carvalho, F., Pereira, M.J., Lopes, J., Silva, L.R. (2024). Overview of Ethnobotanical– Pharmacological Studies Carried Out on Medicinal Plants from the Serra da Estrela Natural Park: Focus on Their Antidiabetic Potential. *Pharmaceutics,* 16, 454.

Lermioglu, F., Bagci, S., Onderoglu, S., Ortac, R., & Tugrul, L. (1997). Evaluation of the long-term effects of oleum origani on the toxicity induced by administration of streptozotocin in rats. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 49(11), 1157–1161.

Li, C., Wang, J., Ma, R., Li, L., Wu, W., Cai, D., & Lu, Q. (2022). Natural-derived alkaloids exhibit great potential in the treatment of ulcerative colitis. *Pharmacological research*, *175*, 105972.

Lieshchova M, Brygadyrenko V. (2022). Effects of *Oreganum vulgare* and *Scutellaria baicalensis* on the Physiological Activity and Biochemical Parameters of the Blood in Rats on a High-Fat Diet. *Scientia Pharmaceutica*, 90(3):49.

Liu, T., Zhang, L., Joo, D., Sun, S.C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. Sig Transduct Target Ther 2, 17023 (2017).

Mancak M. Çalışkan UK. Origanum sp. Medicinal Plants of Turkey. 1.Basım 2023, CRC Press, Sayfa 12. eBook ISBN9781003146971

Mesmar, J., Abdallah, R., Badran, A., Maresca, M., & Baydoun, E. (2022). Origanum

syriacum Phytochemistry and Pharmacological Properties: A Comprehensive Review. Molecules (Basel, Switzerland), 27(13), 4272.

Messina, F., & Piaserico, S. (2022). The dark side of the moon: the immune-mediated adverse events of IL-17A/IL-17R inhibition. *The Journal of dermatological treatment*, *33*(5), 2443–2454. https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2062281

Michel, J., Abd Rani, N. Z., & Husain, K. (2020). A Review on the Potential Use of Medicinal Plants From Asteraceae and Lamiaceae Plant Family in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 852.

Mogensen T. H. (2009). Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical microbiology reviews*, *22*(2), 240–273.

Moghaddam, M.G., Ansari, I., Roghani, M., Moradi, M., 2013. The effects of *Oreganum majorana* on oxidative stress and histopathology of renal tissue among streptozotocin-induced diabetic rats. *Thrita* 2, 29–34.

Mohamed, N.A., Nassier, O.A. (2013). The Antihyperglycaemic Effect of the Aqueous Extract of Origanium vulgare Leaves in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Jordan journal of biology sciences, 6, 31–38.

Mohamed, O. E., Nabil, Z.I., Gad El-Hak, H.N., & Abdelrazek, H.M. (2024). Amelioratory Effect of Aqueous Leaf Extract of Oreganum majorana on some Liver Function and Histological Alteration of the Liver in Experimentally Obese Rats. *Journal of advanced veterinary research*, *13*(10), 2138-2141.

Mooradian, A.D. (2023). Diabetes-Related Perturbations in the Integrity of Physiologic Barriers. *Journal of diabetes complications* 37, 108552.

Mossa, A.T.H., Refaie, A.A., Ramadan, A., Bouajila, J. (2013). Amelioration of prallethrin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rat by the administration of *Oreganum majorana* essential oil. *BioMed Research internation*, 2013, 859085.

Nakase, H., Sato, N., Mizuno, N., & Ikawa, Y. (2022). The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*, *21*(3), 103017.

Oaman, H.F., Abbas, O.A., 2010. Beneficial effects of *Oreganum majorana* on some biochemical and histological changes in alloxan-induced diabetic rat. *Arab journal of nuclear sciences and application*, 43, 269–280.

O'Connor, M., Bager, P., Duncan, J., Gaarenstroom, J., Younge, L., Détré, P., Bredin, F., Dibley, L., Dignass, A., Gallego Barrero, M., Greveson, K., Hamzawi, M., Ipenburg, N., Keegan, D., Martinato, M., Murciano Gonzalo, F., Pino Donnay, S., Price, T., Ramirez Morros, A., Verwey, M., … van de Woude, C. J. (2013). N-ECCO Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, *7*(9), 744–764.

Oualili, H., Nmila, R., Chibi, F., Lasky, M., Mricha, A., & Rchid, H. (2019). Chemical composition and antioxidant activity of Origanum elongatum essential oil. *Pharmacognosy research*, 11:283-289.

Panda S. K., Mohanta Y. K., Padhi L., Luyten W. (2019). Antimicrobial Activity of

Select Edible Plants from Odisha, India against Food-Borne Pathogens. Lwt 113, 108246.

Pandey, A. K., Kumar, P., Saxena, M. J., & Maurya, P. 2020. "Distribution of aromatic plants in the world and their properties." In *Feed Additives* (pp. 89- 114). Academic Press.

Parra, C.; Muñoz, P.; Bustos, L.; Parra, F.; Simirgiotis, M.J.; Escobar, H. (2021). UHP-LC-DAD Characterization of Oreganum vulgare L. from Atacama Desert Andean Region and Antioxidant, Antibacterial and Enzyme Inhibition Activities. *Molecules*, 26, 2100.

Penalva, R., González-Navarro, C. J., Gamazo, C., Esparza, I., & Irache, J. M. (2017). Zein nanoparticles for oral delivery of quercetin: Pharmacokinetic studies and preventive anti-inflammatory effects in a mouse model of endotoxemia. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*, *13*(1), 103–110.

Pérez, S., & Rius-Pérez, S. (2022). Macrophage Polarization and Reprogramming in Acute Inflammation: A Redox Perspective. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *11*(7), 1394.

Pimple, B.P., Kadam, P.V., Patil, M.J., 2012. Ulcer healing properties of different extracts of Oreganum majorana in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Asian Pacific journal of tropical disease,* 2, 312–318.

Prasanna, R., Ashraf, E. A., & Essam, M. A. (2017). Chamomile and oregano extracts synergistically exhibit antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and renal protective effects in alloxan-induced diabetic rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, *95*(1), 84–92.

Prerna, Vasudeva N. Oreganum majorana L. (2015). Phytopharmacological review. *Indian journal natural product resource*, 6(4):261–67.

Qari, S.H., (2008). In vitro evaluation of the anti-mutagenic effect of *Oreganum majorana* extract on the meristemetic root cells of Vicia faba. *Journal of Taibah University for sciences,* 1, 6–10.

Raouf, M.M.H.M., Kareem, Z.S., Sabir, F.N.K., Hussein, A.M., Sheikh, Z.S., Mohammed, H.I., Hameed, S.M., Muhialdin, A.J., Ibrahim, A.Q., Mohammed, M.A. In Vivo Study of the Effects of Origanum Vulgare Aqueous Extract on Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Sprague Dawley Rats. *5th International Conference on Biomedical and Health* (CIC-BIOHS'2024) 2024

Sabat, R., Wolk, K., Loyal, L., Döcke, W. D., & Ghoreschi, K. (2019). T cell pathology in skin inflammation. *Seminars in immunopathology*, *41*(3), 359–377.

Salehi, B., Ata, A., V Anil Kumar, N., Sharopov, F., Ramírez-Alarcón, K., Ruiz-Ortega, A., Abdulmajid Ayatollahi, S., Tsouh Fokou, P. V., Kobarfard, F., Amiruddin Zakaria, Z., Iriti, M., Taheri, Y., Martorell, M., Sureda, A., Setzer, W. N., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini, A., Capasso, R., Ostrander, E. A., … Sharifi-Rad, J. (2019). Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules*, *9*(10), 551.

Sawada, Y., Saito-Sasaki, N., Mashima, E., & Nakamura, M. (2021). Daily Lifestyle and Inflammatory Skin Diseases. *International journal of molecular sciences*, *22*(10), 5204.

Schoch, C. L., Ciufo, S., Domrachev, M., Hotton, C. L., Kannan, S., Khovanskaya, R., Leipe, D., Mcveigh, R., O'Neill, K., Robbertse, B., Sharma, S., Soussov, V., Sullivan, J. P., Sun, L., Turner, S., & Karsch-Mizrachi, I. (2020). NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database : the journal of biological databases and curation*, *2020*, baaa062.

Senkardes, I., & Tuzlaci, E., (2014). Some ethnobotanical notes from gundogmus district (Antalya/Turkey). *MÜSBED,* 4(2), 63-75

Seoudi, D.M., Medhat, A.M., Hewedi, I.H., Osman, S.A., Mohamed, M.K., Arbid, M.S., 2009. Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic, and anti-pyretic effects of *Oreganum majorana* ethanolic extract in experimental animals. *Journal of radiation research and applied sciences*, 2, 513–534.

Shen, D., Pan, M. H., Wu, Q. L., Park, C. H., Juliani, H. R., Ho, C. T., & Simon, J. E. (2010). LC-MS method for the simultaneous quantitation of the anti-inflammatory constituents in oregano (Origanum species). *Journal of agricultural and food chemistry*, *58*(12), 7119–7125.

Şimşek. L., Aytekin, F., Yeşilada, E., Ş., Yıldırım 2002. Anadolu'da Halk Arasında Bitkilerin Kullanılış Amaçları Üzerinde Etnobotanik Bir Çalışma. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs, Eskişehir.

Soliman, A. M., Desouky, S., Marzouk, M., & Sayed, A. A. (2016). Origanum majorana Attenuates Nephrotoxicity of Cisplatin Anticancer Drug through Ameliorating Oxidative Stress. *Nutrients*, *8*(5), 264.

Stone, W.L., Basit, H., Zubair, M., Burns, B. Pathology, Inflammation. [Updated 2024 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820/

Stretton, J. G., Currie, B. K., & Chauhan, U. K. (2014). Inflammatory bowel disease nurses in Canada: an examination of Canadian gastroenterology nurses and their role in inflammatory bowel disease care. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, *28*(2), 89–93.

Tepe, B., Cakir, A., & Sihoglu Tepe, A. (2016). Medicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacology of Oreganum onites (L.): A Review. Chemistry & biodiversity, 13(5), 504–520. https://doi.org/10.1002/cbdv.201500069 nd alternative medicine : eCAM, 2021, 6658593.

Tillisch K. (2007). Complementary and alternative medicine for gastrointestinal disorders. *Clinical medicine (London, England)*, *7*(3), 224–227.

Tóth, J., Farhat, M., Héthelyi, É., Szarka, S., & Czigle, S .(2012). Analysis of the Essential Oil Compounds of Origanum Syriacum L. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*, 59, 6–14.

Tripathy, B., Satyanarayana, S., Khan, K.A., Raja, K., Tripathy, S., 2018. Evaluation of

antihyperglycemic activity of ethanol leaf extract of *Oreganum majorana* and *vitex negundo* on streptozotocin induced diabetic rats. *European journal of biomedical and pharmaceutical sciences*, 5, 822–828.

Tripathy, B., Sahoo, N., & Sahoo, S.K. (2021). Trends in Diabetes Care with Special Emphasis to Medicinal Plants: Advancement and Treatment. *Biocatalysis agricultural biotechnology,* 33, 102014.

Tuzlacı, E., Erol, M. K. 1999. Turkish Folk Medicinal Plants, Part 2: Eğirdir (Isparta), Fitoterapia 70: 593-610.

Vujicic, M., Nikolic, I., Kontogianni, V. G., Saksida, T., Charisiadis, P., Orescanin-Dusic, Z., Blagojevic, D., Stosic-Grujicic, S., Tzakos, A. G., & Stojanovic, I. (2015). Methanolic extract of Origanum vulgare ameliorates type 1 diabetes through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity. *The British journal of nutrition*, *113*(5), 770–782.

Vujicic, M., Nikolic, I., Kontogianni, V. G., Saksida, T., Charisiadis, P., Vasic, B., Stosic-Grujicic, S., Gerothanassis, I. P., Tzakos, A. G., & Stojanovic, I. (2016). Ethyl Acetate Extract of Origanum vulgare L. ssp. hirtum Prevents Streptozotocin-Induced Diabetes in C57BL/6 Mice. *Journal of food science*, *81*(7), H1846–H1853.

Woolf, A., & Rose, R. (2023). Gastric Ulcer. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Xie, X., Ren, K., Zhou, Z., Dang, C., & Zhang, H. (2022). The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC gastroenterology*, *22*(1), 58.

Xu, J., Zhou, F., Ji, B. P., Pei, R. S., & Xu, N. (2008). The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against Escherichia coli. *Letters in applied microbiology*, *47*(3), 174–179.

Yakup, M.S., Berkay, Y., Bahare, A., Boyunegmez, T., Chidambaram, T., Venil, K., Das, G., & Imran, M. (2020). Phytochemical Constituents, Biological Activities, and Health-Promoting Effects of the Genus Oreganum. *Phytotheraphy research,* 2020, 35, 95–121.

Yasir, M., Goyal, A., Sonthalia, S. Kortikosteroid Yan Etkileri. [Güncellendi 2023 Temmuz 3]. İçinde: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Ocak https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/

Yu, Z., Li, D., & Sun, H. (2023). Herba Origani alleviated DSS-induced ulcerative colitis in mice through remolding gut microbiota to regulate bile acid and short-chain fatty acid metabolisms. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *161*, 114409.

Zhao, Fei, Ya Ping Chen, Yasaman Salmaki, Bryan T. Drew, Trevor C. Wilson, Anne Cathrine Scheen, Ferhat Celep, et al. 2021. "An updated tribal classification of Lamiaceae based on plastome phylogenomics." *BMC Biology,* 19 (1), 2.

BÖLÜM 28

AĞRI: KISA GENEL BİR BAKIŞ

Mert UYSAL[1]

1 Karabük Üniversitesi
ORCID: 0000-0003-3649-9045
E-posta: mertuysal@karabuk.edu.tr

1 Giriş

Tıp tarihi, var olduğundan beri ağrı kavramının anlaşılması için çaba sarf etmiştir. Ağrının, bilimsel olarak açıklanmasının temelleri nörofizyolojik yönlerinin tanımlanmasıyla Sherrington tarafından atılmış ve bir koruyucu mekanizma olarak tarif edilmiştir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği'ne göre ağrı; *"gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya bu hasar açısından tanımlanan, hoş olmayan duyusal ve duygusal bir deneyim"* olarak tanımlanmıştır. Ağrı kavramının öncüsü olan John J. Bonica ise ağrı için; *"ileri evrelerinde, kontrol edilemez hale geldiğinde, artık yararlı bir amaca hizmet etmez ve daha sonra zihinsel ve fiziksel etkileriyle yıkıcı bir güç haline gelir"* ifadelerini kullanmıştır ve ağrının boyutunun ciddi derecelere ulaşabileceğini belirtmiştir. Dolayısı ile ağrı, biyolojik olarak koruyucu bir mekanizmaya sahip olmasına rağmen yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen patolojik bir duruma dönüşebilmektedir (Bonica & Hoffman, 1954; Borer-Weir, 2014; Raffaeli & Arnaudo, 2017; Sherrington, 2023).

Tıp alanında en çok karşılaşılan semptomatik şikayetlerin başında ağrı gelmektedir. Ağrı; morbidite, mortalite, engellilik ve sağlık sistemi üzerinde önemli derecede etkilidir. Bu sebeple ağrının patofizyolojisinin anlaşılması, ağrının doğru bir şekilde yönetilebilmesi için önemlidir. Ağrı, aynı zamanda acı algısı ile ilişkili de bir kavramdır. Acı algısının hissedilmesi, vücudun bir tepkisi olarak bir yaralanma olduğunun habercisidir ve iyileşmenin gerçekleşmesi adına yapılması gereken bir şeylerin olduğunu ifade eder. Bir kişinin acıyı hissetme derecesi vücudun iyileşme kapasitesinin bir bileşenidir. Benzer yaralanmalar yaşanmış olsa bile ortaya çıkan acı hissi öznel bir algı olduğu için bireyler arasında farklılık gösterir. Acı algısının öznel olması; biyolojik, psikolojik, sosyolojik ve/veya sosyal faktörler gibi parametrelerin etkisi altında ortaya çıkmasından kaynaklanır (Chen, Kandle, Murray, Fitzgerald, & Sehdev, 2024; Trachsel, Munakomi, & Cascella, 2024).

Ağrı için pek çok sınıflandırma yapmak mümkündür. Örneğin; süresi ile ilişkili akut ağrı veya kronik ağrı ve/veya türü ile ilişkili; post-operatif ağrı, nöropatik ağrı, patolojik ağrı ve/veya fantom ağrısı gibi çeşitli sınıflandırmalar yapmak mümkündür. Bu sınıflandırmaların yapılabilmesi için öncelikli olarak ağrının altta yatan mekanizmasının öğrenilmesi gerekir ve tıp tarihi boyunca bilim insanlarının ilgi konusu olmuştur. Ağrının neden ve nasıl hissedildiğinin belirlenmesi için kapı kontrol teorisi, biyopsikososyal ve nöromatriks modeli gibi çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bu teorilerin yanı sıra ağrı ile ilgili bazı kavramların tanımlarının bilinmesi de bu teorilerin anlaşılabilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu bakış açısıyla, ağrının mekanizması, teorileri ve türleri ile ilgili genel bir bakış için gerekli olan bilgilere bu bölümde yer verilmiştir (Chou et al., 2020; Lorenz, Coates, & Kent, 2011; Trachsel et al., 2024).

2 Ağrı Mekanizması

Ağrı mekanizması, bir organizmada oluşan doku hasarı veya potansiyel olarak zararlı olabilecek uyaranları algılama süreci ile başlar. Algılama sonrası bu uyaranların merkezi sinir sisteminde tanımlanması, işlenmesi ve ardından bunlara karşı bir savunma yanıtı geliştirilmesi ile süreç devam eder. Tüm bu süreçler ağrı mekanizmasını oluşturur. Ağrıyı anlamak için nosisepsiyon kavramını bilmek gerekir ve bu kavram ağrıdan faklıdır. Kısaca nosisepsiyon sinirsel süreçleri içerirken ağrı bilişsel ve duygusal bir yorumdur (Armstrong & Herr, 2024; DeMarco & Pascoe, 2008).

2.1. Nosisepsiyon

Reseptör; organizmanın dış ortamından veya içsel durumundan gelen uyarıları algılayarak bu bilgiyi sinyallere dönüştüren özel bir protein veya hücre yapısıdır. Nosiseptör ise ağrı ve zararlı uyaranları (mekanik, termal, kimyasal vb.) algılayan özel sinir uçlarıdır. Yüksek mekanik basınç, aşırı sıcak/soğuk, asitler ve kimyasallar gibi doku hasarına neden olabilecek durumlar zararlı uyaranlar olarak gösterilebilir. Periferlerde, iç organlarda ve derin dokularda nosiseptörler varlığı tanımlanmıştır. Deri, kas, eklem ve iç organlarda bulunur (Armstrong & Herr, 2024; Frias & Merighi, 2016; Sneddon, 2018).

Nosisepsiyon; nosiseptörler tarafından algılanan uyarıların elektrik sinyallerine dönüştürülmesidir. Bir uyaranla aktive olan nosiseptörler, somatosensoriyel kortekse, parieto-insular kortekse ve ağrı hissinin algılandığı anterior singulat kortekse aktarılan bir sinir sinyali (aksiyon potansiyeli) üretir. Nosiseptif nöronlar; miyelinli (A lifleri) ve miyelinsiz (C lifleri) olmak üzere farklı lif tipinde serbest sinir uçlarına sahiptir. Nosisipetörler yeterli bir uyaranla aktive olduktan sonra bu nosiseptif uyaranlara yanıt verme işlemi başlar. Oluşan nosiseptif uyarı somatik veya iç organlardan gelme durumuna göre kortikal merkeze farklı yollar ile aktarılır (Armstrong & Herr, 2024; Frias & Merighi, 2016; Sneddon, 2018).

Noksius stimulusun (zararlı uyaranlar) nosiseptörleri uyarması ile başlayan ve ağrının merkezi sinir sisteminde algılanmasıyla tamamlanan olayların tamamını ifade eden nosisepsiyon kavramı bu süreci 4 aşamada tamamlar (DeMarco & Pascoe, 2008).

2.1.1 Transdüksiyon

Transdüksiyon, zararlı (noxious); termal, mekanik veya kimyasal uyaranların aksiyon potansiyeline (AP) dönüştürülme sürecidir. AP'nin sıklığı ve süresi, uyaranın yoğunluğu ve süresiyle orantılı olarak değişir (DeMarco & Pascoe, 2008).

2.1.2 Transmisyon

Transmisyon, iletim anlamını ifade eder. Transdüksiyon fazı ile oluşan AP'nin periferden merkezi sinir sistemine iletilme işlemidir. Nosiseptif uyarılar, nosiseptif lifler sayesinde iletilirler. Bu lifler özelliklerine ve uyarı türüne göre 4 farklı alt tipe ayrılır. Bu lifler; A-alfa lifleri, A-beta lifleri, A-delta lifleri ve C lifleridir. Tüm A lifleri miyelinli iken tüm C lifleri miyelinsizdir ve A lifleri, C liflerine kıyasla daha hızlı iletim hızlarına sahiptir. A-delta lifleri bir uyaranla karşılaştıklarında ilk aktive olan liflerdir. Ardından ikincil olarak C lifleri uyarılır. Periferde A liflerinden yalnızca A-delta lifleri ve C lifleri nosisepsiyonda rol oynar. A-delta-lifleri tarafından taşınan his "batma" ağrısı olarak tanımlanırken, C lifleri tarafından taşınan his ise tersine "künt" ağrı olarak tanımlanmıştır. A-alfa lifleri ve A-beta lifleri periferde zararsız uyaranları iletirken iç organlarda zararlı ve zararsız uyaranları A-delta lifleri ve C lifleri taşır (Armstrong & Herr, 2024; DeMarco & Pascoe, 2008; Frias & Merighi, 2016; Sneddon, 2018).

1. **A-alfa Lifleri:** Propriosepsiyonda işlev gören miyelinli liflerdir. Ekstremitelerin, kasların ve eklem kapsüllerinin pozisyonuna ilişkin bilgi taşır. Termal uyaranlara hassasiyetleri yoktur. İletim hızı 80-120 m/s'dir.

2. **A-beta Lifleri:** Mekanoreseptörde işlev gören miyelinli liflerdir. Ciltten dokunma ve basınç bilgilerini taşır. Termal uyaranlara hassasiyetleri yoktur. İletim hızı 35-90 m/s'dir.

3. **A-delta Lifleri:** Nosisepsiyonda işlev gören miyelinli liflerdir. Ciltten mekanotermal bilgiler taşır. Termal uyaranlara hassastır. İletim hızı 5-40 m/s'dir.

4. **C Lifleri:** Nosisepsiyonda işlev gören miyelinsiz liflerdir. Mekanik, termal ve/veya kimyasal nosisepsiyonla ilgili bilgi taşır. Termal uyaranlara hassastır. İletim hızı 0,5-2 m/s'dir.

Nosiseptörlerde oluşan uyarı, transmisyon esnasında; öncelikle spinal korda, ardından beyin sapı ve talamusa ulaştırılır. Son olarak, talamustan talamokortikal bağlantılarla somatosensöriyel kortekse projekte olur. Nöroanotomik bağlamda "projeksiyon" terimi bir nöron grubundan diğerine sinyal taşınması ve bu sinyallerin beyne iletilmesi anlamına gelir (Cohen, Jangro, & Neff, 2018; DeMarco & Pascoe, 2008).

Omurilikten Beyin Sapı ve Talamusa Projekte: Projeksiyon omuriliğin dorsal boynuzda başlar. Primer afferet uyarılar dorsal boynuza girer ve omurilik yoluyla beyne iletilir. Omuriliğin dorsal boynuzu, özel projeksiyon nöronları aracılığıyla beyne ağrı sinyalleri iletir. C ve A-delta lifleri belirli omurilik laminalarını innerve ederken, bu projeksiyon parçaları nosiseptif (NS), nosiseptif olmayan (N-NOC) ve geniş dinamik aralık (WDR) nöronlar olarak sınıflandırılır. NS, ağrılı uyaranları lokalize etme ve özellikleri tanım-

lama özelliğine sahiptir. WDR nöronları, zararlı ve zararsız mekanik, termal ve kimyasal uyaranların yoğunluğunu iletme işlevine sahiptir. Hem NS hem de WDR nöronları ağrının zamansal yönlerine katkıda bulunur. N-NOC lifleri zararsız termal ve mekanik bilgileri kodlar. Bu nöronlar, çeşitli tipte ağrı bilgilerini (yer, yoğunluk ve tür) farklı yükselen omurilik yolları (özellikle spino-talamik yol, spinoretiküler, spinomezensefalik, spinohipotalamik) aracılığıyla işler. Bu yollar, ağrının duyusal, duygusal ve otonomik yönlerini ele alan beyin bölgelerine bağlanır. Spino-talamik yol, çoğu türde ana ağrı iletim yolu olarak kabul edilir ve talamik çekirdeklere bağlanarak ağrı algısı ve otonomik yanıtlara katkıda bulunur (Cohen et al., 2018; DeMarco & Pascoe, 2008; Frias & Merighi, 2016).

Talamustan Kortekse Projekte: Talamus, ağrı algısında önemli bir pay sahibidir. Talamus; omurilikten gelen spinal nosiseptif uyarıları alan, kaydeden ve kortikal/subkortikal beyin bölgelerine aktaran temel bir yapıdır. Talamus yalnızca bir geçiş merkezi değil, aynı zamanda ağrının duyusal-ayırıcı (şiddet, süre, konum vb.) ve duygusal-bilişsel (duygu, algı, tanıma, öğrenme, dikkat, bellek, eylem) boyutlarını işlemek üzere entegrasyon sağlayan spesifik çekirdeklere sahiptir. Bu çekirdekler talamustaki lateral, medial ve posterior çekirdek gruplarıdır. Lateral talamik çekirdekler, duyusal-ayırıcı ağrı bileşenlerine odaklanan birincil ve ikincil somatosensoriyel kortekslere ve duygusal-bilişsel işlevler için kritik olan pre-frontal kortekse projeksiyon yapar. Ventro-postero-lateral (VPL) çekirdekler, birincil somatosensoryel geçiş olarak tanımlanır. Posterior talamik çekirdekler, insula ve anterior singulat kortekse projeksiyon yaparak ağrının duygusal-bilişsel boyutlarına katkı sağlar. Medial talamik çekirdekler ise dikkat ve motor kontrolde önemli olan anterior singulat korteks ve bazal gangliaya projeksiyon yapar. Bu kortikal yapılar ile talamus, hipotalamus, limbik sistem ve bazal ön beyinle karmaşık bir bağlantı ağı kurulmuştur (Cohen et al., 2018; DeMarco & Pascoe, 2008; Frias & Merighi, 2016).

2.1.3 Modülasyon

Modülasyon, primer afferentlerden gelen nosiseptif sinyallerin spinal dorsal boynuz ve supraspinal bölgelerde inhibe edilmesini veya fasilite edilmesini içeren bir süreçtir. Bu sinyaller, nörotransmisyonu inhibe veya fasilite edici spinal segmental ve inen yollar aracılığıyla dorsal boynuzda modüle edilebilir. Ağrı yönetiminin etkili bir şekilde yürütülmesi ve tedavi edilmesi için stratejiler oluşması adına modülasyon süreçlerinin anlaşılması önemlidir. Modülasyonun anlaşılabilmesi için segmentler arası inhibisyon, inen inhibisyon ve fasilitasyon kavramlarının tanımlamalarını bilmek gerekir (Cohen et al., 2018; DeMarco & Pascoe, 2008).

Segmentler Arası İnhibisyon: Omurilik dorsal boynuzu içindeki inhibitör internöronların (IIN) aktivasyonu yoluyla nosiseptif bilginin inhibe

edildiği bir mekanizmadır. Birincil afferentlerin belirli uzamsal ve zamansal ateşleme kalıpları IIN'leri etkinleştirir, bu da Birincil afferentlerin ve ikinci dereceden nöronların uyarılmasını azaltarak dorsal boynuzda nosiseptif nörotransmisyonu inhibe eder. Bu mekanizma, nosiseptif bilgilerin aşırı yüklenmesini önlemeye ve ağrı algısını düzenlemeye yardımcı olur (Cohen et al., 2018; DeMarco & Pascoe, 2008).

İnen İnhibisyon: Beyin sapındaki bölgelerden kaynaklanan inen yolların dorsal boynuzdaki nosiseptif iletimi inhibe ettiği bir süreçtir. Bu yollar, Periaqueductal gri madde (PAG), Rostal ventromedial medulla (RVM) ve Locus coeruleus gibi yapıları içerir. Bu bölgelerden gelen sinyaller, serotonin, norepinefrin ve GABA gibi nörotransmiterlerin salınımı yoluyla dorsal boynuzdaki IIN'leri etkinleştirir. IIN'lerin aktivasyonu, nosiseptif bilgilerin omurilikten beyne iletimini baskılayarak ağrı algısını azaltır (Cohen et al., 2018; DeMarco & Pascoe, 2008).

Fasilitasyon: Nosiseptif bilginin artırıldığı bir süreçtir. İnflamatuar ve nöropatik ağrının gelişmesinde rol oynar. İnen inhibisyon gibi, fasilitasyon da beyin sapındaki PAG ve RVM gibi bölgeleri içerir. Ancak, fasilitasyonda farklı hücre tipleri rol oynar ve mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fasilitasyonun, presinaptik ve postsinaptik nosiseptif nöronların uyarılmasının artmasıyla meydana geldiği düşünülmektedir. Bu da dorsal boynuzdaki nosiseptif nörotransmisyonunu artırır. Sonuç olarak, ağrı duyarlılığı artar ve normalde ağrılı olmayan uyaranlar bile ağrı olarak algılanabilir (Cohen et al., 2018; DeMarco & Pascoe, 2008).

2.1.4 Persepsiyon

Persepsiyon kavramı, algı anlamını ifade eder. Persepsiyon süreci uyarıların beyinde işlenmesi ve yorumlanmasıdır. Algılama, sadece uyarıların pasif bir şekilde alınması değil aynı zamanda beklentiler, deneyimler ve duygular gibi faktörlerin de etkilediği aktif bir süreçtir. Nosisepsiyon ve persepsiyon arasında farklılıklar vardır. Nosisepsiyon, zararlı uyaranların sinirsel impulslar olarak kodlanması ve beyne gönderilmesidir. Persepsiyon, bu hissin bilişsel ve duygusal olarak işlenerek öznel (acı verici/hoş olmayan) bir deneyime dönüştürülmesidir. Yani, nosisepsiyon sinirsel bir süreçken, ağrı nosisepsiyonun bilişsel ve duygusal yorumudur. Örneğin, parmağınızı bir iğneyle batırdığınızda nosiseptörler aktive olur ve bu bilgi omurilik ve beyin sapı yoluyla talamusa ve ardından kortekse iletilir. Bu nosisepsiyon sürecidir. Persepsiyon ise bu sinyallerin beyinde işlenerek "acı verici" olarak yorumlanmasıdır. Bu nedenle, ağrı bildirimleri yalnızca nosisepsiyonun doğrudan bir çıktısı değildir. Duygusal boyutlar, dikkat, otonomik ve bağışıklık değişkenleri gibi çok sayıda girdiyle etkileşimi içerir. Bu ayrım, ağrının tamamen nosisepsiyona bağlı olmadığı ve tüm zararlı uyaranların kodlanmasının ağrı ile sonuçlanmadığı gerçeğini açıklar (Cohen et al., 2018; DeMarco & Pascoe,

2008; Lorenz et al., 2011).

3 Ağrı Mekanizmaları Teorileri

Ağrı kavramı ilk araştırılmaya başlandığı günden bu yana tartışılmaya devam etmektedir. Bu sebeple ağrının anlaşılabilmesi için birçok teori ileri sürülmüştür (Trachsel et al., 2024).

3.1 Kapı Kontrol Teorisi

Ronald Melzack ve Patrick Wall, 1965 yılında, ağrının spinal kordda nasıl modüle edilebileceğini açıklayan bir teori geliştirmişlerdir ve ağrı algısının sadece nosiseptörlerden gelen sinyallerle değil, aynı zamanda spinal korddaki sinir hücrelerinin aktivitesiyle de belirlenebileceğini öne sürmüşlerdir (Melzack & Wall, 1965). Teori; beyne bir ağrılı uyaran gönderildiği zaman önce spinal kord içindeki üç yere gitmesi gerektiğini ifade eder. Bunlar; dorsal boynuzdaki substantia gelatinosa içindeki hücreler, dorsal sütundaki lifler ve dorsal boynuzda bulunan iletim hücreleridir. Spinal kordun dorsal boynuzundaki substantia gelatinosa, beyne giden bilgiler için bir "kapı" gibi davranarak, geçen sinyallerin beyne iletimi kontrol edilir. Kapının açılması veya kapanması spinal kordun dorsal boynuzundaki sinapslar arasında iletilen ağrı bilgisinin akışını veya baskılanmasını ifade eder. Kısaca, kapı açık olduğunda ağrı sinyalleri beyne ulaşarak ağrı hissedilirken kapı kapalı olduğunda ise ağrı sinyalleri baskılanarak beyne ulaşmaz ve ağrı hissedilmez. Bu kapı; psikolojik, sosyal ve/veya fiziksel faktörler gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Dolayısıyla ağrı algısının ve ona verilen tepkinin, karmaşık ve çok boyutlu bir deneyim olduğu söylenebilir ve bu çeşitli faktörlerin kombinasyonundan etkilenir. Ağrı algısını ve tepkisini etkileyen bazı önemli faktörler aşağıda açıklanmıştır (DeMarco & Pascoe, 2008; Godfrey, 2005; Perl, 2011):

* **Duygu Durumu:** Ağrı algısını önemli derecede etkiyebilecek bir faktördür. Anksiyete, korku ve/veya depresyon gibi duygu durumları yaşayan bir kişi ağrıyı daha yoğun hissedebilir. Bunun nedeni olarak, duyguların beyinden gelen inen inhibitör sinyallerin azalmasına ve spinal korddaki "kapının" daha açık kalmasına yol açabilmesi olarak açıklanabilir.

* **Geçmiş Deneyimler:** Daha önce yaşanmış ağrılı deneyimler, bireyin ağrıyı nasıl algıladığını ve ona nasıl tepki verdiğini etkileyebilir. Örneğin, geçmişte şiddetli ağrı yaşamış bir kişi, benzer bir durumla karşılaştığında ağrıyı daha yoğun hissedebilir veya ağrı beklentisi geliştirebilir.

* **Kültürel ve Sosyal Faktörler:** Kültür ve toplum, ağrının ifade edilmesi ve yönetilmesi konusunda farklı normlar ve beklentiler belirler. Bazı kültürlerde ağrıyı ifade etmek cesaretsizlik olarak algılanırken, bazı kültürlerde ise açıkça ifade edilmesi teşvik edilir. Bu gibi farklılıklar, bireylerin ağrıyı nasıl algıladığını ve ona nasıl tepki verdiğini etkileyebilir.

* **Genetik Yapı:** Ağrıya duyarlılıkta genetik faktörlerin rol oynadığı ve özellikle ağrı eşiği ile genetik faktörler arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Bazı genler, ağrı sinyallerinin iletiminde yer alan proteinlerin üretimini etkileyerek bireyleri ağrıya daha duyarlı veya daha az duyarlı hale getirebilir.

* **Duyusal Girdiler:** Ağrı algısını etkileyebilen önemli faktörlerdendir. Örneğin, dokunma, basınç veya sıcaklık gibi uyaranlar ağrı sinyallerinin iletimini modüle edebilir ve ağrı algısını azaltabilir veya artırabilir. Kapı Kontrol Teorisi, büyük çaplı liflerden gelen duyusal bilgilerin ağrı sinyallerinin beyne iletimini baskılayabileceğini ileri sürer.

Özetle, ağrı algısı ve tepkisi karmaşık bir süreçtir ve bu gibi faktörlerin bir kombinasyonundan etkilenir. Kapı kontrol teorisi, ağrının nasıl modüle edilebileceğini iki faklı türde açıklar. Birincisi uyarıların spinal kord seviyesinde modüle edilmesi, ikincisi ise beyinden gelen uyarıların da ağrıyı modüle edebileceği düşüncesidir (DeMarco & Pascoe, 2008; Godfrey, 2005; Perl, 2011).

1. **Spinal Kord Seviyesinde:**

Kapı kontrol teorisine göre; küçük çaplı A-delta lifleri ve C liflerinden oluşan ağrı lifleri uyarıldığında kapı açılır ve ağrı sinyalleri beyne iletilir. Ancak büyük çaplı A-beta liflerinden oluşan dokunma, basınç ve sıcaklık gibi duyusal lifler uyarıldığında ise kapı kapanır ve ağrı sinyallerinin beyne iletimi baskılanır. Özetle, büyük çaplı liflerdeki aktivite kapıyı kapatma eğilimindeyken, daha küçük ağrı liflerindeki aktivite iletimi kolaylaştırır ve kapıyı açar. Ayrıca bu teori, işlevsel olarak farklı lifteki aktivite miktarının ağrı yoğunluğunu belirlediğini öne sürer. Büyük çaplı liflerdeki aktivite arttıkça daha az ağrı algılanırken, küçük çaplı ağrı liflerindeki daha fazla aktivite daha fazla ağrı hissedilmesi anlamına gelir. Örneğin, bir yere çarptığınızda, o bölgeyi ovmak ağrıyı azaltmaya yardımcı olabilir. Bunun nedeni, ovma hareketinin büyük çaplı lifleri uyarması ve kapıyı kapatarak ağrı sinyallerinin beyne iletilmesini engellemesidir. Bir başka örnek, burkulan ayak bileğine masaj yapmanın dokunma liflerini aktivite ederek ağrı liflerinden gelen sinyallerinin iletimini engelleyerek ağrıyı azaltmaya yardımcı olabilir. Sonuç olarak bu teori, ağrının; sadece nosiseptörlerden gelen sinyallere değil, aynı zamanda spinal korddaki ve beyindeki sinir hücrelerinin aktivitesiyle de belirlendiğini gösteren karmaşık bir fenomen olduğunu ileri sürer. Aşağıda ağrı olayının gerçekleşme sırası verilmiştir (DeMarco & Pascoe, 2008; Godfrey, 2005; Perl, 2011):

1. Ağrı lifleri aktive olduğunda, spinal korda ağrı sinyalleri gönderirler.

2. Bu sinyaller, ikinci derece nöronları uyarır ve ağrı sinyallerinin beyne iletilmesine neden olur.

3. Dokunma lifleri aktive olduğunda, spinal korda duyusal sinyaller gönderir.

4. Bu sinyaller, inhibitör internöronları uyarır ve ağrı liflerinden gelen sinyallerin ikinci dereceden nöronlara ulaşmasını engeller.

5. Sonuç olarak, kapı kapanır ve ağrı sinyalleri beyne ulaşamaz.

2. **Beyin Merkezlerinden Gelen İnen İnhibitör Yollar:**

Kapı kontrol teorisi, beyin merkezlerinden gelen inen inhibitör yollardan gelen bilgilerin kapıyı kapattığını öne sürer. Beyindeki inen nöronlar, dorsal boynuzdaki inhibitör internöronlarla sinaps yapar. Spinal korddaki kapı mekanizması, ağrı lifleri (A-delta lifleri veya C lifleri) ile ikinci dereceden nöronlar arasında yer alan küçük internöronlar tarafından kontrol edilir. Ağrı lifleri, ikinci dereceden nöronları uyaran uyarıcı nörotransmitterler salgılar. İnhibitör internöronlar ise ikinci dereceden nöronları inhibe eden nörotransmitterler salgılar. İnen nöronlar tarafından iletilen sinir impulsları sinapsa ulaştığında serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin salgılanmasına neden olur. Bu nörotransmitterler daha sonra inhibitör nöronu uyarır ve bu da ikinci dereceden nörondan beyne ağrı iletimini baskılar. İnhibitör nöron doğal opioidler (endorfinler vb.) salgılar ve bu peptitler ikinci dereceden nöronu inhibe eder. İnhibitör internöron ya inen yol tarafından ya da büyük çaplı duyusal liflerdeki sinapsa gelen duyusal bilgiler tarafından uyarılabilir. Her iki durumda da ikinci dereceden nöron, inhibitör nörondan salgılanan ve bazen endojen opioidler olarak adlandırılan doğal opioidler tarafından inhibe edilecek ve beyne doğru ağrı bilgisinin akışı baskılanacaktır (DeMarco & Pascoe, 2008; Godfrey, 2005; Perl, 2011).

1.2. Nöral Matris Teorisi:

Melzack, amputasyon sonrası fantom ağrısı yaşayan bireylerle karşılaşıncaya kadar ağrı teorileri, genellikle ağrının yalnızca vücuttaki bir fiziksel yaralanmadan kaynaklandığı düşüncesindeydi. Melzack'in, karşılaştığı bu durum onu ağrı algısını daha iyi açıklamaya yönelik bir model geliştirmeye itmiştir. Melzack'in geliştirdiği bu model ağrının kaynağının çevresel faktörlerden ziyade merkezi sinir sistemi olduğunu öne sürerek ağrı deneyiminin yeniden tanımlanmasına neden olmuştur (Melzack, 1999, 2001, 2005).

Nöromatriks modeli, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tarafından ağrı hissini oluşturduğu varsayımına dayanır. Bu modelde, ağrı üretmekten sorumlu MSS'nde dört temel bileşen tanımlanır (Melzack, 1999, 2001, 2005):

1. Beden-benlik nöromatriksi
2. Sinyallerin döngüsel işlenmesi ve sentezi
3. Koruyucu nöral merkez
4. Nöromatriksin aktivasyonu

Melzack'e göre nöromatriks; spinal kord, beyin sapı, talamus, limbik sis-

tem, insüler korteks, somatosensoriyel korteks, motor korteks ve prefrontal korteks dahil olmak üzere çeşitli merkezi sinir sistemi bölgelerinden gelen sinyalleri birleştirerek "nöro-imza" olarak adlandırılan ağrı hissini oluşturur. Model ayrıca periferik sinyallerin nöro-imzayı etkileyebileceğini, ancak bu sinyallerin kendi kendine ağrı yaratamayacağını vurgular. Bu yaklaşım, ağrı deneyiminde fiziksel olmayan faktörlerin etkisini göz önünde bulundurur. Melzack'in teorisi, sinyallerin belirli kalıplarının hafıza oluşumunu sağlayarak gelecekte benzer koşullar oluştuğunda aynı hissin tekrar yaşanabileceğini de öne sürer. Ayrıca, kapı kontrol teorisini genişleten nöromatriks modeli, ağrının fiziksel etkenlerin yanı sıra bilişsel ve duygusal faktörler tarafından da şekillendirildiğini vurgular. Melzack, ayrıca stres hiperaktivitesinin ağrı algısını kötüleştirebileceğini ve ağrının yoğunlaşmasında psikolojik stresin rolünün olduğunu vurgulamıştır. Dolayısı ile bireysel ağrı deneyimlerinin benzersiz, çok yönlü doğasını kapsayacak daha fazla teorik geliştirmeye ihtiyacın var olduğu ortaya konmuştur (Melzack, 1999, 2001, 2005; Trachsel et al., 2024).

1.3. Biyopsikososyal Model

Ağrının etiyolojisini; biyolojik, psikolojik ve sosyolojik faktörlerin karmaşık etkileşimleri ile açıklamaya çalışarak kapsamlı bir yaklaşım sunan biyopsikososyal model, ağrının yalnızca fiziksel bir yaralanmadan kaynaklanmadığını vurgulayarak tüm bireyi kapsayan bir yaklaşımın gerekli olduğu üzerinde durur. Modelin temelleri 1940'larda John Joseph Bonica tarafından atılmıştır. Bonica, savaşta yaralananların karmaşık ağrı deneyimlerini gözlemlemiş ve ağrı için interdisipliner yaklaşıma olan ihtiyacı fark etmiştir. Biyopsikososyal modelin resmi olarak bilimsel bir yaklaşım olarak önerilmesi ise 1977'de George Engle tarafından gerçekleştirilmiştir. Engle, hastalığın çok boyutlu bir bakış açısı ile ele alınması gerektiğini savunmuştur (Ghaemi, 2009; Lugg, 2022).

Bu modelin ağrı ile ilişkilendirilmesi ise anestezist John D. Loeser'in çalışmalarına dayanır. Loeser, ağrı değerlendirmesinde dört (nosisepsiyon, ağrı, ızdırap ve ağrı davranışları) faktör olduğunu belirtir. Nosisepsiyon, yaralanma veya hasar bilgisinin beyine iletilmesi, ağrı ise bu sinyalin beyinde işlenmesiyle oluşan öznel deneyimdir. Izdırap, bireyin duygusal tepkisi iken, ağrı davranışları bireyin ağrıya verdiği tepkilerdir. Eksiksiz bir değerlendirme için bu dört öğe göz ardı edilmemelidir. Biyopsikososyal model, kronik ağrı tedavisinde kapsamlı çerçeveyi sunarak, hastaların etkili bir biçimde yönetilmesi için gereken temel altyapıyı sağlamaktadır (Jensen & Turk, 2014; Loeser & Melzack, 1999; Meints & Edwards, 2018; Mescouto, Olson, Hodges, & Setchell, 2022; Trachsel et al., 2024).

4 Ağrı Türleri

Ağrı; nöropatik, nosiseptif, kas-iskelet, inflamatuar, psikojenik ve/veya

mekanik formları kapsayan çeşitli kategorilerde ve tiplerde ortaya çıkar. Ağrının görülme süresine göre ise akut veya kronik ağrı olarak kategorize etmek mümkündür (Dydyk & Conermann, 2024).

4.1 Akut Ağrı

Akut ağrı; genellikle ani başlangıçlı ve kısa süreli ortaya çıkan; enfeksiyon, travma gibi herhangi bir olaya karşı vücudun verdiği rahatsız edici doğal bir yanıt olarak tanımlanabilir. Vücud kendisini zarar veya tehlikeli bir durum içerisinde hissettiği zaman ağrı olarak tepki gösterir ve genelde iyileşme olduğu zaman kaybolur. İyileşme olmadığı zaman, kısa süreli olan ağrının kronik ağrıya dönüşme riski vardır ve yaşam kalitesi etkilenir. Tedavi süreci genellikle nedene odaklanır ve farmakolojik ve/veya non-farmakolojik yöntemler ile olumlu yönde seyreder. Farmakolojik yöntemler arasında opioidler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, lokal anestezikler ve/veya adjuvan tedaviler yer alırken, non-farmakolojik yöntemler arasında fizik tedavi, psikolojik destek ve/veya mindfulness gibi teknikler yer alır. Doktorlar, fizyoterapistler, psikologlar gibi sağlık çalışanların var olduğu multidisipliner bir ekip ile akut ağrının etkin bir şekilde yönetilebilmesi mümkün olmasına rağmen zorlu yönleri de vardır. Özellikle farmakolojik tedavilerin yan etkileri, bağımlılık riskleri veya ağrının değerlendirilmesinde genellikle subjektif yöntemlerin kullanılması tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Ayrıca, pediatrik ve yaşlı kişilerde görülen ağrının yönetilmesi kısmen diğer popülasyondaki kişilere göre daha zordur ve tedavi oranlarının yetersizliği daha yüksektir. Diğer taraftan, sağlık personellerinin ağrı yönetimi konusundaki eğitim düzeyleri de tedavinin etkinliğinde rol alır. Eğitim eksikliklerinin olması, ağrı yaşayan kişilerin ihtiyaçlarına uygun tedavi protokollerinin uygulanmasını zorlaştırır. Akut ağrının biyolojik temelini anlamaya yönelik biyobelirteç araştırmaları, genetik ve nörolojik mekanizmaların incelenmesiyle birlikte ilerlemektedir. Ayrıca, teknolojik gelişmelerle birlikte nöromodülasyon ve sanal gerçeklik gibi yenilikçi terapiler, akut ağrı tedavisinde alternatif yöntemler olarak kullanılmaktadır. Dolayısı ile akut ağrı yönetimi, bireylerin iyileşme sürecini desteklemek ve yaşam kalitesini artırmak için multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleri ve yenilikçi terapiler, bu alandaki eksikliklerin giderilmesinde önemli bir rol oynayacaktır (Brasure et al., 2019; Chou et al., 2021; Chou et al., 2020; Tighe et al., 2015).

4.2 Kronik Ağrı

Kronik ağrı; normal iyileşme süresi içerisinde geçmeyen ağrı olarak en basit şekli ile tanımlanabilir ve tipik olarak haftalar veya aylar sürebilen uzun süreli bir deneyimidir. Genellikle 3 aydan uzun süren ağrı, kronik olarak kabul edilir. Akut ağrıdan farklı olarak kronik ağrı, altta yatan bir yaralanma veya hastalığın iyileşmesinden sonra da devam edebilir. Ancak artrit gibi iyileşme süreci tamamlanamayacak olan hastalıklar veya atak süresince düzelip

tekrar ortaya çıkan ağrı formlarının varlığı gibi sebeplerle kronik ağrı kapsamının genişletilmesi gerekir. Bu sebeple, ağrının varlığının; bölgeyi korumak için yararlı olduğu aşamanın ötesinde devam etmesi, kalıcı olması ve/veya açıkça tanımlanabilir bir nedeni olmadığı zaman mevcut olduğu söylenebilir. Akut ağrıdan kronik non-malign ağrıya geçişin en uygun zaman dilimi olarak ise 3 aydır devam eden ağrı olduğu belirtilmektedir. Kronik ağrının ortaya çıkmasında; sinir hasarı, inflamasyon, MSS değişiklikleri, genetik ve/veya psikolojik gibi çeşitli faktörler rol alır. Kronik ağrının gelişimi karmaşık bir süreçtir ve genellikle birden fazla faktörün etkileşimiyle oluşur. Kronik ağrının tanısında ayrıntılı bir tıbbi öykü alınması; ağrının özelliklerinin belirlenmesi ve uygun tedavi seçeneklerinin saptanması için gereklidir. Ağrının başlangıç zamanı, türü, şiddeti, yeri ve etkilendiği faktörlerin değerlendirilmesi bu sürecin temel unsurlarını oluşturur. Kronik ağrı ile ilişkili semptomların (kas spazmları, cilt değişiklikleri vb.) belirlenmesi ve kronik ağrının günlük işlevler ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin anlaşılması önemlidir. Ayrıca, kronik ağrı kaynaklı semptomların belirlenmesi ve kronik ağrının günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin araştırılması önemlidir. Bu sayede kronik ağrısı olan hastaların temel faaliyetleri yerine getirme kapasitesi ve durumunu etkileyen faktörlerin ortaya çıkarılması adına değerlendirilmesi gerekir. Fizik muayene, öykü ile uyumlu olmalı ve ağrı şikayetlerini doğrulamalıdır. Nörolojik muayene, cilt ve trofik değişikliklerin gözlemlenmesi de değerlendirmenin bir parçasıdır. Yaşlı hastalar, ağrı bildiriminde güçlük yaşadıkları için tanı ve tedavide özel dikkat gerektirir (Dydyk & Conermann, 2024; Dydyk & Grandhe, 2024; Skelly et al., 2020).

KAYNAKLAR

Armstrong, S. A., & Herr, M. J. (2024). Physiology, Nociception. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Bonica, J. J., & Hoffman, J. F. (1954). The Management of Pain with Special Emphasis on the Use of Analgesic Blocks in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Anesthesia & Analgesia, 34*(5), 57-58.

Borer-Weir, K. (2014). Chapter 5 - Analgesia. In K. W. Clarke, C. M. Trim, & L. W. Hall (Eds.), *Veterinary Anaesthesia (Eleventh Edition)* (pp. 101-133). Oxford: W.B. Saunders.

Brasure, M., Nelson, V. A., Scheiner, S., Forte, M. L., Butler, M., Nagarkar, S., . . . Wilt, T. J. (2019). In *Treatment for Acute Pain: An Evidence Map*. Rockville (MD).

Chen, J., Kandle, P. F., Murray, I. V., Fitzgerald, L. A., & Sehdev, J. S. (2024). Physiology, Pain. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Chou, R., Fu, R., Dana, T., Pappas, M., Hart, E., & Mauer, K. M. (2021). In *Interventional Treatments for Acute and Chronic Pain: Systematic Review*. Rockville (MD).

Chou, R., Wagner, J., Ahmed, A. Y., Blazina, I., Brodt, E., Buckley, D. I., . . . Skelly, A. C. (2020). In *Treatments for Acute Pain: A Systematic Review*. Rockville (MD).

Cohen, M. J., Jangro, W. C., & Neff, D. (2018). Chapter 1 - Pathophysiology of Pain. In M. K. Freedman, J. A. Gehret, G. W. Young, & L. B. Kamen (Eds.), *Challenging Neuropathic Pain Syndromes* (pp. 1-5): Elsevier.

DeMarco, G. J., & Pascoe, P. J. (2008). Chapter 1 - Anatomy, Physiology, and Effects of Pain. In R. E. Fish, M. J. Brown, P. J. Danneman, & A. Z. Karas (Eds.), *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals (Second Edition)* (pp. 3-25). San Diego: Academic Press.

Dydyk, A. M., & Conermann, T. (2024). Chronic Pain. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Dydyk, A. M., & Grandhe, S. (2024). Pain Assessment. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Frias, B., & Merighi, A. (2016). Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules, 21*(6). doi:10.3390/molecules21060797

Ghaemi, S. N. (2009). The rise and fall of the biopsychosocial model. *Br J Psychiatry, 195*(1), 3-4. doi:10.1192/bjp.bp.109.063859

Godfrey, H. (2005). Understanding pain, part 1: physiology of pain. *Br J Nurs, 14*(16), 846-852. doi:10.12968/bjon.2005.14.16.19725

Jensen, M. P., & Turk, D. C. (2014). Contributions of psychology to the understanding and treatment of people with chronic pain: why it matters to ALL psychologists. *Am Psychol, 69*(2), 105-118. doi:10.1037/a0035641

Loeser, J. D., & Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *Lancet, 353*(9164), 1607-1609.

doi:10.1016/S0140-6736(99)01311-2

Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011). Chapter 14 - Pain. In M. D. Lorenz, J. R. Coates, & M. Kent (Eds.), *Handbook of Veterinary Neurology (Fifth Edition)* (pp. 413-431). Saint Louis: W.B. Saunders.

Lugg, W. (2022). The biopsychosocial model - history, controversy and Engel. *Australas Psychiatry, 30*(1), 55-59. doi:10.1177/10398562211037333

Meints, S. M., & Edwards, R. R. (2018). Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 87*(Pt B), 168-182. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.01.017

Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain, Suppl 6*, S121-S126. doi:10.1016/S0304-3959(99)00145-1

Melzack, R. (2001). Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ, 65*(12), 1378-1382. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780656

Melzack, R. (2005). Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Pract, 5*(2), 85-94. doi:10.1111/j.1533-2500.2005.05203.x

Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science, 150*(3699), 971-979. doi:10.1126/science.150.3699.971

Mescouto, K., Olson, R. E., Hodges, P. W., & Setchell, J. (2022). A critical review of the biopsychosocial model of low back pain care: time for a new approach? *Disabil Rehabil, 44*(13), 3270-3284. doi:10.1080/09638288.2020.1851783

Perl, E. R. (2011). Pain mechanisms: a commentary on concepts and issues. *Prog Neurobiol, 94*(1), 20-38. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.03.001

Raffaeli, W., & Arnaudo, E. (2017). Pain as a disease: an overview. *J Pain Res, 10*, 2003-2008. doi:10.2147/JPR.S138864

Sherrington, C. S. (2023). The integrative action of the nervous system. In *Scientific and Medical Knowledge Production, 1796-1918* (pp. 217-253): Routledge.

Skelly, A. C., Chou, R., Dettori, J. R., Turner, J. A., Friedly, J. L., Rundell, S. D., . . . Ferguson, A. J. R. (2020). In *Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update*. Rockville (MD).

Sneddon, L. U. (2018). Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology (Bethesda), 33*(1), 63-73. doi:10.1152/physiol.00022.2017

Tighe, P., Buckenmaier, C. C., 3rd, Boezaart, A. P., Carr, D. B., Clark, L. L., Herring, A. A., . . . Reisfield, G. M. (2015). Acute Pain Medicine in the United States: A Status Report. *Pain Med, 16*(9), 1806-1826. doi:10.1111/pme.12760

Trachsel, L. A., Munakomi, S., & Cascella, M. (2024). Pain Theory. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

BÖLÜM 29

NANOPARTİKÜLLER VE SAĞLIK ALANINDAKİ ETKİLERİ

Ayşe ÖZDEMİR[1]

1 Doç. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AB.
ORCID: 0000-0003-2639-7344

NANOPARTİKÜLLER TANIMI

Nanopartiküller, 1 ila 100 nanometre boyutlarında, fiziksel ve kimyasal özellikleriyle çeşitli disiplinlerde çığır açan uygulamalara olanak tanıyan malzemelerdir. Küçük boyutları, geniş yüzey alanları ve özelleştirilebilir kimyasal yapıları sayesinde hem endüstriyel hem de biyomedikal alanlarda büyük bir potansiyele sahiptirler. Nanopartiküller, kimyasal yapıları, fiziksel özellikleri ve uygulama alanlarına göre geniş bir çeşitliliğe sahiptir. Her bir nanopartikül türü, kendine özgü özellikler sergiler ve farklı endüstrilerde kullanılabilir.

NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Nanopartiküllerin sentez yöntemleri, kullanım alanlarına bağlı olarak değişir. Nanopartiküller, çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemlerle üretilebilir. Bu yöntemler, malzemenin boyutunu, morfolojisini ve yüzey özelliklerini kontrol etmeye olanak tanır. Kullanılan sentez yöntemi, nanopartiküllerin hedef uygulamasına ve istenen özelliklere göre belirlenir. Aşağıda, yaygın olarak kullanılan nanopartikül sentez yöntemleri açıklanmaktadır.

1. Fiziksel Sentez Yöntemleri

Fiziksel yöntemler, genellikle nanopartiküllerin mekanik işlemler veya fiziksel süreçlerle üretilmesini içerir. Bu yöntemler büyük ölçekli ve saf malzeme üretimi için uygundur.

a) Atomizasyon

Bu yöntemde, bir metal veya malzeme, buharlaştırılarak nanopartiküllere dönüştürülür. Buhar, daha sonra soğutularak yoğunlaştırılır ve nanopartiküller oluşur.

· Avantaj: Yüksek saflıkta nanopartiküller üretilebilir.

· Dezavantaj: Enerji yoğun bir yöntemdir.

b) Top-Down Yöntemler

Malzemenin boyutu, büyük parçaların küçültülmesiyle kontrol edilir.

· Örnek: Mekanik öğütme (ball milling).

· Kullanım Alanı: Metal nanopartiküller ve seramik materyaller.

· Sınırlama: Parçacık boyutu üzerinde hassas kontrol zordur.

2. Kimyasal Sentez Yöntemleri

Kimyasal yöntemler, nanopartiküllerin atom veya molekül seviyesinde inşa edilmesini içerir. Bu yöntemler, boyut ve şekil üzerinde hassas kontrol sağlar.

a) Sol-Gel Yöntemi

Bir sıvı fazda metal oksit veya organik-metal bileşiklerinin kontrollü bir şekilde çökeltilmesiyle nanopartiküller üretilir.

· Avantaj: Düşük sıcaklıkta işlem yapılabilir ve homojen boyut kontrolü sağlanır.

· Kullanım Alanı: Silika, titanyum dioksit ve seramik nanopartiküller.

b) Ko-Çöktürme

Metal iyonları bir çözelti içinde çöktürülür ve nano boyutta parçacıklar oluşturur.

· Avantaj: Basit ve düşük maliyetlidir.

· Kullanım Alanı: Demir oksit ve manyetik nanopartiküller.

c) Kimyasal Buhar Biriktirme

Bir gaz halindeki kimyasal madde, bir yüzey üzerinde reaksiyona girerek ince film veya nanopartikül oluşturur.

· Avantaj: Yüksek saflık ve kontrol edilebilir büyüklük.

· Kullanım Alanı: Karbon nanotüpler ve grafen.

d) Solvotermal ve Hidrotermal Yöntemler

Yüksek sıcaklık ve basınç altında çözeltilerin reaksiyona girmesiyle nanopartiküller üretilir.

· Kullanım Alanı: Oksit nanopartikülleri (ör. ZnO, TiO2).

3. Biyolojik Sentez Yöntemleri

Biyolojik yöntemler, çevre dostu ve düşük toksisiteye sahip üretim süreçleri sunar. Bu yöntemlerde mikroorganizmalar, bitkisel özler veya enzimler kullanılarak nanopartiküller üretilir.

a) Mikroorganizmalardan Üretim

Bakteriler, mantarlar ve algler, metal iyonlarını nanopartiküllere dönüştürebilir.

· Avantaj: Çevre dostu bir yöntemdir.

· Kullanım Alanı: Altın, gümüş ve manyetik nanopartiküller.

b) Bitkisel Özler ile Sentez

Bitki özleri, biyoreduktan olarak kullanılarak nanopartikül üretiminde yer alır.

· Örnek: Altın ve gümüş nanopartiküller üretiminde bitki özütleri kullanılır.

· Avantaj: Yeşil kimya prensiplerine uygundur.

4. Plazma ve Elektrokimyasal Yöntemler

Plazma tabanlı yöntemlerde, malzemeler atomik seviyede buharlaştırılır ve yoğunlaştırılır. Elektrokimyasal yöntemlerde ise metal iyonları indirgenerek nanopartiküller üretilir.

a) Elektrokimyasal Yöntemler

Bir elektrot üzerinde metal nanopartiküller çökeltilir.

· Kullanım Alanı: Altın ve gümüş nanopartiküller.

b) Plazma Buhar Biriktirme

Plazma ortamında malzeme buharlaştırılarak nanopartiküller oluşturulur.

· Kullanım Alanı: İnce film kaplamaları ve fotokatalitik materyaller.

Hangi Yöntem Ne Zaman Kullanılır?

· **Fiziksel yöntemler**, büyük ölçekli üretim ve yüksek saflık gerektiğinde tercih edilir.

· **Kimyasal yöntemler**, boyut ve şekil kontrolü gerektiren uygulamalar için idealdir.

· **Biyolojik yöntemler**, çevresel sürdürülebilirlik ve toksisiteyi minimize etmek için kullanılır.

Her yöntemin avantaj ve sınırlamaları uygulamaya ve kullanılan malzemeye bağlıdır. Gelecekte, bu yöntemlerin daha enerji verimli ve çevre dostu hale getirilmesi için araştırmalar hızla devam etmektedir.

NANOPARTİKÜLLER VE ÇEŞİTLERİ

Nanopartiküller, boyutları 1-100 nanometre arasında değişen malzemelerdir ve fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri, makro ölçekteki eşdeğerlerinden oldukça farklıdır. Bu özellikler, nanopartikülleri geniş bir uygulama yelpazesi için uygun hale getirir. Nanopartiküller, kullanılan malzemeler ve yapısal özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Aşağıda en yaygın nanopartikül türleri ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

1. Metal Nanopartiküller

Özellikler:

Metal nanopartiküller, metal atomlarının nano boyutlarda düzenlenmesiyle oluşur. Yüksek yüzey alanı ve yüzey plazmon rezonansı özellikleri nede-

niyle optik, elektronik ve katalitik uygulamalarda kullanılırlar.

· **Altın Nanopartiküller (AuNPs):** İlaç taşıma sistemlerinde, kanser tedavisinde ve biyosensörlerde yaygın olarak kullanılır. Altın nanopartiküller, biyolojik sistemlerle yüksek uyum gösterir ve toksisite seviyeleri düşüktür. *Kullanım alanı:* Tıbbi görüntüleme, ilaç salımı.

· **Gümüş Nanopartiküller (AgNPs):** Gümüş nanopartiküller, güçlü antibakteriyel etkileri ile bilinir. Mikroorganizmaların DNA ve protein yapılarını bozarak etkili olur. *Kullanım alanı:* Antimikrobiyal kaplamalar, yara iyileştirici ürünler.

· **Demir Oksit Nanopartiküller (Fe3O4):** Manyetik özelliklere sahip olan bu nanopartiküller, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve manyetik hedefleme uygulamalarında kullanılır. *Kullanım alanı:* Tıbbi tanı, çevresel uygulamalar.

2. Metal Oksit Nanopartiküller

Özellikler:

Bu nanopartiküller, metal oksitlerden oluşur ve özellikle yarı iletken özellikleri ile dikkat çeker. Çevresel ve biyomedikal uygulamalarda yaygındır.

· **Titanyum Dioksit (TiO2) Nanopartiküller:** Fotokatalitik özellikleri nedeniyle su ve hava temizleme sistemlerinde, ayrıca güneş koruyucu ürünlerde kullanılır. *Kullanım alanı:* Çevre temizliği, güneş kremleri.

· **Çinko Oksit (ZnO) Nanopartiküller:** UV ışınlarına karşı koruma sağlar ve antimikrobiyal özellikler taşır. *Kullanım alanı:* Güneş kremleri, antimikrobiyal kaplamalar.

3. Karbon Nanoyapılar

Karbon tabanlı nanopartiküller, benzersiz mekanik, elektriksel ve termal özellikleriyle öne çıkar. Bu grup, özellikle ileri teknoloji uygulamalarında geniş kullanım bulur.

· **Karbon Nanotüpler (CNTs):** Yüksek mukavemet ve iletkenlik özellikleri ile bilinir. Elektronik cihazlar, enerji depolama ve nanokompozitlerde kullanılır. *Kullanım alanı:* Nanoteller, bataryalar.

· **Grafen:** İki boyutlu karbon yapısıyla çok yüksek iletkenliğe sahiptir. Elektronik ve biyosensörlerde kullanımı yaygındır. *Kullanım alanı:* Elektronik devreler, biyomedikal sensörler.

4. Polimerik Nanopartiküller

Özellikler: Sentetik veya doğal polimerlerden üretilen bu nanopartiküller, ilaç taşıma sistemleri ve kontrollü salım uygulamalarında tercih edilir.

· **Lipozomlar:** Fosfolipidlerden oluşan küresel yapılar olup ilaç taşıma sistemlerinde sıklıkla kullanılır. *Kullanım alanı:* Kemoterapi ilaçlarının hedefe yönlendirilmesi.

· **Dendrimerler:** Dallanmış polimer yapılar, gen terapisi ve ilaç taşıma sistemlerinde umut vaat eder. *Kullanım alanı:* Gen taşıma, biyomedikal uygulamalar.

5. Seramik Nanopartiküller

Özellikler: Sert, inorganik ve biyouyumlu nanopartiküllerdir. Genellikle katalitik ve biyomedikal uygulamalarda kullanılır.

· **Kalsiyum Fosfat Nanopartiküller:** Kemik ve diş protezlerinde biyouyumlu malzemeler olarak kullanılır. *Kullanım alanı:* Doku mühendisliği, biyomedikal cihazlar.

· **Silika (SiO2) Nanopartiküller:** Yüzey modifikasyonu kolaydır ve ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilir. *Kullanım alanı:* İlaç taşıma, görüntüleme.

6. Biyolojik Nanopartiküller

Biyolojik moleküllerden (DNA, protein, lipitler) oluşan nanopartiküller, biyomedikal uygulamalarda büyük öneme sahiptir.

· **Protein Bazlı Nanopartiküller:** Enzimlerin stabilize edilmesi ve biyosensörlerde kullanılır. *Kullanım alanı:* Enzim taşıma, ilaç taşıyıcı.

· **Lipit Nanopartiküller:** Kontrollü ilaç salınımı ve RNA taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılır. *Kullanım alanı:* Aşılar (örneğin, COVID-19 aşılarında mRNA taşıyıcı).

NANOPARTİKÜLLERİN ETKİLERİ

	Olumlu Etkiler	**Olumsuz Etkiler**
Tıp	- Hedefe yönelik ilaç taşıma ile yan etkilerin azaltılması - Kanser tedavisinde hassas terapi araçları - Yara iyileşmesini hızlandırma	- Toksisite riski (ör. gümüş nanopartiküllerin hücrelerde ROS üretimi) - Uzun vadeli etkilerinin bilinmemesi - Kan dolaşımında birikme riski
Çevre	- Su ve hava kirliliğini azaltma (kirleticilerin filtrelenmesi) - Toprak iyileştirme - Güneş panellerinde enerji verimliliği artırımı	- Ekosistemde birikerek balık ve mikroorganizmalara zarar verme - Ağır metal nanopartiküllerinin biyolojik birikimi ve toksik etkileri
Elektronik	- Daha küçük ve hızlı cihazlar üretme - Esnek elektronik malzemeler - Yüksek hassasiyetli sensörlerin geliştirilmesi	- Üretim sürecinde çevreye ve insan sağlığına yönelik maruz kalma riski - Elektronik atıkların biyolojik birikimi
Enerji	- Yenilenebilir enerji üretiminde verimliliğin artırılması - Daha uzun ömürlü ve verimli enerji depolama cihazları	- Nanoteknolojik enerji sistemlerinin geri dönüşüm zorlukları

Biyoloji ve Genetik	- Gen tedavisi ve biyomoleküler hedefleme için gelişmiş araçlar - Enzimlerin stabilitesini artırarak biyokimyasal reaksiyonları hızlandırma	- DNA hasarına neden olabilecek oksidatif stresin artması - Protein yapılarına zarar vererek hücresel işlev kayıplarına yol açma
Gıda ve Tarım	- Akıllı gübreler ile mahsul verimliliğinin artırılması - Gıda muhafazası için antimikrobiyal ambalajlar	- Nanopartiküllerin toprakta ve yeraltı sularında birikerek ekosistemi bozma riski
Kozmetik	- Güneş koruyucularda daha etkili UV koruma - Antibakteriyel kumaşların geliştirilmesi	- Cilt yoluyla vücuda giriş ve uzun vadeli biyolojik birikim

Tablo 1:Nanopartiküllerin Genel Etkileri

NANOPARTİKÜLLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Nanoteknolojinin hızla gelişmesiyle birlikte nanopartiküller (NP'ler), biyomedikal uygulamalardan çevresel iyileştirme süreçlerine kadar geniş bir kullanım alanına sahip olmuştur. Ancak, bu yenilikçi malzemelerin insan sağlığı üzerindeki etkileri hem olumlu hem de olumsuz yönleriyle araştırılmaktadır. Bu yazıda nanopartiküllerin sağlık üzerindeki etkileri, kullanım alanları ve potansiyel riskleri üzerine bir derleme sunulmaktadır.

A. Nanopartiküllerin Sağlık Alanındaki Olumlu Etkileri

Nanopartiküller, biyomedikal araştırmalarda devrim yaratmıştır. Özellikle teşhis, ilaç taşıma sistemleri ve tedavi süreçlerinde önemli bir role sahiptir.

1. İlaç Taşıma Sistemleri

o Nanopartiküller, ilaçların hedeflenen hücrelere veya organlara taşınmasında büyük bir avantaj sağlar. Örneğin, kanser tedavisinde kullanılan nanopartiküller, sağlıklı dokulara zarar vermeden sadece tümör hücrelerini hedef alabilir.

o Polimerik nanopartiküller, ilaçların salınımını kontrollü bir şekilde yaparak daha etkin tedavi sağlar.

2. Tanı ve Görüntüleme

o Manyetik nanopartiküller, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi tanı tekniklerinde kontrast madde olarak kullanılmaktadır.

o Altın nanopartiküller, biyomolekülleri tanımlamada kullanılarak hassas teşhis imkânı sunar.

3. Doku Mühendisliği

Nanoyapılar, biyouyumlu malzemelerin geliştirilmesinde kullanılarak yapay organlar ve dokuların üretiminde önemli bir rol oynar. Nanopartiküller, kök hücre farklılaşmasını teşvik ederek rejeneratif tıpta çığır açmıştır.

4. **Antibakteriyel Uygulamalardaki Rolü**

Nanoteknoloji, tıpta çığır açan yeniliklerin kapısını aralamış ve özellikle antibakteriyel uygulamalar ile hastalık teşhis ve tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu alandaki gelişmeler, nanopartiküllerin eşsiz fiziksel ve kimyasal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Özellikle gümüş, altın, titanyum dioksit ve çinko oksit gibi metal bazlı nanopartiküller, biyomedikal alanda geniş çapta kullanılmaktadır. Antibiyotik direncinin artması, yeni antimikrobiyal stratejilere olan ihtiyacı artırmıştır. Bu bağlamda, nanopartiküller güçlü bir çözüm sunmaktadır.

a. **Gümüş Nanopartiküller:**

o Gümüş nanopartiküller, geniş spektrumlu antimikrobiyal etkileri ile bilinir. Hücre zarını bozarak ve reaktif oksijen türlerini (ROS) artırarak bakteriyel hücreleri öldürür.

o Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı etkinliği gösterilmiştir.

b. **Titanyum Dioksit ve Çinko Oksit Nanopartiküller:**

o Bu nanopartiküller, ultraviyole ışığa maruz kaldığında fotokatalitik etkilerle bakterileri öldürür. Özellikle yüzey kaplamalarında kullanımları yaygındır.

c. **Antiviral Etkiler:**

o Altın ve gümüş nanopartiküller, virüslerin hücrelere bağlanmasını engelleyerek antiviral etki gösterir. COVID-19 pandemisi sırasında, bu özellikler araştırmalarda büyük ilgi görmüştür.

B. **Nanopartiküllerin Olumsuz Sağlık Etkileri**

Nanopartiküllerin benzersiz özellikleri, insan sağlığı üzerinde potansiyel riskler de taşımaktadır. Bu riskler hem akut hem de kronik maruziyet durumlarında gözlemlenmiştir.

a. **Toksisite ve Hücresel Hasar**

o Nanopartiküller, küçük boyutları nedeniyle hücre zarını geçerek organellerle doğrudan etkileşime girebilir. Bu durum, oksidatif stres, inflamasyon ve DNA hasarı gibi etkilerle sonuçlanabilir.

o Özellikle metal nanopartiküller (örn. gümüş ve titanyum dioksit), reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi yoluyla hücresel toksisiteye neden olabilir.

b. **Solunum Yolu Etkileri**

o Nanopartiküller hava yoluyla solunduğunda, akciğer dokusuna zarar verebilir ve uzun vadede fibrozis veya astım gibi hastalıklara yol açabilir.

c. **Kanserojen Potansiyel**

o Bazı nanopartiküller, uzun süreli maruziyet durumunda genetik mutasyonlara ve kanser oluşumuna neden olabilecek şekilde davranabilir. Karbon nanotüplerin, asbest liflerine benzer şekilde toksik etkilere yol açabileceği öne sürülmüştür.

d. **Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkiler**

o Nanopartiküller, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından fagosite edilebilir ve bu durum inflamasyon ve otoimmün tepkilere neden olabilir. Özellikle, uzun süreli ve yoğun maruziyet durumunda immünolojik sorunlar görülebilir.

NANOPARTİKÜLLER VE OKSİDATİF STRES

Nanopartiküller, biyoteknoloji, tıp ve endüstriyel uygulamalarda devrim yaratırken, oksidatif stres gibi yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. ROS üretimi ve biyolojik etkileri arasındaki ilişkiyi anlamak, nanopartiküllerin güvenli tasarımı ve kullanımı için önemlidir. Nanopartiküller, boyutları ve kimyasal reaktivitesi nedeniyle biyolojik sistemler üzerinde hem faydalı hem de zararlı etkiler oluşturabilir. Bunların biyolojik organizmalarda oluşturduğu temel toksikolojik mekanizmalardan biri **oksidatif stres**tir.

Oksidatif Stres Nedir?

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS, Reactive Oxygen Species) hücresel antioksidan savunma mekanizmalarını aşarak hücrelerde oksidatif hasara yol açmasıdır. Bu durum, DNA, proteinler ve lipitlerin yapısını bozarak hücresel işlevlerin bozulmasına ve ciddi biyolojik sonuçlara neden olabilir.

Nanopartiküller ve ROS Üretimi

Nanopartiküller, reaktif oksijen türlerini şu yollarla artırabilir:

1. **Yüzey Reaktivitesi:**

Nanopartiküllerin büyük yüzey alanı, oksijen ve su ile reaksiyona girerek serbest radikallerin oluşumunu hızlandırır.

2. **Geçiş Metallerinin Varlığı:**

Metal bazlı nanopartiküller (örneğin, demir oksit, titanyum dioksit) Fenton reaksiyonlarını tetikleyerek ROS üretimini artırabilir.

3. **Mitokondriyal Hasar:**

Nanopartiküller hücre içindeki mitokondriyal membranı bozarak ROS üretim zincirini hızlandırabilir.

4. **Enflamatuvar Yanıt:**

Nanopartiküller, hücrelerin inflamatuar süreçlerini tetikleyerek ROS üretimine katkıda bulunabilir.

Nanopartiküllerin Oksidatif Strese Etkileri

1. Gümüş Nanopartiküller (AgNPs):

Antibakteriyel etkileriyle bilinen gümüş nanopartiküller, hücre içinde ROS üretimini artırarak hem bakteriler hem de insan hücreleri üzerinde toksik etkilere neden olabilir.

· **Etkileri:** DNA hasarı, apoptoz (programlanmış hücre ölümü).

2. Titanyum Dioksit Nanopartikülleri (TiO2):

UV ışığı altında ROS üretimini artıran bu nanopartiküller, çevresel ve biyolojik sistemlerde oksidatif strese yol açabilir.

· **Kullanım Alanı:** Güneş koruyucular, su arıtma.

3. Demir Oksit Nanopartikülleri (Fe3O4):

Demir oksit nanopartiküller, Fenton reaksiyonu yoluyla ROS üretiminde rol oynar.

· **Kullanım Alanı:** Manyetik rezonans görüntüleme (MRI).

· **Risk:** Uzun süreli maruz kalımda DNA ve protein hasarı.

4. Karbon Nanotüpler ve Grafen:

Karbon bazlı nanopartiküller, inflamatuvar yanıtı tetikleyerek ROS üretimini artırabilir. Özellikle akciğer hücrelerinde toksisiteye neden olabilir.

· **Kullanım Alanı:** Elektronik, biyosensörler.

Hücresel Mekanizmalar

1. **DNA Hasarı:**

ROS, DNA zincirlerini kırabilir ve mutasyonlara yol açabilir. Bu durum kanserojen etkilere neden olabilir.

2. **Protein Oksidasyonu:**

Hücresel enzimler ve yapısal proteinler okside olarak işlevlerini kaybedebilir.

3. **Lipit Peroksidasyonu:**

Hücre zarlarının lipid tabakası ROS tarafından oksitlenebilir, bu da zar geçirgenliğini artırarak hücre ölümüne yol açabilir.

Koruyucu Mekanizmalar

Hücreler, oksidatif stresle başa çıkmak için antioksidan mekanizmalara sahiptir. Nanopartiküllerin toksik etkilerini sınırlamak için bu sistemlerin güçlendirilmesi gereklidir:

· **Antioksidanlar:** Vitamin C, E gibi antioksidanlar ROS seviyelerini düşürebilir.

· **Modifiye Nanopartiküller:** Yüzey modifikasyonu, nanopartiküllerin toksisitesini azaltabilir.

· **Kontrollü Kullanım:** Maruz kalım süresi ve dozu optimize edilmelidir.

SONUÇ

Nanopartiküllerin insan sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı nanopartiküller, oksidatif stres, inflamasyon ve hücresel toksisiteye yol açabilir. Bu nedenle, tıbbi uygulamalarda nanopartiküllerin kullanımında dikkatli olunmalı ve kapsamlı güvenlik testleri yapılmalıdır. Nanoteknolojinin tıbbi uygulamaları, sağlık sektöründe devrim yaratırken, antibakteriyel stratejilerde nanopartiküller umut verici çözümler sunmaktadır. Gelecekte, daha güvenli ve etkili nanomalzemelerin geliştirilmesi ve bu teknolojinin yaygınlaştırılması beklenmektedir. Aynı zamanda, çevresel ve biyolojik etkilerinin daha iyi anlaşılması için multidisipliner çalışmaların artırılması gereklidir.

Nanopartiküller, sağlık sektöründe büyük fırsatlar sunarken, potansiyel riskler nedeniyle dikkatli bir şekilde ele alınması gereken bir teknolojidir. Hem avantajları hem de dezavantajları dikkate alınarak, nanopartiküllerin güvenli kullanımı için bilimsel araştırmalar ve düzenleyici önlemler hızla ilerletilmelidir. Nanopartiküller, kimya, biyoteknoloji, tıp, çevre mühendisliği, elektronik ve enerji gibi birçok disiplini etkileyen, hızla gelişen bir teknolojinin temel bileşenleridir. Gelecekte bu teknolojinin uygulama alanlarının genişlemesi ve daha yenilikçi çözümler sunması beklenmektedir. Hassas ve kişiselleştirilmiş tedaviler konusunda hedefe yönelik ilaç taşıma ile nanopartiküller, ilaçların sadece hastalıklı dokulara yönlendirilmesini sağlayarak yan etkileri azaltabilir. Özellikle kanser tedavisinde nanopartikül bazlı ilaç taşıyıcı sistemler umut vaat etmektedir. Gelecekte nanorobotların, damarlar içinde dolaşıp hasarlı dokuları onararak veya spesifik patojenleri yok ederek hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği öngörülmektedir. Nanopartiküller, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve diğer teşhis yöntemlerinde kontrast ajanı olarak kullanılabilir. Nanopartiküller, çevresel toksinleri ve ağır metalleri adsorbe edebilme kapasiteleri sayesinde hava, su ve toprak kirliliğini temizlemek için kullanılabilir. Güneş panelleri ve enerji depolama cihazlarında nanopartikül bazlı malzemelerin verimliliği artırmada büyük bir rol oynaması beklenmektedir. Endüstri ve Teknoloji alanında yararlanılarak daha küçük ve

daha hızlı elektronik cihazlar üretmek için karbon nanotüpler, grafen ve diğer nanopartiküller kullanılabilir. Örneğin, esnek elektronikler ve yüksek hassasiyetli sensörler nanopartikül teknolojisiyle geliştirilmektedir.Daha hafif, dayanıklı ve çok fonksiyonlu malzemelerin üretiminde nanopartiküllerin etkili bir şekilde kullanılması beklenmektedir. Nanoteknoloji, mahsullerin verimliliğini artırmak için kontrollü salınım yapan gübreler ve pestisitler geliştirilmesini sağlayabilir. Nanopartiküller, gıdalardaki patojenlerin hızlı bir şekilde tespit edilmesi için sensörler olarak kullanılabilir. Nanopartiküllerin geniş bir yelpazede kullanımı, güvenlik ve çevresel etkilerle ilgili yeni zorluklar da yaratmaktadır. Gelecekte nanopartiküllerin toksisite etkilerini azaltmaya yönelik daha katı düzenlemeler ve risk değerlendirme protokollerinin uygulanması beklenmektedir. Yapay zeka, nanopartiküllerin tasarımı, sentezi ve uygulama alanlarının optimize edilmesinde önemli bir araç haline gelebilir. Kuantum nokta nanopartiküller, ışık tabanlı teknolojiler ve kuantum hesaplama gibi alanlarda yeni kapılar açmaktadır. Nanopartiküller, geleceğin teknolojilerinde önemli bir rol oynamaya devam edecektir. Bu malzemelerin potansiyelini tam anlamıyla ortaya çıkarmak için disiplinler arası iş birliklerinin ve inovatif yaklaşımların sürdürülmesi gereklidir. Özellikle sağlık, enerji, çevre ve teknoloji gibi kritik alanlarda, nanopartiküllerin sunduğu çözümler dünya üzerinde önemli bir dönüşüm yaratacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bundschuh, M., & Filser, J. *Nanoparticles in the Environment: Where Do We Come From, Where Do We Go To?*.
2. Singh, M., Singh, S., Prasad, S., & Gambhir, I. S. *Nanotechnology in Medicine and Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles*.
3. Hasan, S. *A Review on Nanoparticles: Their Synthesis and Types*.
4. Gwinn, M. R., & Vallyathan, V. *Nanoparticles: Health Effects—Pros and Cons*.
5. Liu, W., Wu, Y., & Wang, C. *Impact of Silver Nanoparticles on Human Cells: Effect of Particle Size*.
6. Bundschuh, M., & Filser, J. *Nanoparticles in the Environment: Where Do We Come From, Where Do We Go To?*.
7. Mahmoudi, M., & Azadmanesh, K. *Effect of Nanoparticles on the Cell Life Cycle*.
8. Christine M. Welch & Richard G. Compton, *The Use of Nanoparticles in Electroanalysis: A Review*.
9. Mirco Bundschuh, Juliane Filser, Simon Lüderwald, *Nanoparticles in the Environment: Where Do We Come From, Where Do We Go To?*.
10. Maureen R. Gwinn & Val Vallyathan, *Nanoparticles: Health Effects—Pros and Cons*.
11. Mritunjai Singh et al., *Nanotechnology in Medicine and Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles*.

BÖLÜM 1

DENEYSEL EPİLEPSİ MODELİNDE VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN ÖNLENMESİNDE TIBBİ BİTKİLERİN ETKİLERİ

Ayşegül AY[1]

Tahir KAHRAMAN[2]

1 Öğr. Gör., KARABÜK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, https://orcid.org/0000-0003-2349-5248

2 Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN, KARABÜK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, https://orcid.org/0000-0003-4238-8528

Epilepsi dünya genelinde en sık görülen, kronik gidişata sahip, ciddi ve yaşamı tehdit edici hastalıklardan biridir. Epilepsi beyinde anormal elektriksel deşarjların yol açtığı, duyusal, motor veya psikomotor deneyimlerle sonlanan bir nöbet aktivitesi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu nöbetler beyinde belirli bir uyum içerisinde çalışan eksitatör ve inhibitör nöronal yolaklar arasındaki dengenin bozulmasından ileri gelmektedir. Nöbetler esnasında ortaya çıkan istemsiz kas hareketleri bazen vücudun bir bölümünü bazen birden fazla bölümünü etkilemektedir. Beyinde hangi hücre kümelerinde anormal elektriksel deşarjın gerçekleştiğine bağlı olarak semptom bölgesi ve şiddeti değişkenlik gösterebilir (2).

Epilepsi tanısı olan bireylerin tamamında bir nöbet aktivitesi görülmesi bir koşul iken her nöbet aktivitesi yaşayan birey epilepsi hastası olarak tanı almamaktadır. Bazı tıbbi durumlarda, santral sinir sistemini etkileyen hasarlarda meydana gelen nöbet aktivitesinde, bu klinik tablo travmaya bağlı nöbet aktivitesi olarak ifade edilmektedir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından epilepsi; gösterilebilen bir sebep olmaksızın meydana gelen ve aralarında 24 saatten daha uzun bir sürenin olduğu en az 2 nöbetin varlığı ile karakterize tablo olarak adlandırılmaktadır. Bazı durumlarda tek bir nöbetin varlığı da (eğer klinik durum belli bir sendroma uyuyorsa) epilepsi tanısı koymak için yeterli olabilmektedir (3).

Epilepsi dünya genelinde en sık görülen ve işlevsellik kaybına yol açabilen hastalıklardan biri olarak öne çıkmaktadır. Hastalığın sıklığını araştıran geniş kapsamlı çalışmalarda epilepsi insidansının 61.4/100.000 kişi olduğu saptanmış olup bu oranın düşük ve orta düzey sosyoekonomik düzeyi olan ülkelerde 139 iken yüksek sosyoekonomik gelir düzeyine sahip ülkelerde 48,9 civarında olduğu belirtilmiştir (4). Bu durum farklı sosyoekonomik grupların karşılaştırılmış olduğu perinatal risk faktörleri, santral sinir sistemi enfeksiyonları vb. faktörlerle

açıklanmaktadır (5, 6). Epilepsinin yaşam boyu sıklığının da bölgeler arası risk faktörlerine, bölgedeki dağılım ve kümelenmeye, sadece aktif epilepsi vakalarının veya aktif vakalarla beraber remisyondaki vakaların değerlendirmeye alınıp alınmadığına da bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği düşünülmektedir. Benzer şekilde epilepsi yaşam boyu sıklığının da düşük ve orta gelir düzeyindeki bölgelerde daha yüksek düzeyde olduğu (8.75/1000 kişi) yüksek gelir düzeyindeki bölgelerde daha düşük olduğu (5.18/1000 kişi) saptanmıştır (6, 7). Epilepsinin dünya genelinde yaygınlığının araştırıldığı geniş kapsamlı çalışmalarda yaklaşık 65 milyon insanın epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir (8).

Dünya genelinde çok yaygın olarak görülen epilepsi hastalığından etkilenen bireylerin tedavi olanaklarına ulaşabilmesi çok kritik bir konudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre hastaların yaklaşık %75'i uygun ve yeterli tedaviye ulaşamamaktadır (9, 10). Daha da önemlisi bazı dezavantajlı ülkelerde bu oranın %90'lara çıktığı vurgulanmaktadır. Bunun sebebi olarak hastaların tedaviye ulaşamaması, tedavinin pahalı olması veya bazı yan etkilere yol açması olarak gösterilmektedir (9,10). Epilepsi tedavisi için günümüzde çeşitli alternatif uygulamalar bulunmakla beraber en sık tedavi metodu Anti Epileptik İlaçlardır (AEİ). AEİ'ler çeşitli mekanizmalar ile epilepsi ataklarının tekrarlamasını önler ve epilepsi tedavisinde önemli rol oynarlar. Epilepsinin nedeni santral sinir sisteminde yer alan hücrelerin (nöronların) aktif veya dinlenme halindeki membran potansiyelindeki dengesizliktir. Depolarizasyon ve repolarizasyon olarak adlandırılan nöronlardaki ateşlenme ve eski haline dönme aktivitesinde çeşitli membran reseptörleri, kanallar ve kanal proteinleri ve enzimler yer almaktadır. Bu moleküllerin bir kısmı sinaps öncesi alanda (pre-sinaptik) bir kısmı sinaps sonrası alanda (post- sinaptik) yer almaktadır. Buradaki yapılarda meydana gelen hasar veya mutasyonlar nedeniyle nöron deşarjı gereğinden daha uzun sürdüğünde veya dinlenme haline

geri gelme süresi uzadığında nöbet oluşumuna yol açan elektriksel deşarjlar tetiklenebilmektedir (11, 12). Bu durum epilepsi kliniğinin temelinde yer alan mekanizmadır.

Nöronların depolarizasyon ve repolarizasyonundan sorumlu çeşitli reseptörler, kanallar, protein alt-üniteler mevcuttur. Bu kanallardan bir tanesi Sodyum ($Na^{+)}$ kanalıdır. Na^{+} kanalının santral sinir sistemini etkileyen travmalar veya yapısal mutasyonlar nedeniyle uzun süre açık kalması veya eski haline dönüş süresinin uzaması epileptik deşarja yol açmaktadır. Bazı AEİ'ler Na^{+} kanallarını hedefleyerek etkilerini göstermektedirler. Bu ilaçlara Okskarbazepin ve Fenitoin örnek olarak gösterilebilir (13).

Epilepsi kliniğine yol açan nöronal mekanizmalardan bir diğeri Kalsiyum (Ca^{++}) kanalıdır. Ca^{++} kanalı post-sinaptik bölgede yer alarak hücrenin normal aktivitesinin gerçekleşmesine katkıda bulunur. Ca^{++} kanalı aktive olduğunda hücre içine diğer nörotransmitterlerin girmesini kolaylaştırır. Ca^{++} kanalında meydana gelen yapısal bir değişim bu kanalın daha uzun süre açık kalmasına yol açarak, gereğinden fazla miktarda nörotransmitterin hücre içine girişine yol açmakta ve nöronun normal işlevini görmesini engellemektedir (14). Gabapentin ve Pregabalin gibi AEİ'ler bu kanalı hedefleyerek epileptik deşarjı engellemektedirler (15).

Nöronların depolarizasyonunda ve repolarizasyonunda etkili bir diğer basamak Na^{+} ve Potasyum (K^{+}) pompasının işlev gördüğü iyon değişim mekanizmasıdır. Normal şartlarda hücre içine giren Na^{+} ve hücre dışına çıkan K^{+} bu pompa aracılığıyla kontrol edilerek nöron içerisinde ve nöronlar arası bir denge sağlanmaktadır (16). Bu pompanın yapısal bir mutasyon veya travmatik bir faktör sebebiyle etkilenmesi sonucu işlevini tam olarak yerine getirememesi nöron depolarizasyonu ve repolarizasyonunu etkilemektedir. Bunun sonucu olarak nöronlar arasındaki denge bozularak epileptik deşarjlara yol açabilmektedir. Bu mekanizmalar dışında pre ve post-sinaptik alanda yer alan bazı protein ve alt ünitelerin nöbet oluşmasında etkili olabileceği ifade edilmektedir

(17, 18).

AEİ'ler epilepsi tedavisinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Kullanımı çok yaygın olan bu ilaçların etkili olduğu ve hastaların önemli bir kısmında iyileşme sağlamaktadır. Yine de ilaç tedavisine rağmen epilepsi hastalarının %25-35'inde yeterli yanıt alınamadığı gözlenmektedir (19, 20). Bu grupta hastalar tedaviye dirençli olarak adlandırılmakta olup çeşitli komplikasyonlara açık hale gelmektedir. Epilepsi hastalarının yeterli ilaç tedavisine ulaşamaması veya ulaşmış olsa bile tedaviden yeterli fayda görememesi nedeniyle son dönemlerde farklı tedavi metodları da uygulanmaktadır. Bu alternatif metodlar yalnız başına uygulanabildiği gibi bazı vakalarda kombinasyon tedavisinde de yer alabilmektedir. Bunlar Derin Beyin Stimülasyonu (DBS), Cerrahi girişimler, Ketojenik diyet, Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS), Vagus Siniri Stimülasyonu (VSS) olarak sıralanabilir.

Tablo 1: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Voltaj kapılı iyion kanalları:	
Voltaj kapılı Na^+ kanalı	Fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, okskarbamazepin, lamotr
Voltaj kapılı K^+ kanalı	cenobamat
Voltaj kapılı Ca^{++} kanalı	Retigabin
	Etüsüksimid
Gaba aracılıklı inhibisyon:	
$GABA_A$ reseptörü	Fenobarbital, primidon, benzodiazepinler, stiripentol
GAT 1 GABA taşıyıcı	Tiagabin
GABA transaminaz	Vigabatrin
Karbonik anhidraz	Asetazolamid, Topiramat, Zonisamid.
Sinaptik salınım mekanizması:	
SV2A	Levetirasetam, bravirasetam
α2δ	Gabapentin,pregabalin
İyonotrpik glutamat res:	
AMPA reseptör	Perampanel
Hastalığa özgü ajanlar:	
mTORC1 sinyalizasyonu	Everolimus
Lizozomal enzim replasmanı	Cerlipanoz α
Karışık, bilinmeyen:	Valproat, Felbamat, Cenobamat, Topiramat, Zonisamid, Ruf
	Cannabidiol

*Tablo Rogawski ve Cavazos'tan adapte edilmiştir (21).

Epilepsi tedavisinde kullanılan bir yöntem de cerrahi girişimlerdir. Özellikle nörogörüntüleme alanında gelişmelerin hızlanmasıyla beraber epileptik cerrahi daha çok kullanılmaktadır.

İlaç tedavisine dirençli, kompleks epileptik sendromu olan veya cerrahi olarak ulaşılabilen santral sinir sistemi bölgelerinde lezyonu olan vakalarda cerrahi girişimler uygulanabilmektedir. Klasik rezektif cerrahi yanı sıra non-rezektif cerrahi girişimler de son dönemlerde kullanılabilmektedir. Gama knife radiocerrahi, Lazer interstisyel termal terapi, nöromodülasyon müdahaleleri (serebellar, hipokampal, talamik, trigeminal sinir, vagal sinir stimülasyonları) gibi teknikler hızla gelişmekte ve hastalar açısından daha konforlu bir tedavi seçeneği sunmaktadır (22, 23, 24, 25, 26).

Epilepsi tedavisinde alternatif bir yöntem de ketojenik diyettir. Ketojenik diyet 2 antiepileptik ajanın uygun dozda ve uygun sürede kullanılmasına rağmen yeterli yanıt alınamayan vakalarda seçilebilir. Ketojenik diyet yetişkinlerde olduğu gibi tedaviye yanıtı düşük düzeyde olan çocuk ve ergenlerde de kullanılabilmektedir. Bu tedavi metodu prensip olarak yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içermektedir. Bu sayede enerji elde etmek için glukoz metabolizmasından yağ asidi metabolizmasına bir kayma gerçekleşir. Bu diyette enerji çoğunlukla yağ asitlerinden karşılanır. Ketojenik diyet vücudun çoğu bölümünde yağ asitlerinden enerji sağlanmasına yol açarken santral sinir sisteminin glukoz tüketmesine olanak sağlar. Diyetle birlikte bazı hastalarda yaşam kalitesinde artış, nöbet sıklığında azalma olduğu saptanmıştır (27, 28, 29).

Epilepside halihazırda kullanılmakta olan tedavilere rağmen hastaların önemli bir bölümünde epilepsi semptomlarının kontrol altına alınamadığı düşünülmektedir. AEİ ile tedaviden yarar gören bazı hastalarda da ortaya çıkan yan etkiler (amnezi, kas ve eklem ağrıları, tremor, depresyon) nedeniyle tedavinin devam ettirilemediği belirtilmektedir. Bu yan etkiler hastanın yaşam kalitesinde kötüleşmeye, ekonomik kayba ve hastanın tedavi motivasyonunun kırılmasına yol açmaktadır (30). Bu nedenle yeni tedavi modelleri epilepsi tedavisinde sıkça araştırılmaktadır. Bu yaklaşımlardan bir

tanesi de fitokimyasallar olarak adlandırılan ve tıbbi bitkilerden köken alan ürünlerdir. Fitokimyasallar diğer adıyla fitonütrientler bitkilerin çeşitli bölgelerinden (yaprak, gövde, kök, çiçek) elde edilen biyoaktif bileşenlerdir (31). Yeryüzünde sayısız fitokimyasal olduğu fakat bunların sadece az bir bölümünün henüz tanınabildiği düşünülmektedir. Fitokimyasallar polifenol, alkaloid, karotenoid, terpenoid, flavonoid, limonoid, kumarin, indol, izoflavonlar, lignan, organosülfür, katekin, furil bileşenleri, fenolik asit, stilbenoid, izotiyosiyanat, saponin, prosiyanidin, fenilpropanoid, antrakinon, ginsenosid gibi birçok bileşiği içermektedir (32,33). Fitokimyasallar dünyanın birçok bölgesinde çeşitli hastalıklarda semptom kontrolü ve tedavi için kullanılmaktadır. Nörolojik hastalıklar, kanser, virolojik hastalıklarda kullanımları oldukça yaygındır (34). Düşük ve orta gelişmişlik düzeyine sahip ülkelerde fitokimyasalların epilepsi tedavisinde oldukça yaygın kullanıldığı belirtilmektedir (35, 36, 37).

Tablo 2: Deneysel epilepsi modellerine kullanılan fitokimyasal ajanlar

Etken	**İsim/familya**	**Metot**
Luteolin	*Eclipta alba*	PTZ
Ethanolic Extracts	*Euphorbia nivulia*	PTZ
Methanol leaf extract	*Laggera aurita*	PTZ, SIC, PTX
Amber	*Leguminous plants*	PTZ
CGA	*Brazilian arnica*	PILO
Aqueous and ethanolic extracts	*Melanthera scandens*	PTZ
Marsiline	*Marsilea quadrifolia*	PTZ
Timokinon	*Nigella Sativa*	Penisilin
Kaempferol	*Kaempferia galanga*	PTZ
HETC	*Therminalia Chebula*	PTZ, MES
Fenolik, Volatil, Mineral compounds	*Epilobium Hirsutum*	PTZ
Ferulic asit	*Cereal grains*	PTZ
Aqueous extract	*Moringa oleifera*	PTZ, MES
Diklorometan	*Cicer arietinum*	PTZ, MES
Flavonoids (MA, HE)	*Valieriana wallichi*	PTZ, MES
Ethanol extract	*Gentiana olivieri*	PTZ, PIC, MES
Methanol extract	*Sphaeranthus indicus L*	*PTZ MES*
MSSE (steam extract)	*Musa sapientum*	TZ, MES
Aqueous extract	*Pergularia daemia*	PILO
Aqueous extract and oil	*Carum carvi*	PTZ
ETAR, MEAR	*Asparagus racemosus*	MES, SIC, PIC
AEAPR, MEAPR	*Anacyclus pyrethrum*	*KA*
Ethanolic extract	*Vateria indica*	*MES, PTZ, INH*
Ethanolic axtract	*Cyperus articulatus*	PTZ
ESE	*Echinops Spinosus*	*PTZ*
Ethanol Extract	*Pandanus odoratissimus*	*MES, PIC, SIC*
Seed Extract	*Cassia absus*	PTZ
Extract of bark	*Erythrina mysorensis*	PTZ, MES
Argan compounds	*Argan Oil*	PIC
Leaf Extract	*Clerodendrum polycephalum*	PTZ, PIC
CNF (coumarin nasal formulation)	*Eclipta alba*	*PTZ*
HAEEO	*Emblica officinalis*	KA

PLPG (petroleum ether), LPG (leaf)	*Punica granatum*	MES; PTZ
Aloesone	*Aloe vera*	PTZ
MESE (methanol extract)	*Sapindus emarginatus*	HLTE, MES
MEAC	*Acorus Calamus*	HLTE, MES
Leaves Extract	*Pinus alderica*	*PTZ*
PEE	*Urtica dioica*	MES, PTZ
Aqueous extract	*Chrysanthellum americanum*	PIC
Methanolic extract	*Otostegia limbata*	PTZ

Fitokimyasal ajanların nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar içerisinde epilepsi bu ajanlar açısından sıkça çalışılmalara dahil edilmektedir. Antiepileptik özellikleri olduğu saptanan fitokimyasalların AEİ ile benzer yolaklarla etkilerini gösterdiği düşünülmektedir. $GABA_A$ reseptörleri ve Na^+ kanalları hem AEİ'lerin hem de fitokimyasal ajanların etkilerini gösterdiği başlıca yol gibi görünmektedir. Fitokimyasalların etkinliğinin araştırıldığı hayvan modellerinin, PTZ ve MES, GABAmimetik ajanlara ve Na^+ kanallarına duyarlı olduğu bilinmektedir. AEİ benzeri etkinliklerinin yanısıra fitokimyasal ajanların antiinflamatuar ve oksidatif stresi azaltıcı etkilerinin de olduğu bilinmektedir.

Yaşlı birey sayısının dünya genelinde hızlı artışı sonucunda ileri yaşta kronik hastalıklar çok sık gündeme gelmektedir. İleri yaşın bir risk faktörü olarak ele alındığı hastalık gruplarından birisi de nörodejeneratif hastalıklardır. Nörodejeneratif hastalıklar içerisinde Parkinson Hastalığı (PH), Alzheimer Hastalığı (AH), Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Multipl Sklerozis (MS), Huntington Hastalığı (HH) gibi hastalıklar bulunmaktadır (38). Serebrovasküler olay, epileptik nöbetler gibi hastalıklar da nörodejenerasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar yaşlı popülasyonda yaygın hastalıklar olup, engelliliğe ve ölüme çok sık yol açmaktadır (39, 40). Nörodejeneratif hastalıkların araştırıldığı çalışmalar neticesinde bu hastalıkların kronik inflamasyon ve oksidatif stresin tetiklediği ilerleyici nöronal kayıp ve bozulmuş nöral fonksiyonlar sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır (41). Hastalıkların etiyolojisinde yatan mekanizmayı anlamak bu tıbbi durumun ortaya çıkmasını engellemek veya geciktirmek için tedavi

Gollapalle V. Yiswanitha 2016
Yan Wang et al 2022
PRIYADARSHINI SHOUGRAPKAM et al 2020
PRIYADARSHINI SHOUGRAPKAM et al 2020
Somaieh Mansouri et al 2021
Aanchal Loshali et al 2021
Yvette Nguzeye et al 2023
Farhana amin et al 2022

strakejileri geliştirmeyi kolaylaştırarak ciddi sağlık sorunlarını azaltmayı ve sosyoekonomik yükü düşürmeyi sağlayabilir. Nörodejeneratif hastalıkların gelişiminin önlenmesinde veya yavaşlatılmasında fitokimyasal ajanların kullanımı son dönemlerde yaygınlaşmaktadır. Fitokimyasal ajanların anti inflamatuar ve antioksidan etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (42.43). Nöroglia kaynaklı inflamatuar yanıtların Santral Sinir Sisteminde (SSS) patolojik bir rolü olduğuna dair kanıtlar giderek arttığından dolayı, anti inflamatuar etkinliği olan fitokimyasal ajanlar veya bitkisel ajanların beyin hasarına karşı nöroprotektif etkisi olabileceği düşünülmektedir (44).

Tablo 3: Nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkisi olan fitokimyasal ajanlar

Etken madde	İsim/familya	Hastalık	Mekanizma	Kaynak
Asya saksıgüzeli	Centella asiatica	PH	Oligomer stabilizasyonu	Berrocal, R., K. R., and R aqueous extr aggregation c 10.3233/JAD-
Onjisaponin B	Radix Polygalae	PH	AMPK mTOR sinyal yolu aracılığıyla otofajiyi indükler, α syn oligomerizasyonunu azaltır.	Wu, A. G., Wo et al. (2013). enhances au mutant α-syn Mol. Sci. 14,
Ginsenozit	*Panax Ginseng*	PH	Mezensefalik dopaminerjik nöronları koruma	Huang, Xing, phytochemic (2019): 2939.
		AH	Orta beyin ve Striatumda iyileşme, β amiloid kaynaklı nörotoksisiteyi azaltma	

Sülforafan	*Brokoli, Turpgiller*	Akut Beyin Hasarı (ABH)	Nrf2 (Nükleer faktör eritroid 2-related factor) ve HO^- (Hem oksijenaz) düzeyini arttırır. Apoptotik nöron sayısını azaltır. Mikroglia sayısını arttırır.	Tarozzi, And protective diseases." *Ox* (2013): 4150
		Travmatik beyin hasarı (TBH)	Kan Beyin Bariyeri (KBB) bozulma ve ödemi azaltır, AQP4 (aquaporin 4) seviyesini arttırır.	
		AH	Proteozom aktivitesini güçlendirerek Aβ (amiloid β) kaynaklı sitotoksisiteyi önler.	
		PH	Dopaminerjik kinon seviyesini azaltarak hücrelerini dejenerasyondan korur.	
İzotiyosiyanat	*Hardal, lahana, karnabahar*	AH	Nrf2 yoluyla proteozom aktivitesini arttırır, antioksidan gen ekspresyonunu arttırır (SOD, LPO).	Giacoppo, Sa effects of neurodegene 21.
		PH	Antioksidan enzim düzeyini arttırır, astrogliyozis ve mikroglia aktivasyonunu azaltır	
		MS	Claudin 5 ve occludin aracılığıyla kan beyin bariyerini korur, oksidatif stresi Nrf2/ARE yoluyla inhibe eder.	
Caffeic acid, ellagic acid, catechin	*Çilek (Arbutus unedo)*	AH, PH	Guanin trifosfataz aktivitesini arttırır, antioksidan etki gösterir	Subash, Selv Al-Adawi, Sa Thamilarasar effects of b Neural Reger 15, 2014. | D
Siberya ginseng	*Acanthopanax senticosus*	PH	SH-SY5Y hücrelerinin aşırı ekspresyonu aracılığıyla α synuclein konf. düzenlenmesi	Li, T., Feng, (2018). Salidı clearance t SH-SY5Y cell fphar.2018.0

rea, et al. "Sulfonaphthane as a potential phytochemical against neurodegenerative *idative medicine and cellular longevity* 2013.1 78.	Nonaphthane	*Azadirachta vedica*	AH	Tau ve HSF1	Sandhir, R., K *benefits of ph neurological 105023.* doi:1
			TBH	NR2B, NfkB Antioksidan, antiinflamatuar	
			PH, AH	Beclin1, LC3B, Nrf2, antiinflamatuar sitokin artışı, antioksidan enzim artışı	
	Tarçın	*Cinnamomum*	AH	Aβ inhibisyonu	Stavinoha, F "Potential ne *Appl. Res. Na*
			PH	A syn oligomerik ve fibriler yapı inhibisyonu	
	Resveratrol	*Üzüm çekirdeği ve kabuğu*	AH	Aβ toksisitesini önleme, AMPK aktivasyonu ile nöroprotektif etki, NO ile tetiklenen toksisiteyi engelleyerek hücreleri koruma	Ma, T.; Tan, M agent for Alzh 350516
brina, et al. "An overview on neuroprotective isothiocyanates for the treatment of erative diseases." *Fitoterapia* 106 (2015): 12-	Karamuk bitkisi	*Rhizoma veptidis*	AH	AChe ve BchE inhibisyon aktivasyonu, MAO inhibisyon aktivasyonu, antioksidan aktivite, Aβ seviyesini azaltma, Kolesterol düşürücü aktivite	Ji, H.-F.; She Natural Disease. *Mo* org/10.3390/
	Quercetin	*Punica granatum, Ruta graveolens, Camellia sinensis etc.*	AH	Tau fosoforilasyonu ve Aβ agregasyonunu inhibisyonu, AChE inhibisyonu, Oksidatif stresi düzenler,	Khan, H.; Ul E.K. Neuropr Disease. *Bi* org/10.3390/
	Susam	*Fagara bitkisi, Sesamum indicum*	PH	Katalaz artışı, oksidatif stresin azaltılması, IL 6 seviyesinin azaltılması, p TH artışı	V. Collins, J. Bou Sesamin mo dismutase, interleukin-6 MPP+-induce
araju[1,2]; Essa, Musthafa Mohamed Ph.D.[1,2,]; mir[2,3]; Memon, Mushtaq A.[4]; Manivasagam, n[5]; Akbar, Mohammed[6]. Neuroprotective erry fruits on neurodegenerative diseases. neration Research Papaya 1557-1566, August OI: 10.4103/1673-5374.139483	Papaya	*Carica papaya*	ALS, AH, PH	Reaktif Oksijen türlerinin (ROS) azaltılması, Nitrik Oksit (NO) radikallerinin temizlenme kapasitesinde artış	Raju, Senth Pharmacolog Revealed Tha Damage And *electrónica d*
Y., Yang, R., Wu, L., Li, R., Huang, L., et al. roside promotes the pathological α-synuclein hrough ubiquitin-proteasome system in s. Front. Pharmacol. 9:377. doi: 10.3389/ 0377					

Ceviz yağı	*Juglans regia*	AH	Azalmış Tau proteini, hücreyi serbest radikallerden koruma, Aβ akümülasyonunu azaltma	Göksun Demi Aylin Balcı Ç Erkekoğlu, W oxidative stre *vitro* Alzheir Volume 13, org/10.1093/
Maun yaprak özütü (AEML)	*Swietenia macrophylla*	PH	Dorsal striatumda nöroinflamasyonun azaltılması	Cardoso, Vald Swietenia m effect in a m by 6-OHDA."
Çin takkesi Baicalein, Wogonin,Norwogonin, Salvigenin, Tetrahidroksiflavon, dihidroorxylin bileşikleri	*Scutellaria baicalensis*	PH	Sirtuin 3, A syn protein regülasyonu aracılıklı dopamin aktivasyonu	Baba, Mohan baicalensis f Treatment of

Günümüzde yüzlerce çeşit fitokimyasal bileşik ile deneysel çalışmalar yapılmış olmasına rağmen sadece birkaç ajan epilepsi tedavisi için kliniklerde kullanılabilmektedir. Daha çok klinik çalışmaların yapılmasına ve çeşitli sebeplerle tedaviye ulaşamayan veya mevcut tedavi yöntemleriyle semptom kontrolü tam olmayan hastalarda alternatif tedavilerin arttırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Potnis, V., Albhar, K. G., Nanaware, P. A., and Pote, V. S. (2020). A review on epilepsy and its management. J. Drug Deliv. Ther. 10 (3), 273–279. doi:10.22270/jddt.v10i3.4090.

irel, Sonia Sanajou, Ani Yirgin, Deniz Asca Çakır, Özyurt, Aysel Berkkan, Terken Baydar, Pınar alnut oil: a promising nutraceutical in reducing ess and improving cholinergic activity in an *in* mer's disease model, *Toxicology Research*, Issue 4, August 2024, tfae097, https://doi. /toxres/tfae097

dina Solimar Lopes, et al. "Aqueous extract of acrophylla leaf exerts an anti-inflammatory urine model of Parkinson's disease induced *Frontiers in Neuroscience* 18 (2024): 1351718

nmad Zubair, et al. "Investigation of Scutellaria or Potential Neuroprotective Effect on the Parkinson's." (2024).

2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P ve ark. Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy(IBE).Epilepsia 2005;46:470-2.
3. Falco-Walter, J. (2020). Epilepsy—definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. Seminars neurology 40, 617–623. Thieme Medical Publishers. Inc. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY. doi:10.1055/s-0040-1718719
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017 Jan; 88(3): 296–303
5. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. Epilepsia. 2014 Jul; 55(7): 963–7. 13.
6. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, Andrews H, Pedley TA, Shih TT, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. Epilepsy Res. 2007 Dec; 77(2-3): 141–50.
7. Kaiboriboon K, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian S. Incidence and prevalence of treated epilepsy among poor health and low-income Americans. Neurology. 2013 May; 80(21): 1942–9.
8. Wang L, Chen S, Liu C, Lin W, Huang H. Factors for cognitive impairment in adult epileptic patients. Brain Behav. 2020;10(1):e01475.
9. O'Donohoe, T., Choudhury, A., and Callander, E. (2020). Global macroeconomic burden of epilepsy and the role for neurosurgery: a modelling study based upon the 2016 Global Burden of Disease data. Eur. J. neurology 27 (2), 360–368. doi:10.1111/ene. 14085.
10. Pironi, V., Ciccone, O., Beghi, E., Paragua-Zuellig, H., Patel, A. A., Giussani, G., et al. (2022). Survey on the worldwide availability

and affordability of antiseizure medications: report of the ILAE.

11. Armijo, J., Shushtarian, M., Valdizan, E., Cuadrado, A., and Adin, J. (2005). Ion channels and epilepsy. Curr. Pharm. Des. 11 (15), 1975–2003. doi:10.2174/1381612054021006.
12. Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., Ragsdale, D. S., and Avoli, M. (2010). Voltagegated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. Lancet Neurology 9 (4), 413–424. doi:10.1016/S1474-4422(10)70059-4.
13. Perucca, E. (2021). The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives. Acta Epileptol. 3 (1), 22. doi:10.1186/s42494-021-00055-z.
14. Carvill, G. L. (2019). Calcium channel dysfunction in epilepsy: gain of CACNA1E. Epilepsy Curr. 19 (3), 199–201. doi:10.1177/1535759719845324.
15. Tomson, T., Zelano, J., Dang, Y. L., and Perucca, P. (2023). The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Epileptic Disord. 25 (5), 649–669. doi:10.1002/epd2. 20093.
16. Gao, K., Lin, Z., Wen, S., and Jiang, Y. (2022). Potassium channels and epilepsy. Acta Neurol. Scand. 146 (6), 699–707. doi:10.1111/ane.13695
17. Rho, J. M., and Boison, D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. Nat. Rev. Neurol. 18 (6), 333–347. doi:10.1038/s41582-022-00651-8
18. Perucca, E., Bialer, M., and White, H. S. (2023a). New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: I. Role of GABA as a modulator of seizure activity and recently approved medications acting on the GABA system. CNS drugs 37 (9), 755–779. doi:10.1007/s40263-023-01027-2.
19. Mula, M. (2021). Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approach. Expert Opin. Pharmacother. 22 (3), 317–323. doi:10.1080/14656566. 2020.1829594

20. Borowicz-Reutt, K., Czernia, J., and Krawczyk, M. (2023). Genetic background of epilepsy and antiepileptic treatments. Int. J. Mol. Sci. 24 (22), 16280. doi:10.3390/ ijms242216280
21. Rogawski, M.A., Cavazos, J.E., 2020. Mechanisms of action of antiseizure medications. In: Wyllie, E. (Ed.), Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, seventh ed. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA (in press).
22. Laser interstitial thermal therapy for treating intracranial lesions and epilepsy. A Health Technology Assessment and Policy Analysis. The Health Technology Assessment Unit, University of Calgary. 2016. <https://obrieniph.ucalgary.ca/system/fi les/litt-jan-27th-2016> references-fi xed.pdf (accessed May 30, 2016
23. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. Epilepsia 2005; 46: 1071–81.
24. Espinoza Lopez D, San Juan Orta D, Morales Quezada L, et al. A randomized controlled clinical trial of cathodal transcraneal direct current stimulation in patients with temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis refractory to pharmacological treatment. American Epilepsy Society 2015 Annual Meeting; Philadelphia, PA, USA; Dec 4–8, 2015.
25. Wiebe S, Kiss Z, Ahmed N, et al. Medical vs electrical therapy for mesial temporal lobe epilepsy: a multicenter randomized trial. American Epilepsy Society 2012 Annual Meeting; San Diego, California, USA; Nov 30–Dec 4, 2012.
26. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. Ann Neurol 2006; 60: 447–55
27. Ułamek-Kozioł, M.; Pluta, R.; Bogucka-Kocka, A.; Czuczwar, S.J. To treat or not to treat drug-refractory epilepsy by the ketogenic diet?

That is the question. Ann. Agric. Environ. Med. 2016, 23, 646–649. [Google Scholar] [CrossRef]

28. Pluta, R. The ketogenic diet for epilepsy therapy in children: Quo vadis? Nutrition 2011, 27, 615–616. [Google Scholar] [CrossRef]

29. Rusek, M.; Pluta, R.; Ułamek-Kozioł, M.; Czuczwar, S.J. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 16. [Google Scholar] [CrossRef]

30. Fricke-Galindo, I., Jung-Cook, H., LLerena, A., Lopez-L´opez, ´M., 2018. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. Neurol. English Ed. 33, 165–176

31. Nahar, L., Xiao, J., and Sarker, S. D. (2020). "Introduction of phytonutrients," in Handbook of dietary phytochemicals, 1–17.

32. Xiao, J., and Bai, W. (2019). Bioactive phytochemicals. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 59 (6), 827–829. doi:10.1080/10408398.2019.1601848

33. Welcome, M. O. (2020). Blood brain barrier inflammation and potential therapeutic role of phytochemicals. PharmaNutrition 11, 100177. doi:10.1016/j.phanu.2020.100177

34. Behl, T., Rocchetti, G., Chadha, S., Zengin, G., Bungau, S., Kumar, A., et al. (2021). Phytochemicals from plant foods as potential source of antiviral agents: an overview. Pharmaceuticals 14 (4), 381. doi:10.3390/ph14040381

35. George, B. P., Chandran, R., and Abrahamse, H. (2021). Role of phytochemicals in cancer chemoprevention: insights. Antioxidants 10 (9), 1455. doi:10.3390/ antiox10091455

36. Asiimwe, S., Anywar, G. U., Kakudidi, E. K., and Tugume, P. (2021). Medicinal plants in Uganda as potential therapeutics against neurological disorders. Med. Herbs Fungi Neurotox. vs. Neuroprotection, 421–443. doi:10.1007/978-981-33-4141-8_17

37. Birhan, Y. S. (2022). Medicinal plants utilized in the management

of epilepsy in Ethiopia: ethnobotany, pharmacology and phytochemistry. Chin. Med. 17 (1), 129–137. doi:10.1186/s13020-022-00686-5.

Wang, J.; Song, Y.; Gao, M.; Bai, X.; Chen, Z. Neuroprotective Effect of Several Phytochemicals and Its Potential Application in the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Geriatrics* **2016**, *1*, 29. https://doi.org/10.3390/geriatrics1040029

Bigford, G.E.; Del Rossi, G. Supplemental substances derived from foods as adjunctive therapeutic agents for treatment of neurodegenerative diseases and disorders. Adv. Nutr. 2014, 5, 394–403. [CrossRef] [PubMed]

Bhullar, K.S.; Rupasinghe, H.P. Polyphenols: Multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. Oxid. Med. Cell. Longev. 2013, 2013, 891748. [CrossRef] [PubMed]

Texel, S.J.; Mattson, M.P. Impaired adaptive cellular responses to oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. Antioxid. Redox Signal. 2011, 14, 1519–1534. [CrossRef] [PubMed]

Selvam AB. Inventory of Vegetable Crude Drug samples housed in Botanical Survey of India, Howrah. Pharmacognosy Rev 2008;2:61-94.

Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev 2010;4:118-26.

Pueyo IU, Calvo MI. Phytochemical Study and Evaluation of Antioxidant, Neuroprotective and Acetylcholinesterase Inhibitor Activities of Galeopsis ladanum L. extracts. Pharmacognosy Mag 2009;5:287-90

BÖLÜM 31

SAĞLIK HİZMETLERİNDE 4.0 UYGULAMALARI VE SAĞLIK TURİZMİNE YANSIMALARI

Fuat YALMAN[1]

Murat BAYAT[2]

1 Doç. Dr., Düzce Üniversitesi, İşletme Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, fuatyalman@duzce.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1041-1837

2 Doç. Dr., Düzce Üniversitesi, İşletme Fakültesi, Uluslararası Ticaret Bölümü, muratbayat@duzce.edu.tr, ORCID:0000-0003-0029-948X

GİRİŞ

19. yüzyılda, Avrupa kaplıca şehirlerine yapılan ziyaretler yaygınken, 20. yüzyılın ilerleyen dönemlerinde, az gelişmiş ülkelerdeki varlıklı bireyler, daha iyi sağlık hizmeti alabilmek amacıyla gelişmiş ülkelere seyahat etmeye başlamışlardır. Ancak, 21. yüzyılda bu trend tersine dönmüş ve daha zengin ve gelişmiş ülkelerden, daha az gelişmiş ülkelere sağlık turizmi amaçlı seyahatler artmıştır. Bu değişim, tedavi maliyetlerinin uygunluğu, sağlık hizmetlerinin küreselleşmesi ve internet aracılığıyla sağlık kurumlarına kolay erişim gibi faktörlerle bağlantılıdır (Lunt vd., 2011: 6).

Dijital sağlık uygulamaları, yeni tanı tedavi olanakları, nono tıp, kök hücre uygulamaları, genom teknolojileri, robotik cerrahi, kapsül tanı uygulamaları gibi teknolojik gelişmelerin tıbbi hizmet üretimine girmesi ile sağlık sektörü son yıllarda inanılmaz ivme kazanmıştır. Sağlık turizminde en güçlü olduğumuz nokta nitelikli hekimlerimiz ve altyapımız ile güncel teknolojileri birleştirerek hizmet sunumu gerçekleştirmemizdir. Dünyanın her yerinde gerçekleştirilemeyen organ nakli, pediatrik kalp cerrahi uygulamaları, kalp ameliyatlarında robotik cerrahi kullanımı, parkinson cerrahisi, obezite cerrahisi gibi birçok uygulama ülkemizde son teknolojiler ile yapılmaktadır (Barca vd., 2013: 85-86).

Bunun yanı sıra sanayileşme ile birlikte teknolojik gelişmeler, endüstri devrimleri olarak isimlendirilen radikal değişikliklere yol açmıştır. İlk endüstri devrimi, makineleşme ile karakterize edilirken, ikinci endüstri devrimi, elektrik enerjisinin yoğun kullanımı ile öne çıkmıştır. Üçüncü endüstri devrimi ise yaygın dijitalleşme ile tanımlanmaktadır. Dördüncü endüstri devrimi dijitalleşme, internet teknolojileri ile akıllı nesneler alanındaki geleceğe yönelik teknolojilerin birleşimi olarak ortaya çıkmıştır (Lasi ve Kemper, 2014: 239). Dördüncü endüstri devrimi ile eş anlamlı bir kavram olarak kullanılan Endüstri 4.0 tüm endüstrileri etkileme potansiyeline sahip olduğu varsayılan, son yıllarda literatürde büyük ilgi gören ve tartışılan bir kavram olmuştur (Lepasepp ve Hurst, 2021: 1; Hofmann ve Rüsch, 2017: 23). Endüstri 4.0 teknolojileri kullanan ve bu gelişmelerinden etkilenen sektörlerden bir tanesi de sağlık hizmetleridir (Gordon, Perlman ve Shukla, 2017). Endüstri 4.0'ın sağlık hizmetlerini kapsayacak şekilde genişletilmesi ile Sağlık 4.0 kavramı ortaya çıkmıştır (Kotzias vd., 2023: 196). Sağlık 4.0 mobil sağlık, elektronik sağlık hizmetleri, uzaktan sağlık hizmetleri, sağlık bilgi sistemleri gibi veri odaklı dijital sağlık teknolojilerini kapsayan bir terimdir (Jayaraman vd., 2020: 2).

1. Endüstri 4.0 ve Teknolojileri

İlk olarak 2011 yılında Almanya Hannover Fuarı'nda tanıtılan Endüstri 4.0 kavramı (Roblek vd., 2016: 1; Xu vd., 2018: 2941), birçok yeni teknolojinin dijital çözümler sunmak üzere birleştiği, şirketlerin daha yüksek endüstriyel performans elde etmelerine yardımcı olabilecek yeni bir endüstriyel aşama ola-

rak değerlendirilmektedir (Frank vd., 2019: 15; Dalenogare vd., 2018: 383). Bu kavram internet ve teknolojinin avantajlarından yararlanarak üretim süreçlerinin daha akıllı hale gelmesini amaçlar (Lepasepp ve Hurst, 2021: 1). Endüstri 4.0 Nesnelerin İnterneti (IoT), Siber Fiziksel Sistem (CPS), Bilgi ve İletişim Teknolojisi (ICT), Kurumsal Mimari (EA) ve Kurumsal Entegrasyon (EI) gibi teknolojiler ile ilişkilidir (Lu, 2017: 1). Rüßmann vd. (2015: 1) Endüstri 4.0'ın temelini oluşturan dokuz teknoloji ilerlemesini nesnelerin interneti**,** büyük veri, otonom robotlar, simülasyon, yatay ve dikey sistem entegrasyonu, siber güvenlik, bulut, katmanlı üretim, artırımlı gerçeklik şeklinde sınıflandırmıştır.

Nesnelerin interneti; Nesnelerin İnterneti (IoT), radyo frekansı tanımlamaları, sensörler ve aktüatörler gibi İnternet'e bağlı nesnelerin yanı sıra internetin ayrılmaz bir bileşeni haline gelen diğer araçlar ve akıllı cihazlardan oluşan dinamik bir küresel bilgi ağıdır" (Perera vd., 2014: 1660). IoT, üretkenliği artırabilmek ve daha iyi kararlar alabilmek için verilerin bir ağ içerisinde insandan insana veya insandan bilgisayara etkileşimsiz olarak aktarılabilmesini sağlayan, birbirine bağlı bilgi işlem cihazları, dijital makineler, insan ve nesnelerden oluşan bir sistemdir (Ajmera ve Jain, 2019: 131). Günümüzde, IoT terimi, akıllı şehirler, akıllı ölçüm, akıllı enerji, ev otomasyonu, eSağlık gibi akıllı olarak adlandırılan çeşitli uygulamalarla ilişkilendirilebilir (Milinković vd., 2014: 1138).

Büyük Veri; Birden fazla cihazın birbirine bağlanması, farklı kaynak ve formatlarda büyük miktarda verinin üretilmesine yol açar. Endüstri 4.0 çağında bu verileri tanımlayabilmek için Büyük Veri kavramı ortaya çıkmıştır (Kotzias vd., 2023: 207). Büyük Veri, internet, cep telefonu, uydu navigasyonu gibi dijital ağlarda bulunan ve özellikle mobil uygulamalar çerçevesinde hammadde olarak kullanılabilen kişisel, ticari vb. verilerin toplamı olarak tanımlanabilir (Degryse, 2016: 10). Büyük veri kapsamı oldukça geniş olan, giderek genişleyen bir sistemdir. Sayısallaştırılan ve dijitalleştirilen tüm veriler sistemin kapsamında yer almaktadırlar (Görçün, 2020: 168). Endüstri 4.0'da üretim kalitesini optimize etmek ve maliyeti en aza indirmek için çok çeşitli kaynaklardan büyük veriler toplanır. Büyük veri analitiği, devasa veri kümelerinden maksimum bilginin elde edilmesine yardımcı olur (Ajmera ve Jain, 2019: 131).

Otonom Robotlar; Günümüzde robotlar daha otonom, karmaşık görevleri yerine getirebilen, işbirlikçi hale gelmiştir (Ajmera ve Jain, 2019: 131). Otonom robotlar, gelişmiş işlevlere sahiptir ve hassas hareketleri gerçekleştirebilir. Otonom robotlar ile hatalar azalır ve ürün kalitesi artar. Robotlar dış müdahaleyi minimumda tutarak çalışırlar, bu şekilde insan kaynaklarında tasarruf sağlanır (Kotzias vd., 2023: 204). Otonom robotlar üretim maliyetleri de önemli ölçüde azalmaktadır. Satın alma ve kurulum maliyeti harici operasyonel nitelikli ve tekrarlanan maliyetler bu sistemlerde söz konusu olmamaktadır. Robotlar karanlık ortamlarda da işlevi olduğundan enerji maliyetleri

de azaltmaktadır (Görçün, 2020: 189). Yakın gelecekte, robotların daha akıllı olmaları ve diğer cihazlarla etkileşimde bulunabilmeleri beklenmektedir (Kotzias vd., 2023: 204).

Simülasyon; Simülasyon, Endüstri 4.0'ın gerçekleştirilmesine yönelik umut verici, kolaylaştırıcı teknolojilerden biridir (Tao vd., 2018: 2405). Dijital İkiz olarak da adlandırılan simülasyon, "bir sistemin gerçek zamanlı performansını simüle edebilen bir üretim sisteminin tam dijital ayna görüntüsü" şeklinde tanımlanabilir (Ajmera ve Jain, 2019: 131).

Yatay ve Dikey Sistem Entegrasyonu; Endüstri 4.0 ile gelişen endüstriler ve teknolojik büyüme işletmelerde yeni iş yönetim biçimlerinin benimsenmesini zorunlu kılmıştır (Pérez-Lara vd., 2020: 4767). Siber fiziksel sistemler üretim sistemleri, lojistik süreçler ve değer zincirleri içerisinde gerçekleşen operasyonların koordinasyon ve uyumu sağlayarak yürütebilen sistemlerdir (Görçün, 2016: 185). Yatay entegrasyon, şirketler arasında yakın ortaklıklar ve ağlar kurulmasını sağlayan şirketler arası entegrasyonu ifade eder. Dikey entegrasyon ise organizasyonun kendisinde var olan insan veya makine gibi farklı sistemlerin entegrasyonudur (Erboz, 2017).

Siber Güvenlik; Endüstri 4.0'ın ortaya çıkışı ve sürekli gelişmesi ile milyarlarca cihaz çeşitli ağlarda birbirine bağlanmakta ve bilgi alışverişinde bulunmaktadır. Bu büyüme çok sayıda siber saldırıya yol açtığından, siber güvenlik, Endüstri 4.0'ın önemli bir bileşeni haline gelmiştir (Kotzias vd., 2023: 206). Endüstri 4.0 konseptinin başarılı olabilmesi özgün iletişim ve veri güvenliği önlemleri gerekmektedir. Artan ağ ve iletişimle birlikte siber tehditler arttığından, güvenli ve dikkatli stratejiler gerekmektedir (Ajmera ve Jain, 2019: 131).

Bulut Bilişim; Endüstri 4.0 teknolojileri ile verilerin artması sonucu, verinin depolanması ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bulut bilişim büyük veriyi depolamak, merkezi bir alt yapı sağlamak ve arka plandaki analizleri yapmak için ortaya çıkmıştır (Dopico vd., 2016: 412). Bulut Bilişim, hem internet hizmetlerinin sunumunda hem de bilgi teknolojileri sektöründe derin etkileri olan, devrim niteliğinde bir teknolojidir (Botta vd., 2016: 687). Geliştirilmiş bulut bilişim teknolojileri ile makinelerin işlevselliği artacak, yanıt süresi en aza indirilecek ve iyi bir hizmet sunumu sağlanacaktır (Ajmera ve Jain, 2019: 131).

Katmanlı Üretim; Eklemeli imalat/ 3D baskı olarak da adlandırılan katmanlı üretim 3 boyutlu dijital bir çizim veya modelden tabaka üzerine tabaka basarak fiziksel bir nesne oluşturmak esasına dayanır. Katmanlı üretim ile ürünler müşteriler için çok kolay bir şekilde kişiselleştirilebilir (Schwab, 2016: 24-25). Bu şekilde üretim ile nakliye ve stok maliyetleri azaltılabilir (Ajmera ve Jain, 2019: 131).

Arttırılmış Gerçeklik; Artırılmış gerçeklik bilgisayarlar ile üretilen bilgilerle geliştirilen ve güçlendirilen bir fiziksel dünyanın gerçek zamanlı olarak doğrudan veya dolaylı görünümüdür (Carmigniani ve Furht, 2014: 3). Artırılmış gerçeklik, doğru zamanda ve yerde doğru kişilere gerçek ve doğru bilgilerin sağlanmasına yardımcı olduğundan Endüstri 4.0 açısından önemli bir role sahiptir (Ajmera ve Jain, 2019: 131).

2. Sağlık Hizmetlerinde Kullanılan Endüstri 4.0 Teknolojileri

Endüstri 4.0, üretim alanında yeni teknolojiler kullanarak dijital dönüşümü ifade eder. Ancak günümüzde Endüstri 4.0 üretimin ötesine geçerek birçok alanda hayatımızı etkilemektedir (Kotzias vd., 2023: 195). Endüstri 4.0 teknolojileri kullanan ve bu gelişmelerinden etkilenen sektörlerden bir tanesi de sağlık hizmetleridir (Gordon, Perlman ve Shukla, 2017). Endüstri 4.0'ın sağlık hizmetlerini kapsayacak şekilde genişletilmesi ile Sağlık 4.0 kavramı ortaya çıkmıştır (Kotzias vd., 2023: 196). Sağlık 4.0, sağlık hizmetini ve paydaşları arasındaki bağlantıyı teknolojiyi kullanarak geliştirecek sağlık alanı için stratejik bir kavramdır (Bause vd., 2019: 888). Sağlık 4.0 mobil sağlık, elektronik sağlık hizmetleri, uzaktan sağlık hizmetleri, sağlık bilgi sistemleri gibi veri odaklı dijital sağlık teknolojilerini kapsayan bir terimdir (Jayaraman vd., 2020: 2).

Endüstri 4.0 temel teknolojilerinden biri nesnelerin internetidir. Nesnelerin İnterneti (IoT), "Herkesin, her şeyin, her zaman, her yerde, herhangi bir hizmetin ve herhangi bir ağın birbirine bağlı bir kümesini yansıtan bir kavramdır." IoT sağlık hizmetleri de dahil olmak üzere birçok sektörde uygulanmaktadır. IoT ile modern sağlık hizmetleri teknolojik, ekonomik ve sosyal beklentiler açısından yeniden tasarlanmaktadır (Islam vd., 2015: 678). IoT, mevcut tıbbi kaynakları birbirine bağlamak, hastalara güvenilir, etkili ve akıllı sağlık hizmeti sunmak için yaygın olarak uygulanmaktadır (Yuehong vd., 2016: 3).

IoT, uzaktan sağlık izleme, egzersiz programları, kronik hastalıkların yönetimi ve yaşlı bakımı gibi bir dizi tıbbi uygulanın etkili ve verimli sunumuna olanak tanır. IoT'nin temel parçasını oluşturan akıllı cihazlar veya nesneler ile hastaların tedavi ve ilaçlara uyumu kontrol edilebilir (Islam vd., 2015: 678), sağlık sorunları proaktif bir şekilde tahmin edilebilir (Kelly vd., 2020: 1). Kablosuz teknolojilerdeki ilerlemeler ve iyileştirmeler, fizyolojik parametrelerin gerçek zamanlı olarak izlenmesini büyük ölçüde desteklemektedir. Bu teknolojiler ile hastalar 7/24 takip edilerek, tıbbi acil durumlara erken müdahale sağlanabilir (Aceto, Persico ve Pescapé, 2020: 3). Bu teknolojiler özellikle yaşlılar, kronik hastalığı olanlar ve sürekli gözetim gerektirenler için yüksek fayda sağlamaktadır (Bhatt ve Bhatt, 2017). Giyilebilir teknolojiler, sensörler ve yazılım tabanlı mekanizmalar aracılığıyla veri toplama ve anlık geri bildirin yeteneğine sahip bir tür IoT çözümüdür (Kose vd., 2024: 2). Giyilebilir cihazlar ve sensörler aracılığıyla kan şekeri seviyeleri, elektrokardiyogram, na-

bız ve kan basıncı kontrolü ve satürasyon seviyeleri dijital olarak belirlenebilir. Hastaların toplanan dijital verileri sağlık profesyonellerine aktarılabilir, sağlık profesyonelleri verileri inceleyerek, potansiyel sorunları tanımlar ve önleyici adımlarla için hastalara uzaktan bağlantılarla önerilerde bulunur (Wong ve Hazley, 2020: 269).

IoT tabanlı sağlık hizmetlerinin bir diğer faydası rehabilitasyon hizmetlerindedir. Rehabilitasyon hizmetleri yüksek maliyetli ve uzun süren bir tedavi gerektirir. Genellikle hastaların rehabilitasyon hizmetine kolay erişebilmesini sağlamak için ek yardımcı tesislere ihtiyaç duyulmaktadır. Artan yaşlı nüfüs ile de rehabilitasyon maliyetleri giderek artmaktadır. Nesnelerin İnterneti (IoT) teknolojilerini benimsenerek, tıbbi hizmet sistemlerini akıllı hale gelerek rehabilitasyon hizmetlerinin maliyeti azaltılabilir (Yuehong vd., 2016: 3), hastaların yaşam kalitesini artırabilir (Islam vd., 2015: 678).

Sağlık hizmetlerinde hastaların teşhis-tedavi kayıtlarının tutulması, uyumluluk, düzenleme gereksinimleri nedeniyle birçok veri üretmektedir. Önceki dönemlerde basılı kopyalarla depolanan verilerin yerini Endüstri 4.0 teknolojileri ile dijital kayıtlar almıştır (Raghupathi ve Raghupathi, 2014: 1). Sağlık sistemindeki ilerlemeler, elektronik ortamda erişilebilen sağlık kayıtlarının boyutunu hızla artırmaktadır (Manogaran vd., 2017: 133). Dijital olarak toplanan ve depolanan veri miktarı hızla artması ile ortaya büyük veri kavramı çıkmıştır (Murdoch ve Detsky, 2013).

IoT tabanlı sağlık sistemlerinin uygulanması çeşitli sağlık kuruluşları ve hastaların evlerinden toplanan büyük verilere dayanmaktadır. Nesnelerden gelen veriler eş zamanlı olarak güncellenir. Veri işlemleri yüzlerce nesne arasında aynı anda gerçekleşebilir (Yuehong vd., 2016: 9). Bu verilerin işenebilmesi için insan kapasitesi yeterli olmamaktadır. Bu nedenden dolayı büyük veri analitiğinin sağlık sektörüne entegre edilmesi gerekmektedir. Büyük veri analitiği ile karmaşık verileri inceleyerek değerli bilgiler üretebilir ve sağlık hizmetlerinin kalitesini artırabilir, maliyetleri düşürebilir ve hızlı karar almayı kolaylaştırabilir (Berros vd., 2023). Sağlıkta büyük verinin kullanılması, karar alma süreçlerini iyileştirme ve sağlık sistemindeki verimsizlikleri azaltma potansiyeli taşır. Büyük veri, bir hastanın tüm yaşamı boyunca sağlık bakımının sürekliliğini sağlayabilir. Bu, hastanın kaydının oluşturulmasından başlayarak teşhislerin konulması, tedavilerin belirlenmesi ve sonuçların izlenmesini içerir. Ayrıca, hastanın teşhislerini, tedavilerini ve ilgili ek sağlık sorunlarını belirleyerek doğumdan ölüme kadar sağlık sürecinin kapsamlı bir şekilde takip edilmesine olanak tanır (Wehde, 2019: 25).

Sağlık alanındaki büyük veri analitiği, hacim, hız, çeşitlilik ve doğruluk olmak üzere dört ana özellik üzerinde odaklanır. Verinin sürekli birikmesi, çeşitli kaynaklardan gelen veri türlerinin artması ve verinin hızlı akışı, sağlık verisi analitiği için önemli zorluklar ve fırsatlar sunar. Bununla birlikte, doğru

ve güvenilir veriye dayanma ihtiyacı, sağlık kararlarının doğruluğu ve etkinliği için hayati önem taşır. Bulut bilişim gibi veri yönetimindeki ilerlemeler, büyük verilerin daha etkili bir şekilde yakalanması, depolanması ve işlenmesi için platformların geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu şekilde sağlık verilerinin gerçek zamanlı olarak ve hızla birikmesine olanak sağlanır. Ancak, bu hızlı veri akışı, yeni zorluklar da beraberinde getirmektedir. Toplanan ve depolanan verinin hacmi ve çeşitliliği arttıkça, bu verilerden doğru kararlar alabilmek için gerekli olan hız da artmaktadır (Raghupathi ve Raghupathi, 2014: 3).

Sağlık hizmetlerinde kullanılan bir başka Endüstri 4.0 teknolojisi otonom robotlarıdır. Bugün robotlar sağlık hizmetleri de dahil olmak üzere birçok sektörde kullanılmaktadır (Schwab, 2016: 25). Fakat sağlık hizmetlerinde robotların entegrasyonu diğer sektörlere göre farklı bir bağlamda gerçekleşir. Sağlık hizmetlerinde insan faktörünün yerini tam olarak doldurmak mümkün değildir. Robotların kullanımı giderek artsa da sağlık profesyonellerinin yapabileceği tüm görevleri robotlar tam olarak yerine getirememektedirler. Robotik cihazlar tamamen özerk değildir ancak yine de sağlık hizmetleri için önemli uygulama alanları bulunmaktadır (Kotzias vd., 2023: 204). Johns Hopkins Üniversitesi'nin akıllı doku otonom robotu hayvanlarda bağırsak anastomozu gibi bazı cerrahi prosedürlerde insan cerrahlardan daha iyi performans gösterebileceği tespit edilmiştir (Bohr ve Memarzadeh, 2020: 34). Bugün ameliyatlarda da Vinci robotları hassas ve karmaşık cerrahi işlemlerde kullanılmaktadır. Cerrahlar tarafından kullanılan bu teknoloji, özerk değildirler ancak gelecekte bu sistemlerin otonom hale gelmesi, en azından minimum düzeyde gözetimle çalışabilmesi beklenmektedir (Wehde, 2019: 25-26).

Sağlık hizmetlerinde kullanılan Endüsti 4.0 teknolojilerinden bir başkası artırılmış gerçekliktir. Bugün sanal gerçeklik ve artırılmış gerçeklik sağlık sisteminin her aşamasına dahil edilebilir. Tıp eğitimi, cerrahi süreçler, hasta deneyimi, rehabilitasyon hizmetleri gibi birçok alanda uygulanmaktadır (Bohr ve Memarzadeh, 2020: 36). Artırılmış gerçeklik (AR), dijital bilgileri kullanıcıların gerçek dünya ortamına entegre eden bir teknolojidir ve tıp eğitimi, tedavi süreçleri ile ilgili yeni bir yaklaşımlar sunmaktadır. AR, ameliyat planlamasına ve hasta tedavisine yardımcı olur ve karmaşık tıbbi durumların hastalara ve yakınlarına açıklanmasını sağlar (Eckert, Volmerg ve Friedrich, 2019: 1). Sanal (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) cihazlarının piyasaya sürülmesi, öğrenmenin uygulamalı, sürükleyici deneyimler yoluyla gerçekleşmesini sağlamaktadır (Moro vd., 2017: 549).

Bir diğer teknolojik yenilik simülasyon uygulamalarıdır. Simülasyonlar, farklı olası yaklaşımları veya prosedürleri keşfetmeye ve gerçek yatırım yapmadan önce bu eylemlerin veya prosedürlerin fizibilitesini ve faydalarını değerlendirmeye yardımcı olur. Sağlık hizmetlerinde yeni politika veya uygulamaların önceden analiz edilerek, en uygun ve etkili olanlarının seçilmesine olanak tanır. Simülasyonlar, mevcut sağlık sistemindeki sorunları tespit etmek

için de kullanılabilir. Sağlık hizmetinin zayıf noktalarını ve iyileştirme potansiyellerini belirlemeye yardımcı olabilir. Daha etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak tanır (Al-Jaroodi, Mohamed ve Abukhousa, 2020: 2111194). Simülasyonların bir diğer uygulama alanı sağlık eğitimidir. Gelişen teknolojilerle sağlık eğitiminde geleneksel çıraklığın yerini simülasyon uygulamaları almaktadır (Maestre, Rojo ve Del Moral, 2024). Simülasyona dayalı eğitim, öğrencilerin kontrollü, güvenli bir ortamda, hastaya zarar verme riski olmadan hasta bakım uygulamaları yapmaya olanak tanır. Eğitim esnasında tıbbi hataları tespit edebilir ve hasta güvenliğini artıracak iyileştirme faaliyetleri planlanabilir. Simülasyon hastane öncesi acil müdahaleden, hasta bakımıyla ilgili hastane taburculuk ve randevu takibine kadar tüm sağlık sistemlerinde eğitim ve değerlendirme amacıyla kullanılabilir (Bokka, Ciuffo ve Clapper, 2023: 110).

Akıllı üretim sistemlerini kullanarak üretim süreçlerini geliştirmek Endüstri 4.0'ın temel hedeflerinden biridir (Kotzias vd., 2023: 203). 3D baskı bu teknolojilerdendir. 3 D baskı sağlık hizmetleri eğitiminde kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde hastaya özel tasarım üzerine inşa edilen protezler, takma dişler, diş modelleri ve cerrahi kılavuzlar için 3D baskının neredeyse rutin olarak kullanılmaktadır. 3D baskıda çeşitli teknolojiler ve basılabilir materyaller kullanılır. Tıp eğitiminde anatomik materyalin bulunmaması durumunda, öğrencilere nadir görülen anormallikleri göstermek için tam kopyalar basılabilir. Şu anda, 3D baskı klinik uygulamada giderek daha fazla kullanılmaktadır (Blobel, 2020: 32). Bu teknoloji, opsiyonel ürünün özel hasta ihtiyaçlarına göre üretilebilmesi sayesinde biyomedikal uygulamalar ve cihazlar için önemli avantajlar sunmaktadır (Tüylek, 2023: 90).

Endüstri 4.0'ın sağlık hizmetlerine getirdiği dönüşümle beraber, Sağlık 4.0 kavramı ortaya çıkmıştır. Bu dönüşüm, dijital teknolojilerin sağlık alanında geniş bir kullanımını mümkün kılarak, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmayı, erişilebilirliğini ve etkinliğini geliştirmeyi hedeflemektedir. Nesnelerin İnterneti (IoT) gibi teknolojiler, hastaların sağlık durumlarını sürekli izlemeyi ve uzaktan sağlık hizmetlerine erişimlerini kolaylaştırmayı sağlar. Bu, sağlık hizmetlerinin kişiselleştirilmesini, daha etkili tedavi planlamasını ve hastaların daha iyi bir şekilde yönetilmesini sağlar. Aynı zamanda, büyük veri analitiği, sağlık sektöründeki veri patlamasıyla başa çıkmak için önemli bir araç olarak kullanılır ve sağlık hizmetlerinin sürekli iyileştirilmesine olanak tanır. Otonom robotlar, artırılmış gerçeklik ve simülasyon uygulamaları gibi diğer Endüstri 4.0 teknolojileri de sağlık hizmetlerinde eğitimden tedaviye kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır, bu da daha iyi sonuçlar ve daha verimli işlemler sağlar. Sonuç olarak, Endüstri 4.0 teknolojilerinin sağlık hizmetlerine entegrasyonu, sağlık sektöründe önemli bir dönüşümü temsil eder, hastaların bakımı ve sağlık profesyonellerinin çalışma yöntemlerinde devrim niteliğinde değişiklikler sağlar ve gelecekte sağlık hizmetlerinin daha erişilebilir, etkili ve kişiselleştirilmiş olmasına katkıda bulunabilir.

Sağlık Hizmetlerinde Yapay Zekâ Uygulamaları

Sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi ve geliştirilmesinde en yeni teknolojilerin uygulanması bir zorunluluktur (Cáceres, Rosário ve Amaya, 2019). Endüstri devrimleri ile, teknolojik inovasyondaki önemli gelişmeler, insanların fiziki kapasitelerinin sınırlarına ulaştığı çok sayıda manuel görevi ve süreci dönüştürmeyi başarmıştır. Yapay Zeka (AI), insan görevlerini ve faaliyetlerini çeşitli endüstriyel, entelektüel ve sosyal alanlarda artırma ve değiştirme potansiyeline sahiptir (Dwivedi vd., 2021: 2).

Yapay zeka (AI), "kökleri mantık, istatistik, bilişsel psikoloji, karar teorisi, sinir bilimi, dil bilimi, sibernetik ve bilgisayar mühendisliğine dayanan geniş bir disiplinlerarası alandır" (Howard, 2019: 917). Yapay Zeka (AI), genellikle insan zekası gerektiren görevleri yerine getirebilecek makineler yaratmayı amaçlayan, hızla gelişen bir bilgisayar bilimi alanıdır. Yapay zeka, makine öğrenimi (ML), derin öğrenme (DL) ve doğal dil işleme (NLP) gibi çeşitli teknikleri içerir (Alowais vd., 2023: 2).

Bugün yapay zeka (AI) uygulamaları sağlık hizmetlerinde bir dönüşüm yaratmıştır (Al Kuwaiti vd., 2023: 1). Yapay zeka (AI), verilerdeki belirsizliği ve karmaşıklığı, eyleme dönüştürerek (Asan vd., 2020: 1), hastaların sağlık risklerini belirleyebilir, sağlık sonuçlarını iyileştirebilir. Dolayısı ile hasta güvenliğini ve bakım kalitesini artırır (Choudhury ve Asan, 2020: 1; Silcox vd., 2024: 1). Asan vd. (2020)'ye göre sağlık hizmetlerinde yapay zekanın insan performansına iki potansiyel avantajı vardır; birincisi, yapay zeka, elektronik sağlık kaydında depolanan büyük verileri klinisyenlerden daha verimli bir şekilde kullanabilir. Bu şekilde sağlık profesyonellerinin gerçek zamanlı bilinçli karar almalarını ve kurumsal performansın iyileştirilmesini sağlar. İkinci avantaj, yapay zeka, performansından ödün vermeden sürekli aktif kalabilir; tükenmişlik problemi yaşamaz (Asan vd., 2020: 2-3). Bu yüzden yapay zeka sağlık profesyonellerinin iş gücü eksikliği ve tükenmişliğiyle mücadele edebilmede kritik öneme sahiptir (Silcox vd., 2024: 1).

Yapay zekanın (YZ) sağlık alanındaki etkisi, tıbbi görüntüleme ve teşhis hizmetlerinde klinik durumların tespit edilmesi ve erken teşhis konulmasında, pandemi yönetiminde, yapay zeka destekli araçlar kullanılarak sanal hasta bakımı sağlanmasında, elektronik sağlık kayıtlarının yönetilmesinde, hasta katılımının ve tedavi planına uyumun artırılmasında, sağlık çalışanlarının idari iş yükünün azaltılmasında, yeni ilaç ve aşıların keşfedilmesinde, tıbbi reçete hatalarının tespit edilmesinde, kapsamlı veri depolama ve analizinde ve teknoloji destekli rehabilitasyonda gözlemlenmektedir (Al Kuwaiti vd., 2023: 1). Yapay zeka araçları, büyük veri kümelerinden yararlanır ve sağlık hizmetlerinin çeşitli yönlerinde insan performansını aşacak kalıpları belirleyebilir. Yapay zeka, insan hatalarını en aza indirirken daha fazla doğruluk, daha düşük maliyetler ve zaman tasarrufu sağlar. Yapay zeka hastanın genetik yapısına, yaşam tar-

zına, tıbbi geçmişine göre özel tedavi planları oluşturabilir, kişiselleştirilmiş tıpta devrim yaratabilir, ilaç dozajlarını ayarlayabilir, toplumsal hastalık risklerini belirleyebilir, kılavuzlar oluşturabilir, sanal sağlık asistanları sağlayabilir, zihinsel sağlık bakımını destekleyebilir, hasta eğitimini iyileştirebilir ve hasta-hekim güvenini artırabilir (Alowais vd., 2023: 1). Yapay zeka ile bireyler arası eşitsizlikler ortadan kalkabilir ve hastaların kendi sağlık durumlarını yönetmelerine yardımcı olabilir (Nadarzynski vd., 2019: 4). AI yenilikçi ilaçların keşfi ve geliştirilmesi için fırsatlar sunar (Yang vd., 2019: 10520). Yapay zekanın cerrahi alanındaki potansiyeli de oldukça büyüktür. Yarı otomatik cerrahi görevleri yüksek doğruluk ve hassasiyetle gerçekleştirebilen AI destekli cihazlar ile insan hataları ortadan kaldırılabilir ve prosedürler otomatikleştirerek cerrahi süreçlerde devrim yaratabilir (Secinaro vd., 2021: 19).

Sağlık hizmetlerinde yapay zekanın artan kapasitesi ile davranış değişikliği, tedavi desteği, sağlık izleme, eğitim, triyaj ve tarama desteği dahil olmak üzere çeşitli sağlıkla ilgili faaliyetleri desteklemek üzere tasarlanmış sohbet robotları geliştirilmiştir (Milne-Ives vd., 2020: 1). Nadarzynski vd. (2019) tarafından sağlık sohbet robotlarıyla ilgili yapılan çalışmalarında; katılımcıların bir kısmı bu teknolojilerin doğruluğunu ve mantığını kabul ederken, insan varlığının eksikliği ve empati yetersizliği önemli sınırlamalar olarak görmüştür. Özellikle zihinsel sağlık gibi duygusal konularda sohbet robotlarının yetersiz olduğu, yanıtlarının kişiliksiz ve soğuk olarak algılandığı tespit edilmiştir. Katılımcıların, sohbet robotlarının kullanımı ile ilgili sağlıkla ilgili hassas bilgilerin güvenliği konusunda endişeleri bulunmaktadır. Ancak, daha küçük sağlık sorunları için sohbet robotları kullanmaya istekli olanlar, bu araçları hızlı rehberlik sağlama ve sağlık bilgisine erişimi kolaylaştırma açısından yararlı bulmuşlardır. Genelde, sohbet robotlarının kullanımıyla ilgili karışık tutumlar sergilenirken, anonimlik ve erişim kolaylığı gibi avantajları kabul edilmiştir, fakat empati eksikliği ve insan etkileşiminin yerini tutamaması nedeniyle bazı kullanıcılar tarafından daha az tercih edilmiştir (Nadarzynski vd., 2019: 4-6).

Yapay zeka (AI), insanların sağlığını ve refahını iyileştirme konusunda büyük bir potansiyele sahiptir, ancak klinik uygulamada benimsenmesi hala sınırlıdır (Markus, Kors ve Rijnbeek, 2021: 1; Loh vd., 2022: 1). Çünkü yapay zeka uygulamalarının sağlık hizmetlerine entegre edilmesi sürecinde, güvenlik ve gizlilik endişeleri, algoritmaların şeffaflığı ve düzenleyici çerçevelerin eksikliği, maliyetler, erişim ve etkinlik gibi çeşitli teknik, etik ve sosyal zorluklarla karşılaşılmaktadır (Reddy vd., 2020: 491; Al Kuwaiti vd., 2023: 1). Yapay zeka destekli sistemlerin güvenliği ve doğruluğu, bu teknolojilerin sağlık hizmetlerinde geniş çapta benimsenmesinin önündeki en büyük engellerden biridir. Özellikle yapay zeka sistemlerinin karar verme süreçlerindeki önyargılar ve şeffaflık eksiklikleri, bu teknolojilere duyulan güveni azaltabilir (Reddy vd., 2020; Markus, Kors ve Rijnbeek, 2021: 1). Bu güven eksikliği, sağlık hizmetlerinde yapay zeka uygulamalarının düşük kullanımlarının ana nedeni olmaya

devam etmektedir (Loh vd., 2022: 1). Yapay zekanın sağlık hizmetlerinde sorumlu ve etkili bir şekilde uygulanabilmesi için veri gizliliği, önyargı ve insan uzmanlığına duyulan ihtiyaç gibi zorlukların ele alınması gerekmektedir (Alowais vd., 2023: 1).

Sağlık Turizminde Yapay Zekâ Uygulamaları

Yapay zeka, son yıllarda seyahat ve turizm sektörünün büyümesinde önemli bir faktör olmuştur (Rady ve Wahab, 2024: 45). Özellikle COVID-19 pandemisi ile turizm ve konaklama endüstrisinde yapay zekanın (AI) uygulanması konusunda bir dönüşüm yaşanmıştır (Wang vd., 2022: 954). Bugün konaklama ve turizm sektöründe faaliyet gösteren firmalar, çeşitli hizmet süreçlerinde yapay zeka teknolojilerini kullanmaktadır. İnsan müdahalesi olmadan bagajları taşıyabilen robotik sistemler olan otonom bagaj arabaları, yemek siparişi verme ve teslim alma süreçlerini fiziksel temas gerektirmeden gerçekleştirilmesi, akıllı check-in prosedürleri ile yapay zeka teknolojileri benimsenmiştir (Li vd., 2021: 1). Turizm endüstrisinde artık yapay zeka destekli sohbet robotları, teslimat robotları, self-servis kiosklar, misafirleri tanımlamaya yönelik giyilebilir cihazlar gibi teknolojik inovasyonları benimsemiş durumdadır (Ivanov ve Webster, 2017: 1; Dülgaroğlu, 2021: 2; Bilgihan ve Nejad, 2015).

Yapay zeka (AI) geleneksel iş uygulamalarını dönüştürerek ve hizmet sunarak tüm sektörleri değiştirmektedir. Makine öğrenimi gibi teknolojiler, müşteri hizmetleri deneyimini iyileştirmek amacıyla bilinçli kararlar almak amacıyla insan davranışını ve kalıplarını öğrenmek için büyük verileri analiz eder. Yapay zeka teknolojileri, müşteri memnuniyetini sağlamak amacıyla çeşitli sektörlerde kullanılmaktadır. Sağlık hizmetleri de, hastaların tıbbi verilerini incelemek için yapay zeka teknolojisini kullanarak yönetim ve cerrahi iş akışlarında daha iyi hasta bakımı sağlamak amacıyla büyük bir değişim yaşamıştır (Sharma, 2024). Bu değişimlerden etkilenen bir sektörde sağlık turizmidir. Yapay Zeka (AI), sağlık turizmde dönüştürücü bir güç olmuş ve sektörü yeni boyutlara ve ilerlemelere taşımıştır (Sahar ve Dar, 2024).

Sağlık turizmi "bireyin ruh ve beden sağlığını korumak, geliştirmek veya onarmak amacıyla yerel çevre dışına yapılan seyahatler" olarak tanımlanır (Carrera ve Bridges, 2006: 449). Dünya çapında hızla büyüyen bir sektör olan sağlık turizmi, pek çok ülkenin ekonomisine önemli katkılar sağlamaktadır (Heung ve Kucukusta, 2013: 347). Sağlık turizmi yeni bir kavram değildir. Bireyler ilk çağlardan beri sağlıklarını koruyabilmek için sürekli bir arayış içerisinde seyahatler gerçekleştirmektedir (Gilbert ve Weerdt, 1991: 5). Gelişen teknolojiler ile bekleme süreleri, tedavi maliyeti ve seyahat engellerinin azalması ile başka bir ülkede sağlık hizmetinden yararlanma fikri birçok birey için çekici hale gelmiştir (Carrera ve Bridges, 2006: 447).

Yapay zeka, davranışsal ve zihinsel sağlık hizmetlerinde kullanılarak klinik kararların, teşhislerin, testlerin ve hasta bakım yönetiminin daha etkili

bir şekilde öğrenilmesi, anlaşılması ve yürütülmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, yapay zeka teknolojileri, gelişmiş kişisel bakım araçları ile hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır (Wong ve Hazley, 2020: 269-270). Sağlık turizminde yapay zeka uygulamaları kaliteli bakımın, tedavilerin sunulmasını kolaylaştırır, bunun yanında genel hasta deneyimini de düzenleyerek endüstri dinamiklerinde önemli bir değişime işaret eder (Sahar ve Dar, 2024). Yapay zeka sistemleri, sağlık turistlerinin daha verimli bir şekilde izlenmesine ve tedavi maliyetlerinin azaltılmasına olanak tanır. Hastaneler, yapay zeka teknolojisini kullanarak hekimlerin harcadığı zamanı minimize edebilir ve çeşitli departmanlar arasında işbirliği sağlayabilir. Ayrıca, yapay zeka uygulamaları gelecekteki hastalıkların öngörülmesine ve ilaç eksikliklerinin önlenmesine yardımcı olabilir, bu da sağlık turizmi destinasyonlarının etkinliğini artırabilir (Dar ve Kashyap, 2023).

Medikal turizmde yapay zekâ ve robotik teknolojilerin geliştirilmesi, doktorlar ve potansiyel hastalar arasında bağlantı kurmada ve medikal acenteleri desteklemede önemli bir rol oynar. Bu teknolojiler, hastalar için daha güvenilir ve uygulanabilir seçenekler sunar. Yapay zekâ sistemleri, hastaların sorularını hızlı bir şekilde yanıtlayarak değerli bilgiler sağlar ve uluslararası uzaktan ameliyatlar, farklı klinik merkezlerin uzmanlıklarını birleştirir. Bu, hastaların kolayca erişebileceği merkezlerde uzaktan ameliyat imkanı sunarak, yerel ekonomilere katkı sağlar ve sağlık hizmetlerinin kalitesini artırır (Hassan ve Bellos, 2022: 77).

Yapay zeka, sağlık hizmetlerinde teşhis doğruluğunu artırma, hasta bakımını kolaylaştırma ve cerrahi yenilikleri mümkün kılma kapasitesi ile medikal turizm endüstrisinde önemli bir güç olarak ortaya çıkmaktadır. Yapay zeka destekli teşhis sistemleri, hastalıkların hızlı ve doğru bir şekilde teşhis edilmesine olanak tanırken, robotik teknolojiler hastanelerde ve kliniklerde hasta bakımında etkin bir şekilde kullanılabilmektedir. Ayrıca, robotik cerrahi sistemleri cerrahların daha hassas ve az invaziv ameliyatlar gerçekleştirmesine yardımcı olur, bu da hastaların iyileşme süreçlerini hızlandırır. Bu gelişmeler, medikal turizm endüstrisindeki hizmet kalitesini artırırken, hastaların daha iyi sağlık hizmetlerine erişimini sağlar (Sahar ve Dar, 2024).

Endüstri 4.0 ile yaşadığımızın dijital dönüşüm tüm sektörlerde olduğu gibi sağlık turizmini de etkilemiştir. Bu teknolojilerden biri olan yapay zeka, sağlık hizmetlerinde teşhis doğruluğunu artırma, hasta bakımını kolaylaştırma ve cerrahi yenilikleri mümkün kılma kapasitesi ile sektörde önemli bir güç olarak ortaya çıkmaktadır. Sağlık turistlerinin izlenmesi ve tedavi maliyetlerinin azaltılması, yapay zeka sistemlerinin başlıca katkılarındandır. Ayrıca, medikal turizmde robotik cerrahi sistemleri ve uluslararası uzaktan ameliyatlar gibi uygulamalar, hastaların daha güvenilir ve etkili sağlık hizmetlerine erişimini sağlamaktadır. Bu gelişmeler, sağlık turizmi endüstrisinde hizmet kalitesini artırmakta ve artık sektörü yeni boyutlara taşımaktadır.

Tıbbi Cihaz Üretiminde Endüstri 4.0 Teknolojileri

İnternet ve teknolojinin avantajlarından türetilmiş olan Endüstri 4.0 kavramı, akıllı fabrikalarda insan ve bilgisayarların verimli eşzamanlılığını tanımlamaktadır (Lepasepp ve Hurst, 2021: 1). Endüstri 4.0 üretim sektöründe birçok değişikliğe neden olmuştur. Bu sektörlerden biri de dünyanın en fazla büyüyen sektörlerinden biri olan tıbbi cihaz sektörüdür (Foley vd., 2022: 1). Tıbbi cihaz sektörü, yeni teknolojilerin üretim sürecine dahil edilmesini zorlaştıran, oldukça düzenlemeye tabi bir alandır. Ancak sağlık hizmeti sunumunda dijitalleşme, katmanlı üretim ve yapay zeka gibi endüstri 4.0 teknolojileri bu alanda yeni imkanlar sunmaktadır (Lepasepp ve Hurst, 2021:1; Ciorap vd., 2022: 1).

Bilgi iletişim teknolojilerinin (BİT) gelişimiyle birlikte telemetrik özelliklere sahip tıbbi cihazların sayısı artmış ve evde sağlık hizmetleri önem kazanmıştır. Yapay zeka (AI) ile donatılan yeni nesil tıbbi cihazlar, gerçek zamanlı analiz ve teşhis tahmini yapabilmektedir. Endüstri 4.0'ın etkisiyle sağlık sektörü dijitalleşmiştir. Ancak tıbbi cihaz yönetiminde geleneksel yaklaşımlar hala yaygındır. Tıbbi cihazlar karmaşık hale geldikçe, bu cihazları yönetim sistemlerinin de hastaların güvenliğini ve bakım kalitesini koruyacak şekilde gelişmesi gerekmektedir. Endüstri 4.0 ve yapay zeka uygulamaları, tıbbi cihaz bakım sistemlerini iyileştirerek klinik mühendislik ve sağlık teknolojileri yönetimi alanlarında güvenlik, kalite ve maliyet optimizasyonu sağlamaktadır (Pokvic, Spahic ve Badnjevic, 2020).

Endüstri 4.0 tıbbi cihazların gelişiminde ve sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Dijitalleşme ve IoT, tıbbi cihazların daha fazla veri üretmesini, bu verilerin bulut tabanlı sistemlerde saklanmasını ve akıllı çözümler geliştirilmesini sağlar. Tıbbi cihaz üretiminde Endüstri 4.0 teknolojileri, sağlık sektöründe devrim niteliğinde bir değişim ve iyileşme potansiyeli sunmaktadır. Bu teknolojiler, üretim süreçlerinde verimliliği artırarak, maliyetleri düşürerek ve ürün kalitesini artırarak tıbbi cihaz sektöründe önemli katkılar sağlamaktadır (Bećirović vd., 2022: 176-177).

Endüstri 4.0 dönüşümü, fiziksel üretim sürecini dijital dünyayla birleştirerek makine ve sistemlerin web üzerinden birbirine bağlanmasına, yönetilmesine ve takip edilmesine olanak tanımaktadır. Üretim prosedürlerini makineleştirmek ve iyileştirmek için nesnelerin İnterneti (IoT), yapay zeka (AI), büyük veri ve bulut bilişim gibi teknolojileri içerir. Endüstri 4.0, ürün konseptinden üretim ve hizmete kadar üretim sürecinin tüm yönlerinin dijital dönüşümünü kapsayan bir kavramdır (Dave, 2023: 4). Endüstri 4.0, dijital üretim ve bilgi teknolojileri kullanarak omurga cerrahisi, diz ve kalça protezi gibi alanlarda yenilikçi tedavi yöntemleri ve tıbbi cihazlar geliştirilmesini sağlar. Endüstri 4.0, cerrahlarının performansını artırarak, hasta verilerinin etkin yönetimiyle karar alma süreçlerini destekler ve sağlık hizmetlerinin kalitesini

yükseltir (Javaid ve Haleem, 2020).

Yapay zeka (AI) ve makine öğreniminin (ML), tıbbi cihaz üretiminde önemli rolleri bulunmaktadır. Bu teknolojiler, cihazların tasarımını, test edilmesini ve doğrulanmasını hızlandırarak sürecin daha verimli olmasını sağlar. Yapay zeka (AI), özelleştirilmiş ve verimli cihazlar tasarlamak için veri analizi yapabilir ve prototip oluşturma sürecini optimize edebilir. Ayrıca, test ve doğrulama süreçlerini otomatikleştirerek güvenilir veri toplama ve performans doğrulaması sağlar. Yapay zeka (AI), düzenleyici onay sürecini hızlandırarak ve bakım ihtiyaçlarını tahmin ederek cihaz performansını optimize ederek ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir (HIGHPOWER Lab Services, 2023) . Tıbbi cihazların gözetimi ve yönetimi için yapay zeka tabanlı algoritmaların entegrasyonu, cihaz arızalarında, arıza sürelerinde ve arızalı tıbbi cihazlardan kaynaklanan hasta yaralanmalarında önemli bir azalma sağlayabilir (Bećirović vd., 2022: 183).

3D baskının gelişimi tıbbi cihaz üretiminin geleceğini şekillendirmede giderek daha hayati bir rol oynamaktadır. 3D baskı kişiselleştirilmiş tıp ve hassas sağlık hizmetlerinde yeni bir çağın yolunu açacaktır (GSC, 2024). Bu yöntem, karmaşık tasarımların ve özelleştirilmiş ürünlerin üretilmesini sağlayarak protezlerden cerrahi aletlere kadar çeşitli tıbbi cihazların üretimine imkan tanımaktadır. 3D baskı, klasik üretim yöntemlerine kıyasla daha kısa sürede ve düşük maliyetle ürünlerin oluşturulmasını sağlar. Bu teknoloji, daha önce mümkün olmayan karmaşık tıbbi cihazların üretimini mümkün kılarak sağlık hizmetlerinde yenilikçi bir dönüşüm sağlamaktadır. Gelecekte, 3D baskının sağlık sektörde daha fazla yenilikçi ürünün geliştirilmesinde önemli bir rol oynaması beklenmektedir. Ancak Tıbbi Cihaz İmalatında 3D baskı kullanımının kalite kontrol, mevzuata uygumluk, malzeme seçimi, fikri mülkiyet, maliyet gibi çeşitli zorlukları da bulunmaktadır (Operon Strategist, 2023).

Endüstri 4.0 teknolojilerinin tıbbi cihaz sektöründe sağladığı önemli avantajları ve bu teknolojilerin sektördeki dönüşüm potansiyelini göz önünde bulundurduğumuzda, gelecekte tıbbi cihazların üretiminde ve sağlık hizmetlerinin sunumunda daha fazla yenilik ve gelişme beklenmektedir. Dijitalleşme, yapay zeka, nesnelerin İnterneti ve 3D baskı gibi Endüstri 4.0 teknolojileri, tıbbi cihazların daha verimli, güvenilir ve özelleştirilebilir olmasını sağlamakta ve bu da hastaların tedavi süreçlerindeki iyileşmeyi desteklemektedir. Endüstri 4.0 teknolojilerinin tıbbi cihaz sektöründe giderek daha büyük bir rol oynayacağı ve bu teknolojilerin hastaların sağlık hizmetlerine erişimini, tedavi süreçlerini ve sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceği öngörülmektedir. Ancak bu sürecin başarılı bir şekilde yönetilmesi için sektördeki paydaşların işbirliği içinde çalışması ve teknolojik gelişmeleri sürdürülebilir ve etik bir şekilde benimsemesi önem arz etmektedir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Endüstri 4.0'ın sağlık hizmetleri ve sağlık turizmi üzerindeki etkisini değerlendirdiğimizde, dijital teknolojilerin sektörde radikal değişikliklere yol açtığı açıktır. Sağlık hizmetlerindeki dijitalleşme, hastaların sağlık durumunu izleme, teşhis ve tedavi süreçlerini geliştirme konusunda önemli bir potansiyel sunmaktadır. Yapay zekâ destekli sistemlerin entegrasyonu, sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırırken, sağlık turizminde de belirgin bir rol oynamaktadır. Yapay zeka, büyük veri analizi ve diğer dijital teknolojiler, tıbbi cihaz üretiminden hasta bakımına kadar geniş bir yelpazede kullanılarak sektördeki yeniliklere ivme kazandırmaktadır. Ancak, bu teknolojilerin etkin bir şekilde uygulanabilmesi için etik ve teknik zorlukların aşılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Aceto, G., Persico, V., & Pescapé, A. (2020). Industry 4.0 and health: Internet of things, big data, and cloud computing for healthcare 4.0. *Journal of Industrial Information Integration*, *1*8, 100129.

Ajmera, P., & Jain, V. (2019). Modelling the barriers of Health 4.0–the fourth healthcare industrial revolution in India by TISM. *Operations Management Research*, *12*(3), 129-145.

Al Kuwaiti, A., Nazer, K., Al-Reedy, A., Al-Shehri, S., Al-Muhanna, A., Subbarayalu, A. V., ... & Al-Muhanna, F. A. (2023). A review of the role of artificial intelligence in healthcare. *Journal of personalized medicine*, *13*(6), 951.

Al-Jaroodi, J., Mohamed, N., & Abukhousa, E. (2020). Health 4.0: on the way to realizing the healthcare of the future. Ieee Access, 8, 211189-211210.

Alowais, S. A., Alghamdi, S. S., Alsuhebany, N., Alqahtani, T., Alshaya, A. I., Almohareb, S. N., ... & Albekairy, A. M. (2023). Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC medical education*, *23*(1), 689.

Asan, O., Bayrak, A. E., & Choudhury, A. (2020). Artificial intelligence and human trust in healthcare: focus on clinicians. *Journal of medical Internet research*, *22*(6), e15154.

Barca, M., Akdeve, E., Gedik-Balay, İ. (2013). Türkiye sağlık Turizm Sektörünün Analizi ve Strateji Önerileri. İşletme Araştırmaları Dergisi, 5(3), 64-92.

Bause, M., Esfahani, B. K., Forbes, H., & Schaefer, D. (2019, July). Design for health 4.0: exploration of a new area. In *Proceedings of the design society: international conference on engineering design* (Vol. 1, No. 1, pp. 887-896). Cambridge University Press.

Bećirović, L. S., Pokvić, L. G., Deumić, A., Fejzić, A., & Badnjević, A. Industry 4.0 & medical devices-application of artificial intelligence for surveillance and management.

Berros, N., El Mendili, F., Filaly, Y., & El Bouzekri El Idrissi, Y. (2023). Enhancing digital health services with big data analytics. *Big data and cognitive computing*, *7*(2), 64.

Bhatt, Y., & Bhatt, C. (2017). Internet of things in healthcare. *Internet of things and big data technologies for next generation HealthCare*, 13-33.

Bilgihan, A. and Nejad, M. (2015), "Innovation in hospitality and tourism industries", Journal of Hospitality and Tourism Technology, Vol. 6 No. 3. https://doi.org/10.1108/JHTT-08-2015-0033 https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/JHTT-08-2015-0033/full/html

Blobel, B. (2020, September). Application of industry 4.0 concept to health care. In *pHealth 2020: Proceedings of the 17th International Conference on Wearable Micro and Nano Technologies for Personalized Health* (Vol. 273, p. 23). iOS Press.

Bohr, A., & Memarzadeh, K. (2020). The rise of artificial intelligence in healthcare applications. In *Artificial Intelligence in healthcare* (pp. 25-60). Academic Press.

Bokka, L., Ciuffo, F., & Clapper, T. C. (2023). Why Simulation Matters: A Systematic Review on Medical Errors Occurring During Simulated Health Care. Journal of Patient Safety, 10-1097.

Botta, A., De Donato, W., Persico, V., & Pescapé, A. (2016). Integration of cloud computing and internet of things: a survey. *Future generation computer systems*, *56*, 684-700.

Cáceres, C., Rosário, J. M., & Amaya, D. (2019). Towards health 4.0: e-hospital proposal based industry 4.0 and artificial intelligence concepts. In *Conference on Artificial Intelligence in Medicine in Europe* (pp. 84-89). Cham: Springer International Publishing

Carmigniani, J., & Furht, B. (2011). Augmented reality: an overview. *Handbook of augmented reality*, 3-46.

Carrera, P. M., & Bridges, J. F. (2006). Globalization and healthcare: understanding health and medical tourism. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 6(4), 447-454.

Choudhury, A., & Asan, O. (2020). Role of artificial intelligence in patient safety outcomes: systematic literature review. *JMIR medical informatics*, *8*(7), e18599.

Ciorap, M., Andrițoi, D., Ciorap, R., & Dumitraș, C. (2022, September). Study on the implementation of the Industry 4.0 concept in medical device manufacturing. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 1254, No. 1, p. 012041). IOP Publishing.

Dalenogare, L. S., Benitez, G. B., Ayala, N. F., & Frank, A. G. (2018). The expected contribution of Industry 4.0 technologies for industrial performance. *International Journal of production economics*, *204*, 383-394.

Dar, H., & Kashyap, K. (2023). Smart Healthcare System (SHS): Medical Tourism Delivering, Consumption, and Elevating Tool in the Ages of Smart Technologies. Tourism Planning & Development, 20(3), 397-415.

Dave, D. M. (2023) Revolutionizing Medical Device Implants: Unleashing the Power of Industry 5.0.

Degryse, C. (2016). Digitalisation of the economy and its impact on labour markets. *ETUI research paper-working paper*.

Dopico, M., Gómez, A., De la Fuente, D., García, N., Rosillo, R., & Puche, J. (2016). A vision of industry 4.0 from an artificial intelligence point of view. In *Proceedings on the international conference on artificial intelligence (ICAI)* (p. 407). The Steering Committee of The World Congress in Computer Science, Computer Engineering and Applied Computing (WorldComp).

Dülgaroğlu, O. (2021). Turizmde dijitalleşme: Akıllı turizm uygulamaları, dijital turizm ve turizm 4.0. Turizm ve İşletmecilik Dergisi, 2(1), 1-15.

Dwivedi, Y. K., Hughes, L., Ismagilova, E., Aarts, G., Coombs, C., Crick, T., ... & Williams, M. D. (2021). Artificial Intelligence (AI): Multidisciplinary perspectives on emerging challenges, opportunities, and agenda for research, practice and policy. *International Journal of Information Management*, *57*, 101994.

Eckert, M., Volmerg, J. S., & Friedrich, C. M. (2019). Augmented reality in medicine: systematic and bibliographic review. *JMIR mHealth and uHealth*, *7*(4), e10967.

Erboz, G. (2017). How to define industry 4.0: main pillars of industry 4.0. *Managerial trends in the development of enterprises in globalization era*, *761*, 767.

Foley, I., McDermott, O., Rosa, A., & Kharub, M. (2022). Implementation of a lean 4.0 project to reduce non-value add waste in a medical device company. *Machines*, *10*(12), 1119.

Frank, A. G., Dalenogare, L. S., & Ayala, N. F. (2019). Industry 4.0 technologies: Implementation patterns in manufacturing companies. *International journal of production economics*, *210*, 15-26.

Gilbert, D. C., & Van De Weerdt, M. (1991). The health care tourism product in Western Europe. The Tourist Review, 46(2), 5-10.

Gordon, R., Perlman, M., & Shukla, M. (2017). The hospital of the future. How digital technologies can change hospitals globally. *Deloitte Center for Health Solutions. Retrieved May*, *30*, 2021.

Görçün, Ö. F. (2016). Dördüncü endüstri devrimi endüstri 4.0. Beta Yayıncılık, İstanbul.

GSC, (2024) How Leading Medical Device Manufacturers Harness 3D Printing Technology https://www.gsc-3d.com/blog/how-leading-medical-device-manufacturers-harness-3d-printing-technology/ Erişim Tarihi: 30.05.2024

Hassan, V., & Bellos, G. (2022). COVID-19: Reshaping Medical Tourism through Artificial Intelligence (AI) and Robotics. *Athens Journal of Tourism*, *9*(2), 77-98.

Heung, V. C., & Kucukusta, D. (2013). Wellness tourism in China: Resources, development and marketing. International journal of tourism research, 15(4), 346-359.

HIGHPOWER Lab Services, The Role of AI in Medical Device Innovation https://highpowervtls.com/2023/10/the-role-of-ai-in-medical-device-innovations/ Erişim Tarihi: 30.05.2024

Hofmann, E., & Rüsch, M. (2017). Industry 4.0 and the current status as well as future prospects on logistics. *Computers in industry*, *89*, 23-34.

Howard, J. (2019). Artificial intelligence: Implications for the future of work. *American journal of industrial medicine*, *62*(11), 917-926.

Islam, S. R., Kwak, D., Kabir, M. H., Hossain, M., & Kwak, K. S. (2015). The internet of things for health care: a comprehensive survey. *IEEE access*, *3*, 678-708.

Ivanov, S. H., & Webster, C. (2017). Adoption of robots, artificial intelligence and service automation by travel, tourism and hospitality companies–a cost-benefit analysis. Artificial Intelligence and Service Automation by Travel, Tourism and Hospitality Companies–A Cost-Benefit Analysis.

Javaid, M., & Haleem, A. (2020). Impact of industry 4.0 to create advancements in orthopaedics. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, *11*, S491-S499.

Jayaraman, P. P., Forkan, A. R. M., Morshed, A., Haghighi, P. D., & Kang, Y. B. (2020). Healthcare 4.0: A review of frontiers in digital health. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*, *10*(2), e1350.

Kelly, J. T., Campbell, K. L., Gong, E., & Scuffham, P. (2020). The Internet of Things: Impact and implications for health care delivery. *Journal of medical Internet research*, *22*(11), e20135.

Kose, G., Marmolejo-Saucedo, L., Rodriguez-Aguilar, M., & Kose, U. (2024). Wearables for Health Tourism: Perspectives and Model Suggestion. *EAI Endorsed Transactions on Pervasive Health and Technology*, *10*.

Kotzias, K., Bukhsh, F. A., Arachchige, J. J., Daneva, M., & Abhishta, A. (2023). Industry 4.0 and healthcare: Context, applications, benefits and challenges. *Iet Software*, *17*(3), 195-248.

Lasi, H., Fettke, P., Kemper, H. G., Feld, T., & Hoffmann, M. (2014). Industry 4.0. *Business & information systems engineering*, *6*, 239-242.

Lepasepp, T. K., & Hurst, W. (2021). A systematic literature review of industry 4.0 technologies within medical device manufacturing. Future Internet, 13(10), 264.

Li, M., Yin, D., Qiu, H., & Bai, B. (2021). A systematic review of AI technology-based service encounters: Implications for hospitality and tourism operations. *International Journal of Hospitality Management*, *95*, 102930.

Loh, H. W., Ooi, C. P., Seoni, S., Barua, P. D., Molinari, F., & Acharya, U. R. (2022). Application of explainable artificial intelligence for healthcare: A systematic review of the last decade (2011–2022). *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *226*, 107161.

Lu, Y. (2017). Industry 4.0: A survey on technologies, applications and open research issues. *Journal of industrial information integration*, *6*, 1-10.

Lunt, N., Smith, R. D., Exworthy, M., Green, S. T., Horsfall, D. G., & Mannion, R. (2011). Medical tourism: treatments, markets and health system implications: a scoping review.

Maestre, J. M., Rojo, E., & Del Moral, I. (2024). Future directions for simulation in healthcare: A critical review. *Journal of Healthcare Quality Research*.

Manogaran, G., Thota, C., Lopez, D., Vijayakumar, V., Abbas, K. M., & Sundarsekar, R. (2017). Big data knowledge system in healthcare. *Internet of things and big data technologies for next generation healthcare*, 133-157.

Markus, A. F., Kors, J. A., & Rijnbeek, P. R. (2021). The role of explainability in creating trustworthy artificial intelligence for health care: a comprehensive survey of the terminology, design choices, and evaluation strategies. *Journal of biomedical informatics*, *113*, 103655.

Milinković, A., Milinković, S., & Lazić, L. (2014, November). Some experiences in building IoT platform. In *2014 22nd Telecommunications Forum Telfor (TELFOR)* (pp. 1138-1141). IEEE.

Milne-Ives, M., de Cock, C., Lim, E., Shehadeh, M. H., de Pennington, N., Mole, G., ... & Meinert, E. (2020). The effectiveness of artificial intelligence conversational agents in health care: systematic review. *Journal of medical Internet research*, *22*(10), e20346.

Moro, C., Štromberga, Z., Raikos, A., & Stirling, A. (2017). The effectiveness of virtual and augmented reality in health sciences and medical anatomy. *Anatomical sciences education*, *10*(6), 549-559.

Murdoch, T. B., & Detsky, A. S. (2013). The inevitable application of big data to health care. *Jama*, *309*(13), 1351-1352.

Nadarzynski, T., Miles, O., Cowie, A., & Ridge, D. (2019). Acceptability of artificial intelligence (AI)-led chatbot services in healthcare: A mixed-methods study. *Digital health*, *5*, 2055207619871808

Operon Strategist, (2023) Complete Guide for 3D Printing in Medical Device Manufacturing https://operonstrategist.com/complete-guide-for-3d-printing-in-medical-device-manufacturing/ Erişim Tarihi. 30.05.2024

Perera, C., Liu, C. H., Jayawardena, S., & Chen, M. (2014). A survey on internet of things from industrial market perspective. *IEEE Access*, *2*, 1660-1679.

Pérez-Lara, M., Saucedo-Martínez, J. A., Marmolejo-Saucedo, J. A., Salais-Fierro, T. E., & Vasant, P. (2020). Vertical and horizontal integration systems in Industry 4.0. *Wireless Networks*, *26*(7), 4767-4775.

Pokvic, L. G., Spahic, L., & Badnjevic, A. (2020). Implementation of Industry 4.0 in Transformation of Medical Device Maintenance Systems. In *Handbook of Research on Integrating Industry 4.0 in Business and Manufacturing* (pp. 512-532). IGI Global.

Rady, A., & Wahab, H. A. (2024). The Role of Artificial Intelligence to Enhance Health Tourism Applications in Egyptian Tourist Destinations. *Minia Journal of Tourism and Hospitality Research MJTHR*, *17*(2), 44-62.

Raghupathi, W., & Raghupathi, V. (2014). Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health information science and systems*, *2*, 1-10.

Reddy, S., Allan, S., Coghlan, S., & Cooper, P. (2020). A governance model for the application of AI in health care. *Journal of the American Medical Informatics Association*, *27*(3), 491-497.

Roblek, V., Meško, M., & Krapež, A. (2016). A complex view of industry 4.0. *Sage open*, *6*(2), 2158244016653987.

Rüßmann, M., Lorenz, M., Gerbert, P., Waldner, M., Justus, J., Engel, P., & Harnisch, M. (2015). Industry 4.0: The future of productivity and growth in manufacturing industries. *Boston consulting group*, *9*(1), 54-89.

Sahar, S. N., & Dar, H. (2024). Artificial Intelligence-Enhanced Global Healthcare: The Future of Medical Tourism. In *Impact of AI and Robotics on the Medical Tourism Industry* (pp. 194-216). IGI Global.

Schwab, K. (2016). *The fourth industrial revolution*., Optimis Yayınları

Secinaro, S., Calandra, D., Secinaro, A., Muthurangu, V., & Biancone, P. (2021). The role of artificial intelligence in healthcare: a structured literature review. *BMC medical informatics and decision making*, *21*, 1-23.

Sharma, A. (2024). Artificial Intelligence for Smart Medical Tourism. In *Artificial Intelligence for Smart Technology in the Hospitality and Tourism Industry* (pp. 157-180). Apple Academic Press.

Silcox, C., Zimlichmann, E., Huber, K., Rowen, N., Saunders, R., McClellan, M., ... & Bates, D. W. (2024). The potential for artificial intelligence to transform healthcare: perspectives from international health leaders. *npj Digital Medicine*, *7*(1), 88.

Tao, F., Zhang, H., Liu, A., & Nee, A. Y. (2018). Digital twin in industry: State-of-the-art. *IEEE Transactions on industrial informatics*, *15*(4), 2405-2415.

Tüylek, Z. (2023). 3D Baskı Yöntemleri ile Biyomedikal Uygulamalar. A. Ateş (Ed.), Her Yönüyle Mühendislik ve Mimarlık Araştırmaları (77-110). Klaipeda: SRA Academic Publishing.

Wang, K., Kong, H., Bu, N., Xiao, H., Qiu, X., & Li, J. (2022). AI in health tourism: developing a measurement scale. *Asia Pacific Journal of Tourism Research*, *27*(9), 954-966.

Wehde, M. (2019). Healthcare 4.0. *IEEE Engineering Management Review*, *47*(3), 24-28. doi: 10.1109/EMR.2019.2930702.

Wong, B. K. M., & Hazley, S. A. S. A. (2020). The future of health tourism in the industrial revolution 4.0 era. Journal of Tourism Futures, 7(2), 267-272.

Xu, L. D., Xu, E. L., & Li, L. (2018). Industry 4.0: state of the art and future trends. *International journal of production research*, *56*(8), 2941-2962.

Yang, X., Wang, Y., Byrne, R., Schneider, G., & Yang, S. (2019). Concepts of artificial intelligence for computer-assisted drug discovery. *Chemical reviews*, *119*(18), 10520-10594.

Yuehong, Y. I. N., Zeng, Y., Chen, X., & Fan, Y. (2016). The internet of things in healthcare: An overview. *Journal of Industrial Information Integration*, *1*, 3-13.

BÖLÜM 32

KALP HASTALIĞI OLAN KADINLARDA GEBELİK, DOĞUM VE DOĞUM SONU BAKIM

Emine ALVER[1]

Betül BAYRAK[2]

1 Ebelik,Sağlık Bilimleri Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/TÜRKİYE, ORCID: 0000-0001-5521-2818, eminealver@sdu.edu.tr

2 İç Hastalıkları Hemşireliği, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/TÜRKİYE, ORCID:0000-0003-4482-440X betulbayrak@sdu.edu.tr

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalık (KVH), koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve kalp yetmezliği gibi kalp ve kan damarları hastalıkları için kullanılan genel bir isimdir (Kim HC, 2021). Kardiyovasküler hastalıklara ilişkin verilere bakıldığında her yıl artan mortalite ve morbidite seviyeleri ile başta gelen önemli sağlık sorunları arasında olduğu anlaşılmaktadır.

Üreme çağındaki kalp hastalığı olan kadınların artan nüfusu, artan sayıda yüksek riskli gebelikle ilişkilendirilmiştir. Kalp hastalığı olan gebe kadınlar, maternal kardiyovasküler, obstetrik ve fetal komplikasyonlar açısından farklı risklere sahip, çok heterojen bir nüfustur (Egidy Assenza G, 2021). Buna ek olarak dünya genelinde olmak üzere özellikle gelişmiş ülkelerde anne ölümünün önde gelen nedeni olarak kalp hastalığı gösterilmektedir (Parsonage WA, 2021). Önceden var olan veya gebelik sırasında ortaya çıkan kalp hastalıkları hem annenin hem de bebeğin sağlığını yaşamsal boyutta etkilemektedir. Buna karşın annenin kalp hastalığına bağlı ölümü dolaylı anne ölümleri olarak adlandırılır. Yani daha önce var olan hastalık veya gebelik sırasında gelişen bir hastalık nedeniyle oluşan ve doğrudan obstetrik nedenlere bağlı olmayan ölümlerdir. Konjenital kalp hastalığı olan bireylerin sağ kalım sayılarındaki artış ve diğer nedenlere bağlı anne ölümlerindeki azalma, gebe kadınların yaş ve sosyodemografik özelliklerindeki değişimler ve kardiyovasküler faktörlerin değişimi kalp hastalığı olan gebe sayısındaki artışın nedeni olmuştur (Regitz-Zagrosek ve ark., 2011). Bu kadınların gebelik süresi boyunca ve gebelik sonrası dönemde multidisipliner bakıma ihtiyacı vardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Gebelik ve Kalp Hastalıkları Kaydı (ROPAC), kardiyovasküler hastalığı olan kadınlarda 5700'den fazla gebelik kaydetmiştir ve bunların %57'sinde doğuştan kalp hastalığı vardır. ROPAC verilerine göre, uygun kardiyak ve obstetrik bakım alan KVH'lı hastalar, diğer kalp hastalığı tiplerine kıyasla nispeten düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla iyi durumdadır (Roos-Hesselink ve ark., 2019). Erken tanı ve uygun bakım, komplikasyonların önlenmesine ve gebelik sonuçlarının iyileştirilmesini sağlar.

Son on yılda, kadınlarda KVH'nın başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebilecek cinsiyete özgü risk faktörlerinin araştırılması ve tanınması artmıştır. Bunlara, gebelikte hipertansif bozuklukların, (gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi dahil) gebelik komplikasyonları, gestasyonel diyabet ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeğe sahip olmaktır. Tüm bu gebelik komplikasyonları, bağımsız olarak gelecekte KVH riskinin artmasıyla ilişkilidir. Kadınlarda KVH üzerine yapılan araştırmaların artmasına rağmen, kadınlar hala sıklıkla KVH risklerini hafife alıyor ve erkeklerden daha az sağlık hizmeti sağlayıcılarıyla riskleri hakkında konuşuyorlar (Pant ve ark., 2024).

Gebeliğin vücutta yarattığı stres, altta yatan kardiyometabolik hastalık riskini de ortaya çıkarabilir ve gebelik komplikasyonları (örneğin, gebelikte hipertansif bozukluklar, gebelik diyabeti) genellikle doğumdan sonra düzelirken, gebeliğin olumsuz sonuçlarını deneyimleyen kadınların sonraki 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu öne süren giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin, gebelikte hipertansif bozukluklar, annelerde doğum sonrası iskemik kalp hastalığı, felç ve kalp yetmezliği geliştirme riskini iki ila dört kat artırır ve bu risk sonraki gebeliklerde tekrarlayan olaylarla artar. Bu, bir kadının sağlığının doğum sonrası dönemde izlenmesinin önemini ve ayrıca gebelikten sonra kardiyometabolik hastalık geliştirme riski artmış kadınları daha iyi tespit etmek için sağlam bir yöntem olmasının önemini açıkça vurgular, böylece kadınlar uzun vadeli sağlıklarını iyileştirmek için gereken bakımı alabilirler (O'Connor ve ark., 2024). Bu metnin amacı, kalp hastalığı olan gebelerin artan sayısının, gebelik ve doğum sonrası dönemdeki kardiyovasküler sağlık riskleri üzerindeki etkilerini vurgulamak ve kadınların bu konuda daha fazla bilgi edinmeleri ve sağlık hizmeti alarak uzun vadeli sağlıklarını iyileştirmeleri gerektiğine dikkat çekmektir.

İnsidans ve Prevelans

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)yayınlamış olduğu Gebelik ve Kalp Hastalıkları Raporu (ROPAC) verileri 10 yıl süren çalışmalarının sonucunda 2019'da yayınlanmıştır. Annelerde kalp sağlığını inceleyen bu çalışma raporu verilerinin son istatistikleri, anne ölüm oranlarının kalp hastalığı nedeni ile olanların tüm ölüm nedenleri içinde %15'lik bir paya sahip olduğunu göstermektedir. Gebelik sürecinde kardiyovasküler değişiklikler sonucu gebelerde kardiyak hastalık oranı %0.2-0.4 arasındadır (who2019). Gelişmiş ülkelerde 12/100000 (%0,02) olmakla beraber son veriler, gebelikte kalp hastalığına bağlı ölüm oranının hem yüksek hem de düşük gelirli ülkelerde arttığını göstermektedir.

Gebelikte kalp hastalığı, konjenital kalp hastalıkları (ventriküler septal defekt, büyük damarların transpozisyonu), genetik kalp hastalıkları (hipertrofik kardiyomiyopati, uzun QT sendromu, Brugada sendromu), kronik aritmi durumları (Wolff-Parkinson-White sendromu) ve gebelikten önce veya gebelik sırasında edinilen kalp hastalıkları (romatizmal kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı, peripartum kardiyomiyopati (PPCM)) dahil olmak üzere geniş bir yelpazedeki durumları kapsar (Dawson ve ark., 2018). Bu hastaların yaşamın fiziksel, zihinsel, sosyal ve ruhsal yönleriyle ilgili ihtiyaçları incelenmeye değer bir konudur. KVH'li kadınların deneyimlemesi muhtemel en önemli yaşam olaylarından biri gebe kalmak ve anne olmaktır (Liu ve ark., 2022) KVH'li kadınlar gebelik ve doğum ile ilgili sorunlar konusunda endişe duymaktadır (Callus ve ark., 2012). KVH'li kadınlarda gebelik sırasındaki hemodinamik değişiklikleri inceleyen çalışmalar, bu kadınların kalp çıktısının hamile olmadıkları zamana kıyasla %30-50,0 daha yüksek olduğunu ve bu daha yüksek

kalp çıktısının kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına yol açabileceğini göstermiştir (Rohan ve ark., 2013). KVH'li kadınların KVH'siz akranlarıyla karşılaştırıldığında gebelik komplikasyonları yaşama ve çocuklarının KVH'lı olma olasılığı daha yüksektir (Lu ve ark.,2014). Annenin kronik hastalıkları veya gecikmiş doğumu olduğunda, çocuğun KKH riski de artacaktır. KKH hem annenin hem de bebeğin sağlığını tehdit edebilen tıbbi bir durumdur. KVH'lı kadınların hamilelik ve doğum sırasında karşılaştıkları zorluklara göre, gebelik sırasında yaşadıkları fiziksel rahatsızlık ve daha da önemlisi psikolojik stres göz ardı edilmemelidir (Liu ve ark., 2022; Callus ve ark., 2012; Chiang ve ark., 2015). Anne olma isteğinden kaynaklanan inanç güçlü bir güç olabilir ve bu güç, anne adayını koroner kalp hastalığı olmayan kadınların karşılaşmadığı çeşitli gebelik öncesi ve gebelik sonrası zorluklara karşı uzun mücadelesinde ayakta tutabilir (LaPierre ve ark., 2017). Ancak, KVH'li kadınlar, karşılaştıkları yüksek riskler açısından sağlıklarını koruyup koruyamayacaklarından emin değildirler (Liu ve ark., 2022).

Gebelikte kalp hastalığı yüksek oranda morbidite ve hastaneye yatışla ilişkilidir. Örneğin, Avrupa'daki kadınların %15'i gebelik sırasında kardiyak endikasyonlarla hastaneye yatırılmıştır (Roos-Hesselink ve ark., 2013).

Gebelikte kalp hastalığı olan yaklaşık dört kadından biri gebelik sırasında hastaneye yatırılır ve gebelikte genel olarak kalp hastalığı eklampsi, sezaryen doğum ve doğum sonrası kanama olasılığının artmasıyla ilişkilidir. Bebek için ölü doğum, erken doğum ve edinilmiş konjenital hastalık olasılığı artar (Canobbio ve ark., 2017). Avrupa Gebelik ve Kalp Hastalıkları Kaydı hem anne hem de bebek için önemli olumsuz perinatal sonuçlar bildirmiştir; en önemlisi %1'lik bir maternal ölüm oranıdır ve bu, kalp hastalığı olmayan kadınlara göre 100 kat daha fazladır (Dawson ve rak., 2018).

Kalp hastalığı olan birçok kadının istenmeyen gebelik oranlarının yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, sağlık profesyonelleri tarafından gebelik öncesi ve gebelik danışmanlığının erişilebilirliğini ve kabul edilebilirliğini ve kadınların doğum kontrolü bilgisi ve karar alma desteğindeki boşlukları yansıtabilir (Dawson ve rak., 2018). KVH'lı kadın için gebeliği planlamak özellikle zorlayıcı olabilir, çünkü hamilelikteki fiziksel değişiklikler kadının hamilelik sırasında ve sonrasında işlevselliğini etkiler.

Klinik olarak mevcut kılavuzlara rağmen (Canobbio ve ark.,2017; Regitz-Zagrosek ve ark., 2011) gebe olan veya gebe kalmayı düşünen kalp hastalığı olan kadınların sağlık hizmeti, destek ve karar alma deneyimleri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Kadınların gebeliği planlama ve geçirme deneyimlerine ilişkin içgörüler, algıları ve memnuniyetleri de dahil olmak üzere sağlık hizmetlerinin, bakımının ve bilgisinin sağlanması için kritik öneme sahiptir.

Kadınların gebe kalma konusunda bilinçli bir karar vermeleri için öncelikle KVH'nın gebelik üzerindeki etkilerini anlamaları gerekir. Bu önemli

konu hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu kadınların gebelik algısının araştırılması gerekmektedir (Kilpatrick & Purden, 2007).

Gebelikte Kalp Hastalığı

Kalp hastalığıyla karmaşık olan gebelik insidansı, olumsuz yaşam tarzı risk faktörlerinin yaygınlığının artması, gecikmiş evlilik yaşı ve buna bağlı gebelik yaşının artması, genetik koşullara ilişkin farkındalığın artması, erken teşhis ve doğuştan kalp hastalığı olan kadınların hayatta kalma oranının artması dahil olmak üzere birden fazla faktör nedeniyle artmaktadır (Prasad ve ark., 2023). Gebelik, büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için birçok hemodinamik ve fizyolojik değişikliğin hızla başlamasıyla belirlenir. Gebelikte kalp hastalığı, anne ve fetüsün hem obstetrik hem de kardiyovasküler yönetiminin karmaşık bir etkileşimini içerdiğinden kadın için zorluklara neden olabilmektedir. Kalp hastalığı olan kadınlar, gebelik sırasında kardiyovasküler sisteme yüklenen bu yükü karşılamayabilir. Anne kalp disfonksiyonu, uteroplasental akışı bozarak suboptimal fetal sonuçlara yol açabilir. Dahası, gebelik halihazırda var olan bir kardiyovasküler hastalığı şiddetlendirebilir veya daha önce tanınmayan bir hastalığı açığa çıkarabilir (Prasad ve ark., 2023).

Gebelikte kardiyak output artar. Gebelik ve doğum süreci boyunca, maternal kalp gebelikteki artan kan hacmi; uterus kasılmaları; fetal-plasental ünitenin doğumuyla inferior vena kavanın dekompresyonu; ve doğum sonrası uterus involüsyonu sonucu oluşan ön yükteki artışları tolere etmelidir. Sağlıklı kalpler bu hacim değişikliklerini iyi tolere edebilir. Azalmış kalp fonksiyonu veya ön yüke duyarlı lezyonları olan kadınlar tolere edemeyebilir. Eğer maternal miyokard ön yükteki bu değişikliklere uyum sağlamak için kontraktiliteyi artıramazsa, kalp yetmezliği ortaya çıkar ve bu durum tipik olarak bu durumda taşikardi ve hipoksemi ile kendini gösterir. Kontraktilite yoluyla atım hacmi artırılamadığında, kalp hızında bir artış kardiyak outputu artırmak için meydana gelir (Vartikar, 1989; Meng & Arendt 2021).

Gebelikte yorgunluk, nefes darlığı ve ödem gibi normal bir gebelikte görülen semptomlar kalp yetmezliği semptomlarıyla benzer olması sıklıkla göz ardı edilmektedir. ACOG Gebelik ve Kalp Hastalıkları Uygulama Bülteni bu durumun gebelikte bildirilmesinde derhal kardiyak değerlendirmeye alınması, hayati belirtiler ve fiziksel muayene bulguları ile değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (ACOG, 2019).

Kardiyak hastalıkları olan kadınlar için, gebelik öncesi ve gebelik sırasında danışmanlık ve yapılandırılmış takibin yapılması gebelik ve doğum sırasında akut kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltmak için önemlidir. Ancak, birçok kadın genellikle gebelik öncesi danışmanlık almadığı buna bağlı olarak aritmiler, aort olayları, koroner sendromlar ve kanama veya trombotik olaylar dahil olmak üzere akut olarak kardiyak komplikasyonlarda artış olduğu belirtilmektedir (Kilpatrick & Purden 2007).

Maternal ve Fetal Etkiler

Kalp sorunlarından etkilenen gebeliklerde, hastalığın doğasına, hastanın işlevsel düzeyine ve ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak maternal ve neonatal mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Kalp yetmezliği, pulmoner ödem, kardiyak şok, aritmi, tromboz ve hatta maternal ölüm, maternal morbiditenin olası nedenleridir. Kalp veya akciğerler gibi doğum kusurları da gebelik ve doğum boyunca mevcut olabilir (Agrawal ve ark., 2019).

Preterm doğum, fetal büyüme kısıtlaması, oligohidramnios ve ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve solunum sıkıntısı sendromu dahil olmak üzere perinatal sonuçlara neden olabilmektedir (Prasad ve ark., 2023).

Sağlık sisteminin etkinliğinin bir göstergesi, anne ölümlerinin sıklığıdır. Gebe kadınlar arasında kalp hastalığı oranlarının artması, özellikle düşük gelirli ülkelerde bunu anne ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri haline getirmiştir (Prasad ve ark., 2023; Paul ve ark., 2023). Gebelik öncesi danışmanlık, düzenli doğum öncesi bakım sağlama, zamanında sevklerin sağlanılması kalp hastalığı olan gebe kadınlarda feto-maternal sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır (Paul ve ark., 2023).

Gebelikte Danışmanlık

Doğum öncesi annelere ve ailelerine kalp rahatsızlıkları, anne ve bebek sonuçları üzerindeki etkisi, periyodik izleme ve farmakoterapinin önemi ve sağlık hizmetlerinin gebelik boyunca onları desteklemedeki rolü hakkında danışmanlık verilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kalp ve damar hastalıklarıyla ilgili hastaların durumunu değerlendirdiği ve riskini belirlemesinde mWHO IV sınıflandırılmasında yer alan hastalar için uygun olduğu takdirde gebeliğin sonlandırılmasını önermektedir. Ancak hasta tıbbi tavsiyeye aykırı olarak gebeliği sürdürmeyi seçerse, gebelik boyunca yakın takip ve gözetim altında olması sağlanmalıdır (Gnanaraj ve ark., 2022).

Doğum Şekli ve Yönetimi

Doğum planı ve doğum çevresi yönetimi, mWHO Sınıf I ve II olan ve önemli risk faktörleri olmayan kadınlarda genellikle spesifik kardiyovasküler öneriler veya destek gerektirmez. Ancak bazı kadınlar doğum sırasında daha yüksek risk altında olabilir ve dikkatli planlama (üçüncü trimester multidisipliner ekip toplantısı) gerektirebilir, doğumun gerçekleşeceği ideal yere karar verilebilir ve deneyimli bir anesteziyoloji ekibinin erken katılımı sağlanabilir. Hemodinamik instabilite riskinin çok yüksek olduğu seçilmiş vakalarda doğum için en uygun yer, cerrahi müdahale veya kardiyak mekanik dolaşım desteği dahil olmak üzere kurtarma önlemlerinin hızla uygulanabileceği yüksek yoğunluklu kardiyak ortam olabilir. Doğum ve ilişkili uterus kasılmaları, ağrı ve anksiyete, kalp atış hızında, sistolik kan basıncında ve kalp debisinde artışlara neden olur ve bunlar kadınlar doğumun ilk evresinde ilerledikçe daha da artar (Davis ve ark., (2021).

Sezaryen doğum genellikle kardiyovasküler hastalığı olan hamile kadınlara koruma sağlamaz ve genellikle enfeksiyon ve kanama riskinin artmasıyla ilişkilendirilir; ancak zamanlama, bakım koordinasyonu ve antikoagülasyon rejiminin yönetimi açısından faydalar sağlayabilir. Yüksek riskli aortopatileri ve aort dilatasyonu, semptomatik kalp yetmezliği (şiddetli sol/sistemik ventriküler disfonksiyon), semptomatik aort stenozu, hemodinamik instabilite ile refrakter aritmi veya pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan kadınlar sezaryenle sunulan daha hızlı doğumdan faydalanabilir ancak bu kadınların çoğu uygun ortamda vajinal doğumla da güvenli bir şekilde doğum yapabilir. Sezaryen doğum, doğum sırasında gelen tamamen antikoagülanlı kadınlara, öncelikle vajinal doğum sırasında fetal kanama endişeleri nedeniyle önerilir (Egidy Assenza ve ark., 2021).

Kalp hastalığı olan kadınlarda doğum sırasında maternal monitorizasyon genellikle sürekli elektrokardiyogram (EKG) monitorizasyonu, oksijen satürasyon kontrolü ve non-invaziv kan basıncı ölçümünden oluşur. İnvaziv arteriyel basınç monitorizasyonu veya santral venöz kateterizasyon nadiren endikedir ve üçüncü trimester sırasında multidisipliner bir ortamda, kişiye özel bir doğum planı formüle edilirken vaka bazında tartışılır (Egidy Assenza ve ark., 2021).

Doğum sonu Bakım ve Yönetimi

Doğum sonu izlem kadının kardiyovasküler hastalık durumuna ve doğum sürecine bağlıdır. Doğum sonrası kardiyovasküler bakım kalp yetmezliğinde diürez titrasyonu, aritmiler için izleme ve doğum sonrası preeklampsi olgularını izlemeyi içermektedir. Pulmoner hipertansiyonu veya azalmış ventriküler fonksiyonu olan kadınlar genellikle gebelik öncesi hacim durumuna geri dönmeyi kolaylaştırmak için diüretik ilaçlara ek olarak inotropik ilaçların akut kullanımından faydalanır. Ayrıca doğum sonrası kanama veya doğum sonrası preeklampsi için izleme yapmak ve tipik emzirme desteği ve yenidoğan bakımı eğitimine izin vermek de kritik öneme sahiptir (Meng & Arendt 2021). O'connor ve ark.2024 ''Doğum sonrası kontrollere ilişkin katılımcı beklentileri ile gerçeklik arasındaki ilişki' 'sini incelediği nitel çalışmasında, bu ilişkiyi beş ana temada gerçekleştirmiş. Bunlar finansal önceliklere odaklanan sınırlı klinik kaynaklar, anne sağlığına düşük öncelik, bilgi eksikliği, etkisiz sistemler ve süreçler son olarak yeni anne sendromu olarak temalandırılmış. Finansal öncelik teması altında doğum sonrası, personel eksikliği ve ayrıntılı değerlendirmenin olmaması, anne sağlığına düşük öncelik ''iyi görünüyorsun" Çocuk sahibi olmaları nedeniyle bunalım ve moral bozukluğu durumunda her şeyi bilme ve yapabilmeleri şeklinde beklentilerin olduğu, bilgi eksikliği teması altında hangi soruları soracaklarını bilmeme, beslenme, uyku ve ruh sağlığı konusunda bilgi alamama, etkisiz sistemler ve süreçler teması altında taburculuk konusunda sadece taburculuk esnasında eğitim verildiği ve anne bunu daha sonra gündeme getirmezse unutulduğu, son olarak yeni anne send-

romu alt temasında ise kadının ağrı çektiğinde ve ruh sağlığı kötü olduğunda zihinsel olarak dolu olduğu ve randevu almak ve randevu bulmak için çok yorgun olduklarını annenin 6 ayda bir kontrol ihtiyacının olması fakat bebeğin ağlama durumu bu nedenlerle kadınların kontrole gidemediklerini ifade etmişler. Doğum sonrası bakımın çok zayıf olduğunu preeklampsi tanısı almış kadınlara doğum sonu kan basıncı, idrar kontrolü vb. yapılmadığını bu sebeple sistemlerin işlemediğini belirtmişler (O'connor ve ark., 2024).

Kalp Hastalığı olan Gebeliklerde Ebe/Hemşirenin Rolü

Anne ölümü incelemeleri ve denetimleri, gebelik sırasında kalp hastalığına bağlı ölümlerin büyük bir oranının (%30-68) gebelik sırasında sağlık hizmetlerindeki iyileştirmelerle önlenebileceğini göstermektedir. Gecikmiş ve yanlış tanı, yetersiz ve uygunsuz tedavi, yüksek riskli belirteçlerin geç tanınması ve uygun uzmanlara zamanında sevk edilememesi, iyileştirilmesi gereken endişe alanları olarak vurgulanmıştır (Justin Paul ve ark., 2023).

Ebe/Hemşireler, kadınlara gebelikle ilişkili komplikasyonlar ile uzun vadeli KVH riski arasındaki bağlantı hakkında eğitim ve kalp sağlığına uygun beslenme, yaşam tarzı ve kardiyovasküler risk faktörü yönetimi hakkında bilgi ve danışmanlık vermelidir. Kadınlara geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, kalp sağlığına uygun beslenme, fiziksel aktiviteyi sürdürme ve uzun vadeli kilo kontrol stratejileri benimseme konusunda bilgi vermelidirler. Doğum sonrası dönemde birinci basamakta görev alan Ebe/hemşireler hem anne hem de bebeği kısa vadeli komplikasyonlar yaşamadıklarından emin olmak için sık sık değerlendirmelidir.

İngiltere'deki Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü, doğum sonrası değerlendirmelerin üç aşamalı bir süreçle yapılmasını önermektedir. İlk aşamada, anne ve bebeğin değerlendirilmesi, doğum yerinden (veya evde doğumdan) bakımın transferinin ardından 24 saat içinde (maksimum 36 saat) bir ebe tarafından gerçekleştirilir ve bu değerlendirme, beşinci ve onuncu günlerde tekrarlanır. İkinci aşama, sağlık ziyaretçisi tarafından yapılan değerlendirmeyi içerir ve bu, ebelik ekibinden bakımın transferinden yaklaşık yedi ila on dört gün sonra yapılır. Üçüncü aşama ise, doğumdan altı ila sekiz hafta sonra bir pratisyen hekim tarafından gerçekleştirilen doğum sonrası değerlendirmedir. Bu kontrollerin zamanlaması, anne ve bebek için acil komplikasyonları belirlemek ve annenin fiziksel ve ruhsal sağlığını değerlendirmek amacıyla belirlenmiştir. Erken kardiyovasküler hastalıkların %75'i erken risk faktörü değişikliği ile önlenebilirken, doğum sonrası belirtiler (veya uyarı işaretleri) genellikle ihmal edilmekte veya gebelikle ilişkili adaptasyonlarla karıştırılmaktadır. Ayrıca, doğum sonrası kan basıncı değerlendirmesi çoğu zaman yetersiz izlenmekte ve tedavi edilmesi gereken durumlar sıklıkla gözden kaçmaktadır (O'Connor ve ark., 2024).

Kalp Hastalığı olan Gebelik ve Doğum sonu Dönemde Ebe/Hemşirelik Bakım Planı

Gebelikte, doğum ve doğum sonu dönemde kalp hastalığı olan bir kadına yönelik ebe/hemşirelik bakımı, dikkatli bir şekilde planlanmalı ve her aşamada anne ve bebek sağlığına özen gösterilmelidir. Kalp hastalığı, gebelik, doğum ve doğum sonunda potansiyel olarak ciddi komplikasyonlara yol açabilir, bu nedenle ebe/hemşirelik bakımı, genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve kardiyolog, kadın doğum uzmanı ve ebe/hemşireden oluşan sağlık profesyonellerinin iş birliğiyle yapılır. İşte bu tür bir hastaya yönelik temel bakım önerileri:

Azalmış Kardiyak Output/Riski Hemşirelik Tanısı: Vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla sol ventrikül tarafından pompalanan kan miktarının yetersiz olduğu bir durumu ifade etmektedir (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, bireyin yeterli sol ventrikül debisine sahip olmasını sağlamaktır.

Doku Perfüzyonunda Bozulma Hemşirelik Tanısı: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalmaya bağlı olarak dokulara sağlanan oksijen miktarının yetersizleşmesi ile tanımlanır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımındaki temel hedef, dokular ve organlar için yeterli oksijen perfüzyonunun sağlanmasıdır.

Gaz Alışverişinde Bozulma Hemşirelik Tanısı: Akciğer dokularında oksijen ve karbondioksit değişiminin etkilenmesi olarak tanımlanır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, bireyin dispnesi olmadan etkin ve yeterli bir solunum fonksiyonunun sürdürülmesidir.

Elektrolit Dengesinde Bozulma Riski Hemşirelik Tanısı: Elektrolit düzeylerindeki değişim riski, diüretik kullanımı ve sıvı retansiyonu gibi faktörler nedeniyle ortaya çıkabilecek bir durum olarak tanımlanır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, elektrolit dengesinin sağlanması ve sürdürülebilmesidir.

Aktivite İntoleransı Hemşirelik Tanısı: Kişinin günlük aktiviteleri yerine getirebilmek için gerekli fizyolojik veya psikolojik enerjiye sahip olmaması durumu olarak tanımlanır. PPKM tanısı olan bireylerde, azalmış kalp fonksiyonunun bir sonucu olarak, istirahat halindeyken veya efor sırasında nefes darlığı, yorgunluk ve ortopne tipik semptomlardır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, bireyin günlük yaşam aktivitelerini yorgunluk ve dispne olmaksızın gerçekleştirmesini sağlamaktır.

Kanama Riski Hemşirelik Tanısı: Kanama riski, antikoagülan ilaç kullanımı gibi faktörlerin etkisiyle gelişebilecek bir durum olarak tanımlanır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, kanama ile ilgili belirti ve bulguların gözlemlenmemesini sağlamaktır.

Ebeveynlikte Yetersizlik/Riski Hemşirelik Tanısı: Hastalık süreci sırasında, yenidoğan bebek ve/veya diğer çocuklardan ayrı kalma durumuyla ilişkili olarak ortaya çıkabilecek bir durumu tanımlar (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, bireyin yenidoğanı ile bağ kurmasını kolaylaştıracak bir ortamın sürdürülmesi ve diğer çocukları için aile üyelerinden destek alınması için uygun bir ortamın oluşturulmasıdır.

Uyku Örüntüsünde Bozulma/Riski Hemşirelik Tanısı: Hastanede kalma, anksiyete, dispne, ağrı gibi faktörlerle ilişkili olarak uyku miktarı ve kalitesindeki bozulma durumu olarak tanımlanır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, bireyin sirkadyen ritme uygun bir uyku düzenini sürdürmesini sağlamaktır.

Beden Gereksiniminden Az Beslenme Hemşirelik Tanısı: Oral alımın kısıtlanması, iştahsızlık, ilaç yan etkileri gibi nedenlere bağlı olarak, bireyin metabolik gereksinimlerini karşılamak için gerekli kalori alımının yetersiz olması durumu olarak tanımlanır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, bireyin metabolik gereksinimlerine ve aktivitesine uygun şekilde beslenmesini sağlamaktır.

Deri Bütünlüğünde Bozulma Riski Hemşirelik Tanısı: Ödem, hareketsizlik, yatağa bağımlılık gibi faktörlerle ilişkili olarak deri bütünlüğünün tehdit altında olması durumu olarak tanımlanır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, deri bütünlüğünün korunmasını sağlamaktır.

Konstipasyon Riski Hemşirelik Tanısı: Yatağa bağımlılık, beslenmede değişiklik gibi nedenlerle bağırsak peristaltizminde azalma riski oluşturabilecek bir durum olarak tanımlanır (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, bireyin normal sıklıkta ve kıvamda defekasyon yapmasını sağlamak ve rahatsızlık hissetmeden bağırsak alışkanlıklarının devamını temin etmektir.

Anksiyete Hemşirelik Tanısı: Bireyde hastalığa bağlı olarak yoğun korku, panik ve bilinmezlik duygularının ortaya çıkması ile karakterize bir durumdur (Carpenito-Moyet 2010; Wilkinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, anksiyetenin bakım ve tedavi sürecini olumsuz etkilemesini önlemektir.

Cinsel Örüntülerde Değişim Hemşirelik Tanısı: Hastalık süreci nedeniyle bireyde oluşan sınırlamalar, akut semptomlar, korku veya anksiyete gibi faktörlerle ilişkili olarak ortaya çıkan bir durumdur (Carpenito-Moyet 2010; Wil-

kinson & Barcus 2016). Hemşirelik bakımının amacı, bireyin cinsel aktiviteye ve partneriyle doyuma geri dönme isteğini ifade etmesinin desteklenmesidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebelik sırasında kardiyovasküler hastalıklar hem anne hem de fetus için ciddi riskler taşıyan karmaşık bir sağlık problemidir. Gebelikte artan kardiyovasküler yük, önceden var olan veya gebelik sırasında ortaya çıkan kalp hastalıklarını şiddetlendirebilir. Bu durum, gebelikte kalp hastalığı olan kadınlarda mortalite ve morbidite oranlarının artmasına neden olabilir.

Kadınların üreme sağlığı ile kardiyovasküler sağlıkları arasındaki etkileşim, yalnızca anne sağlığını değil, aynı zamanda doğum sonuçlarını ve bebek sağlığını da etkilemektedir. Bu nedenle, erken tanı, düzenli gebelik öncesi ve doğum öncesi bakım, multidisipliner bir yaklaşım ile bireyselleştirilmiş yönetim protokolleri, bu kadınların uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştirmede kilit rol oynamaktadır. Ayrıca, kadınlarda kardiyovasküler sağlık farkındalığını artırmak, cinsiyete özgü risk faktörlerini tanımlamak ve bu faktörlerin etkilerini azaltmaya yönelik toplum sağlığı programları oluşturmak gereklidir.

Sağlık çalışanlarının, kalp hastalığı olan gebe kadınlar için uygun ve zamanında sağlık hizmeti sunumu, bu kadınların ve bebeklerinin yaşam kalitesini artırabilir ve uzun vadede anne ölümlerini azaltabilir. Bu bağlamda, özellikle düşük gelirli ülkelerde bu konuda etkili politika ve programların geliştirilmesi önem arz etmektedir. Kadınların gebelik planlama ve yönetiminde bilinçli kararlar alabilmesi için sağlık hizmetlerinin erişilebilirliği artırılmalı ve bireysel ihtiyaçlara yönelik destek sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

Agrawal S, Agrawal A, Bhandari M, Siddiqui SS, Koonwar S. 2019. Critical analysis of all pregnancies with heart disease, misses and near misses over 1-year period along with expert group so as to optimize outcome and improve patient care – Need-based analysis. Heart India. 2019;7:55–62. [Google Scholar]

American College of Obstetricians & Gynecologists. (2019) ACOG Practice Bulletin No. 212 Summary: Pregnancy and Heart Disease. Obstet Gynecol 2019; 133: 1067–1072 [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]

Carpenito-Moyet, L.J. (2010) Handbook of Nursing Diagnosis. 13th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.

Callus E, Quadri E, Compare A, Tovo A, Giamberti AM. (2013). Chessa Life experiences and coping strategies in adults with congenital heart disease Pediatr Med e Chir, 35 (5) pp. 231-240E.

Chiang YT, Chen CW, Su WJ ve ark (2015).Between invisible defects and visible impact: the life experiences of adolescents and young adults with congenital heart disease J Adv Nurs, 71 (3), pp. 599-608, 10.1111/jan.12546

Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. (2017. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the american heart association. Circulation;135:e50–e87. 10.1161/CIR.0000000000000458

Dawson AJ, Krastev Y, Parsonage WA, Peek M, Lust K, Sullivan EA. (2018).Experiences of women with cardiac disease in pregnancy: a systematic review and metasynthesis. BMJ Open. Sep 28;8(9):e022755. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022755.

Davis MB, Arendt K, Bello NA ve ark., (2021).American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee and the Cardio-Obstetrics Work Group. Team-Based Care of Women With Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 1/5. J Am Coll Cardiol. Apr 13;77(14):1763-1777. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.033. PMID: 33832604; PMCID: PMC8238394.

Egidy Assenza G, Dimopoulos K, Budts W ve ark. (2021). Management of acute cardiovascular complications in pregnancy. Eur Heart J. Nov 1;42(41):4224-4240. doi: 10.1093/eurheartj/ehab546. PMID: 34405872.

Gnanaraj JP, Princy SA, Sliwa-Hahnle K ve ark.(2022). investigators. Tamil Nadu Pregnancy and Heart Disease Registry (TNPHDR): design and methodology. BMC Pregnancy Childbirth. Jan 29;22(1):80. doi: 10.1186/s12884-021-04305-3. PMID: 35093002; PMCID: PMC8801092.

Justin Paul G, Anne Princy S, Anju S. (2023). investigators. Pregnancy outcomes in women with heart disease: the Madras Medical College Pregnancy And Cardiac (M-PAC) Registry from India. Eur Heart J. May 1;44(17):1530-1540. doi: 10.1093/eurheartj/ehad003. PMID: 37395726.

Kim HC. (2021). Epidemiology of cardiovascular disease and its risk factors in Korea. Glob Health Med. Jun 30;3(3):134-141. doi: 10.35772/ghm.2021.01008. PMID: 34250288; PMCID: PMC8239378.

Kilpatrick K, Purden M. (2007)Using reflective nursing practice to improve care of women with congenital heart disease considering pregnancy. MCN Am J Matern Child Nurs. May-Jun;32(3):140-7; quiz 148-9. doi: 10.1097/01.NMC.0000269561.97239.d8.

LaPierre TA, Zimmerman MK, Hall JP.(2017) Paying the price to get there": motherhood and the dynamics of pregnancy deliberations among women with disabilities Disabil Health J, 10 (3), pp. 419-425, 10.1016/j.dhjo.2017.02.011

Lu CW, Shih JC, Chen SY ark. (2015). Comparison of 3 risk estimation methods for predicting cardiac outcomes in pregnant women with congenital heart disease Circ J, 79 (7) pp. 1609-1617, 10.1253/circj.CJ-14-1368

Liu YT, Lu CW, Mu PF, Shu YM, Chen CW. (2022). The Lived Experience of First-time Mothers with Congenital Heart Disease. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci),Aug;16(3):140-148. doi: 10.1016/j.anr.2022.05.003.

Meng ML, Arendt KW. (2021) Obstetric Anesthesia and Heart Disease: Practical Clinical Considerations. Anesthesiology. Jul 1;135(1):164-183. doi: 10.1097/ALN.0000000000003833. PMID: 34046669; PMCID: PMC8613767.

O'Connor S, Tilston G, Jones O ve ark. (2024). Acceptability of data linkage to identify women at risk of postnatal complication for the development of digital risk prediction tools and interventions to better optimise postnatal care, a qualitative descriptive study design. BMC Med. Jul 2;22(1):276. doi: 10.1186/s12916-024-03489-7. PMID: 38956666; PMCID: PMC11220952.

Paul GJ, Princy SA, Anju S ve ark., (2023). Pregnancy outcomes in women with heart disease: The Madras medical college pregnancy and cardiac (M-PAC) registry from India. Eur Heart J.;44:1530–40. doi: 10.1093/eurheartj/ehad003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Parsonage WA, Zentner D, Lust K, Kane SC, Sullivan EA. (2021). Heart Disease and Pregnancy: The Need for a Twenty-First Century Approach to Care…. Heart Lung Circ. Jan;30(1):45-51. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.021.

Prasad D, Prasad RV, Choudhary MK, Kumari K. (2023) Cardiovascular disease in pregnancy and its outcome: A prospective study. J Family Med Prim Care. Nov;12(11):2714-2720. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_507_23. Epub 2023 Nov 21. PMID: 38186795; PMCID: PMC10771193.

Pant A, Mukherjee S, Watts M ve ark. (2024). Impact of a Women's Heart Clinic on Cardiovascular Disease Risk Awareness in Women with Past Pregnancy Complications: A Prospective Cohort Study. Heart Lung Circ. Dec 9:S1443-9506(24)01799-2. doi: 10.1016/j.hlc.2024.07.017. Epub ahead of print. PMID: 39658435.

Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M ve ark.(2019)Kardiyovasküler hastalığı olan kadınlarda gebelik sonuçları: ESC Gebelik ve Kalp Hastalığı Kaydı'nda (ROPAC)

10 yıl boyunca gelişen eğilimler. Eur Heart J; 40: 3848–3855

Rohan DS, Mathew S, K.S. (2015). Candice Pregnancy in women with congenital heart disease.Obstet Med, 8 (1) pp. 18-25, 10.1177/1753495X14568055

Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, ve ark. (2013).Yapısal veya iskemik kalp hastalığı olan hastalarda gebelik sonuçları: Avrupa Kardiyoloji Derneği kayıtlarının sonuçları. Eur Heart J;34:657–65. 10.1093/eurheartj/ehs270

Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, ve ark. (2011). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal; 32:3147–97.

Selen, F. (2024). Peripartum Kardiyomiyopati Tanısında Hemşirelik Bakımı. Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi, 7(3), 258-264.

Vartikar JV, Johnson MD, Datta S. (1989): Precordial Doppler monitoring and pulse oximetry during cesarean delivery: detection of venous air embolism. Reg Anesth 1989; 14: 145–8 [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

World Health Organization. (2019b). Maternal mortality.https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality

Wilkinson, J. M., Barcus, L. (2016). Pearson nursing diagnosis handbook. 11thed., Pearson, United States.

BÖLÜM 33

ALLİSİNİN FARMAKOLOJİK VE TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ

Nisa Deveci[1]

Neşe Başak Türkmen[2]

1 İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Malatya/Türkiye
2 Doç.Dr.Neşe Başak Türkmen ORCID ID:0000-0001-5566-8321

1.GİRİŞ

Yüksek etkinlikleri ve düşük yan etkileri nedeniyle, doğal ürünler son zamanlarda çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak ilaç üreticileri için dikkat çekici hale gelmiştir (1). Bu nedenle, daha önce geleneksel tıpta kullanılan farklı bitki türlerinden elde edilen bitkisel ekstraktlar ve farmakolojik olarak aktif moleküller üzerine çalışmalara ilgi duyulmaktadır. Birçok bitki türünün glikozitler, alkaloidler, saponinler, steroidler, flavonoidler, tanenler ve terpenoidler gibi fitokonstitüentleri nedeniyle farmakolojik özellikler gösterdiği bildirilmiştir (2). Dünya nüfusunun büyük bir kısmı birincil sağlık hizmetlerinin temel kaynağı olarak geleneksel ilaçlara yönelmektedir. Tıbbi bitki özleri ve bileşenleri ayrıca virüsidal, antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antienflamatuar, analjezik, sedatif, spazmolitik ve lokal anestezik aktiviteler gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir (3).

Sarımsak (*Allium sativum L.*), Alliaceae familyasının bir üyesidir ve dünya çapında yaygın olarak yetiştirilen, soğandan sonra en yaygın kullanılan ikinci Allium türüdür. Baharat, katkı maddesi ve tıbbi bitki olarak antik çağlardan beri insanlar tarafından tercih edilmiştir. Sarımsağın potansiyel hastalıklarla savaştığına ve mevcut sağlığı korumak için bağışıklık sistemini güçlendirdiğine inanılmıştır. Yapılan çalışmalar da sarımsağın kalp, mide, dolaşım sistemi ve akciğerleri desteklediğini, güçlendirdiğini göstermiştir. Sarımsak böylece terapötik etkili bir doğal ajan haline gelmiştir (4). Sarımsağın temel farmakolojik etkileri organosülfür bileşiklerine atfedilmektedir. Bunların arasında en bol olanı ve en güçlü aktif biyolojik özelliklere sahip olanı allisindir. Sarımsaktaki allisin varlığı ve biyolojik özellikleri ilk olarak 1944'te Chester John Cavallito ve John Hays Bailey tarafından rapor edilmiş ve bundan sonra "sarımsağın kalbi" olarak adlandırılan bölge üzerinde onlarca yıllık kapsamlı araştırmalar başlamıştır (5). Allisin, kardiyoprotektif, nöroprotektif, nefroprotektif, antioksidan, antibakteriyel, antienflamatuar ve antikanser gibi sağlığı iyileştiren birçok özelliğe sahiptir. Bu geniş etki spektrumu, reaktif doğasından ve farklı moleküler hedeflerle etkileşime girme yeteneğinden kaynaklanmaktadır (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Allium sativum L.* Tanımı

Allium sativum L. (Sarımsak), farklı lifler içeren soğanları bölünmüş ve beyazımsı bir kabukla çevrelenmiş çok yıllık bir bitkidir. Antik çağlardan beri geleneksel tıp alanında kullanılır. Dünyanın dört bir yanında, farklı kültürlerde sarımsağın tıbbi kullanımlarından faydalanılmıştır. Güçlü, keskin bir koku ile karakterize edilir. Genellikle 50 cm yüksekliğinde bir gövdeye, yaklaşık 2-3 cm genişliğinde yapraklara sahiptir (7).

Allium sativum L. (Sarımsak), adını güçlü ve doğanın insana lütfu anlamına gelen Keltçe 'hepsi' kelimesinden alır. Alliaceae familyasına aittir. Son 5000 yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde şifalı bitki olarak kullanılmıştır (8). Sarımsağın ilaç olarak kaydedilmiş en eski kullanımı yaklaşık M.Ö. 1550 yılında tarihlenen bir Mısır tıbbi papirüsü olan Codex Ebers'te yazılı tedavi formülleridir. Bu papirüste sarımsağın tümörlere, solucanlara ve kalp sorunlarına karşı etkili bir ilaç olduğundan bahsedilmektedir (9).

Hindistan'da sarımsak uzun süredir otitis eksterna tedavisinde, ayrıca yara ve ülserlerin yıkanmasında antiseptik bir losyon olarak kullanılmıştır. 18. yüzyılda Marsilya'da yaşanan korkunç bir veba salgını sırasında 'vinaigre des quatre voleurs' adı verilen ve sarımsaktan oluşan bir antibiyotik karışımı kullanılmıştır (8). Albert Schweitzer sarımsağı Afrika'da amipli dizanteri tedavisinde kullanmıştır. Sarımsak, her iki dünya savaşı sırasında da kangrenin önlenmesinde antiseptik olarak kullanılmıştır (9,10).

2.2. ***Allium sativum L.*** 'nin Kimyasal Bileşenleri

Sarımsak, yaklaşık %65 su, %28 karbonhidrat, %2,3 organosülfür bileşikleri, %2 protein, %1,2 serbest amino asit ve %1,5 lif içerir (11). Organosülfür bileşikleri, saponinler, fenolik bileşikler ve polisakkaritler dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif bileşiklere sahiptir (12). Sarımsağın ana aktif bileşenleri ajoenler (E-ajoen, Z-ajoen), tiyosülfinatlar (allisin), vinilditiinler, sülfitler (dialil disülfür (DADS), dialil trisülfür (DATS)) gibi organosülfür bileşikleridir. Temel sistein sülfoksit bileşeni olan Alliin, sarımsağın kesilmesi ve parankimin parçalanması sonrasında allinaz enzimi tarafından allisine dönüştürülür. S-propil-sistein-sülfoksit (PCSO), allisin ve S-metil sistein-sülfoksit (MCSO), taze öğütülmüş sarımsak homojenatlarına aromatik kokusunu veren molekülleridir (13,14).

Uçucu bileşenlerinin yanı sıra sarımsak aynı zamanda vitaminler (özellikle B kompleksi vitaminleri ve C vitamini), antioksidanlar, flavonoidler ve mineraller (özellikle P, K ve Se) açısından da zengindir (15). Sarımsak, flavonoidler, saponinler ve sapogeninler, fenolik bileşikler, nitrojen oksitler, amidler ve proteinler gibi önemli tıbbi ve tedavi edici özelliklere sahip uçucu olmayan bitkisel besinlerin de kaynağı olarak kabul edilir (16).

Sarımsak formülasyonları, alliinden türetilen N-asetilsistein (NAC), S-alil-sistein (SAC) ve S-alil-merkapto sistein (SAMC) gibi çeşitli organosülfür bileşiklerinden oluşur. SAC antioksidan, anti-inflamatuar, antiapoptotik ve sinyalleme kapasitelerine sahiptir, SAMC ise kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyerek bir antikanser aktivite göstermektedir (13).

2.3.***Allium sativum L.*** 'nin Farmakolojik Aktiviteleri

Allium sativum L. (Sarımsak) antiseptik, antimikrobiyal, antifungal ve ekspektoran gibi farmakolojik aktiviteleri ile yaygın olarak bilinir. Bu

aktivitelerinden çoğunlukla bronşit ve astım gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisinde yararlanılır (17). Sarımsağın farmakolojik aktiviteleri, steroidler, flavonoidler, glikozitler, saponinler, tanenler, alkaloidler ve terpenoidler (örneğin seskiterpenler, monoterpenler ve diterpenler) gibi fitobileşenlerinden elde edilmiştir. Çeşitli klinik araştırmalar ve epidemiyolojik veriler, Allium türlerinin ve bunların fitobileşenlerinin yaşlanma karşıtı, kanser önleyici ve antibakteriyel özelliklerinin yanı sıra diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltma ve enfeksiyonlarla savaşmak için bağışıklık sistemini uyarma yeteneğine sahip olduğunu değerlendirmiştir (18).

Sarımsak dizanteri, kolik, karaciğer hastalıkları, tüberküloz, şişkinlik, yüz felci, yüksek tansiyon tedavisinde de kullanılır. Bitkide bulunan kükürt bileşiklerinden olan ajoen ve allisin, bakterilerde biyofilm oluşumunu engeller ve böylece bakterinin ana direnç faktörünü ortadan kaldırır. Büyüme fazının durdurulması ve DNA transkripsiyonunun inhibisyonu yoluyla da bu bileşikler antikanser aktiviteleri sergiler (19).

Yıllandırılmış sarımsaktan elde edilen yıllandırılmış sarımsak ekstraktı preparatı, bağışıklık sistemini güçlendirme, koruma sağlama, kalp rahatsızlıklarını önleme ve kanseri tedavi etme gücü nedeniyle bitkisel tıpta kullanılmaktadır (20).

2.4. Allisin Tanımı

Sarımsağın tipik kokusundan sorumlu, sülfür içeren biyoaktif bir bileşik olan allisin 1944 yılında keşfedilmiş, kimyasal yapısı ve bakteriyel proliferasyona karşı etki mekanizması incelenmiştir (21). Allisin, Allium türlerinde bulunan kükürt içeren uçucu bir bileşiktir. Toplam tiyosülfinatların %70'ini (w/w) oluşturur (taze kütle olarak yaklaşık %0,4). Bir diş taze sarımsakta yaklaşık 4-5 mg allisin bulunur (5).

Hidrofobik yapısı nedeniyle hücre zarlarından hızla geçerek hücresel bölmelere ulaşabilir (22). Allisinin in vitro koşullar altında hücre ortamında kısa sürede kaybolduğu görülmüştür (23). Oldukça reaktiftir ve sülfhidril grubu içeren biyolojik bileşiklere kolaylıkla bağlanır (22). Ayrıca bir pro-oksidan olarak görev yapabilir ve glutatyon ve sistin içeren tiyol bileşiklerini hızla oksitleyebilir (24,25).

2.5. Allisin Elde Yöntemleri

Allisin, alliinin bitki dokusunda alliinaz enzimi etkisi altında dönüştürülmesiyle üretilir. Oda sıcaklığında, allil sülfenik asit çok kararsız ve çok reaktif bir moleküldür. Allisin iki molekül allil sülfenik asitten suyun uzaklaştırılmasıyla oluşur (26,27).

Üretilen allisin kararsızdır ve hızla dialil disülfür, dialil trisülfür (DAT) ve dialil tetrasülfür gibi diğer kükürt içeren bileşiklere hidrolize olur. Dialil

trisülfit, sarımsakta bulunan organik kükürt bileşikleri arasında en yüksek bolluğa (%45) sahiptir ve potansiyel tıbbi işlevlere sahiptir (28).

Yüksek kararsızlığı ve uçuculuğu nedeniyle, saf allisin elde etmek zordur ve son yıllarda önemli ölçüde allisin sentezine ilgi duyulmaktadır. Allisin sentezi için kullanılan prosedürlerin çoğu, alil disülfitin asit ortamda hidrojen peroksit ile oksidasyonunu, alil disülfidin kloroform içinde m-kloroperbenzoik asit ile oksidasyonunu veya allil disülfidin diklorometan çözeltisinin amonyum-bütil-sülfat içinde magnezyum monoperoksihidrat ile muamelesini içerir (26).

2.6. Allisin ve Farmakolojik Kullanımı

Allisinin geniş bir farmakolojik özellik yelpazesi bulunmaktadır. Farmakolojik aktiviteleri arasında anti-inflamatuar, immünomodülatör, antibiyotik, antifungal, antiparazitik, antioksidan, nefroprotektif, nöroprotektif, kardiyoprotektif ve anti-tümör aktiviteleri yer almaktadır (29).

2.6.1. Allisinin Antikanser Etkisi

Kanser, kontrolsüz hücre bölünmesi ve anormal hücrelerin çevre dokulara yayılması ile karakterize karmaşık bir hastalığı temsil eder. Bir dizi düzensiz sinyal yolu bu hastalığın başlaması, teşviki ve ilerlemesinde rol oynar (30). Mevcut antikanser ilaçların %60'ından fazlası bir şekilde doğal kaynaklardan elde edilmiştir. Beslenme sağlamanın yanı sıra, birçok doğal bileşen sağlığın sürdürülmesine yardımcı olur ve bu nedenle kanser de dahil olmak üzere birçok hastalık riskini azaltır. Fitokimyasallar kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptoz, anjiyogenez, invazyon, migrasyon ve metastaz dahil olmak üzere çeşitli yolların düzenlenmesi yoluyla kanser başlangıcını, ilerlemesini ve ilerlemesini etkileyerek antikarsinojenik özellikler göstermiştir (31).

Laboratuvar çalışmaları sarımsak bileşiklerinin DNA'yı onarmaya yardımcı olduğunu, kanser hücresi büyümesini geciktirdiğini ve iltihaplanmayı azalttığını göstermiştir (32). Sarımsağın çeşitli sülfür içeren bileşikleri ve diğer fitokonstitüentleri ekstrakte edilmiş, saflaştırılmış ve antikanser özellikleri için kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (33).

1960 yılında tümör hücrelerinin bir allisin solüsyonuna inkübe edildiğinde öldürüldüğü bildirilmiştir (34). Allisinin, bağışıklık fonksiyonunu artırarak ve tümör damarlarının oluşumunu önleyerek kolorektal kanser metastazını ve kanser hücresinin apoptozunu artırmak için hayatta kalan gen ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir (35).

Çalışmalar, asitlerin in vitro allisin ile kültürlenmesinden sonra tümör hücrelerinin farelere intraperitoneal enjeksiyonu sonucu tümör büyümesinin inhibe edilebileceğini göstermiştir. Allisin, kanser hücrelerini apoptotik cisimcikler ve DNA merdivenleri oluşturması için uyarabilir. Ayrıca, allisinin

kültürlenmiş insan hücrelerinde redoks değişimlerini indükleyebildiği ve bunun da mitokondriyal apoptotik yolun aktivasyonuyla sonuçlandığı bulunmuştur (36).

Alisinin antikanser aktivitesi bir dizi hücresel mekanizmayı içerir. Hücrelerin redoks durumunu değiştirerek hücre ölümüne neden olabilir (37). Örneğin, allisin redoks savunmalarının tükenmesine neden olur ve sonuç olarak apoptoz tetiklenir. Veya allisin tedavisi çeşitli biyomoleküllerdeki (yani sistein, glutatyon, proteinler ve peptitler) -SH gruplarını oksitleyerek hücre içi redoks durumunu değiştirebilir. Ortaya çıkan glutatyon tükenmesi hücre ölümüne ve genel bir anti-proliferatif aktiviteye yol açar (5).

Allisin, p53 yolağının modülasyonuyla meme kanseri hücrelerinde hücre döngüsünün durmasını ve apoptozu teşvik edebilir (38). Endotelin, IL-8 (interlökin 8), TNF-α (tümör nekroz faktörü α) gibi 'ağrıya aracılık eden moleküller' üzerindeki inhibitör etkisi ile allisin ağız kanseri patolojisini azaltabilir (39).

Telomeraz, telomerlerin uzunluğunu korumak için guanin bakımından zengin tekrarların eklenmesinden sorumlu bir enzimdir. Telomeraz aktivitesi somatik insan hücrelerinde 50-70 hücre bölünmesinden sonra ortadan kalkar ve daha fazla hücresel çoğalmayı engeller (40). Allisin, telomeraz aktivitesini doza bağlı bir şekilde inhibe eder ve ardından kanser hücrelerindeki proliferasyonu engellemiş olur (41).

2.6.2. Allisinin Antioksidan Etkisi

Doğal ürünler, minimum yan etkileri nedeniyle oksidatif strese karşı koruyucu terapötik ajanlar olarak kabul edilmektedir (42). Düzenli sarımsak alımının dahili antioksidan aktiviteleri desteklediği, endojen antioksidan sentezini artırarak veya reaktif oksijen türleri (ROT) gibi oksitleyicilerin üretimini azaltarak oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir (43).

Sarımsağın ana bileşenlerinden olan allisin antioksidan bir doğal ürün olarak rapor edilmiştir (44). Allisinin antioksidan özellikleri, süperoksit, nitrik oksit ve hidroksil radikallerini inhibe etme kabiliyetinden kaynaklandığı varsayılabilir (45).

Reaktif sülfür türü (RST) olan allisin, hücrelerde oksitleyici bir ajan olarak hareket eder. Proteinleri ve glutatyonun sistein kalıntılarındaki tiyolleri okside ederek etki gösterir (46). Allisin ek olarak oksidandır ancak insan vücudundaki düşük konsantrasyonlarda ve fizyolojik koşullarda antioksidan enzimlerin üretimini de teşvik eder ve düşük yoğunluklu plazma lipitlerinin oksidasyonunu engeller (47).

ROT, hücrelerde biriktiğinde oksidatif stres yaratan ve doku hasarına neden olan oldukça kararsız moleküllerdir (48). Allisin, antioksidan ürünlerin

oluşumunu indükleyerek, serbest radikalleri temizleyerek hücreleri oksidatif strese karşı korumaya yardımcı olur (49).

Hücrelerdeki antioksidan savunma ROT konsantrasyonunu kontrol etmekte başarısız olduğunda, ROT birikimi hücrelerde ciddi hasara neden olur. Düzensiz DNA ifadesine, membranın yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve hücresel membran boyunca kalsiyum iyonu taşınmasından sorumlu tiyol proteinlerinin hasar görmesine neden olur. Bu bağlamda ciddi vakalarda hücre ölümü meydana gelebilir (49). Ancak allisin, fizyolojik düzeyde düşük dozlarda antioksidan etki gösteren başlıca antioksidatif bileşiklerdendir (50). Hücre içi ROT'u temizlediği ve H_2O_2 kaynaklı DNA hasarına karşı hücreyi koruduğu bildirilmiştir (34).

2.6.3. Allisinin Antibakteriyel Etkisi

Allisin, sarımsakta bulunan en güçlü antibakteriyel etkili organosülfür bileşiğidir. Yüksek aktivitenin, allisinin yüksek oranda reaktif sülfoksit grubu içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (51). Allisinin antibakteriyel özelliği uzun zamandır bilinmektedir. Cavallito ark. 1944 yılında seyreltik allisin çözeltilerinin hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakterilerin büyümesini engellediğini fark etmiştir (21). Allisinin ilaca dirençli suşlar da dahil olmak üzere *Mycobacterium tuberculosis* 'e karşı aktivite gösterdiği bulunmuştur (52).

2001 yılında yapılan bir çalışmada allisin ve diğer moleküllerin (askorbik asit ve beta karoten) *Helicobacter pylori* pozitif biyopsileri olan 210 hasta üzerindeki *in vivo* etkinliği incelenmiştir. Hastalar 30 kişilik yedi gruba ayrılmış ve her biri 14 gün boyunca tedavi görmüştür. Sonuçlar allisinin *H. pylori* enfeksiyonları için alternatif bir tedavi olabileceğini göstermiştir (53).

Vankomisine duyarlı ve dirençli klinik izolatlar ve *Enterococci* türlerinin standart suşları allisine duyarlıdır (54). Yakın tarihli bir raporda, allisinin *Clostridium difficile* ve diğer kommensal bağırsak bakterilerine karşı aktif olduğu bulunmuştur. Allisinin spor çimlenmesini etkilemediği ancak *C. difficile* sporlarının spor büyümesini önemli ölçüde engellediği bildirilmiştir (55).

2008 yılında yapılan bir başka çalışmada allisin ile tobramisin, siprofloksasin ve sefoperazon kombinasyonlarının *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı *in vitro* bakterisidal etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, allisinin belirli antibiyotiklerin bakterisidal aktivitesini desteklediğini doğrulamaktadır (56).

2009 yılında Cutler ve ark. saflaştırılmış allisin ekstraktını jel ve sulu formülasyonlar halinde vajinal sürüntülerden elde edilen 76 *Streptococcus agalactiae* klinik izolatına karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)'lari belirlemek üzere test etmiştir. Sulu allisinin çalışılan tüm *S. agalactiae* 'lere

karşı bakterisidal olduğu ve jel formülasyonunda da aktivitesini koruduğu görülmüştür. Bu rapor, sulu allisin jelinin *S. agalactiae* enfeksiyonuna bağlı erken membran rüptürü riskini azaltmak için kullanılabileceğini göstermektedir (57). İn vitro testler, allisinin metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere 30 *Staphylococcus epidermidis* suşuna karşı etkili olduğunu göstermiştir (58).

2014 yılında Zhai ve ark. allisin ve vankomisin kombinasyonunun *S. epidermidis* tarafından biyofilm oluşumu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Protez eklem enfeksiyonu olan bir tavşan modeline 4 mg/L allisin içeren intra-artiküler lavaj uygulamışlardır. Biyofilmden elde edilen canlı bakteri sayımları, vankomisin ile kombine edildiğinde, allisinin bakterilerin protez yüzeyine tutunmasını engellediğini göstermişlerdir (59).

Allisinin stabil bir sulu ekstraktının, bazıları mupirosine dirençli olan 30 klinik metisilene dirençli *Staphylococcus aureus* (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/MRSA) izolatına karşı etkili olduğu bulunmuştur. Sulu allisin kremi de test edilen MRSA suşlarına karşı aktivite göstermiştir (60). 2013 yılında Lihua ve ark. allisinin *P. aeruginosa* biyofilmi oluşumu ve quorum-sensing (bakterilerin iletişimi) tarafından kontrol edilen virülans faktörlerinin üretimi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Allisin varlığında, bakterilerin yüzeye yapışma özelliği kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Çalışma, allisinin *P. aeruginosa* biyofilmlerinin gelişiminin kontrolü için etkili bir alternatif olabileceğini göstermektedir (61).

2012 yılında Velliyagounder ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, allisinin *anti- Aggregatibacter actinomycetemcomitans* etkilerini doğrulamıştır. Elde ettikleri sonuçlara dayanarak, allisinin diş hastalıklarının hafifletilmesinde yardımcı olabileceğini öne sürülebilir (62). Gökkuşağı alabalığına diyet yoluyla allisin verilmesi, bir balık patojeni olan *Aeromonas hydrophila* ile enfekte olduğunda ölüm oranını neredeyse ortadan kaldırmıştır. Ayrıca, *in vitro* çalışmalar da bu bakterinin allisine karşı hassas olduğunu göstermiştir (63). Farklı bir çalışmada, allisin buharlarının *P. aeruginosa* ve *Streptococcus pyogenes* gibi akciğer patojeni bakterilerine karşı bakterisidal aktivite gösterebildiği gözlemlenmiştir (64).

2.6.4. Allisinin Antifungal Etkisi

Sarımsak ve türevlerinin antifungal, antibakteriyel ve antikanser özellikleri iyi bilinmektedir, ancak bu bileşiklerin topikal ve intravenöz antifungal tedaviler olarak kullanımları literatürde yalnızca son on yılda ciddi bir şekilde araştırılmıştır (65).

Sarımsak özleri *Candida, Torulopsis, Trichophyton, Cryptococcus, Aspergillus, Trichosporon ve Rhodotorula* türleri dahil olmak üzere çok çeşitli mantarlara karşı geniş spektrumlu fungisidal etki göstermiştir. Son zamanlarda sarımsak ekstraktının *Meyerozyma guilliermondii ve Rhodotorula*

mucilaginosa'nın çimlenmesini ve büyümesini engellediği de bulunmuştur (66).

Antifungal olarak allisin kullanan araştırmacılar, *Aspergillus fumigatus*'un 31 klinik izolatına karşı in vitro MİK değerleri göstermişlerdir. Ayrıca, *A. fumigatus* konidileri ile enfekte fareleri kullanarak in vivo çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. Allisin tedavisi, allisin tedavisi almayan kontrol gruplarına kıyasla farelerin ortalama hayatta kalma süresini önemli ölçüde uzattığını göstermişlerdir (67).

Allisinin oksidatif stresi artırdığı, glutatyon seviyelerini düşürdüğü ve *Candida albicans*'ta biyofilm oluşumunu engellediği gösterilmiştir (68). Alisinin tek başına, Amfoterisin B (AmB) ve flusitozin ile kombinasyon halinde antifungal aktiviteleri bir hücre canlılığı deneyi kullanılarak yapılmıştır. Kontrol (0 μg/mL) ile 5 μg/mL arasında değişen çeşitli allisin konsantrasyonlarında *C. albicans* canlılığını gösterilmiştir. Allisin konsantrasyonu arttıkça hücre canlılığı azalmıştır, ancak azalma oranı anlamlı bulunmamıştır (69).

Shadkchan ve ark. allisinin *A. fumigatus*'la enfekte farelerde mantar konsantrasyonunda on kat azalmaya neden olduğunu bildirmiştir (67). Gruhlke ve ark. allisin ile tedavi edilen *Saccharomyces cerevisae*'den elde edilen bulgulara dayanarak allisinin maya hücrelerinin redoks ortamını bozan ve apoptozun indüklenmesine yol açan bir redoks toksini görevi gördüğü sonucuna varmıştır. Araştırmacılar ayrıca daha yüksek dozlarda allisinin maya hücrelerinin aşırı oksitlenmesine ve nekroz geçirmesine neden olduğunu belirtmişlerdir (70).

2.6.5. Allisinin Antimikrobiyal Etkisi

Antik çağlardan bu yana insanoğlu pek çok farklı türde hastalıkla karşı karşıya kalmış ve bunlara çözüm bulma arayışında olmuştur. 19. yüzyılda Robert Koch bakterilerin şarbona neden olduğunu ve şarbona bulaştığını kanıtlamıştır. Böylece hastalıklarla ilgili Mikrop Teorisi ortaya çıkmıştır. Sarımsağın antimikrobiyal bir ajan olarak hedeflenen kullanımına ilişkin raporlar ünlü Louis Pasteur'e kadar uzanmaktadır (71).

Antimikrobiyal aktivite açısından sarımsaktan organosülfür bileşiklerinin izolasyonu 1940'larda gerçekleştirilmiştir (21). Çeşitli çalışmalarda allisinin antimikrobiyal aktivitesi, saf allisin yerine sarımsak ekstraktı kullanılarak araştırılmıştır. Genel olarak, sarımsak ekstraktının antimikrobiyal aktivitesi allisin içeriği ile ilişkilidir (72). Eğer allisin oluşumu ekstraksiyon sırasında inhibe edilirse veya allisin uzaklaştırılırsa ekstrakt antimikrobiyal aktivitesini kaybeder (6).

Allisinin inhibitör aktivitesi, mikroorganizmalardaki hücresel proteinlerin -S(O)-S- grubu ile -SH grubu arasında karışık disülfitler oluşturmak üzere meydana gelen reaksiyonla büyümelerini engellemesine bağlıdır (73). Allisin

ile mikrobiyal tiyol içeren proteinler ve enzimler arasında meydana gelen hızlı reaksiyon, temel mikrobiyal metabolizmaya müdahale eder (74).

Reiter ve ark. allisin buharının akciğer patojeni bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmiştir (64). Fujisawa ve ark. allisinin antimikrobiyal aktivitesinin oda sıcaklığında sulu ve etanolik çözeltide günlük olarak azaldığını, biyolojik ve kimyasal yarı ömürlerinin ise sırasıyla yaklaşık 6 ve 11 gün olduğunu bildirmiştir (22). Allisin ve diğer biyopolimer maddeler arasındaki inklüzyon kompleksi gibi kompleks oluşumunun, allisin gibi kararsız bir bileşiğin bozunmasını koruduğu düşünülmüştür (75). Allisinin bir jele dahil edilmesinin, allisinin antimikrobiyal aktivitesini koruduğu da rapor edilmiştir (76).

2.6.6. Allisinin Nöroprotektif Etkisi

Son zamanlarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, allisinin sıçan kortikal nöronlarında ve travmatik beyin hasarına sahip sıçanlarda oksidatif stresi azaltarak, inflamatuar yanıtı ve nöron apoptozunu inhibe ederek travmatik nöronal hasarı önleyebileceğini bildirmiştir. Ayrıca allisinin tavşanlarda omurilik iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı nöroprotektif etkiye sahip olduğu bulunmuştur (77).

Akut omurilik yaralanmalı (Spinal Cord Injury/SCI) sıçan modelinde allisinin nöroprotektif etkisini araştırmak amacıyla yapılan deneyde 10-50 mg/kg allisin tedavisi uygulanmıştır. Deney sonunda gelişmiş morfolojiye sahip nöronlar ve artan Nissl cisimcikleri gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, allisin tedavisinin omurilikteki histolojik değişiklikleri iyileştirebileceğini ve SCI sonrası nöron fonksiyonunu düzeltebileceğini göstermektedir (78).

Allisinin deneysel travmatik beyin hasarı (Traumatic Brain Injury/TBI)'na karşı nöroprotektif etkilerini araştıran bir çalışmada allisin tedavisinin beyin ödemini azalttığı ve TBI kaynaklı apoptotik nöron ölümünü inhibe ettiği apoptoz ile ilgili proteinlerin baskılanmış aktiviteleri ile kanıtlanmıştır. Sonuçlar ayrıca allisinin TBI sonrası hem akut hem de gecikmiş fazda nöronal oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu ve inflamatuar yanıtı zayıflattığını açıkça göstermiştir (79).

Akrilamid (ACR), hem merkezi hem de periferik sinir sistemine zarar veren güçlü bir nörotoksindir. ACR nörotoksisitesinin mekanizması temel olarak antioksidan enzimatik aktivitede azalma ve sinir dokusunda azalmış glutatyon seviyesi ile birlikte lipit peroksidasyonunun indüklenmesine bağlıdır (80). Melatonin (MT) ise, geceleri epifiz bezinden salgılanan ana nörohormondur. Sirkadiyen ritimler, üreme, nöroendokrin, kardiyovasküler, nöroimmünolojik eylemler dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde rol alır (81). Oral ACR uygulamasının olası nörotoksikolojik mekanizmasını, redoks durumunu, gen ve protein ekspresyonunu araştırmak amaçlı yapılan

bir çalışmada allisin ve melatoninin nöroprotektif etkisi incelenmiştir. Veriler akrilamidin neden olduğu nörotoksisitenin, allisin ve melatonin ile birlikte tedaviden sonra hafiflediğini göstermiştir. Allisinin, ACR tarafından indüklenen TNF-α seviyesindeki yükselmeyi kontrol grubuna kıyasla tersine çevirdiği görülmüştür. Öte yandan melatoninin hücre zarını geçerek nöronlardaki apoptotik ölümü engellediği, peroksinitrit ve onun metabolitlerini de temizlediği gözlemlenmiştir (82).

Parapleji, iki bacakta ve genellikle alt gövdede (mide bölgesi ve bel) hareket ve/veya his yeteneğinin kaybıdır. Alt ekstremitelerde motor veya duyusal fonksiyon bozukluğu olan parapleji, uzun süreli morbiditeye neden olur (83). Literatüre göre, paraplejinin önemli bir nedeni, spinal ortomorfi veya torako-abdominal aort anevrizmasının eksizyonundan kaynaklanan omurilik İ/R hasarıdır. İ/R hasarı ani veya gecikmiş parapleji ile sonuçlanabilir (84).

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tedavi edici ve benzersiz organoleptik özellikleri nedeniyle sarımsak, gıda kültüründe tüm dünyada çeşitli yemeklerin hazırlanmasında doğal bir baharat olarak kullanılmaktadır. Allisin ise sarımsağın önemli terapötik aktivitelere sahip, fizyolojik olarak aktif bir organosülfür bileşiğidir. Allisin, farmakolojik etkileri nedeniyle çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Sonuç olarak, çeşitli hastalıkların önlenmesi, yönetimi ve tedavisinde tarihsel kullanımlarını kapsayan ve destekleyen güçlü kanıtlara ulaşılmıştır.

Bu çalışma, allisinin halihazırda bilimsel olarak kanıtlanmış klinik ve farmasötik uygulamalarını ve diğer terapötik faydaları hakkında yeni araştırmaları özetlemeyi ve vurgulamayı amaçladı. Bu inceleme, allisinin nöroprotektif, anti-enflamatuar, antikanser, anti-oksidatif, kardiyoprotektif, antidiyabetik ve hepatoprotektif aktivite dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkileri üzerine dikkat çekmek istemiştir. Bununla birlikte, uygun dozajları belirlemek ve çeşitli hastalıkların tedavisinde allisinin etkinliğini değerlendirmek için kapsamlı klinik deneyler ve kalite kontrol çalışmaları şeklinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bütün bu çalışmaya göre allisinin stres koşulları altındaki kararsızlığı, tıbbi uygulamalar için önemlidir çünkü küçük konformasyonel değişiklikler allisinin farmakolojik uygulamalarını sınırlayabilir. Araştırmacıların gelecekteki görevlerinden biri stabilizasyonu için kullanılan teknikleri geliştirerek allisinin kararlılık sorunlarını çözmektir. Allisinin uygulama yelpazesinin geniş olmasının bir sonucu olarak, allisine olan küresel talep artmaktadır. Ancak saflaştırılmış allisin içeren FDA onaylı bir ilaç yoktur. Allisinin klinik çalışmalarının verileri nispeten eksik olup, allisin ve sekonder metabolitlerinin etkinliğini belirlemek için daha hasta merkezli ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Allisin tarafından indüklenen antiproliferatif etkileri ve apoptozu düzenleyen çeşitli mekanizmaları anlamak için hala ileri çalışmalara ihtiyaç

vardır. Gelecekteki uygulamalar, allisinin biyosentezi, kararsızlığı, reaktivitesi ve uçuculuğu nedeniyle allisin farmasötik formülasyonuna, dağıtımına, gıda matrisleri ve diğer ilaçlarla uyumluluğuna yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Savairam VD, Patil NA, Borate SR, Ghaisas MM, Shete RV. (2023). Allicin: A review of its important pharmacological activities. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine,* 13,100283.
2. Dorman HD, Deans SG.(2008). Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol*, 88, 308-16.
3. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. (2008).Biological effects of essential oils–a review. *Food Chem Toxicol* , 46, 446-75.
4. Tesfaye A, Mengesha W.(2015). Traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of garlic (Allium Sativum) and its biological active compounds. *Int J Innov Res Sci Eng Technol* , 1, 142-8.
5. Salehi B, Zucca P, Orhan IE, Azzini E, Adetunji CO, Mohammed SA, Banerjee SK, Sharopov F, Rigano D, Sharifi-Rad J, Armstrong L. (2019). Allicin and health: A comprehensive review. *Trends Food Sci Technol* , 86,502-16.
6. Borlinghaus J, Albrecht F, Gruhlke MC, Nwachukwu ID, Slusarenko AJ. (2014). Allicin: chemistry and biological properties. *Molecules* , 19, 12591-618.
7. Vanaclocha BV, Folcara SC. (2003).Phytotherapy: prescription vademecum. Barcelona: Masson.
8. Rauf A, Abu-Izneid T, Thiruvengadam M, Imran M, Olatunde A, Shariati MA, Bawazeer S, Naz S, Shirooie S, Sanches-Silva A, Farooq U. (2022). Garlic (Allium sativum L.): Its chemistry nutritional composition, toxicity, and anticancer properties. *Current topics in medicinal chemistry* , 1, 957-72.
9. Block E. The chemistry of garlic and onions. (1985). *Sci Am*, 252, 114-21.

https://carlespuche.com/es/portfolio-item/allium/

_Son Erişim Tarihi 9 Şubat 2024.

Moutia M, Habti N, Badou A.(2018). In vitro and in vivo immunomodulator activities of Allium sativum L. .Jun 12, 4984659, doi: 10.1155/2018/4984659

Shang A, Cao SY, Xu XY, Gan RY, Tang GY, Corke H, Mavumengwana V, Li HB. (2019). Bioactive compounds and biological functions of garlic (Allium sativum L.). *Foods*, 8, 246.

El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, G. Wasef L, Elewa YH, A. Al-Sagan A, Abd El-Hack ME, Taha AE, M. (2020). Abd-Elhakim Y, Prasad Devkota H. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (Allium sativum L.): *A review Nutrients* , 12, 872.

Martins N, Petropoulos S, Ferreira IC. (2016). Chemical composition and bioactive compounds of garlic (Allium sativum L.) as affected by pre-and post-harvest conditions: A review. *Food chemistry* , 211, 41-50.

Rekowska E, Skupień K.(2009). The influence of selected agronomic practices on the yield and chemical composition of winter garlic. *J Fruit Ornam Plant Res,* 70,173-82.

Lanzotti V, Scala F, Bonanomi G. (2014). Compounds from Allium species with cytotoxic and antimicrobial activity. *Phytochem Rev*, 13, 769-91.

Gutiérrez AL, Barrantes JB, Navarro MP, Monge MC, Vargas MJ, Redondo GL. (2021). *General aspects about Allium sativum Equipo Editorial*, 62, 471-81.

Rahman K. (2001). Historical perspective on garlic and cardiovascular disease. *J Nutr*, 131, 977-99.

Jikah AN, Edo GI. (2023). Mechanisms of Action by Sulphur Compounds in Allium sativum. A Review. *Pharmacological Research Modern Chinese Medicine* , 4, 100323.

Okoro BC, Dokunmu TM, Okafor E, Sokoya IA, Israel EN, Olusegun DO, Bella-Omunagbe M, Ebubechi UM, Ugbogu EE. (2023). The Ethnobotanical, Bioactive Compounds, Pharmacological Activities and Toxicological Evaluation of Garlic (Allium sativum): A Review. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 5, 100273.

Cavallito CJ, Bailey JH. (1944). Allicin, the antibacterial principle of Allium sativum. I.Isolation, physical properties and antibacterial action. *J Am Chem Soc*, 66, 1950-1.

Fujisawa H, Suma K, Origuchi K, Kumagai H, Seki T, Ariga T. (2008). Biological and chemical stability of garlic-derived allicin. *J Agric Food Chem*, 56, 4229-35.

Sela U, Brill A, Kalchenko V, Dashevsky O, Hershkoviz R. (2008). Allicin inhibits blood vessel growth and downregulates Akt phosphorylation and actin polymerization. *Nutr Cancer* , 60, 412-20.

Okada Y, Tanaka K, Fujita I, Sato E, Okajima H. (2005). Antiodidant activity of thiosulfinates derived from garlic. *Redox Report* , 10, 96-102.

https://en.wikipedia.org/wiki/Allicin Son Erişim Tarihi 13 Şubat 2024.

Nikolic V, Stankovic M, Nikolic LJ, Cvetkovic D. (2004). Mechanism and kinetics of synthesis of allicin. *Pharmazie*-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 59, 10-4.

Sharifi-Rad J, Cristina Cirone Silva N, Jantwal A, D. Bhatt I, Sharopov F, C. Cho W, Taheri Y, Martins N. (2019). Therapeutic potential of allicin-rich garlic preparations: emphasis on clinical evidence toward upcoming drugs formulation. *Appl Sci* , 9, 5555.

Thuy BT, My TT, Hai NT, Hieu LT, Hoa TT, Thi Phuong Loan H, Triet NT, Anh TT, Quy PT, Tat PV, Hue NV. (2020). Investigation into SARS-CoV-2 resistance of compounds in garlic essential oil. ACS omega, 5, 8312-20.

Marón FJ, Camargo AB, Manucha W. (2020). Allicin pharmacology: Common molecular mechanisms against neuroinflammation and cardiovascular diseases. *Life Sci*, 249, 117513.

De Greef D, Barton EM, Sandberg EN, Croley CR, Pumarol J, Wong TL, Das N, Bishayee A. (2021). Anticancer potential of garlic and its bioactive constituents: A systematic and comprehensive review. *Seminars in cancer biology*, 1, 219-264.

Mondal A, Banerjee S, Bose S, Mazumder S, Haber RA, Farzaei MH, Bishayee A. (2022). Garlic constituents for cancer prevention and therapy: From phytochemistry to novel formulations. *Pharmacological research*,175: 105837.

Bose S, Laha B, Banerjee S. (2013). Anti-inflammatory activity of isolated allicin from garlic with post-acoustic waves and microwave radiation. *JAPER*, 3.

Mandal SK, Das A, Dey S, Sahoo U, Bose S, Bose A, Dhiman N, Madan S, Ramadan MA. (2019). Bioactivities of Allicin and related organosulfur compounds from garlic: Overview of the literature since 2010. *Egypt J Chem* , 1,1.

Gruhlke MC, Nicco C, Batteux F, Slusarenko AJ. (2016). The effects of allicin, a reactive sulfur species from garlic, on a selection of mammalian cell lines. *Antioxidants* , 6, 1.

Chhabria SV, Akbarsha MA, Li AP, Kharkar PS, Desai KB.(2015). In situ allicin generation using targeted alliinase delivery for inhibition of MIA PaCa-2 cells via epigenetic changes, oxidative stress and cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI) expression. *Apoptosis* , 20, 1388-409.

Zhou Y, Li X, Luo W, Zhu J, Zhao J, Wang M, Sang L, Chang B, Wang B.(2022). Allicin in digestive system cancer: from biological effects to clinical treatment. *Front Pharmacol* , 13, 903259.

Nadeem MS, Kazmi I, Ullah I, Muhammad K, Anwar F. (2021). Allicin, an antioxidant and neuroprotective agent, ameliorates cognitive impairment. *Antioxidants* , 11- 87.

Maitisha G, Aimaiti M, An Z, Li X.(2021). Allicin induces cell cycle arrest and apoptosis of breast cancer cells in vitro via modulating the p53 pathway. *Mol Biol Rep*, 48, 7261-72.

Alamir AH, Patil S.(2021). Allicin could potentially alleviate oral cancer pain by inhibiting "pain mediators" TNF-alpha, IL-8, and endothelin. *CIMB*, 43, 187-96.

Guterres AN, Villanueva J. (2020). Targeting telomerase for cancer therapy. *Oncogene* , 39, 5811-24.

Almatroodi SA. Bioactive Compounds of Garlic: Role in The Management of Various Types of Cancer. *Pharmanest Int J Adv Pharm Sci* 2020, 11, 1-3.

Koca FD, Demirezen Yilmaz D, Ertas Onmaz N, Yilmaz E, Ocsoy I. (2020). Green synthesis of allicin based hybrid nanoflowers with evaluation of their catalytic and antimicrobial activities. *Biotechnol Lett*, 42, 1683-90.

Asdaq SM, Inamdar MN. (2011). Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of propranolol with garlic (Allium sativum) in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 1;2011.

Chung LY. (2006). The antioxidant properties of garlic compounds: allyl cysteine, alliin, allicin, and allyl disulfide. *J Med Food*, 9, 205-13.

Schwartz IF, Hershkovitz R, Iaina A, Gnessin E, Wollman Y, Chernichowski T, Blum M, Levo Y, Schwartz D.(2002). Garlic attenuates nitric oxide production in rat cardiac myocytes through inhibition of inducible nitric oxide synthase and the arginine transporter CAT-2 (cationic amino acid transporter-2). *Clin Sci,* 102, 487-93.

Gruhlke MC, Slusarenko AJ. (2012). The biology of reactive sulfur species (RSS). *Plant Physiol Biochem* , 59, 98-107.

Sheen LY, Panyod S, Wu WK, Chen PC, Chong KV, Yang YT, Chuang HL, Chen CC, Chen RA, Liu PY, Chung CH. (2022). Atherosclerosis amelioration by allicin in raw garlic through gut microbiota and trimethylamine-N-oxide modulation. *NPJ biofilms and microbiomes* , 8, 4.

Kelsey NA, Wilkins HM, Linseman DA. (2010). Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents. *Molecules* , 15, 7792-814.

Chan JY, Yuen AC, Chan RY, Chan SW. (2013). A review of the cardiovascular benefits and antioxidant properties of allicin. *Phytother Res*, 27, 637-46.

Gruhlke MC, Nwachwukwu I, Arbach M, Anwar A, Noll U, Slusarenko AJ. (2010-2011). Allicin from garlic, effective in controlling several plant diseases, is a reactive sulfur species (RSS) that pushes cells into apoptosis. InModern fungicides and antifungal compounds VI. 16th International Reinhardsbrunn Symposium, Friedrichroda, Germany, 2 325-330 Deutsche Phytomedizinische Gesellschaft eV Selbstverlag.

Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y.(2001). Intake of garlic and its bioactive components. *J Nutr* , 131, 955S-62.

Rao RR, Rao SS, Natarajan S, Venkataraman PR. (1946). Inhibition of Mycobacterium tuberculosis by garlic extract. *Nature* , 157, 441.

Koçkar C, Ozturk M, Bavbek N. (2002). Helicobacter pylori eradication with beta carotene, ascorbic acid and allicin. *Altern Med Rev,* 7,166-7.

Jonkers D, Sluimer J, Stobberingh E.(1999). Effect of garlic on vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*, 43, 3045.

Roshan N, Riley TV, Hammer KA. (2017).Antimicrobial activity of natural products against Clostridium difficile in vitro. *Journal of applied microbiology* ,1, 123, 92-103.

Cai, Y., Wang, R., An, M. M., Liang, B. B., & Fang, Y. (2008). In vitro bactericidal activity of allicin combined with cefoperazone, tobramycin and ciprofloxacin. *International journal of antimicrobial agents*, *31*(2), 179–180. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.10.009

Cutler RR, Odent M, Hajj-Ahmad H, Maharjan S, Bennett NJ, Josling PD, Ball V, Hatton P, Dall'Antonia M. (2009).In vitro activity of an aqueous allicin extract and a novel allicin topical gel formulation against Lancefield group B streptococci. *J Antimicrob Chemother* , 63,151-4.

Pérez-Giraldo C, Cruz-Villalón G, Sánchez-Silos R, Martínez-Rubio R, Blanco MT, Gómez-García AC. (2003). In vitro activity of allicin against Staphylococcus epidermidis and influence of subinhibitory concentrations on biofilm formation. *J Appl Microbiol* , 95, 709-11.

Zhai H, Pan J, Pang E, Bai B.(2014). Lavage with allicin in combination with vancomycin inhibits biofilm formation by Staphylococcus epidermidis in a rabbit model of prosthetic joint infection. *PLoS One* , 9: e102760.

Cutler RR, Wilson P. (2004).Antibacterial activity of a new, stable, aqueous extract of allicin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Br J Biomed Sci,* 61, 71-4.

Lihua L, Jianhui W, Jialin Y, Yayin L, Guanxin L. (2013).Effects of allicin on the formation of Pseudomonas aeruginosa biofilm and the production of quorum-sensing controlled virulence factors. *Pol J Microbio* , 62, 243.

Velliyagounder K, Ganeshnarayan K, Velusamy SK, Fine DH.(2012). In vitro efficacy of diallyl sulfides against the periodontopathogen Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *Antimicrob Agents Chemother* , 56, 2397-407.

Nya EJ, Dawood Z, Austin B. (2010). The garlic component, allicin, prevents disease caused by Aeromonas hydrophila in rainbow trout, Oncorhynchus mykiss (Walbaum). *J Fish Dis*, 33, 293-300.

Reiter J, Levina N, Van der Linden M, Gruhlke M, Martin C, Slusarenko AJ. (2017). Diallylthiosulfinate (Allicin), a volatile antimicrobial from garlic (Allium sativum), kills human lung pathogenic bacteria, including MDR strains, as a vapor. *Molecules* , 22, 1711.

Davis SR. (2005). An overview of the antifungal properties of allicin and its breakdown products–the possibility of a safe and effective antifungal prophylactic. *Mycoses* , 48, 95-100.

Pârvu M, Moţ CA, Pârvu AE, Mircea C, Stoeber L, Roşca-Casian O, Ţigu AB.(2019). Allium sativum extract chemical composition, antioxidant activity and antifungal effect against Meyerozyma guilliermondii and Rhodotorula mucilaginosa causing onychomycosis. *Molecules*, 24, 3958.

Shadkchan Y, Shemesh E, Mirelman D, Miron T, Rabinkov A, Wilchek M, Osherov N. (2004). Efficacy of allicin, the reactive molecule of garlic, in inhibiting Aspergillus spp. in vitro, and in a murine model of disseminated aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* , 53, 832-6.

Shuford JA, Steckelberg JM, Patel R. (2005). Effects of fresh garlic extract on Candida albicans biofilms. *Antimicrob Agents Chemother,* 49, 473.

Kim YS, Kim KS, Han I, Kim MH, Jung MH, Park HK. (2012). Quantitative and qualitative analysis of the antifungal activity of allicin alone and in combination with antifungal drugs. *PLoS One* , 7, e38242.

Gruhlke MC, Portz D, Stitz M, Anwar A, Schneider T, Jacob C, Schlaich NL, Slusarenko AJ.(2010). Allicin disrupts the cell's electrochemical potential and induces apoptosis in yeast. *Free Radic Biol Med* , 49, 1916-24.

Pasteur L. (1858). Mémoire sur la fermentation appelle lactique. Mallet-Bachelier.

Cañizares P, Gracia I, Gómez LA, García A, De Argila CM, Boixeda D, de Rafael L. (2004). Thermal degradation of allicin in garlic extracts and its implication on the inhibition of the in-vitro growth of Helicobacter pylori. *Biotechnol Prog* , 20, 32-7.

Kyung KH.(2012). Antimicrobial properties of allium species. *Curr Opin Biotechnol* , 23, 142-7.

Strehlow B, Bakowsky U, Pinnapireddy S, Kusterer J, Mielke G, Keusgen M.(2016). A novel microparticulate formulation with allicin in situ synthesis. *J Pharm Drug Deliv Res*, 5, 10-4172.

Nikolić V, Stanković M, Nikolić L, Cvetković D, Kapor A, Cakić M. (2005). The canal inclusion complex of allicin with carbamide: preparation, characterization and microbiological investigation. *CICEQ,* 11, 69-73.

Pirak T, Jangchud A, Jantawat P. (2012). Characterisation of physical, chemical and antimicrobial properties of allicin–chitosan complexes. *IJFST,* 47, 1339-47.

Zhu JW, Chen T, Guan J, Liu WB, Liu J. (2012). Neuroprotective effects of allicin on spinal cord ischemia–reperfusion injury via improvement of mitochondrial function in rabbits. *Neurochem Int,* 61, 640-8.

Lv R, Mao N, Wu J, Lu C, Ding M, Gu X, Wu Y, Shi Z. (2015). Neuroprotective effect of allicin in a rat model of acute spinal cord injury. *Life Sci,* 143, 114-23.

Chen W, Qi J, Feng F, Bao G, Wang T, Xiang M, Xie WF. (2014). Neuroprotective effect of allicin against traumatic brain injury via Akt/endothelial nitric oxide synthase pathway-mediated anti-inflammatory and anti-oxidative activities. *Neurochem Int*, 68, 28-37.

Zhu YJ, Zeng T, Zhu YB, Yu SF, Wang QS, Zhang LP, Guo X, Xie KQ. (2008). Effects of acrylamide on the nervous tissue antioxidant system and sciatic nerve electrophysiology in the rat. *Neurochem Res*, 33, 2310-7.

Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, Tamura I, Maekawa R, Aasada H, Yamagata Y, Sugino N. (2012). The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J. Ovarian Res,* 5, 1-9.

Edres HA, Taha NM, Lebda MA, Elfeky MS. (2021).The potential neuroprotective effect of allicin and melatonin in acrylamide-induced brain damage in rats. *Environmental Sci Pollut Res Int* 28: 58768-80.

Bicknell CD, Riga CV, Wolfe JH. (2009). Prevention of paraplegia during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 37, 654-60.

Guérit JM, Dion RA. (2002). State-of-the-art of neuromonitoring for prevention of immediate and delayed paraplegia in thoracic and thoracoabdominal aorta surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* , 74, 1867-9.

BÖLÜM 34

KORONER KALP HASTALIĞINDA ÖZ BAKIM VE HASTA EĞİTİMİ

Betül BAYRAK[1]

1 İç Hastalıkları Hemşireliği, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta/TÜRKİYE, ORCID:0000-0003-4482-440X, Mail: betulbayrak@sdu.edu.tr

GİRİŞ

Koroner Kalp Hastalığı (KKH), dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturan ve ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Bu hastalık, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek, uzun vadeli tedavi ve bakım gerektirir. KKH'nin yönetiminde öz bakımın rolü büyük önem taşır; çünkü hastaların kendi sağlıklarını yönetme, semptomlarını izleme ve tedaviye uyum sağlama becerileri, hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilir. Öz bakım, sadece hastalığın yönetimi değil, aynı zamanda hastalığı önleme, semptomları kontrol etme ve sağlıklı yaşam biçimleri geliştirme konusunda da kritik bir süreçtir. Kardiyak rehabilitasyon ve hasta eğitimi gibi müdahaleler, bireylerin öz bakım becerilerini güçlendirerek tedaviye uyumu artırabilir ve sağlık sonuçlarını iyileştirebilir. Bu süreçte hastaların ve ailelerinin eğitilmesi, başarılı bir tedavi süreci için temel unsurlardan biridir.

Koroner Kalp Hastalığında Öz Bakım

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) öz bakımı, bireylerin, ailelerin ve toplumların sağlıklarını iyileştirmek, hastalıkları önlemek ve sınırlandırmak amacıyla gerçekleştirdiği faaliyetler olarak tanımlar. Bu faaliyetlerin, sağlık profesyonelleri ve hasta/hasta yakınları arasında iş birliğiyle sürdürülmesi gereklidir (WHO, 1983).

Amerikan Kalp Derneği Kardiyovasküler ve İnme Hemşireliği Konseyi'ne göre öz bakım, kronik hastalıkların hem önlenmesi hem de yönetilmesi için bir karar verme süreci olarak tanımlanır. Öz bakım izleme, belirtilerdeki değişiklikleri gözlemleyerek (bedeni dinleyerek) gerçekleştirilir. Öz bakım yönetimi ise belirtiler ortaya çıktığında insanların verdikleri tepkileri içerir (Riegel ve ark., 2017).

Öz bakım, sağlık ve hastalık yönetimi için temel davranışları içeren, bireyler ve ailelerin sağlıklarını geliştiren karar verme sürecidir. Ancak öz bakım kararları, karmaşık bir süreçtir. Sağlık profesyonellerinin, hastalarına öz bakımı nasıl öğreteceklerini ve öz bakımın nasıl başarısız olabileceğini anlamaları önemlidir (Riegel ve ark., 2016).

Sağlık bakım sistemlerinin çoğu, bireylerin sağlık profesyonellerinin tavsiyelerine tam olarak uyacağı varsayımı üzerine kuruludur. Bu varsayım, bireylerin hekim randevularını takip etmede, reçete edilen ilaçları kullanmada ve sağlık tavsiyelerine uymada sorumluluk taşıdığı düşüncesini içerir. Ancak bu yaklaşım, kronik hastalıkların (örneğin Koroner Vasküler Hastalık - KVH) önlenmesinde, yalnızca "kilo verme, daha fazla fiziksel aktivite yapma, sigarayı bırakma" gibi öz bakım davranışları önerilerek başarılı olmayı beklerken, gerekli bilgi, beceri ve uzun vadeli destekten yoksundur.

Öz bakım eğitimi, sağlık sistemlerinde hâlâ yaygın olarak sunulmamakta ve bu durum sağlık profesyonelleri ile bireyler arasında öz bakımın

geliştirilmesi için gerekli iş birliğini zorlaştırmaktadır. Zaman kısıtlamaları nedeniyle sağlık bakım sağlayıcıları, bireylerin öz bakımını sürdürmeleri için sorumluluk almada tek başlarına bırakılmaktadır. Oysa bireylerin öz bakım süreçlerini yalnız başlarına yönetmesi beklenmemelidir. Sağlık bakım profesyonellerinin bireylerle birlikte çalışarak, onlara bu süreçte rehberlik etmeleri ve gerekli desteği sunmaları gerekmektedir (Bender, 2014; Riegel ve ark., 2017). Bireylerin yeterli öz bakıma sahip olmaları, mevcut sağlık durumlarını ve gelecekteki risklerini anlamaları ile mümkün hale gelir. Bu anlayış, hastaların sağlık durumları hakkında bilgilendirilmesi, risk faktörlerinin kapsamlı bir şekilde açıklanması ve hastaların uygun ek bilgi kaynaklarına (örneğin, hastalık bilgisi içeren kitaplar, güvenilir sağlık kuruluşlarının web siteleri ve elektronik hasta eğitim kitapları) erişimlerinin sağlanması ile desteklenebilir. Bu yöntemlerle, öz bakımın sürdürülmesi kolaylaştırılabilir ve hastaların sağlıklarını yönetme becerileri güçlendirilebilir (Riegel ve ark., 2017). Ayrıca, bireyin öz bakımını geliştirmede aile üyelerinin önemli bir rol oynadığı da belirtilmektedir. Özellikle bakımından sorumlu aile üyelerinin, ilaç uyumu, diyet ve semptom takibi konularında gösterdikleri duyarlılık, öz bakım sürecini olumlu yönde etkileyebilir. Bu nedenle, aile desteği, öz bakımın geliştirilmesinde önemli bir faktördür ve aile üyelerinin öz yeterlilik ve öz güven sağlamalarına yardımcı olmak önerilmektedir (Pressler ve ark., 2013; Li ve ark., 2015). Koroner Kalp Hastalığı (KKH) olan bireylerde öz bakım davranışlarının geliştirilmesi, kardiyak rehabilitasyon programları (KRP) ile sağlanabilir. KRP, hastaların tedavi sürecinde ve taburculuk sonrası dönemde sekonder korunma sağlanarak, yeniden hastaneye başvurmanın ve mortalitenin önüne geçilmesine yardımcı olur (Shah & Chyu, 2010). Bu programlar, kardiyak hastalıkların iyileşme sürecinde yaşam biçimi değişikliklerini teşvik ederek, bireylerin kalp sağlığını iyileştirmeye odaklanır. KRP'ye uyum, klinik sonuçların iyileştirilmesinde önemli bir faktör olsa da, bireysel yaşam biçimi değişikliklerinin öz bakımı geliştirmede, mortalite ve morbiditeyi azaltmada çok daha büyük bir etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir (Riegel ve ark., 2017). Kardiyak rehabilitasyon ve yaşam biçimi değişiklikleri ile yapılan girişimler, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, kardiyak mortaliteyi, yeniden kardiyak olaylarla hastaneye başvurmayı ve nüks infarktüslerin oranını azaltma konusunda olumlu sonuçlar göstermektedir (Janssen ve ark., 2013). Bu nedenle, koroner kalp hastalığının yönetiminde, hem kardiyak rehabilitasyon programları hem de bireysel yaşam biçimi değişikliklerine uyum büyük önem taşır. Koroner Kalp Hastalığı (KKH) yönetiminde sağlıklı yaşam biçimi değişiklikleri, öz bakımın önemli unsurlarıdır. Sigara içmenin bırakılması, normal vücut kitle indeksinin korunması, düzenli fiziksel aktivitenin yapılması, alkol kullanımının azaltılması ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi, kalp sağlığını iyileştirici öz bakım davranışları arasında yer alır. Ayrıca, düşük kolesterol seviyeleri ve normal kan basıncı da öz bakımın yeterliğini gösterir. Özellikle reçete edilen ilaçlara uyum, KKH yönetiminde temel öz bakım

davranışlarından biridir (Riegel ve ark., 2017). Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, kalp sağlığını korumada büyük rol oynar. Güncel beslenme kılavuzları, çeşitli sebzeleri (koyu yeşil, kırmızı, turuncu), baklagilleri ve nişastalı sebzeleri içeren besleyici yoğun diyetleri önerir. Ayrıca meyveler, tahıllar, yağsız/az yağlı süt ürünleri, deniz ürünleri, kümes hayvanları, yağsız etler, yumurta, kabuklu yemişler, tohumlar ve soya ürünlerinden elde edilen proteinler de kalp sağlığı için önerilen besinlerdendir. Doymamış yağlar, örneğin soya fasulyesi, mısır, zeytin, kanola ve aspir yağı, kalp dostu yağlar arasında yer alır (Van ve ark., 2016). Kilo kontrolü, öz bakım davranışları arasında önemli bir yer tutar. Sağlıklı bir vücut ağırlığının korunması, KKH yönetiminde kritik bir rol oynar. Beslenme kılavuzlarında, kalori alımı ve porsiyon boyutları konusunda rehberlik sağlanmaktadır. Bireysel kalori ihtiyacı, aktivite düzeyine bağlıdır ve aktif yaşam tarzı benimsemek, kilo kontrolü kadar önemli bir öz bakım stratejisidir. Fiziksel aktivite ve egzersiz, Koroner Kalp Hastalığı (KKH) yönetiminde önemli bir öz bakım davranışıdır. Aerobik egzersiz, oksijen tüketimini artırarak, endotelyal fonksiyonu iyileştirir, inflamasyonu azaltır, kan basıncını düzenler ve insülin direncini düşürür. Aynı zamanda fonksiyonel durumu, uyku kalitesini ve genel yaşam kalitesini iyileştirir. Haftada 6 gün, 30 dakika süren düzenli fiziksel aktivite (KKH hastaları için kalbi yormayan tempoda yürüyüş) sigara içmeyi bırakmak kadar faydalıdır (Agarwal, 2012). Bu nedenle, fiziksel aktivite, KKH'nin yönetiminde temel bir öz bakım davranışı olarak kabul edilmektedir. Sigara içmenin bırakılması da KKH yönetiminde kritik bir öz bakım davranışıdır. Sigara içenler ve tütün dumanına maruz kalanlar için sigarayı bırakmak, sağlık açısından büyük faydalar sağlar. Bir koroner olayın ardından sigarayı bırakanlar, sigara içmeye devam edenlere kıyasla daha iyi sağlık sonuçlarına ulaşır ve yararlarını hızla görmeye başlarlar. Sigarayı bırakan kişilerin, tekrarlayan koroner olay riski üç yıl içinde sigara içmeyenlerle aynı seviyeye gelir ve sigara içmeye devam edenlere kıyasla KKH'den ölüm riski üçte iki oranında azalır (Prochaska & Benowitz, 2015). Sigara bırakmak, tütün bağımlılığı nedeniyle zorlu bir süreç olsa da, sigara bırakma tedavisi ve ilaçlar, bırakmaya hazır olmayan bireylerde bu süreci kolaylaştırabilir. İlaç uyumu, öz bakımın önemli bir parçasıdır ve bu, hastaların reçeteli ilaçları doğru şekilde almayı ve reçetesiz ilaçları sorumlu bir şekilde seçip kullanmayı içerir. Hastalar, ilaçların yararları, olası yan etkileri ve etkileşimleri hakkında iyi bilgilendirildiklerinde, ilaç uyumunu daha kolay sağlayabilirler. Ayrıca, sağlık profesyonelleri ile etkili iletişim kurma ve kendi sağlık süreçlerine dair güven geliştirme, ilaç uyumunu artırır (Riegel ve ark., 2017). Koroner Kalp Hastalığı (KKH) yönetiminde öz bakım, hastaların semptomlara verdiği erken ve geç tepkileri içerir. Erken tepki, anjina başladığında bunu fark edip, aktiviteyi yavaşlatmak veya dinlenmektir. Geç yanıt ise sublingual nitrogliserin almak, aspirin kullanmak ve doktora başvurmak gibi eylemleri içerir. KKH'nin yönetimi için semptomları tanımak, yanıtları doğru sırayla vermek önemlidir ve bu, yeni bir koroner olay

sonrası mortaliteyi azaltmak için gereklidir (Dickson ve ark., 2017). KKH'li bireylerde öz bakımın iyileştirilmesine yönelik girişimler, genellikle hasta eğitimini içerir. Eğitim, hasta bilgilerini artırmaya yönelik stratejiler kullanarak yapılır ve bu, öğretici oturumlar, yazılı materyaller veya teknolojik araçlar (örneğin DVD'ler, mobil uygulamalar) gibi yöntemlerle gerçekleştirilir. Ayrıca, bilgiye sahip olmak, yeterli öz bakım için sadece rutin önleyici davranışları gerçekleştirme becerisini değil, aynı zamanda kötüleşen durumların belirti ve semptomlarına dair doğru karar verme becerisini de gerektirir (Riegel ve ark., 2017). Bu nedenle, KKH yönetiminde hasta eğitimi çok önemli bir yer tutar.

Koroner Kalp Hastalığında Hasta Eğitimi

Koroner Kalp Hastalığı (KKH) tedavisi, ilaç tedavisi ve revaskülarizasyon gibi tıbbi yönetimi içerirken, başarılı bir tedavi süreci aynı zamanda hastaların davranış değişikliklerini teşvik etmeyi de gerektirir. Bu değişikliklerin sağlanmasının en temel yolu, hasta eğitimidir. Hasta eğitimi, sağlık profesyonellerinin hastalara sağlıklarını iyileştirecek veya sağlıklı davranışlarını değiştirecek bilgileri sunduğu bir süreçtir (Brown ve ark., 2013). Hasta eğitimi, KKH yönetiminde önemli bir rol oynar, çünkü davranış değişikliğini kolaylaştırır. Egzersiz eğitimi ve psikolojik destek gibi unsurlar, genellikle kardiyak rehabilitasyon ve ikincil önleme programlarının temel bir parçasıdır (Morocutti ve ark., 1999). Bu rehabilitasyon programlarına hastaların katılımını sağlamak önemli olsa da, aile üyeleri veya bakım sağlayıcılarının desteği de bireylerin motivasyonunu artırabilir ve tedaviye bağlılıklarını olumlu yönde etkileyebilir (Riegel ve ark., 2017). Sonuç olarak, hasta eğitimi, sadece hastaların değil, aynı zamanda aile üyelerinin de sürece dahil olduğu dinamik bir süreçtir. Bu tür bir eğitim, tedavi sürecine dahil olan tüm paydaşları bir araya getirerek, sağlık yönetiminin başarısını artırır (Kaya, 2009). Terapötik hasta eğitimi, bir hastanın akut bir olay nedeniyle hastaneye kabulü sonrası başlamalı ve hastanın iyi sağlık sonuçları ile hastaneden taburcu olduğu sırada sürdürülmelidir (McAlister ve ark., 2004). Büyük sağlık olayları sonrasında (örneğin akut koroner sendrom, koroner revaskülarizasyon) hastanın nüks riskini azaltmaya yönelik girişimlere bağlılık sağlamak ve psikolojik uyum oluşturmak için rehabilitasyon programları düzenlenmelidir. Bu tür programlar, kardiyak rehabilitasyonun temel unsurlarını içerir ve hastalığa uyum ve davranış değişikliği geliştirmeyi amaçlar, böylece daha iyi sağlık sonuçları elde edilir ve hastalığın yönetimi hastalar için daha kolay hale gelir (Labrunée ve ark., 2012).

Kardiyak rehabilitasyon programlarının en temel öğelerinden biri, spesifik hasta eğitimidir. Bu eğitim sayesinde hastalar, hastalıklarını daha iyi tanıyabilir, semptomlara anında yanıt verme becerilerini geliştirebilir, ilaç uyumunu sağlama, beslenme programlarına uyumu kolaylaştırma, kilo kontrolü yapabilme ve fiziksel egzersizleri düzenli olarak gerçekleştirme gibi

konularda öz yeterlik kazanırlar (Palacios ve ark., 2017). Bu süreç, hastanın öz bakımına katılma isteğini ve öz güvenini artırarak, tedavi sürecine aktif katılımını teşvik eder. Hasta eğitimleri, bireysel veya grup şeklinde uygulanabilir, ancak bireysel eğitimler genellikle daha etkili sonuçlar sağlar. Bireysel eğitimlerde her hasta için problem çözümü geliştirme olanakları, kişiye özel ve spesifik olduğu için, daha başarılı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca telefonla izleme gibi uzaktan takip yöntemleri, küresel merkez tabanlı yaklaşımlardan daha az etkili olabilir. Yüz yüze yapılan bire bir hasta eğitimi, genellikle daha güçlü sonuçlar sağlar (Labrunée ve ark., 2012). Bu nedenle, koroner kalp hastalığı (KKH) olan bireylere daha yakın takip ve özel eğitim desteği sağlanmalıdır. Eğitimin etkinliği için hastanın beklentilerinin ve eğitim ihtiyaçlarının yüz yüze görüşmelerle belirlenmesi önemlidir. Eğitim sürecini etkileyen faktörlerin belirlenmesi, eğitimin başarısını artırır. KKH olan bireylerde eğitime uyumu etkileyen ana faktörler arasında, D tipi kişilik profili (sosyal inhibisyon ve duyguların baskılanması), bilişsel performans değişiklikleri, düşük öz yeterlik seviyesi, tedavi veya fiziksel aktiviteye karşı korku, düşük fiziksel performans, depresyon, komorbiditeler ve düşük sosyoekonomik durum yer almaktadır. Bu faktörler, eğitimin içeriğini ve uygulanma biçimini etkileyerek, eğitim sürecinin etkinliğini değiştirebilir. Akut kardiyak olaylardan sonra yaşam biçimi değişikliği yapmak, hastalar için zorlayıcı bir süreç olabilir. Özellikle akut koroner sendromlu hastalarda, hasta eğitimi genellikle klasik yaklaşımdan farklı olmalıdır. Bu hastalar, yaşam biçimi değişikliklerine geçişi daha zorlu bir süreç olarak deneyimleyebilirler. Sağlık uzmanlarının, hastaları bu zorlu sürece hazırlarken motivasyonel etkileşimler geliştirmeleri gereklidir. Hastalar, eğitim aldıktan sonra motivasyonel görüşmelerle desteklenmeli ve izleme süreçlerinde bu etkileşim devam ettirilmelidir. Yaşam biçimi alışkanlıklarını değiştirmeyi amaçlayan eğitim sürecinde, hastanın aktif katılımını sağlamak ve hastalığın yönetimine dair motivasyonunu artırmak çok önemlidir. Bu süreçte, hasta memnuniyeti, hastaların aktif olarak dinlenmesi, problem çözmeye yönelik görüşmelerin yapılması ve hastadan geri dönüş alınması ile sağlanabilir (Labrunée ve ark., 2012). Bu unsurlar, eğitim sürecinin başarısını ve hastanın yeni yaşam tarzına uyum sağlama sürecini olumlu yönde etkileyebilir. Terapötik hasta eğitimi, kısa vadede etkili olabilir, ancak hastalar gerçek hayatlarına döndüklerinde genellikle eski alışkanlıklarına geri dönme eğilimindedir. Bu durum, terapötik eğitimin etkilerinin hızla kaybolmasına neden olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde yaşam biçimindeki uzun vadeli değişiklikleri sürdürebilmek, sağlık sisteminin karşılaştığı büyük bir sorundur. Bu nedenle, yüksek riskli veya tedaviye uyumsuz hastalar için, sağlık ekibinin (hekim, kardiyolog, kardiyovasküler cerrah vb.) ve paramedikal ekip üyelerinin (hemşireler, fizyoterapistler, diyetisyenler vb.) sürekli ve sıralı destek sağlaması gereklidir (Labrunée ve ark., 2012).

Kardiyak rehabilitasyon programları, düzenli olarak yapılan yeniden değerlendirmelerle hastaların ilerlemesini takip eder. Ancak, hastaların uyumunun uzun vadede sürdürülmesi önemlidir. İlk altı ayda elde edilen olumlu sonuçlar, uzun vadede sürdürülemeyebilir. Altı ayda bir yapılan eğitim seanslarının, yaklaşık iki yıl boyunca yalnızca %54'ü tarafından takip edildiği bildirilmiştir. Buna rağmen, bu seansların hastaneye tekrar yatışları veya yaşam kalitesini iyileştirmede olumlu etkiler gösterdiği görülmektedir. Bu sebeple, terapötik hasta eğitiminden sonra kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin öz bakım davranışları ve yaşam kalitelerindeki değişim, ilk altı ayda değerlendirilmelidir. Ancak, bu değişikliklerin sürdürülebilirliğini kontrol etmek için iki yıla kadar yapılan izlemler de önemlidir. Hasta eğitiminde disiplinler arası bir yaklaşım, en etkili ve kabul edilebilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak, hastalar ve aileleriyle en çok etkileşimde bulunan grup hemşirelerdir. Hemşireler, hastaların ihtiyaçlarını, yetersizliklerini ve hastalığa uyumlarını en iyi gözlemleyebilen sağlık profesyonelleridir ve bu nedenle hastaların öz bakım davranışlarını geliştirmeleri için sorumluluk alabilecekleri birincil aktörlerdir. Hemşireler, hasta eğitiminde eğitici ve danışmanlık yapma rolüne sahiptirler. Dünya Sağlık Örgütü, hemşireleri, sağlık hedeflerine ulaşmak amacıyla bireyler ve ailelere sağlık eğitimi vermekten sorumlu profesyoneller olarak tanımlamaktadır. Hemşirelerin sağlık eğitimi ve hasta eğitimindeki rolü, ulusal ve uluslararası raporlar ve yönetmeliklerde de vurgulanmaktadır (Kaya, 2009).

Sonuç olarak, hasta eğitimi, hasta bakımının temel bir parçasıdır ve hemşirelik uygulamalarının profesyonel standartları arasında yer alır. Kardiyovasküler hastalık tedavisinin bir parçası olarak, yaşam biçimi değişikliği sağlamak ve hastayı öz bakımda öz yeterli hale getirebilmek için hemşirelerin hasta tanılama, planlama, uygulama, değerlendirme ve kayıt yapma aşamalarını içeren bilimsel bir yaklaşımla eğitim programları hazırlamaları ve uygulamaları gerekmektedir (Kaya, 2009). Bu süreç, hasta ve ailesinin doğru bilgilendirilmesini ve sağlıklı davranış değişikliklerinin sürekliliğini sağlamayı amaçlar.

KAYNAKLAR

1. Agarwal SK. Cardiovascular benefits of exercise. Int J Gen Med. 2012;5:541-5.
2. Bender BG. Can Health Care Organizations Improve Health Behavior and Treatment Adherence? Popul Health Manag. 2014;17(2):71-8.
3. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Welch K, Taylor RS. Effect of patient education in the management of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(4):701-14.
4. Dickson V V, Lee C S, Yehle K S etc (2017). Psychometric Testing of the Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory (SC-CHD). Journal of Research in Nursing,
5. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle Modification Programmes For Patients with Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(4):620-40.
6. Kaya H. Sağlık Hizmetlerinde Hasta Eğitimi ve Hemşirenin Sorumlulukları. Turkiye Klinikleri J Nurs Sci. 2009;1(1).
7. Labrunée M, Pathak A, Loscos M, Coudeyre E, Casillas JM, Gremeaux V. Therapeutic education in cardiovascular diseases: state of the art and perspectives. Ann Phys Rehabil Med. 2012;55(5):322-41.
8. Li Y, Li Z, Chang G, Wang M, Wu R, Wang S, Yao C. Effect Of Structured Home-Based Exercise on Walking Ability in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Meta-Analysis. Ann Vasc Surg. 2015;29(3):597-606.
9. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary Strategies for The Management of Heart Failure Patients at High Risk for Admission: A Systematic Review of Randomized Trials. J Am Coll Cardiol. 2004;18;44(4):810-9.
10. Morocutti G, Tuniz D and Fioretti PM. Comprehensive Cardiac Rehabilitation: An İssue to Be Readdressed. Eurheart J. 1999; 20: 1448–1450. Nurs.2017;32(4):E9-E23.
11. Palacios J, Lee GA, Duaso M, Clifton A, Norman IJ, Richards D, Barley EA. Internet-Delivered Self-management Support for Improving Coronary Heart Disease and Self-management-Related Outcomes: A Systematic Review. J Cardiovasc
12. Pressler SJ, Gradus-Pizlo I, Chubinski SD, Smith G, Wheeler S, Sloan R, Jung M. Family Caregivers of Patients with Heart Failure: A Longitudinal Study. J Cardiovasc Nurs. 2013;28(5):417-28.
13. Prochaska JJ, Benowitz NL. Smoking Cessation and The Cardiovascular Patient. Curr Opin Cardiol. 2015;30(5):506-11.
14. Riegel B, Dickson VV, Faulkner KM. The Situation-Specific Theory of Heart Failure Self-Care: Revised and Updated. J Cardiovasc Nurs. 2016;31(3):226-35.

15. Riegel B, Moser DK, Buck, HG, Dickson, VV, Dunbar SB, Lee CS, Lennie TA, Lindenfeld J, Mitchell JE, Treat-Jacobson DJ, Webber DE, & American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Self-Care for the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Journal of the American Heart Association. 2017;6(9), e006997.

16. Shah K, Chyu KY. Kararsız Anjina/ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü Çeviren: Özyüncü N.Kardiyoloji Tanı ve Tedavi. 3. Basım,Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2010, s: 38-72.

17. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W, Lancaster K, Lichtenstein AH, Johnson RK, Thomas RJ, Vos M, Wylie-Rosett J, Kris-Etherton P; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;29;134(22):e505-e529.

BÖLÜM 35

MELATONİN: GIDA TAKVİYESİ OLARAK KULLANIMI

Leyla MİS[1]

1 Doç. Dr. Leyla MİS, Van YYU Veteriner Fak Fizyoloji ABD

Giriş:

Melatonin ((N-asetil-5-metoksitriptamin), epifiz bezinden sentezlenerek, kana ve beyin-omurilik sıvısına salınan bir hormondur. Epifiz bezi beynin orta kısmında bulunan bezelye büyüklüğünde bir bezdir (webmed). Gece sentezlendiği için "karanlık hormonu" olarak da bilinir, salınımı karanlıkta artar ve aydınlıkta azalır. Vücudun uyuması ve uyanması gerektiğine bilmesine yardımcı olur.Yaşa bağlı olarak pik seviyeye gelme saati değişmektedir.

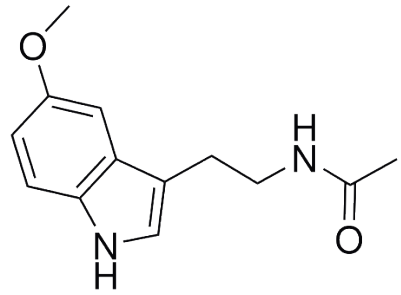
Melatonin, Sirkadiyen ritim (sirkadiyen döngü)'de görev alır. Sirkadiyen terimi latince circa "etrafında" dies "gün" kelimelerinden oluşur ve her 24 saatte bir, organizmanın içinde başlayan ve yanıt veren herhangi bir sürevi ifade eder. İnsanda günde 30 µg melatonin üretilir. Gece plazmadaki maksimum melatonin konsantrasyonu 80-120 pg/ml'dir ve uykuya teşvik eder. Uykunun evrelerini ve sirkadiyen ritimleri etkiler. Gündüz salınımı düşük olduğundan konsantrasyonu 10-20 pg/ml arasındadır. (Edgar ve ark, 2012; Manino ve ark, 2021). Melatonin MT1 ve MT2 reseptörleriyle etkileşimler yoluyla uykuyu teşvik eder ve uyanıklığı teşvik eden sinyalleri engeller.

İnsanlarda triptofon amino asitinden sentezlenen melatonin, uyku-uyanıklık ritim bozukluklarında veya "Jet lag" olarak da adlandırılan ani zaman dilimi bozukluklarında ilaç veya takviye edici gıda olarak kullanılmaktadır. Melatoninin ilaç ya da takviye edici gıda olarak değerlendirilmesi ülke mevzuatlarına ve günlük alım dozlarına göre farklılık göstermektedir (Manino ve ark, 2021).

Melatonin devedikeni(Silybum marianum), Gelincik (Papaver somniferum), Anason (Pimpinela anisum), Goji meyvesi (Lycium barbarum) Siyah hardal (Brassica nigra), Beyaz hardal(Brassica hirta) Çemen otu (Trigonella foenum-graecum), Badem (Prunus amygdalus), Ayçiçeği (Helianthus annuus), Rezene (Foeniculum vulgare), Yonca (Medicago sativum), Kakule (Elettaria cardamomum) gibi bitkilerin tohumlarında da ng/g oranında bulunmaktadır (AECOSAN).

Kimyasal Yapısı:

Melatonin pineal bezinin pinealositleri tarafından, çok az miktarda tretina, bağırsak, deri, trombositlerde ve kemik iliğinden salgılanır. Bu salgılanma yaklaşık 10 saat sürer (Singh ve Jadhav 2014). Melatonin $C_{13}H_{16}N_2O_2$ kimyasal formülünde "asetamidler" olarak bilinen bileşikler grubunda bir hormondur. Yapısında indol iskeleti ve3-amid grubu ve 5-alkoksi grubu bulunur (Şekil-1).



Şekil-1: Melatoninin kimyasal yapısı

Melatonin hormonu, insan metabolizmasında triptofan amino asitinden sentezlenir. Triptofan ve 5-HTP' de bazı ülke mevzuatlarında takviye edici gıda olarak kullanılmaktadır.

Triptofan → 5-Hidroksitriptofan (5-http) → Seratonin →

N-Asetilseratonin → Melatonin

Şekil-2: Metabolizmada Melatonin Sentezi

Melatoninin takviye edici gıdalarda kullanımının ülke mevzuatlarında yeri:

Amerika Birleşik Devletleri Amerikan Gıda ve İlaç Otoritesi (FDA) 'da melatonin takviye edici gıda olarak değerlendirilmektedir. Geleneksel bir yatma saatinde uykuya dalmada sorun (gecikmiş uyku evresi sendromu), 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğu, bazı tansiyon ilaçlarının neden olduğu uyku bozukluğu (beta bloker kaynaklı uykusuzluk, kanser, ameliyattan sonra kafa karışıklığı ve ajitasyon, uykusuzluk , jet lag, Migren, işlem öncesi kaygı , işlemden önce sedasyon, güneş yanığı, çene eklemini ve kasını etkileyen bir grup ağrılı rahatsızlık (temporomandibular bozukluklar veya TMD), kanda düşük trombosit seviyeleri (trombositopeni)'nde muhtemelen etkili olduğu düşünlmektedir. Atletik performans, çok hasta olan kişilerde istemsiz kilo kaybı (kaşeksi veya zayıflama sendromu), kanser hastalarında yorgunluk, kanser hastalarında ağrı, kritik hastalık (travma), Alzheimer hastalığı gibi düşünmeyi etkileyen hastalıklar (demans), gebe kalmaya çalıştıktan sonra bir yıl içinde hamile kalamama (kısırlık), vardiyalı veya gece vardiyasına bağlı uyku bozukluğu (vardiyalı çalışma bozukluğu)'nda etkisiz olduğunu bildirmiştir. FDA, 2 yıla kadar kullanımının güvenli olduğunu, melatonin içerikli ürünleri tükettikten sora 4-5 saat araç ya da makine kullanılmaması hususunda uyarır (medlineplus).

Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA)'ya yapılan sağlık beyanlarında, en az 5 mg günde melatonin kullanımının "Jet lag etkilerini azaltma-

ya yardımcı olur/ Uykuya dalma gecikmesini azaltmaya yardımcı olur/ Sirkadiyen ritmi düzenlemeye yardımcı olur/Uyku-uyanıklık döngüsünü iyileştirir/ Uyku kalitesini iyileştirmeye katkıda bulunur/ Doğal bir şekilde uykuya dalmaya yardımcı olur" ifadeleri değerlendirilmiş ve iddiayı desteklemek için melatonin dozunun 0,5 ila 5 mg arasında olması gerektiğini ve seyahatin ilk gününde (ve sonraki herhangi bir günde) ve varış noktasına vardıktan sonraki birkaç gün boyunca yatmadan önce alınması gerektiğini düşünmüş ve hedef kitlenin genel nüfus olduğunu belirtmiştir. EFSA bu iddianın kısa süreli kullanımda (üç ay veya daha az) güvenli göründüğünü ancak çocuklar ve yaşlılar için güvenlikle ilgili veri bulunmadığını belirtmiştir (EFSA,2010). EFSA tarafından yapılan sağlık beyanı değerlendirmesinde melaoninin " uykuya dalma süresinin azaltılmasına katkıda bulunduğu" ifadesi dozlanmış formlarda 1 mg melatonin içeren gıdala4rda kullanımına izin verilmektedir. Melatonin etiketinde ayrıca 'tüketiciye, yatmadan hemen önce 1 mg melatonin tüketildiğinde faydalı etkinin elde edildiği bilgisinin verilmesi gerektiğini öngörmektedir (europarl).

Türkiye'de melatonin takviye edici gıda olarak 2022 yılında yayınlanmış ve yaklaşık bir yıl sonra mahkeme kararıyla takviye edici gıda olarak kullanımı durdurulmuştur (Kısıtlı Maddeler Listesi)

Takviye edici gıdanın tanımı "Normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, aminoasit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler" olarak tanımlanır (EFSA, 2002). Bu tanımda da görüldüğü gibi melatonin, amino asitten salgılansa da"çok hücreli organizmalar tarafından hücrelerin ve dokuların işlevlerini organize etmek, koordine etmek ve kontrol etmek için kullanılan biyolojik bileşikler" (biologydictionary, 2019) hormon tanımından da anlaşılacağı üzere endojen maddelerdir ve kontrollü miktarda alınması gerekir. Ülke otoriteleri melatonini ya ilaç olarak değerlendirmekte ya takviye edici gıda olarak değerlendirmekdte ya da belirli bir günlük alım dozuna kadar ilaç ve belirli bir günlük alım dozunun üstıunü endikasyon olarak değerlendirmektedir.

Norveç Gıda Otoritesi (VKM) tarafından takviye edici gıda olarak 3-6 yaş arası çocuklarda 0,2 mg, 7-10 yaş arası çocuklarda 0,3 mg ve 11-18 yaş arası çocuklarda 0,5 mg melatonin alımının güvenliği konusunda sonuca varamadı. Ayrıca yetişkinlerde üç ay boyunca günde 1 mg melatoninin sürekli kullanımının güvenliği konusunda literatürleri yeterli bulamadığından uygun kullanımı sonucuna sonuca varamadı (VKM, 2021).

Almanya Risk Değerlendirme Otoritesi (BfR) tarafından melatonin, vücut tarafından üretilen ve kan basıncını kontrolünde rol oynayan bir hormon olarak tanımlanmış ve uyku bozukluklarının geçici tedavisinde doktor tarafından reçete edilmesi gereken ilaçların etken maddesi olduğu belirtilmiştir (BfR, 2024). Melatonin içeren takviye edici gıdalar için yapılan risk değerlendirmesinde 2020 yılından sonra melatoninin takviye olarak tüketiminin arttığı bildirlmiştir. Bfr 3 mg/gün yüksek doz olarak değerlendirmiştir. Melatonin içeren reçeteli ilaçların yanı sıra, melatoninle zenginleştirilmiş gıdalar piyasada bulunabilir (çaylar, spreyler, tozlar melatonin içeren takviyeler).

İspanya'da "İspanyol Tüketici İşleri, Gıda Güvenliği ve Beslenme Ajansı (AECOSAN)" tarafından melatonin takviye edici gıdalarda kullanımı için yayınlanan raporda günde 1 g/gün maksimum günlük amım miktarı olarak belirlenmiştir. Melatonin içerikli takviyelerin jet lag hislerinin hafifletilmesine katkıda bulunduğu ve melatoninin uykuya dalma gecikmesinin azaltılmaya yardımcı olduğu yönündeki iki sağlık iddiasını yetkilendirir.

3 mg/gün kullanımına izin verilmiştir.

Fransada, Fransız Gıda, Çevre ve İş Sağlığı ve Güvenliği Ajansı (ANSES) tarafından maksimum 2 mg/gün takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilmiştir. ANSES melatonin içeren takviye edici gıdaları kullanında hamile, emziren kadınlar, çocuklar ve ergenler, inflamatuar veya otoimmun hastalıkları olan kişiler, epilepsisi, astımı olan hastalarda, ruh hali, davranış veya kişilik bozuklukları olan kişilerin bu ürünü tüketmeden kaçınmaları önermiştir.

Belçika'da, doz başına ve günde 0,3 mg veya daha fazla melatonin içeren ürünler fonksiyona göre tıbbi ürünler olarak kabul edilir (Directive 2004).

Kanada'da Konada Sağlık Otoritesi (Canada Health) tarafından 18 yaş ve üzeri yetişkinler için sağlık ürünleri kapsamında oral yolla yatmadan 30 veya 60 dakika önce kullanımına izin verilmiştir. Hazırlanan Melatonin Monografında "Uykuyu teşvik etmeye yardımcı olmak için uyku yardımcısı olarak kullanılır.","İki veya daha fazla zaman diliminde doğuya doğru uçakla seyahat eden kişilerde jet lag'in (örneğin gündüz yorgunluğu, uyku bozukluğu) etkilerini azaltmaya yardımcı olur", "Yavaş uykuya dalan kişilerde uykuya dalma süresini azaltmaya yardımcı olur." ifadelerine de yer verilmiştir. Jet lag hariç tüm kullanımlar için 0,1-10 mg/gün melatonin ve jet lag için 0,5-10 mg/gün kullanımı belirtilmektedir.

İtalya'da, gıda takviyelerinde maksimum 1mg/günlük melatonin miktarına izin verilmektedir (Ministero della Salute, 2013). Avustralya'da melatonin yanlızca biyolojikler, ihtacaat ve reçeteli ilaçlar ve homeopatik formülasyonlar için etken madde olarak kullanımına izin verilmektedir (TGA).

İngiltere'de melatonin kullanımı genellikle sadece kısa süreli uyku sorunlarında önerilmektedir. Ayrıca alkolle birlikte kullanılmaması gerektiği,

bağımlı hale gelmekten endişe duyulduğunda melatonin bırakılması gerektiği ve bu ürünlerin İngiltere pazarında sadece "reçeteli ilaç"olarak satılacağı bildirilmektedir (NHS).

Brezilya'da Ulusal Sağlık Gözetim Ajansı (ANVISA); yalnızca 19 yaş ve üzeri kişilere yönelik ve günlük tüketim için olan takviye edici gıda formülasyonunda melatonin maksimum doz 0,21 mg/gün olarak belirlenmiştir. Melatonin takviyelerinin etiketinde, ürünün hamileler, emziren anneler, çocuklar ve sürekli dikkat gerektiren aktivitelerde bulunan kişiler tarafından tüketilmemesi gerektiği yönünde bir uyarı bulunması zorunludur.

Melatoninin takviye edici gıdalarda kullanımı ve formulasyonu:

Melatonin hızlı göz hareketi (REM)uyku sorunlarında, sirkadiyen uyku bozukluklarında kullanılır. Melatonin gastrointestinal sistemden neredeyse tamamen emilir. İnsanlarda biyoyararlanım düşüktür, %5-20 aralığındadır.

Melatonin takviye edici gıdalarda sıvı, dilaltı, tablet, kapsül formlarda olduğu gibi, hızlı salımlı, uzun salımlı ve hızlı ve uzun salımlı kombinasyon şeklinde de kullanılır.

Melatoninin günlük alım miktarları:

Melatonin için günlük maksimum alım miktarı ülke mevzuatlarına göre farklılık göstermektedir. Bu aralık 01 mg/gün ile 10 mg/gün arasında takviye edici gıdalarda değiştiği gibi, ilaç olarak kullanımında da kullanıldığı endikasyona ve kullanım süresine bağlı olarak değişmektedir. Genellikle dozlar 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 3 mg, 5 mg ve 10 mg'dır. Yetişkinlerde uykusuzluk için akşam 0,5–20 mg/gün, Jet lag için de uzun süreli yolculuktan sonra varış noktasında beklenen yatma saatine denk gelen bir zamanda kalkış gününden itibaren 1–3 mg/gün maksimum doz olarak önerilmektedir (Medication Fact Book). Melatonin jet lag için tüketiliyorsa 5 günden fazla kullanılmamalıdır uyarısı NHS de belirtilmektedir.

Melatonin kullanımında dikkat edilecek hususlar:

Melatoninin takviye edici gıdalarda yapılan çalışmalarda kısa süreli kullanımlarda güvenli olduğu düşünülmektedir. Melatonin kullanılmadan önce bir sağlık uzmanına danışılmalıdır. Alkol ve bazı uyuşturucu maddeler melatoninin etkisini artırabilir veya değiştirebilir. Bu nedenle melatonin kullanırken bu maddelerden kaçınılması tavsiye edilir. Hamilelik ve emzirme döneminde melatonin kullanımı konusunda yeterli araştırma yapılmamıştır. Epilepsi hastalarında ve kan sulandırıcı kullananlarda melatonin takviyeleri alırken gözetim altında olmalıdır Melatonin kullanımında baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, uyku hali gözlenebilir (Anderson ve ark, 2016).

Kaynaklar

Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ (2016). The Safety of Melatonin in Humans. Clin Drug Investig. 36(3):169-75.

Canada Health (2024). Natural Health Product Melatonın Oral

Directive 2004/27/EC defines a medicinal product by function as "any substance or combination of substances which may be used in or administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action, or to making a medical diagnosis".

Edgar RS, Green EW, Zhao Y, van Ooijen G, Olmedo M, Qin X, et al. (2012). "Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms". *Nature*. **485** (7399): 459–464.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to melatonin and alleviation of subjective feelings of jet lag (ID 1953), and reduction of sleep onset latency, and improvement of sleep quality (ID 1953) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal; 8(2):1467.

https://www.anses.fr/en/content/anses-recommends-certain-populations-avoid-consumption-food-supplements-containing-melatonin

https://biologydictionary.net/2019/

https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2019-003143_EN.html

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar

https://tr.wikipedia.org/wiki/Melatonin#:~:text=Melatonin%20omurgal%C4%B1larda%2C%20uyku%2Duyan%C4%B1kl%C4%B1k%20d%C3%B6ng%C3%BCs%C3%BC,mevsimsel%20ritmikli%C4%9Fin%20kontrol%C3%BCnde%20rol%20oynar.

https://www.nhs.uk/medicines/melatonin/how-and-when-to-take-melatonin

https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Isletmeleri/Takviye_Edici_Gidalar_Kisitli_Maddeler_Listesi.pdf.

https://medlineplus.gov/druginfo/natural/940.html

https://www.tga.gov.au/resources/publication/scheduling-decisions-interim/scheduling-delegates-interim-decisions-and-invitation-further-comment-accsacms-november-2016/32-melatonin

Italy (2013). Ministero della Salute. Altri nutrienti e altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico

Karasek M, Winczyk K (2006). Melatonin in humans. J Physiol Pharmacol. 57 (5):19-39.

Mannino G, Pernici C, Serio G, Gentile C, Bertea CM (2021). Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals—An Overview. *Int. J. Mol. Sci. 22*(18), 9996.

Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM)(2021). Risk assessment of melatonin Opinion of the. VKM Report 2021: 07.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) on the conditions of use of certain substances to be used in food supplements-3. 19, 51-94.

Singh, M., and H. R. Jadhav. 2014. "Melatonin: Functions and ligands." Drug Discovery Today 19 (9):1410-1418. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.014.

The Federal Institute for Risk Assessment (BfR) (2024). Melatonin haltige Nahrungsergänzungsmittel: BfR weist auf mögliche Gesundheitsrisiken hin.

Medication Fact Book for Psychiatric Practice, 7th Edition. MELATONIN Fact Sheet [G]