



3.CİLT

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA GELİŞMELER

EDİTÖRLER

DOÇ. DR. DİLEK ATİK

DR. ÖĞR. ÜYESİ HASAN BURAK KAYA

Sağlık Bilimleri Alanında Gelişmeler - 3

Editörler

**Doç. Dr. Dilek Atik
Dr. Öğr. Üyesi Hasan Burak Kaya**

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Dilek Atik & Dr. Öğr. Üyesi Hasan Burak Kaya

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2024

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6688-50-2

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres:Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157 / B, 06480,
Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskitap.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	9
İlaç Üretim Sektöründe İş Sağlığı ve Güvenliği: GMP ve GLP Standartlarının Rolü ve Etkisi	
Ahmet Güzel & Cenk Güngör	
BÖLÜM 2.....	23
Metilarjinin Yolağı	
Duygu Eryavuz Onmaz	
BÖLÜM 3.....	35
Onkoloji Hastalarında Covid-19: Tanı- Tedavi ve Bakım Yönetimi Yaklaşımları	
Müge Çakır	
BÖLÜM 4.....	63
Grup Pozitif Psikoterapinin Fibromiyalji Sendromu Tanısı Konan Kadınların Sağlık Algılarına, Depresyon ve Nezaket Düzeylerine Etkisi	
Nurdan Gündoğdu Altın	
BÖLÜM 5.....	91
Eklem Sağlığında Glukozamin Kullanımı	
Handan Mert	
BÖLÜM 6.....	99
Uzun Kodlanmayan RNA'ların Kansere Gelişimindeki Roller	
Ersin Akgöllü	
BÖLÜM 7.....	117
Laktik Asit Bakterileri ile Mikotoksin Detoksifikasyonu: Bir Yöntem İncelemesi	
Tevhide Elif Güner & Hakan Tavşanlı & Osman İrfan İlhak	
BÖLÜM 8.....	141
Bağırsak Mikrobiyotasının Stres ve Depresyon ile İlişkisi	
Esin Kıray	

BÖLÜM 9..... 157

**Sağlıkta Misenformasyon ve Dezenformasyon: Dijital Sağlık Okuryazarlığı
ile Halk Sağlığı Hemşirelerinin Rolü**

Büşra Dağcı Günal & Nurcan Akgül Gündoğdu

BÖLÜM 10..... 167

**Sürdürülebilir Kalkınmanın Anahtarı: Halk Sağlığı Hemşireliği ve Çevre
Sağlığı Okuryazarlığı**

Büşra Dağcı Günal & Nurcan Akgül Gündoğdu

BÖLÜM 11..... 179

Osteoporoz Tanısında Yeni Ufuklar

Hamit Hakan Alp & Zübeyir Huyut & Murat Saygın

BÖLÜM 12..... 207

**Eski İlaç Yeni Bir Kullanım: Akut Miyokard İnfarktüsünde Kolşisinin
Terapötik Etkisi**

Ahmet Sencer Yurtsever & Fikriye Yalçinkaya

BÖLÜM 13..... 217

Malaria (Sıtma)

Vural Denizhan & Ayşe Karakuş

BÖLÜM 14..... 233

**İnek Sütü ve Ürünlerinde *Staphylococcus aureus* ve Enterotoksin Varlığının
Halk Sağlığı Üzerindeki Etkileri**

Rabia Mehtap Tuncay & Sümeyye Nur Arasoğlu Aydoğdu

BÖLÜM 15..... 269

Krill Yağının İnsan Sağlığına Etkisi

Semih Yaşar

BÖLÜM 16..... 277

Alfa Lipoik Asit Takviyelerinin İnsan Sağlığına Etkisi

Semih Yaşar

BÖLÜM 17..... 285

Çocuk ve Ergenlerde Major Depresif Bozukluk

Cavithan Gümüş

BÖLÜM 18.....	333
Maternal ve Perinatal Enfeksiyonlarda Bakım	
Elif Bayrakçı Eroğlu & Burcu Çakı Döner	
BÖLÜM 19.....	353
Yaşlanma ve Eklem Sağlığı	
Murat Köken	
BÖLÜM 20.....	363
Alzheimer Hastalığı ve Oral Mikrobiyata	
Hatice Kübra Koç Topcuoğlu	
BÖLÜM 21.....	371
KBRN (Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer) Eğitiminde Kullanılan	
Tehlikeli Maddeler ve İşaretleri	
Ayşe Özdemir	
BÖLÜM 22.....	389
Designer Drugs (Tasarım Uyuşturucular)	
Ayşe Özdemir	
BÖLÜM 23.....	405
Kemirgenlerde Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelleri	
Murat Çakır & Yunus Arıkan	
BÖLÜM 24.....	427
Polikistik Over Sendromu Olan Kadınlarda İnsülin Direnci Üzerinde	
Polifenollerin Etkisi	
Elif Keskin & Rıza Çıtıl	
BÖLÜM 25.....	439
Asprosin: Yeni Bir Pleiotropik Adipokin	
Duygu Eryavuz Onmaz	
BÖLÜM 26.....	455
Turuncgiller ve Fonksiyonel Özellikleri	
Zübeyde Polat & Halil Yalçın	

BÖLÜM 27 471

Sığırların Bovine Herpes Virüs – 1 Enfeksiyonları

Nurşen Zeynep Bilgü & Bilge Kaan Tekelioğlu

BÖLÜM 28 499

Çocuklarda Künt Dalak Travmalarının Tedavisi

Fatma Özcan Sıkı

BÖLÜM 29 507

Oksitosin Hormonu Yapısı Sentezi ve Bazı Biyolojik Etkileri

Necmettin Aktepe

BÖLÜM 30 523

Sağlık Okuryazarlığı ve Beslenme Okuryazarlığının Obezite ile İlişkisi

Kübra Gür & Rıza Çıtıl

BÖLÜM 31 543

Ruhumun Sesi; Bağlama ve Ebru Sanatı: Özel Annelerle Nitel Bir Çalışma

Filiz Özkan

BÖLÜM 32 557

Endoplazmik Retikulum Strese Girse Ne Olur?

Sefa Çelik

BÖLÜM 33 575

**Renal Transplantasyonda Soğuk İskemi-Reperfüzyon Hasarının Rat
Harvesting Modeli ile İncelenmesi**

Hüseyin Uğur Özkaya & Hasan Anıl Kurt

BÖLÜM 34 585

Relaksasyon Süreci ve Ebelik

Sinem Gökçimen & Keziban Amanak

BÖLÜM 34 593

Emzirmenin Sonlandırılması ve Ebenin Sorumlulukları

Beyza Nur Özel & Keziban Amanak

BÖLÜM 34 601

KBRN'de Dekontaminasyon ve Acil Sağlık Hizmetleri

Sümeyra Uçar & Dilek Öztaş & Aytunç Ateş

BÖLÜM 35.....	621
Türkiye'nin Halk Sağlığı Acil Durumlara Hazırlık ve Yanıt Sisteminin Değerlendirilmesi	
Aysun Çelebioğlu	
BÖLÜM 36.....	629
Hücrel Senesens ve Sasp'ler	
Fatma Fırat	
BÖLÜM 37.....	639
Sağlık Kurumları Yeni Tedarik ve Stok Yönetim Yöntemleri	
Kurtca Mehmet Uğurlu	639
BÖLÜM 38.....	661
Endometriozisde Enerji ve Redoks Dengesi: Mitokondriyal Dinamiklerin Önemi	
Ömer Faruk Kırlangıç & Cengiz Karakaya	
BÖLÜM 39.....	681
Kedi ve Köpeklerde Endodontik Hastalık ve Standart Kök Kanal Tedavisi	
Doğukan Polat & Kürşad Yiğitarslan	
BÖLÜM 40.....	703
Buzağların Solunum Sistemi Hastalık Kompleksi (BRD)'nde Klinik Skorum	
Bilge Kaan Ünal & Ersoy Baydar	
BÖLÜM 41.....	719
Gıda Kaynaklı Hepatit A Virüsü Enfeksiyonları	
Duygu Arslanhan & Bilge Kaan Tekelioğlu	
BÖLÜM 42.....	753
Nükleer KBRN Olaylarına Müdahale Süreçleri	
Hasan Can Keskin & Güven Çankaya & Dilek Öztas & Aytunç Ateş	
BÖLÜM 43.....	769
KBRN Terörizminde Risk Değerlendirmesi ve Yönetimi	
Yusuf Elbasan & Ahmet Çarhan & Dilek Öztas & Aytunç Ateş	

BÖLÜM 44 787

Arseniğin Epigenetik Üzerine Etkileri

Emrah Tümer

BÖLÜM 45 795

Sürdürülebilir Beslenmede Alternatif Besin: Yenilebilir Böcekler

Serap İncedal Irgat

BÖLÜM 46 805

**Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı İçin Oral Glukoz Tolerans Testinin
Analiz Dışı Süreçlerinin Değerlendirilmesi**

Müjgan Ercan Karadağ & Esin Avcı

BÖLÜM 47 817

**Meme Kanserinde Sağ Kalanların Bakımı: Sağ Kalım Bakım Planı ve
Hemşirelerin Eğitimi**

Selda Rızalar

BÖLÜM 48 831

Monogastrik Hayvanlarda Probiyotik Kullanımı

Ergün Demir & Muhittin Zengin & Mehmet Akif Özcan & Hakan Tavşanlı



BÖLÜM 1

İlaç Üretim Sektöründe İş Sağlığı ve Güvenliği: GMP ve GLP Standartlarının Rolü ve Etkisi*

Ahmet Güzel¹ & Cenk Güngör²

* Bu çalışma, T.C. İstanbul Rumeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalında Dr. Öğr. Üyesi Cenk GÜNGÖR'ün danışmanlığında yürütülmüş olan “İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Sistemi (GLP) Standartlarında İlaç Üretimi Yapan İşletmelerinde İSG” başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir

¹ Yüksek Mühendis, ORCID: 0000-0002-9997-0802

² Dr. Öğretim Üyesi, İstanbul Rumeli Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, İnşaat Mühendisliği Bölümü, ORCID:0000-0002-5044-1651

GİRİŞ

İlaç üretim sektöründe “İyi Üretim Uygulamaları” (Good Manufacturing Practice, kısa adı GMP) ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları” (Good Laboratory Practice, kısa adı GLP), yüksek kaliteli üretim süreçlerinin sürdürülmesi, kontaminasyonun önlenmesi ve farmasötik ürünlerin güvenliği ile etkinliğinin sağlanması açısından büyük öneme sahip standartlardır. Bu standartlar, ilaç üretimiyle ilgili riskleri en aza indirmeyi hedefleyen yönergeler sunarak hem çalışanları hem de son kullanıcıları korumayı amaçlamaktadır. Hammadde kalitesinden nihai ürüne kadar tüm üretim aşamalarını kapsayan GMP ve GLP, ilaç sektöründeki güvenlik ve kaliteyi sağlamak için gerekli düzenleyici çerçevenin ayrılmaz bir parçası durumundadır.

Bu çalışma, ilaç üretiminde GMP ve GLP standartlarının rolünü ve etkilerini açıklamayı amaçlamıştır. Bu standartların yüksek kaliteli üretim süreçleri, ürün güvenliği ve operasyonel verimlilik üzerindeki katkılarına odaklanılırken, aynı zamanda düzenleyici uyum, çevresel kontroller ve GMP’nin ürün güvenliği sağlama konusundaki proaktif rolü de vurgulanmıştır. Aşağıdaki bölümlerde, GMP ve GLP standartlarının belirli rolleri ve etkilerine yer verilmiştir.

İlaç Üretiminde GMP ve GLP'nin Rolü

Kalite Güvencesi

İyi Üretim Uygulamaları (GMP), farmasötik ürünlerin kalite standartlarına uygun olarak tutarlı bir şekilde üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlayan kritik bir standart olup, özellikle kontaminasyonu önleme, ürün güvenliğini ve verimliliğini sağlama konularında temiz ekipman ve tesis bakımına odaklanmaktadır (Prabu vd., 2017). Diğer bir ifade ile GMP, ürünlerin hammaddeden son ürüne kadar tüm üretim sürecini kapsarken, kusurların yalnızca tespit edilmesi yerine proaktif olarak önlenmesini amaçlayan bir kalite güvence sistemi sunar; böylece farmasötik ürünlerin güvenlik, kimlik ve uyumluluğu sağlanır (Agarwal, 2023). Bu standartların bir diğer tamamlayıcısı olan İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP), laboratuvar ortamındaki klinik olmayan çalışmaların doğruluğu ve güvenilirliğine odaklanarak ilaçların güvenlik ve etkinliği için kritik bir rol oynamaktadır (Rana vd., 2024). GMP ve GLP birlikte, ilaç endüstrisinde yüksek kalite, güvenlik ve verimlilik standartlarını korumaya yönelik entegre bir kalite yönetim sistemi (KYS) oluşturur ve bu sistem, düzenleyici kurumlar ve paydaşlar nezdinde güven sağlamak adına kalite güvence ve kalite kontrol önlemleri ile desteklenmektedir (Mishra vd., 2023; Patil vd., 2023). GMP ve GLP arasındaki bu iş birliği, halk sağlığını koruma açısından kritik olup, diğer kalite çerçeveleriyle

birlikte farmasötik ürünlerin tüm yaşam döngüsü boyunca bütünlüğünün sağlanmasındaki önemi ortaya koymaktadır (Rana vd., 2024).

Mevzuata Uygunluk

GMP ve GLP, farmasötik ürünlerin ve sağlıkla ilgili diğer ürünlerin kalite, güvenlik ve etkinlik standartlarına uygun olarak üretilmesi ve kontaminasyondan arındırılması için ulusal ve uluslararası düzenleyici kurumlar tarafından zorunlu hale getirilmiş standartlardır (Jameela Helen vd., 2020; Salgar vd., 2023). Bu standartların uygulanması, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) ve İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) gibi kuruluşlarca denetlenmekte olup, ürün tescili, karşılıklı tanıma anlaşmaları ve mutabakat zaptı gibi düzenlemeler aracılığıyla GMP'ye uyum sağlanmaktadır (Aziza, 2022). FDA'nın 1978'de oluşturduğu GLP düzenlemeleri, laboratuvar çalışmalarının bütünlükle yürütülmesi ve verilerin izlenebilirliğinin sağlanması amacıyla uluslararası kabul gören bir çerçeve sunarken, OECD'nin 1981'de geliştirdiği GLP ilkeleri ise üye ülkeler arasında laboratuvar uygulamalarını uyumlu hale getirmeyi hedeflemiştir (Chandrul ve Singh, 2016). Ek olarak, Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (U.S. Environmental Protection Agency, EPA) da 1983'te tamamladığı kendi GLP programını FDA ve OECD standartlarıyla uyumlu hale getirerek deneysel verilerin kalitesini ve bütünlüğünü desteklemektedir. Bu düzenleyici kurumlar ve kuruluşlar, GMP ve GLP standartlarının uluslararası ticaret ve düzenleyici sunumlarda kabul görmesini kolaylaştırarak bu standartların küresel düzeyde uygulanmasına önemli katkılarda bulunmaktadır (Huntsinger, 2008)

Standartlaştırma

İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP), farmasötik ürünlerin tutarlı kalite, güvenlik ve etkinliğini garanti eden standartlaştırılmış bir yaklaşım sunarak ilaç üretimine kapsamlı bir kılavuz sağlamaktadır (Covarrubias vd., 2022; Toktonalieva ve Toktonaliev, 2020). GMP, özellikle kontaminasyonu önlemek ve parti tutarlılığını sağlamak için farmasötik ürünlerin kontrollü koşullar altında üretilmesini zorunlu kılarken, bu süreç titiz dokümantasyon, iyi eğitilmiş personel ve kalite yönetim sistemleri aracılığıyla sağlanmaktadır (Salgar vd., 2023; Vogler vd., 2017). GMP ve GLP'nin entegrasyonu, laboratuvar verilerinin güvenilirliği ve bütünlüğünü güvence altına alarak ilaç geliştirme sürecinin genel güvenilirliğini artırır (Rana vd., 2024). Aşı ve antikor gibi insan sağlığına yönelik ürünlerde uluslararası ve ulusal GMP standartlarına

uyum, bu ürünlerin güvenliğini sağlayarak halk sağlığını olumlu yönde etkilemektedir (Covarrubias vd., 2022).

GMP'nin dinamik yapısı, teknolojik yenilikler ve yeni kalite uygulamalarıyla sürekli olarak gelişerek ilaç üretimindeki zorluklara uyum sağlama kapasitesini artırmaktadır (Vogler vd., 2017). İlaç endüstrisinde yüksek kalite ve güvenliği koruyarak daha düşük enerji ve malzeme tüketimiyle büyük üretim hacimlerine ulaşmayı sağlayacak üretim yöntemlerine olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu ihtiyaç, mevcut tesislere ve ekipmanlara kolayca uyarlanabilen GMP uygulamalarıyla karşılanmaktadır. GMP'nin büyük ölçekli üretim sırasında ürün kalitesini ve güvenliğini sürdürme rolü, özellikle farmasötik ilaç dağıtım sistemlerinin iyileştirilmesi ve pazara erişim süreçlerinde kritik bir öneme sahiptir (Türel ve Türel, 2020). Sonuç olarak, GMP ve GLP, ilaç endüstrisinde yüksek kaliteli üretim süreçlerini destekleyen ve etkin sonuçlar elde edilmesini sağlayan kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır.

Risk Yönetimi

GMP standartları, ilaç üretiminde kontaminasyon ve kalite değişkenliği gibi riskleri en aza indirmek amacıyla ekipman, tesisler ve üretim süreçleri üzerinde sıkı kontroller sağlamaktadır (Prabu vd., 2017; Toktonaliev ve Toktonaliev, 2020). GMP ve GLP standartlarının entegrasyonu ise, ilaç üretiminde kaliteyi güvence altına alarak uyumluluğu artıran kapsamlı bir risk yönetim çerçevesi oluşturmaktadır. Bu kapsamda Farmasötik Muayene İşbirliği Şeması (PIC/S), hastalara yönelik potansiyel risklere göre eksiklikleri sınıflandırarak muayenelelerin nesnellliğini ve şeffaflığını desteklemektedir (Shestakov ve Podpruzhnikov, 2020). İyi otomatikleştirilmiş üretim uygulaması yönergeleri (Good Automated Manufacturing Practices, GAMP-5) yönergeleri ise bilgisayar sistemlerinin doğrulanması ile verimliliği artırmayı ve cGMP standartlarına uygun olarak otomasyon sistemlerinden yararlanmayı önermektedir (Charan ve Gupta, 2016).

Kalite Risk Yönetimi (QRM) kapsamında, ürün kalitesini yaşam döngüsü boyunca korumak için istatistiksel araçlar kullanılarak risklerin yönetilmesi ve kaynakların verimli tahsis edilmesi sağlanmaktadır. QRM uygulamaları, potansiyel başarısızlıkların ciddiyet, olasılık ve tespit edilebilirlik açısından değerlendirilmesi ile GMP kontrollerini desteklemektedir. Ayrıca, Risk-MAPP ve ICH Q9 yönergeleri üretim süreçlerini bilim ve risk temelli yaklaşımlarla optimize ederek maliyetlerin düşürülmesine ve sistemlerin kritik yönlerine odaklanılmasına olanak tanımaktadır (Andreasen vd., 2011). Teknoloji transferi süreçlerinde de ürün kalitesini etkileyen faktörlerin risk temelli bir yaklaşımla ele alınması, geliştirilmeden tam ölçekli üretime geçişi desteklemektedir (Beregovykh ve Spitskii,

2014). GMP'nin stratejik kullanımı, uluslararası pazarda rekabet gücünü artırırken farmasötik ürünlerin kalitesini ve etkinliğini güvence altına almaktadır (Chan vd., 2005). Sonuç olarak, GMP ve GLP'nin diğer kalite çerçeveleri ile entegrasyonu, ilaç üretiminde yüksek güvenlik, etkinlik ve etik standartlarını korumaya yönelik bilim temelli bir metodoloji sunmaktadır (Rana vd., 2024).

İş Sağlığı ve Güvenliği Üzerine Etkileri

İşçi Güvenliği

İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) uygulanması, tüm üretim sürecini yöneten katı standartlar oluşturarak ilaç üretiminde iş güvenliğini artırmada önemli bir rol oynamaktadır. Bu standartlar, farmasötik ürünlerin güvenlik, kimlik, kalite ve saflık gereksinimlerini karşılamasını sağlamaktadır; böylece hem hastalar hem de çalışanlar için risklerin en aza indirilmesine katkıda bulunmaktadır (Suuronen, 2011). GMP ve GLP düzenlemeleri, güvenli bir çalışma ortamının korunması için kritik öneme sahip olan personel eğitimi, kontaminasyon kontrolü ve ekipman bakımı gibi çeşitli yönleri kapsamaktadır (Gad, 2008; Sharp, 2004). Örneğin, FIT Biotech'in Finn-Medi 3 binasında gerçekleştirilen bir çalışmada, laboratuvar tesislerinin optimizasyonunun, iç denetimler ve personel geri bildirimleriyle doğrulanan iş güvenliği ve kalite seviyelerinin iyileştirilmesine katkı sağladığı gözlemlenmiştir (Suuronen, 2011).

Ayrıca, uluslararası yönergelerle uyumlu olan GMP standartları, yüksek kaliteli üretim süreçlerinin standardizasyonunu kolaylaştırmakta, farmasötik ürünlerin güvenliğini sağlamak ve halk sağlığını olumlu yönde etkilemektedir (Covarrubias vd., 2022). Bu kapsamlı düzenlemeler, Avrupa Birliği genelinde ve ötesinde steril ürün üretimi ve kontaminasyon kontrolü gibi konularda güvenlik standartlarının korunmasını sağlamaktadır. Özellikle, "Turuncu Kılavuz"da ayrıntılı olarak açıklanan bu standartlar, ilaç üretim süreçlerinde hijyen ve güvenliği temin etmektedir. Genel olarak, GMP ve GLP uygulamaları, katı hijyen ve güvenlik protokollerini içeren sıkı kalite kontrolleriyle çalışanların tehlikeli maddelere maruz kalmaktan korunmasına ve güvenli bir çalışma ortamı oluşturulmasına yardımcı olmaktadır (Prabu vd., 2017).

Eğitim ve Dokümantasyon

GMP, üretim sürecinin genel güvenliğini ve verimliliğini artırmak amacıyla kapsamlı bir dokümantasyon sistemi ve personel eğitimi gerektirmektedir (Salgar vd., 2023). GMP ve GLP standartlarının eğitim çerçevelerine entegrasyonu, ilaç

üretiminde çalışanların kalite güvence ve kontrol sistemlerini anlamalarını sağlamaktadır. Özellikle yasal gerekliliklerin bilinmesi ve bu gerekliliklerin üretim süreçlerine nasıl uygulanacağını anlaşılmaması, personelin sorumluluklarını daha bilinçli bir şekilde yerine getirmesi açısından kritik öneme sahiptir (Gad, 2008). Eğitim yoluyla personelin, üretim süreçlerinde uyulması gereken standartları doğru bir şekilde uygulaması sağlanmakta, böylece ürün bütünlüğü korunmaktadır. GMP ve GLP standartları, eğitim süreçlerinde dokümantasyonun önemini vurgulamakta olup, bu standartlar titiz ve tutarlı eğitim yaklaşımlarını zorunlu kılarak hem ulusal hem de uluslararası düzenlemelere uyum açısından temel bir rol oynamaktadır (Nevalainen, 1994).

GMP'nin önemli bileşenlerinden biri olan dokümantasyon, üretim ve test süreçlerinin uyumluluğunu ve izlenebilirliğini sağlamakta olup, üretim faaliyetlerinin kapsamlı bir kaydını tutmayı zorunlu kılmaktadır (Huynh-Ba, 2022; Welankiwar, 2013). İyi Dokümantasyon Uygulamaları (Good Documentation Practice, GDocP), farmasötik partilerin serbest bırakılması ve denetimlerin yürütülmesi için gerekli olan doğru kayıtların tutulmasını sağlamaktadır (Bhattacharya vd., 2014; Welankiwar, 2013). GMP'nin sağlam bir dokümantasyon sistemi oluşturma zorunluluğu, geçmiş ve mevcut üretim faaliyetlerini kayıt altına almanın yanı sıra gelecekteki planlama süreçlerini destekleyerek ürün kalitesi ve güvenliğini garanti altına almaktır (Bhattacharya vd., 2014). İlaç endüstrisinde dokümantasyon sistemleri, düzenleyici denetimler sırasında odak noktası olmakta ve dokümantasyon eksiklikleri ile ilgili sapmalar önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Etkili dokümantasyon uygulamaları, biyofarmasötik ürünlerin istikrarlı üretiminin ayrılmaz bir parçası olarak sağlık standartlarına uygun ürünlerin serbest bırakılmasını ve ticarileştirilmesini kolaylaştırmaktadır (Díaz vd., 2011).

Çevresel Kontroller

İlaç üretimindeki çevresel kontroller, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) standartlarına uygunluğu sağlamak açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu kontroller, özellikle pirojenler, mikroorganizmalar ve partikül madde içermeyen parenteral dozaj formlarının üretiminde, farmasötik ürünlerin kalitesini ve güvenliğini korumak için gereklidir. Üretim alanlarının tasarımı ve işlevi, çevresel kontrol bölgelerinin ve izleme programlarının uygulanmasıyla, GMP uyumluluğunun ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Bu unsurlar, kontaminasyonu önlemeye ve aseptik koşulların sağlanmasına yardımcı olmaktadır (Ingle vd., 2014).

Çevresel kontrolün temel unsurları arasında personel akışı, hava kalitesi yönetimi ve kirlenme kontrol önlemleri, örneğin hava duşları ve laminar akış üniteleri yer almaktadır (Ingle vd., 2014). Prabu ve diğerlerine göre de (2017) GMP'nin bir parçası olarak temiz odaların ve kontrollü ortamların uygulanması, kontaminasyon riskini azaltarak hem çalışanları hem de ürünlerin bütünlüğünü korumaktadır (Prabu vd., 2017). İlaç üretim merkezlerinde için bu tür önlemler, Avrupa Birliği'nin “Turuncu Kılavuzu” gibi uluslararası düzenlemelerle desteklenmektedir. Ayrıca, biyokontaminasyon kontrol stratejisinin geliştirilmesi, mikrobiyal kontrol ve temiz oda tasarımının önemini vurgulayan çeşitli uluslararası kılavuzlarla şekillendirilmektedir (Sandle, 2024). Etkili çevresel kontroller, GMP ve GLP uyumluluğunu sağlamanın ötesinde, farmasötik üretimdeki genel kalite yönetim sistemlerini geliştirerek ürünlerin gerekli güvenlik ve etkinlik standartlarını karşılamasını sağlamaktadır (Gad, 2008).

Ekonomik ve Operasyonel Faydalar

Maliyet-Fayda Analizi

İlaç üretiminde İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) standartlarının uygulanması, ürün kalitesi ve güvenliğindeki maliyet-fayda analizine dayalı olarak, finansal sonuçları ve niteliksel iyileştirmeleri vurgulayan önemli bir süreci ifade etmektedir. Yassin (2022)'e göre GMP ve GLP standartlarına uyum sağlanmasının başlıca yararı, ürün kalitesinin artmasıdır. Örneğin, Lübnanlı ilaç şirketlerinin gerçekleştirdiği çalışmalar, GMP yönergelerinin uygulanmasının ardından kusurlarda azalma ve ürün kalitesinin iyileştiğini ortaya koymuştur (Yassin, 2022). Benzer şekilde, Nijeryalı bir ilaç şirketi, WHO GMP sertifikası almak için gerçekleştirdiği yatırımlar sonucunda 5,3'lük bir fayda-maliyet oranı elde etmiş ve bu da kalite iyileştirme müdahalelerinin önemli finansal getiriler sağladığını göstermektedir (Anyakora vd., 2017).

İlaç üretiminde önemli bir finansal yüklerden birini de uyum maliyetleri oluşturmaktadır. Orta ve büyük ölçekli ilaç tesislerinde, hammadde maliyetleri hariç uyum maliyetleri işletme bütçesinin %25'ini oluşturabilir ve bu maliyetler, bazı tesislerde yılda yaklaşık 40 milyon Euro'ya ulaşabilmektedir. Bu, ilaç üretiminde önemli bir finansal yük oluşturmaktadır (Bruttin ve Dean, 2004). Ancak, bu maliyetlere rağmen, GMP'nin stratejik uygulanması, üretim verimliliğini ve rekabet gücünü artırarak ilaç firmalarının uluslararası pazar imajını iyileştirme kapasitesine sahiptir (Chan vd., 2005) Ayrıca, GLP ve GMP düzenlemeleri çerçevesinde laboratuvar uygulamalarının optimizasyonu iş güvenliği ve kalite seviyelerinde önemli iyileşmelere yol açabilmektedir (Suuronen, 2011). Bu standartların uygu-

lanması, sadece düzenleyici bir gereklilik değil, aynı zamanda küresel pazara erişim için önemli bir stratejik yatırımdır ve uzun vadeli faydalar sağlayabilme kapasitesine sahiptir (Hiyama, 2010). Dolayısıyla, GMP ve GLP standartlarını uygulamanın başlangıç maliyetleri yüksek olsa da, uzun vadede ürün kalitesi, pazar rekabet gücü ve finansal getiriler açısından değerli bir yatırım olarak kabul edilmektedir (Chaudhari vd., 2014; Sharp, 2004).

Operasyonel Verimlilik

İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) arasındaki ilişki, özellikle ilaç ve biyoteknoloji gibi düzenlenmiş ortamlarda operasyonel verimliliğin sağlanmasında çok önemlidir. Hem GMP hem de GLP, ürünlerin ve araştırmaların güvenliğini, etkinliğini ve güvenilirliğini toplu olarak sağlayan temel kalite çerçeveleri olarak hizmet etmektedir. GMP üretim sürecine odaklanmakta ve ürünlerin kalite standartlarına göre sürekli olarak üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlamakta ve tesis kılavuzlarından ekipman doğrulama ve uygunsuzluk araştırmalarına kadar bir çok konuyu kapsamaktadır (Junker, 2009). Öte yandan GLP, laboratuvar verilerinin bütünlüğünü ve kalitesini vurgulayarak laboratuvar faaliyetlerinin katı kalite gereksinimlerini karşılamasını sağlamaktadır. Bu uygulamaların entegrasyonu, GLP/GMP standartlarıyla uyumlu hale getirilerek laboratuvar verimliliğini ve iş güvenliğini artırmada ve laboratuvar ve üretim operasyonlarını optimize etmede çok önemli bir yer vardır (Suuronen, 2011). Ayrıca, GMP ve GLP arasındaki sinerji, halk sağlığı ve yüksek kaliteli ürünlerin gelişimi için kritik olan yüksek güvenlik ve veri bütünlüğü standartlarını korumak için gereklidir (Rana vd., 2024). Bu entegre yaklaşım, yalnızca operasyonel verimliliği artırmakla kalmaz, aynı zamanda FDA standartlarını karşılamak için hem GMP hem de GLP ilkelerinin uygulandığı biyoanalitik laboratuvarlarda görüldüğü gibi düzenleyici beklentilere uyumu da sağlar (Ocampo vd., 2007). Bu nedenle, GMP ve GLP arasındaki ilişki, yaşam bilimleri sektöründe operasyonel verimliliği ve uyumluluğu artıran sağlam bir kalite sistemi kurmadaki tamamlayıcı rolleri ifade etmektedir. Sonuç olarak süreçleri standartlaştırmak ve tutarlı kalite sağlamak, GMP ve GLP daha verimli operasyonlara yol açabilir, israfı azaltabilir ve üretkenliği artırabilir. Bu özellikle küresel rekabet ve hızlı üretim ve dağıtım ihtiyacı bağlamında önemlidir (Covarrubias vd., 2022; Toktonaliev ve Toktonaliev, 2020).

Teknolojik Gelişmelerin GMP ve GLP Üzerindeki Etkisi

Teknolojik gelişmeler, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Laboratuvar Uygulamalarının (GLP) uygulanmasında uyumluluk, verimlilik ve veri bütünlü-

günü artırarak bu standartların sağlanmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Örneğin, Radyo Frekansı ile Tanımlama teknolojisi (Radio-frequency identification, RFID) gibi ileri teknolojilerin GMP ortamlarına entegrasyonu, temiz oda giysilerinin yönetimini iyileştirerek izlenebilirlik sağlamakta, istatistiksel hataları azaltmakta ve böylece üretim süreçlerinde risk kontrolünü geliştirmektedir (Ke, 2024). Benzer şekilde, analitik ultrasantrifüjleme (Analytical Ultracentrifugation, AUC) yazılımındaki gelişmeler, GMP ayarlarında doğrulama süreçlerini kolaylaştırmakta ve biyofarmasötiklerin karakterizasyonu için tutarlı ve tekrarlanabilir veri toplama imkânı sunmaktadır (Savelyev vd., 2020). Ayrıca, İyi otomatikleştirilmiş üretim uygulaması yönergeleri (Good Automated Manufacturing Practices, GAMP-5), ilaç endüstrisinde kullanılan bilgisayarlı sistemlerin doğrulanmasını sağlayarak hasta güvenliğini ve ürün kalitesini korumak için yaşam döngüsü yaklaşımını ve riske dayalı yönetimin önemini vurgulamaktadır (Lalasa vd., 2013).

GLP alanında da teknolojik ilerlemeler, veri bütünlüğü ve kalite standartlarını koruma amacını güçlendirmiştir. Sanal çalışmalar ve bilgisayar modelleri gibi yeniliklerin kullanımı, denetçilerin elektronik sistemleri daha kapsamlı bir şekilde anlamalarını zorunlu kılmakta ve GLP ilkelerinin kapsamını genişletmektedir. (Liem ve Lehr, 2008). Ayrıca, Aktif Farmasötik Bileşen İyi Üretim Uygulamaları yani API GMP standartlarının (Active Pharmaceutical Ingredient Good Manufacturing Practices) evrimi, teknolojinin getirdiği yeniliklere uyum sağlarken temel GMP ilkelerinin korunmasının önemini koruduğunu göstermektedir. (Lazar, 2009). Bu gelişmeler, GMP ve GLP standartlarının teknolojik ilerlemeyle uyumlu olarak evrimini sağlamakta ve yaşam bilimleri ile ilaç endüstrilerinde en yüksek güvenlik, etkinlik ve uyum düzeylerini korumanın önemini ortaya koymaktadır (Bretaudau vd., 2020; Rana vd., 2024; Sharp, 2004).

SONUÇ VE öneriler

GMP ve GLP standartları, farmasötik ürünlerin güvenliği, etkinliği ve kalite sürekliliğini sağlamak için büyük önem taşımaktadır. Bu standartlar, üretim süreçlerinde operasyonel verimliliği artırırken, küresel ticaret ve uyum açısından geniş kabul görmektedir. FDA ve MHRA gibi düzenleyici kurumların sağladığı rehberlik ve karşılıklı tanıma anlaşmaları, dünya genelinde GMP ve GLP'nin tutarlı bir şekilde uygulanmasını desteklemektedir. GMP ve GLP'nin entegrasyonu, farmasötik ürünlerde güvenilirlik, veri bütünlüğü ve tutarlı kalite sağlama açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu standartlar, farmasötik üretimde kontaminasyon riskini azaltmakta, parti tutarlılığını sağlamaktadır ve en yüksek kalite güvence standartlarını korumaktadır. Böylece, GMP ve GLP'nin katkıları halk

sağlığını koruma ve küresel düzenlemelere uyum açısından önemini sürdürmektedir.

GMP ve GLP uyumunun ilaç endüstrisinde etkin bir şekilde sağlanabilmesi için bir dizi stratejik öneri sunulmuştur. İlk olarak, üreticilerin düzenleyici güncellemeler konusunda düzenli olarak bilgilendirilmesi, ürün güvenliğini artırmada önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, GMP ve GLP sistemlerinin entegrasyonu ile elde edilen operasyonel verimliliğin sürdürülebilmesi için süreçlerin sürekli gözden geçirilmesi ve iyileştirilmesi gerekmektedir. Eğitim ve yatırım programlarının geliştirilmesi, bu uyum süreçlerini destekleyecek ve etkinliğini artıracaktır. Ayrıca, düzenleyici kurumların rehberliklerini güncelleyerek dijital çözümler geliştirmeleri, GMP ve GLP uyumluluğunu daha verimli bir şekilde artıracaktır. Küresel düzeyde uyumlu uygulamaların teşvik edilmesi adına ülkeler arasında veri paylaşım ağlarının kurulması, daha sürdürülebilir bir düzenin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Agarwal, S. (2023). Quality Assurance: Role in the Pharmaceutical Industry. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology (IJPSN)*, 16(5), 6999-7003.
- Andreasen, B., Blasi, J., Fabritz, H., Feldthusen, H., Guldager, N. ve Moelgaard, G. (2011). Risk-MaPP, ICH Q9, ASTM 2500 in action: project advantages of practical quality risk management approaches. *Pharmaceutical engineering*, 31(1), 36-43.
- Anyakora, C., Ekwunife, O., Alozie, F., Esuga, M., Ukwuru, J., Onya, S. ve Nwokike, J. (2017). Cost benefit of investment on quality in pharmaceutical manufacturing: WHO GMP pre-and post-certification of a Nigerian pharmaceutical manufacturer. *BMC Health Services Research*, 17, 1-9.
- Aziza, F. N. (2022). Review and Comparison of Food Drug Administration (FDA) and Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) on Good Manufacturing Practice (GMP) Implementation. *Majalah Farmaseutik*, 18(2), 236-240.
- Beregovykh, V. ve Spitskii, O. (2014). Application of risk-based approach for determination of critical factors in technology transfer of production of medicinal products. *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 69(9-10), 117-122.
- Bhattacharya, J., Pharm, M. ve Phil, M. (2014). Good Documentation Practice (Gap): Coordinate Regulatory Requirements in Pharmaceutical Manufacturing Industry. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 9(5), 24-37.
- Bretonneau, L., Tremblais, K., Aubrit, F., Meichenin, M. ve Arnaud, I. (2020). Good manufacturing practice (GMP) compliance for phage therapy medicinal products. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1161.
- Bruttin, F. ve Dean, D. (2004). Managing the cost of compliance in pharmaceutical operations. *IBM Business Consulting Services*.
- Chan, J. S., Chow, Y. Y. ve Cheung, W. C. (2005). A road map to good manufacturing practice. In *Quality Management: A New Era* (pp. 38-50): World Scientific.
- Chandrul, K. K. ve Singh, D. (2016). Good Laboratory Practice (GLP): an inclusive review. *World J Pharm Res*, 5(4), 1985-2003.
- Charan, H. ve Gupta, N. V. (2016). Gamp 5: A quality risk management approach to computer system validation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 36(1), 195-198.
- Chaudhari, V. K., Yadav, V., Verma, P. K. ve Singh, A. K. (2014). A review on good manufacturing practice (GMP) for medicinal products. *PharmaTutor*, 2(9), 8-19.

- Covarrubias, C. E., Rivera, T. A., Soto, C. A., Deeks, T. veKalergis, A. M. (2022). Current GMP standards for the production of vaccines and antibodies: An overview. *Frontiers in Public Health*, 10, 1021905.
- Díaz, B., Domínguez, A., Díaz, M., Monras, G. veAguirre, C. (2011). Quality Tools for Improving a System of documentation as the basis for Good Manufacturing Practices. *Practical Case. Pharm Anal Acta*, 2(136), 2.
- Gad, S. C. (2008). *Pharmaceutical manufacturing handbook: regulations and quality*: John Wiley & Sons.
- Hiyama, Y. (2010). Pharmaceutical product quality control and good manufacturing practices. *Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyujo Hokoku= Bulletin of National Institute of Health Sciences*(128), 1-16.
- Huntsinger, D. W. (2008). OECD and USA GLP applications. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 44(4), 403.
- Huynh-Ba, K. (2022). Analytical data and the documentation system. *Analytical Testing for the Pharmaceutical GMP Laboratory*, 251-315.
- Ingle, P. V., Chatap, V. K. veBhatia, N. (2014). Environmental Control for Parenteral Production. *Journal of Pharmaceutical Research and Clinical Practice*, 4(3), 22-32.
- Jameela Helen, J., Margret Chandira, R., Deepu, S. veBenny, K. J. (2020). A GLANCE TO THE STORY OF GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICALS. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, 9(3). doi:10.32553/jbpr.v9i3.752
- Junker, B. H. (2009). Good Manufacturing Practice (GMP) and Good Industrial Large Scale Practice (GLSP). *Encyclopedia of Industrial Biotechnology: Bioprocess, Bioseparation, and Cell Technology*, 1-19.
- Ke, X. (2024). Design and Implementation of Closed Loop Management System for GMP Workshop Cleanroom Garment. *Academic Journal of Engineering and Technology Science*, 7(3), 152-157.
- Lalasa, P., Vishal Gupta, N., Raghunandan, H., Prathusha, P. L. veAthkuri, K. (2013). A review on applications of GAMP-5 in pharmaceutical industries. *International Journal of Drug Development & Research*, 5(3), 4-16.
- Lazar, M. (2009). API GMP Warning Letter Update-Evolving Expectations and Basic Deficiencies. *Journal of GXP Compliance*, 13(2), 87.
- Liem, F. E. veLehr, M. J. (2008). Future issues including broadening the scope of the GLP principles. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 44(4), 335.
- Mishra, A. K., Singh, R., Chaurasia, D. K. veShukla, T. P. (2023). A Review: Quality Assurance and Quality Control. *International Journal For Science Technology And Engineering*, 11(1), 45-47. doi:10.22214/ijraset.2023.48419

- Nevalainen, D. (1994). *Documentation and record keeping: The key to compliance*. Paper presented at the Good Manufacturing Practice in Transfusion Medicine: Proceedings of the Eighteenth International Symposium on Blood Transfusion, Groningen 1993, organized by the Red Cross Blood Bank Groningen-Drenthe.
- Ocampo, A., Lum, S. veChow, F. (2007). Current challenges for FDA-regulated bioanalytical laboratories for human (BA/BE) studies. Part I: defining the appropriate compliance standards—application of the principles of FDA GLP and FDA GMP to bioanalytical laboratories. *The Quality Assurance Journal: The Quality Assurance Journal for Pharmaceutical, Health and Environmental Professionals*, 11(1), 3-15.
- Patil, S. D., Raut, M. K. veRathod, N. P. (2023). Quality Control And Quality Assurance In Pharmaceuticals. *Quality Control And Quality Assurance In Pharmaceuticals*, 1(10), 1-11.
- Prabu, S. L., Suriyaprakash, T., Ruckmani, K. veThirumurugan, R. (2017). GMP in Pharma Manufacturing—Description of GMP as Related to Air-Handling Units and Prevention of Contamination and Implementation of GMP Regulatory Requirements. In *Developments in Surface Contamination and Cleaning: Types of Contamination and Contamination Resources* (pp. 85-123): Elsevier.
- Rana, B., Yadav, D. veYadav, S. (2024). Strategic Association for Quality Excellence: Coordination Between GMP, GLP, GCP, Metrology, QC, and QA. In *Handbook of Quality System, Accreditation and Conformity Assessment* (pp. 1-21): Springer.
- Salgar, J. B., Bais, S. K. veSavant, P. S. (2023). Review on Current Good Manufacturing Practice. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*, 3(1), 689-703. doi:10.48175/ijarsct-7933
- Sandle, T. (2024). Chapter 3 - GMP for contamination control: regulations and standards. In T. Sandle (Ed.), *Biocontamination Control for Pharmaceuticals and Healthcare (Second Edition)* (pp. 27-47): Academic Press.
- Savelyev, A., Gorbet, G. E., Henrickson, A. veDemeler, B. (2020). Moving analytical ultracentrifugation software to a good manufacturing practices (GMP) environment. *PLoS computational biology*, 16(6), e1007942.
- Sharp, J. (2004). *Good pharmaceutical manufacturing practice: rationale and compliance*: CRC Press.
- Shestakov, V. N. vePodpruzhnikov, Y. V. (2020). Evaluation of New Risk-based Regulatory Approach to Classification of GMP Deficiencies (Review). *Drug development & registration*, 9(3), 189-202. Retrieved from <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-189-202>
- Suuronen, H. (2011). The Optimization of GMP/GLP Laboratories:: The laboratory utilization and work safety improvement project.

- Toktonalieva, N. U. veToktonaliev, I. U. (2020). *History and Background of the Implementation of Good Manufacturing Practice Standards in the Pharmaceutical Industry (Review)*. doi:10.33619/2414-2948/58/17
- Türeli, N. G. veTüreli, A. E. (2020). Upscaling and GMP production of pharmaceutical drug delivery systems. In *Drug Delivery Trends* (pp. 215-229): Elsevier.
- Vogler, M., Gratieri, T., Gelfuso, G. M. veCunha-Filho, M. S. (2017). As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, 5(2), 34-41.
- Welankiwar, A. (2013). Review: gmp requirements on documentation within pharmaceutical industry. *RJournal of drug discovery and therapeutics*, 1(9), 13-19.
- Yassin, N. (2022). Development and Implementation of Quality Assurance According to GMP Guidelines in Lebanese Pharmaceutical Companies. *Technium Social Sciences Journal*, 37(1), 324-340. doi:10.47577/tssj.v37i1.7605



BÖLÜM 2

Metilarjinin Yolağı

Duygu Eryavuz Onmaz¹

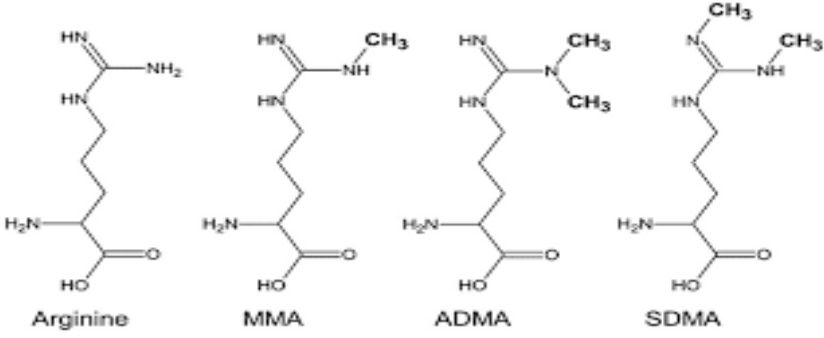
¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bandırma, Balıkesir, Türkiye, ORCID: 0000-0001-8564-1824

Giriş

Arjinin, özellikle et ve kuruyemiş gibi yiyeceklerde zengin olan yarı esansiyel ya da koşullu esansiyel temel bir amino asittir. İnsanlarda arjinin, diyetle alınabildiği gibi bağırsak epitel hücrelerinde prolin, glutamat ve glutaminin ornitine ve sitrülline dönüşümü, ardından böbreğin proksimal tübüllerinde sitrüllinin arjinine dönüşümü ile ve bağışıklık hücrelerinde bağışıklık tepkilerinin sinyal molekülü olarak nitrik oksit (NO) sentezi için sitrüllinin arjinine dönüşümü ile olmak üzere iki majör yolla endojen olarak sentezlenebilmektedir (Morris, 2006). Arjinin ile ilişkili ana metabolik yollar: (1) protein sentezi; (2) nitrik oksit sentaz (NOS) yoluyla NO ve sitrüllin sentezi; (3) üre döngüsünde arjinaz 1 yoluyla ornitin ve üre sentezi; (4) metillenmiş arjinin türevlerinin oluşumu; (5) arjinaz 2 yoluyla ornitin, prolin, glutamatın sentezi; (6) poliaminlerin ve kreatinin sentezidir (Wu et al., 2009). Ökaryotik proteinlerin translayon sonrası modifikasyonu protein fonksiyonundaki çeşitliliğe katkıda bulunmaktadır. Translayon sonrası fosforilasyon en yaygın ve kapsamlı olarak incelenen protein modifikasyonlarından biri olmasına rağmen, diğer translayon sonrası modifikasyonlar protein fonksiyonunun önemli düzenleyicileri olarak ortaya çıkmaktadır, örneğin, arjinin kalıntılarının metilasyonu diğer bir posttransyonal modifikasyondur (Lee, Hammarén, Savitski, & Baek, 2023). Protein arjinin metilasyonu, arjinin kalıntılarının guanidino azot atomlarına bir veya iki metil grubunun eklenmesiyle sonuçlanır. Modifiye edilmiş proteinler proteolize uğradıktan sonra sitozole serbest metil arjinin kalıntıları olarak salınmaktadır. Bu rezidüer hücreden de plazmaya geçebilmektedir. Ökaryotlarda, arjinin analogları olarak kabul edilebilecek üç metillenmiş arjinin formu tanımlanmıştır: Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), simetrik dimetil arjinin (SDMA) ve N-monometil-L-arjinin (L-NMMA)'dir (Bedford & Richard, 2005).

Metilarjininlerin sentezi

ADMA, SDMA ve LNMMA, S-adenozin metiyonin (SAM)'den metil grubunun protein-arginin metil transferazlar (PRMT'ler) aracılığıyla arjinin kalıntılarının guanidin gruplarına aktarılması ve metillenmiş proteinlerin proteolitik kataliziyle sitozole oradan da plazmaya serbest halde salınmaktadır. Bu esnada SAM, S-Adenozil homosisteine (SAH), SAH'de homosisteine dönüşür. Bugüne kadar insanlarda dokuz PRMT geni tanımlanmıştır. PRMT'ler sentezlenen metilarjinin türüne göre üç alt gruba ayrılır: Tip I PRMT'ler (PRMT1, 2, 3, 4, 6 ve 8) MMA ve ADMA üretimini katalizlerken, Tip II PRMT'ler (PRMT5 ve 9) MMA ve SDMA, Tip III PRMT (PRMT7) sadece MMA katalizinden sorumludur (Morales, Cáceres, May, & Hevel, 2016).



Şekil 1. Arjinin, ADMA, SDMA ve LNMMA' nın moleküler yapısı (Ünlü, Eryavuz Onmaz, Abusoglu, & Abuşoğlu, 2020).

Metilarjininlerin metabolizması ve eliminasyonu

İnsan idrarında önemli miktarda ADMA ve SDMA'nın izole edilmesi renal eliminasyonun serbest metilarjininlerin uzaklaştırılması için tek yol olduğu varsayımına yol açmıştır. Ancak, bu amino asitlerin eliminasyon yolunun araştırılması için yapılan çalışmalar, SDMA'nın idrarla atılımının tavşanlarda l-NMMA veya ADMA'dan 30 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Metilarjininlerin metabolizmasından sorumlu olan iki katabolik yol mevcuttur. Dimetilamino hidrolaz (DDAH) asimetrik metilarjinin metabolizmasının %80'den fazlasından sorumlu olup bu yol majör katabolik yoldur. DDAH enzimi L-NMMA ve ADMA için spesifik iken alaniinglioksilat aminotransferaz 2 (AGXT2) ise hem asimetrik hemde simetrik metilarjininlerin transaminasyon yoluyla metabolizmasını katalizlemektedir (Tran, Leiper, & Vallance, 2003). Ancak AGXT2 aracılı metabolik yol metilarjinin metabolizmasında minör yoldur. ADMA ve L-NMMA, DDAH tarafından esas olarak sitrülün ve monometilamin veya dimetilamine metabolize edilirken, daha az miktarda böbreklerden atılır. DDAH enziminin DDAH1 ve DDAH2 olmak üzere iki izoformu vardır ve DDAH2'nin ADMA metabolizma oranı DDAH1'den 70 kat daha azdır. SDMA ise neredeyse tamamen renal eliminasyona uğramaktadır, bu nedenle renal fonksiyonunun endojen bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Fulton, Brown, & Zheng, 2019).

Metilarjininler ve NO sentezi

Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin üç izoformu vardır: iki yapısal izoform; endotelial NOS (eNOS; NOS3 olarak da bilinir) ve nöronal NOS (nNOS; NOS1 olarak da bilinir) olmak üzere ve indüklenabilir izoform (iNOS; NOS2 olarak da bilinir). ADMA ve L-NMMA, tüm NOS izoformlarının kompetitif inhibitörleri

oldukları için biyolojik sistemde önemli etkiler üretme potansiyeline sahiptir (Leiper & Nandi, 2011). ADMA ve L-NMMA NOS'u inhibe etmek suretiyle NO düzeylerinin azalmasına yol açarken SDMA ise NOS'dan bağımsız olarak NO sentezinde substrat olan arjininin hücre içine geri alımını inhibe etmek suretiyle indirekt olarak NO sentezini azaltmaktadır (Haşimi, Doğan, Serdar, & Serdar, 2023).

Metilarjininler ve hastalıklarla ilişkisi

ADMA, SDMA ve L-NMMA üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılan çalışmalar metilarjininlerin ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, insülin direnci, preeklampsi, pulmoner hipertansiyon, inme, kronik böbrek hastalıkları, kronik kalp yetmezliği, fibrotik bozukluklar, multipl skleroz, ankilozan spondilit ve Alzheimer gibi birçok hastalığın patogeneze dahil olabileceğini göstermiştir (Sibal, Agarwal, Home, & Boger, 2010).

Nitrik oksit, endotel türevi vazodilatör bir maddedir ve endotelial homeostazın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Endotelial NO, vasküler düz kasları gevşemesi, kan basıncının düzenlenmesi, lökosit adhezyonu ve trombosit agregasyonunu içeren vasküler hastalık süreçlerini baskılamakta ve vasküler rejenerasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Düşük NO seviyeleri, bozulmuş endotel fonksiyonuyla ilişkilidir. ADMA, NO üretiminin seçici olmayan bir inhibitörüdür. Bu nedenle, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, felç, hipertrofik kardiyomiopati, preeklampsi gibi kardiyovasküler hastalıklarda ve hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperglisemi ve insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında artmış ADMA seviyeleri bildirilmiştir. ADMA ve L-NMMA'nın yaklaşık %20'si idrarla böbreklerden atılırken kalan kısmı ise DDAH ve AGXT2 enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. Her iki enzim de böbreklerde ekspresse edilmektedir (Flammer et al., 2012). Özetle, böbrekler ADMA ve L-NMMA'nın idrarla atılmasında ve bu enzimler aracılığıyla metabolizmasında önemli bir role sahiptir. SDMA'nın ise neredeyse tamamı böbreklerden atılmaktadır. Bu nedenle, kronik böbrek hastalığında artmış metilarjinin seviyeleri bildirilmiştir. Birçok klinik çalışma, plazmadaki ADMA düzeyleri ile böbrek glomerüler fonksiyonu (GFR) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir; ancak SDMA'yı da ölçen çalışmalarda, SDMA'nın GFR ile ilişkisinin ADMA'ninkinden çok daha güçlü olduğunu göstermektedir. ADMA, kanda dolaşırken plazma proteinlerine bağlanmaktadır; buda SDMA'nın glomerüler filtrasyon üzerinde daha önemli bir etkiye sahip olmasının nedenini açıklamaktadır. Böbrek disfonksiyonu olan hastalarda ADMA birikiminin, ADMA'nın glomerüler filtrasyonunun azalmasından

ziyade, böbrek parankimal hasarı durumunda böbrek DDAH ekspresyonu ve aktivitesinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Schwedhelm & Böger, 2011).

ADMA'nın ayrıca nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde de rol oynadığı bildirilmiştir. Çalışmalar ADMA seviyelerinin Alzheimer, multiple skleroz ve Parkinson gibi hastalıklarda arttığını bildirmiştir. Bu durumun serebral dolaşım bozukluğu ve vasküler endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülse de, kesin mekanizması henüz açıklanmamıştır. Yapılan çalışmalarda metilarjinin sentezinde rol oynayan PRMT enzimlerinin nörolojik gelişimde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla nörolojik hastalıklarda değişmiş PRMT aktivitesinin metilarjinin düzeylerini etkileyebileceği bildirilmiştir (Zinellu, Tommasi, Sedda, & Mangoni, 2023; Ünlü, Eryavuz Onmaz, Abusoglu, & Abuşoğlu, 2020; .

Yapılan çalışmalar serum ADMA seviyelerinin yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Bunun yaşla birlikte oksidatif stresin artması, dolayısıyla PRMT aktivitesi artarken, DDAH aktivitesinin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dahası, ADMA klirensi yaşla birlikte renal DDAH ekspresyonundaki azalmaya paralel olarak azalmaktadır (Pizzarelli et al., 2013).

Romatoid artrit, sistemik lupus, ankilozan spondilit, skleroderma ve Behçet hastalığı enflamatuvar hastalıklarda plazma ADMA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Metilarjinin türevleri PRMT enzimleri tarafından sentezlenir, özellikle ADMA ve L-NMMA, DDAH enzimi tarafından metabolize edilir. DDAH ve PRMT aktiviteleri oksidatif stres ve inflamasyon tarafından modüle edilmektedir. Enflamatuvar koşullarda PRMT aktivitesi artarken, DDAH aktivitesinin azaldığı ve buna bağlı olarak özellikle ADMA ve L-NMMA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Erre et al., 2019).

Kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesindeki önemi iyi bilinmesine rağmen, ADMA'nın tümör patogeneindeki rolü hakkında çok az bilgi mevcuttur. Güncel bilgiler, hem insan kanser hastalarında hem de fare meme kanseri 4T1 modelinde serum ADMA düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Diğer yayınların çoğu, ADMA'nın tümör anjiyogenezi/tümör hücre metastazındaki rolüne odaklanmıştır ve bu bağlamda bile bazı tartışmalar vardır (Chen, Lowery, Lin, Walker, & Chen, 2022). Örneğin, mide kanserlerinde, artan serum ADMA düzeyleri tümör metastazı ile ilişkilidir, buna karşın prostat kanserinde artan ADMA düzeyleri azalmış tümör anjiyogenezi ve metastazı ile ilişkilidir. Sonuçlardaki bu tutarsızlık, ADMA'nın tümör bağışıklık hücreleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. ADMA üretimi, endotel hücreleri üzerindeki

etkiler yoluyla tümör anjiyojenезini etkileyebilirken, aynı zamanda efektör T hücrelerinin kısıtlanmış infiltrasyonu yoluyla tümörden koruyabilir. ADMA'nın bağışıklık hücreleri üzerindeki etkisi günümüze kadar olan süreçte ele alınmamıştır nu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır (Guo et al., 2021).

Metilarjininlerin analizi

Günümüze kadar olan süreçte, metilarjininlerin analizine yönelik çok sayıda yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA), kapiler elektroforez (CE), gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS), sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS), sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Biyolojik örnek olarak ise doku, serum, plazma ve idrar örnekleri kullanılmıştır (Blackwell, O'Reilly, & Talwar, 2009;).

ELISA yöntemleri kısa sürede çok sayıda örneğin analizine olanak verse de, çapraz reaktivite riski yüksektir ve ADMA değerleri kromatografik yöntemlerden yaklaşık %20-50 daha yüksektir. GC-MS yöntemleri metabolitlere ait pikler arasında iyi bir ayırım sağlasa da, çeşitli ekstraksiyon ve türevlendirme adımları gerektirmekte ve ön işlem adımları yaklaşık 2,5-3 saat sürmektedir. Buda hem analiz maliyetinin artmasına, hem de zaman. HPLC ve LC-MS/MS tabanlı yöntemler, plazma, serum ve idrar gibi biyolojik sıvı örneklerini metil arjinin türevlerinin ölçümü için biyolojik materyal olarak sıklıkla kullanır, bu yöntemler doku özütlerinde, hücre kültürü üst sıvılarında da başarıyla uygulanmıştır (Ünlü, Eryavuz Onmaz, Abusoglu, & Abuşoğlu, 2020).

Aminoasitler yaygın olarak iyon değişim kromatografisi ile post-kolon türevlendirmeye dayalı bir ön işlem basamağıyla analiz edilmişlerdir. Bu teknik, amino asitlerin yanı sıra ADMA ve SDMA gibi posttranslasyonel-modifiye amino asitler için de kullanılmıştır. Ancak, bu yöntem dezavantajı, yeterli çözünürlüğün sağlanamaması, uzun analiz süreleri gibi nedenlerle dezavantajlıydı (Ferré, González-Ruiz, Guillarme, & Rudaz, 2019). Metilarjininler için çok sayıda analiz yöntemi geliştirilsede bu yöntemlerin dezavantajları mevcuttur. Metilarjininlerin ölçümündeki güçlükler, bu moleküllerin polar bileşikler olmaları nedeniyle geleneksel ters faz kolonlarında iyi tutulmamaları, fizikokimyasal ve yapısal benzerlikleri, ayırımlarının zor olması, plazma konsantrasyonlarındaki farklılıklar, spesifik taylorlerini sağlayan kromoforların eksikliği, termal olarak kararsız ve uçucu olmayan bileşikler olmalarından kaynaklanmaktadır (Wu et al., 2009). Özellikle, HPLC ve LC-MS/MS, metilarjininlerin ölçümünde en yaygın kullanılan metodlardır. Bu yöntemlerde dedektör olarak UV, floresan ve kütle

dedektörleri kullanılmıştır. UV dedektörleri, moleküllerin belirli bir dalga boyundaki absorpsiyonuna dayalı ölçüm sağlamaktadır. Genellikle amino asit seviyelerinin analizi, karboksil grubunun 200–210 nm dalga boyundaki absorpsiyonuna dayanmaktadır. Benzen halkalı amino asitler 250–280 nm dalga boyu aralığında saptanabilmektedir. Amino asitlere ek olarak, çoğu organik molekül 210 nm'den daha düşük dalga boylarında güçlü UV emilimi sağlamaktadır. Bu nedenle, UV dedektörlerle analiz yeterli hassasiyet ve seçicilikle amino asitlerin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Floresan dedektörle geliştirilen yöntemler açısından değerlendirildiğinde ise, metilargininler floresan karakterine sahip değildir. Bu nedenle, floresan bir kromoforun kullanılması bu analitlerin floresan dedektörde tespit edilmesine olanak tanımaktadır (Gałęzowska, Ratajczyk, & Wolska, 2021). Düşük molekül seviyelerinin analizi türevlendirmeyle kolaylaştırılabilmektedir. Bu nedenle, bu adım duyarlılığı artıran bir özelliktir. Ancak, metilargininlerin benzer türevlerinin oluşumu flüoresan ve UV dedektörlerinde özgüllük sorununa yol açmıştır. Öte yandan, kütle spektrometrelerinin kullanımı, kütle/yük (m/z) oranlarına ve karakteristik parçalanma desenlerine göre analitlerin belirlenmesine olanak sağlayarak analizlerin özgüllüğünü artırmaktadır (Kaklamanos, Aprea, & Theodoridis, 2020).

HPLC yöntemlerinde, ters faz kolonlarda polar bileşiklerin zayıf tutulması ve bu analitler için kromoforların eksikliği nedeniyle türevlendirme basamağı uygulanmaktadır. Numune hazırlama için gereken süreyi kısaltmak amacıyla türevlendirme olmadan bu analitlerin analizi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Ancak, bu polar analitlerin ters faz kolonlarda tutulması zordur, ADMA ve SDMA'nın ayrılması yetersizdir, pik şekilleri bozuktur, yüksek arka plan gürültülerine ve dolayısıyla kantitasyonda problemlere yol açmaktadır. Türevlendirme, analitlerin kolonda tutulmasını, tespit edilebilirliğini ve analizin hassasiyetini artırmaktadır. Kolon öncesi türevlendirme genellikle kromatografik yöntemlerde kullanılmaktadır. Bu amaçla, o-ftalaldehit (OPA), naftalin, 2,3-dikarboksaldehit (NDA), o-fenilendiamin, 6-aminokinolil-N-hidroksisüksinimidil karbamat, 4-floro-7-nitro-2,1,3-benzoksadiazol (NBD-F), ninhidrin, fenilizotioyosiyanat gibi ajanlar kullanılmaktadır. Bu türevler arasında, OPA en yaygın olarak kullanılandır. OPA'nın kullanım kolaylığı, oda sıcaklığında hızlı türevlendirme reaksiyonu, kendisi floresan olmadığı için temiz kromatogramlar vermesi ve maliyet açısından etkili bir reaktif olması gibi avantajları vardır ancak bazı dezavantajları da vardır. OPA bazı yöntemler, zayıf seçicilikleri nedeniyle analitleri ayırmak için karmaşık gradyan sistemleri gerektirmektedir. Bu nedenle elüsyon sü-

resi uzundur. Dahası, OPA ile oluşturulan türevler hızlı bir şekilde bozunduğundan, standartlaştırılmış enjeksiyon süreleri gerekmektedir (Nonaka, Tsunoda, Imai, & Funatsu, 2005).

Kütle spektrometrik yöntemlerde, OPA, NDA, bütanol, dansil klorür gibi ajanlar türevlendirici olarak kullanılmaktadır. OPA türevleri kütle spektrometrik analizde de kullanılmıştır, ancak SDMA ve ADMA'nın ESI iyonizasyonunda aynı parçalanma paternine sahip olduğu bulunmuştur. Kütle spektrometrik yöntemlerde en popüler yaklaşım, asit kalıntısının bütül esterlerini oluşturmak için amino asitlerin bütillenmesidir (Schwedhelm & Böger, 2011). Metilarjinin türevlerinin kromatografik ayrılması genellikle ters faz kromatografisi kullanılarak izokratik veya gradyan sistem kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Metilarjinin türevlerinin ayrılması, ters faz kromatografisi koşulları altında, oktadeasil silika veya fenil silika ile kaplanmış analitik kolonlarla sağlanabilmektedir. C18 kolonlarında olduğu gibi, fenil ters faz kolonlarında türevlendirilmemiş amino asitlerin uygun şekilde tutulması, yalnızca mobil fazda yüksek sulu içerikle elde edilebilmektedir (Iritas et al., 2021).

Geleneksel ters faz kolonları monolitik kolonlarla karşılaştırıldığında, OPA türevlerinin tutulma süresi çözünürlük kaybı olmadan iki kat azalmıştır. Geleneksel ters faz kolonlarında analitlerin ayrılması ve tutulması zayıf olduğundan hidrofilik etkileşimli sıvı kromatografisi (HILIC) kolon teknolojisi de denenmiştir. HILIC kolonu normal faz kromatografisinin bir çeşididir. Normal faz ile HILIC arasındaki temel fark ayırma mekanizması ve mobil fazdır. Normal fazda %100 organik mobil faz kullanılırken, HILIC suyla karıştırılabilen organik mobil fazlar kullanır. Ancak, HILIC yöntemleri genellikle daha uzun kolon dengesi gerektirir ve bazen bu yöntemde zayıf tutma ve pik şekli görülebilmektedir (Buszewski & Noga, 2012).

Metilarjininlerin ayrılmasını sağlamak için elüsyon süresini 70 dakikaya kadar uzatabilen karmaşık gradyan sistemleri uygulanmıştır. HPLC ve LC-MS/MS yöntemlerinin ön işlem adımlarında türevlendirmeye ek olarak, proteinler gibi numune matrisindeki diğer bileşenlerin müdahale edici etkisini önlemek için katı faz ekstraksiyonu, protein çökeltmesi, buharlaştırma ve ultrafiltrasyon gibi işlemler uygulanmıştır. Proteinleri çökeltmek için genellikle 5-sülfo salisilik asit, metanol, etanol, asetronitril gibi solventler kullanılmıştır (Martens-Lobenhoffer & Bode-Böger, 2007).

Metil arjininlerin doğru kantitasyonunda bir diğer sorun da iç standart seçimidir. Homoarjinin iç standart olarak HPLC yöntemlerinde yaygın olarak kullanıl-

maktadır. Ancak, homoarjininin iç standart olarak endojen bir bileşik olarak kullanılması ölçümde sistematik bir hataya yol açabilmektedir. Analitlerden kimyasal olarak farklı olan bu moleküller kullanıldığında, numune hazırlama aşamalarında potansiyel olarak farklı davranışlar sergilerlemektedirler. Bu farklılıklar matrikse bağlıdır ve ayrıca sistematik hataya yol açabilmektedir. Bu tür sorunları ortadan kaldırmanın en doğru yaklaşımı, iç standartlar olarak stabil izotop etiketli analogların kullanılmasıdır. HPLC yöntemindeki kritik bir nokta, ADMA ve SDMA'nın ayrılmasıdır. Schwedhelm ve ark. ile MartensLobenhoffer ve ark. bu sorunu tandem kütle spektrometrisi kullanarak aşmışlardır. Schwedhelm ve ark. metilarjinin türevlerinin kromatografik ayırma yerine belirli bir parçalanma ürünüyle ayrılmasını sağlamıştır. Bu yöntemde, ADMA ve SDMA'nın ester türevleri için sırasıyla m/z 259.3 $\rightarrow$ 214 ve m/z 259.3 $\rightarrow$ 228 iyon geçişleri kullanılmıştır (Schwedhelm et al., 2007).

Sonuç

Sonuç olarak metilarjininler arjininin post translasyonel modifikasyonu ile sentezlenmekte olup NO üretimini doğrudan yada dolaylı olarak azaltmalarına bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere nörolojik, enflamatuvar, malign, renal birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Bu metabolitlerin sentezinde PRMT ve metabolizmasında ise DDAH enzimi rol oynamaktadır. ADMA ve LNMMA özellikle kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız birer belirteç olarak kabul edilirken SDMA ise yüksek oranda renal eliminasyonu nedeniyle renal hastalıkların tanısında bir markır olarak öne çıkmaktadır. Dolayısıyla ADMA, SDMA ve LNMMA'nın ölçümüne yönelik güvenilir yöntemlerin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Bu metabolitlerin analizine yönelik çok sayıda ELISA, HPLC, GC-MS, LC-MS, LC-MS/MS metodu bildirilmiştir. Bununla birlikte özellikle ADMA ve SDMA'nın ayrılması gibi ölçüme yönelik problemler tandem kütle spektrometrik metodlar ile giderilmiştir. Tandem kütle spektrometrik yöntemler yüksek doğruluk, tekrarlanabilirliği, kesinliği, sensitivite ve spesifitesi nedeniyle aminoasit analizlerinde öne çıkmaktadır. Tandem kütle spektrometrik yöntemlerde genelde ters faz kromatografik yöntemle C18 kolon ve organik mobil fazların gradient akışıyla ve spesifik parçalanma paternleriyle bu analitlerin ayrımı mümkün olmuştur. Hassasiyeti artırmak içinse ön işlem basamaklarında protein çöktürme, türevlendirme ve buharlaştırma gibi basamaklar uygulanmıştır.

Kaynakça

- Bedford, M. T., & Richard, S. (2005). Arginine Methylation: An Emerging Regulator of Protein Function. *Molecular Cell*, 18(3), 263-272. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.04.003>
- Blackwell, S., O'Reilly, D. S., & Talwar, D. K. (2009). HPLC analysis of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and related arginine metabolites in human plasma using a novel non-endogenous internal standard. *Clin Chim Acta*, 401(1-2), 14-19. doi:10.1016/j.cca.2008.10.032
- Buszewski, B., & Noga, S. (2012). Hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC)—a powerful separation technique. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 402(1), 231-247. doi:10.1007/s00216-011-5308-5
- Chen, Y.-L., Lowery, A. T., Lin, S., Walker, A. M., & Chen, K.-H. E. (2022). Tumor cell-derived asymmetric dimethylarginine regulates macrophage functions and polarization. *Cancer Cell International*, 22(1), 351. doi:10.1186/s12935-022-02769-7
- Erre, G. L., Mangoni, A. A., Castagna, F., Paliogiannis, P., Carru, C., Passiu, G., & Zinellu, A. (2019). Meta-Analysis of Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Rheumatic Diseases. *Scientific Reports*, 9(1), 5426. doi:10.1038/s41598-019-41994-5
- Eryavuz Onmaz, D., Abusoglu, S., Yaglioglu, H., Abusoglu, G., & Unlu, A. (2021). Developing a robust, fast and reliable measurement method for the analysis of methylarginine derivatives and related metabolites. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab*, 19, 34-45. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2021.02.002>
- Ferré, S., González-Ruiz, V., Guillarme, D., & Rudaz, S. (2019). Analytical strategies for the determination of amino acids: Past, present and future trends. *Journal of Chromatography B*, 1132, 121819. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.121819>
- Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., . . . Lerman, A. (2012). The Assessment of Endothelial Function. *Circulation*, 126(6), 753-767. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245
- Fulton, M. D., Brown, T., & Zheng, Y. G. (2019). The Biological Axis of Protein Arginine Methylation and Asymmetric Dimethylarginine. *Int J Mol Sci*, 20(13). doi:10.3390/ijms20133322
- Gałęzowska, G., Ratajczyk, J., & Wolska, L. (2021). Determination of amino acids in human biological fluids by high-performance liquid chromatography: critical review. *Amino Acids*, 53(7), 993-1009. doi:10.1007/s00726-021-03002-x
- Guo, Q., Xu, J., Huang, Z., Yao, Q., Chen, F., Liu, H., . . . Lin, J. (2021). ADMA mediates gastric cancer cell migration and invasion via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Clin Transl Oncol*, 23(2), 325-334. doi:10.1007/s12094-020-02422-7

- Haşimi, A., Doğan, Ö., Serdar, C. C., & Serdar, M. A. (2023). Association of serum ADMA, SDMA and L-NMMA concentrations with disease progression in COVID-19 patients. *Biochem Med (Zagreb)*, 33(1), 010701. doi:10.11613/bm.2023.010701
- Iritas, S. B., Dip, A., Gunduzoz, M., Tutkun, L., Turksoy, V. A., Deniz, S., . . . Unlu, A. (2021). Assessment of potential cardiovascular risk in trichloroethylene exposure by serum methylated arginine levels. *Int J Environ Health Res*, 31(1), 63-74. doi:10.1080/09603123.2019.1628927
- Kaklamanos, G., Aprea, E., & Theodoridis, G. (2020). 11 - Mass spectrometry: principles and instrumentation. In Y. Pico (Ed.), *Chemical Analysis of Food (Second Edition)* (pp. 525-552): Academic Press.
- Lee, J. M., Hammarén, H. M., Savitski, M. M., & Baek, S. H. (2023). Control of protein stability by post-translational modifications. *Nature Communications*, 14(1), 201. doi:10.1038/s41467-023-35795-8
- Leiper, J., & Nandi, M. (2011). The therapeutic potential of targeting endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(4), 277-291. doi:10.1038/nrd3358
- Martens-Lobenhoffer, J., & Bode-Böger, S. M. (2007). Chromatographic-mass spectrometric methods for the quantification of L-arginine and its methylated metabolites in biological fluids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 851(1-2), 30-41. doi:10.1016/j.jchromb.2006.07.038
- Morales, Y., Cáceres, T., May, K., & Hevel, J. M. (2016). Biochemistry and regulation of the protein arginine methyltransferases (PRMTs). *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 590, 138-152. doi:https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.11.030
- Morris, S. M., Jr. (2006). Arginine: beyond protein²³. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), 508S-512S. doi:10.1093/ajcn/83.2.508S
- Nonaka, S., Tsunoda, M., Imai, K., & Funatsu, T. (2005). High-performance liquid chromatographic assay of NG-monomethyl-L-arginine, NG,NG-dimethyl-L-arginine, and NG,NG'-dimethyl-L-arginine using 4-fluoro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole as a fluorescent reagent. *Journal of Chromatography A*, 1066(1), 41-45. doi:https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.01.052
- Onmaz, D. E., Isik, S. M. T., Abusoglu, S., Ekmekci, A. H., Sivrikaya, A., Abusoglu, G., . . . Unlu, A. (2021). Serum ADMA levels were positively correlated with EDSS scores in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 353, 577497. doi:https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577497
- Pizzarelli, F., Maas, R., Dattolo, P., Tripepi, G., Michelassi, S., D'Arrigo, G., . . . Zoccali, C. (2013). Asymmetric dimethylarginine predicts survival in the elderly. *Age (Dordr)*, 35(6), 2465-2475. doi:10.1007/s11357-013-9523-1

- Schwedhelm, E. (2005). Quantification of ADMA: analytical approaches. *Vascular Medicine*, 10(1_suppl), S89-S95. doi:10.1177/1358836X0501000113
- Schwedhelm, E., & Böger, R. H. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, 7(5), 275-285. doi:10.1038/nrneph.2011.31
- Schwedhelm, E., Maas, R., Tan-Andresen, J., Schulze, F., Riederer, U., & Böger, R. (2007). High-throughput liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of arginine and dimethylated arginine derivatives in human and mouse plasma. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 851 1-2, 211-219.
- Sibal, L., Agarwal, S. C., Home, P. D., & Boger, R. H. (2010). The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev*, 6(2), 82-90. doi:10.2174/157340310791162659
- Tran, C. T. L., Leiper, J. M., & Vallance, P. (2003). The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements*, 4(4), 33-40. doi:https://doi.org/10.1016/S1567-5688(03)00032-1
- Ünlü, A., Eryavuz Onmaz, D., Abusoglu, S., & Abuşoğlu, G. (2020). HPLC and LC-MS/MS measurement methods for the quantification of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and related metabolites. *Turkish Journal of Biochemistry*, - 1. doi:10.1515/tjb-2020-0150
- Wu, G., Bazer, F. W., Davis, T. A., Kim, S. W., Li, P., Marc Rhoads, J., . . . Yin, Y. (2009). Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*, 37(1), 153-168. doi:10.1007/s00726-008-0210-y
- Wu, G., & Meininger, C. J. (2008). Analysis of Citrulline, Arginine, and Methylarginines Using High-Performance Liquid Chromatography. In *Methods in Enzymology* (Vol. 440, pp. 177-189): Academic Press.
- Zinellu, A., Tommasi, S., Sedda, S., & Mangoni, A. A. (2023). Circulating arginine metabolites in Alzheimer's disease and vascular dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 92, 102139. doi:https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102139



BÖLÜM 3

Onkoloji Hastalarında Covid-19: Tanı- Tedavi ve Bakım Yönetimi Yaklaşımları

Müge Çakır¹

¹ Öğr. Gör., Kırklareli Üniversitesi, SHMYO, ORCID: 0009-0001-0126-8653

GİRİŞ

Dünya’da, 31 Aralık 2019 tarihinde Çin’in Wuhan bölgesinde ilk vakanın görülmesi ile başlayan Koronavirüs Hastalığı 19 (Coronavirus Disease 2019, Covid-19), 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (Dülger & Dönmez, 2021; Öztürk & Çınar, 2021). Pandemi süresince onkolojik ve hematolojik malignitesi olan hastalar Covid-19’a yakalanma açısından diğer hasta gruplarına göre daha fazla risk altında olmuş ve kırılgan bir grubu temsil etmişlerdir (Ali & Riches, 2021; Alsahamsi vd., 2020). Bu durumun nedenleri içerisinde; kanser olgusunun geriatrik grupta yaygın olması, hastaların fonksiyonel durumlarının yetersizliği, birçok malignitenin ve tedavi şeklinin immün supresyona neden olması sıklıkla yer almaktadır (Ali & Riches, 2021; Alsahamsi vd., 2020). Bu kapsamda, onkoloji hastalarının bakım yönetimi Covid-19 süresince; olası komplikasyonların önlenmesi, semptom yönetimi, kişisel koruyucuların günlük yaşamda doğru ve uygun şekilde kullanımı, psikososyal bakım ve bakım vericilerin eğitimini kapsayacak şekilde çok yönlü olarak oluşturulmuş olup, hasta gereksinimi ve hedef çıktılar belirlenmiştir (Dülger & Dönmez, 2021). Covid-19 pandemisi, onkoloji hastalarında olası salgın ve diğer bulaşıcı hastalık sürecinde gözlenebilecek sorunlara ışık tutmuş, pandemi süresince edinilen deneyimler gelecekteki salgınlarda hasta bakım ve tedavi süreçlerini iyileştirmek için kanıt temelli bir rehber oluşturmuştur. Bu nedenle bu bölümde onkoloji hastalarında Covid-19’un yaratmış olduğu sosyal, emosyonel sorunların yanı sıra hastaların tanı ve tedavi sürecinde yaşadığı sorunlara da değinilerek çok yönlü bir bakış açısı ile konuya bakılması ve rehberler eşliğinde kanıta dayalı bakım uygulamalarının aktarılması amaçlanmıştır. Bu durum benzer bir pandemi karşısında sağlık sisteminin daha etkin ve hazırlıklı olmasına katkı sağlayacaktır.

Covid 19’un Kanser Hastaları Üzerine Olan Etkisine Genel Bakış

Pandemi süresince diğer kronik hastalıkların (hipertansiyon, diyabet gibi) yanı sıra onkolojik ve hematolojik malignitesi olan hasta grupları oldukça önemli ve kırılgan bir grubu temsil etmiştir (Al-Shamsi vd., 2020; Öztürk & Çınar, 2021). Örneğin; semptomatik Covid-19 kanserli olgularda ölüm oranının %24-28 olduğu bildirilirken (Ali & Riches, 2021), Covid-19 pandemisinin ilk zamanlarında da kanser hastalarının pandeminin öldürücü etkisi ile karşılaştıkları belirtilmektedir (Çelik & Köse 2020; Harmouch vd., 2021). Bu durumun birçok nedeni olabileceği gibi çalışmalarda sıklıkla kanser olgusunun geriatrik grupta yaygın olması, hastaların fonksiyonel durumlarının yetersizliği, birçok malignitenin ve tedavi şeklinin immün supresyona neden olması üzerinde durulmaktadır (Alsahamsi vd., 2020; Ali & Riches, 2021). Pandemi süresince kanser hastaları bulaş

riskinin yanı sıra tedavi süreci, tedavinin güvenli uygulanması gibi birçok farklı sorun ile karşılaşmışlardır (Al-Quteimat & Amer, 2020; Kumar & Dey, 2020; Urakçı vd. 2021). Tedavi süreci kapsamında; hangi hasta gruplarında tedaviye ara verileceği, tedaviye ara verilmesi planlanan hasta gruplarının nasıl belirleneceği, tedaviye ara verilme süresinin ne kadar olacağı, tedaviye ara verilme durumunun ne zaman sonlandırılacağı, tedaviye ara verilme veya sonlandırma durumunun kullanılan tedavi ajanları arasındaki farklılıklardan etkilenme durumu, hasta fonksiyonelliği gibi birçok sorundan bahsedilmektedir (Ali & Riches, 2021). Tedavinin güvenli alımı kapsamında ise; tedavi alınacak ortamın Covid-19 enfeksiyonuna karşı gerekli hijyenik uygulamalarının yapılmış olması, bu ortamların uygun şekilde izolasyonu, tedavi uygulayan ve bakım veren sağlık çalışanlarının Covid-19 bulaşı açısından kontrollerinin yapılması, hastaların tedavi almak amaçlı hastane ziyaret sıklıkları gibi birçok sorun ile uzmanlar karşılaşmıştır (Ali & Riches, 2021). Bu süreçte bahsedilen sorunların gideriminde kılavuz ve rehberler eşliğinde çeşitli stratejiler geliştirilmiştir (Ali & Riches, 2021; Garassino vd., 2020). Örneğin; febril nötropeniye bağlı hastane yatışlarının azaltılmasında granülosit koloni stimüle edici faktörün bu süreçte kullanıldığı bildirilmektedir (Ali & Riches, 2021). Bu süreçte bir diğer konu, sağlık çalışanlarının özellikle hasta bakımında primer görev alan personelin Covid-19 ile enfekte olması durumudur (Al-Shamsı vd., 2020). Bu noktada; Covid-19 pozitif çıkan personelin izolasyonu, bakım ve tedavi süreci, bunun yanı sıra polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi örneklerinin kontrolü gibi konularda ilgili kılavuzlar ve rehberler kullanılmıştır (Ali & Riches, 2021). Ancak bu süreçte sağlık bakım elemanlarında yaşanan sorunlar gerek sağlık profesyonellerinin fonksiyonel kapasitesinde gerekse de sağlık hizmetlerinin sunumunda sınırlılıklar ve yetersizlikler yaratmıştır (Ali & Riches, 2021; Al-Shamsı vd., 2020). Almanya’da 18 farklı kanser merkezinde yapılan bir prospektif çalışmada; onkolojik bakım sisteminin Covid-19 pandemisinin ilk iki yılında büyük hasara uğradığı belirtilmekte olup (Arndt vd., 2023), hasarın daha çok hematolojik malignitelerde, yoğun terapötik tedavi alanlarda, tümör cerrahisinde ve psikiyatri gibi alanlarda görüldüğüne vurgu yapılmış, tanı ve tedavi süreçlerinde yaşanan gecikmelere de dikkat çekilmiştir (Arndt vd., 2023). Bu süreçte sosyal mesafeyi azaltmak, hastane ve sağlık bakım merkezlerindeki kapasiteyi etkin şekilde kullanabilmek amacıyla tarama programlarında erteleme durumu yaşanmıştır (Al-Shamsı vd., 2020; Al-Quteimat & Amer, 2020). Onkoloji açısından bu durumun ilerleyen zamanlarda metastatik olgular ile karşılaşılmasını, yeni onkolojik vakaların erken dönemde tespitinin gecikmesini, hastaların mevcut progresyonlarında kötüleşmeyi ve mortalite oranlarının artışı beraberinde getireceği uzmanlar tarafından öngörülmüştür (Ali & Riches, 2021; Al-Shamsı vd., 2020; Al-Quteimat & Amer, 2020). Bir diğer

önemli konu ise, Covid-19'un bazı semptomlarının onkolojik olguların deneyimlediği çeşitli semptomlar ile benzer olması durumudur (Passaro vd., 2021). Bu duruma akciğer kanser hastalarının deneyimlediği semptomlar (öksürük, nefes darlığı gibi) ile Covid-19'un solunum sistemi ile ilişkili klinik semptomlarının (nefes darlığı, kuru öksürük gibi) bazı noktalarda benzer oluşu örnek verilebilir (Passaro vd., 2021; Whisenant vd., 2022). Ayrıca akciğer kanseri ya da çeşitli toraks malignitesi olan hastaların Covid-19 duyarlılıklarının daha fazla olabileceği belirtilmektedir (Efil & Enç, 2021; Passaro vd., 2021; Whisenant vd., 2022). Bu konuda yapılan bir prospektif kohort çalışmasında, toraks malignitesi olan hastalarda Covid-19 ile ilişkili yüksek mortalite, düşük yoğun bakım yatışı tespit edilmiştir (Garassino vd., 2020). Tanı ve tedavi sürecinde meydana gelen gecikmeler, hastaların semptomatik yakınmalarının Covid-19 ve diğer komorbitelerden ayrımı konusunda yaşanan sorunlar gibi birçok faktör pandemi süresince tedavi başarısını etkilediği gibi kanser hastalarında mental ve emosyonel sorunları da beraberinde getirmiştir (Gallagher vd., 2021; Hendvari & Aydın, 2022; Fu vd., 2020). Kanser hastalarının pandemide deneyimlediği emosyonel sorunlar (üzüntü, korku, özlem gibi) üzerinde aile, arkadaş gibi kişisel desteklerden yoksunluğun ve yalnızlığın etkinliği çalışmalarda belirtilmektedir (Islam vd., 2023; Miaskowski vd., 2021; Sannes vd., 2020). Yapılan bir çalışmada kanser hastalarının pandemi süresince en sık özlem ve korku duygusunu yaşadıkları belirlenmiş olup, özlem duygusunun karantina, korku duygusunun ise virüsün bulaşma endişesine bağlı olduğu saptanmıştır (Karabuga Yakar vd., 2022). Yaşanan sorunlar pandemi süresince sadece kanser hastalarını değil, bakım vericilerini de dolaylı olarak etkilemiştir (Hendvari & Aydın, 2022). Bakım vericiler bu süreçte sosyal izolasyon ve çeşitli ekonomik sorunlar ile karşı karşıya gelmişlerdir (Hendvari & Aydın, 2022). Konu ile ilgili literatürde yapılan birçok çalışmada, gelecekte benzer sorunların yaşanmaması için yeni stratejilerin gerekli olduğu belirtilmektedir (Ali & Riches, 2021; Al-Shamsı vd., 2020; Al-Quteimat & Amer, 2020; Garassino vd., 2020).

Covid-19'un Onkolojik Olgularda Klinik Sonuçları

Pandemi süresince Covid-19 ile ilişkili ateş, kuru öksürük, baş ağrısı ve yorgunluk semptomlarının yanı sıra bazı olgularda tat ve koku kaybı da bildirilmiştir (Çelik & Köse, 2020; Kimball vd., 2020; Yang vd., 2020). Ancak pandemi süresince bu semptomların ortaya çıkış şekli ve görülme sıklığı farklılık göstermiştir (Çelik & Köse, 2020; Kimball vd., 2020). Örneğin; geriatrik ve immünsüpresif bireylerde hipertermi durumu erken dönemde gözlenmez iken, bazı vakalarda ise hipertermi, kuru öksürük, baş ağrısına ek olarak konjunktivit, diyare, bulantı ve

kusma, iştahsızlık, döküntü, hemoptizi gibi farklı semptomatik yakınmalarda bildirilmiştir (Çelik & Köse, 2020). Ancak bahsedilen sorunların yanı sıra pandemi süresince asemptomatik seyreden olgular ile de karşılaşmıştır (Kimball vd., 2020). Yapılan bir çalışmada 53 olgu Covid-19 açısından değerlendirilmiş, değerlendirilen olguların %30,3'ü (n=23) Covid-19 pozitif olarak bulgulanmış olup, pozitif olguların ise %56,5'inin (n=13) asemptomatik olduğu belirtilmiştir (Kimball vd., 2020). Konu ile ilgili 104 olgunun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, olguların %41'inin (n=43) başvuru anında Covid-19 bakımından asemptomatik olduğu, ilerleyen aşamalarda ise Covid-19 ile ilişkili semptomatik yakınmalar bildirdiği belirlenmiştir (Tabata vd., 2020). 34 farklı çalışma ve 506 asemptomatik olgunun değerlendirildiği bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında ise, toraks radyolojik görüntüleri normal olan hasta grubunun, toraks radyolojik görüntüleri anormal olan gruba göre daha genç olduğu, %62,2 vakanın ise laboratuvar sonuçları normal olsa da toraks radyolojik görüntülerinde sıklıkla buzlu cam görüntülerine rastlandığı bildirilmiştir (Kronbichler vd., 2020). Dolayısıyla hasta grubunun asemptomatik oluşu Covid-19'dan etkilenmediği anlamına gelmemekle birlikte, ilerleyen süreçlerde genel popülasyonda Covid-19 ile ilişkili çeşitli pıhtılaşma sorunları, kardiyovasküler sorunlar, böbrek, karaciğer hasarı ve sepsis gibi birçok komplikasyon gelişimi bildirilmiştir (Yang vd., 2020; Zhang vd., 2020). Hastaların büyük çoğunluğunun akciğer kanseri (%19,2) olduğu 52 kanser hastası ile yapılan bir çalışmada, hastalar Covid-19'un klinik sonuçları açısından değerlendirilmiş olup, hastalarda karaciğer sorunları %36,5 (n=19) ve akut solunum yetmezliği sendromu %17,3 (n=9) gelişen komplikasyonlar arasında yer almıştır (Yang vd., 2020). Yapılan bir başka çalışmada ise, kanser hastalarında Covid-19 ile ilişkili anemi, hipoproteinemi ve C reaktif proteininde anlamlı artış bulgulanmış olup, 14 gün içerisinde kemoterapi tedavisi almış olmanın semptomları kötüleştirceğinden bahsedilmiştir (Zhang vd., 2020).

Covid-19 Sürecinde Onkolojik Olgularda Tanı ve Tedavi Sürecinde Yaşanan Sorunlar ve Öneriler

Kanser tanı ve taramalarında

Onkoloji hastalarında tanı ve tarama uygulamalarının güvenli şekilde devam etmesi pandemi sürecinde de oldukça önemlidir (Urakçı vd., 2021). Bu noktada amaç; hastaların ihtiyaç duyduğu tarama programlarının güvenli şekilde yapılmasının yanı sıra hastalar için erken tanı devamlılığının sağlanmasıdır (Dülger & Dönmez, 2021; Urakçı vd., 2021). Bir diğer önemli nokta bu dönemde hastaların optimal bakım devamlılığının hastane ziyaretleri azaltılarak sağlanmasıdır (Doraiswamy vd., 2020). Bu noktada pandemi döneminde tanı ve tarama kapsamında tele sağlık uygulamaları oldukça fazla gündeme gelmiş ve uygulamaların çeşitli

konularda yarar sağladığı belirtilmiştir (Garfan vd., 2021; Monaghesh & Hajizadeh, 2020). Bu konular içerisinde; hasta tanılmasının yapılması, hastalık sürecinin yönetimi, hastanın detaylı değerlendirilmesi ve risk durumlarının belirlenmesi, kanser hastalarının ek randevu ihtiyacı, acil tedavi durumları, bakım gerektiren semptom yakınmalarının belirlenmesi gibi durumlar yer almaktadır (Doraiswamy vd., 2020; Garfan vd., 2021). Ancak tele sağlık uygulamaları kapsamında telefon aracılığıyla görüntülü arama şeklinde değerlendirilen hastalarda bazı semptomların ve bulguların hekimler tarafından gözden kaçırılabilmesi de bildirilmektedir (Dölger & Dönmez, 2021; Uraççı vd., 2021). Konu ile ilgili yapılan bir sistematik derlemede, pandemi süresince mamografi ile memede patolojik oluşum saptanan hasta sayısında azalmanın olduğu, teşhis edilen olguların ise ileri evrede olduğu bildirilmiştir (Li vd., 2023). Yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında; kolorektal kanserli olguların pandemi süresince tarama durumlarında meydana gelen sorunlar nedeniyle daha sık elektif tedaviye ihtiyaç duydukları saptanmıştır (Valderrama vd., 2023). Kutanöz melanomu olan 7865 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların pandemi sonrasında da rutin taramalarını yaptırma konusunda endişeleri olduğu bulgulanmıştır (Troesch vd., 2023). Benzer şekilde, 2020 yılında yeni kanser tanı oranlarının %23' ten %13'e gerilediği bildirilmektedir (ecancer, 2023). Tüm bu durumlar göz önüne alındığında pandemi döneminde tarama ve tanı ile ilgili öneriler literatürde; rutin kan testlerinin birincil basamak sağlık hizmetlerine indirgenmesi, çeşitli konsültasyonlarda tele sağlık uygulamalarının mümkünse kullanılması, kolonoskopi, gastroskopi, mamografi, pap smear gibi bazı taramaların kişisel koruyucu ekipman ve mesafe kurallarına dikkat edilerek yapılması, biyopsinin girişimsel radyologlar tarafından özel odalarda ve kişisel koruyucu ekipman kullanılarak yapılması, Covid-19 bulaşma riski ve hasta üzerinde oluşturacağı zararlar, tarama programlarının kulanımının getireceği yarardan daha fazla ise, rutin tarama randevuları hastanın fonksiyonel durumunun uygunluğu ilgili klinisyenler tarafından değerlendirilerek bu süreçte iptal edilmesi ya da ertelenmesi şeklindedir [American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2020; European Society for Medical Oncology (ESMO), 2023].

Tedavi sürecinde

Pandemi sürecinde onkolojik olguların tedavi planlarının sağlanmasında hastanın klinik durumu, kanser biyolojisi, performans durumu, semptom yakınmaları gibi durumların yanı sıra tedavi şekli (küratif ya da palyatif) ve tedavide kullanılan ajanların farklılığı değerlendirilmelidir (Al-Shammi vd., 2020; ASCO, 2020; Karataş & Tunçdemir, 2021). Bu konuda amaçlar; kanserli hastaların gereksiz hastane ziyaretlerini önlemek, immün sistemin ciddi şekilde baskılanmasına yol

açmadan tedavi ve takip aşamalarını sürdürmek, tarama testlerinin güvenli şekilde sunumunu sağlamaktır (Al-Quteimat & Amer, 2020; Uraççı vd., 2021). Bu noktada hastanelerde kanser yönetimi sadece onkoloji kliniklerini değil, tüm birimlerin koordinasyonunu ve ekip dayanışmasını gerektirmiştir (Al-Quteimat & Amer, 2020). Onkoloji hastalarının immünsüpresif tedavi alıyor olması Covid-19 pandemisi süresince bu hasta grubunda tedavi ve hastane ziyaretlerinde detaylı planlama ve değişiklik yapılmasını gerektirmiştir (Al-Quteimat & Amer, 2020; Uraççı vd., 2021). Tedavi ve takiplere ara verme konusunda ulusal ve uluslararası kılavuz önerileri, medikal ve radyasyon onkologlarının klinik deneyimlerinin dikkate alınması gerektiği literatür tarafından vurgulanmıştır (Al-Shammi vd., 2020; Öztürk & Çınar, 2021; Uraççı vd., 2021). Çünkü tümörün yapısı, evresi, yerleşim bölgesi gibi birçok faktör her hastada farklıdır (Öztürk & Çınar, 2021). Bu açıdan bakıldığında, bazı hastalar tedavi gecikmesini tolere ederken, bazı hastalar edemeyecek, bazılarında ise hızlıca küratif tedaviye başlanması durumu söz konusu olacaktır (Ali & Riches, 2021). Bu durumlar değerlendirildiğinde hastaların görüntüleme yöntemlerinin zaman aralıklarında da kanser alt tipine göre değişiklik olması pandemi döneminde uzmanlar tarafından öngörülmüştür (Ali & Riches, 2021; Al-Quteimat & Amer, 2020; Öztürk & Çınar 2021). Pandemi süresince onkoloji hastalarında tedavinin direk durdurulmasını gerekli kılacak yeterli bir kanıtın literatürde mevcut olmadığı belirtilmektedir (Al-Shamsı vd., 2020; Ali & Riches, 2021; Al-Quteimat & Amer, 2020; Öztürk & Çınar 2021; Uraççı vd., 2021). Ancak onkoloji hastalarının pandemi süresince tedavi yöntemleri ve hastane ziyaretlerine dair öneriler kılavuzlarda çeşitli şekillerde sunulmuştur. ASCO (American Society of Clinical Oncology) kılavuz bu süreçte hastaları tedavi aldıkları ya da alabilecekleri ortama göre gruplayarak değerlendirmiş olup, ortamlar içerisinde sıklıkla ofis ve ev ortamı yer almıştır (ASCO, 2020). ASCO ofis ortamında; tedavi sırasında Covid-19 pozitif olan hastaların tedavilerinin kesilmesini önerirken, tedavisi planlanmış ancak henüz başlanmamış hastalarda hastanın klinik durumu ve tedavi aciliyeti gibi durumları göz önüne alarak tedaviye ara verilmesini önermektedir (ASCO, 2020). Tedaviye yeniden başlanmasında çoğu hasta için Covid-19 ile ilişkili yakınmaların azalmasını ve en az on gün geçmesini önermektedir (ASCO, 2020). Tedavi ortamında; Covid-19 olan hastalar için ayrı tedavi ortamlarının hazırlanmasını, bu alanda çalışan personelin ayrı olmasını ve personelin düzenli olarak Covid-19 açısından izlenmesini önermektedir (ASCO, 2020). Ev ortamında ise; kemoterapi ajanlarının ev ortamında intravenöz (IV) infüzyonunu gerek ilaç uygulamasının güvenliği gerekse de yan etki gelişimi açısından uygun görmemekte, bu süreçte ev ortamı kapsamında antiemetik ve sıvı infüzyonu gibi destek tedavi uygulamasını önermektedir (ASCO, 2020). Küratif amaçlı tedavi alan hastalarda; rutin alınması gerekli numunelerin

evde toplanmasını, hasta durumu açısından uygunsa kemoterapi tedavisinde IV uygulama yerine oral uygulamanın tercih edilmesini, remisyonda olan ve idame kemoterapi alan hastalarda; kemoterapinin bu süreçte durdurulmasını önermektedir (ASCO, 2020).

ESMO (European Society for Medical Oncology) ise, hastaların tedavi, bakım ve randevu önceliklerinin belirlenmesinde gruplama yöntemini önermiştir (ESMO, 2023). Bu kapsamda hastaların semptom yakınmaları ve klinik durumlarını temel alarak öncelik sırasına göre yüksek, yüksek/orta, orta, düşük şeklinde gruplama yöntemini kullanmıştır (ESMO, 2023). ESMO, yüksek öncelikli olarak belirlediği olguların; rutin hastane randevularının planlandığı şekilde devam etmesini, tedavilerine ara verilmemesini önerirken, orta öncelikli olarak belirlenmiş hasta gruplarının; randevularının en fazla altı veya sekiz hafta kadar ertelenebileceğini ve randevuların telefon ile sağlanabileceğini belirtmektedir (ESMO, 2023). Düşük öncelikli gruplarda ise; Covid-19 süresince randevuların ertelenmesini veya gerekli ise telefonla devam etmesini önermektedir (ESMO, 2023). Yeni tanı almış, tedavi devamı gereken hastalarda tedavinin devam etmesini, cerrahi tedavi geçirmiş, hastalarda adjuvan kemoterapinin kanser bölgeleri baz alınarak kabul edilebileceğini ve hasta görüşlerinin sorgulanmasını önermektedir (ESMO, 2023). Palyatif amaçlı tedavi başlanan ya da devam eden hastalar için ise; hastanın kemoterapi tedavisini alması anlamlı sağ kalım sağlayacak ise tedavinin devamını, yeni tanı ise tedavinin başlanmasını, beklenen sağ kalım sınırlı ise Covid-19 açısından riskli olduğu dönemde kemoterapiye ara verilmesini, hastanın ve bakım vericilerinin bu konuda bilgilendirilmesini önermektedir (ESMO, 2023). Onkoloji hastalarında tedavi kapsamında incelenmesi gereken bir diğer önemli grup radyoterapi alan hasta grubudur (Rivera vd., 2020). Radyoterapi, ortalama beş veya altı hafta boyunca hafta içi her gün 15-20 dakika (dk) şeklinde uygulanmaktadır (Rivera vd., 2020; Uraççı vd., 2021). Bu açıdan bakıldığında, Covid-19 bulaş riski hastanın kendisi olabileceği gibi radyoterapi teknikleri, diğer sağlık çalışanları, hastanın refakatçisi, hastanın tedavisinden önce ortamda tedavi almış Covid-19 pozitif olgu sonrası ortamın hijyen yetersizliği ve havalandırma durumları gibi birçok faktörden kaynaklanabilir (ASCO, 2020; Dülger & Dönmez, 2021). Bu süreçte uzmanlar tarafından radyoterapi tedavisine karar verilirken; hastanın fonksiyonel durumu, immünsupresyon durumu, kanserin evresi, türü, yerleşimi ve sağlık sisteminin pandemi kapsamındaki yükü gibi birçok durumun değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (Rivera vd., 2020; Uraççı vd., 2021). Pandemi süresince çeşitli nedenler ile tedavisine ara verilmiş, ya da kesilmiş onkoloji hastalarının tedaviye geri dönüşlerinin sağlanması ise bir diğer önemli noktadır. Bu durumda, hastanın aktif semptomları geçtikten sonra 24 saat

aralar ile verilmiş iki testin sonucunun negatif gelmesi durumunda hastanın genel durumu ve tedavi aciliyetine göre yeniden başlanabileceği bildirilmiştir (ASCO, 2020). Ancak hastanın onkolojik malignite durumunun hızlı seyretmesi durumunda hasta yarar ve zarar durumunun göz önüne mutlaka alınması gerektiği vurgulanmıştır (Al-Quteimat & Amer, 2020; ASCO, 2020; Dülger & Dönmez, 2021).

İmmünizasyonda

Onkoloji hastalarının Covid-19'a karşı vücutlarında antikor gelişim oranlarının, Covid-19 geçirmiş diğer hasta gruplarına göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (Shoham vd., 2023; Urakçı vd., 2021). Bu nedenle yeni kanser tedavisi görecektir, son altı ay içerisinde kanser tedavisi görmüş ve tedavisi aktif devam eden hastalarda aşılama önerilmektedir (ASCO, 2020; Urakçı vd., 2021). Pandemi döneminde Covid-19'a karşı virüs türevi partikül içeren (VLP), viral vektör, DNA ve RNA gibi nükleik asit, zayıflatılmış canlı virüs, inaktif virüs içeren farklı aşı türleri araştırılmıştır (Wei & Hui, 2022; Hwang vd., 2021). RNA tabanlı mRNA aşısı olan ve Covid-19'a karşı %95 koruyuculuk sağladığı belirtilerek 31 Aralık 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Pfizer/BioNTech aşısı onay almış olup, Türkiye'de pandemi döneminde Coronavac aşısının yanında kullanılmıştır (Hwang vd., 2021; Urakçı vd., 2021). İlerleyen aşamalarda onkolojik olgularda ve diğer kanser türlerinde aşı uygulaması için en uygun aşı türünün, uygulama zamanının ve aşı yan etkilerinin belirlenmesi konusu gündeme gelmiştir (Hwang vd. 2021; Urakçı vd. 2021). Yapılan bir çalışmada onkoloji hastalarında mRNA aşısı sonrası yan etki olarak en sık enjeksiyon yerinde ağrı (%82), yorgunluk (%52) ve kas ağrısı (%40) bildirilmiştir (Aldinç, 2022). Ancak gerek aşı etkinliğinde gerekse de yan etki gelişimde kanser hastalarının aldığı tedavi ajanının türü oldukça önemlidir (Aldinç, 2022; Urakçı vd., 2021). Bu noktada, kemoterapi tedavisi alan hastaların tedaviden bir veya iki hafta sonra mRNA veya inaktif aşı olması önerilirken, hormonal tedavi, immünoterapi alan hastaların herhangi bir zamanda aşı olabileceğinden bahsedilmektedir (Urakçı vd. 2021).

Covid-19 ve Onkoloji Hastalarında Bakım Yönetimi

Covid-19 hedef organ hasarını, organların yüzeyinde bulunan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) reseptörünü bağlayarak gerçekleştirmektedir (Tan vd., 2021). ACE-2 reseptörleri ise temelde testiste, nöronlarda, bağırsak dokumuzda, böbrek, kalp, karaciğer ve solunum yollarında yer almaktadır (Kosavalı vd., 2022). Bu nedenle Covid-19 ile ilişkili organ disfonksiyonları (kardiyak, renal, pulmoner, karaciğer, nörolojik ve gastrointestinal sistem ile ilişkili) ve yet-

mezlikleri bildirilmektedir (Kosavalı vd., 2022; Tan vd., 2021). Bahsedilen durumlar değerlendirildiğinde, onkoloji hastalarının bakım yönetimi Covid-19 ile ilişkili semptom ve komplikasyonların yanı sıra, hastalarda antitümör tedavisi, diğer komorbid durumlar, hasta gereksinimleri ve hedef çıktılar göz önüne alınarak planlanmalıdır (Kosavalı vd., 2022; Tan vd., 2021). Bu noktada bakım yönetimi; olası komplikasyonların izlemi ve yönetiminin sağlanması, tedavi ajanlarının istem edilen şekilde uygulanması ve takip edilmesi, hipertermi durumunda uygun vücut ısının sağlanması, dispne yönetimi ve etkili spontan solunumun devamının sağlanması, beslenmenin sağlanması ve sürdürülmesi, hastanın katater ve mevcut ekipman bakımının yapılması, dinlenme ve aktivite periyodlarının planlanması, Covid-19 maruziyetinin giderilmesi, güvenli kemoterapi ve radyoterapi uygulamasının sağlanması, emosyonel sorunların giderilmesi ve baş etme yöntemlerinin geliştirilmesi konularına odaklanmalıdır (Kosavalı vd., 2022; Tan vd., 2021).

Olası Komplikasyonların İzlem ve Yönetiminin Sağlanması

Kardiyak disfonksiyon ve bakım yönetimi

Covid-19'un kardiyak sorunlar üzerine olan etkisi net olarak açıklanamasa da virüsün ACE-2 reseptörünü kullanarak yaratmış olduğu sitokin fırtınasının etkinliğinden bahsedilmektedir (Tan vd., 2021). Yapılan çalışmalarda hospitalizasyon sürecindeki Covid-19 hastalarında miyokardiyal hasar ile anlamlı troponin artışı bildirilmiştir (Harmouch vd., 2021; Karbalai Saleh vd., 2022; Shi vd., 2020). Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, klorokin ve hidroklorokin kullanımının elektrokardiyogram (EKG)'de QT dalgalarında uzama, torsades de pointes gibi kardiyak sorunlara neden olabileceği belirtilmiştir (Wu vd., 2020). Hastalarda Covid-19 ile ilişkili kardiyovasküler sorunlar literatürde; miyokardit ve miyokardiyal hasar, akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği, aritmi, ani kardiyak arrest ve pıhtılaşma anormallikleri şeklinde bildirilmektedir (Gök Metin, 2020; Karbalai Saleh vd., 2022; Shi vd., 2020; Tan vd., 2021). Bu kapsamda bakım yönetiminde bireyselleştirilmiş bakım uygulanmalıdır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

- Kardiyak sorunlar kapsamında stabil hastalarda, öncelikli olarak medikal tedavinin uygulanması, yüksek riskli hastalarda ise hemodinamik durumları uygun olanların Covid-19 test sonucu çıkana kadar invaziv girişimlerinin engellenmesi, yüksek riskli seyreden hastaların ise Covid-19 kapsamında maksimum koruma önlemleri alınarak invaziv girişimlerinin yapılması (Aktoz vd., 2020; Tan vd., 2021),

- Hastalara evde ödem ve kilo takiplerini günlük yapmaları, pandemi süresince ev tipi egzersizleri uygulamaları konusunda eğitim verilmesi (Aktoz vd., 2020),
- Hemodinamik destek sağlanması gereken hastalarda agresif sıvı replasmanından kaçınılması, bu noktada hipotonik sıvı infüzyonu yapılmaması, gerekli durumlarda inotropik ajan (adrenalin, dopamin, noradrenalin vs.) desteği sağlanması (Aktoz vd., 2020; Tan vd., 2021),
- Hastaların servis koşullarında monitorize takip edilmesi, kalbin iş yükünü arttıracak stres, anksiyete, ağrı, solunum sıkıntısı gibi durumlarının farkında olunması ve gerekli girişimlerin bu kapsamda sağlanması (Aktoz vd., 2020; Tan vd., 2021),
- Covid-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar ile kardiyolojik ve onkolojik ilaçların etkileşimleri konusunda hemşire, hasta ve bakım vericisinin bilgilendirilmesi, Covid-19 tedavisi öncesi ve sonrası EKG takiplerinin yapılması önerilmektedir (Aktoz vd., 2020; Tan vd., 2021)

Pulmoner disfonksiyon ve bakım yönetimi

Virüs, pandemi süresince akciğerlerin yüzeyinde yer alan ACE-2 reseptörüne bağlanarak çeşitli pulmoner sorunlar gelişimine neden olmuştur (Silverman vd., 2020). Bu süreçte akciğer kanseri, baş ve boyun kanseri olan onkoloji olguları riskli grup olarak görülmüştür (Passaro vd., 2021; Silverman vd., 2020). Yapılan bir çalışmada baş ve boyun kanseri olan hastaların Covid-19 ile ilişkili solunum sıkıntısı açısından riskli oldukları bildirilmiştir (Silverman vd., 2020). Yapılan bir başka çalışma ise, akciğer kanseri olgularında Covid-19'un artan durumuna dikkat çekmiştir (Passaro vd., 2021). Covid-19 süresince onkoloji hastalarının solunum sistemi sorunlarının yönetiminde; onkolojik olguların kullandığı ilaç toksisitesinin değerlendirilmesi, kullanılan kemoterapi ajanı ile Covid-19 tedavisinde kullanılan antiviral tedavi ilaçlarının etkileşiminin değerlendirilmesinin yapılmasının yanı sıra, hastalarda solunum sıkıntısı ve gaz alışverişinde bozulma durumlarının değerlendirilmesi çok önemlidir (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020; Efil & Enç, 2021). Solunum sıkıntısı ve gaz alışverişinde bozulma gelişen hastalarda aşağıda yer alan bakım uygulamaları sağlanmalıdır. Bunlar;

- Solunum şekli, vital bulgu, kan gazı sonuçlarının değerlendirilmesi, radyolojik görüntülerin çekiminde Covid-19'a yönelik maksimum ko-

ruyucu önlemlerin (cerrahi maske veya N95 tip maske, sıvıya dayanıklı önlük/tulum, çift kat eldiven, yüz koruyucu siperlik, gözlük vs.) alınmasının sağlanması (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020),

- Koruyucu ekipman kullanımı bu süreçte hastalar ile iletişimi zorlaştırabilir. Bu noktada sözcük kartları ve yazılı talimatların kullanılması sağlanması (Efil & Enç, 2021),
- Solunum sıkıntısı sebebiyle ciddi panik ya da konfüzyon yaşayanların hastane ortamında uygun tespitinin sağlanması ve gerekli güvenlik önlemlerinin bu kapsamda alınması (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020; Passaro vd., 2021),
- Hava yolunun temizliği öncesinde destekleyici oksijen tedavisi ve ortam nemliliğinin sağlanması, derin solunum ve öksürük egzersizlerinin yaptırılması ve hastaya öğretilmesi (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020; Efil & Enç, 2021), gerektiğinde perküsyon, postüral drenaj uygulamalarının kullanılması, sekresyonların aspire edilmesi ve işlem esnasında siperlik kullanılması (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020; Efil & Enç, 2021; Passaro vd., 2021),
- Entübe hastaların aspirasyonlarında ise kapalı devre aspirasyon sisteminin kullanılması (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020; Efil & Enç, 2021), yoğun bakım ortamında Covid-19 ile enfekte bireylere müdahale amaçlı entübasyon paketlerinin oluşturulması ve hazır bulundurulması (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020),
- Uygun pozisyon ve yatak istirahatinin sağlanması. Bu amaçla; performans durumu uygun olan hastaların sandalyeye oturtularak ayakların birbirinden ayrılması ve ellerini dizlerinin üzerine yerleştirilerek oturmasının sağlanması (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020; Efil & Enç, 2021; Passaro vd., 2021), hastalarda mümkünse ortopne ve prone pozisyonlarının tercih edilmesi, yatağın başucunun yükseltilmesi (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020).
- Hekim istemi ile hidrasyonunun sağlanması, aldığı çıkardığı takibinin yapılması (Passaro vd., 2021),
- Sekresyonları koyu ve yapışkan olan hastaların süt gibi mukusu kolaylaştırarak ürün kullanımının kısıtlanması ve bu noktada hasta ve bakım vericilerine bilgi sağlanması (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020; Efil & Enç, 2021).

- Hasta ve bakım vericilerinin pulmoner rehabilitasyon kapsamında bilgilendirilmesi şeklinde ifade edilebilir (Göçmen Baykara & Eyüboğlu, 2020; Efil & Enç, 2021; Passaro vd., 2021).

Renal disfonksiyon ve bakım yönetimi

Covid-19 pozitif olgularda ortaya çıkan sitokin fırtınası böbrek hasarına neden olmaktadır (Bayrakçı & Özkan, 2020). Akut böbrek hasarının ve nefrotik sendromun bu dönemde hastalarda hastane yatışına en sık neden olan durumlar olduğu belirtilmektedir (Bayrakçı & Özkan, 2020; Dheir & Sipahi, 2023). Bu noktada onkoloji hasta grubunda akut böbrek hasarı, kronik böbrek yetmezliği gelişimi ile pandemi süresince yoğun bakım ünitelerine yatış olabilmekte ve hastalara diyaliz tedavisi uygulanabilmektedir (Sipahi, 2023). Bu noktada bakım yönetimi;

- Bakım veren personelin el hijyenine dikkat etmesi, ellerin sabun ve su ile yıkanması, alkol içeren el dezenfektanlarının belirli aralıklar ile kullanılması konusunda personele bilgi sağlanması (Dheir & Sipahi, 2023),
- Günlük üre, kreatin seviyelerinin takip edilmesi, aldığı çıkardığı ve ödem takibinin yapılması, sıvı hidrasyonunun bu kapsamda sağlanması (Dheir & Sipahi, 2023),
- Hastaların idrar renginin izlenmesi, idrar yapmada sorun yaşayan hastalara foley katater takılması, bu hasta grubunun idrar yolu enfeksiyonu açısından yakın takip edilmesi (Dheir & Sipahi, 2023),
- Cyclophosphamide ve ifosfamid alan hastaların renal disfonksiyon gelişimi açısından daha riskli olduğunun bilinmesi, bu hasta grubunun ilacını erken saatlerde almasının sağlanması ve sık idrar yapmaları konusunda teşvik edilmesi (Dheir & Sipahi, 2023),
- Geriatrik olgularda mevsimsel grip ve pnömoni aşılarının sorgulanması (Dheir & Sipahi, 2023), renal disfonksiyon gelişen hastaların beslenmesine dikkat edilmesi, potasyum ve fosfor içeren ürünlerin tüketiminin kısıtlanması konularına odaklanmalıdır (Dheir & Sipahi, 2023).

Nörolojik disfonksiyon ve bakım yönetimi

Şiddetli Covid-19 geçiren hastalarda iskemik inme, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı, koku ve tat kaybı gibi nörolojik sorunlar literatürde bildirilmektedir (Acar vd., 2020; Aydemir vd., 2021; Efil & Enç, 2021). Hastalarda is-

kemik inme gelişiminin patogenezi pandemi süresince net bir şekilde açıklanamamıştır (Acar vd., 2020). Ancak olguların klinik tablolarında karşılaşılan D-dimer seviyesindeki anlamlı yükseliş, hiperkoagulabilite durumu ve Covid-19 enfeksiyonuna eşlik eden antifosfolipit antikorlarının gelişiminin vücutta arteriyal ve vönöz trombotik olaylar ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir (Acar vd., 2020; Aydemir vd., 2021; Wu vd., 2020). Bu noktada bakım yönetimi olguda mevcut olan nörolojik bozukluğa yönelik olmakla birlikte aşağıda yer alan konulara odaklanmalıdır.

İskemik inmede; anjiyografi ve radyoloji alanlarında hijyene yönelik protokollerin uygulanması sağlanmalıdır (Acar vd., 2020). Bu kapsamda çalışma alanları ve yüzeyler dezenfekte edilmelidir (Kalav & Boyraz, 2021). Hastaların pupil reaksiyonları ve motor defisitte kötüleşme durumlarının takibi yapılmalıdır (Acar vd., 2020; Kalav & Boyraz, 2021). Mekanik tromboektomi sonrası oral alım yutma fonksiyonu geri dönene kadar kesilmeli, etkili kan basıncı kontrolü ve oksijenasyon sağlanmalıdır (Acar vd., 2020; Kalav & Boyraz 2021). Tüm işlemlerde aerosol maruziyetini azaltmak amaçlı; oda içerisinde hava değişiminin sağlanması, mümkünse negatif basınçlı odalarda bakım verilmesi, basınç yaralarının gelişmemesi açısından hastanın yakın takip edilmesi, trombo embolinin önlenmesi amaçlı heparin profilaksisi alan hastaların D-dimer seviyelerinin kontrol edilmesi, hastaların proteinüri, hematüri, ödem açısından takibinin yapılması sağlanmalıdır (Acar vd., 2020; Kalav & Boyraz 2021).

Koku ve tat kaybında; risk faktörleri sorgulanmalıdır (Acar vd., 2020). Bu noktada onkolojik olgularda koku ve tat kaybının Covid-19 veya tedavi ile ilişki durumu (anosmi, hiposmi, parosmi gibi) detaylı değerlendirilmelidir (Aydemir vd., 2021). Covid-19 nedeniyle yaşadığı koku ve tat değişikliğinin geçici olduğu ortalama iki veya üç hafta sonra spontan iyileşebileceği bilgisi verilmelidir (Acar vd., 2020). Yaşanılan sorunun hastanın yaşam kalitesi ve sosyal yaşamı üzerine olan etkisi değerlendirilmelidir (Acar vd., 2020; Aydemir vd., 2021). Yemek yerken başını hafif öne eğerek retro nazal yolların açıklığını artırması konusunda bilgi sağlanmalıdır (Aydemir vd., 2021). Kokusu güçlü besinler kullanılmalı, oral hijyen sağlanmalıdır (Acar vd., 2020). Tat değişikliği tümöre bağlı ise topikal veya sistemik antimikrobiyaller hekim istemi ile kullanılabilir (Acar vd., 2020; Aydemir vd., 2021). Hastalara okaliptüs, gül, limon gibi uçucu yağlar koku terapisi amaçlı önerilebilir (Acar vd., 2020; Aydemir vd., 2021). Ancak yapılan bir çalışmada, Covid-19 sonrası bir aydan uzun süre koku kaybı olan hastalara karanfil, okaliptüs, limon ve gül yağı kullanılarak koku terapisi önerilmiş, üç ay sonra kontrole çağrılan hastaların koku fonksiyonlarında anlamlı düzelme göz-

lenmemiştir (Bayrak vd., 2022). Ancak üç hastaya homeopati uygulamasının yapıldığı bir olgu sunumunda ise koku ve tat kaybında tama yakın bir düzelmenin gözlemlendiği belirtilmiştir (Topaloğlu vd., 2020). Bu noktada koku ve tat ile ilişkili sorunlar bireysel değişiklik göstermekte olup, bakım uygulamalarında bu durum göz önüne alınmalıdır.

Hipertermi durumunda uygun vücut ısısının sağlanması

Hipertermi durumunun nedeni analiz edilmelidir (Carpenito Moyet, 2012). Bu noktada onkolojik olgularda febril nötropeni ve Covid-19 ile ilişkisi detaylı değerlendirilmelidir (Gök Metin, 2020). Hastanın giysi ve yatak örtülerinin ince olmasına önem verilmelidir (Yılmaz vd., 2020). Kontrendikasyon yok ise hastanın günlük sıvı alımının artırılması (en az 2000 mililitre (ml)/gün) sağlanmalı, lokal ılık uygulama veya ılık duş imkân var ise hastaya uygulanmalıdır (Carpenito Moyet, 2012). Vücut sıcaklığı ölçümü düzenli aralıklar ile değerlendirilmeli, hospitalizasyon süresince hekim istemi ile kan kültürleri alınmalı, kontrol sürüntü örnekleri gönderilmelidir (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Biyokimyasal parametrelerden akut faz reaktanları (CRP, fibrinojen, ferritin gibi) günlük takip edilmelidir (Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Gerekli durumlarda hekim istemi ile antipiretik tedavi uygulanmalı, hastanın terleme durumu ve elektrolit dengesi değerlendirilmelidir (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020).

Hastanın öz bakımı ile mevcut ekipmanlarının düzenli kontrol ve bakımının sağlanması

Onkoloji olguları için gerekli olan boşaltım, giyinme, cilt, yüz, göz ve ağız bakımı, banyo gibi birçok öz bakım aktivitesinin sürdürülmesi pandemi süresince gerekli ve önemlidir (Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Evde bakım alan hastaların bakım vericilerinin, kendi öz bakım aktivitelerini yerine getirebilen hastaların ise kendilerinin öz bakım uygulamaları konusunda bilgilendirilmesi sağlanmalıdır (Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Bu noktada pandemi süresince ağız ve göz bakımı, el hijyeni en önemli bakım uygulamalarını oluşturmuştur (Gök Metin, 2020). Onkolojik olgularda öz bakım eksikliği; kanser kaşeksi, yorgunluk, ağrı, kas zayıflığı, konfüzyon, Covid-19'a bağlı miyalji gibi çeşitli nedenler ile oluşabilmektedir (Yılmaz vd., 2020) Onkoloji hastalarına öz bakım uygulamaları sağlanırken bakım eksikliğinin olduğu alanlar, performans durumları, bağımlılık düzeyleri belirlenmeli ve bu doğrultuda bireysel bakım sağlanmalıdır (Eskici, 2020). Katz'ın günlük yaşam aktiviteleri ölçeği ve Barthel indeksi gibi ölçekler kullanılarak hastaların günlük yaşam aktivitelerinde ihtiyaç duyduğu

alanlar belirlenebilir (Carpenito Moyet, 2012). Çeşitli performans skalaları (Karnofsky performans skalası, ECOG performans skoru gibi) hastaların performans ve fonksiyonel durumlarının belirlenmesinde yardımcı olabilir (Carpenito Moyet 2012; Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Oral veya enteral diğer yollar aracılığı ile beslenen hastalarda besinlerin uygun ısıda olmasının sağlanması, enteral beslenme prosedürlerine uyulması, takma diş ve protezlerinin bakımının yapılması, bağımsızlığın teşvik edilmesi amaçlı elde yenen gıdaların bazı hastalarda kullanılması, hastanın yemesini kolaylaştırıcı uygun araç gereç (vakumlu, tutacaklı araçlar, özel kulplu bardaklar, koruyuculu tabaklar) sağlanması, Covid-19 bulaş endişesi olan hastalar için besin paketlerini veya konservelerini kendilerinin açmasına izin verilmesi, yemek yerken maskesini çıkaracağı için bakım vericisinin gerekli ekipmanları kullanarak koruyucu önlemleri alması sağlanmalıdır (Çömlekçi & Can, 2021; Eskici, 2020; Uysal & Akbörü, 2020). Banyo uygulamasında; tüm vücut veya silme banyo seçimine hasta ihtiyacı ve ortam durumu değerlendirilerek karar verilmelidir (Carpenito Moyet, 2012). Covid-19 pozitif olan olgular ile temasın azaltılması amaçlı silme banyo bu dönemde bakım vericiler tarafından tercih edilebilir (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020). Bağımsız olan hastalar için banyo güvenliği ve uyumlu araçlar sağlanmalıdır (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020). Giyim kuşamda; yoğun bakım ortamında olmayan olgular için gereksiz kıyafet değişimini engellemek amaçlı sabah erken ya da akşam saatlerinde kıyafet değişimi sağlanmalıdır (Gök Metin, 2020). Sekresyon, dışkı, kan gibi ürünler ile enfekte olmuş kıyafetler değiştirilmeli, Covid-19 pozitif hastalarda kurum prosedürü ve sağlık bakanlığı önerileri doğrultusunda uzaklaştırılmalıdır (Gök Metin, 2020). Ev ortamında ise, kalabalık ortamlarda (toplu taşıma aracı, marketler, pazar gibi) bulunduktan sonra kıyafetler değiştirilmeli, mümkünse günlük duş alınması konusunda bilgilendirme sağlanmalıdır (Gök Metin, 2020). Boşaltımda; günlük normal bağırsak alışkanlığı belirlenmelidir (Carpenito Moyet, 2012). Boşaltım örüntüsünde meydana gelen diyare, abdominal ağrı gibi durumların farkında olunmalı, bu durumların virüs veya tedavi ajanları (antitümör, antiviral gibi) ile ilişkisi değerlendirilmelidir (Kavurmacı & Demirel, 2020; Gök Metin, 2020). Güvenliği sağlamak ve bağımsızlığın artırılması amaçlı uyumu arttırıcı araçların (fraktür sürgüsü, lazımlı sandalye gibi) kullanımı desteklenmelidir (Carpenito Moyet, 2012; Yılmaz vd., 2020). Defekasyonun temizlenmesi sırasında Covid-19 maruziyetini azaltmak amaçlı önlük, maske ve çift kat eldiven kullanımı sağlanmalıdır (Kavurmacı & Demirel, 2020; Yılmaz vd., 2020).

Dinlenme ve aktivite periyodlarının planlanması

Aktivite ve dinlenme periyodlarında planlama yapılmadan önce bireyin sağlık durumunun günlük yaşam ve rutinleri üzerine olan etkinliği değerlendirilmelidir (Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Bu alanlarda meydana gelen kısıtlılıklar ve pandemi sürecinde yaşanan karantina durumları göz önüne alınmalıdır (Yılmaz vd., 2020). Bu kapsamda bazı onkoloji olgularına ev tipi çeşitli gevşeme ve kas tonusunu koruyucu ekstremitte egzersizleri önerilebilir (Gök Metin, 2020). Bunun yanı sıra öksürük ve solunum egzersizlerini yapmaları konusunda bilgi sağlanarak, çeşitli mobil aplikasyon programları ile hasta uyumu izlenebilir (Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Tele sağlık uygulamaları ile hasta kontrolleri pandemi süresince uzaktan sağlanabilir (Gök Metin, 2020). Hastanede olan hastalar için fizik tedavi uzmanları iş birliği ile yatak içi aktif pasif egzersiz uygulamaları, bacaklarını kaldırma, topuk kaydırma, yumruklarını sıkma gibi uygulamalar yaptırılabilir (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020).

Beslenmenin sağlanması ve sürdürülmesi

Beslenme, onkoloji hastalarının yaşam kalitesini, fonksiyonel durumunu ve tedavi sürecini etkileyen önemli bir faktördür (Çömlekçi & Can, 2021). Onkoloji olgularında mukozit, diyare, konstipasyon, koku ve tat değişikliği, disfaji, kserostomi (ağız kuruluğu) gibi sorunlar nütrisyonu etkileyen önemli semptomlar olarak bildirilmektedirler (Çömlekçi & Can, 2021; Eskici, 2020). Covid-19 pandemisi süresince yaşanan karantina durumu çeşitli emosyonel sorunlar ile birlikte birçok kişide yanlış yeme davranışları ve malnütrisyon sorununun gelişimine neden olmuştur (Eskici, 2020). Belirli bir süre Covid-19'a karşı spesifik bir aşı ya da antiviral bir tedavi ajanının bulunmaması, bununla birlikte virüsün hızla yayılma durumu toplumu tıbbi alternatif çeşitli yöntemleri uygulamaya ve bu kapsamda birçok farklı bitkisel ürün kullanmaya teşvik etmiştir (Gibbs vd., 2020; Ekici, 2020). Bu noktada antioksidan özelliği olan çeşitli vitamin içerikli takviye ürünleri kullanılmıştır (Gibbs vd., 2020). Özellikle vitamin C, vitamin D ve çinko içeren ürünler bu süreçte sıklıkla tercih edilmiştir (Gibbs vd., 2020). Bu noktada onkoloji hastaları ve toplum için temel sorun kullanılan bu yardımcı takviye ürünlerinin düzensiz kullanılmasıdır. Ulusal Kanseri Enstitüsü, kullanılan özel bitkisel çaylar ve besin takviyelerini kanser ilaçlarının etki mekanizmasını, vücutta emilme, dağılma ve atılma şeklini değiştirebileceğinden önermemektedir (NCI, 2023). Baş ve boyun kanseri olan 540 onkoloji hastasının yüksek doz antioksidan vitamin kullanım etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, radyoterapi süresince günde 30 miligram (mg) β -karoten ve günde 400 International Unit (IU)

vitamin E alan hastalarda yüksek mortalite bildirilmiştir (Bairati vd., 2006). Ancak C vitamini kullanımının antikanser etkinliğinden bahseden çalışmalarda mevcuttur (Lee vd., 2019; Ngo vd., 2019). Yapılan bir çalışmada yüksek doz C vitamini alımının meme kanseri olgularda kanserli hücre dizinlerindeki canlılığı önemli ölçüde azalttığı bulgulanmış olup, bleomisin, adriamisin gibi tedavi ajanlarıyla C vitamini kullanımının bazı yan etkilere neden olabileceği de belirtilmiştir (Lee vd., 2019). Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, kanser olan Covid-19 hastalarında C vitamini kullanımı konusunda daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (Gibbs vd., 2020). Pandemi süresince sık kullanılan bir diğer vitamin ise D vitamini olup, D vitaminin sitokin fırtınasını azaltarak immün sistemi güçlendirdiği ve dolaylı olarak Covid-19'un etkisini azalttığı belirtilmektedir (Garófolo vd., 2021). Tüm bu durumların yanı sıra onkoloji hastalarının beslenmesinde tümör evresi, kanser lokalizasyonu, tedavi rejimi ve hasta tolerasyonu gibi birçok faktör değerlendirilmelidir. Bu doğrultuda hastalara planlanabilecek bakım uygulamaları aşağıda belirtilmiştir.

- Beslenme risk taraması hasta tedaviye başlamadan önce başlanmalı ve tedavi kürlerinden sonra tekrarlanmalıdır (Çömlekçi & Can, 2021; Mısırlıoğlu & Köse, 2023). Bu noktada kilo kaybı, beslenmeyi etkileyebilecek semptomların varlığı, gıda tercihleri, CRP ve albümin değerleri önemlidir (Çömlekçi & Can, 2021; Saleh vd., 2020).
- Optimal günlük kalori ihtiyacının sağlanması, hastanın yemek yemeye zorlanmaması, ihtiyacından fazla kalori içeriği yüksek besin verilmemesi konusunda hasta ve bakım vericileri bilgilendirilmelidir (Çömlekçi & Can, 2021; Mısırlıoğlu & Köse, 2023). Karantina sürecinde azalan fiziksel aktivite ile vücut ağırlığında artış meydana gelebilir. Bu nedenle fiziksel aktivite teşvik edilmelidir (Saleh vd., 2020).
- Hastaya uygun beslenmenin sağlanmasında mevcut kanser türü dikate alınmalı, antioksidan vitaminler (A, E, C), pre/probiyotikler, çinko ve D vitamini alımına günlük diyetle önem verilmelidir (Çömlekçi & Can, 2021; Saleh vd., 2020).
- Farmakolojik desteğin yetersiz kaldığı onkolojik olgularda enteral veya parenteral destek sağlanmalıdır (Çömlekçi & Can, 2021). Ciddi kaşektik olgular kardiyak disfonksiyon, sıvı elektrolit dengesizliği ve refeeding sendromu açısından yakın takip edilmelidir (Çömlekçi & Can, 2021; Mısırlıoğlu & Köse, 2023). Nazogastrik sonda ya da tüple enteral beslenen hastalarda tüpün pozisyonu ve doğru yerleşimi ile

gastrik rezidüel volüm kontrolü sağlanmalıdır (Mısırlıoğlu & Köse, 2023; Saleh vd., 2020).

- Hastalara pandemi süresince takviye edici ürün kullanımı ve tedavi üzerine olan etkilerinden bahsedilmeli, bu konuda tedaviden sorumlu onkoloji uzmanlarını bilgilendirmeleri konusunda bilgi sağlanmalıdır tele sağlık uygulamaları kapsamında hastalar takip edilmelidir (Çömlekçi & Can, 2021; Mısırlıoğlu & Köse, 2023; Saleh vd., 2020).

Tedavi ajanlarının istem edilen şekilde uygulanması ve takip edilmesi

Pandemi süresince kullanılan antiviraller ile uygulanan anti tümör ajanlarının etki ve yan etkileri bu bölümde değerlendirilmelidir (Yılmaz vd., 2020). Onkoloji hastalarının pandemi süresince tedavi alma sürelerinde veya kür aralıklarında değişimler meydana gelebileceği gibi kullanılan tedavi ajanlarının farmasötik şekillerinde de onkoloji uzmanı tarafından değişiklik yapılabilir (Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Antiviral, antibakteriyel ve anti tümör ilaçlarının birlikte kullanılması durumunda böbrek, karaciğer fonksiyonlarında düzenli ve yakın takip oldukça önemlidir (Yılmaz vd., 2020). Kullandığı ilacın farmasötik şekli değişen ya da tedavi protokolünde değişiklik meydana gelen hastaların endişeleri giderilmeli, dikkat etmeleri gereken konularda yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılmalıdır (Yılmaz vd., 2020).

Covid-19 maruziyetinin giderilmesi, güvenli kemoterapi ve radyoterapi uygulamasının sağlanması

Covid-19 ve olası bulaş enfeksiyonlarında, kemoterapi ve radyoterapi ünitelerinde el hijyeni sağlanmalı, kişisel koruyucu ekipmanlar (N95 maske, cerrahi maske, bone, koruyucu gözlük, yüz siperliği, eldiven gibi) doğru ve düzenli kullanılmalıdır (Acar vd., 2020). Bu ünitelerde ihtiyaç olmayan araçlar (sandalye, masa gibi) dışarı çıkarılmalı, sade bir düzen temizlik ve hijyen açısından sağlanmalıdır (Acar vd., 2020). Ünitelerin havalandırılmasına önem verilmeli, mümkünse bulaşı engellemek amaçlı açılan pencere ve kapılar ile havalandırma sağlanmalı, üniteye gelen hastaların maske taktıklarından emin olunmalı, Covid-19 açısından semptomatik yakınmaları sorgulanmalı ve ünitelere kontrolsüz giriş çıkışlara bu süreçte izin verilmemelidir (Acar vd., 2020).

Emosyonel sorunların giderilmesi ve baş etme yöntemlerinin geliştirilmesi

Covid-19 pandemisi fiziksel ve sosyal sorunların yanı sıra birçok farklı emosyonel ve psikolojik sorunları da beraberinde getirmiştir (Kahraman Erkuş & Çolak, 2021; Gallagher vd., 2021). Bu süreçte evde izolasyon durumları, hastaların hastane yatışından itibaren tek kişilik odalarda olmaları, sosyal destek kaynakları (akraba, eş, dost gibi) ile görüşmemeleri, günlük hayatta meydana gelen kısıtlamalara uyum sağlama durumları, ölüm ve stigma durumları yaşanan psikolojik ve emosyonel sorunların gelişimine zemin hazırlamıştır (Kahraman Erkuş & Çolak, 2021; Gök Metin, 2020). Literatürde yer alan çalışmalarda pandemi süresince sıklıkla depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, umutsuzluk ve korku sorunları bildirilmektedir (Kahraman Erkuş & Çolak, 2021; Gallagher vd., 2021; Gök Metin, 2020; Fu vd., 2020). Wuhan'da yaşayan 1242 kişinin incelendiği bir çalışmada, %30 oranında bireylerin uyku sorunu yaşadığı bulgulanmıştır (Fu vd., 2020). Yaşanılan sorunların gideriminde baş etme yöntemlerinin kullanımı oldukça önemlidir (Gök Metin, 2020). Başa çıkma tarzları ise duygu odaklı ve problem odaklı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Gallagher vd., 2021; Gurvich vd., 2021). Problem odaklı başa çıkma yönteminde soruna neden olan faktörün çözümlenmesi hedeflenirken, duygu odaklı başa çıkmada sorun nedeniyle ortaya çıkan duygusal sorunun değişimi hedeflenmektedir (Gallagher vd., 2021; Gurvich vd., 2021). Yapılan bir çalışmada, başa çıkma stratejisi olarak mizah, kabullenme ve olumlu çerçevelendirme kullanımının daha iyi mental sağlık ile ilişkili olduğu bulgulanmıştır (Gurvich vd. 2021). Pandemi döneminde yapılan bir başka çalışmada, hastalarda psikolojik iyi oluş halinin ve duygusal kontrolün sağlanmasında umudun oldukça önemli olduğundan bahsedilmektedir (Gallagher vd. 2021). Tüm bu durumlar değerlendirildiğinde, aşağıda belirtilen baş etme yöntemleri bu kapsamda kullanılabilir.

- Hastanede olan hastaların duygu durumları günlük değerlendirilmelidir. Ev izolasyonunda olan hastalarla telefon aracılığı ile iletişim sağlanmalıdır (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020).
- Bulunulan ortamdan fazla uyaran uzaklaştırılmalı, empatik bir yaklaşım benimsenmelidir (Carpenito Moyet, 2012; Yılmaz vd., 2020). Tedavi veya bakım uygulamalarında baş parmak yukarı hareketi, dokunma, göz teması kurma gibi pozitif olumlama hareketleri kullanılmalıdır (Carpenito Moyet, 2012).

- Sosyal destek kaynakları (eş, çocuk, anne, baba gibi) ile telefon aracılığı ile görüntülü konuşması sağlanmalıdır (Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020). Tedavi ve bakım sürecinde hastalar ile aktif iş birliği yapılmalıdır (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020).
- Bu süreçte bireyin öfke ve kendine zarar durumları sorgulanmalı ve detaylı gözlenmelidir (Yılmaz vd., 2020). Öfke sorununun başlangıcı, bunun pandemi durumu ile ilişkisi hasta ile değerlendirilmelidir (Carpenito Moyet, 2012; Yılmaz vd., 2020).
- Ev izolasyonuna bağlı emosyonel sorun yaşayan hastalara ev tipi meşguliyet uygulamaları, günlük tutma, meditasyon, yoga, kitap okuma, film izleme, dua etme gibi konularda önerilerde bulunulabilir (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020).
- Yapılan davranış ve başa çıkma durumlarının etkinliği tartışılmalıdır. Bu noktada “*Bu davranış işinize yaradı mı? “Sizce ne şekilde yarar sağladı?”*” gibi küçük telkinlerde bulunulmalıdır (Carpenito Moyet, 2012).
- Uyku örüntüsünde bozukluk olanlarda; gevşemeyi sağlayıcı bir rutin oluşturulmalı, tedavi planı hastanın uyku rutinine göre düzenlenmeli, gece lambası veya uyku bandı kullanımı gibi uygulamalar teşvik edilmelidir (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020)
- Gerekli ise sorumlu hekim iş birliği kapsamında psikiyatri konsültasyonu konusunda öneride bulunulmalıdır (Carpenito Moyet, 2012; Gök Metin, 2020; Yılmaz vd., 2020).

SONUÇ

Covid-19 pandemisi gerek toplum gerekse de farklı hasta gruplarının yaşamında önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. Bu durumdan birçok hasta grubu farklı boyutlarda etkilenmiş olup, onkoloji hastaları ise bu süreçte kırılgan ve hassas bir grubu oluşturmuştur. Bu noktada onkoloji hastalarında Covid-19'a bağlı yaşanan sorunlar, sorunların hastaların klinik durumları üzerine olan etkisi ve olası komplikasyonların yönetimi hakkında bilgi sahibi olunmalı, hastalara uygulanacak bakım uygulamalarının sağlanmasında ortak bakım yönetimi oluşturulmalı ve standart sağlanmalıdır. Bu noktada Covid-19 pandemisi gerek onkoloji hastalarının bulaşıcı enfeksiyon yönetiminde gerekse de olası yeni bir pandemi durumunda kapsamlı bir hemşirelik bakımının sağlanması ve güçlü bir sağlık sisteminin oluşturulması için değerli bir rehber niteliği taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Acar, T., Acıman Demirel, E., Afşar, N., Akçalı, A., Akman Demir, G., & Alagöz, A. N. (2020). Nörolojik bakış açısından Covid-19. *Turkish Journal of Neurology*, 26, 58-108. <https://doi.org/10.4274/tnd.2020.73669>.
- Aktoz, M., Altay, H., Aslanger, E., Atalar, E., Atar, İ., & Aytekin, V. (2020). Türk kardioloji derneği uzlaşısı raporu: Covid-19 pandemisi ve kardiyovasküler hastalıklar konusunda bilinmesi gerekenler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 48(1), 1-87. <https://doi.org/10.5543/tkda.2020.36713>.
- Aldinç, H. (2022). Onkoloji hastalarında Covid-19 mRNA aşısı yan etkilerinin incelenmesi. İçinde Ed. (Selamoğlu, Z., Akgül, H., Bahşi, İ), Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler-II. (1 st ed., pp.37-50). Ankara: Gece Kitaplığı.
- Ali, J.K., & Riches, J.C. (2021). The impact of the Covid-19 pandemic on oncology care and clinical trials. *Cancers*, 13, 5924, 1-12. <https://doi.org/10.3390/cancers13235924>.
- Al-Quteimat, O.M., & Amer, A.M. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. *American Journal of Clinical Oncology*, 00(00), 1-4. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000712>.
- Al-Shamsi, H., Alhazzani, W., Alhuraifi, A., Coomes, E., Chemaly, R. F., & Almuhan, M. et al. (2020). A practical approach to the management of cancer patients during the novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic: An international collaborative group, *The Oncologist*, 25, e936–e945. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213>.
- Arndt, V., Doege, D., Fröhling, S., Peter Albers, P., Algül, H., & Bargou, R. et al. (2023). Cancer care in German centers of excellence during the first 2 years of the COVID-19 pandemic. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149, 913–919. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04407-1>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2020). Special report: A guide to cancer care delivery during the Covid-19 Pandemic. Updated: 29 Temmuz, 2021. <https://society.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf>.
- Aydemir, D., Türk, Ö., Ceylan, B., Yıldırım, N., Baylam, EÖ., & Koçkar, İN. ve ark. (2021). Covid-19 and neurological disorders. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, (özelsayı-1): 235-240. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.920618>.
- Bairati, I., Meyer, F.O., Jobin, E., Gelinas, M., Fortin, A. & Nabid, A. et al. (2006). Antioxidant vitamins supplementation and mortality: A randomized trial in head and neck cancer patients, *International Journal of Cancer*: 119, 2221–2224. <https://doi.org/10.1002/ijc.22042>.

- Bayrak, A. F., Karaca, B., İşlek, A., & Özkul, Y. (2022). Covid-19 sonrası uzamış koku bozukluğu olan hastaların koku terapisi ile değerlendirilmesi. *KBB-Forum*, 21(2), 102-111. https://kbb-forum.net/journal/uploads/pdf/pdf_KBB_579.pdf .
- Bayrakçı, N., & Özkan, G. (2020). Covid-19 pandemisinde nefroloji kliniklerinin yönetimi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 8(3), 570 – 578. <https://doi.org/10.37696/nkmj.771790>.
- Carpenito Moyet L, J. (2012). Baş Etme- Bireysel. İçinde F. Erdemir, (Trans. Ed.), Hemşirelik tanıları el kitabı. (13th ed., pp. 76-86). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. (Original work published 1996).
- Çelik, D., & Köse, Ş. (2020). Erişkinlerde Covid-19: Klinik bulgular. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 30(Ek sayı), 43-8. <https://doi.org/10.5222/terh.2020.88896>.
- Çömlekçi, N., & Can, G. (2021). Onkoloji hastalarında beslenme sorunlarının yönetimi ve hemşirenin rolü. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15, 681-691. <https://doi.org/10.38079/igusabder.981033>.
- Dheir, H., & Siphai, S. (2023). Covid-19 ve böbrek. Karabay, O., Dheir, H. ve Yaylacı, S. (Eds.), *Temelden Kliniğe COVID-19*, s: 486-524, Sakarya: Sakarya Üniversitesi Yayınları, <https://doi.org/10.59537/saupress.2319>
- Doraiswamy, S., Abraham, A., Mamtani, R., & Cheema, S (2020). Use of telehealth during the Covid-19 pandemic: Scoping review, *Journal of Medical Internet Research*, 22(12), e24087. <https://doi.org/10.2196/24087> .
- Dülger, Z., & Dönmez, E. (2021). COVID-19 ve kanser bakımı. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 8(3), 227-232. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sagakaderg/issue/64770/845142>.
- ecancer. How has the COVID-19 pandemic impacted the diagnosis of new cancers?, Erişim Tarihi: 09.08.2023, Erişim Adresi: <https://ecancer.org/en/news/21332-how-has-the-covid-19-pandemic-impacted-the-diagnosis-of-new-cancers>
- Efil, S., & Enç, N. (2021). COVID-19'un solunum sistemi üzerine etkileri ve hemşirelik bakımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 25(2), 79-91. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ybhd/issue/64661/892850> .
- Eskici, G. (2020). COVID-19 pandemisi: Karantina için beslenme önerileri. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 25(1), 124-129. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.722546> .
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (2023). Impact of COVID-19 on the management of side effects of cancer treatment. Erişim Tarihi: 10.08.23, Erişim Adresi: <https://www.esmo.org/for-patients/cancer-care-during-the-covid-19-pandemic>.
- Fu, W., Wang, C., Zou, L., Guo, Y., Lu, Z., & Yan, S. et al. (2020). Psychological health, sleep quality, and coping styles to stress facing the COVID-19 in Wuhan, China.

Translational Psychiatry, 10:225, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00913-3> .

- Gallagher, M.W., Smith, L.J., Richardson, A.L., D'Souza, J.M., & Long, L. J. (2021). Examining the longitudinal effects and potential mechanisms of hope on COVID-19 stress, anxiety, and well-being. *Cognitive Behaviour Therapy*, 50 (3), 234-245. <https://doi.org/10.1080/16506073.2021.1877341> .
- Garassino, M. C., Whisenant, J.G., Huang, L.C., Trama, A., Torri, V., & Agustoni, F. (2020). COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): First results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol*, 21, 914–22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30314-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30314-4) .
- Garfan, S., Alamoodi, A.H., Zaidan, B.B., Al-Zobbi, M., Hamid, R. A., & Alwan, J.K. (2021). Telehealth utilization during the Covid-19 pandemic: A systematic review. *Computers in Biology and Medicine*, 138, 104878:1-21, <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104878>.
- Garófalo, A., Qiao, L., & Dos Santos Maia-Lemos, P. (2021) Approach to nutrition in cancer patients in the context of the coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic: Perspectives, *Nutrition and Cancer*, 73(8), 1293-1301, <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1797126> .
- Gibbs, L., Minnelli, N., & Larrivee, J. (2020). Oncology dietitians sound alarm in key nutrition needs of cancer patients during Covid-19 pandemic. *JCO Oncology Practice*, 16 (10), 1-7. <https://doi.org/10.1200/OP.20.00349> .
- Göçmen Baykara, Z., & Eyüboğlu, G. (2020). Covid-19 pandemisinde hemşirelik bakımı. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, Özel Sayı, 9-17. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gsbdergi/issue/56673/790250> .
- Gök Metin, Z. (2020). COVID-19 hastalığının fizyopatolojisi ve holistik hemşirelik yaklaşımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 7 (Özel Sayı):15-24. <https://doi.org/10.31125/hunhemsire.775658> .
- Gurvich, C., Thomas, N., HX Thomas, E., Hudaib, A.R. Sood, L., & Fabiatos, K. (2021). Coping styles and mental health in response to societal changes during the COVID-19 pandemic, *International Journal of Social Psychiatry*, 67(5), 540–549. <https://doi.org/10.1177/0020764020961790> .
- Harmouch, F., Shah, K., Hippen, J., Kumar, A., & Goel, H. (2021). Is it all in the heart? myocardial injury as major predictor of mortality among hospitalized Covid-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 93, 973–982. <https://doi.org/10.1002/jmv.26347> .
- Hendvari, HF., & Aydin, N. (2022). The problems experienced by cancer patients during the Covid-19 Pandemic: A qualitative study. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 16(3), 493-502. <https://doi.org/10.21763/tjfm.1066799> .

- Hwang, J. K., Zhang, T., Wang, A.Z., & Li, Z. (2021). COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks.
- Islam, J. Y., Vidot, D.C., & Camacho-Rivera, M. (2023). Evaluating mental health-related symptoms among cancer survivors during the Covid-19 pandemic: An analysis of the covid impact survey. *JCO Oncol Pract*, 17(9): e1258-e1269. <https://doi.org/10.1200/OP.20.00752>.
- Kahraman Erkuş, Ö., & Arslan Çolak, S. (2021). Koronavirüs kaygısının beklenmeyen yönleri: Kanser hastalarının Covid-19 kaygılarını etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 13(1): 200-215. <https://doi.org/10.18863/pgy.951735>.
- Kalav, S., & Boyraz, S. (2021). Yeni koronavirüs hastalığı pandemisinde akut iskemik inme hemşirelik bakımının yönetimi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 14 (4): 453- 460. <https://doi.org/10.46483/deuhfed.886004>.
- Karabuga Yakar, H., Oğuz, S., Güneş, C., Turak, E., Keteneci, E., & Combaş, H.S. (2022). Covid-19 pandemisinde kanser hastalarının yaşadığı güçlükler. *Medical Journal of Kocaeli*, 11(2): 188-197. <https://doi.org/10.5505/ktd.2022.45202>.
- Karataş, M., & Tunçdemir, M. (2021). Covid-19 ve kanser. *Tıp Fakültesi Klinikleri*, 4(1): 1-14. https://doi.org/10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1001.
- Karbalai Saleh, S., Oraii, A., Soleimani, A., Hadadi, A., Shajari, Z., & Montazeri, M. et al. (2020). The association between cardiac injury and outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Internal and Emergency Medicine*, 15: 1415–1424. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02466-1>.
- Kavurmacı, M., & Demirel, B. C. (2021). COVID-19 and nursing care. *Journal of Education Research in Nursing*, 18(1): 14-19. <https://doi.org/10.5152/jern.2021.71463>.
- Kimball, A., Hatfield, K., Arons, M., James, A., Taylor, J., & Spicer, K. et al. (2020). Asymptomatic and presymptomatic Sars-Cov-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility — King County, Washington, March 2020. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention*, 69(13): 377-381. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>.
- Kosovalı, D.B., Koç, İ., Kocabeyoğlu, M.G., Küçük, B., & Mutlu, N.M., (2022). Yoğun bakımdaki COVID-19 malign ve nonCOVID-19 malign hastalarda mortalite farklı mıdır?. *Türk J Clin Lab*, 2: 263-268. <https://doi.org/10.18663/tjcl.1098395>.
- Kronbichlera, A., Kresseb, D., Yoonc, S., Hwa Leed, K., Effenbergere, M., & Il Shind, J. (2020). Asymptomatic patients as a source of Covid-19 infections: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 98: 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.052>.

- Kumar, D., & Dey, T. (2020). Treatment delays in oncology patients during COVID-19 pandemic: A perspective. *JoGH*, 10(1): 1-4. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010367> .
- Lee, S. J., Jeong, J.H., Lee, I.H., Lee, J., Jung, J.H., & Park, H.Y. (2019). Effect of high-dose vitamin C combined with anti-cancer treatment on breast cancer cells. *Anticancer Research*, 39, 751-758, <https://doi.org/10.21873/anticancer.13172> .
- Li, T., Nickel, B., Ngo, P., McFadden, K., Brennan, M., & Luke Marinovich, M. et al. (2023). A systematic review of the impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer screening and diagnosis. *The Breast*, 67: 78-88. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.01.001> .
- Miaskowski, C. M., Paul, S.M., Snowberg, K., Abbott, M., Borno, H.T., & Chang, S.M. (2021). Loneliness and symptom burden in oncology patients during the COVID-19 pandemic. *Cancer*, 127:3246-3253. <https://doi.org/10.1002/cncr.33603> .
- Monaghesh, E., & Hajizadeh, A. (2020). The role of telehealth during COVID-19 outbreak: A systematic review based on current evidence. *BMC Public Health*, 20(1193): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09301-4>.
- National Cancer Institute (NCI) (2023). Cancer therapy interactions with foods and dietary supplements. Erişim Tarihi: 24.08.23, Erişim Adresi: <https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/cam/patient/dietary-interactions-pdq>
- Ngo, B., Van Riper, J.M., Cantley, L.C., & Yun, J. (2019). Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *CAncER*, 19: 271-282. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0135-7>.
- Öztürk, A., & Çınar, D. (2021). Covid19 pandemi sürecinde kanser bakım yönetimi. *BANÜ Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 3(1): 45-51. <https://doi.org/10.46413/boneyusbad.864878>.
- Passaro, A., Bestvina, C., Velez, M., Garassino, M. C. Garon, E., & Peters, S. (2021). Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 9 (e002266):1-9. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002266>.
- Rivera, A., Ohri, N., Thomas, E., Miller, R., & Knoll, M.A. (2020). The impact of COVID-19 on radiation oncology clinics and patients with cancer in the United States. *Advances in Radiation Oncology*, 5: 538-543. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.006> .
- Saleh, G., Ahmed, A., Hassanain, O., Emad, A., Essameldin, S., & Ragai, M et. al. (2022). Nutrition in cancer patients positive for Covid-19; case series and a systematic review of literature, *Nutrition and Cancer*, 74(2): 450-462. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1931363> .

- Sannes, T.S., Yeh, I.M., & Gray, T. F. (2020). Caring for loved ones with cancer during the COVID-19 pandemic: A double hit risk for social isolation and need for action. *Psycho-Oncology*, 29: 1418–1420. <https://doi.org/10.1002/pon.5466> .
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., & Yang, F. et. al. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 5(7): <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Shoham, S., Batista, C., Ben Amor, Y., Ergonul, O., Hassanain, M., & Hotez, P. et. al. (2023). Vaccines and therapeutics for immunocompromised patients with COVID-19. *eClinicalMedicine*, 59(101965):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101965>.
- Silverman, A.D., Lin, C., Tamaki, A., Puram, V.S., Carrau, R.L., & Seim, N.B. et al. (2020). Respiratory and pulmonary complications in head and neck cancer patients: Evidence-based review for the COVID-19 era. *Head & Neck*, 42, 1218–1226. <https://doi.org/10.1002/hed.26217> .
- Tabata, S., Imai, K., Kawano, S., Ikeda, M., Kodama, T., & Miyoshi, K. et al. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*, 20: 1043–50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30482-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30482-5)
- Tan, M., Çıracı Yaşar, Y., & Yıldız, İ. (2021). COVID-19 Süreci: Kardiyovasküler sendromlar ve hemşirelik bakımı. *Turk J Cardiovasc Nurs*, 12(28): 120-125. <https://doi.org/10.5543/khd.2021.72691> .
- Topaloğlu, U.S., Saz, A., Tatar, O., Küçük, M.Ö., & Gür, A. E. (2020). COVID-19 tanılı olgulardaki koku ve tat kaybının tedavisinde homeopati bir umut olabilir mi? olgu sunumu. *JAMER*, 5(2), 23-26. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jamer/issue/56275/777244> .
- Troesch, A., Hoellwerth, M., Forchhammer, S., Del Regno, L., Lodde, G., & Turko, P. et al. (2023). The impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of cutaneous melanomas: A retrospective cohort study from five European skin cancer reference centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 37: 922–931. <https://doi.org/10.1111/jdv.18953> .
- Uraççı, Z., Kalkan, Z., & Edinç, S. (2021). COVID-19 ve kanser yönetimi. *Dicle Tıp Dergisi*, 48 (Özel Sayı):55-64, <https://doi.org/10.5798/dicletip.1004816> .
- Uysal, E., & Akbörü, M. H. (2020). Kanser hastalarında görülen malnütrisyon, sarkopeni ve kaşeksi nedenleri. *Turk J Oncol*, 35(1): 17–21, <https://doi.org/10.5505/tjo.2021.2733> .
- Valderrama, O.C., Sa´nchez-Santos, R., Vigorita, V., Paniagua, M., Flores, E., & Garrido, L. et al. (2023). Has the COVID-19 pandemic changed the clinical picture and tumour stage at the time of presentation of patients with colorectal cancer? A retrospective cohort study. *C i r e s p*, 1 0 1 (2): 9 0 – 9 6. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2022.02.017>.

- Wei, J., & Hui, A. (2022). The paradigm shift in treatment from Covid-19 to oncology with mRNA vaccines. *Cancer Treatment Reviews*, 107, 102405: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102405>
- Whisenant, J.G., Baena, J., Cortellini, A., Huang, L.C., Russo, G.L., & Porcu, L. et al. (2022). A definitive prognostication system for patients with thoracic malignancies diagnosed with coronavirus disease 2019: an update from the teravolt registry. *Journal of Thoracic Oncology*, 17(5), 661–674. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.12.015> .
- Wu, T., Zuo, Z., Kang, S., Jiang, L., Luo, X., & Xia, Z. et al. (2020). Multi-organ Dysfunction in patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging and Disease*, 11(4): 874-894. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2020.0520> .
- Yang, F., Shi, S., Zhu, J., Shi, J., Dai, K., & Chen, X. et al. (2020). Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92: 2067–2073. <https://doi.org/10.1002/jmv.25972> .
- Yılmaz, D., Ceylan, B., Yıldırım, D., Erkut, D., & Palandöken, E. (2020). Covid-19 tanılı hastada bakım öncelikleri ve kritik hemşirelik girişimleri: Dört farklı olgu sunumu. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2): 235-242. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ikcusbfd/issue/55773/743754>.
- Zhang, L., Zhu, F., Xie, L., Wang, C., Wang, J., & Chen, R (2020). Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*, 31(7): 894-901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>.



BÖLÜM 4

Grup Pozitif Psikoterapinin Fibromiyalji Sendromu Tanısı Konan Kadınların Sağlık Algılarına, Depresyon ve Nezaket Düzeylerine Etkisi*

Nurdan Gündoğdu Altın¹

* Bu çalışma, yazarın “Fibromiyalji Sendromlu Kadın Hastalarda Grup Pozitif Psikoterapi Tedavisi ve Etkileri” başlıklı doktora tezinden üretilmiştir.

¹ Dr., Bağımsız Araştırmacı, ORCID: 0000-0003-1831-5177

1. GİRİŞ

FMS, etiyojisi tam olarak bilinmeyen yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, biliş bozukluğu ve anksiyete ile karakterize kronik bir durumdur (Kia ve Choy, 2017: 2). FMS tanısı konmuş bireyler genellikle sağlıklı görünürler ama aslında çoğu sürekli ağrı yaşarlar (Armentor, 2015: 462). Ağrının şiddeti ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi hastadan hastaya farklılaşır. Hastaların bazılarında yaşam kalitesini fazla etkilemezken (Dönmez ve Erdoğan, 2009: 63), bazılarında süregelen ve şiddetli semptomlardan dolayı yaşam kalitesi belirgin derecede bozulabilir ve iş gücü kaybı yaşanabilir (Evcik, Ketenci ve Sindel, 2018: 9; Macfarlane vd., 2016: 318; Ata ve Çetin, 2015: 1; Dönmez ve Erdoğan, 2009: 63; Tot ve Toros, 2002: 232).

Genel popülasyonda yaygın olduğu düşünülen (Tot ve Toros, 2002: 232) FMS'ye rastlanma oranının %2-2.5 arasında olduğu ve yetişkin popülasyonun en az %2'sinin FMS'den etkilendiği düşünülmektedir (Gür, 2008: 4; Macfarlane vd., 2016: 318; Mease, 2005: 6). Fakat dikkate çekici olan, kadınlarda görülme oranının erkeklere kıyasla yaklaşık 7 kat fazla olmasıdır (Topbaş vd., 2005: 140; Wolfe vd., 1995: 19). Farklı ülkelerde, çeşitli kültürlerden ve etnik kökenlerden hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmaların sonuçları da FMS görülme oranının benzer olduğunu ve FMS tanısı almış olan bireylerin %80-90'ının kadın olduğunu rapor etmektedir. Bu durum, kadın olmanın FMS açısından önemli risk faktörlerinden biri olduğuna işaret etmektedir (Aydın, 2021: 51; Dönmez ve Erdoğan, 2009: 60; Gran, 2003: 547; Gür, 2008: 4; Topbaş vd., 2005: 140; Wolfe vd., 1995: 19; Yunus, 2001: 129).

Yaygınlığı, özellikle kadın popülasyonda görülme oranındaki bariz farklılık, görülme sıklığının her geçen gün artması, yaşam kalitesi ve iş verimliliği üzerindeki olumsuz etkileri FMS tedavisini önemli hale getirmektedir. Tedavide kullanılan yöntemler incelendiğinde, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin FMS tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir (Düğeröğlu, 2019: 131; Evcik vd., 2018: 19-30; Özkan, 2017: 16; Sindel, Saral ve Esmaeilzadeh, 2012: 137-138). Bu yöntemlerin etkililiği incelendiğinde, tedavide kullanılan birçok yöntemin etkisinin aslında oldukça düşük olduğu (Macfarlane vd., 2016: 318-325; Hassett ve Williams, 2011: 299), FMS semptomlarını azaltmada ve günlük işleyişi kolaylaştırmada farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin, farmakolojik tedavi yöntemlerine kıyasla daha etkili olduğu (Rossy vd., 1999: 180); farmakolojik yöntemlerin etkililiğinin klinik açıdan sorgulanabilir, farmakolojik olmayan yöntemlerin etkililiğine ilişkin kanıtların ise sınırlı olduğu sonuçlarıyla karşılaşılmaktadır (Nüesch vd., 2013: 955). Bu olumsuz tablonun

ortaya çıkmasında sendromun çok yönlü doğası, FMS'nin en baskın belirtilerinden olan kronik ağrının diğer kronik ağrılı durumlarla örtüşmesi, etiyolojisinin ve fizyopatolojisinin henüz tam olarak aydınlatılamamış olması etkilidir. Fakat başta depresif bozukluklar olmak üzere, sıklıkla bir psikiyatrik bozukluğun da FMS'ye eşlik etmesi, durumu daha da karmaşık bir hale getirmekte ve tedaviyi güçleştirmektedir (Evcik vd., 2018: 11; Kia ve Choy, 2017: 2; Taşkın vd., 2007: 249; Mease, 2005: 6; Güleç vd., 2004: 191).

Fibromiyalji Sendromu tedavisinde farmakolojik olmayan yöntemlerin etkililiğine ilişkin kanıtlar sınırlı olsa da (Nüesch vd., 2013: 955), 49 araştırmanın ve rillerini kullanılarak yapılan meta-analiz çalışmasının sonucunda FMS semptomlarını azaltmada ve günlük işleyişi kolaylaştırmada farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin, farmakolojik tedavi yöntemlerine kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır. İlgili araştırmanın sonuçlarına göre FMS tedavisinde en uygun yöntem ağrı semptomlarını azaltmak ve uyku sorunlarını gidermek için kullanılan farmakolojik yöntemlere ek olarak özellikle egzersizi ve Bilişsel-Davranışçı Terapi'yi (BDT) içermelidir (Rossy vd., 1999: 180).

Başlangıçta depresyon hastalarının tedavisinde kullanılan BDT, zamanla diğer alanlara da uyarlanarak, FMS gibi kronik ağrılı hastalıklar dâhil, çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan yardımcı tedavi yöntemine dönüşmüştür (Bernardy vd., 2013). BDT'nin özellikle ağrıyı azalttığına, işleyişi iyileştirdiğine, ikincil semptomları değiştirdiğine ve tedavide etkili olduğuna dair kanıtlar vardır (Hassett ve Williams, 2011: 299). BDT'nin FMS tedavisindeki etkisini belirlemeye odaklanmış 23 araştırmanın sonuçlarını içeren meta-analiz çalışmasının bulguları da BDT'nin, tedavi sonrasında ve uzun süreli (en az 6 ay) ağrıyı, olumsuz duygu durumunu ve sakatlığı azaltmada fayda sağladığını göstermektedir (Bernardy vd., 2013).

BDT'nin FMS tedavisinde sağladığı faydalar dikkate alındığında, yapılandırılmış müdahale açısından bilişsel-davranışçı ekollere yakın olan (Henrichs ve Hum, 2020: 401) ve bu yaklaşıma benzer özellikler taşıyan Pozitif Psikoterapinin (PPT), FMS tedavisinde fayda sağlayabileceği ve FMS tedavisinde PPT temelli terapilerin de kullanılabileceği düşünülebilir. Bu bağlamda bu çalışmada Nossrat Peseschkian ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş PPT'ye dayalı olarak, araştırma kapsamında geliştirilen GPPT'nin FMS tanısı konan kadınların sağlık algıları, depresyon ve nezaket düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Araştırma kapsamında aşağıdaki hipotezler test edilmiştir.

- H1. Deney grubundaki hastaların sağlık algısı puanlarında, kontrol grubundaki hastalarının puanlarına göre anlamlı düzeyde azalma olacaktır.
- H2. Deney grubundaki hastaların depresyon puanlarında, kontrol grubundaki hastalarının puanlarına göre anlamlı düzeyde azalma olacaktır.
- H3. Deney grubundaki hastaların nezaket puanlarında kontrol grubundaki hastalarının puanlarına göre anlamlı düzeyde azalma olacaktır.

Araştırmanın sınırlılıkları ise şunlardır:

1. Araştırma Nossrat Peseschkian tarafından geliştirilmiş olan “Beş Basamaklı Terapi” yöntemi dikkate alınarak geliştirilmiş, Grup Pozitif Psikoterapi (GPPT) yönteminin uygulanması ile sınırlıdır.
2. Araştırma Amerikan Romatoloji Derneği (ACR, American College of Rheumatology) 2013 kriterlerine göre FMS tanısı almış ve tedavi için 2021 yılında Yenibosna Fizik Tedavi Hastanesi’ne başvurmuş çalışma grubunda yer alan katılımcılardan elde edilen veriler ile sınırlıdır.
3. Araştırma detayları “Yöntemi” bölümünde açıklanmış olan ölçekler kullanılarak elde edilen veriler ile sınırlıdır.

2. PESECHKIAN’IN POZİTİF PSİKOTERAPİSİ

PPT’de Seligman ve arkadaşları (Seligman, Rashid ve Parks, 2006: 776) tarafından geliştirilmiş Pozitif Psikoterapi, Fava (Fava ve Ruini, 2003; Ruini ve Fava, 2015) tarafından geliştirmiş İyi Oluş Psikoterapisi, Frisch (1998) tarafından geliştirmiş Yaşam Kalitesi Terapisi gibi (Eryılmaz, 2017: 351; Carr, 2016: 391-416; Sarı, 2015: 183) farklı tedavi yöntemleri vardır. Fakat bu tedavi yöntemlerinin bilinen ilk örneği 1968’de Nossrat Peseschkian ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Peseschkian’ın Pozitif Psikoterapisi’dir (Cope, 2014: 62; Peseschkian, 1980: 9).

Peseschkian’ın geliştirdiği bu yaklaşımın iki amacı vardır. Bu amaçlar (1) profesyoneller tarafından (psikoterapistler, doktorlar ve psikologlar) günlük klinik çalışmalarda kullanılabilir, anlaşılır, kolay uygulanabilir, çatışma merkezli, kısa vadeli bir terapi geliştirmek; (2) psikoterapötik ve psikosomatik kavramı meslekten olmayan kişiler için erişilebilir hale getirmek ve aynı zamanda onlara kendi kendine yardım için kullanabilecekleri araçlar sağlamaktır. PPT’nin uygulama alanlarını ise aşağıdaki gibi sırlamak mümkündür (Peseschkian ve Remmers, 2020: 11):

1. Psikosomatik ve ruhsal bozuklukların psikoterapi ve tedavisi (terapötik yaklaşım).

2. Danışmanlık, önleme ve eğitim (önleyici-pedagojik yaklaşım).
3. Kültürlerarası anlayışın desteklenmesi (kültürler arası-toplumsal yaklaşım).
4. Farklı terapötik yöntemlerin iş birliği ve entegrasyonu (disiplinler arası yaklaşım).

PPT kültürlerarası psikolojiye dayalı, bilimsel temeller üzerine kurulmuş, derinlemesine bir psikolojik yaklaşıma dayanan kısa dönemli bir psikoterapi şeklidir (Henrichs, 2012: 1148; Tritt vd., 1999: 231; Peseschkian ve Tritt, 1998: 93). Geleneksel terapi türlerine alternatif bir terapi türü olan PPT, kültürlerarası model temelinde çatışma çözümüne odaklı ve bireyin öz kaynaklarını temel alan (kaynak odaklı) bir psikoterapinin sunumudur (Hayran, 2013: 44; Peseschkian, 2009a: 11). PPT psikodinamik, hümanistik ve bilişsel-davranışçı düşünceyi, tüm kavramların ömür boyu farklılaşma sürecinde kendini gösteren kapasiteler olarak formüle edildiği iyi yapılandırılmış bir kavramsal çerçeve içerisinde bütünleştirir. Terapötik anlayış bakımından psikodinamik, yapılandırılmış müdahalesi açısından bilişsel-davranışçı ekollere yakındır. PPT, psikoterapötik müdahalede insan kaynaklarının ve yeteneklerinin önemini vurgular ve semptomları çözmek için semptomların anlamını anlamanın önemine vurgu yapar. Kültüre yaptığı vurgulamada, PPT hem teorik olarak akıl yürütmede hem de pratik olarak müdahale etmede önceden var olan psikoterapötik ekollerin ötesine geçer (Henrichs ve Hum, 2020: 401).

PPT'nin uygulama basamaklarına, Beş Basamaklı Terapi işaret etmektedir. Beş Basamaklı Terapi aynı zamanda terapiyi şekillendirmek için yapılandırılmış rehber niteliğindedir. Bu süreç (1) gözlem/uzaklaşma, (2) envanter, (3) durumsal cesaretlendirme, (4) sözelleştirme ve (5) hedefleri genişletme evrelerini kapsar (Frolov, 2020: 362; Henrichs, 2012: 1151; Peseschkian ve Remmers, 2020: 23; Peseschkian, 1987: 273, 1990: 39). Bu evreler birbirini takip eden aşamalardır, içerikleri durumdan duruma, süpervizörden süpervizöre önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Ama aşamalar ve aşamaların sıralaması sabittir (Frolov, 2020: 362). Bu evreler aşağıda açıklanmıştır.

Gözlem/Uzaklaşma Evresi: Bu evre bakış açısı değişikliği içerir. Bu aşamada, danışanın mevcut durumuyla yeni bir şekilde, ancak daha bilinçli ve yaratıcı bir şekilde bağlantı kurması amaçlanır. Fakat bu evredeki temel amaç danışanın sorununu ve durumunu anlamaktır. Bunun için bu evrede danışan, tarafsız bir şekilde dinlenerek travma deneyimine ilişkin bilgiler toplanır. Danışanın travmatik olay öncesine, olay sırasına ve olay sonrasına ilişkin duygu, düşünce ve davranışları ayrıntılı olarak incelenir. Danışman, danışanın semptomlarını denge

modeli çerçevesinde değerlendirir, danışanın ihtiyaç ve sorunları odağında bir terapi süreci planlanır. Terapi kapsamında danışanın özellikle çatışmalarda yaşadığı durumları ve duygularını gözlemlemesi, hiçbir şeyi değiştirmeden yazması istenir. Böylece danışanın kendi çatışmalarına bir gözlemci konumundan bakması sağlanmaya çalışılır, çatışma durumundan giderek uzaklaşmasına yardımcı olunur. Böylece danışan kendisinin ve çevresinin bir gözlemcisi haline gelir, so-
rundan ayırışmayı öğrenir. Bu aşamada danışana mektup yazma ödevi verilebilir. Bu ödevde danışanın kendisini sıkıntıya sokan kişileri veya durumları, yaşamında yolunda giden noktaları bir kâğıda yazması istenir (Ciesielski, 2020: 181; Henrichs, 2012: 1151; Peseschkian ve Remmers, 2020: 23-24; Peseschkian, 2015: 331; Sarı ve Eryılmaz, 2020: 159; Sarı, 2015: 190).

Envanter Evresi: Bu evrede çatışmanın içeriğiyle, danışanın güçlü yönleri-
nin farklılaştığı bir envanter çıkartılır. Evrenin ilk aşamasında Farklılaşma Ana-
lizi Envanteri kullanarak danışanın birincil ve ikincil yeteneklerinin seviyeleri,
kendisini ve çatışma partnerini hangi davranış alanlarında pozitif-negatif olarak
nitelendirdiği belirlenir. Danışman, danışandan mikro travmaların bilgisini alarak
danışanın aktüel çatışması (son zamanlarda yaşadığı travmatik olay) ve temel ça-
tışmasıyla (erken çocukluk döneminde yaşadığı travmatik olaylar) ilgili hipotez-
leri oluşturur. İkinci aşamada danışanı kendi kendine yardıma hazırlamaya yar-
dımcı olan denge modeli kullanılır. Denge modeli kullanılarak danışanın son bir-
kaç yılda yaşadıklarına, onun travmayla nasıl başa çıktığını anlamak için çatış-
maları çözmede denge modelinin hangi boyutlarını ne yoğunlukta kullandığına
dair bilgiler edinmeye çalışılır (Peseschkian ve Remmers, 2020: 23-24; Pesesch-
kian, 2015: 331; Sarı ve Eryılmaz, 2020: 159; Sarı, 2015: 190).

Durumsal Cesaretlendirme Evresi: Terapi sürecinde merkezi öneme sahip
bu evrede öncelikle mevcut durumundan dolayı sadece soruna odaklanmış olan
danışanın, pozitif yönlerini ve yeteneklerini gerçekçi bir bakış açısıyla değerlen-
dirmesi ve fark etmesi sağlanır. Daha sonra danışman, danışanın kendini pozitif
olarak nitelendirdiği özelliklere vurgu yaparak onu bu özellikleri konusunda ce-
saretlendirir. Böylece danışanın pozitif olarak nitelendirdiği özellikleri destekle-
nir. Negatif olarak nitelendirdiği özelliklerini ise yeniden değerlendirerek pozitif
vurgu yapmayı öğrenmesi sağlanır. Bir diğer deyişle danışanın kendi kendine
yardım için gerekli olan kaynakları geliştirilir (Peseschkian ve Remmers, 2020:
24-25; Peseschkian, 2015: 331; Sarı ve Eryılmaz, 2020: 159; Sarı, 2015: 190).

Sözelleştirme Evresi: İlk üç evrede gerekli terapötik bağlam oluşturulduktan
sonra, bu aşamada danışanın temel çatışmaları üzerinde çalışmaya başlanır. Bu
aşama temel çatışma çözülünceye kadar devam eder ve terapinin en uzun süren

evresi olabilir. Bu aşamada öncelikle danışman farklı terapi ekollerinin tekniklerinden faydalanarak, danışanla birlikte travmaya müdahale eylem planı oluşturur. Planı oluşturma sürecinde danışman, eğitici rol üstlenir. Daha sonra ise danışanın, aktüel ve temel çatışmalarını denge modelini ve modelin dört boyutunu kullanarak çözmesi için ona yardım edilir. Danışanın yaşamının dört boyutunda dengeyi sağlayabilmesi için yapabileceklerine odaklanılır. Bu aşamada danışmanın neza-ket ve açıklık arasında bir denge kurarak, değişimin sorumluluğunu alması için danışana destek olması gerekir. Bu evre danışanın duygularını ve gerçek kapasite-lerin gözden geçirildiği, erken deneyimlerini hatırlandığı, temalara göre düzen-lendiği ve bilinçli hale getirildiği, çatışmayı güçlendirecek bir dil kullanmak ye-rine sağlıklı iletişim kurma yollarını belirlemeye başladığı evredir (Peseschkian ve Remmers, 2020: 25; Peseschkian, 2015: 331; Sarı ve Eryılmaz, 2020: 159; Sarı, 2015: 190).

Hedefleri Genişletme Evresi: Yeni kavramlar, stratejiler ve bakış açıları üze-rinde gelecek odaklı düşünmeyi ve özetlemeyi içeren bu evrede danışanın, trav-matik olaya ilişkin semptomlar olmadan bundan sonraki yaşamını nasıl geçirmek istediği üzerinde durulur. Danışan kendisini danışmandan ayırmaya ve geçmişte ihmal ettiği kapasitelerini geliştirmeye yönlendirilir. Bunun için danışan ve da-nışman birlikte mikro ve makro ölçekli hedefler belirlerler. Sonra belirlenen he-defler gözden geçirilir ve bu hedeflerin denge modelinin dört boyutu dikkate alı-narak nasıl gerçekleştirilebileceği, yeni çatışmalar ortaya çıktığında hangi yön-temler kullanılarak onlarla başa çıkılabileceği irdelenir. Böylece hem terapi sü-reci özetlenmiş, hem de PPT'nin en temel amaçlarından olan kendi kendine yar-dım becerileri desteklenmiş olur. Dolayısıyla bu evrenin hem belirlenen hedefler vasıtası ile nüksetmeyi önlemeye yardımcı olduğu, hem de reaktiften daha pro-aktif bir gelişmeyi sağladığı söylenebilir (Peseschkian ve Remmers, 2020: 25; Peseschkian, 2015: 331; Sarı ve Eryılmaz, 2020: 159; Sarı, 2015: 190).

3. YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Modeli

Araştırma nicel araştırma yöntem ve tekniklerinden ön test-son test, deney-kontrol gruplu yarı deneysel modellerden eşleştirmeli desen kullanılarak gerçek-leştirilmiştir. Yarı deneysel model seçkisiz atamayı içermeyen fakat bir eşleştiri-meyi içeren modeldir. Eşleştirilmiş desendeysse hazır gruplardan ikisi belirli de-ğişkenler üzerinden eşleştirilmeye çalışılır. Eşleştirilen gruplar daha sonra seçki-siz yöntemle deney ve kontrol gruplarına atanırlar (Büyüköztürk vd., 2013: 208). Araştırmanın şematik gösterimi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1**Araştırmanın Şematik Gösterimi**

Grup	Ön test	İşlem	Son test	İzleme testi
Deney	NSP, KSE, WIPPF-Nezaket	PPT İçerikli GPPT	NSP, KSE, WIPPF-Nezaket	NSP, KSE, WIPPF-Nezaket
Kontrol	NSP, KSE, WIPPF-Nezaket	Yok	NSP, KSE, WIPPF-Nezaket	NSP, KSE, WIPPF-Nezaket

3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Araştırmanın çalışma grubunu, tedavi için Yenibosna Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi'ne başvuran, ACR 2013 kriterlerine göre FMS tanısı almış, 18-65 yaş aralığında olan 35 kadın olmaktadır. Katılımcıların 17'si deney, 18'i kontrol grubunda yer almaktadır.

Alınan etik kurul² onayından sonra araştırmaya davet edilen kadınlardan 52'si, çalışmaya katılmayı kabul etmiş, yüz yüze görüşmelerle katılımcılar araştırma hakkında bilgilendirilerek, Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu, Kişisel Bilgi Formunu ve detayları Veri Toplama Araçları başlığında açıklanan ölçekleri içeren anket formu doldurtularak ön test uygulanmıştır. Bu veriler kullanılarak deney ve kontrol gruplarının oluşturulmasına başlanmıştır. Gruplarda yer alacak katılımcılar belirlenirken denek seçme yöntemlerinden "Eşleştirme" yöntemi dikkate alınmıştır. Çünkü Büyüköztürk ve diğerlerine (2013: 208) göre yarı deneysel model seçkisiz atamayı içermeyen, ancak bir eşleştirmeyi içeren modeldir. Dolayısıyla bu çalışmada deneklerin seçkisiz atamayla gruplara atanması uygun bir yaklaşım değildir.

İki veya daha fazla grubu içeren deneysel çalışmalarda, araştırmada yanlılığı önlemek için, grupların bağımlı değişken ve bununla ilişkili olabilecek diğer değişkenler açısından denk olması beklenir. Bunu sağlamak için denekler gruplara ayrılırken "grup eşleştirmesi" veya "denek eşleştirmesi" yapılması gerekir. Grup eşleştirmesi, önemli bireysel farklılıkları gizleyebildiği için bu yöntemin daha çok hazır iki grup üzerinde çalışma yapılmak zorunda kalındığında tercih edilme-lidir. Böyle bir zorunluluk yoksa ve gruplar araştırmacı tarafından oluşturulacaksa, bireysel farklılıkları dikkate alan "denek eşleştirme" yönteminin kullanıl-

² İstanbul Arel Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurulu, Evrak Tarih ve Sayısı: 21.06.2021-173996

ması önerilir. Bu yöntemde, bağımlı değişkenle ilişkili olduğu düşünülen değişkenlere ait değerleri aynı veya benzer olan denek çiftleri oluşturulur. Çiftlerde yer alan deneklerden biri birinci, değeri ise ikinci gruba atanır (Büyüköztürk vd., 2013: 200). Bu bağlamda katılımcıların gruplara denk dağılımını sağlamak için Tablo 2’deki hiyerarşik sıralama gözetilerek, katılımcılardan denek çiftleri oluşturulmuş ve gruplar belirlenmiştir.

Tablo 2

Grup Homojenliğini Sağlamak İçin Kullanılan Değişkenler

Hücre Kod	Sıralama Kriteri	Değişken Türü
BB	Ağrı şiddeti	Grup denliğini sağlamak için kullanılan bağımsız kontrol değişkenleri
D	Yaş	
AY	Geçen ay ağrı sıklığı	
P	Eğitim	
U	Rahatsızlık yılı	
L	Medeni durum	
AC	Ağrı kesici kullanılma sıklığı	
AA	İlaçlar	
AI	Medikal tedavi	
W	Aileden tedavi gören	
AS	Spor	
AE	İlaç dışı uygulama	
AK	Önceden psikolojik tedavi	
AM	Şu an psikolojik tedavi	
MU	NSP	Grup denliğini sağlamak için kullanılan bağımlı kontrol değişkenleri

Deney ve kontrol grubundaki katılımcıların bazı demografik özelliklerine ve hastalık durumlarına göre gruplara denk dağılımını sağlamak için eşleştirilmiştir. Bu anlamda sıkı kontrol edilmiş deneysel çalışma kullanılmıştır. Ağrı şiddeti, yaşı, geçen ay ağrı sıklığı, eğitim durumu, ağrı başlangıç yılı ve medeni durum birinci derece eşleştirme kriteri olarak kullanılmış ve katılımcılar eşleştirilmiştir. Ayrıca katılımcılar, ağrı kesici kullanma sıklıkları, psikiyatrik ilaç kullanıp kullanmamaları, medikal tedavi alıp almamaları, ailelerinde psikiyatrik tanının olup olmaması, düzenli bedensel egzersizler yapıp yapmamaları, ilaç dışı uygulama

yapıp yapmamaları, hali hazırda veya daha öncesinde psikoterapi alıp almamaları ve ön test puanlarının ortalamalarının benzer olmaları bakımından da eşleştirilmiştir.

Çalışma grubunu oluşturma sürecinde kullanılan dışlama ölçütleri ise şunlardır: Okuma yazma bilmeme, psikotik özellik, kanser ve troid hastası olmak, ağrıya neden olabilecek herhangi bir ek hastalığın olması, zihinsel işlevi engelleyebilecek herhangi bir organik beyin hastalığının olması, daha önce uzun süre belli ekole dayalı psikoterapi almış olması.

Tablo 2’de yer alan bağımsız ve bağımlı değişkenlerin her biri küçükten büyüğe doğru sıralama yapılmış, sıralamaya A, B hücreleri atanmış, daha sonra da tümü seçilerek sıralamanın yapılması sağlanmıştır. Ortaya çıkan son sıralamada A grubunda olanlar kontrol, B grubunda olanlar deney grubuna kodlanarak denekler gruplara dağıtılmış, grupların (kontrol ve deney) listesi oluşturulmuştur. Gruplar oluşturulduktan sonra gruplar arası dağılımlar ve diğer veriler incelenmiş, dışlanma ölçütlerinden (önceden ya da şimdi bir ekole dayalı uzun süreli psikoterapi aldığı için vb.) dolayı 5 kişi elenmiştir. Geriye kalan adaylar araştırmacı tarafından aranmış ve deney ya da kontrol grubunda olmaları hakkında bilgilendirilmiştir. Daha önce çalışmaya katılacağını bildiren adaylardan 6’sı, bilgilendirme sürecinde çalışmaya katılmayacağını bildirmiştir. Daha sonra psikoterapi programının takvimi belirlenmiş ve takvim deney grubundaki kişilere bildirilmiştir. Çalışma 24 Ekim 2021 tarihinde deney grubunda 19, kontrol grubunda ise 22 deneğin katılımı ile başlamıştır. İlerleyen süreçte çeşitli nedenlerden dolayı deney grubundan 2, kontrol grubundan 4 denek çalışmadan ayrılmış, çalışma 17’si deney, 18’i kontrol grubunda yer almak üzere 35 katılımcı ile yürütülerek, 9 Ocak 2022 tarihinde tamamlanmıştır. Katılımcıların ölçülen özellikleri Tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 3**Katılımcıların Ölçülen Demografik Özellikleri**

Değişken	Grup					
		Kontrol (f)	Deney (f)			
Medeni durum	Evli	13	13			
	Bekâr	4	1			
	Boşanmış	0	3			
	Ayrı yaşıyor	1	0			
Eğitim durumu	İlkokul	5	1			
	Ortaokul	2	4			
	Lise	2	6			
	Üniversite	9	6			
Rahatsızlık başlangıç tarihi	1 yıl önce	3	3			
	2 yıl önce	1	1			
	3 yıl önce	3	0			
	4 yıl önce	2	2			
	5 yıl önce	1	5			
	6 yıl önce	1	1			
	7 yıl önce	1	0			
	8 yıl önce	1	1			
	8 yıldan fazla	5	4			
Ailede psikolojik sorun yaşayan	Var	9	5			
	Yok	9	12			
Ağrı için ilaç tedavisi	Var	14	14			
	Yok	4	3			
İlaç dışı ağrı azaltma uygulaması	Var	9	8			
	Yok	9	9			
Aldığı medikal tedavinin türü	Fizik tedavi	9	5			
	Psikiyatrik ilaç tedavisi	4	5			
	Hiç biri	3	6			
	Fizik tedavi + Psikiyatrik ilaç	2	1			
Psikolojik tedavi gördü mü?	Evet	0	1			
	Hayır	18	16			
Şu an psikolojik tedavi görüyor mu?	Evet	0	0			
	Hayır	18	17			
Düzenli spor yapıyor mu?	Evet	4	0			
	Hayır	14	17			
Yaş	Grup	N	X	S.S.	Min.	Mak.
	Kontrol	18	43.39	8.98	23.00	59.00
	Deney	17	43.59	8.95	19.00	60.00

Tablo 3 incelendiğinde görüleceği üzere deney ve kontrol grubundaki katılımcıların ölçülen özellikleri birbirlerine oldukça yakındır ve grupların benzer özellikte olduğu söylenebilir.

3.3. Veri Toplama Araçları

Araştırmada kullanılan veriler Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formunu, Kişisel Bilgi Formunu ve detayları aşağıda açıklanan ölçekleri içeren anket formu kullanılarak toplanmıştır.

Nottingham Sağlık Profili: Nottingham sağlık profili (NSP), hastaların kendi sağlık durumlarını nasıl algıladıklarını ölçmek için kullanılır. Ölçek sorularının cevapları evet ve hayır şeklindedir. Ölçekte 38 maddeyi ve 6 boyutu (enerji, ağrı, emasyonel reaksiyon, uyku, sosyal izolasyon, fiziksel hareketi) içermektedir. Alt boyutlar 0-100 arasında puanlanır, toplam NSP puanı alt skorların toplamıyla elde edilir. Düşük puan hastalıktan az etkilenmeye, yüksek puan etkilenmenin fazla olduğuna işaret eder (Külekçi ve Kostanoğlu, 2019: 108; Küçükdeveci vd., 2000: 31). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Küçükdeveci ve diğerleri (2000: 31) tarafından yapılmıştır. Test-tekrar test ilk 6 boyut için 0.70-0.92 arasında, iç tutarlılık kat sayısı ise 0.56-0.83 arasında değişmektedir.

Kısa Semptom Envanteri: Kısa semptom envanteri (KSE), klinik ve klinik olmayan örneklerde bazı psikolojik belirtilerin varlığını belirlemek için Derogatis (1992) tarafından geliştirilmiş bir öz bildirim ölçeğidir. KSE, SCL-90-R'nin kısa formu olmakla birlikte bireylerin çeşitli psikiyatrik belirtilerini ve şiddetini ölçen çok boyutlu semptom tarama ölçeğidir. Ölçekteki maddeler “Hiç” ve “Çok Fazla” arasında ifadelerine eşlik eden 0-4 değeri arasında derecelendirilmiş 5’li Likert tipi bir ölçek üzerinden puanlanmaktadır. Ölçeği dolduran bireylerin, ölçek maddelerinde verilen ifadeleri değerlendirerek o gün dâhil, son bir haftada ilgili maddede ifade edilen durumun kendilerini ne kadar rahatsız ettiğini belirtmeleri gerekmektedir. KSE, 53 maddeden ve 5 alt boyuttan oluşmaktadır. Anksiyete alt boyutu 13, depresyon alt boyutu 12, olumsuz benlik alt boyutu 12, somatizasyon alt boyutu 9, hostilete alt boyutu ise 7 maddeden oluşmaktadır. Anksiyete alt boyutu toplam varyansın %30’unu, depresyon alt boyutu %3,0’ünü, olumsuz benlik alt boyutu %2,8’ini, somatizasyon alt boyutu %2,2’sini, hostilete alt boyutu %2,0’sini açıklamaktadır. Cronbach’s alfa güvenilirlik katsayısı Anksiyete boyutu için 0,89, depresyon boyutu için 0,90, olumsuz benlik boyutu için 0,87, somatizasyon boyutu için 0,81, hostilete boyutu için 0,76 olarak hesaplanmıştır. Ölçeğin tamamı için Cronbach’s alfa güvenilirlik katsayısı 0,95 olarak hesaplanmıştır (Şahin ve Durak, 1994: 45-52).

Wiesbaden Pozitif Psikoterapi ve Aile Terapisi Envanteri: Wiesbaden pozitif psikoterapi ve aile terapisi envanteri (WIPPF), Peseschkian ve Deidenbach (1988: 128-276) tarafından geliştirilmiştir. Dörtlü Likert tipi bir ölçek olan WIPPF, PPT yapılarını ölçen 88 maddeyi içerir. Ölçek Türkçeye Sarı ve diğerleri

(2010: 102) tarafından uyarlanmıştır. Ölçeğin ikincil yetenekler, birincil yetenekler, çatışmayla başa çıkma kaynakları ve model olmak üzere dört boyutu vardır. Cronbach alfa değeri ikincil yetenekler için 0.77, birincil yetenekler için 0.75 olarak hesaplanmıştır. Ki kare değeri birincil ve ikincil yetenekler için 398.49, denge modeli için 2.52, dörtlü model için 0.02 olarak hesaplanmıştır. Serbestlik derecesi birincil ve ikincil yetenekler için 151, denge modeli için 2.00, dörtlü model için 2.00 olarak; RMSEA değeri birincil ve ikincil yetenekler için 0.074, denge modeli için 0.029 dörtlü model için 0.00 olarak hesaplanmıştır.

Bu ölçekte ikincil yeteneklerden (nezaket) alınacak 3-5 arası değer (minimum değer) bu yeteneği az kullandığı anlamına gelir. Ölçekten alınacak 6-9 arası değer ise orta değerdir ve sağlıklı değer aralığı olarak kabul edilir. Alınacak 10-12 arası değer (maksimum değer) bu yeteneği çok fazla kullandığı anlamına gelir. Ölçekten alınan puanın minimum ve maksimum olması sorun teşkil eder ve bozulmaya işaret eder (Peseschkian, 2009b).

3.4. Verilerin Toplanması ve İşlem

Veriler 4 aşamada toplanmıştır. Veri toplama sürecinin ilk aşaması olan ön test katılımcılara yüz yüze görüşmelerle uygulanmıştır. Fakat bu aşamadan sonraki aşamalar, COVID-19 salgınının yoğun olarak yaşandığı bir döneme denk gelmiş, ilk ön testin tamamlanmasının üzerinden 12 haftadan daha fazla süre geçmiş, hem uygulamaya başlama aşaması gecikmiş hem de çalışmanın tüm aşamalarının çevrimiçi yürütülmesine karar verilmiştir. Bundan dolayı anket formunu Google Form aracılığıyla elektronik hale getirilerek, ön test katılımcılara ikinci kez uygulanmıştır. Dolayısıyla ilk ön test yalnızca grupların oluşturulması ve ön test puanlarındaki farklılaşmaları test etmek için kullanılmıştır. İkinci ön test (ikinci aşama) sonrasında deney grubunda yer alan katılımcılara her biri 120 dakikadan oluşan GPPT seansı, haftada 1 kez olmak üzere 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Terapinin uygulanma aşaması çevrimiçi olarak yürütülmüş ve 9 Ocak 2022 tarihinde tamamlanmıştır. Seanslarda Nossrat Peseschkian tarafından geliştirilmiş olan Beş Basamaklı Terapi yöntemi dikkate alınarak, araştırma kapsamında geliştirilmiş olan GPPT kullanılmıştır. Terapi tamamlandıktan sonra son test (üçüncü aşama) çevrimiçi ortamda uygulanmıştır. Veri toplama sürecinin dördüncü aşaması olan izleme testi, son testten 12 hafta sonra yine çevrimiçi ortamda uygulanarak veri toplama süreci tamamlanmıştır.

3.5. Verilerin Analizi

Veriler SSPS paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Ön test puanlarının deney ve kontrol gruplarında farklılaşmasını sınamak için Mann Whitney U testi, son test ve izleme testi puanlarının deney ve kontrol gruplarında farklılaşmasını sınamak için ise Wilcoxon İşaretlenmiş Sıralar testi uygulanmıştır. Ölçeklerden alınan puanların betimsel istatistikleri Tablo 4'tedir.

Tablo 4

Deney Grubu: Ölçeklerden Alınan Puanların (N=17)

Ölçek	Ön Test				Son Test				İzleme Testi			
	Mn	Mk	X	S.S	Mn	Mk	X	S.S	Mn	Mk	X	S.S
NSP	15,79	86,84	44,01	19,19	0,00	63,16	30,12	22,28	0,00	78,95	29,97	23,10
KSE-İkinci Boyut	5,00	35,00	17,44	8,21	2,00	36,00	13,39	8,56	1,00	36,00	12,67	8,35
WIPPF-Nezaket	8,00	12,00	10,72	1,13	8,00	12,00	10,00	1,19	7,0	11,00	9,44	1,29

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Hipotez testlerine geçilmeden önce NSP, KSE depresyon boyutu ve WIPPF-Nezaket ön test puanlarının, deney ve kontrol gruplarında farklılaşmasını sınamak için Mann Whitney U testi yapılmış, gruplar arasındaki farklılaşma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Dolayısıyla, deney ve kontrol gruplarının dağılımının denk olduğu ve Wilcoxon İşaretlenmiş Sıralar testi sonucunda oluşacak farklılaşmaların kaynağının uygulanan GPPT olduğu söylenebilir.

4.1. Birinci Hipotezin Testine İlişkin Bulgular

Hipotezi test etmek için yapılan Wilcoxon İşaretlenmiş Sıralar testi sonucunda ulaşılan bulgular Tablo 5'tedir.

Tablo 5

Son Test-Ön Test ve İzleme Testi-Son Test Karşılaştırmaları

Test	Grup	Negatif/ Pozitif/ Eşit	N	Ortalama Sıra	Sıra Top- lamı	Z	p
NSP Son Test-Ön Test	Kontrol	Negatif	10	9,25	92,50	-1,267	0,205
		Pozitif	6	7,25	43,50		
		Eşitlik	2				
	Deney	Negatif	14	8,82	123,50	-2,871	0,004
		Pozitif	2	6,25	12,50		
		Eşitlik	1				
NSPİzleme-Son Test	Kontrol	Negatif	9	9,56	86,00	-0,451	0,652
		Pozitif	8	8,38	67,00		
		Eşitlik	1				
	Deney	Negatif	9	6,83	61,50	-0,566	0,571
		Pozitif	5	8,70	43,50		
		Eşitlik	3				

Test sonucuna göre deney grubunda NSP (sağlık algısı) son test ve ön test puanlarının sıra ortalamaları arasındaki fark son test lehine istatistiksel olarak ($p<0,01$) anlamlıdır ($z=-2,871$). Yani, deney grubunu oluşturan katılımcıların sağlık algıları son test puanları ön test puanlarına göre anlamlı biçimde azalmıştır. Son test ve izleme testi arasındaki fark incelendiğinde, son test puan ile izleme testi puanı arasında anlamlı farklılığın oluşmadığı, sağlanan faydanın kalıcılığı olduğu görülmektedir.

Katılımcıların sağlık algısı puanlarındaki düşme uygulanan GPPT'nin katılımcıların sağlık algısını geliştirdiğini gösterir. Uygulanan GPPT'nin sağladığı bu fayda, PPT'nin aynı zamanda bir eğitim programı niteliği taşıması ile ilişkilendirilebilir ve FMS tedavisinde farmakolojik olmayan bir yöntem olarak “eğitim” özellikle tanıdan sonraki ilk basamak olması açısından önemlidir.

FMS'de tanıdan sonra hastanın öncelikle FMS ve tedavi yöntemlerine dair bilgilendirilmesi, yaşam tarzında değişiklikler yapılması için eğitilmesi gereklidir. Bu eğitimde temel amaç, semptom dalgalanmalarıyla başa çıkabilecek bir bilinç geliştirmek için hastada öz-yönetim ve öz-yeterliliği geliştirmek, engellenmişlik ve acizlik hissi gibi negatif hisleri pozitif hislere dönüştürmek olmalıdır. Hastada öz-yönetimin ve öz-yeterliliğin geliştirilmesiyle hastanın sorunlarla başa çıkma becerisinin gelişeceği, hastanın genel sağlık durumunu olumlu yönde

etkileyecek aktivitelerin sorumluluğunu üstleneceği, duygularını kontrol edebileceği ve düşünce modellerini değiştirerek FMS'nin semptomlarının şiddetini azaltabileceği varsayılır (Evcik vd., 2018: 19-20; Sindel vd., 2012: 139-140; Rooks vd., 2007: 2192). Araştırmaların bulguları da FMS tedavisinde eğitimin önemli bir bileşen olduğunu göstermektedir (Rooks vd., 2007: 2192; Man-nerkorpi ve Henriksson, 2007: 513).

PPT'nin temel tezinden biri kendi kendine yardımdır (Peseschkian ve Tritt, 1998: 95). PPT'ye göre danışan bozuklukların ve çatışmaların yanı sıra, çatışmalarla başa çıkma kapasitesini, yani kendi kendine yardım kapasitesini de taşır ve PPT sürecinde kendisi ve çevresi için bir danışman olmayı öğrenebilir. Kendisine ve çevresine yardım edebilir (Sarı, 2015: 191; Peseschkian ve Tritt, 1998: 94; Peseschkian, 1990: 39). Kendi kendine yardımla vurgulanan ise bir eğitim ve öğrenme sürecidir. Bunun yanı sıra bu araştırma kapsamında geliştirilen ve uygulanan GPPT, Beş Basamaklı Terapi (gözlem/uzaklaşma, envanter, durumsal cesaretlendirme, sözelleştirme, hedefleri genişletme) dikkate alınarak geliştirilmiştir ve bu süreç aynı zamanda kendi kendine yardımcı öğrenme sürecini de ifade eder.

Bu terapötik süreç ağırlıklı olarak geleceğe ve değişime yöneliktir. Bugün için etkili olan kavramlar aracılığıyla geçmişi anlamayı içerir. Danışan ve danışman arasındaki iletişim için bir yapı da sağlayan bu süreç, aynı zamanda danışana ve danışmana bir başlangıç noktası sunarak taraflar arasında güven duygusunun gelişmesine de katkıda bulunur. Bu süreç, danışanı terapisinin bitiminden sonraki dönemde çatışmalarla çalışmaya ve kendi kendine yardıma da hazırlar. Dolayısıyla bu sürecin aynı zamanda bir eğitim ve öğrenme süreci olduğu da söylenebilir (Peseschkian ve Remmers, 2020: 23; Cope, 2009: 86). Bu bağlamda bu araştırma kapsamında uygulanan GPPT'nin aynı zamanda kendi kendine yardımcı öğrenmeyi içeren bir eğitim programı niteliğinde olduğu, uygulanan GPPT'nin bu niteliğinden dolayı da FMS tanısı konmuş katılımcıların sağlık algısı puanlarının geliştirilmesinde etkili sonuç ürettiği ve oluşan etkinin kalıcı olduğu söylenebilir.

4.2. İkinci Hipotezin Testine İlişkin Bulgular

Hipotezi test etmek için yapılan Wilcoxon İşaretlenmiş Sıralar testi sonucunda ulaşılan bulgular Tablo 6'dadır.

Tablo 6

Son Test-Ön Test ve İzleme Testi-Son Test Karşılaştırmaları

Test	Grup	Negatif/ Pozitif/ Eşit	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	p
KSE İkinci Boyut Son Test-Ön Test	Kontrol	Negatif	9	7,78	70,00	-0,103	0,918
		Pozitif	7	9,43	66,00		
		Eşitlik	2				
	Deney	Negatif	13	9,35	121,50	-2,133	0,033
		Pozitif	4	7,88	31,50		
		Eşitlik	0				
KSE İkinci Boyut İzleme-Son Test	Kontrol	Negatif	11	8,82	97,00	-1,503	0,133
		Pozitif	5	7,80	39,00		
		Eşitlik	2				
	Deney	Negatif	8	9,06	72,50	-0,233	0,816
		Pozitif	8	7,94	63,50		
		Eşitlik	1				

Test sonucuna göre deney grubunda KSE ikinci boyut (depresyon) son test ve ön test puanlarının sıra ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak ($p < 0,05$) anlamlıdır ($z = -2,133$). Yani, deney grubunu oluşturan katılımcıların KSE ikinci boyut son test puanları ön test puanlarına göre anlamlı biçimde azalmıştır. Son test ve izleme testi arasındaki fark incelendiğinde ise son test puanı ile izleme testi puanı arasında anlamlı farklılığın oluşmadığı, sağlanan faydanın kalıcılığı olduğu görülmektedir.

FMS tanısı konmuş bireylerin önemli bir kısmında depresif bozuklukların yaygın bir komorbidite oluşturması (Aguilera vd., 2019: 160; Yoshikawa vd., 2010: 476) ve sıklıkla bir psikiyatrik bozukluğun FMS'ye eşlik etmesi, FMS ile depresyon ilişkisini ilgi odağı haline getirmiştir. Bu ilişkiyi ele alan araştırmaların sonuçları da (Aydın, 2021: 51-52; Sezgin-Özcan vd., 2013: 46; Taşkın vd., 2007: 249; Güleç vd., 2004: 191; Wolfe vd., 1995: 25) FMS ile depresyon arasında ilişki olduğuna, FMS tanısı konmuş bireylerin depresyon puanlarının sağlıklı bireylerin puanlarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Bu da, FMS tanısı konmuş bireylerde gözlenebilen depresyonun tedavisini önemli hale getirmektedir. PPT'nin depresyonun tedavisinde sağladığı faydalar dikkate alındığındaysa, FMS tanısı konmuş bireylerde gözlenen depresyonun tedavisinde de fayda sağlayabileceği düşünülebilir.

Geleneksel terapi türlerine alternatif bir terapi türü olan PPT, kültürlerarası model temelinde çatışma çözümüne odaklı, bireyin öz kaynaklarını temel alan bir psikoterapinin sunumudur (Hayran, 2013: 44; Peseschkian, 2009a: 11). Peseschkian (2009a: 11) tarafından depresyon tedavisinde kültürlerarası yaklaşım çerçevesinde, çatışma ve kaynak temelli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, PPT'nin bireylerin depresyon belirtilerini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Eryılmaz (2015: 19) tarafından yürütülen çalışmada da psikolojik sorunu olan üniversite öğrencileri için geliştirilen GPPT'nin, katılımcıların depresyon belirtilerini gösterme düzeylerinin anlamlı bir şekilde azalmasında etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Seligman ve diğerleri (2006: 783-784) tarafından PTT'nin etkililiğinin incelendiği araştırmada ise klinisyenlerin uygun görerek uyguladıkları herhangi bir tedavinin, bu tedavinin antidepresan ile kombine edilmiş halinin ve PPT uygulamasının etkililiği karşılaştırılmıştır. Tedavinin sonunda katılımcıların depresyon semptomları, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği kullanılarak ölçülmüştür. Araştırmada en düşük depresyon semptomlarının PPT alan grupta olduğunu ve uygulanan PPT'nin hafif ile orta derecede depresyon düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ve oluşan etkinin en az 6 ay boyunca devam ettiği sonuçlarına ulaşılmıştır. Dolayısıyla bu araştırmadan ulaşılan bulgunun, PPT kapsamında geliştirilen GPPT'lerin FMS tanısı konmuş bireylerde depresyon tedavisi için kullanılabilecek farmakolojik olmayan bir yöntem olduğuna dair kanıt sunduğu; Peseschkian (2009a), Eryılmaz (2015), Seligman ve diğerleri (2006) tarafından yapılan araştırmadan elde edilen sonuçları destekler nitelikte olduğu ve Peseschkian'ın (2009a: 11) PPT'nin, depresyon tedavisinde geleneksel terapi türlerine değerli bir alternatif sağladığı yönündeki görüşünü desteklediği söylenebilir.

4.3. Üçüncü Hipotezin Testine İlişkin Bulgular

Hipotezi test etmek için yapılan Wilcoxon İşaretlenmiş Sıralar testi sonucunda ulaşılan bulgular Tablo 7’dedir.

Tablo 7

Son Test-Ön Test ve İzleme Testi-Son Test Karşılaştırmaları

Test	Grup	Negatif/ Pozitif/ Eşit	N	Ortalama Sıra	Sıra Toplamı	Z	p
WIPPF-Nezaket Son Test-Ön Test	Kontrol	Negatif	3	7,67	23,00	-1,660	0,097
		Pozitif	10	6,80	68,00		
		Eşitlik	5				
	Deney	Negatif	11	7,59	83,50	-1,984	0,047
		Pozitif	3	7,17	21,50		
		Eşitlik	3				
WIPPF-Nezaket İzleme-Son Test	Kontrol	Negatif	6	3,67	22,00	-1,403	0,161
		Pozitif	1	6,00	6,00		
		Eşitlik	11				
	Deney	Negatif	7	5,00	35,00	-1,513	0,130
		Pozitif	2	5,00	10,00		
		Eşitlik	8				

Test sonucuna göre deney grubunda WIPPF-nezaket son test ve ön test puanlarının sıra ortalamaları arasındaki fark son test lehine istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlıdır ($z=-1,984$). Yani, deney grubunu oluşturan katılımcıların nezaket son test puanları ön test puanlarına göre anlamlı biçimde azalmıştır. Son test ve izleme testi arasındaki fark incelendiğinde ise son test puanı ile izleme testi puanı arasında anlamlı farklılığın oluşmadığı, sağlanan faydanın kalıcılığı olduğu görülmektedir.

Nezaket PPT’nin ikincil yetenekler kapsamında incelediği kavramlardandır. Peseschkian (1987: 55-56), Marseille ve Messias (2020: 391-394) göre ikincil yetenekler bireyin davranışsal yönüyle ilgilidir. Bu yetenekler kişilerarası ilişkilerle gelişirler ve referans kişilerle ilişkiler, özellikle de anne ve baba ile olan ilişkiler, bu süreçte önemli rol oynar. İkincil yeteneklerin aynı zamanda bireyin mizacı ve fiziksel durumu üzerinde de yaygın sonuçları vardır. Örneğin aşırı düzensizlik veya kirlilik, ritüelleştirilmiş temizlik, abartılmış dakiklik talepleri veya

zorunlu vicdanlılık veya güvenilmezlik sadece sosyal çatışmalara değil aynı zamanda kaygı ve saldırganlık gibi psikolojik sorunlara ve psikosomatik rahatsızlıklara da yol açar.

Nezaket, bireyin kişilerarası ilişkileri şekillendirebilme yeteneğini ifade eder ve bireyin kendi çıkarlarına ve ihtiyaçlarına saygı duymak kaydıyla, saldırganlığı toplum lehine ketlemesidir. Nezaketin sosyal yaşamdaki tezahürleri sosyal davranış biçimlerinin tanındığı görgü kurallarına uyma, diğerlerine dikkat etme ve tevazu göstermektir. Kişisel alanda ise kendine dikkat etme ve özen göstermedir. Ayrıca nezaket yeteneği dürüstlük yeteneği ile iç içe geçmiş haldedir. Bu iki yetenek arasındaki çatışmalar kişilerarası ilişkilerdeki anahtar çatışma alanlarıdır. Özellikle sosyal ilişkilerde dürüstlüğün aşırı olduğu durumlar, kabalık ve nezaketsizlik olarak algılanabilir. Bu durum ise hem anahtar çatışmalara hem de kişiler arası çatışmalara neden olabilir. Bu yetenekteki bozulma (az veya fazla kullanım) sonucunda ikiyüzlülük, ritüelleşmiş nezaket, hayır diyememe, bencillik, sosyal güvensizlik, kaygı, kendi çıkarlarını savunmada yetersizlik, alkolizm, kas krampları, romatizmal rahatsızlıklar, baş ağrıları, kalp ağrıları, mide bulantısı ve bağırsak şikâyetleri gibi birçok sorunun ortaya çıkması beklenebilir (Peseschkian, 2015: 131-175; Peseschkian, 1987: 416-417). Bu sorunların ortaya çıkması ise denge modelinde bozulmaların olduğu anlamına gelir.

Denge, PPT'nin önemli kavramlarından biridir. Patoloji odaklı psikoterapiler de dâhil olmak üzere psikoterapilerin temel amacı, danışanın en elverişli düzeyde işlevde bulunma noktasına erişmesini sağlamaktır. Bu temel amaç, PPT tarafından denge olarak ifade edilir ve PPT, denge modelini kullanarak bu temel amacı gerçekleştirmek için gereken psikolojik yapıyı sağlamayı hedefler (Eryılmaz, 2020: 33). PPT bireyin yaşamında dengenin önemi olduğunu vurgular. PPT'ye göre her bireyin yaşadığı ve işlev gördüğü beden/sağlık (fiziksel), gelecek/anlam/hedefler (ruhsal), iş/başarı (zihinsel) ve ilişkiler/kişiler (duygusal) olmak üzere dört temel yaşam alanı vardır. Denge modeli ile şematikleştirilen bu yaşam alanları bireyin yaşam memnuniyetini, kendi kendine değer verme duygularını, çatışmaları ve zorluklarla başa çıkma şeklini etkiler (Peseschkian ve Remmers, 2020: 18).

PPT'ye göre, her bireyde dört yaşam alanının potansiyeli mevcuttur ve bireyin yaşam alanlarının her boyutunda dengeli bir yaşam sürdürmesi gerekir (Peseschkian ve Remmers, 2020: 18; Eryılmaz, 2017: 357). Her bireyde dört yaşam alanının potansiyeli mevcut olsa da eğitim ve çevresel farklılıklar nedeniyle bu alanlardan bazıları özellikle vurgulanır, diğerleri ise ihmal edilir. Örneğin, çevresinde başarı çok önemsendiği için başarıya çok değer veren ve bu nedenle her gün saatlerce çalışan bir birey, ailesiyle daha fazla zaman geçirmesi gerektiği gerçeğini

ihmal etmiştir. Yani aslına bu birey zihinsel alana yoğunlaşmış ve duygusal alanı ihmal etmiştir (Peseschkian ve Remmers, 2020: 18). Uzun süre devam eden tek taraflılık veya diğer alanların ihmali, sonucu bozulmuş olan denge tüm alanlarda çatışmalara neden olabilir. Bu çatışmalar, bireyde strese ve hastalıklara yol açabilir (Peseschkian ve Remmers, 2020: 18; Peseschkian ve Peseschkian, 2009: 92).

Birincil ve ikincil yetenekler yetersiz ya da aşırı kullanıldığında (bozulduğunda) mevcut denge bozulur ve semptomlar ortaya çıkar. Anahtar çatışmalar bu boyutta meydana gelir. Bazı bireyler çatışma karşısında fiziksel semptomlarla tepki verirken bazılarıysa işe ve performansa yönelir. Bazıları sosyal boyutta kendini gösterir ya sosyal etkileşimden kaçır ya da sosyal etkileşimler kurar, bazıları ise fantezilere sığınır (Sarı, 2015: 189, Peseschkian, 2000).

FMS tanısı almış bireylerin anahtar çatışmalarının, dürüstlük boyutunda gerçekleştiği düşünülmektedir. Nezaket yeteneklerinin fazla gelişmiş olması, FMS tanısı almış olan bireylerin duygu ve düşüncelerini açıkça ifade etmesini engeller böylece denge bozulur. Çünkü kişinin öğrenmiş olduğu nezaket, buna engel olmaktadır ve böylece hasta bir iç çatışma yaşar, söylemek istediğini söyleyemez, içine atar. Bu kişide bir iç gerilim oluşturur ve kişi bilinç dışı bu durumu bedenselleştirir. Bir başka deyişle anahtar çatışma, onların duygu ve düşüncelerini ifade edememesine, içine atmasına, susmasına neden olmaktadır. Bu durumun içsel bir çatışmaya dönüştüğü ve hastanın bu çatışmayı çözmek için bedenselleştirme savunma mekanizmasına başvurduğu düşünülmektedir. Böylece bedenselleştirme ikincil kazanca dönüşmekte, bu da semptomun devam etmesine neden olmaktadır. Bu bağlamda, FMS tanısı konmuş bireylerin nezaket yeteneğini fazla kullanmaları beklenir.

Deney grubunda yer alan katılımcıların, ön testte ölçeğin nezaket alt boyutundan aldıkları puanların ortalaması 10,72'dir. Bu puanın, sağlıklı değer aralığı (6-9) olarak kabul edilen orta değerden fazla olduğu ve maksimum olarak nitelendirilen (10-12) puan grubunda yer aldığı görülmektedir. Terapi sonrası yapılan son testte bu puanın 10,00'a, son testten 12 hafta sonra yapılan izleme testinde ise 9,44'e düşmesi, uygulanan GPPT'nin FMS hastalarının nezaket puanlarını sağlıklı değer aralığında kabul edilen değer aralığına yaklaştırmada başarı sağladığı söylenebilir.

Karaca ve diğerleri (2018: 1787) tarafından çeşitli fiziksel hastalığı olan bireylerin katılımıyla yapılan araştırmada da katılımcıların ikincil yetenek puanları WIPPF kullanılarak toplanan veriler üzerinde yapılan analizle hesaplanmış ve katılımcıların ölçeğin nezaket alt boyutundan aldıkları puanların ortalaması 9,58 olarak hesaplanmıştır. Bu puanın da sağlıklı değer aralığı olarak kabul edilen orta

değerden fazla olduğu ve maksimum olarak nitelendirilen puan grubunda yer aldığı görülmektedir. Buna karşın Kök-Eren ve Eryılmaz (2019: 232), Çakmak (2019: 69) tarafından yapılan araştırmaların sonuçları herhangi bir tanı almamış bireylerin nezaket puan ortalamalarının sağlıklı değer aralığında olduğunu göstermektedir.

Bu araştırmadan ulaşılan bulgunun, Karaca ve diğerleri (2018: 1778) tarafından yapılan araştırmadan elde edilen, fiziksel hastalığın denge modelinin her boyutunda bozulmaya yol açtığı yönündeki sonucu destekler nitelikte olduğu söylenebilir. Bunun yanı sıra ulaşılan bulgunun, alan yazında yer alan anahtar çatışmanın somatizasyon sürecinde önemli bir rol oynadığı (Kirillov, 2020: 166), bu nedenle bireyde FMS gibi psikosomatik bozukluklar oluştuğunda anahtar çatışma çözümünde nezakete yönelinmesinin gerektiği (Chekmarev, 2020: 147), FMS gibi psikosomatik bozuklukların tedavisinde, terapi sürecinde danışana deneyimlerini yapıcı bir şekilde nasıl paylaşacağı, dürüstlük ve nezaket dengesini nasıl koruyacağı, etkili diyalogu nasıl kuracağı öğretilerek anahtar çatışmayı çözmeye çalışmanın (Goncharov, 2020: 346) gerekli olduğu yönündeki bilgileri de doğrular nitelikte olduğu söylenebilir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında test edilen 3 hipotez doğrulanmış, uygulanan GPPT deney grubunda yer alan katılımcıların sağlık algısı puanlarında (H1), depresyon puanlarında (H2) ve nezaket puanlarında (H3) anlamlı düzeyde azalmasını sağlamıştır. Terapiden 12 hafta sonra yapılan izleme testi sonuçlarıyla son test sonuçları karşılaştırıldığında ise terapinin sağladığı faydanın devam ettiği görülmüştür. Bu durumda, “Beş Basamaklı Terapi” yöntemi dikkate alınarak, araştırma kapsamında geliştirilmiş olan GPPT’nin ACR 2013 kriterlerine göre FMS tanısı konmuş kadın katılımcıların sağlık algısı, depresyon ve nezaket puanlarının düşürülmesinde etkili sonuç ürettiği ve oluşan etkinin kalıcı olduğu söylenebilir.

Bu sonuçlara dayanarak FMS teşhisi konmuş kadınların tedavi sürecinde, farmakolojik olmayan destekleyici bir yöntem olarak PPT kaynaklı terapilerin de kullanılmasının faydalı olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Aguilera, M., Paz, C., Compañ, V., Medina, J. C., & Feixas, G. (2019). Cognitive rigidity in patients with depression and fibromyalgia. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 19(2), 160-164.
- Armentor, J. L. (2015). Living with a contested, stigmatized illness: Experiences of managing relationships among women with fibromyalgia. *Qualitative Health Research*, 27(4), 462-473.
- Ata, A. M. ve Çetin A. (2015). Fibromiyalji tanımı, epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*, 8(3), 1-4.
- Aydın, C. (2021). *Fibromiyaljili bireylerle fibromiyaljisi olmayan bireylerin anksiyete ve depresyon düzeylerinin karşılaştırılması* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Bernardy, K., Klose, P., Busch, A. J., Choy, E. H. S., & Häuser W. (2013). Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD009796. DOI: [10.1002/14651858.CD009796.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009796.pub2)
- Büyüköztürk, Ş., Kılıç-Çakmak, E., Akgün, Ö. E., Karadeniz, Ş., & Demirel, F. (2013). *Bilimsel araştırma yöntemleri*. Ankara: Pegem.
- Carr, A. (2016). *Pozitif psikoloji*. Ü. Şendilek (çev.). İstanbul: Kaknüs.
- Chekmarev, M. (2020). Positive psychotherapy and eating disorders. E. Messias, H. Pesseschian & C. Cagande (Eds.). In *Positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 141-152). Cham: Springer.
- Ciesielski, R. (2020). Positive child and adolescent psychotherapy. E. Messias, H. Pesseschian & C. Cagande (Eds.). In *positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 177-186). Cham: Springer.
- Cope, T. A. (2009). Positive pschotherapy's theory of the capacity to know as explication of unconscious contents. *Journal of Religion Health*, 48(1), 79-89.
- Cope, T. A. (2014). Positive psychotherapy: "Let the Truth be Told." *International Journal of Psychotherapy*, 18(2), 62-71.
- Çakmak, I. (2019). *Yetişkin kadın ve erkeklerin arkadaş ilişkilerindeki farklılıkların pozitif psikoterapinin birincil ve ikincil yetenekler kavramları bağlamında incelenmesi: Karma bir araştırma* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Dönemez, A. ve Erdoğan, N. (2009). Fibromiyalji sendromu. *Klinik Gelişim*, 22(3), 60-64.
- Düğeroglu, H. (2019). Fibromiyalji tanısı konulan hastalarda komorbid hastalıkların görülme sıklığı. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11(2), 131-135.
- Eryılmaz, A. (2015). Pozitif grup psikoterapisinin etkililiğinin incelenmesi: Bir ön çalışma. *Kesit Akademi Dergisi*, 1(2), 13-24.

- Eryılmaz, A. (2017). Pozitif psikoterapiler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 9(3), 346-362.
- Eryılmaz, A. (2020). *Meta teori: Bir gelişim ve psikoterapi kuramı olarak*. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Evcik, D., Ketenci, A. ve Sindel, D. (2018). *Türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon derneği fibromiyalji tanı ve tedavi önerileri*. İstanbul: Yelken Basım.
- Fava, G. A., & Ruini, C. (2003). Development and characteristics of a well-being enhancing psychotherapeutic strategy: Well-being therapy. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 34(1), 45-63.
- Frisch, M. B. (1998). Quality of life therapy and assessment in health care. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 5(1), 19-40.
- Frolov, P. (2020). Supervision in positive psychotherapy. E. Messias, H. Peseschkian & C. Cagande (Eds.). In *Positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 359-370). Cham: Springer.
- Goncharov, M. (2020). Conflict model of positive psychotherapy. E. Messias, H. Peseschkian & C. Cagande (Eds.). In *Positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 331-348). Cham: Springer.
- Gran, J. T. (2003). The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17(4), 547-561.
- Güleç, H., Sayar, K., Topbaş, M., Karkucak, M. ve Ak, İ. (2004). Alexithymia and anger in women with fibromyalgia syndrome. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15(3), 191-198.
- Gür, A. (2008). Fibromiyaljide etiyopatogenez. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, (Özel Sayı 1), 4-11.
- Hassett, A. L., & Williams, D. A. (2011). Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(2), 299-309.
- Hayran, R. (2013). Pozitif aile terapisi (positive family therapy). *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry-Special Topics*, 6(1), 44-54.
- Henrichs, C. (2012). Psychodynamic positive psychotherapy emphasizes the impact of culture in the time of globalization. *Psychology*, 3(12), 1148-1152.
- Henrichs, C., & Hum, G. (2020). Positive psychotherapy and other psychotherapeutic methods. E. Messias, H. Peseschkian & C. Cagande (Eds.). In *Positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 401-408). Cham: Springer.
- Karaca A., Demirezen-Akkuş, D., Sarı, T., ve Açıkgöz, F. (2018, 20-23 Kasım). Fiziksel hastalığı olan bireylerin pozitif psikoterapi yapıları ile psikosoyol uyum arasındaki ilişkinin incelenmesi. *V. Uluslararası IX. Ulusal Psikiyatri Hemşireliği Kongresi Bildiriler Kitabı* (s. 1777-1789) içinde. Antalya.

- Kia, S., & Choy, E. (2017). Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *The Biomedicines*, 5(20), 2-24.
- Kirillov, I. (2020). Positive psychosomatics. E. Messias, H. Peseschkian & C. Cagande (Eds.). In *Positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 165-175). Cham: Springer.
- Kök-Eren, H. ve Eryılmaz, A. (2019). Pozitif psikoterapinin birincil ve ikincil yetenekleri açısından anksiyete bozukluğu olan ve olmayan yetişkinlerin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20(3), 229-236.
- Küçükdeveci, A. A., McKenna, S. P., & Kutlay, S. (2000). The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *International Journal of Rehabilitation Research*, 23(1), 31-38.
- Külekçi, M. ve Kostanoğlu, A. (2019). Postmenopozal dönemde olan ve olmayan kadınların yorgunluk düzeyi ve sağlık profili. *Genel Tıp Dergisi*, 29(3), 106-112.
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., et al. (2016). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 318-328.
- Mannerkorpi, K., & Henriksson, C. (2007). Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 21(3), 513-534.
- Marseille, A., & Messias, E. (2020). Positive psychotherapy as an existentialism. E. Messias, H. Peseschkian & C. Cagande (Eds.). In *Positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 387-400). Cham: Springer.
- Mease, P. (2005). Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation pathogenesis, outcome measures, and treatment. *Journal of Rheumatology*, (Supplement 75), 6-21.
- Nüesch, E., Häuser, W., Bernardy, K., Barth, J., & Jüni, P. (2013). Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: Network Meta-Analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(6), 955-962.
- Özkan, N. (2017). Fibromiyalji sendromunda bütüncül yaklaşım. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*, 11(1), 12-19.
- Peseschkian, H., & Remmers, A. (2020). Positive psychotherapy: An introduction. E. Messias, H. Peseschkian & C. Cagande (Eds.). In *Positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 11-32). Cham: Springer.
- Peseschkian, N. (1980). *Positive family therapy*. New York: Springer.
- Peseschkian, N. (1987). *Positive psychotherapy theory and practice of a new method*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.

- Peseschkian, N. (1990). Positive psychotherapy: A Transcultural and interdisciplinary approach to psychotherapy. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 53(1-4), 39-45.
- Peseschkian, N. (2000). *Positive psychotherapy*. New Delhi: Sterling Publishers.
- Peseschkian, N. (2009a). Three pillars of positive psychotherapy: About depression in different cultures. *International Journal of Psychotherapy*, 13(2), 11-17.
- Peseschkian, N. (2009b). International version WIPPF 2.04: A. Erişim Adresi: <https://www.yumpu.com/en/document/view/38086986/wippf-evaluation-sheet-english-the-world-of-positive->
- Peseschkian, N. (2015). *Pozitif psikoterapiye giriş, kuram ve uygulama*. T. Sarı (çev.). Ankara: Anı Yayıncılık.
- Peseschkian, N., & Deidenbach, H. (1988). *Wiesbadener inventar zur positiven psychtherapie und familien therapie (WIPPF)*. New York, Springer-Verlag.
- Peseschkian, N., & Peseschkian, Nawid. (2009). *Lebensfreude statt stress: Persönliche stressfaktoren erkennen und hinter sich lassen*. Wiesbaden: Georg Thieme Verlag.
- Peseschkian, N., & Tritt, K. (1998). Positive psychotherapy effectiveness study and quality assurance. *European Journal of Psychotherapy & Counselling*, 1(1), 93-104.
- Rooks, D. S., Gautam, S., Romeling, M., Cross, M. L., Stratigakis, D., Evans, B. et al. (2007). Group exercise, education, and combination selfmanagement in women with fibromyalgia: A randomized trial. *Archives of Internal Medicine*, 167(20), 2192-2200.
- Rossy, L. A., Buckelew, S. P., Dorr, N., Hagglund, K. J., Thayer J. F, McIntosh, M. J. et al. (1999). A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Annals of Behavioral Medicin*, 21(2), 180-191.
- Ruini, C., & Fava, G. A. (2015). Clinical applications of well-being therapy. S. Joseph (Eds.). In *Positive psychology in practice* (s. 463-482). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Sarı, T. (2015). Pozitif psikoterapi: Gelişimi, temel ilke ve yöntemleri ve Türk kültürüne uygulanabilirliği. *The Journal of Happiness & Well-Being*, 3(2), 182-203.
- Sarı, T., & Eryılmaz, A. (2020). Positive psychotherapy in PTSD and posttraumatic growth. E. Messias, H. Peseschkian & C. Cagande (Eds.). In *Positive psychiatry, psychotherapy and psychology* (s. 153-163). Cham: Springer.
- Seligman, M. E. P., Rashid, T., & Parks, A. C. (2006). Positive psychotherapy. *American Psychologist*, 61(8), 774-788.
- Sezgin-Özcan, D., Aras, M., Köseoğlu, B. F. ve şentürk-Güven, ř. (2013). Fibromiyalji sendromlu kadın hastalarda yaşam kalitesi ve ilişkili durumlar. *Turkish Journal of Osteoporosis*, 19(2), 42-47.

- Sindel, D., Saral, İ. ve Esmaeilzadeh, S. (2012). Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 58(2), 136-142.
- Şahin, N. H. ve Durak, A. (1994). Kısa Semptom Envanteri (Brief Symptom Inventory-BSI): Türk gençleri için uyarlanması. *Türk Psikoloji Dergisi*, 9(31), 44-56.
- Taşkın, E. O., Tıkız, C., Gürlek-Yüksel, E., Fırat, A., Tüzün, Ç. ve Aydemir, Ö. (2007). Fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine ilk kez başvuran ve fibromiyalji tanısı konan hastalarda depresif bozuklukların görülme sıklığı ve aleksitimi ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 8(4), 248-225.
- Topbaş, M., Çakırbay, H., Güleç, H., & Akgol, H. (2005). The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 34(2), 140-144.
- Tot, Ş. ve Toros, F. (2002). Fibromyalji sendromunun psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 3(4), 232-239.
- Tritt, K., Loew, T. H., Meyer, M., Werner, B., & Peseschkian, N. (1999). Positive psychotherapy: Effectiveness of an interdisciplinary approach. *The European Journal of Psychiatry*, 13(4), 231-242.
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*, 38(1), 19-28.
- Yoshikawa, G. T., Heymann, R. E., Helfenstein, M., & Pollak, D. F. (2010). A Comparison of quality of life, demographic and clinical characteristics of Brazilian men with fibromyalgia syndrome with male patients with depression. *Rheumatology International*, 30(4), 473-478.
- Yunus, M. B. (2001). The role of gender in fibromyalgia syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 3(2), 128-134.



BÖLÜM 5

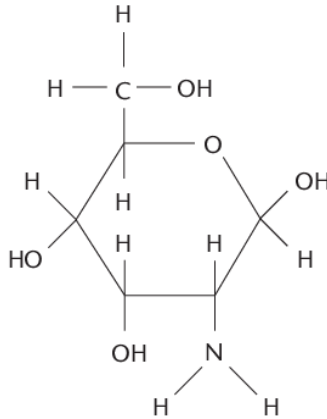
Eklem Sağlığında Glukozamin Kullanımı

Handan Mert¹

¹ Prof. Dr., Van 100. Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı,
Orcid: 0000-0001-9957-4738

Giriş

Glukozamin, monosakkarit olan glikoz ve glutamin amino asitinden sentezlenen amino şekerdir (2-amino-2-deoksi- d –glikoz) (Şekil-1). Glukozamin ilk olarak 1876 yılında George Ledderhose tarafından polisakkaritlerden biri olan kitinin hidroklorik asitle hidroliziyle bulundu (Ledderhose, 1879) Glukozamin, glikolizisin bir yolağı olan heksozamin yolunun bir bileşenidir ve glikozun bir hidroksil (-OH) grubunun yerine, amino asitteki amino (-NH₂) grubunun yer değişmesiyle oluşur. Glukozaminden oluşan glukozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve glikolipitleri oluşturmak üzere Üridindifosfat N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc) yapısında metabolizmaya katılır. Organizmada glikoprotein ve proteoglikan yapısında olan glukozamin, mukopolisakkaritlerin, glikolize lipidlerin ve proteinlerin öncü maddesidir ve kıkırdak, bağ dokusu ve sinoviyal sıvının doğal bir bileşenidir.



Şekil-1: Glukozaminin kimyasal yapısı

Takviye edici gıdalar “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 (Directive 2002/46/EC).

Kıkırdığın yapısında bulunan glukozaminoglikanların monomer birimini glukozamin molekülleri oluşturur, özellikle eklem sağlığını desteklemek, kıkırdak

yenilenmesi, antiinflatuar etkisi olduğu düşünöldüğünden takviye edici gıdalarda kullanılan etken maddelerden biridir. Glukozamin takviyeleri eklemelerin etrafında kıkırdak ve sıvıyı arttırabilir veya bunların parçalanmasını engellemeye yardımcı olabilir (Dahmer ve Schiller, 2008)

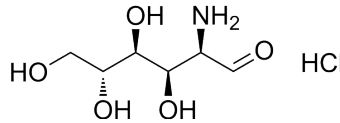
Takviye edici gıdalarda glukozamin etken madde olarak tek başına kullanıldığı gibi, kondroitin sülfat, metilsülfonil metan (MSM), hiyaluronik asit, magnezyum, boswella serrata gibi eklem sağlığı için kullanılan diğér etken maddelerle birlikte de farklı kombinasyonları içerebilmektedir. Oral yoldan alınan glukozamin molekülünün en az %90 gibi büyük bir kısmı emilir (Medlineplus).

Glukozamin Kaynakları ve Tuzları:

Takviye edici gıdalarda kullanılan glukozamin hayvansal kaynaklardan ve deniz ürünlerinden elde edilebilir. Karides, yengeç ıstakoz gibi deniz hayvanlarının kabuklarında bol miktarda bulunur. Kabuklu deniz ürünlerinden elde edilen glukozamin içeriklerinde, deniz ürünlerine alerjisi olanların ürünü almadan etikette alerjen uyarısına dikkat etmeleri ve ürünü kullanmadan önce bir sağlık uzmanına danışılması gerekir.

Takviye edici gıdalarda kullanılan glukozamin tuzları; Glukozamin Sülfat, Glukozamin hidroklorür ve N-Asetil glukozamindir. Bunlar glukozaminin yapısına hidroklorik asit, sülfirik asit ve asetlenmiş yapısı olan N- asetil yapısının glukozamine bağlanmasıyla oluşur.

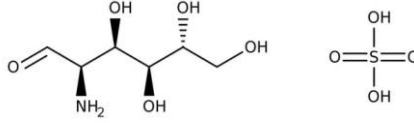
- a. **Glukozamin Hidroklorür ($C_6H_{13}NO_5.HCl$):** Glukozamin hidroklorür hayvansal kaynaklardan elde edildiğı gibi yeni gıda olarak Aspergillus niger'den de fermentasyon yoluyla elde edilmeye başlandı.



Şekil-2: Glukozamin hidroklorür'ün kimyasal yapısı

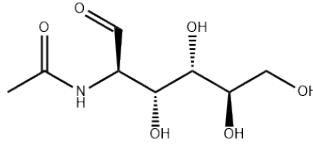
- b. **Glukozamin Sülfat ($C_{12}H_{28}N_2O_{14}S$):** Glukozamin sülfat genellikle glukozamin-6-sülfattır. Takviye edici gıdalarda tercih edilen bir glukozamin tuzu olmasına rağmen amino grubu oksitlendiğı için yüksek higroskopik yapısından dolayı serbest formda kararsızdır. Kapsül veya tablet formlarının formülasyonunda herhangi bir oksidasyonu

önlemek amacıyla antioksidan madde içerebilir. Oksitlenmeyi önlemek amacıyla Glukozamin sülfat, sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) tuzları kullanılır ve bu tuzlara “glukozamin sülfatın metal tuzları” da denir. Metal tuzları olmadan da takviyelerde kullanımı mevcuttur (Sahoo ve ark, 2012).



Şekil-3: Glukozamin sülfat’ın kimyasal yapısı

- c. **N-asetil glukozamin (NAG) ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_6$):** Glikozun amid türevidir. Böcekler ve kabukluların dış iskeletini oluşturan kitinin monomer birimidir. Yumuşakçaların radulalarında, kafadan bacaklıların gagaları ve mantarların hücre duvarında bulunan ana bileşenlerdendir.



Şekil-4 N-Asetil glukozamin’in kimyasal yapısı

Glukozamin takviyeletrinin kullanım amaçları:

Osteoartrit’te kullanımı: Halk arasında “kireçlenme” olarak ta bilinen osteoartritin klinik semptomlarını hafifletmek için glukozamin takviyeleri kullanılmaktadır. Glukozamin sülfat takviye edici gıdalarda diz osteoartriti olan bireylerde bir miktar ağrı kesici etki sağlayabileceği için kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde eklem sağlığı için kullanılan ve tüketiciler tarafından tercih edilen dört üründen biri glukozamin sülfat ve kondroitin içerikli ürünleri oluşturur. Bazı araştırmalar osteoartrit ile ilişkili eklemlerde oluşan harabiyeti azaltmaya yardımcı olabileceği göstermektedir. Omurga, el, kalça osteoartriti için glukozamin kullanımına yönelik araştırmalar da yapılmaya devam etmektedir.

Romatoid artrit’te kullanımı: İltihaplı romatizma olarak da bilinen romatoid artrit hastalarında, glukozamin tuzlarının ağrıyı azalttığı çalışmalarla

desteklenmektedir. İltihaplanma ve şişmiş eklemler üzerindeki klinik çalışmalar yetersiz olduğu da görülmektedir (Vasiliadis ve Tsikopoulos, 2017).

Sağlık Beyanları:

EFSA'ya yapılan ve değerlendirmede eklem sağlığı için iddia edilen "Normal eklem bakımıyla ilgili olduğu belirtilmiş ve insan sağlığı için yararlı" olduğu düşünülmüştür. Panel ayrıca yapılan hayvan ve in vitro çalışmaları incelediğinde glukozamin sülfat veya glukozamin hidroklorürün tek başına veya kondroitin sülfatla birlikte alındığında normal eklemlerin korunması açısından bir neden-sonuç ilişkisi kurulmadığını bildirmiştir (EFSA, 2009).

Bağımsızlık sistemi için yapılan sağlık beyanını değerlendiren EFSA, glukozamin sülfat tüketilmesinin iltihabın azaltılması arasında neden-sonuç ilişkisi kurulmadığını belirtmiştir.

Bazı ülkelerde takviye edici gıdalarda glukozamin miktarının maksimum kullanımı

Türkiye'de takviye edici gıdalarda maksimum 1500 mg/günlük alım miktarı önerilmiş ve etiketinde "18 yaş altı bireylerde kullanılmaz." ve "Bu takviye edici gıdanın 3 aydan fazla kullanılması durumunda doktora danışılmalıdır." Uyarısı kullanılması zorunludur. Glukozamin HCL, Glukozamin sülfat ve Glukozamin sülfat potasyum klorür kullanılan glukozamin tuzlarıdır.

Takviye edici gıdalarda glukozamin miktarı yapılan inceleme 1200 mg olduğu görülmektedir. Glukozamin için maksimum günlük tüketim için 2000 mg olarak belirtilmektedir. BfR (Almanya Risk Değerlendirme Otoritesi) 1250 mg'ın altını takviye edici gıdalarda kullanılabileceğini belirtirken sınırlı glikoz toleransı olanlarda, kumarin antikoagülanları kullanan bireylerde ve kardiyovasküler hastalık riski olan bireylerde risk grupları oluşturduğunu göstermektedir.

İsviçre'de, takviye edici gıdalarda glukozamin klorür veya sülfat ve kondroitin sülfatın maksimum günlük dozları sırasıyla 750 mg ve 500 mg'dır. Fransa'da glukozamin içerikli takviyelerde "gebe ve emziren kadınlar, çocuklar, genç yetişkinler ve antikoagülan ilaç kullanan kişiler için kontrendikedir" ifadesi zorunlu etiket bilgisi olmalıdır. (ANSES, 2019).

İspanya Gıda Otoritesi tarafından izin verilen glukozamin hidroklorür veya sülfat ve kondroitin sülfatın maksimum günlük alım miktarı her iki bileşen için de 500 mg'dır. Glukozamin için "Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve ergenler tarafından tüketilmemelidir" etiket uyarısı bulunması zorunludur. İtalya'da da glukozamin maksimum miktarı 500 mg/gün iken Polonya'da maksimum günlük alım miktarı 1200 mg/gündür.

Yapılan pek çok çalışmada glukozamin sülfat'ın 3 yıla kadar kullanımının muhtemelen güvenli olduğu, glukozamin hidroklorürün 2 yıla kadar kullanımının yetişkinler için muhtemelen güvenli olduğunu göstermektedir. N-asetil glukozamin kullanımı da 6 aya kadar kullanımında muhtemelen güvenli kabul edilmektedir.

Tüketmeden önce dikkat edilmesi gereken hususlar:

Glukozamin kullanımında bazı yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler; mide bulantısı, şişkinlik, ishal, kabızlık olabilir.

Ayrıca kan pıhtılaşmasını yavaşlatmada kullanılan varfarin (kumadin) kullananların, ciddi derecede morarma ve kanama riskini arttırabileceğinden dolayı glukozamin kullanmaları gerekir. Topoizomeras II inhibitörleri içeren kanser ilaçlarıyla birlikte almak bu ilaçların etkilerini azaltabilir. Antidiyabet ilaçlarıyla birlikte almak da ilaçların etkilerini azaltabilir.

Glukozamin içeren takviyeler 18 yaş altı kullanıcı gruplarında genellikle kullanılmamaktadır. Hamile ve emziren annelerde, astım, diyabet, glokom, yüksek kolesterol, yüksek tansiyon hastalarının kullanmadan önce sağlık uzmanına danışmalıdır (Hathcock ve Shao, 2007)

Kaynakça

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558930/> (Erişim tarihi: 25.11.2025)
- <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/807.html> (Erişim tarihi: 25.11.2025)
- <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/reaction/polysacc/UDPGlcN.html> (Erişim tarihi: 25.11.2025)
- Dahmer S, Schiller RM (2008). Glucosamine. *Am Fam Physician*, 15;78(4):471-6.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to glucosamine alone or in combination with chondroitin sulphate and maintenance of joints (ID 1561, 1562, 1563, 1564, 1565) and reduction of inflammation (ID 1869) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009; 7(9):1264. [17 pp.].
- Hathcock, J.H., Shao, A. (2007). Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 47: 78–83.
- Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council (2002). On the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements
- Ledderhose G (1879). "Über Chitin und seine Spaltungs-produkte" [On chitin and its hydrolysis products]. *Zeitschrift für physiologische Chemie* ii: 213–227.
- Sahoo SC, Tharalekshmy A, Ng SW, Naumov P (2012). Glucosamine Salts: Resolving Ambiguities over the Market-Based Compositions. *Crystal Growth & Design*, 12 (10).
- ANSES (2019). Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. on the risks associated with the consumption of food supplements for joint conditions containing glucosamine and/or chondroitin sulphate
- Vasiliadis HV, Tsikopoulos K (2017). Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World J Orthop* 18;8(1):1-11.



BÖLÜM 6

Uzun Kodlanmayan RNA'ların Kansere Gelişimindeki Roller

Ersin Akgöllü¹

¹ Doç. Dr., Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Patnos MYO Eczacılık Bölümü, ORCID: 0000-0003-3636-401X

GİRİŞ

Kanser, genomdaki çoklu değişikliklerle karakterize genetik bir hastalıktır. Genomik yapısal varyasyonlar arasında, kanser morbiditesinin %20'sinin bunların oluşumundan kaynaklandığı tahmin edildiği için önem kazanan gen füzyonları bulunmaktadır (Mitelman et al., 2007). Gen füzyonları, inversiyonlar, delesyonlar, translokasyonlar, tandem tekrarlar veya pre-mRNA'ların trans/cis eklenmesinden türetilen orijinal olarak bağımsız iki genin oluşturduğu hibrit genlerdir (Annala et al., 2013). Kanser gelişimine katkıları, işlev kaybı veya kazanımından kaynaklanmaktadır. Çalışmalar yalnızca protein kodlayan gen (PKG) füzyonlarını tanımlamaya odaklanmıştır ve bunların çoğu işlevsel olarak karakterize edilmemiştir (Powers MP., 2019). Uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA'lar), işlev ve lokalizasyon açısından son derece çok yönlü moleküller oldukları için çalışma alanlarında büyük ilgi görmüştür (Fatima et al., 2015; Guo et al., 2020). lncRNA'lar, bazıları küçük fonksiyonel peptitlere çevrilebilmesine rağmen, açık bir okuma çerçevesinin (ORF) bulunmaması nedeniyle fonksiyonel proteinlere çevrilmeyen 200 nükleotitten daha uzun bir uzunluğa sahip kodlanmayan RNA'lar olarak tanımlanır (Hartford ve Lal., 2020; Chen LL., 2022). Üç boyutlu ikincil yapılarda katlandıkları için baz tamamlayıcı veya yapı tanıma yoluyla çeşitli moleküllere bağlanma yeteneğine sahiptirler; bu da diğer lncRNA'lar, mikroRNA'lar, mRNA'lar, proteinler, kromatin ve hatta fosfolipidlerle etkileşime girerek çok sayıda hücresel süreci düzenlemelerine olanak tanır (Dhana et al., 2018; Fabbri et al., 2019). Dolayısıyla, lncRNA'lar çekirdek, sitoplazma ve mitokondri gibi çeşitli hücresel bölgelerdeki lokalizasyonlarının yanı sıra sürdürdükleri çoklu etkileşimler sayesinde dinamik düzenleyici moleküllerdir (Yao et al., 2019; Yap et al., 2018). Düzensiz ekspresyonları, mutasyonları, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ve yakın zamanda tanımlanan lncRNA füzyonları kanserle ilişkilendirilmiştir. PKG gibi, lncRNA'lar da hem tümör baskılayıcı hem de onkogen olarak işlev görebilir. Ayrıca, sinyal yollarının aralarındaki bağlantıyı düzenleyebildikleri ve hatta proliferasyon, sağkalım, invazyon, metastaz ve anti-kanser ilaçlara direnci düzenleyen geri bildirimler yoluyla ifadelerine aracılık edebildikleri de bildirilmiştir (Sancez-Marin et al., 2022). Çarpıcı bir şekilde, kendi başına bir gen füzyonu oluşumunun neden olduğu sinyal yollarının düzensizleşmesine ek olarak, bir gen füzyonunun oluşumu, ilgili genlerin düzensizliğine veya işlev bozukluğuna neden olur (Han et al., 2019). Aşağıda açıklandığı gibi, kodlama yapan ve yapmayan bölgelerdeki çeşitli genomik değişiklikler ilgi çekicidir.

Kanserde LncRNA'ların Genomik Değişiklikleri

Neredeyse her gende genomik değişiklikler tespit edilmiş ve bazı durumlarda bunların kanser gibi hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceği belirlenmiştir. Kişiselleştirilmiş tıp alanındaki önemli ilerlemeler, mutasyonların tanımlanmasıyla mümkün olmuş ve bu mutasyonları taşıyan belirli proteinlere hedefe yönelik tedaviyi mümkün kılmıştır (Saito et al., 2018). Bununla birlikte, gen füzyonlarını tanımlayan mevcut çalışmalar, etki işlev üzerinde olduğu için PKG merkezlidir. PKG'nin gen füzyonlarının delesyon, insersiyon, translokasyon veya çerçeve kayması değişikliği gibi zararlı bir etki göstermesi muhtemeldir. Ayrıca, genomik değişikliklerin etkisini intronlardan ziyade ekzonlarda tanımlamak daha kolay olmuştur ve bu bölgedeki mutasyonların çoğunun klinik önemi bilinmeyen varyantlar olarak kalmasının nedeni budur (Carlevaro-Fita et al., 2020). Daha önce, lncRNA'ların yapısının biyolojik rolleri için çeşitli konformasyonlar yoluyla etkileşimleri sürdürmede çok önemli olduğu, dolayısıyla moleküllerdeki genomik değişikliklerin, çoğu proteine çevrilmemesine rağmen işlevlerini de etkileyebileceği vurgulanmıştır. LncRNA'ların genomik bölgelerindeki varyantların olası işlevsel rollerini aydınlatmak için çaba gösterilmiştir. Örneğin, yakın tarihli bir çalışmada, kanserde bilinen rolleri olan 112 lncRNA'dan 10 sürücü mutasyona sahip 8 lncRNA iyi çalışılmış ve lncRNA paneline işaret etmiştir: DLEU2, GAS5, MONC, NEAT1, PINT, PVT1, SLNCR1 ve XIST (Carlevaro-Fita et al., 2020). Bu mutasyonlar ya bir onkogen ya da tümör baskılayıcı gen aktivitesi sağlamaktadır. Bunlar arasında NEAT1 (Nuclear Enriched Abundant Transcript 1) meme kanserinde tekrarlayan mutasyonlara sahiptir, ancak onkojenik rolünden sorumlu mekanizmalar hala net değildir. Aksine, PVT1 (Plasmacytoma Variant Translocation 1), kromozom 8'in kırılğan bir bölgesinde olduğu, amplifiye edildiği ve komşu onkogen c-Myc ile kotranskripsiyona uğradığı için tümörgeneze katkıda bulunduğu bilinen yüksek oranda eksprese edilen bir lncRNA'dır (Tseng et al., 2015). Buna paralel olarak, PVT1 amplifikasyonu KLF5 (Krueppel-like factor 5) ve STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) onkoproteinlerinin stabilizasyonuna neden olur (Zhao et al., 2018; Tang et al., 2015). Kanıtlar, kanserde lncRNA genomik değişikliklerinin sadece sekansı değiştirmekle kalmayıp yapısal ve epigenetik değişikliklere maruz kaldıkları için işlevsel yansımaları olduğunu göstermektedir. İlginç bir şekilde, MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) kanserde mutasyonlara en duyarlı genlerden biri olmasına rağmen lncRNA sürücü mutasyon paneli ile ilişkilendirilmemiştir. Bununla birlikte, MALAT1'deki mutasyonlar m6A (N6-Methyladenosine) metilasyonunu bozarak üçlü sarmal yapının oluşmamasına neden olabilir.

Buna karşılık, lncRNA yapısının bozulmasıyla işlevi de bozulur (Ageeli et al., 2019).

Önemli ölçüde mutasyona uğramış bölgeler SRSF10 (serine and arginine rich splicing factor 10) ve MBNL1 (muscleblind like splicing regulator 1) gibi RNA-bağlayıcı proteinlerin motiflerindedir; bu da cis ve trans transkripsiyonel düzeyde düzenleyici işlevler gösterdikleri için lncRNA'lardaki mutasyonların önemini temsil eden bir bulgudur (Singh et al., 2018). Benzer şekilde, şimdiye kadar tanımlanan değişiklikler büyük yeniden düzenleme veya diğer zararlı mutasyonlarla ilgilidir. Ayrıca hem kodlayan hem de kodlamayan genlerdeki SNP'ler de kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir (Sabarinathan et al., 2013). İlginç bir şekilde, SNP'ler kodlamayan RNA'larda genişçe yer alır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 17.436 lncRNA'da 495.729 SNP'nin varlığı tanımlanmıştır (Gong et al., 2015). İlk SNP'ler HOTAIR (HOX transcript antisense RNA) ve H19 (H19 imprinted maternally expressed transcript) lncRNA'larında tespit edilmiştir. H19'da lncRNA'nın üç boyutlu yapısını etkileyen ekzonlarda rs217727 C/T SNP'si bildirilmiştir, ancak bu konu çok az araştırıldığından bugüne kadar sadece bu SNP'nin meme kanseri duyarlılığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve SNP'nin diğer moleküllerle etkileşime giren bir dizi içinde yer alıp almadığı araştırılmamıştır (Li et al., 2022). HOTAIR SNP'leriyle ilgili olarak, 10 SNP'nin HOTAIR'ın yapıları üzerinde bir etki nedeniyle farklı transkripsiyon faktörleriyle (EZH2, CTBP2, CHD1, ZNF143, SUZ12, TCF7L2, CTCF, RAD21 ve YY1) etkileşimini etkilediği bildirilmiştir. Özellikle rs920778 ve rs7958904 SNP'leri kanser gelişimini desteklediği bildirilmiştir (Tian et al., 2016). Son zamanlarda, bir meta-analizde HOTAIR'daki rs920778, rs4759314, rs874945 ve rs12826786 polimorfizmlerinin çeşitli kanser türlerine duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (Li et al., 2021). Bazı çalışmalar SNP'ler ile lncRNA'ların düzenlenmesi arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır. Transkripsiyonel düzeyde, bir SNP, kolorektal kanser ve hepatokarsinomda metilasyon durumunu değiştirerek bir onkogen olan GAS5'in (growth arrest specific 5) ekspresyonunu artırır. Aksine, tümör baskılayıcı lncRNA PTCSC3 (papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3), bir SNP'nin C/EBPa ve C/EBPb gibi transkripsiyonel aktivatörlere bağlanmasını azaltması nedeniyle ekspresyonu azaltılır (Zhu et al., 2019; Jendrzewski et al., 2012). Transkripsiyon sonrası düzeyde, LINC00673'teki bir SNP, miR-1231 için bir mikroRNA bağlanma bölgesi oluşturur ve bu da lncRNA'yı miR-1231'in bir hedefi haline dönüştürür. SNP'leri bildirilen diğer iyi bilinen onkogen lncRNA'lar (örn, ANRIL, H19 ve PCGEM1) her bir genin atasal tip versiyonuna kıyasla artmış kanser riski ve yüksek ekspresyonu ile ilişkilidir ve ilginç bir şekilde AQP4-AS1 (AQP4 antisense RNA 1) lncRNA SNP'si Brezilya kohortuna özgüdür

(Zheng et al., 2016; Iacobucci et al., 2011). Ayrıca, lncRNA'lardaki SNP'ler hücre fenotipini etkileyebilir. Örneğin, 1q41 lokusundaki bir SNP, BAT'ın (bile acid-CoA:amino acid N-acyltransferase) bağlanma motifini oluşturarak aktiviteyi değiştirir ve böylece lncSLCC1'i (diğer adı RP11-400N13.2) ekspresyonunun artmasına neden olur. Daha sonra bu lncRNA, glikoz metabolizmasında önemli bir enzim olan hexokinase 2'yi (HK2) transkripsiyonel olarak aktive ederek kolorektal kanserde tümör büyümesini teşvik etmektedir (Yan et al., 2021). Tüm bu çalışmalar, kodlama yapmayan bölgelerdeki SNP'ler gibi genomik değişikliklerin, lncRNA'ların yapılarına göre düzenleyici işlevlerini değiştirerek tümör oluşumunu teşvik edebileceğini veya kanser gelişimine katkıda bulunan diğer genomik ve epigenetik değişiklikleri tetikleyebileceğini göstermektedir. Her iki durumda da moleküler mekanizmalar bilinmemektedir ve bunların aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. İyi tanımlanmış ve hatta terapötik hedefler olarak kullanılan gen değişiklikleri arasında, kodlayıcı gen füzyonları bu tür değişikliklerden biri olarak öne çıkmaktadır.

PKG İçeren Gen Füzyonları: Kanserde Önemli Noktalar

Gen füzyonu, kanser gelişimini artıran benzersiz işlevlere sahip genomik çeşitlilik üretmek için tümör hücreleri tarafından kullanılan en etkileyici kaynak olabilir. Gen füzyonları; inversiyonlar, delesyonlar, tandem tekrarlar, pre-mRNA'ların trans/cis eklenmesi veya iki ilişkisiz genin füzyonunu üreten translokasyonlar gibi genomun yapısal yeniden düzenlemeleri sonucu ortaya çıkar (Annala et al., 2013). Bildirilen ilk gen füzyonu lösemilerdeki BCR/ABL genidir. Bu gen, kanseri teşvik eden sinyal yollarını aktive ederek her zaman sinyal vermesini sağlayan yapısal olarak aktif bir kinaz alanına sahip bir füzyon proteini üreten karşılıklı bir kromozomal translokasyon tarafından oluşturulmuştur (Lucas et al., 1991). Daha sonra, solid tümörlerde kısa süre içinde başka gen füzyonları da tanımlanmıştır. Örneğin, her iki genin de üzerinde bulunduğu kromozom 2'nin inversiyonundan kaynaklanan onkogenik EML4-ALK füzyonu anaplastik lenfomada ve daha sonra küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda tanımlanmıştır. Bu inversiyon, ALK'nın tirozin kinaz bölgesine ve EML4'ün amino-terminal ucuna sahip, dimerize olabilen ve aşağı akış (downstream) sinyal yollarını aktive edebilen bir protein üretir (Soda et al., 2007). Kromozom delesyonunun neden olduğu TMPRSS2-ERG füzyon proteini, prostat kanserinde en sık görülen füzyondur. Androjene yanıt olarak E26 transformasyona özgü ailesel transkripsiyon faktörlerinin aşırı ekspresyonuna aracılık eder ve böylece hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve invazivlik dahil olmak üzere birçok biyolojik süreçte önemli rol oynayan aşağı akış onkogenlerini anormal şekilde aktive eder (Scara-

villi et al., 2021). Glioblastomdaki FGFR3-TACC3, FGFR3'ün yapısal olarak aktive kinaz sinyaline yol açan ve böylece hücre çoğalmasını ve tümör ilerlemesini destekleyen bir füzyon proteini üreten tandem duplikasyonun bir örneğidir. Bir başka örnek de kolorektal kanserde kromozom 2'de meydana gelen ve ALK kinazın aşırı ekspresyonuna yol açan C2orf44-ALK füzyonu ile sonuçlanan tandem duplikasyondur. Bu örnekler, füzyon oluşturan genlerin işlevlerini kaybedebileceğini veya kazanabileceğini ve daha da önemlisi, bu değişikliklerin çeşitli yaklaşımlarla tümör biyolojisini önemli ölçüde değiştirdiğini ve katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bazıları umut verici tanı belirteçleri ve tedavi hedefleri olarak tanımlanmıştır (Singh et al., 2012; Lipson et al., 2012). Örneğin, imatinib BCR/ABL füzyonu taşıyan hastalara, crizotinib ise EML4-ALK füzyonu taşıyan hastalara uygulanmaktadır. Gen füzyonları, füzyonları oluşturan her iki genin spesifik alanlarını hedefledikleri için umut verici bir terapötik fırsatı temsil etmektedir. Örneğin, imatinib ve crizotinib tirozin alanının fosforilasyonunu önleyerek proteinleri hedef alır (Fallet et al., 2012). Gen füzyonlarını karakterize etmek için gösterilen çabaya rağmen, gen füzyonu panoraması yeterince bilinmemektedir ve diğer RNA'lar söz konusu olduğunda daha karmaşık hale gelmektedir.

LncRNA'lar Umut Verici Gen Füzyonları Oluşturur

Şimdiye kadar, gen füzyonlarının en eksiksiz derlemesi, 126.000 insan gen füzyonunu rapor eden FUSIONGDB havuzunda açıklanmıştır. Bunların oynadıkları biyolojik rolleri hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak bazılarının etkili biyobelirteçler ve terapötik hedefler olduğu kanıtlandığı için klinik ilgileri nedeniyle tümör biyolojisindeki bu karmaşık ve bilinmeyen düzenleme katmanının daha fazla aydınlatılması gereken bir konudur. Bununla birlikte, transkriptomun çoğu protein kodlayan değil, kodlamayan transkriptlerdir; bu nedenle, kodlamayan bölgelerde bu genleri aktive eden veya susturan önemli sayıda kromozomal yeniden düzenleme bulunabilir (Aznourova et al., 2020). İlginç bir şekilde, ncRNA'lar yakın zamanda gen füzyonu kapsamında başka bir karmaşık durum olarak tanımlanmıştır. Son 20 yılda, lncRNA'lar önemsiz DNA olarak kabul ediliyordu fakat şimdi, bu büyük kromozomal yeniden düzenleme olaylarının bir parçası olarak tanımlandılar. Bu bağlamda, birkaç soru ortaya çıkmaktadır. Uyumlu füzyonlar oluşurken genlerin işlevleri tehlikeye girer mi? Transkribe mi edilirler yoksa translasyona mı uğrarlar? Eğer öyleyse, PKG füzyonları gibi işlev kazanma ve kaybetme yoluyla tümöral fenotipe katkıda bulunabilirler mi? LncRNA füzyonları potansiyel biyobelirteçler ve hedefe yönelik tedavi olarak kullanılabilir mi? Sadece PKG'den oluşan kanonik veya en bilinen gen füzyonları çeşitli mekanizmalarla işlev kazanabilir veya kaybedebilir. Bunun bir yolu,

transkripsiyonel düzeyde anormal aktivasyon veya baskılamadır: ERG ile TMPRSS2 füzyonu, birincisi transkripsiyonu teşvik ederek ikinci genin aşırı ekspresyonuna neden olduğu için en iyi örnektir. Bu örnek, lncRNA füzyonları hakkında konuşurken, bir lncRNA'nın veya bir PKG'nin promotörünün ikinci genin işlevini/düzenlemesini belirleyebildiği aynı düzenlemeye tabi oldukları için temsilidir (Tomlins et al., 2005). Füzyondaki lncRNA'nın konumuna bağlı olarak üç tür konformasyon vardır: mRNA-lncRNA, lncRNA-mRNA ve lncRNA-lncRNA'lardır. İlkinde, füzyon PKG promotörü tarafından düzenlenen bir lncRNA tarafından oluşturulur. İkincisinde, PKG lncRNA bölgesi tarafından düzenlenir ve üçüncüsünde, her iki gen de kodlamayan RNA'lar olduğundan, düzenleme promotöre bitişik lncRNA'ya bağlıdır (Guo et al., 2020). Bununla birlikte, genlerin sırası sadece genomik düzeyde gen füzyon düzenlemesini belirlemekle kalmaz, aynı zamanda transkripsiyon yapılırsa, füzyon geninin kaderini de belirleyebilir, bu da iki yola neden olabilir: fonksiyonel bir transkript veya fonksiyonel bir proteine çevrilmiş bir transkript. Sadece PKG ile uyumlu gen füzyonlarının veya ilk genin bir PKG olduğu füzyonlarının transkriptlerinin proteinlere çevrilebilmesi ve zararlı bir etkiye sahip olması muhtemeldir. Aksine, ilk genin bir lncRNA veya füzyon lncRNA-lncRNA olduğu füzyonlar için, bunların translasyona ulaşmadığını veya hatta transkribe edilmediğini düşünmek mantıklıdır. Bununla birlikte, son çalışmalara dayanarak, kodlamayan RNA füzyonlarının potansiyel transkriptler ve hatta etkileşimlerinin ve işlevlerinin kaybı/kazanımı yoluyla biyolojik bir role sahip proteinler olduğuna işaret eden kanıtlar bulunmaktadır (Oin et al., 2017). İlginç bir şekilde, ek bir tür daha tanımlanmıştır; PKG ve lncRNA'lar gen füzyonunun tek katılımcıları değil, aynı zamanda psödogenlerdir. Başlangıçta, psödogenler önemsiz DNA olarak kabul edilirken, artık hücre evriminde önemli bir rol oynayan gen farklılaşmasına yol açtıkları bilinmektedir (Cheetham et al., 2020). Hatta birçoğu ebeveyn genlerinin düzenleyici molekülleri, trans-etkili elementler ve mikroRNA'lar ile etkileşime giren intronlara ve düzenleyici dizilere sahiptir (Piehler et al., 2008). Ancak, psödogenler ve lncRNA'lar tarafından oluşturulan gen füzyonlarının anlamı ne olabilir? Benzer şekilde, PKG-lncRNA füzyonlarında, psödogen füzyonları iki düzenlemeye sahip olabilir: bazı psödogenler küçük proteinleri kodladığı için translasyona uğrayabilecek psödogen-lncRNA veya düzenleyici bölgelerin kaybı/kazanımını beklediğimiz lncRNA-pseudogendir (Pnik et al., 2011).⁵⁴ Aşağıda bazı örnekler verilmiştir, yine de lncRNA'larla gen füzyonları arayışımızın homojen bir isimlendirme eksikliği nedeniyle zorlaştığını belirtmek önemlidir. Guo ve arkadaşları (2020), gen promotörlerine dayalı sınıflandırmayı dikkate alarak ve PKG'ye özel gen füzyonlarını ekleyerek gen füzyonlarının alanlarını tanımlamıştır. Kanser ge-

nom atlas programından (TCGA) 28 kanser türünün gen füzyon olaylarını tanımladılar ve sonuç olarak lncRNA oluşturan füzyonların PKG füzyonlarından daha fazla olduğunu ve ilk sırada yer aldığını gösterdiler. İlginç bir şekilde, mRNA-lncRNA füzyonları mRNA-mRNA, lncRNA-mRNA ve lncRNA-lncRNA ile karşılaştırıldığında çoğunlukta idi. Bilim insanları bunu mRNA promotörlerinin ve transkripsiyon mekanizmalarının daha bol olmasına bağlamıştır. Bununla birlikte, literatürde lncRNA-mRNA'ların mRNA-lncRNA'dan daha bol olduğu görülmektedir (87 lncRNA-mRNA/25 mRNA-lncRNA). mRNA-lncRNA füzyonları PKG'nin promotörü tarafından düzenlemeye tabi olduğundan onlar translasyona uğrayabilirler (Guo et al., 2020). Örneğin, meme kanserinde tanımlanan ORF içeren mRNA-lncRNA füzyonları, KDM4B-G03992 ve EPS15L1-lncOR7C2, kütle spektrometresi ile tespit edilebilen proteinler üretmiştir. Bu gen füzyonları, SKBR3 meme hücre hatlarındaki işlevlerini değerlendirmek üzere seçilmiş ve aşırı eksprese edilen ebeveyn genlere kıyasla hücre proliferasyonunu teşvik edebildikleri ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, ebeveyn genlerin kanserdeki rolü nedeniyle de dikkat çekicidir, örneğin lizin demetilaz 4B (KDM4B), özellikle meme kanserinde retrotranspozonları demetileze ederek DNA hasarını ve genom kararsızlığını destekleyen hipoksiye bağlı bir histon lizin demetilazdır (Guo et al., 2020). Aksine, lncRNA-mRNA füzyonları bir ORF içermediğinden, translasyon yapamadıklarını ve dolayısıyla aracı olmayan bozunma veya ubiquitinasyon gibi mekanizmalarla bozulduklarını düşünmek mantıklıdır. Bununla birlikte, başka bir mekanizma olabilir ve bu kodlamayan transkriptlerin potansiyel olarak işlevsel olabileceğini düşünmek daha ilginç olacaktır. Bir yandan, bazı lncRNA'ların RBRP adlı bir peptiti kodlayan LINC00266-1 gibi işlevsel peptitlere çevrildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu peptit, m6A okuyucu IGF2BP1 ile etkileşime girerek kolorektal kanseri indükler (Zhu et al., 2020). Ayrıca, son kanıtlar, her ikisi de prostat kanserinde onkogen olarak bilinen iki mRNA SLC45A3 ve ELK4 tarafından oluşturulan bir gen füzyonunun, RNA füzyonu susturulduğunda hücre çoğalmasını engellediğini, ancak protein ana genlerini engellemediğini göstermektedir. Dikkat çekici bir şekilde, bu füzyon ebeveyn gen havuzunun yalnızca %1'ini temsil etmektedir ve hücre fraksiyonunun nükleer kısmında zenginleşmiştir. Araştırmalar, bu bulgunun, işlevin bir lncRNA gibi davranan transkripte dayandığı fikrini desteklediğini belirtmiştir (Qin et al., 2017). Bu örnek, gen füzyonlarının tümör biyolojisindeki rolünde, özellikle de gen füzyonlarının bir parçası olan lncRNA'lar için bir dönüm noktasını temsil etmektedir, çünkü bir ORF'den yoksun olmasına rağmen, genomik değişikliklerle oluşturulan bu yeni yapıların işlev kazanımına ve kaybına yol açabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak, lncRNA-mRNA füzyonları mRNA'nın ORF'sini koruyabil-

diğinden, diğer durumlar için peptitlere çevrilmesi göz ardı edilmemelidir, böylece transkripsiyon için uygulanabilir kalır. Bununla birlikte, başarılı bir çeviri, 3' ucundaki lncRNA'nın düzenleyici dizilerine bağlıdır; bu diziler transkripsiyonu teşvik edebilir ya da engelleyebilir. Bu bize, kaderi ilk genin düzenleyici dizisi tarafından belirlenen, yalnızca PKG tarafından oluşturulan TMPRSS2-ERG gibi gen füzyonlarını hatırlatmaktadır (Kumar-Sinha et al., 2008). lncRNA-mRNA füzyonları ile ilgili olarak, MALAT1-GLI1 pleksiform, fibromiksoma ve gastroblastomda bulunan bir örnektir. Çarpıcı bir şekilde, MALAT1'in GLI1'e translokasyonunun GLI1 proteininin aşırı ekspresyonunu tetiklediği düşünülmektedir. GLI1, Sonic Hedgehog yolunda önemli bir proteindir ve bu nedenle bu gen füzyonu yolağın aktivasyonunu sağlar. Ancak, GLI1'in nasıl aşırı eksprese edildiği bilinmediği için bu gen füzyonları üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Graham et al., 2017).

Ayrıca, burada önemli bir konu da lncRNA PVT1'in (onkogen) lösemilerden meme, akciğer, prostat, özofagus, medulloblastom, yumurtalık, mide ve uterus kanseri gibi solid tümörlere kadar çok sayıda kanser türünde mRNA'larla çeşitli gen füzyonlarının bir parçası olmasıdır. Çoğu vakada, PVT1'i içeren füzyonlar yalnızca tanımlanmış ve çok azı karakterize edilmiştir. lncRNA PVT1'in kendi başına onkojenik rolü çeşitli düzeylerde rapor edilmiştir. Örneğin, histon metil transferaz EZH2'ye doğrudan bağlanarak hücre çoğalması, göçü ve invazyonunda rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenlediği bildirilmiştir (Tolemeo et al., 2021). Ayrıca, mRNA'lara bağlanmak için miR-152, miR-149, miR-186 ve miR-195 gibi mikroRNA'larla rekabet eden bir ceRNA (rakip endojen RNA) rolüne sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca proteinlere bağlanır, MYC'yi stabilize eder ve 58. pozisyonundaki treonin amino asitinin fosforilasyonunu engeller ve proteazom tarafından parçalanmasını önler (Tolemeo et al., 2021) PVT1'in bir gen füzyonu olarak işlevi pek bilinmemektedir. Aslında, PVT1 MYC ile bir füzyon oluşturur. Daha önce de belirtildiği gibi, PVT1 vahşi tipi MYC'yi tümöral etkileriyle pozitif olarak düzenler. Bu nedenle, PVT1-MYC füzyonunun potansiyel bir onkojenik etkiye sahip olabileceği kolon, meme, özofagus, lösemi ve medulloblastoma gibi çeşitli kanser türlerinde ekspresyonu nedeniyle olası bir biyobelirteç olabileceği düşünülebilir (Kasai et al., 1992; Northcott et al., 2012). Bununla birlikte, multipl miyelomda PKG ile füzyonlar oluşturduğu tanımlanmış bir immünoglobulin olan immünglobulin lambda lokus (IGL) PVT1 füzyonlarına benzer füzyonlar oluşturduğu bildirilmiştir. IGL füzyonları taşıyan hastaların immünomodülatör ilaçlarla (IMiD'ler) etkili bir şekilde tedavi edilemediği bildirilmiştir; bu da IGL ile PVT1 füzyonunun benzer sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir (Barwick et al., 2019). Ek olarak, PVT1, akut miyeloid lösemide RP11-89 K10 ve meme

kanserinde POU5F1B gibi psödogenlerle gen füzyonları oluşturan şu ana kadar bildirilen tek gendir. İkincisinin mide kanserinde tümör oluşumunu desteklediği bildirilmiştir ve MYC'ye bitişik olduğu için, bu füzyonun PVT1 ve MYC ilişkisinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. PVT1, hücrelerde çeşitli roller oynayan ve şu ana kadar füzyonlar oluştururken en fazla sayıda gen ortağına sahip olan önemli bir lncRNA'dır. Hepsi birlikte, PVT1 gen füzyonlarının tümöral fenotipe önemli ölçüde katkıda bulunan işlevsel bir role sahip olabileceğini düşünülmektedir (Barwick et al., 2019). Ayrıca diğer paylaşılan PVT1 füzyonlarının da olduğu bildirilmiştir; örneğin, lösemide, lncRNA PVT1'i içeren 26 gen füzyonu tespit edilmiş ve şaşırtıcı bir şekilde, 5' ortağı PVT1 olan 15 tanesi aynı kırılma noktası konumunu paylaşmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, 5' PVT1/3' CCDC26 kimera, 23 lösemi hücre hattından oluşan bir panelde tespit edilen tek füzyondur (L'Abbate et al., 2018). Bununla birlikte, PVT1'i içeren kimera transkriptleri, henüz belirtilmemiş hedef genlerin ifadesini "güçlendirici benzeri işlevler" yoluyla da düzenleyebilir. Bu nedenle, lncRNA'ları içeren gen füzyonları, ebeveyn genlerinden işlevsel çeşitliliği korur veya hatta kazanır. Ek olarak, bazı gen füzyonlarının transpozon-PIWI etkileşimli RNA'lara (piRNA'lar) bağlı bir şekilde üretilebileceği düşünülmektedir. Mekanizma şu şekildedir: piRNA'lar, ana işlevi esas olarak germ hattı hücrelerinde genom bütünlüğünü korumak için transpozon oluşumunu engellemek olan küçük ncRNA'lardır (Ozata et al., 2019). Ancak kanser somatik hücrelerinde piRNA ekspresyon profilinin düzensiz olduğu ve hastalık fenotipine katkıda bulunduğu tanımlanmıştır. Bir kez düzensizleştikten sonra, transpozonların düzenlenmesi etkilenebilir, genomik istikrarsızlığı tetikleyebilir ve sonuçta gen füzyonları yaratabilir. Ek olarak, lncRNA dizilerine gömülü bir piRNA türü vardır (Maleki et al., 2020). Bu nedenle, piRNA'lar aracılığıyla lncRNA füzyonları oluşturarak potansiyel bir geri bildirim düzenlemesi ortaya çıkabilir ve buna karşılık lncRNA'ların yapısal değişiklikleri piRNA'ları düzensizleştirebilir. Şimdiye kadar tartışılan tüm yukarıda belirtilen gen füzyonları çoğunlukla genomik yeniden düzenlenme oluşumun bir parçası olarak ortaya çıkan füzyonları kapsamaktadır, ancak tüm gen füzyonlarının genomik değişikliklerden kaynaklanmadığı, aynı zamanda transkripsiyonel düzeyde de oluşturulabileceği bir gerçektir. Ekleme gibi transkripsiyon sonrası modifikasyonlar, izoformların geniş çeşitliliğinden sorumludur ve bunların çoğu dokuya özgüdür veya işlevsel olarak spesifiktir. Bu düzeyde, yeni bir gen füzyonu sınıfı olan çapraz zincir kimerik RNA (cscRNA) yakın zamanda tanımlanmıştır. Bu yeni gen füzyonları, genomik bölge veya üç boyutlu kromozomal düzenlemeler yoluyla birbirine yakın konumlanmış her iki zincirden transkripsiyona uğrayan genler olan sens-antisens RNA'larından gelir. Birbirlerine olan yakınlıkları, her iki genin

genomik yeniden düzenlemeleri veya trans-ekleme yoluyla füzyonunu kolaylaştırır (Mukherjee et al., 2021). Son araştırmalara göre, bu yeniden düzenlenmelerin işlevleri henüz tanımlanmamıştır; ancak, birkaç cscRNA'nın kanserle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu düşünmek makuldür ve şu ana kadar bunlardan yüzlercesi olduğu tahmin edilmektedir. İlginç bir şekilde, lncRNA'lar, cscRNA'ları oluşturan sens-antisens RNA'ların büyük bir bölümünü temsil ediyor olabilir; çünkü birçok iyi bilinen onkogenik lncRNA, sens ipliğiyle örtüşen ve tümör oluşumuna katkıda bulunan zıt DNA ipliklerinden transkribe edilen doğal antisens transkriptler olarak sınıflandırılır (Zhao et al., 2020). Dahası, cscRNA'lar gen füzyonlarının transkriptlerden kaynaklandığının izole kanıtı değildir. Aslında, Guo ve ark., cis veya trans düzenlemesi yoluyla önceki bir füzyondan üretilen "ikincil füzyonları" tanımladılar ve adlandırdılar. Bir lncRNA, bir genin cis veya trans'ını bir güçlendirici olarak düzenleyebildiğinde ancak başka bir genle, doğası ne olursa olsun kaynaştırıldığında, ikincil kaynaşma ortak lncRNA geni ve düzenleme altındaki genin bir kombinasyonundan üretilen olacaktır. Bu, trans-aktivasyon olayları nedeniyle mümkündür. Daha da ilginç, bu ikincil kaynaşmaların, tümöral fenotipi etkileyebilecek en karmaşık moleküler heterojenlik seviyelerinden birini temsil etmesidir. Aynı çalışma, ikincil gen kaynaşmalarının, mevcut ve yeni tedavilerin birkaç susturulabilir genler ile hedef genler tarafından oluşturulduğunu da öngörmüştür (Guo et al., 2020). Sonuç olarak, cscRNA'lar ve ikincil gen füzyonları, potansiyel biyolojik işlevlere sahip ancak yazılı olmayan bilgileri im eden başka bir karmaşık yapıya neden olan dikkate değer bir bulguyu oluşturur. Peki bu işlevler nasıl başarılabılır? Transkripsiyonel düzeyde, ikincil gen füzyonları epigenetik modifikasyonlar (örneğin, DNA ile üçlü sarmal konformasyonları gibi translardaki etkileşimler, transkripsiyonel girişim, alternatif ekleme ve mRNA stabilizasyonu) gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hareket edebilir. Bu son üç süreç, transkriptlerin diğer transkriptleri pozitif veya negatif olarak düzenleyebildiği gösterildiğinden büyük önem taşır. Örneğin, doğal antisens transkriptleri zıt iplikli genlerini düzenler ve gen füzyonları oluştururken, atasal genlerinin yaptığı gibi antisens ipliklerini düzenleyebilmeleri mümkündür (Luo et al., 2020).

Son olarak, RNA düzenlenmesi, RNA'ların belirli işlevleri elde etmek için geçirdiği ince ayarlı bir düzenleyici süreç olduğundan, epitranskriptomik tarafından düzenlenen herhangi bir mekanizmanın potansiyel olarak lncRNA gen füzyonlarından etkilenebilmesi ilginçtir. lncRNA'lar m6A, m1A, m5C ve psödouridin gibi epigenetik modifikasyonlara tabidir. Bu modifikasyonlar diziye ve yapıya oldukça bağlıdır ve işlevleri hücre kaderi için çok önemlidir, çünkü lncRNA'nın hücresel lokalizasyonunu ve kromozom X'in susturulması (örn. kromozom X'in Xist susturulması) gibi süreçlerdeki rolünü etkiler (Miller et al., 2022; Li et al.,

2022). MALAT1'deki mutasyonların m6A metilasyonunu bozarak lncRNA işlevinin bozulmasına neden olabilmesi bu fikri desteklemektedir. Bu örneği göz önünde bulundurarak, bir lncRNA bir gen füzyonu oluşturduğunda bu düzenlemenin önemli ölçüde değişebileceği hipotezini öne sürmek mantıklıdır. Bu, şimdiye kadar dikkate alınmadığı için konuyla ilgili gelecekteki çalışmalar için belirtilmeye değerdir.

Daha önce lncRNA'yı içeren gen füzyonları, transkriptom çeşitliliğinin ne kadar geniş olduğunu ve işlevleri hakkında ne kadar az şey bildiğimizi göstermektedir. Bu konuda, gen füzyonlarının çeşitliliğinin biyolojik işlevleri nasıl etkileyebileceği mekanizmalarını tanımlanmıştır. Ancak, bu mekanizmaların tümör hücrelerinin evrimi üzerindeki etkisi hala net değil. Bu füzyonlar, birlikte önceden var olan bir fenotipi artıran genomik dengesizliğin bir sonucu mu yoksa tümör hücrelerini belirli bir fenotipe, örneğin ileri bir aşamaya veya Philadelphia kromozomu gibi belirli vakalara benzeyen bir ilaç direnci durumuna mı yönlendirebiliyorlar? Bu soruları cevaplamak için hala bilgi eksikliği var ancak Mukherjee ve ark. tarafından açıklandığı gibi tümör hücrelerinin hem makro hem de mikroevrim bağlamlarında kanser plastisitesi üreten lncRNA'ları içeren gen füzyonları hakkında kesinlik vardır (Mukherjee et al., 2021). Bir yandan, transpozon elementler, mutasyonlar, kopya sayısı varyasyonları ve kanser ilerlemesi üreten büyük yeniden düzenlemelerin (makroevrim olayları) neden olduğu genom instabilitesi aracılığı ile her hücre döngüsüyle yapısal değişiklikler yoluyla gen füzyonları birikir (Li et al., 2018). Bunun güzel bir örneği, mevcut çalışmada varsayılan piRNA-transpozon geri bildirimidir. Öte yandan, özellikle lncRNA'ların son derece çok yönlü ve dinamik moleküller olduğu bağlamında, gen füzyonları epigenetik, transkriptomik ve proteomik olayları yeniden şekillendirebilir. Sonuç olarak, hücresel uygunluk, nihayetinde genomik yapısal değişikliklere neden olan fenotipi değiştirerek artırılır. Bununla birlikte, genomlardaki etki sadece genomik değişiklikler tarafından oluşturulan gen füzyonlarına değil, aynı zamanda genomda kodlanmayan bilgilerin yapısal değişikliklere yol açabilmesi nedeniyle dikkate değer bir gerçek olan ikincil füzyonlara da özgüdür. Genomik kaynaklı ve ikincil füzyonlar birlikte, kanserde klinik olarak ilgili senaryolara yol açabilecek evrimsel geri bildirim oluşturmaktadır.

lncRNA'ların Önemi ve Gelecekteki Yönelimleri

Anaplastik lenfoma ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde tespit edilen EML4-ALK gen füzyonu; düşük prevalansına rağmen, kinaz aktivitesini inhibe etmek için birkaç ilaç vardır, bu nedenle terapötiklerde bir dönüm noktasını temsil eder. KDM4B-G039927 füzyonu BRCA meme kanseri hastalarında kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, endometriyal kanserde, mRNA-lncRNA

gen füzyonu NRIP1-AF127936.7'nin yalnızca evre III hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur, bu nedenle evreleme sınıflandırması için bir biyobelirteç olarak potansiyele sahip olabilir.

Füzyon lncRNA'ların, tanımlanmaları ve incelenmeleri henüz başlangıç aşamasında olsa da oldukça önemli olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, bu çalışmaların önemli kısıtlamalarından biri, füzyon lncRNA'ların kanserdeki işlevlerine ilişkin bilinmeyen yönleridir. Bununla birlikte, hastalık gelişimi ile ilişkili olduklarına dair hiçbir şüphe yoktur ve gerçekten de kanser hastalarının tedavisinde büyük bir öneme sahip olabilirler. Bu bilgiler birlikte ele alındığında, bu füzyonlar eğer mRNA-lncRNA ise proteinlere çevrilebildiğini ve hücre çoğalmasını teşvik ederek KDM4B-G039927 ve EPS15L1-lncOR7C2 gibi onkojenik bir işleve sahip olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, füzyon mRNA-mRNA'dan oluşuyorsa, SLC45A3-ELK4 gibi işlevselliğe ulaşmak için transkripsiyon gerektirmemektedir. LncRNA-mRNA ve lncRNA-lncRNA füzyonları ile ilgili olarak, bunların transkriptlerde kalması ve transkriptlerin bozunması veya transkriptin üçüncül yapısını değiştirmesi ve böylece etkileşim modellerinin ve işlevlerinin değişmesi muhtemeldir. Ayrıca, PVT1 lncRNA'nın farklı kanser türlerinde diğer lncRNA'lar ve mRNA'lar ile çok çeşitli füzyonlar oluşturduğunu, ancak işlevlerinin hala bilinmediği bulunmuştur. Sonuç olarak, lncRNA füzyonu üzerine daha fazla araştırma yapmaya ve bu füzyonların işlevini ve tümör gelişimindeki rollerinin yanı sıra kanserde terapötik hedefler veya biyobelirteçler olarak rollerini tam olarak açıklığa kavuşturmak için bunların doğrulanması ve işlevlerinin tam olarak bilinmesi için deneysel çalışmaların geliştirilmesi ve bu konuya odaklanması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Ageeli AA, McGovern-Gooch KR, Kaminska MM, Baird NJ. Finely tuned conformational dynamics regulate the protective function of the lncRNA MALAT1 triple helix. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(3):1468e1481.
- Annala MJ, Parker BC, Zhang W, Nykter M. Fusion genes and their discovery using high throughput sequencing. *Cancer Lett.* 2013;340(2):192e200.
- Aznaourova M, Schmerer N, Schmeck B, Schulte LN. Diseasecausing mutations and rearrangements in long non-coding RNA gene loci. *Front Genet.* 2020;11:527484.
- Barwick BG, Neri P, Bahlis NJ, et al. Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. *Nat Commun.* 2019;10:1911.
- Carlevaro-Fita J, Lanzo's A, Feuerbach L, et al. Cancer LncRNA Census reveals evidence for deep functional conservation of long noncoding RNAs in tumorigenesis. *Commun Biol.* 2020;3(1):56.
- Cheetham SW, Faulkner GJ, Dinger ME. Overcoming challenges and dogmas to understand the functions of pseudogenes. *Nat Rev Genet.* 2020;21(3):191e201.
- Chen LL. Towards higher-resolution and in vivo understanding of lncRNA biogenesis and function. *Nat Methods.* 2022;19(10): 1152e1155.
- Dhanoa JK, Sethi RS, Verma R, Arora JS, Mukhopadhyay CS. Long non-coding RNA: its evolutionary relics and biological implications in mammals: a review. *J Anim Sci Technol.* 2018;60:25.
- Fabbri M, Girnita L, Varani G, Calin GA. Decrypting noncoding RNA interactions, structures, and functional networks. *Genome Res.* 2019;29(9):1377e1388.
- Fallet V, Toper C, Antoine M, Cadranel J, Wislez M. Crizotinib. Management of crizotinib, a new individualized treatment. *Bull Cancer.* 2012;99(7e8):787e791.
- Fatima R, Akhade VS, Pal D, Rao SM. Long noncoding RNAs in development and cancer: potential biomarkers and therapeutic targets. *Mol Cell Ther.* 2015;3:5.
- Gong J, Liu W, Zhang J, Miao X, Guo AY. lncRNASNP: a database of SNPs in lncRNAs and their potential functions in human and mouse. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(D1): D181eD186.
- Graham RP, Nair AA, Davila JI, et al. Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene. *Mod Pathol.* 2017;30(10):1443e1452.
- Guo M, Xiao ZD, Dai Z, et al. The landscape of long noncoding RNA-involved and tumor-specific fusions across various cancers. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(22):12618e12631.
- Han C, Sun LY, Wang WT, Sun YM, Chen YQ. Non-coding RNAs in cancers with chromosomal rearrangements: the signatures, causes, functions and implications. *J Mol Cell Biol.* 2019; 11(10):886e898.

- Hartford CCR, Lal A. When long noncoding becomes protein coding. *Mol Cell Biol.* 2020;40(6):e00528-19.
- Iacobucci I, Sazzini M, Garagnani P, et al. A polymorphism in the chromosome 9p21 ANRIL locus is associated to Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2011;35(8):1052e1059.
- Jendrzewski J, He H, Radomska HS, et al. The polymorphism rs944289 predisposes to papillary thyroid carcinoma through a large intergenic noncoding RNA gene of tumor suppressor type. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(22):8646e8651.
- Kasai M, Maziarz RT, Aoki K, Macintyre E, Strominger JL. Molecular involvement of the pvt-1 locus in a gamma/delta Tcell leukemia bearing a variant t(8;14)(q24;q11) translocation. *Mol Cell Biol.* 1992;12(10):4751e4757.
- Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(7): 497e511.
- L'Abbate A, Tolomeo D, Cifola I, et al. Correction: MYC-containing amplicons in acute myeloid leukemia: genomic structures, evolution, and transcriptional consequences. *Leukemia.* 2018;32(10):2304.
- Li HN, Deng N, Zhao X, Liu J, He T, Ding XW. Contributions of HOTAIR polymorphisms to the susceptibility of cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(6):1022e1038.
- Li J, Ming Z, Yang L, Wang T, Liu G, Ma Q. Long noncoding RNA XIST: mechanisms for X chromosome inactivation, roles in sexbiased diseases, and therapeutic opportunities. *Genes Dis.* 2022;9(6):1478e1492.
- Li L, Huang Q, Yan F, et al. Association between long noncoding RNA H19 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Women Health.* 2022;62(6):565e575.
- Li Z, Qin F, Li H. Chimeric RNAs and their implications in cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2018;48:36e43.
- Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 2012;18(3):382e384.
- Lucas GS, Ardern JC, Bartram C. BCR-ABL rearrangements in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 1991;337(8756): 1548.
- Luo N, Zhang K, Li X, Hu Y. ZEB1 induced-upregulation of long noncoding RNA ZEB1-AS1 facilitates the progression of triple negative breast cancer by binding with ELAVL1 to maintain the stability of ZEB1 mRNA. *J Cell Biochem.* 2020;121(10): 4176e4187.
- Maleki Dana P, Mansournia MA, Mirhashemi SM. PIWI-interacting RNAs: new biomarkers for diagnosis and treatment of breast cancer. *Cell Biosci.* 2020;10:44.
- Miller HE, Ilieva M, Bishop AJR, Uchida S. Current status of epitranscriptomic marks affecting lncRNA structures and functions. *Noncoding RNA.* 2022;8(2):23.

- Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):233e245.
- Mukherjee S, Detroja R, Balamurali D, et al. Computational analysis of sense-antisense chimeric transcripts reveals their potential regulatory features and the landscape of expression in human cells. *NAR Genom Bioinform*. 2021;3(3):lqab074.
- Northcott PA, Shih DJH, Peacock J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1, 000 medulloblastoma genomes. *Nature*. 2012;488(7409):49e56.
- Ozata DM, Gainetdinov I, Zoch A, O'Carroll D, Zamore PD. PIWI-interacting RNAs: small RNAs with big functions. *Nat Rev Genet*. 2019;20(2):89e108.
- Piebler AP, Hellum M, Wenzel JJ, et al. The human ABC transporter pseudogene family: evidence for transcription and gene-pseudogene interference. *BMC Genomics*. 2008;9:165.
- Pink RC, Wicks K, Caley DP, Punch EK, Jacobs L, Carter DRF. Pseudogenes: pseudo-functional or key regulators in health and disease? *RNA*. 2011;17(5):792e798.
- Powers MP. The ever-changing world of gene fusions in cancer: a secondary gene fusion and progression. *Oncogene*. 2019;38(47):7197e7199.
- Qin F, Zhang Y, Liu J, Li H. SLC45A3-ELK4 functions as a long non-coding chimeric RNA. *Cancer Lett*. 2017;404:53e61.
- Sabarinathan R, Tafer H, Seemann SE, Hofacker IL, Stadler PF, Gorodkin J. The RNAsnp web server: predicting SNP effects on local RNA secondary structure. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(W1):W475eW479.
- Saito M, Momma T, Kono K. Targeted therapy according to next generation sequencing-based panel sequencing. *Fukushima J Med Sci*. 2018;64(1):9e14.
- Sanchez-Marin D, Trujano-Camacho S, Perez-Plasencia C, DeLeon DC, Campos-Parra AD. LncRNAs driving feedback loops to boost drug resistance: sinuous pathways in cancer. *Cancer Lett*. 2022;543:215763.
- Scaravilli M, Koivukoski S, Latonen L. Androgen-driven fusion genes and chimeric transcripts in prostate cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:623809.
- Singh B, Trincado JL, Tatlow PJ, Piccolo SR, Eyras E. Genome sequencing and RNA-motif analysis reveal novel damaging noncoding mutations in human tumors. *Mol Cancer Res*. 2018; 16(7):1112e1124.
- Singh D, Chan JM, Zoppoli P, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science*. 2012; 337(6099):1231e1235.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561e566.
- Tang J, Li Y, Sang Y, et al. LncRNA PVT1 regulates triplenegative breast cancer through KLF5/beta-catenin signaling. *Oncogene*. 2018;37(34):4723e4734.

- Tian T, Li C, Xiao J, et al. Quantitative assessment of the polymorphisms in the HOTAIR lncRNA and cancer risk: a metaanalysis of 8 case-control studies. *PLoS One*. 2016;11(3): e0152296.
- Tolomeo D, Agostini A, Visci G, Traversa D, Storlazzi CT. PVT1: a long non-coding RNA recurrently involved in neoplasia-associated fusion transcripts. *Gene*. 2021;779:145497.
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310(5748):644e648.
- Tseng YY, Bagchi A. The PVT1-MYC duet in cancer. *Mol Cell Oncol*. 2015;2(2):e974467.
- Yan T, Shen C, Jiang P, et al. Risk SNP-induced lncRNA-SLCC1 drives colorectal cancer through activating glycolysis signaling. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):70.
- Yao RW, Wang Y, Chen LL. Cellular functions of long noncoding RNAs. *Nat Cell Biol*. 2019;21(5):542e551.
- Yap K, Mukhina S, Zhang G, Tan JSC, Ong HS, Makeyev EV. A short tandem repeat-enriched RNA assembles a nuclear compartment to control alternative splicing and promote cell survival. *Mol Cell*. 2018;72(3):525e540.e13.
- Zhao J, Du P, Cui P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis via activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer. *Oncogene*. 2018;37(30):4094e4109.
- Zhao S, Zhang X, Chen S, Zhang S. Natural antisense transcripts in the biological hallmarks of cancer: powerful regulators hidden in the dark. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):187.
- Zheng J, Huang X, Tan W, et al. Pancreatic cancer risk variant in LINC00673 creates a miR-1231 binding site and interferes with PTPN11 degradation. *Nat Genet*. 2016;48(7):747e757.
- Zhu L, Zhu Q, Wen H, Huang X, Zheng G. Mutations in GAS5 affect the transformation from benign prostate proliferation to aggressive prostate cancer by affecting the transcription efficiency of GAS5. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8928e8940.
- Zhu S, Wang JZ, Chen D, et al. An oncopeptide regulates m6A recognition by the m6A reader IGF2BP1 and tumorigenesis. *Nat Commun*. 2020;11:1685.



BÖLÜM 7

Laktik Asit Bakterileri ile Mikotoksin Detoksifikasyonu: Bir Yöntem İncelemesi

*Tevhide Elif Güner¹ & Hakan Tavşanlı² &
Osman İrfan İlhak³*

¹ Dr. Öğr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Balıkesir/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8706-1417

² Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Balıkesir/Türkiye, Orcid: 0000-0002-5124-3702,

³ Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Balıkesir/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1769-6249

1. Giriş

Gıdalar, tüm yaşam formları için temel besin kaynaklarıdır, ancak zararlı mikroorganizmaların gelişimini teşvik edebilmektedir. Kimyasal reaksiyonlar, bakteriler, mayalar ve küflerin büyümesine yol açarak gıda kalitesini ve raf ömrünü olumsuz etkilemektedir (Gupta ve Srivastava, 2014). Küfler, gıda israfına ve yıllık büyük ekonomik kayıplara neden olur; örneğin, tropik bölgelerdeki meyve sebzelerin yarısı küf nedeniyle kaybedilmektedir (Cheong ve ark., 2014). Ayrıca, mikotoksinler (küflerin ürettiği toksik maddeler) gıda güvenliğini tehdit etmekte ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Küresel düzeyde gıda ve yemlerin %30-100'ü mikotoksinle kontamine olmaktadır (Pinotti ve ark., 2016). Bu durum, gıda ihracatını engelleyerek iç pazarda sağlık risklerine yol açmaktadır.

2. Mikotoksinler

Mikotoksinler, baklagiller, kabuklu yemişler, tahıl taneleri, baharatlar, kahve, işlenmiş unlar, meyveler, tohumlar ve yemler gibi bitki kaynaklı gıda maddelerinde yaygın olarak bulunmaktadır (Perczak ve ark., 2018). Ayrıca, kontamine yemler yoluyla süt, peynir, yumurta ve et gibi hayvansal ürünlerde de mikotoksin kalıntıları görülebilmektedir (Sforza ve ark., 2006). Mikotoksinler, düşük moleküler ağırlığa (<700 Da) sahip olup çok çeşitli moleküler yapıları vardır ve zorlu koşullarda oldukça kararlıdır, bu nedenle gıdalardan temizlenmeleri oldukça zor olmaktadır (Jard ve ark., 2011). Küfler, 500'ün üzerinde farklı mikotoksin üretebilir ve bu toksinler, sadece belirli küf türleri tarafından üretilir. Küfler birkaç farklı mikotoksin üretebilirken, bazı mikotoksinler de birkaç farklı küf tarafından üretilir (Köppen ve ark. 2010). Mikotoksinlerin bir kısmı misel içinde birikirken, çoğu miselden substrata salgılanmaktadır; bu nedenle küf miselleri uzaklaştırılsa bile mikotoksin tehlikesi devam etmektedir (Liu ve ark., 2020). Mikotoksinlerin en yaygın üreticileri *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* ve *Alternaria* cinslerine ait küflerdir. Bu toksinler, gıda ürünlerinde kurutma, depolama veya hasat sonrası süreçlerde bulunabilir. En yaygın mikotoksinler arasında aflatoksin, okratoksin, fumonisin, deoksinivalenol, patulin ve zearalenon yer almaktadır. İnsanlar mikotoksine, doğrudan kontamine olmuş gıda maddelerinin tüketimi veya dolaylı olarak hayvansal ürünler yoluyla maruz kalabilmektedir (Thielecke ve Nugent, 2018). Mikotoksinler, akut veya kronik toksik etkilere yol açabilmektedir. Akut etkiler hızla belirginleşirken, kronik etkiler uzun vadede düşük dozlarda mikotoksin alımına bağlı olarak geri dönüşü olmayan sağlık sorunlarına yol açabilir. Uzun süreli mikotoksin maruziyeti, kanserojen, mutajenik, teratojenik, immünotoksik, hepatotoksik ve nörotoksik gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir (Assunção ve ark., 2016).

2.1. Aflatoksinler

Aflatoksinler, bağışıklık hücreleri üzerinde toksik etkiler göstermeleri nedeniyle, mikotoksinler arasında en fazla araştırılan türler arasında yer almaktadır. Bu bileşik grubu esas olarak toprakta ve depolanmış tarımsal ürünlerde yaygın olarak bulunan *Aspergillus flavus* ve *A. parasiticus* türleri tarafından oluşturulur. Süt sığırları yemindeki aflatoksin B₁ (AFB₁), sütteki aflatoksin M₁ (AFM₁) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Franco ve ark., 2011). Laktasyon dönemindeki süt hayvanları, AFB₁ ile kontamine yemleri tükettiklerinde, aldıkları toksinin bir kısmını metabolik süreçler sonucunda AFM₁'e dönüştürmektedir. Dönüşen AFM₁ ise süte geçmektedir (Meral ve Boyacıoğlu 1985). Aflatoksinler, ısıya son derece dayanıklı maddeler olup, ancak 300°C'nin üzerindeki ısılarda tümüyle parçalanabilirler (Tuncer, 1987). AFB₁, Kategori I olarak sınıflandırılan insan kanserojenidir (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı [IARC], 2017). IARC, 1993 yılında AFM₁ toksinini insanlar üzerinde muhtemel kanserojen etkileri nedeniyle Grup 2B kategorisinde sınıflandırmıştır (Rastogi, 2004). Bununla birlikte, yüksek düzeyde sitotoksik ve kanserojen etkiler göstermesi nedeniyle AFM₁, Grup 1 kanserojen maddeler arasında yer almaktadır (IARC, 1982). Bu durum, özellikle süt ve süt ürünlerini sıkça tüketen bireyler, özellikle de çocuklar için toksinlerin potansiyel bir tehdit oluşturduğu anlamına gelmektedir. Aflatoksinler en iyi bilinenleri karaciğer kanseri olan bir dizi kanser türünü (karaciğer, meme, akciğer, safra kesesi, özofagus) indükleyebilir (Fishbein ve ark., 2021). İnsanlar çoğunlukla aflaroksin ile kontamine gıdalara günlük ve düşük dozlarda maruz kalırlar. Protein/enerji dengesizliğine bağlı beslenme bozukluğu ile ortaya çıkan Kwashiorkor sendromu ile karaciğer ve böbrek büyümesi, serebral ödem, ensefalopati ve viseral organların zarar görmesiyle karakterize edilen Reye sendromu olan çocukların dokularında aflatoksinlerin tespit edilmesi, bu hastalıklarda aflatoksinlerin de katkısı olabileceği fikrini gündeme getirmiştir (Blunden ve ark., 1991). Çeşitli sağlığa zararlı etkilerinden dolayı Türkiye'de izin verilen limit değer sütlerde (çiğ süt ve ısıtılmış süt) 0.05 µg/kg olarak sınırlandırılmıştır (Türk Gıda Kodeksi, 2008). AFM₁ kontaminasyonu sadece sütlerde değil aynı zamanda peynir, yoğurt, krema ve süt tozu dahil olmak üzere tüm süt ürünlerinde ciddi bir problem olmaya devam etmektedir (Campagnollo ve ark., 2016). Ocak ve Şubat 2005 tarihleri arasında İç Anadolu Bölgesi'ndeki (Konya, Ankara, Sivas, Kayseri, Niğde) marketlerden toplam 129 adet ticari süt ürününün incelendiği çalışmada ortalama AFM₁ değeri 108.17 ng/l tespit edilmiş olup %47.1'inin yasal sınırların üzerinde olduğu belirtilmiştir. Bunun sebebi olarak hayvan yemlerinin AFB₁ içeriğinin yasal sınırların üzerinde olduğu ve süte geçtiği bildirilmiştir (Unusan, 2006). 2011 yılında ise Kayseri'de markette satılan süt ve süt ürünlerinin

%64'ünde AFM₁'e rastlanmış ve %7'sinin yasal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Ertas ve ark., 2011). Türkiye'de 2014-2015 yılları arasında piyasada yaygın olarak satılan devam sütlerindeki AFM₁ miktarını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada incelenen 60 devam sütü örneğinin tamamında AFM₁ saptanmış olup 23 örnekte Türk Gıda Kodeksi yasal limitlerinin çok üzerinde AFM₁ tespit edilmiştir (Tuz ve ark., 2017). Gıda yönetimindeki zorluklar ve devam eden koronavirüs pandemisinin (COVID-19) neden olduğu sosyo-ekonomik zorluklar nedeniyle, AF ile kontamine gıdaların tüketiminde bir artış beklenebilir.

2.2. Zearalenon

Zearalenone (ZEA), bitkilerde, özellikle mısırdaki en yaygın mikotoksinlerden biridir. Belirli *Fusarium* türleri tarafından üretilen, doğada bulunan en güçlü steroid olmayan östrojenlerden biridir. Doğal bir östrojen olması nedeniyle, hayvanlar üzerinde hormonal etkilere yol açabilmektedir (Pitt, 2000). Buna bağlı olarak dişilerde, üreme sisteminin endokrin regülasyonunun bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir. ZEA'nın karaciğer, böbrek ve immün sistem üzerine toksik etki gösterdikleri de ifade edilmiştir (Zinadine ve ark., 2007). ZEA, güçlü östrojenik etkisinin yanı sıra karaciğer lezyonlarına yol açabilmekte ve ilerleyen aşamalarda hepatokarsinomayı tetikleyebilmektedir (Abbes ve ark., 2006). Ancak yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle IARC, yaygın mikotoksinlerden ZEA'yı insanlar için karsinojenik olmayan "Grup 3" kategorisinde sınıflandırmıştır (IARC, 1993). Yanlış depolanmış mısır içeren hayvan yemlerinde yüksek seviyelerde ZEA tespit edilmiştir. Mısır dışında, buğday, arpa, yulaf, sorgum, pirinç ve bezelyeyi de kontamine edebilir (Streit ve ark., 2013). ZEA, 1.3 mg/kg düzeyinde yemle alındığında süt metabolizmasını etkileyebilmektedir. Bu nedenle, çiğ süt, pastörize süt, kondanse süt, süt tozu, yumuşak ve sert peynir gibi süt ürünlerinde de bulunma ihtimali vardır. Ayrıca, bu toksin pastörizasyon, kaynatma, dondurma, soğutma ve pişirme gibi işlemlerle etkisiz hale getirilememektedir (Erol, 2007; Aydın ve ark., 2004).

2.3. Okratoksin

Okratoksin, *Aspergillus* ve *Penicillium* grubu küflerin farklı tür ve suşları tarafından üretilen yaygın bir mikotoksindir. Bu küflerin düşük sıcaklıklarda da okratoksin sentezleyebilmesi, özellikle soğuk iklim bölgelerinde ciddi bir sorun teşkil etmektedir. En çok bilineni ve en toksik olanı Okratoksin A (OTA)'dır (Akpinar, 2015). Isıya dirençli mikotoksindir ve normal pişirme şartlarında kısmen parçalanmaktadır (Müller, 1983). İnsanların okratoksine maruziyeti, ya doğrudan küflerin geliştiği gıdaların tüketilmesiyle ya da bu gıdaları tüketen hayvanlardan elde edilen ürünlerin tüketilmesiyle gerçekleşmektedir (Soyöz ve ark., 2004).

OTA'nın neden olduğu renal lezyonlar, proksimal túbül dejenerasyonunun yanı sıra, renal kortekste interstisyel fibrozis, glomerüllerde miyalinizasyon ve túbüler epitelin atrofiye uğraması gibi etkilerle tanımlanmaktadır (Steyn ve Stander, 1999). Ayrıca, OTA'nın immünoşüpresif, hepatonefrotoksik, teratojenik, apoptoz indükleyici, genotoksik etkiler gösterdiği ve lipid peroksidasyonuna (LPO) yol açtığı bildirilmiştir (Soyöz ve ark., 2004). Bununla birlikte, OTA'nın DNA hasarlarına, protein sentezinin baskılanmasına, glikoneogenez süreçlerine müdahaleye, mitokondride oksidatif fosforilasyonun bozulmasına ve kanın pıhtılaşmasının engellenmesine sebep olarak insan sağlığı üzerinde ciddi riskler oluşturduğu vurgulanmaktadır. OTA, IARC tarafından "Grup IIB" muhtemel kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 1993).

2.4. Patulin

Hem bitkiler hem de hayvanlar için toksik olan patulin (PAT), meyve meyve konserveleri ile ilişkili en iyi bilinen mikotoksindir (Beltran ve ark., 2014). İlk kez 1940 yılında *Penicillium patulum*'dan izole edilmiştir (Perczak ve ark., 2018). PAT, elma, elma suyu ve konsantresi, elma reçeli ve şekerlemesi, armut, kayısı, portakal, şeftali, domates gibi yüksek asit içeriğine sahip meyve, sebze ve bunların ürünlerinde bulunabilmektedir (Hohler, 1998). Ticari olarak meyve sularında patulin toksinine sıklıkla rastlanıldığı çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur ve başlıca ilgi, özellikle çocuklar tarafından fazla tüketilen elma sularında toplanmıştır (Topcu ve ark. 2010). Genellikle PAT, ısıya dirençli bir molekül olduğundan elma suları ve elma suyu konsantrelerinde pastörizasyon ve depolama gibi endüstriyel proseslerle etkisiz hale getirilememektedir (Bonerba ve ark. 2010). PAT, insanlarda ve hayvanlarda immunotoksik, mutajenik, sitotoksik, genotoksik ve kanserojenik etkiler gösterebilmesi nedeniyle önemli bir mikotoksindir. Ağız yoluyla alındığında insanlarda ödem, bağ dokuda iltihaplanma, kan şekerinin yükselmesi ve hipertansiyona neden olabilmektedir. Ayrıca, ülser, kan birikimi, kanamalarla ilişkili lezyonlar, bulantı, kusma ve mide rahatsızlıkları da bu toksine bağlı olarak görülebilmektedir. Böbreklerde tıkanıklık, idrar yollarında dejenerasyon ve idrar miktarında azalma gibi etkiler de ortaya çıkabilir (Spadaro ve ark., 2007). Bununla birlikte IARC, patulinin insanlarda kanserojenliği ile ilgili yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle onu Grup III kategorisinde sınıflandırmıştır. Buna rağmen potansiyel karsinojenik özelliğinden dolayı patulin, halk sağlığı açısından bir tehdit oluşturmakta ve insanlar ve hayvanlar için kansere neden olduğu varsayılmaktadır (Wang ve ark., 2015a).

2.5. Trikotesenler

Fusarium küfleri tarafından üretilen trikotesen grubu mikotoksinler arasında T-2 ve HT-2 toksinler, deoksinivalenol (DON) ve nivalanol en önemlileridir. DON ise gıda ürünlerinde en yaygın olarak karşılaşılan mikotoksinlerden biri olarak öne çıkmaktadır (Froquet ve ark., 2001). Hayvanlar kontamine yemi yedikten sonra yemlerini reddetme ve kusma eğiliminde olduklarından DON'un bir diğer adı vomitoksindir (Wu ve ark., 2013). DON esas olarak mısır, buğday ve arpada bulunmaktadır. Bunun yanında hayvansal ürünlerden et, yumurta ve sütte izole edilmiştir (Liu ve ark., 2016). DON; sitotoksisite, immünotoksisite, nörotoksisite, üreme toksisitesi ve kanserojen, teratojenik ve mutajenik risk dahil olmak üzere hem akut hem de kronik toksik etkilere sahiptir. İnsanlarda ve hayvanlarda akut DON zehirlenmesinin ana semptomları mide rahatsızlığı, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, karın ağrısı ve ishaldir (Ji ve ark., 2015). Tüm dünyada, DON' un mahsülleri kontamine ederek neden olduğu ekonomik kayıplar her yıl milyarlarca dolar aralığındadır (Neme ve Mohammed, 2017). Bundan dolayı Gıda ve Tarım Örgütü ve Dünya Sağlık Örgütü, DON'u doğal olarak oluşan en tehlikeli gıda kirleticilerinden biri olarak tanımlamıştır (Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü [FAO] ve Dünya Sağlık Örgütü [WHO], 1973). DON'un IARC tarafından 'Grup III' sınıflı bir karsinojen olduğu ifade edilmiştir (IARC, 1993).

2.6. Fumonisin

Fumonisinler ilk olarak 1988'de Güney Afrika'da *Fusarium verticillioides* (eski adıyla *F. moniliforme*) suçundan izole edilmişlerdir. Fumonisinlerin altı farklı formu bulunmaktadır ve bunlar arasında en toksik olan tür, Fumonisin B₁ (FB₁) olarak bilinmektedir (Kaya ve Yavuz, 1993). Mısırdaki yaygın olarak bulunur. Bunun yanında diğer tahıllarda ve kuşkonmazda da rapor edilmiştir (Waśkiewicz ve ark., 2013). Bu toksinlerin ısıya karşı dayanıklı olduğu bilinmektedir (Kaya ve Yavuz, 1993). Fumonisinler, yıllar süren araştırmalar sonucunda lökoensefalomalazi olarak bilinen hastalıkla ilişkilendirilerek keşfedilmiştir (Sadler ve ark., 2002). Hindistan'da, yüksek düzeyde fumonisinle kontamine olmuş mısır ve sorgum tüketimi sonucunda, mide gurultusu, karın ağrısı ve ishal gibi belirtilerle kendini gösteren gıda kaynaklı akut hastalık vakaları rapor edilmiştir (World Mycotoxin Survey, 2018). Çin'de fumonisinden kaynaklı özefagus kanserleri rapor edilmiştir (Yoshizawa ve ark., 1994). Fumonisinlerin, folat reseptörlerini engelleyerek folik asit alımını inhibe ettikleri için, fumonisinle kontamine mısır tüketen kırsal bölgelerde neural tüp defekt vakalarının arttığı bildirilmiştir (Marasas ve ark., 2004). Ayrıca, IARC 1993 yılında fumonisinleri "Muhtemel Kanserogen Mikotoksin" olarak tanımlamış ve Grup 2B kategorisinde sınıflandırmıştır (Hussein ve Brasel, 2001).

3. Mikotoksinlerin Eliminasyonu ve Detoksifikasyonu

Mikotoksinlerin toksik ve kanserojenik özellikte olmaları nedeniyle, mikotoksinlerle kontamine olmuş ürünlerin insan ve hayvanlar tarafından tüketilmesi önemli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle, mikotoksin oluşumunun engellenmesi ve/veya mikotoksinlerin ortamdaki uzaklaştırılmasına yönelik "detoksifikasyon" olarak tanımlanan uygulamalar geliştirilmiştir (Yılmaz ve Ozay, 2001). Gıda ve yemlerde bulunan mikotoksin seviyelerinin kontrol altına alınması için iki yöntem bulunmaktadır. Birinci yöntem küf kontaminasyonunu ve gelişimini önlemek, ikinci yöntem ise kontamine ürünlerin detoksifikasyonudur (Elsanhoty ve ark., 2014). Bununla birlikte küf kontaminasyonu ve gelişimini önlemenin gıda ve yemleri mikotoksinlerden korumada etkili yol olduğu görülmektedir. Ancak mikotoksin oluşumunu önlemenin başarısız olduğu durumlarda, kimyasal, fiziksel veya biyolojik detoksifikasyon yöntemleri devreye girmektedir (Ji ve ark., 2016). Fiziksel detoksifikasyonda ayırma, yıkama, öğütme, otoklavlama, radyasyon, ultraviyole ışık ve mikrodalga ile ısıtma gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ancak elde edilen sonuçlar genellikle etkisizdir ve yararlı besin öğelerini de azaltabilmektedir. Fiziksel yöntemlerin büyük bir kısmının nispeten pahalı olması ve ürünlerdeki besin değerlerini azaltabilmesi, hatta tamamen yok edebilmesi, bu yöntemlerin uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır (Kolossova ve Stroka, 2011). Mikotoksinlerle ilgili en büyük zorluklardan biri ise bu toksinlerin ısıya dayanıklı olmaları ve standart gıda işleme yöntemleriyle ortamdaki uzaklaştırılamamalarıdır (Mishra ve Das, 2003). Çeşitli besinlerde bulunan mikotoksin türlerine karşı farklı kimyasal detoksifikasyon uygulamalarının etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu kimyasallar arasında kalsiyum hidroksit, monometilamin, sodyum bisülfid, nemli ve kuru ozon, klor gazı, hidrojen peroksit, askorbik asit, hidroklorik asit, kükürt dioksit gazı, formaldehit, amonyak ve amonyum hidroksit yer almaktadır. Ancak kimyasal detoksifikasyon yöntemlerinin büyük bir kısmı, FAO (Food and Agriculture Organization – Gıda Tarım Örgütü) standartlarını karşılayamamaktadır. Bunun temel nedenleri arasında, bazı bileşiklerin toksik metabolitlerinin işlenmiş gıda ve yemlerde kalıntı olarak birikmesi ve bu işlemlerin besin değerlerini düşürmesi yer almaktadır. Mikotoksinlerle kontamine olmuş gıda maddelerinden toksini uzaklaştırmaya ve etkisiz hale getirmeye yönelik, fiziksel ve kimyasal yöntemlerin insan sağlığına olumsuz etkileri, gıda kalitesi üzerine olumsuz etkiye bulunması ve etkin bir yöntem olarak kullanılamaması nedeniyle, insan sağlığına karşı olumsuz herhangi bir etkisi bulunmayan güvenilir, uygun maliyetli ve başarılı yöntemlerin oluşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Peltonen ve ark., 2000). Son yıllarda gıda ve yem maddelerinde, miko-

toksin oluşumunu engellemek ve mikotoksinlerin detoksifikasyonunda umut verici alternatif olarak çeşitli küf, bakteri ve maya türleri üzerinde durulmaktadır. Ancak tüm mikroorganizmalar arasında laktik asit bakterileri (LAB), mikotoksinlerin biyolojik detoksifikasyonu için listenin başında yer almaktadır (Assaf ve ark., 2019). Biyolojik detoksifikasyon, mikroorganizmanın kendisinin, mikroorganizma enzimlerinin veya mikroorganizma metabolitlerinin mikotoksin parçalaması veya bağlaması için uygulanması olarak tanımlanır (Juodeikiene ve ark., 2011; Nichea ve ark., 2015). Uygun mikroorganizma, enzim ve metabolit kullanma imkânı ile biyolojik detoksifikasyon çok umut verici bir alternatiftir.

4. Mikotoksinlerin Detoksifikasyonunda Laktik Asit Bakterilerinin Kullanımı

LAB, eski zamanlardan beri geleneksel gıda fermentasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve sırasıyla Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından Genellikle Güvenli Olarak Kabul Edilir (GRAS- Generally Recognized as Safe) ve Nitelikli Güvenlik Öngörüsü (QPS- Qualified Presumption of Safety) statüsünü kazanmıştır (Leuschner ve ark., 2011). Ayrıca insan bağırsağında doğal olarak gelişebildikleri, mikotoksinleri uzaklaştırmada oldukça etkili olabildiği için diğer mikroorganizmalara göre tercih edilmektedir (Nichea ve ark., 2015). LAB'nin proteolitik enzimleri, gıda maddelerindeki mikotoksinlerin detoksifikasyon sürecinde önemli rol oynar. Gıda maddelerinde mikotoksin azalmasının bir başka mekanizması ise, mikotoksinler ile asitler, fenolik bileşikler, yağ asitleri, reuterin ve düşük moleküler ağırlıklı biyoaktif peptitler gibi LAB suşları tarafından üretilen metabolitler arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Bu metabolitler mikotoksine bağlanabilir ve toksisitede bir azalmaya yol açabilir (Niderkorn ve ark., 2006). Öte yandan, LAB suşlarının hücre duvarı tarafından mikotoksinlerin adsorpsiyonu, bazı gıdalardan mikotoksinlerin uzaklaştırılmasından sorumlu başka bir mekanizma olarak öne sürülmüştür. Adsorpsiyon; mikrobiyal hücre duvarındaki özel yapı nedeniyle bazı mikotoksinlerin kovalent olmayan bağlarla etkileşime girmesi anlamına gelir (ana etki Van der Waals kuvvetleridir), bu da bağlanmayı kolaylaştırır (Kolosova ve Stroka, 2011). Bu durumu açıkla nitelikte yapılan bir çalışmada gram (+) suşların gram (-) suşlardan daha yüksek AFB₁ bağlama kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (El-Nezami ve ark., 1998). Bu aktivite, LAB suşlarının hücre duvarında bulunan polisakaritler, protein, teikoik asit ve peptidoglikanların varlığı ile bağlantılıdır (Chapot-Chartier ve Kulakauskas, 2014). Ayrıca fermentasyonun olası etkilerinden kaçınmak ve daha yüksek bağlanma oranlarına ulaşmak için ısı veya asit ile öldürülmüş hücreler tercih edilebilmektedir. Çalışmada

kullanılacak bakterilerin ısı işlem veya asit ile öldürülmesi, hücre duvarı bileşenleri arasında bazı reaksiyon ürünlerinin oluşması yoluyla bağlanmayı etkilemektedir. Isıl işlem süresine, tipine ve sıcaklığına bağlı olarak hücre yüzey proteinlerinde denatürasyon veya proteinler ile polisakkaritler arasında maillard reaksiyonu meydana gelmektedir (Assaf ve ark., 2019). Birçok LAB suşunun hücre yüzeyinin, ısı işleminden sonra güçlü hidrofilitikten hidrofobik hale geldiği bildirilmiştir. Dolayısı ile mikotoksin ile bakteri bağlanması daha kalıcı olmaktadır (Piotrowska, 2014). Asit uygulaması, hücre yüzeyindeki polisakaritlerin glikozidik bağlarını veya peptitlerdeki amid bağlarını kırabilir. Çalışmalarda sık kullanılan HCl ve triklorasetik asidin hücrelerde esas hedef bölgeleri teikoik asit ve polisakkaritlerdir. Bu yapıların asit ile uzaklaştırılması bakteri hücre duvarı alt yüzeyini daha fazla bağlanma için uygun hale getirmektedir. Bu nedenle, yukarıda bahsedilen uygulamalar hücre duvarının bütünlüğünü etkiler ve mikotoksinin hücre duvarı polisakkaritlerine ve peptidoglikanlara bağlanmasını da destekler (Haskard ve ark., 2001). Ancak LAB tarafından mikotoksinlerin detoksifikasyon mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

4.1. Laktik Asit Bakterilerinin Aflatoksinler Üzerindeki Detoksifikasyon Etkisi

LAB'nin aflatoksinlerin biyolojik detoksifikasyonu üzerine yapılan çalışmalarda, *L. plantarum* (%31-93), *L. rhamnosus* (%12-95), *L. casei* (%30-98), *L. fermentum* (>75), *L. acidophilus* (%67.9) ve *L. reuteri* (%80) gibi suşların farklı eliminasyon oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (Abdelmotilib ve ark., 2018; Panwar ve ark., 2019; Elsanhoty ve ark., 2014; Hernandez-Mendoza ve ark., 2009). Farklı gıda matrislerinde yapılan çalışmalarda, yer fıstığında *L. rhamnosus*'un AFB₁'i %90, yoğurt bakterilerinin ise %100 oranında bağladığı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2015; Rahaie ve ark., 2012). Benzer şekilde, mısır örneklerinde *L. plantarum*'un AFB₁'i %77 oranında uzaklaştırdığı tespit edilmiştir (Khanafari ve ark., 2007). İnkübasyon süreleri detoksifikasyon kapasitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Çalışmalarda toksin bağlanmasının ilk dakikalarda gerçekleştiği, ancak 72 saat gibi uzun sürelerde bağlanmanın tersinir hale gelebildiği rapor edilmiştir (Çvek ve ark., 2012; El-kest ve ark., 2015; Vosough ve ark., 2014). Depolama süresi ve pH'nın etkisiyle bağlanma oranlarında değişiklik gözlenmiştir; pH 2.5-5.5 aralığında en yüksek bağlanma oranları elde edilirken, pH 8.5'te bağlanmanın azaldığı tespit edilmiştir (Ma ve ark., 2017; Zinedine ve ark., 2005). LAB'nin fizyolojik durumu da detoksifikasyon kapasitesini etkileyebilmektedir. Çalışmalarda ısı veya asit ile inaktive edilmiş hücrelerin, canlı hücrelere göre daha yüksek bağlanma kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir (Abdelmo-

tilib ve ark., 2018; Vosough ve ark., 2014), bazı araştırmalarda ise canlı hücrelerin daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Ben Salah-Abbes ve ark., 2015). LAB-ZEA kompleksinin stabilitesini inceleyen Niderkorn ve ark. (2006), ruminal sıvıda %70, sindirim enzimlerine maruz kaldığında ise %50 stabil olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, probiyotik ve prebiyotiklerin (ör. inülin) simbiyotik kullanımı ile detoksifikasyon kapasitesini artırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ancak inülin ilavesinin bağlanma kapasitesini bazı durumlarda olumsuz etkilediği veya etkisinin depolama süresine bağlı olarak değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir (Sevim, 2016; řanalđı, 2021). Sonuç olarak, LAB'nin aflatoksin detoksifikasyonunda etkili olduğu ve bu etkinliğin tür, suş, ortam ve koşullara göre değişiklik gösterdiği birçok çalışmada ortaya konulmuştur (Abbès ve ark., 2013; İsmail ve ark., 2017; El Khoury ve ark., 2011; Elsanhoty ve ark., 2014).

4.2. Laktik Asit Bakterilerinin Zearalenon Üzerindeki Detoksifikasyon Etkisi

LAB'lerin ZEA konsantrasyonunu etkili şekilde (%23-98) azalttığına dair birçok çalışma bulunmaktadır (Adunphatcharaphon ve ark., 2021; Chlebicz ve şlizewska, 2020; vek ve ark., 2012; El-Nezami ve ark., 2002b; El-Nezami ve ark., 2004; Król ve ark., 2018; Long ve ark., 2012; Mokoena ve ark., 2005; Rogowska ve ark., 2019; Zhao ve ark., 2015; Złoch ve ark., 2020). ZEA detoksifikasyonunun mekanizmasının hem hücre duvarına bağlanma hem de hücre içine absorpsiyon yoluyla gerçekleştiği ve toksik metabolitlere dönüşüm gösterebileceği belirtilmiştir (Złoch ve ark., 2020). Ancak bazı alışmalar, ZEA'nın metabolitlerine ayrılmadığını ve detoksifikasyonun sadece fiziksel bağlanma yoluyla gerçekleştiğini rapor etmiştir (El-Nezami ve ark., 2002b; Rogowska ve ark., 2019). İnkübasyon süresi uzadıca ZEA detoksifikasyon kapasitesinin arttığı, ancak 72 saatten sonra bağlanmanın tersinirliği nedeniyle eliminasyonun azalıdığı ifade edilmiştir (Chlebicz ve şlizewska, 2020; vek ve ark., 2012). Bakterilerin bağlama kapasitelerinin inkübasyon sürelerine göre değişiklik gösterdiği ve bazı türlerin kısa sürede (%90'a kadar) ZEA'yı bağlayabildiği belirtilmiştir (Król ve ark., 2018). Detoksifikasyonun etkili olduğu ortamlar arasında MRS Broth, süt gibi matrislerin rolü de incelenmiş ve ortam türüne bağlı olarak değişen oranlarda eliminasyon gözlemlenmiştir (Zhao ve ark., 2015; Taheur ve ark., 2017). Hücrelerin fizyolojik durumları detoksifikasyon oranını etkilerken, ısı ve asit ile inaktif hale getirilmiş bakterilerin genellikle daha yüksek detoksifikasyon kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir (Adunphatcharaphon ve ark., 2021; Long ve ark., 2012). Isı ile inaktif edilen bakterilerin liyofilizasyon yöntemiyle raf ömrü artırılmış ve 90 gün boyunca oda sıcaklığında %30'dan fazla detoksifikasyon kapasitesini koruduğu gösterilmiştir (Adunphatcharaphon ve ark., 2021). LAB-ZEA

kompleksinin stabilitesi üzerine yapılan çalışmalarda, bu komplekslerin ruminal sıvıda %70, lizozim, safra asitleri ve pepsin gibi sindirim enzimlerine maruz kaldığında %50 stabil olduğu belirlenmiştir (Niderkorn ve ark., 2006). Bakteri konsantrasyonunun artışı ($>10^8$ kob/mL) ile detoksifikasyon kapasitesinin yükseldiği ve en etkili detoksifikasyonun 30-37°C sıcaklık aralığında gerçekleştiği tespit edilmiştir (El-Nezami ve ark., 2002b; Zhao ve ark., 2015). ZEA konsantrasyonunun ise detoksifikasyon oranı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı ifade edilmiştir (Zhao ve ark., 2015).

4.3. Laktik Asit Bakterilerinin Okratoksin Üzerindeki Detoksifikasyon Etkisi

LAB'lerin okratoksinler üzerindeki detoksifikasyon etkisini (%29-94) inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır (Abrunhosa ve ark., 2014; Böhm ve ark., 2000; Fuchs ve ark., 2008; Karlovsky, 1999; Markowiak ve ark., 2019; Mazurkiewicz, 2011; Petrucci ve ark., 2014; Piotrowska ve Żakowska, 2000; Piotrowska ve Żakowska, 2005; Škrinjar ve ark., 1996; Taheur ve ark., 2017; Topcu ve ark., 2010). Piotrowska ve Żakowska (2005), farklı LAB türleri arasında *L. rhamnosus* (%87.5) en yüksek detoksifikasyon oranını gösterirken, *L. casei* (%16.6) en düşük orana sahip olduğunu belirtmiştir. Bartkiene ve ark. (2018), aynı türün farklı suşlarının farklı detoksifikasyon kapasiteleri gösterdiğini; örneğin, *L. plantarum* LUHS135'in %11, VM37'nin ise %44 oranında eliminasyon sağladığını rapor etmiştir. Abrunhosa ve ark. (2014), *P. parvulus*'un OTA'yı daha az toksik olan OT α 'ya dönüştürerek %90 oranında bozduğunu, sadece %1.3'ünün hücre duvarına bağlandığını belirtirken, Luz ve ark. (2018), sadece adsorpsiyon mekanizmasıyla detoksifikasyon gerçekleştiğini bildirmiştir. İnkübasyon süresi uzadıkça detoksifikasyon kapasitesinin arttığını gösteren çalışmalar (Mazurkiewicz, 2011; Piotrowska ve Żakowska, 2000) yanı sıra, Markowiak ve ark. (2019), 6 saate kadar hızlı detoksifikasyon gözlemlendiğini, 12 ve 24. saatlerde artış hızının yavaşladığını belirtmiştir. Bakterilerin fizyolojik durumunu inceleyen çalışmalarda cansız hücrelerin canlı hücrelere göre daha yüksek detoksifikasyon kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir (Mazurkiewicz, 2011). Fuchs ve ark. (2008), farklı pH değerlerinde (5, 6, 7, 8) en yüksek detoksifikasyonun pH 5'te olduğunu, Kapetanakou ve ark. (2012) ise *Lactobacillus* türleri için pH 5'in (%20), *Streptococcus* türleri için pH 4'ün (%10) en etkili olduğunu, pH 3'te ise OTA eliminasyonunun gerçekleşmediğini rapor etmiştir. Mikotoksin konsantrasyonu arttıkça detoksifikasyon kapasitesinin azaldığı (Fuchs ve ark., 2008) veya OTA konsantrasyon farkının detoksifikasyon üzerinde etkisi olmadığı (Abrunhosa ve ark., 2014) rapor edilmiştir. Bakteri konsantrasyonu arttıkça bağlanma hızının yükseldiği ve en

yüksek eliminasyonun 10^9 kob/ml yoğunlukta gerçekleştiği tespit edilmiştir (Abrunhosa ve ark., 2014; Fuchs ve ark., 2008). İnkübasyon sıcaklıklarına dair çalışmalarda ise en yüksek detoksifikasyon hızının 37°C 'de, ardından 30°C ve 22°C 'de gerçekleştiği bildirilmiştir (Abrunhosa ve ark., 2014; Petruzzi ve ark., 2014). Ayrıca, mikroorganizmaların birlikte kullanımının OTA detoksifikasyon kapasitesini artırdığı belirtilmiştir (Kapetanakou ve ark., 2012; Markowiak ve ark., 2019; Piotrowska ve Żakowska, 2000).

4.4. Laktik Asit Bakterilerinin Patulin Üzerindeki Detoksifikasyon Etkisi

LAB'lerin PAT detoksifikasyonunda %21-98 oranında etkili olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (Assaf ve ark., 2019; Coelho ve ark., 2008; Florianowicz, 2001; Fuchs ve ark., 2008; Hawar ve ark., 2013; Karlovsky ve ark., 1999; Oskay, 2012; Topcu ve ark., 2010; Wang ve ark., 2015b; Zoghi ve ark., 2017). Ayrıca, detoksifikasyon sırasında elma suyu kalitesinde olumsuz bir etkinin olmadığı bildirilmiştir (Hatab ve ark., 2012a). PAT'ın detoksifikasyonunun, hücre duvarı bileşenlerine bağlanma yoluyla gerçekleştiği belirtilmiştir (Guo ve ark., 2012; Hatab ve ark., 2012a; Wang ve ark., 2015b). Bununla birlikte, Hawar ve ark. (2013) *L. plantarum* CFS'sinin 4 saatlik inkübasyondan sonra PAT'ın %80'ini E- ve Z-askladiol'e dönüştürdüğünü rapor etmiştir. Depolama süresi uzadıkça PAT konsantrasyonunun azaldığı (Assaf ve ark., 2019; Zoghi ve ark., 2017), inkübasyon süresi arttıkça ise eliminasyon kapasitesinin arttığı gözlemlenmiştir (Oskay, 2012; Topcu ve ark., 2010; Hatab ve ark., 2012b). Bakteri fizyolojisinin PAT detoksifikasyonu üzerindeki etkisi incelendiğinde, canlı hücrelerin enzim salgılama yoluyla PAT'ı metabolik olarak dönüştürdüğü, bundan dolayı cansız hücrelerden daha fazla adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir (Fuchs ve ark., 2018; Oskay, 2012; Wang ve ark., 2015a). Ancak, bazı çalışmalarda hücrelerin canlı ya da cansız olmasının detoksifikasyon kapasitesine etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (Hatab ve ark., 2012b; Topcu ve ark., 2010). pH'nın etkisine dair çalışmalarda, genel olarak asitliğin artmasıyla PAT eliminasyonunun da arttığı görülmüştür (Oskay, 2012). Fuchs ve ark. (2008), pH 5'te en yüksek bağlanmayı gözlemlerken, Topcu ve ark. (2010) pH 4'te en iyi sonuçları elde etmiştir. Benzer şekilde, Hatab ve ark. (2012b) de en yüksek eliminasyon oranlarını pH 4'te bildirmiştir. PAT konsantrasyonu arttıkça uzaklaştırma oranlarının düştüğü belirtilirken, bakteri konsantrasyonu $\geq 10^8$ kob/ml olduğunda detoksifikasyonun en yüksek seviyede gerçekleştiği gözlemlenmiştir (Fuchs ve ark., 2008; Hawar ve ark., 2013). Ancak Zoghi ve ark. (2017), 10^{10} kob/ml ile 10^8 kob/ml bakteri konsantrasyonlarını karşılaştırarak, en iyi eliminasyonun 10^8 kob/ml seviyesinde gerçekleştiğini bildirmiştir. İnkübasyon sıcaklığı ile ilgili bir çalışmada (4, 25, 30, 37

°C), en yüksek PAT uzaklaştırma oranı 30 °C’de elde edilmiştir (Hatab ve ark., 2012a).

4.5. Laktik Asit Bakterilerinin Trikotesenler Üzerindeki Detoksifikasyon Etkisi

LAB’lerin trikotesenleri %34-83 oranında detoksifiye ettiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Chlebicz ve Ślizewska, 2020; Dalié ve ark., 2010; Franco ve ark., 2011; Juodeikiene ve ark., 2018; Oliveira ve ark., 2015; Zou ve ark., 2012). Zou ve ark. (2012) ve El-Nezami ve ark. (2002a), trikotesenlerin detoksifikasyonu sonucunda sıvı ortamda herhangi bir metabolite rastlanmadığını, bu nedenle eliminasyonun bağlanma yoluyla gerçekleştiğini belirtmiştir. İnkübasyon süresinin etkisinin incelendiği bir çalışmada, bağlanmanın genellikle hızlı gerçekleştiği ve toksinin LAB tarafından 24 saat içinde tamamen bağlandığı, daha uzun sürelerde ise bağlanma oranında bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Zou ve ark., 2012). Franco ve ark. (2011), LAB’lerin trikotesen detoksifikasyonunda canlı, pastörize ve sterilize edilmiş hücrelerle yapılan bir çalışmada, sterilize edilmiş hücrelerin en etkili sonucu verdiğini tespit etmiştir. Ancak, Niderkorn ve ark. (2006) ölü ve canlı hücrelerin detoksifikasyon kapasitelerinin farklı olduğunu ve pH’nın (4, 6, 7.4, 7.8) detoksifikasyona etkisinin bulunmadığını rapor etmiştir. El-Nezami ve ark. (2002a), LAB yoğunluğunun 10⁹ kob/ml’den fazla olduğu durumlarda trikotesen detoksifikasyonunun daha etkili olduğunu bildirmiştir. Franco ve ark. (2011) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, bakterilerin tek kültürler halinde kullanıldığında birlikte kullanıma göre daha yüksek bağlama oranları gösterdiği belirlenmiştir.

4.6. Laktik Asit Bakterilerinin Fumonisinler Üzerindeki Detoksifikasyon Etkisi

Farklı LAB suşlarının fumonisin eliminasyon kapasitelerini karşılaştıran Niderkorn ve ark. (2006), FB₁’in en etkili şekilde *Leu. mesenteroides* (%82), *P. pentosaceus* (%79), *L. plantarum* (%74) ve *L. rhamnosus* (%74) tarafından uzaklaştırıldığını tespit etmiştir. FB₂’nin ise *L. lactis* tarafından tamamen (%100) çıkarıldığı, ayrıca *L. mesenteroides*, *S. thermophilus*, *P. pentosaceus*, *L. casei*, *L. helveticus*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum* ve *L. rhamnosus* tarafından %90’dan fazla uzaklaştırıldığı bildirilmiştir. HPLC kromatogramlarında toksin bozunma ürünleri tespit edilmediği için detoksifikasyonun hücre duvarına bağlanma yoluyla gerçekleştiği belirtilmiştir (Niderkorn ve ark., 2006). Canlı olmayan bakterilerin (ısı ile muamele görmüş) canlı bakterilere göre daha fazla detoksifikasyon kapasitesine sahip olduğu da kaydedilmiştir. Farklı pH değerlerindeki detoksifikas-

yonda ise pH 4'te en yüksek oran tespit edilirken, pH 7.8'de detoksifikasyon oranının %0'a düştüğü bulunmuştur. Detoksifikasyon oranlarındaki farklılıkların nedenleri arasında bakteri popülasyonu, toksin konsantrasyonu, suş özellikleri, inkübasyon koşulları, fizyolojik durum, asiditeye bağlı bakteri yaşayabilirliği ve bakteriler arası etkileşimler gibi faktörler gösterilmektedir (Yücel, 2019).

Sonuç

Büyük kentlerde olmasa da, evlerde besinlerin ekonomik değeri dikkate alınarak küflenmiş, bayatlamış veya bozulmaya yüz tutmuş yiyeceklerin değerlendirilmesi, eski zamanlardan beri sıkça karşılaşılan bir davranış biçimidir. Genellikle bu tür yiyeceklerin son değerlendirme yöntemi hayvanlara yem olarak verilmesidir. Benzer yaklaşımlar, ekonomik değeri yüksek ancak zararlı içerikleri nedeniyle piyasaya sunulmaması gereken ürünlerin bertaraf edilmesinde de yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak, gerek bu yollarla gerekse üretim, depolama ve tüketim süreçlerinde gıdalarda oluşabilecek mikotoksinlere karşı hem üreticinin hem de tüketicinin bilinçlendirilmesi, resmi kontrol ve yaptırım mekanizmalarının etkili bir şekilde işletilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, bu zararlı maddelerin önlenmesinde kullanılacak, toksik olmayan, etkili ve doğal ya da sentetik katkı maddelerinin geliştirilmesi de kaçınılmaz bir ihtiyaçtır. LAB uygulaması yakın zamanda gıda maddelerindeki mikotoksinleri ortadan kaldırmak ve/veya parçalamak için etkin biyolojik detoksifikasyon stratejisi olarak önerilmiştir. LAB suşları, raf ömrünü uzatarak ve mikotoksin üretimini önleyerek gıda maddeleriyle ilişkili ekonomik kayıpları azaltabilir. Süt ürünlerindeki mikotoksinleri uzaklaştırmak için kullanılan engel stratejisinde olduğu gibi, ortak kültür olarak gıda maddelerine uygulanabilir. Ancak mikotoksinleri tamamen ortadan kaldırmak için detoksifikasyonla ilgili daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Abbes, S., Ouanes, Z., Ben Salah-Abbes, J., Houas, Z., Oueslati, R., Bacha, H., Othman, O. : The Protective Effect of Hydrated Sodium Calcium Aluminosilicate Against Haematological, Biochemical and Pathological Changes Induced by Zearalenone in Mice, *Toxicon.*, 47(5), 567, (2006)
- Abbès, S., Salah-Abbès, J. B., Sharafi, H., Jebali, R., Noghabi, K. A. and Oueslati, R. (2013). Ability of *Lactobacillus rhamnosus* GAF01 to remove AFM1 in vitro and to counteract AFM1 immunotoxicity in vivo. *Journal of Immunotoxicology*, 10(3), 279-286.
- Abdelmotilib, N. M., Hamad, G. M., Elderea, H. B., Salem, E. G. and El Sohaimy, S. A. (2018). Aflatoxin M1 reduction in milk by a novel combination of probiotic bacterial and yeast strains. *European journal of nutrition & food safety*, 83-99.
- Abrunhosa, L., Inês, A., Rodrigues, A. I., Guimarães, A., Pereira, V. L., Parpot, P., ... and Venâncio, A. (2014). Biodegradation of ochratoxin A by *Pediococcus parvulus* isolated from Douro wines. *International journal of food microbiology*, 188, 45-52.
- Adunphatcharaphon, S., Petchkongkaew, A. and Visessanguan, W. (2021). In Vitro Mechanism Assessment of Zearalenone Removal by Plant-Derived *Lactobacillus plantarum* BCC 47723. *Toxins*, 13(4), 286.
- Akpınar Ş, 2015: Gıdalar, yemler ve mikotoksinler. <http://www.ordutarim.gov.tr/subeler/kontrol/aflatoksin/toksinler>. Erişim Tarihi: 24.12.2015.
- Assaf, C. E. H., De Clercq, N., Van Poucke, C., Vlaemynck, G., Van Coillie, E., and Van Pamel, E. (2019). Effects of ascorbic acid on patulin in aqueous solution and in cloudy apple juice. *Mycotoxin research*, 35(4), 341-351.
- Assunção, R., Silva, M. J., and Alvito, P. (2016). Challenges in risk assessment of multiple mycotoxins in food. *World Mycotoxin Journal*, 9(5), 791-811.
- Aydın, R., Özsan, E. ve Alptekin, Y. (2004): Hayvan Yemlerinde Mikotoksinlerin Önemi ve Kontrolü. IV. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi Isparta.
- Bartkiene, E., Zavistanaviciute, P., Lele, V., Ruzauskas, M., Bartkevics, V., Bernatoniene, J., Santini, A. (2018). *Lactobacillus plantarum* LUHS135 and *paracasei* LUHS244 as functional starter cultures for the food fermentation industry: Characterisation, mycotoxin-reducing properties, optimisation of biomass growth and sustainable encapsulation by using dairy by-products. *LWT Food Science and Technology*, 93, 649–658.
- Beltran E, Ibanez M, Sancho VJ, Hernández F. Determination of patulin in apple and derived products by UHPLC-MS/MS. Study of matrix effects with atmospheric pressure ionisation sources. *Food Chem* 2014;142:400-7. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.07.069

- Ben Salah-Abbes, J., Abbes, S., Jebali, R., Haoús, Z. and Oueslati, R. (2015). Potential preventive role of lactic acid bacteria against Aflatoxin M1 immunotoxicity and genotoxicity in mice. *Journal of Immunotoxicology*, 12(2), 107-114.
- Blunden, G., Roch O.G., Rogers D.J., Coker RD, Bradburn N. Mycotoxins in food. *MedLabSci*, 1991, 34:417-422.
- Bonerba, E., Ceci, E., Conte, R., Tantillo, G. (2010), Survey of the presence of patulin in fruitjuices, *Food Additives and Contaminants: Part B*, 3(2): 114–119.
- Böhm, J., Grajewski, J., Asperger, H., Cecon, B., Rabus, B. and Razzazi, E. (2000). Study on biodegradation of some A-and B-trichothecenes and ochratoxin A by use of probiotic microorganisms. *Mycotoxin research*, 16(1), 70-74.
- Campagnollo, F.B., Ganey, K.C., Khaneghah, A.M., Portela, J.B., Cruz, A.G., Granato, D., Corassin, C.H., Oliveira, C.A., Sant'Ana A.S. The occurrence and effect of unit operations for dairy products processing on the fate of Aflatoxin M1: A review. *Food Control*. 2016;68: 310-329.
- Chapot-Chartier, M. P. and Kulakauskas, S. (2014). Cell wall structure and function in lactic acid bacteria. *Microbial cell factories*, 13(1), 1-23.
- Chen, Y., Kong, Q., Chi, C., Shan, S. and Guan, B. (2015). Biotransformation of aflatoxin B1 and aflatoxin G1 in peanut meal by anaerobic solid fermentation of *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. *International journal of food microbiology*, 211, 1-5.
- Cheong, E. Y. L., Sandhu, A., Jayabalan, J., Kieu Le, T. T., Nhiep, N. T., My Ho, H. T., Turner, M. S. (2014). Isolation of lactic acid bacteria with antifungal activity against the common cheese spoilage mould *Penicillium commune* and their potential as biopreservatives in cheese. *Food Control*, 46, 91–97.
- Chlebicz, A. and Śliżewska, K. (2020). In vitro detoxification of aflatoxin B 1, deoxynivalenol, fumonisins, T-2 toxin and zearalenone by probiotic bacteria from genus *Lactobacillus* and *Saccharomyces cerevisiae* yeast. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 12(1), 289-301.
- Coelho, A., Celli, M., Sataque Ono, E., Hoffmann, F., Pagnocca, F., Garcia, S., ... and Hirooka, E. (2008). Patulin biodegradation using *Pichia ohmeri* and *Saccharomyces cerevisiae*. *World Mycotoxin Journal*, 1(3), 325-331.
- Čvek, D., Markov, K., Frece, J., Friganović, M., Duraković, L. and Delaš, F. (2012). Adhesion of zearalenone to the surface of lactic acid bacteria cells. *Hrvatski časopis za prehrambenu tehnologiju, biotehnologiju i nutricionizam*, 7(Special Issue-7th), 49-52.
- Dalić, D. K. D., Deschamps, A. M. and Richard-Forget, F. (2010). Lactic acid bacteria–Potential for control of mould growth and mycotoxins: A review. *Food control*, 21(4), 370-380.

- El Khoury, A., Atoui, A. and Yaghi, J. (2011). Analysis of aflatoxin M1 in milk and yogurt and AFM1 reduction by lactic acid bacteria used in Lebanese industry. *Food Control*, 22(10), 1695-1699.
- El-kest, M. M., El-Hariri, M., Khafaga, N. I. and Refai, M. K. (2015). Studies on contamination of dairy products by aflatoxin M1 and its control by probiotics. *J Glob Biosci*, 4(1), 1294-312.
- El-Nezami, H. S., Chrevatidis, A., Auriola, S., Salminen, S. and Mykkänen, H. (2002a). Removal of common *Fusarium* toxins in vitro by strains of *Lactobacillus* and *Propionibacterium*. *Food Additives and Contaminants*, 19(7), 680-686.
- El-Nezami, H., Kankaanpää, P., Salminen, S. and Ahokas, J. (1998). Ability of dairy strains of lactic acid bacteria to bind a common food carcinogen, aflatoxin B1. *Food and chemical toxicology*, 36(4), 321-326.
- El-Nezami, H., Polychronaki, N., Lee, Y. K., Haskard, C., Juvonen, R., Salminen, S. and Mykkänen, H. (2004). Chemical moieties and interactions involved in the binding of zearalenone to the surface of *Lactobacillus rhamnosus* strains GG. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(14), 4577-4581.
- El-Nezami, H., Polychronaki, N., Salminen, S. and Mykkänen, H. (2002b). Binding rather than metabolism may explain the interaction of two food-grade *Lactobacillus* strains with Zearalenone and Its Derivative α -Zearalenol. *Applied and environmental microbiology*, 68(7), 3545-3549.
- Elsanhoty RM, Salam SA, Ramadan MF, Badr FH. Detoxification of Aflatoxin M1 in yoghurt using probiotics and lactic acid bacteria. *Food Control*. 2014;43: 129-34.
- Erol, İ. (2007). Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Bölüm; Mikotoksinler(7)
- Ertas, N., Gonulalan, Z., Yildirim, Y., and Karadal, F. (2011). A survey of concentration of aflatoxin M1 in dairy products marketed in Turkey. *Food Control*, 22(12), 1956-1959.
- Fishbein, A.; Hammock, B.D.; Serhan, C.N.; Panigrahy, D. (2021). Carcinogenesis Failure of Resolution of Inflammation? *Pharmacol. Ther.*, 218, 107670.
- Florjanowicz, T. (2001). Antifungal activity of some microorganisms against *Penicillium expansum*. *European Food Research and Technology*, 212(3), 282-286.
- Franco, T.S.; Garcia, S.; Hirooka, E.Y.; Ono, Y.S.; Dos Santos, J.S. Lactic acid bacteria in the inhibition of *Fusarium graminearum* and deoxynivalenol detoxification. *J. Appl. Microbiol.* 2011, 111, 739–748.
- Froquet, R., Sibiril, Y., and Massin-Parent, D. (2001). Trichothecene toxicity on human megakaryocyte progenitors (CFU-MK). *Human & Experimental Toxicology*, 20, 84–89.

- Fuchs, S., Sontag, G., Stidl, R., Ehrlich, V., Kundi, M. and Knasmüller, S. (2008). De-toxification of patulin and ochratoxin A, two abundant mycotoxins, by lactic acid bacteria. *Food and chemical toxicology*, 46(4), 1398-1407.
- Gupta, R. and Srivastava, S. (2014). Antifungal effect of antimicrobial peptides (AMPs LR14) derived from *Lactobacillus plantarum* strain LR/14 and their applications in prevention of grain spoilage. *Food Microbiology*, 42: 1-7.
- Haskard, C. A., El-Nezami, H. S., Kankaanpää, P. E., Salminen, S. and Ahokas, J. T. (2001). Surface binding of aflatoxin B1 by lactic acid bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 67(7), 3086-3091.
- Hatab, S., Yue, T. and Mohamad, O. (2012a). Removal of patulin from apple juice using inactivated lactic acid bacteria. *Journal of applied microbiology*, 112(5), 892-899.
- Hatab, S., Yue, T. and Mohamad, O. (2012b). Reduction of patulin in aqueous solution by lactic acid bacteria. *Journal of food science*, 77(4), M238-M241.
- Hawar, S., Vevers, W., Karieb, S., Ali, B. K., Billington, R., and Beal, J. (2013). Biotransformation of patulin to hydroascladiol by *Lactobacillus plantarum*. *Food Control*, 34(2), 502-508.
- Hernandez-Mendoza, A., Guzman-de-Peña, D. and Garcia, H. S. (2009). Key role of teichoic acids on aflatoxin B1 binding by probiotic bacteria. *Journal of applied microbiology*, 107(2), 395-403.
- Hohler D, (1998). Ochratoxin A in food and feed occurrence, legislation and mode of action. *Ernährungswissenschaft*, 37, 2-12.
- Hussein, H. S., and Brasel, J. M. (2001). Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*, 167, 101–134.
- IARC. (2017). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (Accessed 01 October 2017).
- IARC. Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations 1982.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Toxins derived from *Fusarium moniliforme*: fumonisins B1 and B2 and fusarin C. *IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 1993, 56:445-462.
- Ismail, A., Levin, R. E., Riaz, M., Akhtar, S., Gong, Y. Y. and de Oliveira, C. A. (2017). Effect of different microbial concentrations on binding of aflatoxin M1 and stability testing. *Food Control*, 73, 492-496.
- Jard, G.; Liboz, T.; Mathieu, F.; Guyonvarc'h, A.; Lebrihi, A. Review of mycotoxin reduction in food and feed: From prevention in the field to detoxification by adsorption or transformation. *Food Addit. Contam.* 2011, 28, 1590–1609.

- Ji, C., Fan, Y. and Zhao, L. (2016). Review on biological degradation of mycotoxins. *Animal Nutrition*, 2(3), 127-133.
- Ji, C., Li, L., Li, X., and Liu, S. (2015). Research progress of biodegradation 515 of vomit toxin. *Feed industry*, 36(10), 1-5.
- Juodeikiene, G., Bartkiene, E., Cernauskas, D., Cizeikiene, D., Zadeike, D., Lele, V. and Bartkevics, V. (2018). Antifungal activity of lactic acid bacteria and their application for *Fusarium* mycotoxin reduction in malting wheat grains. *Lwt*, 89, 307-314.
- Juodeikiene, G.; Salomskiene, J.; Eidukonyte, D.; Vidmantienė, D.; Narbutaite, V.; Vaciulyte-Funk, L. The impact of novel fermented products containing extruded wheat material on the quality of wheat bread. *Food Technol. Biotechnol.* 2011, 49, 502–510.
- Kapetanakou, A. E., Kollias, J. N., Drosinos, E. H. and Skandamis, P. N. (2012). Inhibition of *A. carbonarius* growth and reduction of ochratoxin A by bacteria and yeast composites of technological importance in culture media and beverages. *International journal of food microbiology*, 152(3), 91-99.
- Karlovsky, P. (1999). Biological detoxification of fungal toxins and its use in plant breeding, feed and food production. *Natural toxins*, 7(1), 1-23.
- Kaya S, ve Yavuz H, (1993): Yem ve yem hammaddelerinde bulunan olumsuzluk faktörleri ve hayvanlara yönelik etkileri, organik nitelikli olumsuzluk faktörleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 40 (4), 586-614.
- Khanafari, A., Soudi, H., & Miraboulfathi, M. (2007). Biocontrol of *Aspergillus flavus* and aflatoxin B1 production in corn. *Journal of Environmental Health Science & Engineering*, 4(3), 163-168.
- Kolosova, A. and Stroka, J. (2011). Substances for reduction of the contamination of feed by mycotoxins: A review. *World Mycotoxin Journal*, 4(3), 225-256.
- Köppen, R., Koch, M., Siegel, D., Merkel, S., Maul, R., Nehls, I. (2010). Determination of mycotoxins in foods: current state of analytical methods and limitations, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 86:1595–1612.
- Król, A., Pomastowski, P., Rafińska, K., Railean-Plugaru, V., Walczak, J. and Buszewski, B. (2018). Microbiology neutralization of zearalenone using *Lactococcus lactis* and *Bifidobacterium* sp. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410(3), 943-952.
- Leuschner, R. G. K., Robinson, T. P., Hugas, M., Cocconcelli, P. S., Richard-Forget, F., Kleine, G., von Wright, A. (2011). Qualified presumption of safety (QPS): A generic risk assessment approach for biological agents notified to the European Food Safety Authority (EFSA). *Trends in Food Science & Technology*, 21(9), 425–435.

- Liu, Y., Galani Yamdeu, J. H., Gong, Y. Y., and Orfila, C. (2020). A review of postharvest approaches to reduce fungal and mycotoxin contamination of foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(4), 1521-1560.
- Liu, Z., Hua, Y., Xu, X., Chen, W., Zhao, C., Liang, J., Ding, Y., and Luo, J. (2016). Isotope Dilution-Ultra High Performance Liquid Chromatography-Linear Ion Trap Tandem Mass Spectrometry for Analysis of Vomitotoxin and Its Derivatives and Metabolites in Grains and Products. *Analitical Chemistry*, 44(11), 1728-1734.
- Long, M., Li, P., Zhang, W., Li, X., Zhang, Y., Wang, Z. and Liu, G. (2012). Removal of zearalenone by strains of *Lactobacillus* sp. isolated from rumen in vitro. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11(14), 2417-2422
- Luz, C., Ferrer, J., Mañes, J., and Meca, G. (2018). Toxicity reduction of ochratoxin A by lactic acid bacteria. *Food and chemical toxicology*, 112, 60-66.
- Ma, Z. X., Amaro, F. X., Romero, J. J., Pereira, O. G., Jeong, K. C., and Adesogan, A. T. (2017). The capacity of silage inoculant bacteria to bind aflatoxin B1 in vitro and in artificially contaminated corn silage. *Journal of dairy science*, 100(9), 7198-7210.
- Marasas, W. F., Riley, R. T., Hendricks, K. A., Stevens, V. L., Sadler, T. W., Gelineau-van Waes, J., ... and Merrill Jr, A. H. (2004). Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *The Journal of nutrition*, 134(4), 711-716.
- Markowiak, P., Śliżewska, K., Nowak, A., Chlebicz, A., Żbikowski, A., Pawłowski, K. and Szeleszczuk, P. (2019). Probiotic microorganisms detoxify ochratoxin A in both a chicken liver cell line and chickens. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(9), 4309-4318.
- Mazurkiewicz, J. (2011). Degradation of ochratoxin A by *Lactobacillus acidophilus* K1. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities*, 14(2).
- Meral G, Boyacioglu D (1985). Türkiye’de Aflatoksin Çalışmaları. *E.Ü. Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 3: 26-29
- Mishra, H. N. and Das, C. (2003). A review on biological control and metabolism of aflatoxin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(3), 245-64.
- Mokoena, M. P., Chelule, P. K. and Gqaleni, N. (2005). Reduction of fumonisin B1 and zearalenone by lactic acid bacteria in fermented maize meal. *Journal of Food Protection*, 68(10), 2095-2099.
- Müller, H.M. (1983). A survey of methods of decontaminating mycotoxins. Part II chemical methods and reactions with componenets of feed stuffs. *Übersicht Tierernach*, 11:7-37.

- Neme, K. and Mohammed, A. (2017). Mycotoxin occurrence in grains and the role of post harvest management as a mitigation strategies. A review. *Food Control*, 78, 412-425.
- Nichea, M.; Palacios, S.; Chiacchiera, S.; Sulyok, M.; Krska, R.; Chulze, S.; Ramirez, M. Presence of multiple mycotoxins and other fungal metabolites in native grasses from a wet land ecosystem in Argentina intended for grazing cattle. *Toxins* 2015, 7, 3309–3329.
- Niderkorn, V., Boudra, H. and Morgavi, D. P. (2006). Binding of *Fusarium* mycotoxins by fermentative bacteria in vitro. *Journal of Applied Microbiology*, 101(4), 849-856.
- Oatley, J. T., Rarick, M. D., Ji, G. E. and Linz, J. E. (2000). Binding of aflatoxin B1 to bifidobacteria in vitro. *Journal of food protection*, 63(8), 1133-1136.
- Oliveira, P. M., Brosnan, B., Furey, A., Coffey, A., Zannini, E. and Arendt, E. K. (2015). Lactic acid bacteria bioprotection applied to the malting process. Part I: Strain characterization and identification of antifungal compounds. *Food Control*, 51, 433-443.
- Oskay, N. (2012). Meyve Sularında Patulin Oluşumunun Araştırılması ve Patulinin Laktik Asit Bakterileri ile Detoksifikasyonu. (Yüksek Lisans Tezi). Ulusal Tez Merkezi. (Tez No: 320889)
- Panwar, R., Kumar, N., Kashyap, V., Ram, C. and Kapila, R. (2019). Aflatoxin M 1 detoxification ability of probiotic *Lactobacilli* of Indian origin in in vitro digestion model. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11(2), 460-469.
- Peltonen, K. D., El-Nezami, H. S., Salminen, S. J. and Ahokas, J. T. (2000). Binding of aflatoxin B1 by probiotic bacteria. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(13), 1942-1945.
- Perczak, A., Golinski, P., Bryla, M., & Waskiewicz, A. (2018). The efficiency of lactic acid bacteria against pathogenic fungi and mycotoxins. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, 69(1), 32–45.
- Petruzzi, L., Bevilacqua, A., Baiano, A., Beneduce, L., Corbo, M. R. and Sinigaglia, M. (2014). Study of *Saccharomyces cerevisiae* W13 as a functional starter for the removal of ochratoxin A. *Food Control*, 35(1), 373-377.
- Pinotti, L., Ottoboni, M., Giromini, C., Dell’Orto, V., & Cheli, F. (2016). Mycotoxin contamination in the EU feed supply chain: A focus on cereal byproducts. *Toxins*, 8(2), 45.
- Piotrowska, M. (2014). The adsorption of ochratoxin A by *Lactobacillus* species. *Toxins*, 6(9), 2826-2839.
- Piotrowska, M. and Żakowska, Z. (2000). The biodegradation of ochratoxin A in food products by lactic acid bacteria and baker's yeast. In *Progress in biotechnology* (Vol. 17, pp. 307-310). Elsevier.

- Piotrowska, M. and Zakowska, Z. (2005). The elimination of ochratoxin A by lactic acid bacteria strains. *Polish Journal of Microbiology*, 54(4), 279-286.
- Pitt J. (2000) Toxigenic fungi: which are important? *Medical mycology*; 38(sup1):17-22.
- Rahaie, S., Emam-Djomeh, Z., Razavi, S. H. and Mazaheri, M. (2012). Evaluation of aflatoxin decontaminating by two strains of *Saccharomyces cerevisiae* and *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pistachio nuts. *International journal of food science & technology*, 47(8), 1647-1653.
- Rastogi S, Dwivedi PD, Khanna SK, Das M. Detection of aflatoxin M1 contamination in milk and infant milk products from Indian markets by ELISA. *Food Control*. 2004;15(4):287-90.
- Rogowska, A., Pomastowski, P., Walczak, J., Railean-Plugaru, V., Rudnicka, J. and Buszewski, B. (2019). Investigation of zearalenone adsorption and biotransformation by microorganisms cultured under cellular stress conditions. *Toxins*, 11(8), 463.
- Sadler, T.W., Merrill, A.H., Stevens, V.L., Sullards, M.C., Wang P. Prevention of Fumonisin B1-induced Neural Tube Defects by Folic Acid. *Teratology*, 66, 169, (2002)
- Sevim, S. (2016). Probiyotik Bakteriler Ve İnülinin Aflatoksin M1 Detoksifikasyonu Üzerine Etkisi. (Yüksek lisans tezi). Ulusal Tez Merkezi. (Tez No: 435824).
- Sforza, S.; Dall'Asta, C.; Marchelli, R. Recent advances in mycotoxin determination in food and feed by hyphenated chromatographic techniques/mass spectrometry. *Mass Spectrom. Rev.* 2006, 25, 54–76.
- Škrinjar, M., Rašić, J. L. and Stojičić, V. (1996). Lowering of ochratoxin A level in milk by yoghurt bacteria and bifidobacteria. *Folia microbiologica*, 41(1), 26-28.
- Soyöz, M., Özçelik, N., Kılınç, İ., and Altuntaş, İ. (2004). The effects of ochratoxin A on lipid peroxidation and antioxidant enzymes: a protective role of melatonin. *Cell Biology and Toxicology*, 20, 213–219.
- Spadaro, D., Ciavarella, A., Frati, S., Garibaldi, A., Gullino, M., L. (2007), Incidence and level of patulin contamination in pure and mixed apple juices marketed in Italy, *Food Control* 18:1098–1102.
- Steyn, P. ve Stander, M. (1999). Mycotoxins with special reference to the carcinogenic mycotoxins: aflatoxins, ochratoxins and fumonisins. *General and Applied Toxicology* (s. 2145-2176). United Kingdom: Macmillan Reference Ltd.
- Streit, E.; Naehrer, K.; Rodrigues, I.; Schatzmayr, G. Mycotoxin Occurrence in Feed and Feed Raw Materials Worldwide -Long Term Analysis with Special Focus on Europe and Asia. *J. Sci. Food Agric.* 2013, 93, 2892–2899. [CrossRef]

- Şanal, K. (2021). Probiyotik Bakterilerin Farklı Süt Türlerinde Aflatoksin M1 Detoksifikasyon Kapasitelerinin Belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Ulusal Tez Merkezi. (Tez No:681227).
- Taheur, F. B., Fedhila, K., Chaieb, K., Kouidhi, B., Bakhrouf, A. and Abrunhosa, L. (2017). Adsorption of aflatoxin B1, zearalenone and ochratoxin A by microorganisms isolated from Kefir grains. *International journal of food microbiology*, 251, 1-7.
- The Food and Agriculture Organization and World Health Organization. (1973). 3rd Joint FAO/WHO Conference on Food Additive and Contaminants, agenda item.
- Thielecke, F., Nugent, A., 2018. Contaminants in grain—a major risk for whole grain safety? *Nutrients*. 10 (9), 1213.
- Topal, G.G. (2017). Piyasadaki Farklı Yoğurt Türlerinin Aflatoksin M1 Düzeylerinin Belirlenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Ulusal Tez Merkezi. (Tez No: 468869).
- Topcu, A., Bulat, T., Wishah, R. ve Boyacı, I. H. (2010). Detoxification of aflatoxin B1 and patulin by *Enterococcus faecium* strains. *International journal of food microbiology*, 139(3), 202-205.
- Tuncer N (1987). Ankara ve Çevresinde Üretilen Yumurta Örneklerinde Aflatoksin Rezidülerinin araştırılması. *Etlik Vet. Mikrobiyoloji Dergisi*, 6:1
- Turbic, A., Ahokas, J. T. and Haskard, C. A. (2002). Selective in vitro binding of dietary mutagens, individually or in combination, by lactic acid bacteria. *Food Additives & Contaminants*, 19(2), 144-152.
- Tuz MK, Asan A, Ökten S. Devam sütlerinde aflatoksin M1 varlığının elisa yöntemiyle tespit edilmesi. *Trakya University Journal of Natural Sciences*. 2017;18(1): 55-58.
- Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği (2008). T.C. Resmi Gazete (26879, 17 Mayıs 2008)
- Unusan, N. (2006). Occurrence of aflatoxin M1 in UHT milk in Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 44(11), 1897-1900.
- Van Egmond, H. P., Svensson, U. K. and Fremy, J. M. (1997). Mycotoxins [in milk and milk products].
- Vosough, P. R., Sani, A. M., Mehraban, M. and Karazhyan, R. (2014). In vitro effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on reduction of aflatoxin B1. *Nutrition & food science*.
- Wang, L., Wang, Z., Yuan, Y., Cai, R., Niu, C. and Yue, T. (2015b). Identification of key factors involved in the biosorption of patulin by inactivated lactic acid bacteria (LAB) cells. *PloS one*, 10(11), e0143431.
- Wang, L., Yue, T., Yuan, Y., Wang, Z., Ye, M. and Cai, R. (2015a). A new insight into the adsorption mechanism of patulin by the heat-inactive lactic acid bacteria cells. *Food Control*, 50, 104-110.

- Waśkiewicz, A., Stępień, L., Wilman, K., & Kachlicki, P. (2013). Diversity of pea-associated *F. proliferatum* and *F. verticillioides* populations revealed by FUM1 sequence analysis and fumonisin biosynthesis. *Toxins*, 5(3), 488-503.
- Wochner, K. F., Moreira, M. C., Kalschne, D. L., Colla, E. and Drunkler, D. A. (2019). Detoxification of Aflatoxin B1 and M1 by *Lactobacillus acidophilus* and prebiotics in whole cow's milk. *Journal of Food Safety*, 39(5), e12670.
- World Mycotoxin Survey. The Global Threat. January to September 2018:1-5.
- Wu, W., Bates, M. A., Bursian, S. J., Flannery, B., Zhou, H.-R., Link, J. E., Zhang, H., & Pestka, J. J. (2013). Peptide YY3-36 and 5-hydroxytryptamine mediate emesis induction by trichothecene deoxynivalenol (vomitoxin). *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 133(1), 186-195.
- Yılmaz, A. ve Ozay, G. (2001). Gıda ve yemlerde mikotoksinlerindetoksifikasyonu. *Gıda Dergisi*, 7, 80-84.
- Yoshizawa, T., Yamashita, A. and Luo, Y. (1994). Fumonisin occurrence in corn from high-and low-risk areas for human esophageal cancer in China. *Applied and environmental microbiology*, 60(5), 1626-1629.
- Yücel, M. (2019). Aflatoksin M1'in (AFM1) laktik asit bakterileri tarafından bağlanması [Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/253305>
- Yüksel, N. ve Albayrak, Ç. B. Süt Ortamında *Lactobacillus plantarum* NRRLB 4496'nın Aflatoksin M1 (AFM1) Bağlama Potansiyeli. *ÇOMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 8(1), 99-106.
- Zhao, L., Jin, H., Lan, J., Zhang, R., Ren, H., Zhang, X. and Yu, G. (2015). Detoxification of zearalenone by three strains of *Lactobacillus plantarum* from fermented food in vitro. *Food Control*, 54, 158-164.
- Zinedine, A., Faïd, M. and Benlemlih, M. (2005). In vitro reduction of aflatoxin B1 by strains of lactic acid bacteria isolated from Moroccan sourdough bread. *Int J Agric Biol*, 7(1), 67-70.
- Złoch, M., Rogowska, A., Pomastowski, P., Railean-Plugaru, V., Walczak-Skierska, J., Rudnicka, J. and Buszewski, B. (2020). Use of *Lactobacillus paracasei* strain for zearalenone binding and metabolization. *Toxicon*, 181, 9-18.
- Zoghi, A., Khosravi-Darani, K., Sohrabvandi, S., Attar, H. and Alavi, S. A. (2017). Effect of probiotics on patulin removal from synbiotic apple juice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(8), 2601-2609.
- Zou, Z. Y., He, Z. F., Li, H. J., Han, P. F., Meng, X., Zhang, Y., ... and Tang, J. (2012). In vitro removal of deoxynivalenol and T-2 toxin by lactic acid bacteria. *Food Science and Biotechnology*, 21(6), 1677-1683.



BÖLÜM 8

Bağırsak Mikrobiyotasının Stres ve Depresyon ile İlişkisi

Esin Kıray¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kırşehir, ORCID
İD: 0000-0002-6908-5909

1. Giriş

Mikrobiyota, insan vücudunda belirli ortamlarda kolonize olan yararlı ve zararlı tüm mikroorganizma topluluğunun verilen bir terimdir. Mikrobiyotada bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoalar gibi canlıların yaşadığı konakçıda yararlı ya da patojenik etki oluşturan mikroorganizmalar bulunmaktadır. Bu mikroorganizma çeşitliliğinin oluşması tesadüf olmayıp içeriğini etkileyen pek çok faktöre bağlıdır. Belirli bir ortamda bulunan tüm mikroorganizmaların genlerinin toplamı mikrobiyom olarak ifade edilmektedir (Rinninella ve ark., 2019). İnsanlarda bulunan mikroorganizma sayısının hücre sayısının on katı olduğu, mikroorganizmaların toplam ağırlığının 1-2 kg olduğu tahmin edilmektedir (Dinan ve ark., 2017; Latalova ve ark., 2017). Gastrointestinal (GI) sistemin farklı bölümlerindeki pH koşullarının değişmesi, oksijen konsantrasyonunun farklı olması, besin içeriğinin değişmesi ve bağırsak peristaltizmindeki farklılıklar nedeni ile farklı ve spesifik mikroorganizmalar tarafından kolonize olmaktadır (Rinninella ve ark., 2019; Parker ve ark., 2018). Cinsiyet, hormonal yapı, metabolizma hızı, çevresel faktörler, genetik ve ırk farklılıkları gibi bireysel farklılıklarda mikrobiyotada kolonize olan mikroorganizmaların içeriğini değiştirmektedir. Mikrobiyal topluluğu oluşturan mikroorganizmaların içeriğindeki değişiklikler, sayısının ve kalitesinin azalması konakta ciddi sağlık sonuçlarına yol açabilmektedir (Bures ve ark., 2010). Son yıllarda nörolojik ve psikiyatrik hastalıklardaki bağırsak mikrobiyotasının rolü üzerine bilimsel bir ilgi artmaktadır (Góralczyk-Bińkowska ve ark., 2022).

2. Bağırsak Mikrobiyotasının Konak Üzerindeki Yararlı Etkileri

Mikroorganizmalar vücut homeostazını korumak adına vücutta farklı görevler üstlenmektedir. Makroorganizma içerisinde bağırsak mikrobiyotasının konakçı sağlığı üzerinde pek çok yararlı etkisi bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası öncelikle uygun pH aralığını sağlayarak bağırsak peristaltizmi ve düzenli bir bağırsak hareketi ritmi sağlamaktadır. Mikroorganizmaların salgıladıkları sindirim enzimleri sayesinde karmaşık besinleri daha basit organik bileşiklere dönüştürerek yalnızca besinlerin sindirilmesine katkı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda sindirilen besinlerin emilimine de katılır (Kho ve ark., 2018).

Ayrıca, B ve K vitaminlerinin sentezlenmesini sağlaması, demir, kalsiyum ve magnezyum gibi birçok minarelin bağırsakta emilimini artırması, kalp-damar hastalıkları, astım, alerjik ve bağırsak sorunlarının engellenmesinde destekleyici bir role sahiptir. Bağırsak bariyerini oluşturarak patojenik bakterilerin penetrasyonunu engelleme yeteneği olan bağırsak mikrobiyotasının (Vancamelbek ve ark., 2017) bağırsaklık sisteminin aktivitesini ve işleyişini önemli ölçüde etkilediği

immünomodulator olarak da görev yaptığı bilinmektedir. Son yıllarda ülseratif kolit ve kolorektal kanser gibi kronik hastalıklardan korunma ve önlenmesinde aktif olarak kullanılan yararlı mikroorganizmaların rolü daha da önem kazanmaktadır. Yine serotonin gibi hormonların bağırsak florasından uyarılarak üretilmesinin anksiyete ve stres gibi mental problemlerin oluşumunu engellemede rol oynamaktadır (Claus ve ark., 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığı üzerindeki yararlı etkilerine bakılacak olursa, bağırsak florasının miktarı ve bileşimindeki tüm bozuklukların (bağırsak disbiyozu) bağırsak peristaltizminin bozulması, sindirim ve emilim bozuklukları, vitamin üretimi veya metabolizmasında bozukluklar ve yağların sindiriminde zorluklar gibi çok sayıda anormalliğe yol açtığına şüphe yoktur ve aynı zamanda bağırsak bariyerinin tahrip olması ve bağışıklık sisteminin aşırı uyarılması da söz konusudur (Singh ve ark., 2021).

İnsanların yaşamları boyunca yaklaşık %15-20'sinin bir dönem depresif veya anksiyete bozukluğu gibi sinirsel ve ruhsal rahatsızlıklar geçirdiği bilinmektedir (Somers ve ark., 2006). Psikiyatrik problemlerinin başında anksiyete ve depresyon hastalık yükünün ilk nedenleri arasında olup bu durumun oluşmasında bağırsak mikrobiyotasının rolü tartışılmazdır. Bağırsak florasının nörobiyoloji ve davranış üzerindeki etkisi ile mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenini adı verilen konular üzerine araştırmalar artmaktadır. Bu bağlamda hem beslenme çeşitliliğinin hem de bağırsak mikrobiyotasının ruhsal davranış ve nörolojik süreçler üzerindeki etkisini kanıtlayan pek çok çalışma bulunmaktadır (Baxter ve ark., 2014).

3. Bağırsak Mikrobiyotasını Etkileyen Faktörler

3.1. Doğum şekli

Uzun bir süre boyunca, "steril rahim dogmasına" göre insan fetüsünün doğum yapana kadar steril olduğu ve mikropların doğumdan sonra insan gastro intestinal sistemi kolonize etmeye başladığı varsayıldı, ancak yapılan çalışmalar bebek mikrobiyota kolonizasyonunun rahim içinde başladığını göstermektedir. Bebeğin *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* ve *Staphylococcus epidermidis* tarafından kolonize edilmesi, kan dolaşımı ve plasenta yoluyla annenin bağırsağından taşınmasıyla ilişkili olabilir (Borre ve ark., 2014).

Yeni doğanların bağırsak mikrobiyotasının oluşmasını etkileyen kritik ilk faktör doğum şeklinin nasıl olduğudur. Son yıllarda, tıbbi olarak önerilmemesine rağmen, dünya çapında görülen sezaryen sayısında bir artış görülmektedir. Özellikle bazı ülkelerde sezaryen ile doğum şekli %50'sinden fazlasını oluşturmakta-

dır (Shaterian ve ark., 2021). Çalışmalar, vajinal yolla doğan bebeklerdeki bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin annenin vajinal mikrobiyotasına benzer görünüşünü göstermiştir: *Lactobacillus* baskındır, ardından *Senathia* spp. ve *Prevotella* spp. gelir, bunların çoğu anaerobik bakterilerdir. Sezeryan yol ile doğan bebeklerin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve dengesizliğinin daha az olduğu görülmektedir. Sezeryan ile doğum sırasında annenin vajinal mikroflorası ile karşılaşma fırsatının olmaması nedeniyle, hastane ortamı ve annenin cildi ilk temaslarını oluşturmaktadır. Bu nedenle hastane ortamında bulunan patojen mikroorganizmalar (*Enterococcus*, *Enterobacter* ve *Klebsiella*) bebeklerin bağırsaklarında bulunmuştur (Shao ve ark., 2019). Normal doğum ile doğan bebeklerin bağırsak floralarında bol miktarda bulunan *Bifidobacteria*, *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* türlerinin sezeryan ile doğan bebeklerde sayısının daha az olduğu görülmektedir. Yine vajinal yol ile doğan bebeklere kıyasla daha yüksek miktarda *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia* spp. ve *Clostridium difficile* bulunmuştur (Linehan ve ark., 2022). *C. difficile*'nin yüksek bolluğunun disbiyozise ve obezite geliştirme riskini artırabileceği belirtilmelidir. Bu nedenle, gastrointestinal mikrofloranın kolonizasyonu, yaşamın ilerleyen dönemlerinde metabolizmanın, bağışıklık sistemi fonksiyonunun ve beyin uygun şekilde gelişmesi nedeniyle bebeğin sağlığı ve gelişimi için önemli olduğu görülmektedir. İlginç bir şekilde, beslenme yöntemi bebeğin gastrointestinal mikroflorasında belirli bakteri türlerinin gelişimini de etkileyebilir, örneğin *Bifidobacterium longum*, anne sütündeki oligosakkaritleri kullanarak *E. coli* ve *Clostridium perfringens* ile rekabet eder (Yu ve ark., 2013). Bu nedenle, bebeğin bağırsak mikroflorasının optimum kolonizasyonunu oluşturabilmek için bebeğin ilk aylardaki diyetinde probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik takviyesi alması hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Martín ve ark., 2022). Stresin bağırsak mikroflorası ve dolayısı ile vajinal mikroflora üzerindeki olumsuz etkinliğinin bilinmesinin, strese maruz kalan hamile kadınların vajinal mikrofloralarındaki değişikliklerin bebeğin sinir sistemi gelişimini ve bağırsak florasını olumsuz etkileyebilir düşüncesinin olması bu konudaki daha çok araştırma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

3.1. Probiyotikler

Probiyotik mikroorganizmalar üzerine yapılan araştırmaların sayısı arttıkça zihinsel ve nörolojik bozukluklar gibi depresyon, anksiyete, otizm, şizofreni veya bipolar bozukluklardan korunma ve tedavide probiyotiklerin önemi gün geçmekte artmaktadır (Alli ve ark., 2022).

Bağırsak mikrobiyotasında probiyotik mikroorganizmaların insan sağlığı üzerinde pek çok yararlı etkileri bulunmaktadır. Özellikle bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi, patojen mikroorganizmalar ile rekabet, bağırsak inflamasyonunu azaltmak, zararlı bakteriyel enzimlerin inhibisyonunu sağlamak, mutajenik, kanserojen, be genotoksik bileşiklerin bağlanması engellemek, bağırsak bariyer bütünlüğünün desteklenmesini gibi pek çok etkisi bulunmaktadır (Kıray ve ark., 2015). Bu alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde Huang ve ark.'nın meta-analizine göre depresyonu olan kişilerde probiyotik almak semptomlarını önemli ölçüde hafiflettiği bildirilmiştir (Huang ve ark., 2016). Messaoudi ve ark. tarafından yapılan çalışmada sağlıklı gönüllülerden oluşan bir grubu içeren bir çalışmada, *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175 içeren probiyotiklerin 30 gün boyunca alınmasının, plasebo alan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında depresyon ve anksiyete semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir (Messaoudi ve ark., 2011). Başka bir analizde, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis* lactis, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *L. lactis* ve *L. helveticus* gibi belirli suşların stres seviyelerini azalttığını ve depresyon semptomlarını hafiflettiğini ortaya koymuştur (Liu ve ark., 219). Dahası, probiyotik almanın olumlu etkileri ASD'li çocuklarda da gözlemlenmiştir. Critchfield ve ark., otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda probiyotik takviyesinin iltihabı azaltabileceğini ve davranış bozukluklarını hafifletebileceğini göstermiştir (Critchfield ve ark., 211). İnsan modelinde şizofren hastalarında probiyotiklerin etkilerine ilişkin sınırlı araştırma bulunmaktadır. Ghaderi ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, şizofrenli hastalarda *Lactobacillus reuteri*, *L. fermentum*, *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9) gibi probiyotik suşlarla birlikte 12 hafta boyunca D vitamini verilmesinin, genel ve toplam pozitif ve negatif sendrom ölçeği skorunda yararlı etkilere yol açtığı belirtilmiştir (Ghaderi ve ark., 2019).

3.2. Stres

Yapılan araştırmalar stres ile bağırsak mikrobiyotasının miktarı ve bileşimindeki değişiklikler arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Stresin insanlar üzerinde probiyotik karakter gösteren *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. türlerinin sayısında ciddi bir seviyede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, strese maruz kalan farelerde *Lactobacillus* spp. sayısı azalırken *Clostridium* spp. cinsi bakteri sayısının arttığı bildirilmiştir (Galley ve ark., 2014).

Son yıllarda gastroenteroloji ve psikoloji alanında mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin rolünün keşfedilmesi en önemli gelişmelerden biri olarak kabul

edilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin; kişinin sosyal davranış, hafıza, ruh hali, biliş ve beyin gelişiminin de içinde bulunduğu pek çok psikolojik gelişim süreçlerinin düzenlenmesine katkıda bulunduğu doğrulanmıştır. Özellikle probiyotik ve prebiyotik alımı gibi doğru beslenme stratejileri ile bağırsak mikrobiyotanın düzenlenmesi sağlığı etkileyen stres ve depresyon gibi psikolojik durumların önlenmesi açısından alternatif bir yöntem olarak görülmektedir (Güçlü ve Aygan, 2023).

Probiyotikler sınıfında olan “psikobiyotikler”, psikiyatrik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan potansiyel bir grup tanımlanmaktadır. Psikobiyotikler terimi, 2013 yılında psikiyatrik hastalığı olan hastalar tarafından yeterli miktarda tüketildiklerinde sağlık üzerinde yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır. Psikobiyotikler, nöral eksitatör-inhibitör denge, ruh halinin, bilişsel işlevlerin, öğrenmenin ve hafıza kontrolünde önemli rol oynayan serotonin, glutamat ve pek çok nörotransmitterleri ve proteinleri düzenleyebildiği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2019). Yapılan hayvan çalışmalarında *Lactobacillus plantarum* PS128’in uygulanmasının, farelerin kaygı ve depresyon benzeri davranışlarını, iltihaplanma ve kortikosteron seviyelerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık dopamin ve serotonin seviyelerinin kontrol farelerine göre artış gösterdiği görülmüştür (Liu ve ark., 2016). Bir başka çalışmada ise *Lactobacillus helveticus* NS8 suşunun anksiyete, depresyon ve bilişsel işlev bozukluğunu azalttığı bildirilmiştir (Liang ve ark., 2015). Yine farklı çalışmalarda *B. longum* 1714 ve *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) suşlarının stres, anksiyete kaygı davranışlarını ve depresyonu azalttığı bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2019; Bercik ve ark., 2010).

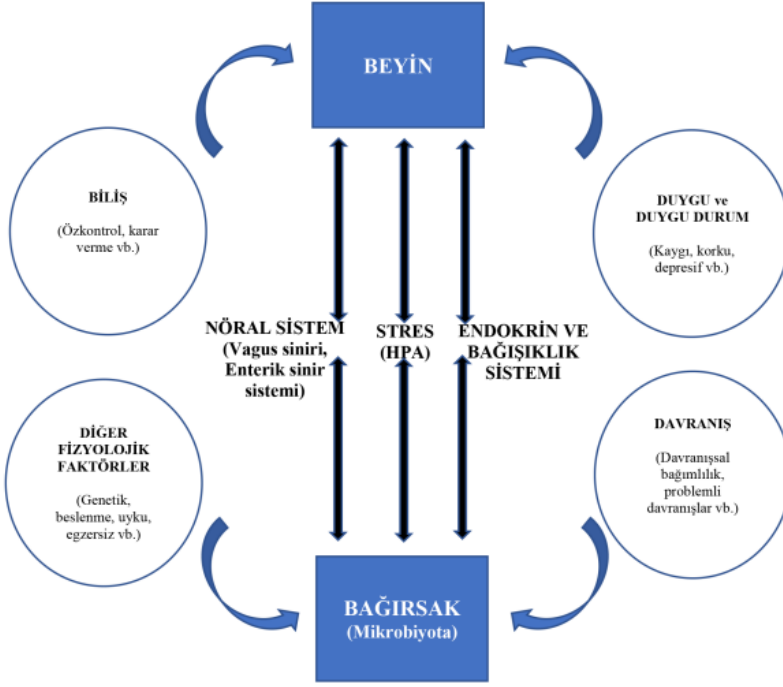
Stres uyaranların uzun süreli etkilerinin neden olduğu psikolojik hastalıklarda hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin işlev bozukluğu büyük öneme sahiptir. Bu, kortikotropin salgılatıcı hormon olarak da bilinen kortikotropin salgılatıcı faktörü veya kortikoliberin salınımındaki artışla ilişkilidir. Stres altında kortikotropin salgılatıcı faktörü ile birlikte salgılanan arginin vazopressin sinerjik olarak çalışır. Kortikotropin salgılatıcı hormon, vücudun stres uyaranlarına verdiği yanıta hayati bir rol oynar ve adrenokortikotropik hormon ve kortizol salgılanmasını artırmada rol oynar (Allen ve ark., 2021).

3.3. Diyet

Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve sayısını etkileyen ve aynı zamanda immün sistemin aktif olarak çalışmasında çeşitli reaksiyonları barındıran temel faktörlerdendir diyet. Aynı zamanda sağlıklı bir beyin yapısının oluşması ve işlevini korumak için de olmazsa olmazdır (Gubert ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotası metabolizma ürünü olan kısa zincirli yağ asitlerinin miktarı tüketilen besin içeriklerine bağlı olarak değişmektedir. Farklı beslenme türlerinin kıyaslandığı çalışmalarda Akdeniz diyetinin kontrol koşullarına kıyasla depresyon belirtilerini azalttığı ve ruh halini olumlu yönde değiştirdiği gösterilirken bu sonuçların aksine vejeteryan diyetlerde tartışmalar sürmektedir (Jain ve ark., 2022). Analiz edilen çalışmalar arasında, sonuçların %44'ü vejeteryen ve vegan diyetlerin depresyon riskinin daha yüksek olmasıyla bağlantısını ortaya koydu. Karşılaştırıldığında, kayıtların %28'i bu diyetlerin majör depresif bozukluk üzerindeki avantajlarını gösterdi ve çalışmaların %28'i vejeteryen ve vegan diyetler ile depresyon arasında bir ilişki olmadığını belirtti. Sonuç olarak vejeteryen ve vegan diyetlerin depresyon üzerindeki etkisine dair kanıtlar kesin olmamakla birlikte bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Vücutta yağ metabolizmasının modüle edilmesinde yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyet olan ketojenik diyet üzerine yapılan çalışmalarda, ketojenik diyetin alzheimer hastalarında yüksek kan keton seviyesinin açıklanması yoluyla bilişsel işlevleri ve hafızayı iyileştiren olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, dışkı mikrobiyotasında Firmicutes ve Bacteroidetes oranlarının obez ve zayıf insanlarda farklılık gösterdiği hipotezi de vardır (Ley ve ark., 2006).

4. Bağırsak Mikrobiyotası ile Sinir Sistemi Arasındaki Yollar



Şekil 1. Beyin ve bağırsak arasındaki bağlantı

Şekil 1’de gösterildiği gibi, bağırsak ile beyin arasındaki çift yönlü olan bağlantı nöral, endokrin, ve immünolojik yollara dayanmaktadır.

4.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Eksen

Beyin-bağırsak eksenini birkaç düzeyde kontrol edilir ve birincil düzenleyici sinir ve endokrin (birincil rolü HPA eksenini olan) ve bağışıklık yoludur. HPA ekseninin bağışıklık düzenlemesi öncelikle sitokin salgılanmasının modifikasyonu yoluyla gerçekleşir. Buna karşılık, sinir düzenlemesi esas olarak vagus siniri ve enterik sinir sistemi (ESS) dahil olmak üzere otonom sinir sistemindeki uyarıların iletilmesi yoluyla gerçekleşir. Vücutta pek çok görevi olan ESS sadece sindirim sistemindeki kasların, mukozanın ve damarların doğrudan düzenlenmesinden değil, aynı zamanda aktivitesinden de sorumlu bir sistemdir (Breit ve ark., 2018). ESS’de çok sayıda iletilici ve sitokin aracılığıyla bağırsakla ilişkili lenfoid doku ve mukozayla ilişkili lenfoid dokunun sistemik humoral savunma sistemiyle yakın

temas halinde kalır (Bellinger ve ark., 2013). Yine aynı şekilde, bağırsak mikrobiyotasında bulunan canlılar birçok farklı nörotransmitterin sentezi ve salgılanması yoluyla hem bağırsakla ilişkili lenfoid doku hem de ESS'ye sinyaller iletmektedir. Beyin-bağırsak iletişimi arasındaki bu hormonal düzenlenmenin olabilmesi için, öncelikle stres tepkisinin seyrini düzenleyen HPA eksenini aracılığıyla gerçekleşir (Allen ve ark., 2021).

Herhangi bir stres durumunda bağırsak bariyerlerinde meydana gelen farklılaşmalar ile kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve vazopressin (AVP) salınımının artması HPA'yı aktive ederek çeşitli sitokinlerin (interlökin-1 ve interlökin-6) seviyelerini arttırmaktadır. Bu arada anti inflamatuvar sitokin rolü olan interlökin-10 seviyelerinin çeşitli psikobiyotikler tarafından artırılması ile HPA aktivitesi baskılanmaktadır. Sonuç olarak stres oluşumu üzerinde etkili olan çeşitli faktörlerin baskılanması, bağırsak bariyer fonksiyonları iyileştirilmektedir (de Zwart ve ark., 2019)

4.2. Nöroendokrin Yollar

Kortizol, bağırsak-beyin eksenini düzenleyen vücudun strese verdiği tepkiyi düzenleyen, endokrin mekanizmalarda önemli bir rol oynayan bir hormondur. HPA ekseninde görevli olan sitokinlerin salgılanmasını düzenleyerek bağışıklık sisteminin hücrelerini etkilemenin yanında bağırsak mikroflarında bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların işleyişini de düzenleme de önemli görevleri vardır (Foster ve ark., 2021). Diğer yandan, bağırsak bakterilerinin γ -aminobütirik asit (GABA) (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.), asetilkolin (*Lactobacillus* spp.), serotonin (*Escherichia* spp., *Candida* spp., *Enterococcus* spp.), dopamin (*Bacillus* spp.) veya noradrenalin (*Bacillus* spp., *Saccharomyces* spp.) gibi çok sayıda madde ürettiği gerçeğine dikkat edilmelidir. Bu maddeler bağırsak mikrobiyotasının iletişim merkezini oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda beyinin işleyişini etkileyen sistemik ve periferik sinir sisteminde de etkili rol oynar (Dinan ve ark., 2014).

4.3. Triptofan Metabolizması

Bağırsak mikrobiyotasının beyin işleyiş merkezinde nasıl etkili bir rol oynadığının diğer kanıtı mutluluk hormonu" olarak bilinen serotonin sentezidir. Bağırsaklardaki mikroorganizmalar tarafından üretilen serotonin tüm vücutta üretilen serotonin miktarının %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Merkezi sinir sisteminde görülen serotonin eksikliği, depresif ruh halinin önde gelen nedenlerinden biri olup depresyon, üzüntü, ilgisizlik ve kaygı gibi faktörleri içerir. Bu nedenle, seçici serotonin geri alım inhibitörleri grubunda bulunan bazı ilaçlar, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Donoso ve ark.,

2022). Gastrointestinal sistemde, serotoninin %95'i mukozanın enterokromatofilik hücreleri, bağırsak mikrobiyotasının bir parçası olan mikroorganizmalar ve bağırsağın submukoza ve kas katmanlarındaki sinir pleksuslarının nöronları tarafından üretilir (Terry ve ark., 2017). Serotoninin gastro intestinal sistem hastalıkları üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalar, değişmiş serotonin metabolizmasının bu hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Başka bir deyişle, iltihaplı bağırsak hastalıklarında, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında ve ayrıca apandisitlerde serum serotonin konsantrasyonunda artış gözlemlenmiştir (Ghia ve ark., 2009). Çalışmalar ayrıca bağırsak bakterisi *Bifidobacterium infantis*'in triptofanın seviyesini ve metabolizmasını etkilediğini ve böylece vücuttaki seviyesini artırdığını göstermiştir (Cryan ve ark., 2012). Bir başka çalışmada *Bifidobacterium infantis*'in oral yoldan tüketilmesinin, sıçanların plazmasında bulunan serotonin öncüsü triptofan seviyelerinde artış görüldüğü gözlemlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar B. *Infantis* suşunun antidepresan olma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus* genusuna ait türlerin serotonin üretme yetenekleri yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (Dinan ve ark.2013).

4.4. Bakteriye Metabolitler

Bakteriyel metabolitlerden olan kısa zincirli yağ asitlerinin insan vücudunda çeşitli rolleri bulunmaktadır. Örneğin, özellikle gastrointestinal sistemde çeşitli bağırsak enfeksiyonlarına sebep olan *E. coli*, *Campylobacter* spp. gibi patojenik bakterilerin tutunma bölgelerinde rekabet eden saprofit bakterilerin gelişimlerini ve büyümelerini uyarıcı etki oluştururlar. (Banasiewicz ve ark., 2020). Enfeksiyonların sebep olduğu doku bütünlüğünün bozulması durumunda yaraların iyileşmesini hızlandırır ve bağırsak epitelini destekler, epitelindeki mukus salgısının daha fazla üretilmesini sağlayarak belirli bir denge oluşmasını ve bağırsak pH'ını korur, böylece gastrointestinal sistemde bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluklara karşı korunmada rol oynar (Kuczy 'nska ve ark., 2011). Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri bağırsak epitelindeki inflamatuvar medyatörlerin aktivitesini inhibe etmesi ile, antiinflamatuvar etki göstermektedir (Li ve ark., 2018). Asetat gibi çeşitli mikroplar kısa zincirli yağ asitlerine yol açar. Buna karşılık, bazı kısa zincirli yağ asitleri ağırlıklı olarak sadece birkaç bakteri türü tarafından sentezlenir, örneğin propiyonat *Akkermansia muciniphila* tarafından üretilir ve bütirat *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *E. hallii* ve *Ruminococcus bromii* tarafından üretilir (Doifode ve ark., 2021).

Yapılan araştırmalarda kısa zincirli yağ asitleri üreten mikroorganizmaların yokluğu durumunda pek çok sinir sistemi hastalıklarının oluştuğu görölmektedir. Bakteriyel mikrobiyotadan yoksun aksenik fareler üzerinde yapılan çalışmada, mikrogliyal hücre gelişiminde ciddi bozukluklar sergilendiği ve buna karşılık, mikrobiyal bileşiminin güçlendirildiği ve güçlü bir mikrobiyal içeriğe sahip farelerde ise mikrogliyal hücrelerin işlevinde önemli bir iyileşme göröldüğü gözlemlenmiştir Abdel-Haq ve ark., 2019; Tang ve ark., 2021).

5. Sonuç

Günümüzün en büyük problemlerinden biri olan stres, depresyon ve duygu durum değişiklikleri gibi mutsuzluğu sebep olan psikolojik değişiklikler bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmektedir. İnsan sağlığı üzerinde yararlı etkileri bilinen probiyotiklerin bir çeşidi olan psikobiyotikler hakkında da çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Psikobiyotikler bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ile kaygı bozukluğunu azaltarak dopamin ve serotonin salınımını artırmasından dolayı kişilerin duygu durum değişiklikleri üzerinde etkin rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle düzenli psikobiyotik kullanımının oluşabilecek psikolojik rahatsızlıkların önlenmesi, mental sağlığın ve duygu durumunun iyileştilmesinde kullanılan yan etkileri fazla olan mevcut farmakolojik tedavilere alternatif olabilecek doğal bir bileşik olacağına inanılmaktadır.

6. Kaynaklar

- Abdel-Haq, R.; Schlachetzki, J.C.M.; Glass, C.K.; Mazmanian, S.K. Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis. *J. Exp. Med.* 2019, 216, 41–59.
- Allen, M.J.; Sharma, S. Physiology, Adrenocorticotropic Hormone (ACTH). In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, CA, USA, 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031>.
- Alli, S.R.; Gorbovsckaya, I.; Liu, J.C.W.; Kolla, N.J.; Brown, L.; Müller, D.J. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: A systematic review of clinical trials and observational studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4494.
- Baxter AJ, Vos T, Scott KM, Ferrari AJ, Whiteford HA. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med* 2014;44(11):2363– 74.
- Banasiewicz, T.; Domagalska, D.; Borycka-Kiciak, K.; Rydzewska, G. Determination of butyric acid dosage based on clinical and experimental studies—A literature review. *Prz. Gastroenterol.* 2020, 15, 119–125
- Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, Collins SM, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxietylike behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010;139(6), 2102–2112.
- Bear T.L K, Dalziel J. E, Coad J.,Roy N.C, Butts C. A, Gopal P.K. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety *Adv Nutr.* 2020, 1;11(4):890-907. doi: 10.1093/advances/nmaa016.
- Bellinger, D.L.; Nance, D.M.; Lorton, D. Innervation of the immune system. In *The Wiley- Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology*, 1st ed.; Kusnecow, A.W., Anisman, H., Eds.; John Wiley & Sons Ltd: New York, NY, USA, 2013; 24–49.
- Bures, J.; Cyrany, J.; Kohoutova, D.; Förstl, M.; Rejchrt, S.; Kvetina, J.; Vorisek, V.; Kopacova, M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2010, 16, 2978–2990.
- Borre, Y.E.; O’Keeffe, G.W.; Clarke, G.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol. Med.* 2014, 20, 509–518.
- Breit, S.; Kupferberg, A.; Rogler, G.; Hasler, G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front. Psychiatry* 2018, 9, 44.
- Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal Of Food And Drug Analysis* 2019;27(3), 632-648.

- Claus, S.P.; Guillou, H.; Ellero-Simatos, S. Erratum: The gut microbiota: A major player in the toxicity of environmental pollutants? *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017, 3, 17001.
- Critchfield, J.W.; van Hemert, S.; Ash, M.; Mulder, L.; Ashwood, P. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2011, 161358.
- Cryan, J.; Dinan, T. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012, 13, 701–712.
- de Zwart PL, Jeronimus BF, de Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiology and psychiatric sciences* 2019;28(5), 544-562.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry* 2013;74(10), 720-726.
- Dinan, T.; Borre, Y.; Cryan, J. Genomics of schizophrenia: Time to consider the gut microbiome? *Mol. Psychiatry* 2014, 19, 1252–1257
- Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosom. Med.* 2017, 79, 920–926.
- Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, Bhatti G, Collodel A, Schulz PE, Forlenza OV, Barichello T. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacol Res.* 2021;164:105314. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105314.
- Donoso, F.; Cryan, J.F.; Olavarria-Ramirez, L.; Nolan, Y.M.; Clarke, G. Inflammation, lifestyle factors, and the microbiome-gutbrain axis: Relevance to depression and antidepressant action. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022
- Foster, J.A.; Baker, G.B.; Dursun, S.M. The relationship between the gut microbiome-immune system-brain axis and major depressive disorder. *Front. Neurol.* 2021, 12, 721126.
- Galley, J.D.; Yu, Z.; Kumar, P.; Dowd, S.E.; Lyte, M.; Bailey, M.T. The structures of the colonic mucosa-associated and luminal microbial communities are distinct and differentially affected by a prolonged murine stressor. *Gut Microbes* 2014, 5, 748–760.
- Ghaderi, A.; Banafshe, H.R.; Mirhosseini, N.; Moradi, M.; Karimi, M.A.; Mehrzad, F.; Bahmani, F.; Asemi, Z. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 2019, 19, 77.
- Ghia, J.E.; Li, N.; Wang, H.; Collins, M.; Deng, Y.; El-Sharkawy, R.T.; Côté, F.; Mallet, J.; Khan, W.I. Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis. *Gastroenterology* 2009, 137, 1649–1660. [

- Góralczyk-Bińkowska A., Szmajda-Krygier D., Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorder. *Int J Mol Sci.* 2022, 24;23(19):11245. doi: 10.3390/ijms231911245.
- Gubert, C.; Kong, G.; Renoir, T.; Hannan, A.J. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Dis.* 2020, 134, 104621.
- Güçlü D. ve Aygan. Bağırsak Mikrobiyotasının Duygu Durum Fonksiyonları Üzerine Etkisi: Psikobiyotikler. *E. Atlas Üniversitesi Tıp Ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2023; 7,25-33.
- Huang, R.; Wang, K.; Hu, J. Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2016, 8, 483.
- Jain, R.; Larsuphrom, P.; Degremont, A.; Latunde-Dada, G.O.; Philippou, E. Association between vegetarian and vegan diets and depression: A systematic review. *Nutr. Bull.* 2022, 47, 27–49
- Kho, Z.Y.; Lal, S.K. The Human Gut Microbiome—A potential controller of wellness and disease. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 1835.
- Kiray, E.; Karitaş E. Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotiklerin kolorektal kanser ilişkisi. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi*, 2015, 13(1):28-46.
- Kuczyńska, B.; Wasilewska, A.; Biczysko, M.; Banasiewicz, T.; Drews, M. Short chain fatty acids—Mechanisms of action, potential clinical indications and nutritional indications. *Now. Lek.* 2011, 80, 299–304.
- Latalova, K.; Hajda, M.; Prasko, J. Can gut microbes play a role in mental disorders and their treatment? *Psychiatr. Danub.* 2017, 29, 28–30.
- Ley, R.E.; Turnbaugh, P.J.; Klein, S.; Gordon, J.I. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006, 444, 1022–1023.
- Li, M.; van Esch, B.; Wagenaar, G.; Garssen, J.; Folkerts, G.; Henricks, P. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2018, 831, 52–59.
- Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, Jin F, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* 2015;310, 561-577.
- Linehan, K.; Dempsey, E.M.; Ryan, C.A.; Ross, R.P.; Stanton, C. First encounters of the microbial kind: Perinatal factors direct infant gut microbiome establishment. *Microbiome Res. Rep.* 2022, 1, 10.
- Liu, R.T.; Walsh, R.; Sheehan, A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019, 102, 13–23.
- Martín-Peláez, S.; Cano-Ibáñez, N.; Pinto-Gallardo, M.; Amezcua-Prieto, C. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics during pregnancy or lactation on the

- intestinal microbiota of children born by cesarean section: A systematic review. *Nutrients* 2022, 14, 341.
- Messaoudi, M.; Violle, N.; Bisson, J.F.; Desor, D.; Javelot, H.; Rougeot, C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011, 2, 256–261.
- Parker, A.; Lawson, M.A.E.; Vaux, L.; Pin, C. Host-microbe interaction in the gastrointestinal tract. *Environ. Microbiol.* 2018, 20, 2337–2353.
- Rinninella, E.; Raoul, P.; Cintoni, M.; Franceschi, F.; Miggiano, G.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019, 7, 14.
- Singh, R.; Zogg, H.; Wei, L.; Bartlett, A.; Ghoshal, U.C.; Rajender, S.; Ro, S. Gut microbial dysbiosis in the pathogenesis of gastrointestinal dysmotility and metabolic disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2021, 27, 19–34.
- Shaterian, N.; Abdi, F.; Ghavidel, N.; Alidost, F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open Med.* 2021, 16, 624–639.
- Shao, Y.; Forster, S.C.; Tsaliki, E.; Vervier, K.; Strang, A.; Simpson, N.; Kumar, N.; Stares, M.D.; Rodger, A.; Brocklehurst, P.; et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* 2019, 574, 117–121.
- Somers, J.M.; Goldner, E.M.; Waraich, P.; Hsu, L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2006;51(2):100–113.
- Tang, W.; Meng, Z.; Li, N.; Liu, Y.; Li, L.; Chen, D.; Yang, Y. Roles of gut microbiota in the regulation of hippocampal plasticity, inflammation, and hippocampus-dependent behaviors. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021, 10, 611014.
- Terry, N.; Margolis, K.G. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017, 239, 319–342.
- Vancamelbeke, M.; Vermeire, S. The intestinal barrier: A fundamental role in health and disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 11, 821–834.
- Yu, Z.T.; Chen, C.; Kling, D.E.; Liu, B.; McCoy, J.M.; Merighi, M.; Heidtman, M.; Newburg, D.S. The principal fucosylated oligosaccharides of human milk exhibit prebiotic properties on cultured infant microbiota. *Glycobiology* 2013, 23, 169–177.



BÖLÜM 9

Sağlıkta Misenformasyon ve Dezenformasyon: Dijital Sağlık Okuryazarlığı ile Halk Sağlığı Hemşirelerinin Rolü

Büşra Dağcı Günel¹ & Nurcan Akgül Gündoğdu²

¹ Arş. Gör., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, <https://orcid.org/0000-0003-2939-3824>

² Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, <https://orcid.org/0000-0002-6446-730X>

GİRİŞ

Dijital çağda, sağlıkla ilgili bilgiye erişim kolaylaşmış olsa da, yanlış ve yanıltıcı bilgilerin hızla yayılabilmesi de önemli bir sorun haline gelmiştir (Vosoughi et al., 2018). *Misenformasyon* (yanlış bilgi) ve *dezenformasyon* (kasıtlı yanlış bilgi) dijital platformlarda hızla yayılarak, bireylerin sağlıkla ilgili kararlarını olumsuz yönde etkileyebilir (WHO, 2022). Sağlık alanında doğru bilgilere ulaşmak ve toplumu eğitmek, halk sağlığı hemşirelerinin sorumluluğunda olan önemli bir görevdir (Flaubert et al., 2021). Bu bölümde, sağlıkta misenformasyon ve dezenformasyonun dijital ortamda nasıl yayıldığı, dijital sağlık okuryazarlığının bu süreçteki rolü ve halk sağlığı hemşirelerinin bu sürece katkıları üzerinde durulacaktır.

Misenformasyon ve Dezenformasyon Kavramları

Sağlıkta misenformasyon, genellikle kasıtlı olmayan yanlış bilgilerin yayılmasıdır. Bu tür bilgiler, kişilerin doğru olduğuna inandıkları, ancak bilimsel temele dayanmayan veya çelişkili olan verilerle aktarılan sağlık bilgilerini içerir. Misenformasyon, sağlıkla ilgili yanlış kararların alınmasına neden olabilir, fakat burada bir manipölasyon veya kötü niyet yoktur (Lewandowsky et al., 2017). Örneğin, bir kişi sosyal medyada sağlıklı yaşam tarzları hakkında yanlış bilgilere sahip olabilir ve bu bilgiyi başkalarına aktardığında, bu durum kasıtlı değildir. Ancak, bu tür yanlış bilgiler, bireylerin sağlıkla ilgili seçimlerini etkileyebilir ve toplumsal sağlık üzerindeki etkisi yıkıcı olabilir (Suarez-Lledo ve Alvarez-Galvez, 2021; WHO, 2022). Sağlıkta misenformasyon örnekleri arasında, yanlış diyet bilgileri, tedavi önerileri veya alternatif tıp uygulamaları yer alabilir. Yanıltıcı diyetler veya tedavi yöntemlerinin önerilmesi, toplumda geniş çapta sağlık sorunlarına yol açabilir, çünkü bireyler bilimsel temele dayanmayan uygulamaları benimseyebilir (Diekman et al., 2023; Wang et al., 2019). Kişiler, doğru olduğuna inandıkları ancak bilimsel temele dayanmayan bilgileri başkalarına aktarabilirler.

Buna karşılık, *dezenformasyon*, kasıtlı olarak yanlış veya yanıltıcı bilgilerin yayıldığı bir durumdur ve genellikle toplumu manipüle etmek, belirli çıkarları desteklemek veya sağlık politikalarını etkilemek amacı güder. Dezenformasyonun temel özelliği, yanlış bilgiyi kasıtlı olarak yaymaktır; bu, bireyleri yanıltma veya belirli bir görüşü desteklemek için yapılan bilinçli bir eylemdir. Sağlık alanındaki dezenformasyon örnekleri arasında, aşılarla karşı yanlış bilgiler, pandemilerde yayılan çarpıtılmış veriler veya hükümet politikalarını etkilemeye yönelik sağlıkla ilgili yanlış kampanyalar yer alır. Bu tür dezenformasyonlar, toplumda büyük çapta yanlış anlamalar yaratabilir ve sağlık sistemine olan güveni sarsabilir (Lewandowsky et al., 2017; Broda & Strömbäck, 2024). Örneğin,

COVID-19 pandemisi sırasında maskelerin zararlı olduğu ve aşıların otizme yol açtığına dair yayılan yanlış bilgiler, halkın sağlık önlemlerini reddetmesine neden olmuştur (Rodrigues et al., 2024; Suarez-Lledo ve Alvarez-Galvez, 2021). Ayrıca, kanser tedavisinde alternatif yöntemlerin, bilimsel olarak kanıtlanmamış tedavi seçeneklerinin öne sürülmesi (Loeb et al., 2024) ve antibiyotiklerin virüsleri tedavi edebileceği yönündeki yanıltıcı bilgiler (Essack et al., 2023) hastaların yanlış kararlar almasına yol açabilir. Kilo kaybı vaat eden ve bilimsel temele dayanmayan takviyelerle ilgili yayılan dezenformasyon ise, bireylerin sağlıksız ürünlere yönelmesine neden olabilir (Diekman et al., 2023). Bu tür dezenformasyonlar, halk sağlığını tehdit eder ve doğru sağlık kararlarını engeller. (Broda ve Strömbäck, 2024).

Dijital Çağda Misenformasyon ve Dezenformasyonun Artan Tehdidi

İnternetin yaygın kullanımı ile sağlık bilgilerine erişim kolaylaşmışken, bununla birlikte sağlıkla ilgili yanıltıcı bilgilerin hızla yayıldığı bir ortam da oluşmuştur. Sosyal medya platformları, bloglar ve sağlıkla ilgili web siteleri, bireylerin doğru sağlık bilgilerini edinmeleri için faydalı araçlar olabilse de, aynı zamanda yanlış bilgilerin de hızla yayılmasına olanak tanır (Suarez-Lledo ve Alvarez-Galvez, 2021). Özellikle pandemiler, sağlık krizleri ve diğer acil durumlar sırasında yanıltıcı bilgiler, halk sağlığını ciddi şekilde tehdit edebilir. Suarez-Lledo ve Alvarez-Galvez'in yürütmüş olduğu 69 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede sağlıkla ilgili yanlış bilginin en çok "X (Twitter)" uygulamasında olduğu ve sigara ürünleri ile ilaçlarla ilgili konularda yaygın olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte, aşilar ve hastalıklar gibi önemli halk sağlığı konularında da yanlış bilgilendirme yüksek olduğu belirtilmiştir (Suarez-Lledo ve Alvarez-Galvez, 2021). Yanıltıcı sağlık bilgileri, bireylerin yanlış tedavi yöntemlerine yönelmesine, sağlık hizmetlerinden kaçınmalarına ve toplum genelinde yanlış sağlık davranışlarının benimsenmesine neden olabilir (WHO, 2022). Bu durum, toplumsal sağlık eşitsizliklerini derinleştirebilir ve sağlıklı yaşam tarzlarını benimsemede önemli engeller oluşturabilir.

Sosyal medya, sağlıkla ilgili yanlış bilgilerin en hızlı yayıldığı platformlardan biridir. Yanıltıcı sağlık bilgileri, genellikle kolayca erişilebilir, dikkat çekici başlıklarla paylaşılır ve duygusal tepkiler uyandıran içeriklerle daha fazla etkileşim alır. Bu tür içerikler, bilimsel verilerle doğrulanmamış veya çarpıtılmış olabilir, ancak hızla geniş kitlelere ulaşır (Yeung et al., 2022). Facebook, X (Twitter), YouTube gibi platformlar, kullanıcıların sağlık bilgilerini hızlı bir şekilde paylaşmasına olanak tanırken, doğruluğu kanıtlanmamış veya kasıtlı olarak yanıltıcı bilgiler de hızla yayılmaktadır (Luo et al., 2021). Örneğin, COVID-19 pandemisi sırasında aşı karşıtlığına dair yayılan yanlış bilgiler, dünya genelinde halk sağlığı

politikalarını etkileyen önemli bir sorun haline gelmiştir (Skafle et al., 2022). Dezenformasyon ve misenformasyon sosyal medya kullanıcılarının sağlıkla ilgili yanlış kararlar almasına yol açarken, dijital okuryazarlık eksikliği bu süreci hızlandırmaktadır. Yanıltıcı bilgilerin yayılmasının engellenmesi için dijital sağlık okuryazarlığının artırılması kritik bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Dijital sağlık okuryazarlığı, bireylerin internet ortamında karşılaştıkları sağlık bilgilerini doğru bir şekilde değerlendirmelerini sağlayarak, yanlış bilgilerin yayılmasını engellemeye yardımcı olabilir (Moretti et al., 2023).

Dijital Sağlık Okuryazarlığı

Dijital sağlık okuryazarlığı, bireylerin dijital ortamda doğru sağlık bilgilerini tanıma, anlama ve bu bilgileri değerlendirme becerisidir (Busse et al., 2022). İnternet ve sosyal medyada sağlıkla ilgili bilgi arayan bireylerin, doğru ve güvenilir kaynağı ayırt edebilmesi kritik bir öneme sahiptir (de Oliveira Collet et al., 2024). İnternetin ve sosyal medyanın hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelmesiyle birlikte, dijital sağlık bilgileri, bireylerin sağlıkla ilgili kararlarını vermelerinde giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, dijital ortamda misenformasyon ve dezenformasyon, bireylerin sağlıkla ilgili yanlış kararlar almasına yol açabilir. Bu tür bilgiler, sağlık sistemine olan güveni zedeleyebilir, toplumsal sağlık eşitsizliklerini derinleştirebilir ve bireylerin sağlıklı yaşam biçimlerini benimsemelerini engelleyebilir (de Oliveira Collet et al., 2024).

Dijital sağlık okuryazarlığı, dünya çapında yapılan çeşitli çalışmalarda farklı yaş grupları ve ülkeler arasında önemli ölçüde çeşitlenmektedir. Örneğin, İsveç'te 65 yaş ve üzeri 678 bireyle yapılan bir çalışmada, katılımcıların %68,4'ü orta ila yüksek düzeyde dijital okuryazarlığa sahip olduğu belirlenmiştir (Ghazi et al., 2023). Almanya'daki bir araştırmada, katılımcıların %79,5'i internetteki sağlık bilgilerini iyi anladıklarını, %71,5'i ise sağlıkla ilgili yararlı bilgilere ulaşabildiklerini belirtmişlerdir (Cramer et al., 2023). Malezya'da yapılan bir çalışmada, birinci basamak sağlık hizmeti alan hastalar arasında dijital sağlık okuryazarlığının düşük olduğu görülmüştür (Wong et al., 2022). Hindistan'da, 45 yaş üstü 318 katılımcının yalnızca %20,4'ü iyi dijital sağlık okuryazarlığına sahip olduğu ifade edilmiştir (Patel et al., 2024). Çin'deki bir çalışmada, genç yetişkinlerin yarısından fazlası dijital sağlık okuryazarlığı becerilerinin yeterli veya daha iyi olduğunu belirtmiştir (Zhao et al., 2024). Portekiz'deki üniversite öğrencileri arasında dijital sağlık okuryazarlığı nispeten orta düzeyde bulunmuştur (Almeida et al., 2024). Türkiye'deki bir çalışmada, 1200 lise öğrencisi arasında katılımcıların yüksek dijital sağlık okuryazarlığına sahip olduğu saptanmıştır (Tümer ve Sümen, 2022). Tıp ve Sağlık Bilimleri öğrencileri üzerine yapılan başka bir çalış-

mada, 801 öğrenci arasında katılımcıların %60'ının yüksek dijital sağlık okuryazarlığına sahip olduğu bulunmuştur (Mengestie et al., 2021). Etiyopya'da yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında, katılımcıların yarısından fazlası dijital sağlık okuryazarlığına sahip olduğu ortaya konulmuştur (Wubante et al., 2023). Peru'da yapılan bir çalışmada ise katılımcıların %26,2'si temel düzey, %24,7'si düşük düzey, %27,9'u orta düzey ve %21,2'si yüksek düzey dijital sağlık okuryazarlığına sahip olduğu belirlenmiştir (Morales, 2023).

Literatürde birçok çalışmada dijital sağlık okuryazarlığının belirleyicileri incelenmiş ve bu konuda çeşitlenmiş bulgular elde edilmiştir. Yuen ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek eğitim düzeyinin ve genç yaşın, daha yüksek dijital sağlık okuryazarlığını öngördüğü bulunmuştur. Ayrıca, yaşın, özellikle yaşlı yetişkinlerde dijital sağlık okuryazarlığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir (Yuen et al., 2024). Estrela ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise daha yüksek eğitim, gelir ve sosyal desteğin, dijital sağlık okuryazarlığının artmasıyla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (Estrela et al., 2023). Kim ve arkadaşları (2023) tarafından gerçekleştirilen 29 çalışmanın yer aldığı bir metaanaliz, dijital sağlık okuryazarlığı ile sağlıkla ilgili davranışlar arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, dijital sağlık okuryazarlığının, sağlıkla ilgili bilgilerin davranış değişikliklerine yol açmasında bir aracı rolü oynayabileceğini işaret etmektedir (Kim et al., 2023). Ayrıca, Arias López ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan bir derlemede, dijital sağlık okuryazarlığı puanları daha yüksek olan bireylerin tıbbi kararlarını daha iyi yönetme, zihinsel ve psikolojik durumlarında gelişmeler gösterme ve yaşam kalitelerinde daha yüksek bir öz yönetime sahip oldukları belirtilmiştir. (Arias López et al., 2023). Bu doğrultuda dijital sağlık okuryazarlığı, özellikle yanlış bilgilerin yayılmasını engellemek ve doğru sağlık davranışları konusunda toplumu eğitmek için etkili bir araç olarak görülmektedir (Ogbadu-Oladapo et al., 2024).

Halk Sağlığı Hemşirelerinin Dijital Sağlık Okuryazarlığına Katkısı

Halk sağlığı hemşireleri, bireylerin sağlık okuryazarlığını artırmak ve dijital sağlık bilgileri konusunda bilinçlenmelerini sağlamak için önemli bir role sahiptir (Fantasia, 2022; Wilandika et al., 2023). Halk sağlığı hemşireleri, dijital sağlık okuryazarlığı konusunda toplumları eğitmekte önemli bir rol oynamaktadır. Hemşireler, sağlık bilgisi konusunda toplumu doğru kaynaklara yönlendirerek, yanlış bilgilerin yayılmasını engellemeye çalışmaktadır. (Collins, 2024). Hemşireler, toplum üyelerinin dijital sağlık okuryazarlığını geliştirmek için, özellikle dijital platformlarda sağlık bilgilerini nasıl değerlendireceklerini öğretmek bu sürece katkıda bulunabilirler (Busse et al., 2022; Fitzpatrick, 2023).

Halk sağlığı hemşireleri, dijital sağlık okuryazarlığını artırmak için eğitim programları ve farkındalık kampanyaları düzenleyebilir (Chesser et al., 2016). Bu tür eğitimler, bireylerin dijital sağlık araçlarını ve kaynaklarını etkili bir şekilde kullanmalarını sağlar. Hemşireler, dijital platformlarda doğru bilgilere nasıl erişebileceklerini, yanıltıcı bilgilere nasıl karşı koyabileceklerini ve dijital sağlık okuryazarlığının sağlıkla ilgili davranışları nasıl dönüştürebileceğini anlatan rehberlik sunabilir (Dong et al., 2023). Ayrıca, toplumun sosyal medya okuryazarlığı becerilerini geliştirerek dijital sağlık okuryazarlığına katkıda bulunmak da önemlidir (Ho & Ye, 2024).

Halk sağlığı hemşirelerinin dijital sağlık okuryazarlığına katkısı, sadece bireylerin sağlık bilgilerine erişimini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda toplum genelinde daha sağlıklı yaşam biçimlerinin benimsenmesini teşvik eder (etin & Gümüş 2023). Hemşireler, dijital sağlık okuryazarlığının artırılmasında eğitimci, rehber ve lider olarak önemli bir rol üstlenmektedir. Bu rol, sağlıkla ilgili doğru bilgiye erişimi artırmak, sağlık davranışlarını iyileştirmek ve toplumsal sağlık sorunlarını zmek için hayati öneme sahiptir (Abou Hashish & Alnajjar, 2024).

Sonuç:

Halk Sağlığı Hemşirelerinin Dijital Sağlık İletişimindeki nemi Sonuç olarak, dijital sağlık okuryazarlığı, sağlıkta misenformasyon ve dezenformasyonla mücadelede temel bir araçtır. Halk sağlığı hemşirelerinin bu alandaki rolü, toplumun doğru sağlık bilgilerine ulaşmasını sağlamak, dijital ortamda yanlış bilgilerin yayılmasını engellemek ve toplumu eğitmek üzerine odaklanmalıdır. Hemşirelerin dijital sağlık iletişimi konusunda bilinçli bir şekilde hareket etmeleri, toplum sağlığının korunmasında kritik bir öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Abou Hashish, E. A., & Alnajjar, H. (2024). Digital proficiency: assessing knowledge, attitudes, and skills in digital transformation, health literacy, and artificial intelligence among university nursing students. *BMC medical education*, 24(1), 508. <https://doi.org/10.1186/s12909-024-05482-3>
- Almeida, S., Pinto, E., Correia, M., Veiga, N., & Almeida, A. (2024). Evaluating E-Health Literacy, Knowledge, Attitude, and Health Online Information in Portuguese University Students: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(3), 271. <https://doi.org/10.3390/ijerph21030271>
- Arias López, M. D. P., Ong, B. A., Borrat Frigola, X., Fernández, A. L., Hicklent, R. S., Obeles, A. J. T., Rocimo, A. M., & Celi, L. A. (2023). Digital literacy as a new determinant of health: A scoping review. *PLOS digital health*, 2(10), e0000279. <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000279>
- Broda, E., & Strömbäck, J. (2024). Misinformation, disinformation, and fake news: lessons from an interdisciplinary, systematic literature review. *Annals of the International Communication Association*, 48(2), 139–166. <https://doi.org/10.1080/23808985.2024.2323736>
- Busse, T. S., Nitsche, J., Kernebeck, S., Jux, C., Weitz, J., Ehlers, J. P., & Bork, U. (2022). Approaches to Improvement of Digital Health Literacy (eHL) in the Context of Person-Centered Care. *International journal of environmental research and public health*, 19(14), 8309. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148309>
- Chesser, A. K., Keene Woods, N., Smothers, K., & Rogers, N. (2016). Health Literacy and Older Adults: A Systematic Review. *Gerontology & geriatric medicine*, 2, 2333721416630492. <https://doi.org/10.1177/2333721416630492>
- Collins, G. D. (2024). Developing nursing students' digital capabilities to enhance public health. *Primary Health Care*, 34(5). <https://doi.org/10.7748/phc.2024.e1846>
- Cramer, A., Keinki, C., Saur, F., Walter, S., & Hübner, J. (2023). Ehealth literacy, internet and eHealth service usage: a survey among a German municipality. *Journal of Public Health*, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s10389-023-01997-z>
- Çetin, M., & Gümüş, R. (2023). Research into the relationship between digital health literacy and healthy lifestyle behaviors: an intergenerational comparison. *Frontiers in public health*, 11, 1259412. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1259412>
- de Oliveira Collet, G., de Morais Ferreira, F., Ceron, D. F., de Lourdes Calvo Fracasso, M., & Santin, G. C. (2024). Influence of digital health literacy on online health-related behaviors influenced by internet advertising. *BMC Public Health*, 24(1), 1949. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19506-6>

- Diekman, C., Ryan, C. D., & Oliver, T. L. (2023). Misinformation and disinformation in food science and nutrition: impact on practice. *The Journal of Nutrition*, 153(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2022.10.001>
- Dong, Q., Liu, T., Liu, R., Yang, H., & Liu, C. (2023). Effectiveness of Digital Health Literacy Interventions in Older Adults: Single-Arm Meta-Analysis. *Journal of medical Internet research*, 25, e48166. <https://doi.org/10.2196/481>
- Essack, S., Bell, J., Burgoyne, D., Eljaaly, K., Tongrod, W., Markham, T., Shephard, A., & López-Pintor, E. (2023). Addressing Consumer Misconceptions on Antibiotic Use and Resistance in the Context of Sore Throat: Learnings from Social Media Listening. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(6), 957. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060957>
- Estrela, M., Semedo, G., Roque, F., Ferreira, P. L., & Herdeiro, M. T. (2023). Sociodemographic determinants of digital health literacy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Medical Informatics*, 177, 105124. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2023.105124>
- Fantasia H. C. (2022). Combating Misinformation. *Nursing for women's health*, 26(2), 77–78. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2022.02.002>
- Fitzpatrick, P. J. (2023). Improving health literacy using the power of digital communications to achieve better health outcomes for patients and practitioners. *Frontiers in Digital Health*, 5, 1264780. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2023.1264780>
- Flaubert, J. L., Le Menestrel, S., Williams, D. R., Wakefield, M. K., & National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2021). The Role of Nurses in Improving Health Care Access and Quality. In *The Future of Nursing 2020-2030: Charting a Path to Achieve Health Equity*. National Academies Press (US).
- Ghazi, S.N., Berner, J., Anderberg, P. *et al.* The prevalence of eHealth literacy and its relationship with perceived health status and psychological distress during Covid-19: a cross-sectional study of older adults in Blekinge, Sweden. *BMC Geriatr* 23, 5 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03723-y>
- Ho, K. K., & Ye, S. (2024). Factors Affecting the Formation of False Health Information and the Role of Social Media Literacy in Reducing Its Effects. *Information*, 15(2), 116. <https://doi.org/10.3390/info15020116>
- Kim, K., Shin, S., Kim, S., & Lee, E. (2023). The Relation Between eHealth Literacy and Health-Related Behaviors: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of medical Internet research*, 25, e40778. <https://doi.org/10.2196/40778>
- Lewandowsky, S., Ecker, U. K. H., & Cook, J. (2017). *Beyond Misinformation: Understanding and Coping with the “Post-Truth” Era*. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*, 6(4), 353-369. <https://doi.org/10.1016/j.jarmac.2017.07.008>

- Loeb, S., Langford, A. T., Bragg, M. A., Sherman, R., & Chan, J. M. (2024). Cancer misinformation on social media. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(5), 453-464. <https://doi.org/10.3322/caac.21857>
- Luo, H., Cai, M., & Cui, Y. (2021). Spread of misinformation in social networks: Analysis based on Weibo tweets. *Security and Communication Networks*, 2021(1), 7999760.
<https://doi.org/10.1155/2021/7999760>
- Mengestie, N. D., Yilma, T. M., Beshir, M. A., & Paulos, G. K. (2021). eHealth Literacy of Medical and Health Science Students and Factors Affecting eHealth Literacy in an Ethiopian University: A Cross-Sectional Study. *Applied clinical informatics*, 12(2), 301–309. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727154>
- Morales, J. (2023). Evaluation of eHealth Literacy Level and its Associated Factors in Primary Health Care of Peru. *Universal Journal of Public Health*, 11(5), 662-672. DOI: 10.13189/ujph.2023.110515
- Moretti, V., Brunelli, L., Conte, A., Valdi, G., Guelfi, M. R., Masoni, M., Anelli, F., & Arnoldo, L. (2023). A Web Tool to Help Counter the Spread of Misinformation and Fake News: Pre-Post Study Among Medical Students to Increase Digital Health Literacy. *JMIR medical education*, 9, e38377. <https://doi.org/10.2196/38377>
- Ogbadu-Oladapo, L., Bissadu, K., Kim, H., & Smith, D. L. (2024). Information and health literacy: could there be any impact on health decision-making among adults?—evidence from North America. *Journal of Public Health*, 1-31. DOI: 10.1007/s10389-024-02260-9
- Patel, S., Sreelal, B. S., Kalyani, S., Joy, S. G., Pravalika, T., Ramya, T., Khan, S., Archana, V., & Gandhi, A. P. (2024). Digital health literacy among the ageing population: A comparative cross-sectional study between rural and urban Telangana, India. *Medical journal, Armed Forces India*, 80(3), 313–319. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2023.09.006>
- Rodrigues, F., Newell, R., Babu, G. R., Chatterjee, T., Sandhu, N. K., & Gupta, L. (2024). The social media Infodemic of health-related misinformation and technical solutions. *Health Policy and Technology*, 100846. 10.1016/j.hlpt.2024.100846
- Skafle, I., Nordahl-Hansen, A., Quintana, D. S., Wynn, R., & Gabarron, E. (2022). Misinformation About COVID-19 Vaccines on Social Media: Rapid Review. *Journal of medical Internet research*, 24(8), e37367. <https://doi.org/10.2196/37367>
- Suarez-Lledo, V., & Alvarez-Galvez, J. (2021). Prevalence of Health Misinformation on Social Media: Systematic Review. *Journal of medical Internet research*, 23(1), e17187. <https://doi.org/10.2196/17187>

- Tümer, A., & Sümen, A. (2022). E-health literacy levels of high school students in Turkey: results of a cross-sectional study. *Health Promotion International*, 37(2), daab174. <https://doi.org/10.1093/heapro/daab174>
- Vosoughi, S., Roy, D., & Aral, S. (2018). *The spread of true and false news online*. Science, 359(6380), 1146-1151. <https://doi.org/10.1126/science.aap9559>
- Wang, Y., McKee, M., Torbica, A., & Stuckler, D. (2019). Systematic literature review on the spread of health-related misinformation on social media. *Social science & medicine*, 240, 112552. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112552>
- WHO. (2022). Infodemics and misinformation negatively affect people's health behaviours, new WHO review finds. Erişim Adresi: <https://www.who.int/europe/news/item/01-09-2022-infodemics-and-misinformation-negatively-affect-people-s-health-behaviours--new-who-review-finds>
- Wilandika, A., Pandin, M. G. R., & Yusuf, A. (2023). The roles of nurses in supporting health literacy: a scoping review. *Frontiers in public health*, 11, 1022803. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1022803>
- Wong, S. S., Lim, H. M., Chin, A. J. Z., Chang, F. W. S., Yip, K. C., Teo, C. H., ... & Ng, C. J. (2022). eHealth literacy of patients attending a primary care clinic in Malaysia and its associated factors: A cross-sectional study. *Digital Health*, 8. <https://doi.org/10.1177/20552076221135392>
- Wubante SM, Tegegne MD, Melaku MS, Kalayou MH, Tarekegn YA, Tsega SS, et al. (2023) eHealth literacy and its associated factors in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 18(3): e0282195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282195>
- Yeung, A. W. K., Tosevska, A., Klager, E., Eibensteiner, F., Tsagkaris, C., Parvanov, E. D., Nawaz, F. A., Völkl-Kernstock, S., Schaden, E., Kletecka-Pulker, M., Willschke, H., & Atanasov, A. G. (2022). Medical and Health-Related Misinformation on Social Media: Bibliometric Study of the Scientific Literature. *Journal of medical Internet research*, 24(1), e28152. <https://doi.org/10.2196/28152>
- Yuen, E., Winter, N., Savira, F., Huggins, C. E., Nguyen, L., Cooper, P., ... & Ugalde, A. (2024). Digital health literacy and its association with sociodemographic characteristics, health resource use, and health outcomes: Rapid review. *Interactive journal of medical research*, 13(1), e46888. <https://doi.org/10.2196/46888>
- Zhao, B. Y., Huang, L., Cheng, X., Chen, T. T., Li, S. J., Wang, X. J., ... & Li, H. (2024). Digital health literacy and associated factors among internet users from China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 24(1), 908. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18324-0>



BÖLÜM 10

Sürdürülebilir Kalkınmanın Anahtarı: Halk Sağlığı Hemşireliği ve Çevre Sağlığı Okuryazarlığı

Büşra Dağcı Günal¹ & Nurcan Akgül Gündoğdu²

¹ Arş. Gör., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, <https://orcid.org/0000-0003-2939-3824>

² Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, <https://orcid.org/0000-0002-6446-730X>

GİRİŞ

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (SKH), 2015 yılında Birleşmiş Milletler tarafından kabul edilen ve 2030 yılına kadar yoksulluğun sona erdirilmesi, gezegenin korunması ve tüm insanların barış ve refah içinde yaşamasını sağlamayı amaçlayan 17 evrensel hedeften oluşmaktadır. Bu hedefler, ekonomik büyüme, sosyal kapsayıcılık ve çevresel sürdürülebilirliği bir araya getirerek kalkınmanın her boyutunu kapsamaktadır [United Nations (UN), 2024a].

Çevre sağlığı okuryazarlığı, bireylerin çevresel tehditleri anlama, bu tehditlerin sağlık üzerindeki etkilerini değerlendirme ve bunlara yönelik etkili önlemler alma becerisi olarak tanımlanır (Binder et al., 2022). Bu beceri, çevresel sürdürülebilirlik ve halk sağlığının korunması açısından kritik bir öneme sahiptir. Çevre sağlığı okuryazarlığı yüksek olan bireyler, çevresel tehditleri daha iyi anlayarak, sürdürülebilir davranışlar geliştirebilir ve böylece SKH'nin gerçekleştirilmesine katkı sağlayabilirler (Liu & Tobias, 2024).

Halk sağlığı hemşireleri, toplum sağlığını koruma ve geliştirme misyonları doğrultusunda, çevre sağlığı okuryazarlığının artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Eğitici, savunucu ve lider rollerini üstlenen halk sağlığı hemşireleri, bireylerin ve toplumların çevresel riskler konusunda bilinçlenmesine ve sürdürülebilir yaşam biçimlerini benimsemelerine yardımcı olmaktadır (Özkaya & Çınar, 2024). Bu bölümde SKH'nin gerçekleştirilmesinde çevre sağlığı okuryazarlığının ve halk sağlığı hemşirelerinin rolünden bahsedilecektir.

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ve Çevre Sağlığı Okuryazarlığı

Çevre sağlığı, SKH'nin merkezinde yer almakta olup, özellikle Hedef 3 (Sağlıklı Bireyler), Hedef 6 (Temiz Su ve Sanitasyon), Hedef 7 (Erişilebilir ve Temiz Enerji), Hedef 11 (Sürdürülebilir Şehirler ve Topluluklar), Hedef 13 (İklim Eylemi), Hedef 14 (Sudaki Yaşam) ve Hedef 15 (Karasal Yaşam) doğrudan çevresel unsurları içermektedir. Bu hedeflere ulaşmak toplumların çevre sağlığı okuryazarlığının artırılmasıyla desteklenebilir (Racioppi et al., 2020).

Herkes için sağlıklı bir yaşamı teşvik etmeyi ve her yaşta refahı sağlamayı amaçlayan Hedef 3 “Sağlıklı Bireyler”, yaşam kalitesini artırmak için sağlık hizmetlerine erişimi iyileştirmek, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıkları önlemek ve sağlıklı bir çevre oluşturmak gibi çeşitli bileşenleri kapsamaktadır (UN, 2024a). Bu kapsamda çevre sağlığı, sağlıklı bireyler hedefine ulaşmanın temel bir parçasıdır. Çevresel faktörler, bireylerin sağlığını doğrudan ve dolaylı yollarla etkiler. Hava kirliliği, su kirliliği, toksik kimyasal maruziyet ve iklim değişikliği

gibi sorunlar, solunum yolu hastalıkları, cilt sorunları ve kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi çeşitli sağlık problemlerine yol açmaktadır (Sundas et al., 2024). Örneğin, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, her yıl yaklaşık 7 milyon insan hava kirliliğine bağlı hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (WHO, 2024). Bunun yanı sıra, gıda güvencesizliği, yetersiz hijyen ve temiz suya erişimdeki sorunlar, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını artırarak halk sağlığını dolaylı şekilde olumsuz etkilemektedir (Miller et al., 2021; Linderhof et al., 2021; Okesanya et al., 2024). Bu bağlamda, çevre sağlığı okuryazarlığı, bireylerin bu riskleri anlaması ve bunlardan korunma yollarını öğrenmesi açısından hayati öneme sahiptir. Çevre sağlığı okuryazarlığı yüksek bireyler, hava kirliliğinden korunma, su kaynaklarını koruma ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarını geliştirme gibi önlemlerle hem kendi sağlıklarını hem de çevresel sürdürülebilirliği destekler (Pfleger et al., 2024; Fiore et al., 2024).

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri'nin altıncısı olan “Temiz Su ve Sanitasyon,” herkes için güvenli ve erişilebilir su kaynaklarını sağlamayı, hijyen ve sanitasyon hizmetlerini iyileştirmeyi amaçlar. Bu hedef, yalnızca bireylerin temel ihtiyaçlarını karşılamakla kalmaz, aynı zamanda halk sağlığını korumanın ve çevresel sürdürülebilirliği sağlamanın temel unsurlarından biridir (UN, 2024a). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insan güvenli su kaynaklarına erişimden yoksundur ve bu durum, su kaynaklı hastalıkların yayılmasına ve toplumsal sağlığın bozulmasına yol açmaktadır (WHO 2023). Su kirliliği, yetersiz sanitasyon ve hijyen eksikliği, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde enfeksiyon hastalıklarının temel nedenleri arasında yer alır. Kolera, ishal, tifo gibi su kaynaklı hastalıklar, her yıl milyonlarca insanın hayatını olumsuz etkilerken, yetersiz hijyen koşulları çocuk ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir (Wolf et al., 2023). Çevre sağlığı okuryazarlığı, bu sorunlarla başa çıkmada kritik bir rol oynar. Çevre sağlığı okuryazarlığı yüksek bireyler, su kaynaklarının korunması, hijyen uygulamalarının iyileştirilmesi ve çevreye duyarlı davranışlar geliştirme konusunda daha bilinçli hareket edebilirler (Gökçay & Çevirme, 2022). Örneğin, bireylerin atık yönetimi konusunda bilinçlendirilmesi, su kaynaklarının kirlilikten korunmasına önemli katkılar sağlar (Hajam et al., 2023).

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri'nden yedincisi olan “Erişilebilir ve Temiz Enerji,” herkes için uygun fiyatlı, güvenilir, sürdürülebilir ve modern enerjiye erişimi sağlamayı hedefler. Enerji, modern yaşamın temel bir unsuru olmasının yanı sıra, ekonomik kalkınmanın ve toplumsal refahın itici gücüdür. Ancak, dünya genelinde 685 milyondan fazla insanın elektriğe erişimi bulunmamakta ve enerjiye erişim eşitsizlikleri, özellikle düşük gelirli ülkelerde kalkınmayı olumsuz etkilemektedir (UN, 2024b). Fosil yakıtların yoğun kullanımı ise hava kirliliği,

iklim değışikliğı ve çeşitli sağık sorunlarına neden olan birincil faktörler arasında yer alır (Perera, 2017). Hava kirliliğı, dünya genelinde her yıl milyonlarca erken ölüme yol açmakta ve astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu rahatsızlıklarını tetiklemektedir (WHO, 2024). Çevre sağığı okuryazarlığı, bu sorunlarla mücadelede bireylerin ve toplumların daha bilinçli enerji kullanımına yönlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Çevre sağığı okuryazarlığı, bireylerin enerji kaynaklarının sağık ve çevre üzerindeki etkilerini anlamalarını sağlayarak sürdürülebilir enerji tüketim alışkanlıkları geliştirmelerine yardımcı olur (Binder et al., 2022). Örneğın, temiz enerji kaynaklarının (güneş, rüzgar, hidroelektrik) tercih edilmesi, fosil yakıtların çevre ve sağık üzerindeki olumsuz etkilerini azaltabilir. Bireylerin enerji tasarrufu yapması ve yenilenebilir enerji çözümlerine yönelmesi, yalnızca enerji kaynaklarının verimli kullanılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda karbon ayak izinin azaltılmasına da katkıda bulunur (Jaiswal et al., 2022). Bireylerin çevre sağığı okuryazarlığının yüksek olması, enerji verimliliğini artıran teknolojiler kullanmalarını ve çevresel etkisi düşük yaşam biçimlerini benimsemelerini olumlu etkileyebilir (Pothitou et al., 2016).

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri'nin on birincisi olan “Sürdürülebilir Şehirler ve Topluluklar,” şehirlerin ve yerleşim yerlerinin kapsayıcı, güvenli, dirençli ve sürdürülebilir hale getirilmesini amaçlar (UN, 2024a). Dünya genelinde kentleşme hızlı bir şekilde artmakta ve dünya nüfusunun yaklaşık %55'i şehirlerde yaşamaktadır. Bu oran 2050'ye kadar %68'e ulaşacak şekilde öngörülmektedir (UN, 2018). Ancak hızlı ve plansız kentleşme, hava ve su kirliliğı, trafik yoğunluğu, altyapı eksiklikleri ve atık yönetimi gibi sorunlara yol açarak halk sağığını tehdit etmektedir. Çevresel faktörler, şehirlerde yaşayan bireylerin solunum yolu hastalıkları, bulaşıcı hastalıklar ve psikolojik stres gibi sağık sorunlarına daha fazla maruz kalmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda, sürdürülebilir şehirlerin oluşturulması, yalnızca çevresel tehditlerin azaltılması için değil, aynı zamanda bireylerin ve toplumların sağığını korumak için de kritik öneme sahiptir (Rahaman et al., 2023). Çevre sağığı okuryazarlığı, bireylerin çevresel risklerin farkına varmasını ve şehirlerde sürdürülebilir davranışlar geliştirmesini sağlamaya katkıda bulunmaktadır (Lindsey et al., 2021). Örneğın, çevre sağığı okuryazarlığı yüksek bireyler, geri dönüşüm uygulamalarına daha fazla katılım gösterebilir, toplu taşıma sistemlerini tercih edebilir ve enerji tasarrufu sağlayan yöntemleri benimseyerek karbon ayak izlerini azaltabilir (Liu & Tobias, 2024). Ayrıca, su kaynaklarının korunması ve çevre dostu tüketim alışkanlıklarının yaygınlaştırılması gibi davranışlar, şehirlerin çevresel sürdürülebilirliğini artırmaktadır. Bunun yanı sıra, bireylerin yeşil alanların sağık üzerindeki olumlu etkilerini anlamasıyla

bu alanların korunması ve artırılması için girişimde bulunabilirler (Pinho & Gomes, 2023).

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri'nin on üçüncüsü olan "İklim Eylemi," iklim değişikliğinin olumsuz etkileriyle mücadele edilmesini ve bu etkilerin azaltılmasını amaçlamaktadır. İklim değişikliği, yalnızca çevreyi değil, aynı zamanda bireylerin ve toplumların sağlığını doğrudan etkileyen küresel bir krizdir. Artan sıcaklıklar, değişen yağışlar ve deniz seviyesinin yükselmesi gibi durumlar, doğal afetlerin sıklığını ve şiddetini artırarak halk sağlığına yönelik ciddi tehditler oluşturmaktadır (UN, 2024a). Özellikle aşırı sıcaklık dalgaları, sel, kuraklık ve orman yangınları gibi olaylar, bireylerin fiziksel ve ruhsal sağlığını olumsuz etkilemektedir (Cianconi et al., 2023; Alaca, 2023). Ayrıca, iklim değişikliği, vektör kaynaklı hastalıklar, su kaynaklı enfeksiyonlar ve gıda güvenliğiyle ilgili riskleri artırarak halk sağlığı üzerindeki etkilerini geniş bir yelpazede göstermektedir (Levy et al., 2018; Awad et al., 2024). Çevre sağlığı okuryazarlığı, bireylerin iklim değişikliğinin nedenleri, etkileri ve bu etkilerle başa çıkma yolları hakkında bilgi sahibi olmalarını sağlamaktadır. Çevre sağlığı okuryazarlığı yüksek bireyler, çevresel tehditlerin sağlık üzerindeki sonuçlarını anlayarak daha sürdürülebilir yaşam biçimleri benimseyebilir (Nayir, 2022).

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri'nden on dördüncüsü olan "Sudaki Yaşam," okyanusların, denizlerin ve su kaynaklarının korunmasını ve sürdürülebilir kullanımını amaçlar. Denizler ve okyanuslar, biyolojik çeşitliliğin temel kaynakları olmasının yanı sıra, dünya ekosisteminin dengesi için kritik öneme sahiptir (UN, 2024a). Ancak, kirlilik, aşırı avlanma, iklim değişikliği ve plastik atıklar, bu kaynakların sürdürülebilirliğini tehdit etmektedir. Her yıl milyonlarca ton plastik atığın denizlere karışması, deniz yaşamını tehlikeye atarken, mikropplastiklerin balıklardan insanlara kadar uzanan gıda zincirine dahil olması halk sağlığını da riske sokmaktadır (Pourebrahimi & Pirooz, 2023). Ayrıca, denizlerdeki kimyasal kirlilik ve petrol sızıntıları gibi faktörler, su kaynaklarını ciddi şekilde kirleterek insan sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır (Landrigan et al., 2020). Çevre sağlığı okuryazarlığı yüksek bireyler, deniz kirliliğinin etkilerini daha iyi anlayarak, çevre dostu davranışlar geliştirebilir. Örneğin, plastik kullanımını azaltma, geri dönüşüm uygulamalarına katılma ve deniz kaynaklarının sürdürülebilir şekilde kullanılmasını destekleme gibi adımlar atabilirler. Ayrıca, aşırı avlanma ve deniz ekosistemlerinin bozulmasının önlenmesi konusunda bilinçli tüketim alışkanlıkları geliştirebilirler (Liu et al., 2023).

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri'nden on beşincisi olan "Karadaki Yaşam," karasal ekosistemlerin korunmasını, ormansızlaşmanın durdurulmasını, arazi bo-

zulumunun önlenmesini ve biyolojik çeşitliliğin sürdürülebilir şekilde yönetilmesini hedefler. Ormanlar, topraklar ve diğer karasal ekosistemler, yaşamın devamlılığı için temel kaynaklar sunar (UN, 2024a). Ancak, aşırı tarım faaliyetleri, ormansızlaşma, madencilik, kirlilik ve iklim değişikliği, bu ekosistemlerin dengesini bozarak hem çevresel hem de halk sağlığı üzerinde ciddi tehditler yaratmaktadır. Ormanların yok edilmesi, yalnızca biyolojik çeşitliliği azaltmakla kalmaz, aynı zamanda iklim değişikliğini hızlandırır ve toprak erozyonunu artırarak tarımsal verimliliği olumsuz etkilemektedir. Bu durum, gıda güvenliği sorunlarını ve dolayısıyla beslenme kaynaklı sağlık problemlerini tetiklemektedir (Adla et al., 2022). Karadaki yaşamı korumak amacıyla; toprak erozyonunu önlemek için ağaç dikimi, biyolojik çeşitliliği destekleyen tarımsal uygulamaları benimseme ve kimyasal gübrelerin aşırı kullanımından kaçınma gibi davranışlar, çevre sağlığı okuryazarlığı yüksek bireyler tarafından daha kolay benimsenmektedir (Uygun & Karabulut, 2023). Ayrıca, geri dönüşüm uygulamalarına katılma, atık yönetimini destekleme ve doğal alanların korunması için bilinçli tüketim alışkanlıkları geliştirme gibi eylemler, karasal ekosistemlerin sürdürülebilirliğini artırabilir (Abubakar et al., 2022).

Çevre Sağlığı Okuryazarlığını Geliştirmede Halk Sağlığı Hemşirelerinin Rolü

Halk sağlığı hemşireleri, Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri'nin (SKH) gerçekleştirilmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (Taminato et al., 2023). Çevresel sürdürülebilirlik ve bireylerin sağlıklarını iyileştirme misyonu doğrultusunda, hemşireler bireylerin çevre sağlığı okuryazarlığını artırmaya yönelik eğitimler düzenleyerek koruyucu sağlık davranışlarını teşvik edebilir ve toplum temelli müdahaleler yürütebilir (Luque-Alcaraz et al., 2024). Bu müdahaleler, farklı hedeflerin gerekliliklerine göre şekillenmektedir.

Hedef 3, sağlıklı bireyler için çevresel tehditlerin azaltılmasını ve koruyucu sağlık davranışlarının yaygınlaştırılmasını öncelikli kılar. Halk sağlığı hemşireleri, sanitasyon eğitimi vererek bulaşıcı hastalıkları önleyebilir (Kim et al., 2020) ve hava kirliliğinin sağlık üzerindeki olumsuz etkileri hakkında toplumu bilgilendirerek solunum yolu hastalıklarının azalmasına katkıda bulunabilir (Henry, 2023). Benzer şekilde, Hedef 6 kapsamında su kaynaklarının korunması ve hijyen alışkanlıklarının geliştirilmesi için eğitimlerin düzenlenmesi bireylerin çevresel sağlık sorunlarına karşı daha dirençli olmasını sağlayabilir. Bu süreçte, sanitasyon hizmetlerinin iyileştirilmesi ve yerel yönetimlerle iş birliği yaparak topluluk temelli çözümler üretilmesi de hemşirelerin görevleri arasında bulunmaktadır (Harris et al., 2022; Sümen, 2021).

Enerji ve çevresel sağlık arasındaki bağlantıyı ele alan Hedef 7, temiz ve erişilebilir enerjiye yönelik farkındalık yaratmayı gerektirmektedir. Halk sağlığı hemşireleri, bireylerin enerji tasarrufu alışkanlıkları geliştirmelerine ve sürdürülebilir enerji kaynaklarını tercih etmelerine yönelik eğitim programları düzenleyebilir (Luque-Alcaraz et al., 2024). Enerji tüketimi alışkanlıklarının dönüştürülmesi ve fosil yakıtların sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılması, hemşirelerin liderliğinde gerçekleştirilen bu tür eğitimlerle mümkün hale gelebilir (Lee et al., 2019).

Hedef 11, şehirlerin sürdürülebilir hale getirilmesi için bireylerin ve toplumların çevresel sorunlara karşı dirençlerini artırmayı hedefler. Halk sağlığı hemşireleri, şehirlerde hava kirliliği, atık yönetimi ve geri dönüşüm konularında farkındalık yaratabilir ve bireylerin çevreye duyarlı davranışlar geliştirmesini sağlayabilir (Luque-Alcaraz et al., 2024). Ayrıca, afet hazırlık süreçlerinde aktif rol alarak toplumların iklim değişikliği, sel ve diğer doğal afetlere karşı dayanıklılığını artırabilir (Flaubert et al., 2021). Şehirlerde yaşayan bireylere yönelik toplum temelli eğitim programları düzenleyerek sürdürülebilir uygulamaların yaygınlaşmasına katkı sağlarlar.

İklim değişikliğiyle mücadeleyi önceliklendiren Hedef 13, bireysel ve toplumsal düzeyde farkındalığı artırmayı gerektirir. Halk sağlığı hemşireleri, iklim değişikliği kaynaklı sağlık sorunları (sıcak çarpması, solunum yolu hastalıkları, su kaynaklı enfeksiyonlar) hakkında eğitim vererek hem kısa vadeli hem de uzun vadeli önlemler alınmasını sağlayabilir (ICN, 2018).

Sudaki yaşamı korumayı amaçlayan Hedef 14 ve karadaki yaşamı destekleyen Hedef 15 bağlamında da halk sağlığı hemşireleri, çevresel sürdürülebilirlik konularında rehberlik edebilir. Deniz ve karasal ekosistemlerin korunması, yalnızca çevresel sürdürülebilirliği değil, aynı zamanda insan sağlığını da etkilemektedir (Pourebrahimi & Pirooz, 2023; Adla et al., 2022). Hemşireler, deniz kirliliği ve kimyasal maruziyet gibi konularda toplumu bilgilendirirken, orman yangınlarının önlenmesi, biyolojik çeşitliliğin korunması ve tarım kimyasallarının güvenli kullanımı hakkında farkındalık eğitimleri düzenleyebilir (Flaubert et al., 2021; Özkaya & Çınar, 2024). Bu süreçte bireylerin çevresel tehditleri anlamalarına ve bu tehditlere karşı bilinçli adımlar atmalarına rehberlik edebilirler.

SONUÇ

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri, insanlığın ve gezegenimizin refahını artırmayı amaçlayan küresel bir yol haritası sunmaktadır. Bu hedeflere ulaşmak, bireylerin çevresel tehditler konusunda farkındalığını artırmayı, çevre dostu davranışları teşvik etmeyi ve toplum genelinde sürdürülebilirlik bilincini güçlendirmeyi gerektirmektedir. Bu noktada, çevre sağlığı okuryazarlığı, bireylerin çevresel riskleri anlamalarını ve bu risklerle başa çıkmalarını sağlayarak, SKH'nin başarısında kilit bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Halk sağlığı hemşireleri, çevre sağlığı okuryazarlığını artırmada ve sürdürülebilir kalkınma süreçlerini desteklemede kritik bir rol oynamaktadır. Halk sağlığı hemşireleri, toplumun her kesimine yönelik eğitimler düzenleyerek çevresel risklere karşı koruyucu sağlık davranışlarını teşvik edebilir ve toplum temelli müdahalelerle bireylerin daha dayanıklı olmasına katkıda bulunabilirler. Ayrıca, su kaynaklarının korunması, enerji tasarrufu, geri dönüşüm ve iklim değişikliğiyle mücadele gibi alanlarda liderlik yaparak, çevresel sürdürülebilirliğin sağlanmasına destek sağlayabilirler.

Bu bağlamda, halk sağlığı hemşirelerinin SKH'nin gerçekleştirilmesindeki etkisi, bireylerin ve toplumların çevresel bilinç düzeyini artırmaktan çevre dostu politikaların uygulanmasını desteklemeye kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Halk sağlığı hemşirelerinin bu süreçteki liderliği, yalnızca halk sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda daha sürdürülebilir bir geleceğin inşasında da temel bir rol oynamaktadır. Sonuç olarak, çevre sağlığı okuryazarlığını artırmaya yönelik halk sağlığı hemşireliği müdahaleleri, SKH'nin başarıya ulaşmasında vazgeçilmez bir öneme sahiptir. Bu doğrultuda, halk sağlığı hemşireliği uygulamalarının çevresel sürdürülebilirlik alanında daha fazla desteklenmesi ve geliştirilmesi, toplum sağlığını ve gezegenimizin geleceğini güvence altına almak için bir oldukça büyük öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

- Abubakar, I. R., Maniruzzaman, K. M., Dano, U. L., AlShihri, F. S., AlShammari, M. S., Ahmed, S. M. S., Al-Gehlani, W. A. G., & Alrawaf, T. I. (2022). Environmental Sustainability Impacts of Solid Waste Management Practices in the Global South. *International journal of environmental research and public health*, 19(19), 12717. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912717>
- Adla, K., Dejan, K., Neira, D., & Dragana, Š. (2022). Degradation of ecosystems and loss of ecosystem services. In *One health* (pp. 281-327). Academic Press.
- Alaca, Ç. (2023). Solastalgia and Forest Fires. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 15(3), 468-476.
- Awad, D. A., Masoud, H. A., & Hamad, A. (2024). Climate changes and food-borne pathogens: the impact on human health and mitigation strategy. *Climatic Change*, 177(6), 1-25.
- Binder, A. R., May, K., Murphy, J., Gross, A., & Carlsten, E. (2022). Environmental Health Literacy as Knowing, Feeling, and Believing: Analyzing Linkages between Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status and Willingness to Engage in Protective Behaviors against Health Threats. *International journal of environmental research and public health*, 19(5), 2701. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052701>
- Cianconi, P., Betrò, S., & Janiri, L. (2020). The Impact of Climate Change on Mental Health: A Systematic Descriptive Review. *Frontiers in psychiatry*, 11, 74. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00074>
- Fiore, M., Lorini, C., Bonaccorsi, G., Paoli, S., Vaccaro, G., Verani, M., ... & Carducci, A. (2024). Development and validation of the Environmental Health Literacy Index: a new tool to assess the environmental health literacy among university students. *European Journal of Public Health*, 34(5), 1001-1007.
- Flaubert, J. L., Le Menestrel, S., Williams, D. R., Wakefield, M. K., & National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2021). Nurses in disaster preparedness and public health emergency response. In *The Future of Nursing 2020-2030: Charting a Path to Achieve Health Equity*. National Academies Press (US).
- Gökçay, G., & Çevirme, A. (2022). Health and environmental literacy levels of immigrant and non-immigrant university students and related factors. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(3), 757-778.
- Hajam, Y. A., Kumar, R., & Kumar, A. (2023). Environmental waste management strategies and vermi transformation for sustainable development. *Environmental Challenges*, 100747.
- Harris, O. O., Bialous, S. A., Muench, U., Chapman, S., & Dawson-Rose, C. (2022). Climate Change, Public Health, Health Policy, and Nurses Training. *American*

journal of public health, 112(S3), S321–S327.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2022.306826>

- Henry H (2023) Better air, better health: why dirty air makes your patients sick. *Nursing Times*. 119: 12.
- ICN. (2018). Nurses, climate change and health. https://www.icn.ch/sites/default/files/inline-files/PS_E_Nurses_climate%20change_health_0.pdf
- Jaiswal, K. K., Chowdhury, C. R., Yadav, D., Verma, R., Dutta, S., Jaiswal, K. S., & Karuppasamy, K. S. K. (2022). Renewable and sustainable clean energy development and impact on social, economic, and environmental health. *Energy Nexus*, 7, 100118.
- Kim, E., Kim, S. S., & Kim, S. (2020). Effects of Infection Control Education for Nursing Students Using Standardized Patients vs. Peer Role-Play. *International journal of environmental research and public health*, 18(1), 107. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010107>
- Landrigan, P. J., Stegeman, J. J., Fleming, L. E., Allemand, D., Anderson, D. M., Backer, L. C., Brucker-Davis, F., Chevalier, N., Corra, L., Czerucka, D., Bottein, M. D., Demeneix, B., Depledge, M., Deheyn, D. D., Dorman, C. J., Fénichel, P., Fisher, S., Gaill, F., Galgani, F., Gaze, W. H., ... Rampal, P. (2020). Human Health and Ocean Pollution. *Annals of global health*, 86(1), 151. <https://doi.org/10.5334/aogh.2831>
- Lee, L. S., Lee, Y. F., Wu, M. J., & Pan, Y. J. (2019). A study of energy literacy among nursing students to examine implications on energy conservation efforts in Taiwan. *Energy Policy*, 135, 111005.
- Levy, K., Smith, S. M., & Carlton, E. J. (2018). Climate Change Impacts on Waterborne Diseases: Moving Toward Designing Interventions. *Current environmental health reports*, 5(2), 272–282. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0199-7>
- Lindsey, M., Chen, S. R., Ben, R., Manoogian, M., & Spradlin, J. (2021). Defining environmental health literacy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 11626.
- Linderhof, V., De Lange, T., & Reinhard, S. (2021). *The dilemmas of water quality and food security interactions in low-and middle-income countries*. *Front. Water* 3, 736760.
- Liu, L., & Tobias, G. R. (2024). The impact of environmental literacy on residents' green consumption: Experimental evidence from China. *Cleaner and Responsible Consumption*, 12, 100165.
- Liu, T. K., Chang, H., & Chen, Y. S. (2023). Public awareness of marine environmental quality and its relationship for policy support on marine waste management. *Marine Pollution Bulletin*, 195, 115456.

- Luque-Alcaraz, O. M., Aparicio-Martínez, P., Gomera, A., & Vaquero-Abellán, M. (2024). The environmental awareness of nurses as environmentally sustainable health care leaders: a mixed method analysis. *BMC nursing*, 23(1), 229.
- Miller, J. D., Workman, C. L., Panchang, S. V., Sneegas, G., Adams, E. A., Young, S. L., & Thompson, A. L. (2021). Water Security and Nutrition: Current Knowledge and Research Opportunities. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 12(6), 2525–2539. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab075>
- Nayir, T. (2022). Health Literacy on Environmental Health and Climate Change. *Turkey Health Literacy Journal* , 3(2), 125-129.
- Okesanya, O. J., Eshun, G., Ukoaka, B. M., Manirambona, E., Olabode, O. N., Adesola, R. O., ... & Chowdhury, A. A. (2024). Water, sanitation, and hygiene (WASH) practices in Africa: exploring the effects on public health and sustainable development plans. *Tropical medicine and health*, 52(1), 68.
- Özkaya, E., & Çınar, İ. Ö. (2024). Çevre Sağlığı Okuryazarı Olma Yolunda Anahtar Bir Rol: Halk Sağlığı Hemşiresi. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 6(1), 54-62.
- Perera F. (2017). Pollution from Fossil-Fuel Combustion is the Leading Environmental Threat to Global Pediatric Health and Equity: Solutions Exist. *International journal of environmental research and public health*, 15(1), 16. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010016>
- Pfleger, E., Drexler, H., & Lutz, R. (2024). Health Literacy and Environmental Risks Focusing Air Pollution: Results from a Cross-Sectional Study in Germany. *International journal of environmental research and public health*, 21(3), 366. <https://doi.org/10.3390/ijerph21030366>
- Pinho, M., & Gomes, S. (2023). What role does sustainable behavior and environmental awareness from civil society play in the planet's sustainable transition. *Resources*, 12(3), 42.
- Pothitou, M., Hanna, R. F., & Chalvatzis, K. J. (2016). Environmental knowledge, pro-environmental behaviour and energy savings in households: An empirical study. *Applied Energy*, 184, 1217-1229.
- Pourebrahimi, S., & Pirooz, M. (2023). Microplastic pollution in the marine environment: A review. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 10, 100327.
- Racioppi, F., Martuzzi, M., Matic, S., Braubach, M., Morris, G., Krzyżanowski, M., ... & Adamonytė, D. (2020). Reaching the sustainable development goals through healthy environments: are we on track?. *European Journal of Public Health*, 30(Supplement_1), i14-i18
- Rahaman, M. A., Kalam, A., & Al-Mamun, M. (2023). Unplanned urbanization and health risks of Dhaka City in Bangladesh: uncovering the associations between urban environment and public health. *Frontiers in public health*, 11, 1269362.

- Sundas, A., Contreras, I., Mujahid, O., Beneyto, A., & Vehi, J. (2024). The Effects of Environmental Factors on General Human Health: A Scoping Review. *Healthcare*, 12(21), 2123. <https://doi.org/10.3390/healthcare12212123>
- Sümen, A. (2021). Toplum Temelli Halk Sağlığı Hemşireliği Uygulamaları için Bir Model: Müdahale Çarkı. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 3(1), 64-78.
- Taminato, M., Fernandes, H., & Barbosa, D. A. (2023). Nursing and the Sustainable Development Goals (SDGs): An Essential Commitment. *Revista brasileira de enfermagem*, 76(6), e760601. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2023760601>
- UN. (2024b). Progress on basic energy access reverses for first time in a decade. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/blog/2024/06/press-release-energy-progress-report-2024/>
- UN. (2024a). *Sustainable Development Goals*. Retrieved December 3, 2024, from <https://turkiye.un.org/tr/sdgs>
- UN. 2018. Department of Economic and Social Affairs. <https://www.un.org/uk/desa/68-world-population-projected-live-urban-areas-2050-says-un>
- Uygun, K., & Karabulut, Ş. (2023). Çevre Okuryazarlığı ile İlgili Yapılan Lisansüstü Tezlerin İncelenmesi. *Journal of Innovative Research in Social Studies*, 6(1), 1-18. <https://doi.org/10.47503/jirss.1270306>
- WHO. 2024. Air pollution. https://www.who.int/westernpacific/health-topics/air-pollution#tab=tab_1
- WHO. 2023. drinking-water. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water>
- Wolf, J., Johnston, R. B., Ambelu, A., Arnold, B. F., Bain, R., Brauer, M., ... & Cumming, O. (2023). Burden of disease attributable to unsafe drinking water, sanitation, and hygiene in domestic settings: a global analysis for selected adverse health outcomes. *The Lancet*, 401(10393), 2060-2071.



BÖLÜM 11

Osteoporoz Tanısında Yeni Ufuklar

Hamit Hakan Alp¹ & Zübeyir Huyut²
Murat Saygın³

¹ Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi/ Tıp Fakültesi /Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-9202-4944

² Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi/ Tıp Fakültesi /Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-7623-1492

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi/Tıp Fakültesi /Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-7115-802X

1. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik dokunun mikro-mimari yapısının bozulması ve kemik mineral yoğunluğunun (KMY) azalması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artış ile kendini gösteren, ilerleyici metabolik kemik hastalığı olarak bilinmektedir (Li ve ark., 2024). Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz tanımı ise, "kemik dansitesinde azalma ve kemik mikro yapısında bozulma ile karakterize olan, kırılabilirlikte artış ve yüksek kırık riski ile kendini gösteren genel bir iskelet hastalığı" şeklindedir (Aibar-Almazán ve ark., 2022). Belirgin semptomlar vermeden ilerlediği için genellikle "sessiz hastalık" olarak da adlandırılmakta ve neredeyse her zaman ilk yıkıcı kırık oluştuğunda tanı konmaktadır (Sun ve ark., 2023).

Osteoporoz, kemik dokusunun kaybı ve yapısal bozulmanın yanında, travma ya da hafif düşme gibi düşük enerjili yaralanmalar sonucunda bile kırık oluşumu ile ilişkili olduğundan, yaşlı bireylerde kırıklarla sonuçlanabilecek düşük travma direncine sahip bir kemik hastalığı olarak da kabul edilmektedir (LeBoff ve ark., 2022). Bu bağlamda osteoporoz prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir (Anam ve Insogna, 2021). Yaş faktörü dışında genetik yatkınlık, diyet, yaşam tarzı seçimleri, çevresel toksinler ve bağırsak mikrobiyomu bozukluğu gibi faktörler de osteoporoz gelişiminde yer almaktadır. Ayrıca hormonal dengesizlikler, kemik dönüşümünde bozulmalar, osteoblastlarda doğrudan toksisite, artmış osteoklast aktivitesi, bağışıklık sistemi yaşlanması, bozulmuş inflamatuvar yanıtlar ve bağırsak/kemik eksenindeki bozukluklar da osteoporozu sebep olabilir (Singh ve ark., 2023). Ek olarak kadınlarda menopoza sonrası dönemde östrojen seviyesinin azalması, kemik yıkımını artırırken, kemik yapımını baskılamakta ve bu durum, kadınlarda osteoporoz gelişimini hızlandırmaktadır (Smit ve ark., 2024).

Osteoporozun temel komplikasyonu olan kırıklar, vertebra, kalça ve el bileği gibi bölgelerde daha sık görülmekte ve bu kırıklar ciddi sakatlıklara, bağımsızlık kaybına ve yüksek mortalite oranına sebep olabilir (Lorentzon ve ark., 2022). Verilere göre dünya genelinde yaklaşık 500 milyon kişinin osteoporozdan etkilenebileceği düşünülmektedir (Ebeling ve ark., 2022; Yang ve ark., 2023). Ayrıca yaşlı erkeklerin yaklaşık beşte biri ve 50 yaş üstü kadınların yaklaşık üçte biri hayatları boyunca bu kırıkları yaşamaktadır. Kalça kırığı geçiren hastaların yaklaşık yarısı bağımsız yaşama yeteneğini kaybeder ve bu hastaların %20'si ilk bir yılda ölürlür. Kalça kırığı ölüm oranı erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksektir (Amin ve ark., 2023). Öte yandan dünya genelinde 50 yaş üstü kişilerde 1990'da kalça kırığı sayısı 1,7 milyon olurken, 2050 yılında ise 6,3 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Osteoporoz önemli bir halk sağlığı sorunu olmasının yanı sıra dünya çapında bireylere ve devletlere önemli ekonomik yük

oluşturmaktadır (Amarilla-Donoso ve ark., 2020). Dünya çapında osteoporotik kırıklar, bulaşıcı olmayan hastalıkların toplam yükünün %0,83'üne denk gelmektedir (Lou ve ark., 2022). ABD'de 2005 yılında osteoporoz kırıklarının neden olduğu sağlık harcamalarının 19 milyar dolar olduğu (Purcell ve ark., 2020) ve bu maliyetin 2018 yılında 57 milyar dolara çıktığı, 2040 yılına kadar ise 95 milyar doların üzerine çıkmasının beklendiği bildirilmiştir. Özellikle yüksek sakatlık ve ölüm oranlarıyla da ilişkili kalça kırıkları, ABD'de her yıl 432.000'den fazla hastane yatışına, yaklaşık 2,5 milyon poliklinik ziyaretine ve yaklaşık 180.000 huzurevi yatışına neden olmaktadır (Lewiecki ve ark., 2019).

Türkiye'de de hastalık yükü ve prevalansı giderek artan osteoporoz, Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, 50 yaş ve üzeri kadınlarda prevalansı %27,2, erkeklerde ise %22,2'dir (Kirazlı ve ark., 2020). Osteoporoz yükü ile ilgili yapılan bir çalışmaya göre, Türkiye'de osteoporozun yetersiz tedavi edildiği ve 2019-2023 yılları arasında toplamda 1,35 milyon kırığın meydana gelebileceği, bu durumun ülke ekonomisine yaklaşık 2,42 milyar ABD doları tutarında bir maliyet getirebileceği tahmin edilmektedir. Kırıkların artan maliyeti, osteoporozla ilişkili kırıkların önlenmesi ve tedavisi için daha etkili stratejiler geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Aziziyeh ve ark., 2020).

2. Osteoporoz'un Patofizyolojisi

Kemik döngüsünde iki ana hücresel bileşen bulunur: osteoblastlar ve osteoklastlar. Osteoblastlar, kemik yapımından sorumlu hücrelerdir ve kemik matrisini sentezleyerek kemiğin mineralizasyonunu sağlar. Osteoklastlar ise kemik yıkımından sorumlu hücrelerdir ve kemik dokusunu parçalayarak vücutta kalsiyum ve fosfat dengesini düzenler (Nowicki ve Jakubowska-Pietkiewicz, 2024). Sağlıklı genç yetişkinlerde kemik dönüşüm döngüsü dengelidir; kemik yapımı ve yıkımı eşit miktarda gerçekleşir (Wang ve ark., 2022).

Osteoporoz patofizyolojisi, kemik döngüsündeki yapım ve yıkım süreçlerinin bozulmasına dayanır. Kronik hastalıklar, yaşlanma ve glukokortikoidler gibi çeşitli mekanik, hormonal ve biyokimyasal etkilere maruz kalma durumlarında kemiğin yeniden şekillenme süreci hızlanır. Zamanla bu süreç, mineralize kemikte daha büyük eksikliklere yol açar. Kemik rezorpsiyonu yüzeyde gerçekleştiği için, yüzey alanı kütleye oranla daha fazla olan trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha hızlı tükenir. Menopozdaki östrojen eksikliği gibi durumlarda kemik kaybı ilk olarak omurga gibi trabeküler kemik açısından zengin bölgelerde görülürken, kortikal ve trabeküler karışımı olan kalça gibi bölgelerde daha geç ortaya çıkar. Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki bu dengesizlik sonucu kemik kütlesi azalırken, kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulmalar meydana gelir (Wang ve

ark., 2022). Osteoporoz patofizyolojisinde önemli rol oynayan bir diğer etken ise artmış kemik rezorpsiyon oranına karşılık azalmış kemik yapımıdır. Bu durum, osteoprogenitör hücrelerin sayısında azalma ve farklılaşma kapasitelerinde bozulma ile ilişkilidir. Sonuç olarak, osteoporozda kemik dokusunun yenilenme kapasitesi azalır ve kırılabilirlik artar (Lerner ve ark., 2019).

3. Osteoporoz Tipleri

3.1. Primer Osteoporoz

Altta yatan başka bir hastalık veya dış etken olmaksızın, yaşlanma süreci veya hormonal değişiklikler sonucu gelişen osteoporoz türüdür. Primer iki alt başlıkta incelenir (Patel ve Saxena, 2024):

-Tip I (Postmenopozal osteoporoz): Menopoz sonrası dönemde, östrojen eksikliği ile ortaya çıkan bu osteoporoz tipi, genellikle 50-75 yaş aralığında olan kadınları etkiler. Bu durum, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması ile karakterizedir ve en sık vertebra ve el bileği kırıkları ile kendini gösterir (Ebeling ve ark., 2022).

- Tip II (Senil osteoporoz): Yaşlılıkla birlikte kemik yapımının azalması ve kemik yıkımının artması sonucu gelişen bu osteoporoz tipi, genellikle 70 yaş ve üzeri erkeklerde ve kadınlarda görülür. Kırıklar ve kortikal kemik kaybı eşit oranda olur ve kalça, pelvis ve vertebra kırıkları ile kendini gösterebilir (Costantini ve ark., 2022).

3.2. Sekonder Osteoporoz

Altta yatan başka bir hastalığa veya duruma bağlı olarak gelişen osteoporoz türüdür. Sekonder Osteoporoz nedenleri arasında renal osteodistrofi diyabet, tiroid ve paratiroid bozuklukları, beslenme bozuklukları, malabsorpsiyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritable bağırsak sendromu, ilaç kaynaklı durumlar (kemoterapötik ajanlar, antikonvülzanlar ve glukokortikoidler), enfeksiyonlar, anemi, maligniteler, inflamatuvar artrit, sistemik lupus eritematozus, sigara ve genetik nedenler yer alır. Ayrıca hepatit B, hepatit C, HIV, tüberküloz ve zona virüsü gibi enfeksiyonlar da sekonder osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir (Sobh ve ark., 2022). Sekonder osteoporozda, kemik yapım-yıkım dengesini bozan etkenin ortadan kaldırılması tedavinin ilk basamağıdır. Menopoz sonrası kadınların %30'unda ve erkeklerin %50-80'inde sekonder osteoporoz gözlenmektedir (Colangelo ve ark., 2019).

Günümüzde, kemik direncini belirlemek ve kırık riskini tahmin etmek amacıyla daha fazla aracın kullanımı, görüntüleme cihazları, kırık risk hesaplayıcıları,

kemik biyopsisi teknikleri ve laboratuvar testleri ile desteklenmektedir (Escobio-Prieto ve ark., 2023).

4. Osteoporoz Tanısında Kullanılan Yöntemler

4.1. Görüntüleme Yöntemleri

4.1.1. Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi

Dünya Sağlık Örgütü, Osteoporoz KMY değerine göre;

-Normal KMY: Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 standart sapma (SD) altında ya da üstünde olması (T-skoru -1 ve üzeri);

-Düşük kemik yoğunluğu (osteopeni): Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ile 2,5 SD arasında olması (T-skoru -1 ile -2,5 arası);

-Aşırı düşük kemik yoğunluğu (Osteoporoz): -2,5 veya negatif yönde daha fazla üstündeki T-skoruna sahip olmasına göre sınıflandırılmıştır (**Tablo 1.**).

Osteoporoz tanısı konulurken dikkat edilmesi gereken önemli etkenlerden olan kırık risk değerlendirilmesi, osteoporozlu hastaların %40'ında görülmekte, bu oran özellikle yaşlı bireylerde ve kadınlarda daha fazla olmaktadır (LeBoff ve ark., 2022).

Osteoporoz tanısı, günümüzde esas olarak kemik kütlesinin kemik densitometrisi, yani çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile değerlendirilmesine dayanmaktadır. DXA, KMY'yi ölçmek ve kemik sağlığını izlemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. İskeletin metabolik durumunu gösteren bu yöntem, hassasiyeti ve doğruluğu nedeniyle KMY ölçümünde altın standart olarak kabul edilir (Figuera ve ark., 2023). Omurga, kalça ve bilek gibi bölgelerde kemik yoğunluğunu ölçmek için düşük dozda X-ışınları kullanan bu test, KMY'yi santimetrekare başına düşen mineral gram (g cm^{-2}) olarak ölçeklendirir ve ölçülen T-skorunu WHO'nun tanı kriterleriyle karşılaştırarak değerlendirme yapar (Adejuyigbe ve ark. 2023). WHO'ya göre, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde tanı, T-skorlarına göre konulurken, Z-skorları ise premenopozal kadınların, 50 yaş altı erkeklerin ve 20 yaş altındaki çocuk ve gençlerin değerlendirilmesinde kullanılır. DXA, düşük radyasyon dozu ve %1 ila %2,5 arasında değişen hassasiyet hatası ile hızlı ve kesin bir tanı aracıdır (Voermans ve ark., 2024).

Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi, az miktarda da olsa radyasyon yayar ve yalnızca iki boyutlu ölçüm sağlar. Bu nedenle kemik yoğunluğunu hacimsel olarak belirleyemez. Dejeneratif değişiklikler KMY'yi yanlışlıkla yüksek gösterip kırık riskini olması gerekenden düşük gösterebilir. Çevresel etkenler, osteofitik değişiklikler ve cerrahi artefaktlar ölçümleri etkileyebilmekte ve zayıf bireylerde

KMY düşük, obez bireylerde ise yüksek çıkabilmektedir. Ayrıca kemiğin üç boyutlu mikro-mimari yapısı ve kortikal porozite hakkında bilgi sunmayan DXA, trabeküler ve kortikal KMY'yi de ayırt edemez. Hamilelik, kontrast madde kullanımı, metal implantlar ve obezite gibi durumlar DXA için kontrendikasyon oluşturur. WHO, DXA'nın kısıtlamalarını aşmak için kırık riskini değerlendiren FRAX aracını geliştirmiştir (Sangondimath ve ark., 2023).

Sınıflandırma	T-Skoru	Açıklama
Normal Kemik Yoğunluğu	-1 ve üzeri	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üstünde.
Düşük Kemik Kütlesi (Osteopeni)	-1 ile -2,5 arası	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ile 2,5 SD arasında.
Osteoporoz	-2,5 ve daha düşük ve bir ya da daha çok kırık	Genç erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olması ve eşlik eden frajilite kırığı.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre osteoporoz Tanımı (LeBoff ve ark., 2022).

4.1.2. Kırık Riski Değerlendirme Aracı (FRAX)

FRAX, bireyselleştirilmiş 10 yıllık kalça ve majör osteoporotik kırık (kalça, klinik omurga, distal ön kol veya proksimal humerus) olasılığını tahmin etmek için kullanılan bir kırık riski değerlendirme aracıdır. FRAX, sekiz klinik risk faktörünü (CRF) entegre eder. Bunlar, daha önce yaşanmış kırılabilirlik kırığı, ebeveynlerde kalça kırığı, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, sistemik glukokortikoid kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), romatoid artrit ve sekonder osteoporozun diğer nedenleri gibi sıralanabilir. Bu parametreler yaş ve cinsiyetle birlikte, femur boynu KMY'sinden bağımsız olarak 10 yıllık kırık riski tahminine katkı sağlar. Diğer kırık riski hesaplayıcılarından farklı olarak, FRAX hem kırık riskini hem de kırığa bağlı ölüm riskini hesaplar. Örneğin, ileri yaş, düşük VKİ, düşük KMY, glukokortikoid kullanımı ve sigara kullanımı hem kırık hem de ölüm riskini artırır (Schini ve ark., 2024).

FRAX modelleri, her ülkeye özgü kırık ve ölüm oranlarına göre kalibre edilir. Şu anda, dünya nüfusunun %80'inden fazlasını kapsayan 73 ülke veya bölge için FRAX modelleri mevcuttur. ABD ve Kanada'da uygulanan bir yaklaşım, majör

osteoporotik kırık için %20'lik değerin 10 yıllık olasılığı müdahale eşiği olarak belirlir. Bu eşik değerler, majör osteoporotik kırık için %4 ile %20 arasında, kalça kırığı için %1,3 ile %5 arasında değişir. ABD'de tedaviye başlama kriterleri, ya önceden geçirilmiş bir kırık (kalça veya omurga kırığı) ya da FRAX olasılığına bakılmaksızın T-skorunun -2.5 SD'nin altında olmasıdır. FRAX, T-skoru osteopenik aralıkta olan bireyler için ayrılmıştır ve majör kırık olasılığı %20 veya üzeri ya da kalça kırığı olasılığı %3 veya üzeri olduğunda tedavi önerilir. ABD rehberleri, diğer ülkeleri de etkilemiştir (McCloskey ve ark., 2022).

ABD ve Kanada modeli dışında ikinci yaklaşım, yaşa bağlı eşiklerin kullanılmasını içerir ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) ile Avrupa Klinik ve Ekonomik Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas İskelet Hastalıkları Derneği (ESCEO) tarafından desteklenmektedir. Bu model, diğer ülkelere özgü önerilere de entegre edilmiştir. Son olarak, bazı ülkeler yaşa bağlı ve sabit eşiklerin bir kombinasyonunu içeren hibrit modeller de kullanır. FRAX, kırık risk tahmini için iyi bir model olsa da, hem tedavi hem de risk değerlendirmesi için biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılması gerekmektedir (Kanis ve ark., 2021).

4.1.3. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT):

Lomber omurganın ve proksimal femurun KMY değerlendirmesi genellikle DXA yöntemiyle yapılmaktadır. Ancak, DXA'ya erişimin kısıtlı olduğu durumlarda kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) gibi alternatif radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (**Şekil. 1**). Başlangıçta QCT, vertebra korpuslarını kortikal kemikten ve uç platolardan uzak durarak örneklemek için açılı ve kalın BT dilimlerinden faydalanan bir teknik olarak geliştirilmiştir. Zamanla, bu yöntem yerini vertebra ve kalça bölgelerini kapsayan hacimsel görüntüleme tekniklerine bırakmıştır (Brett & Brown, 2015). BT görüntüleri, osteoporoz risk faktörlerine sahip bireylerde hem klinik endikasyonlar hem de KMY değerlendirmesi için kullanılabilir. Özellikle eski tek kesitli protokoller yerine hacim bazlı QCT metodolojisi ile yapılan incelemeler, DXA taraması ihtiyacını azaltabilir (Wang ve ark., 2023).

"Fantomsuz" veya "asenكرون" kalibrasyon yöntemleri sayesinde arşivlenmiş BT görüntülerinden de KMY ölçümleri alınabilir (Avnet, ve ark., 2022) Ancak, intravenöz (IV) kontrast madde kullanımı omurgada ölçüm hatalarına neden olabileceği için, QCT'de kontrast madde kullanımı kontrendikedir (Tong ve ark., 2024). BT'nin sağladığı üç boyutlu görüntüleme imkanı, DXA'ya göre bazı avantajlar sunar. QCT, hem kortikal hem de trabeküler kemik yoğunluğunu ayrı ayrı

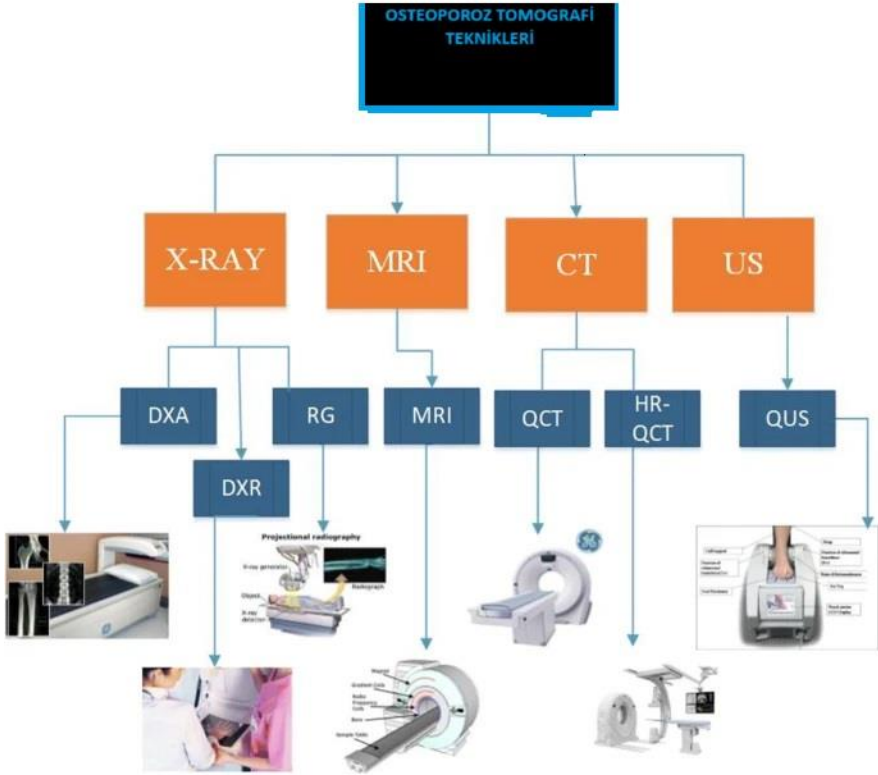
değerlendirebilme yeteneği ile kırık riskini daha doğru bir şekilde tahmin edebilir. Ayrıca hacimsel ölçüm yapabilen tek yöntem olması nedeniyle, DXA'nın bazı sınırlamalarını aşar. DXA'nın aksine, spinal dejeneratif değişiklikler, aortik kalsifikasyon veya VKİ gibi faktörler ölçüm sonuçlarını daha az etkiler. Bununla birlikte, QCT yüksek doz radyasyon, yüksek maliyet ve sınırlı cihaz erişimi gibi dezavantajlara sahiptir. QCT, özellikle vertebral kemik kaybını izlemek için tercih edilen en hassas yöntemlerden biridir. Üç boyutlu volümetrik ölçümler ile (gr cm^{-3} cinsinden) hastanın omurgasında yapısal bozukluklara rağmen doğru ölçümler sunar. Ancak, çekim sırasında hastanın uygun pozisyonda kalması zor olabilir ve DXA'ya göre daha pahalıdır (Löffler ve ark., 2019).

4.1.4. Kantitatif Ultrasonografi (QUS)

Kantitatif ultrasonografi (QUS), kemiklerin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesinde kullanılan bir tekniktir. QUS, KMY doğrudan ölçmez; ses dalgalarının hızını (SOS) ve geniş bant ultrason zayıflamasını (BUA) kullanarak kemik yapısı ve yoğunluğu hakkında bilgi verir. BUA, kemik mikro-mimarisi ve yoğunluğu hakkında ipuçları sağlarken, SOS kemik elastikiyeti ve yoğunluğuna dair bilgi sunar. Bu ölçümlerden elde edilen verilerle sertlik indeksi (Stiffness) ve kantitatif ultrason indeksi (QUI) hesaplanabilir (Diez-Perez ve ark., 2019).

Kantitatif ultrasonografinin yaygın kullanım alanları arasında kemik metabolizmasının değerlendirilmesi ve kırık riskinin öngörülmesi yer alır. Tarama sıklıkla kalkaneus, tibia veya radius gibi yumuşak dokudan arındırılmış bölgelerde yapılır. QUS'un avantajları arasında düşük maliyet, taşınabilirlik, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi ve hızlı sonuç verme özelliği bulunur. Ancak ultrason dalgaları hava ve çevresel dokulardan etkilendiği için vertebra gibi bölgelerde yeterli doğrulukla ölçüm yapılamaz (So ve ark., 2022).

QUS, daha çok ön tarama testi olarak kullanılır ve osteoporoz teşhisi için kesin tanı aracı olan DXA'nın yerini alamaz. Farklı cihazların aynı bireyde farklı sonuçlar verebilmesi de bir dezavantajdır. Özellikle menapoz sonrası kadınlarda ve yaşlı bireylerde kırık riskini öngörmede faydalı bir yöntem olsa da QUS bulguları kesin tanı için DXA ile doğrulanmalıdır (Hans ve Baim., 2017).



Şekil 1. Osteoporoz tanısında kullanılan farklı görüntüleme yöntemleri (Wani ve Arora, 2020).

4.1.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), hidrojen atomlarının rezonans hareketlerinden gelen sinyalleri güçlü manyetik alanlar kullanarak görüntüye dönüştüren bir tekniktir. MRG'nin temel faydaları arasında yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etme, doğal yumuşak doku kontrastı sağlama ve daha az radyasyon maruziyeti bulunmaktadır. Ancak, uzun tarama süresi ve harekete duyarlılık gibi sınırlamalarla birlikte maliyet artışı da mevcuttur (Maciel ve ark., 2020).

Son zamanlarda, özellikle osteoporoz teşhisi ve izlenmesinde manyetik rezonans görüntüleme kullanımı artmıştır. Gelişmiş yazılım-donanım tasarımları ve 3T görüntüleme teknolojisi kullanılarak, trabeküler kemik mimarisinin detaylı incelenmesi sağlanmıştır. Farklı MRG teknikleri kullanılarak, kemik mineral yoğunluğunun yanı sıra kemik iliğindeki yağ oranı ölçümü ve kortikal kemik yapısı gibi faktörler de incelenebilir (Kazakia ve ekibi, 2018).

T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler üzerinden, dokuların çeşitli özelliklerinin incelenmesi konusunda MRG'nin başka bir avantajı daha vardır. Bu çalışmalarda, Yağ dokusu T1 ağırlıklı görüntülerde daha parlak görünürken, T2 ağırlıklı görüntülerde daha düşük sinyal yoğunluğunda gösterilir. Çalışmalar, MRG sinyal yoğunluğu ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında önemli bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Distal radius ve lomber omurga taramalarında, MRG'nin kırık riskini tahmin etme yeteneği, DXA taramalarına göre daha etkili bulunmuştur (Sollmann ve ark., 2021).

4.1.6. Yüksek Çözünürlüklü Periferik QCT (HR-pQCT)

Bu yöntem, tibia ve radius gibi distal kemiklerin yaklaşık 3-4 μ Sv maruziyet dozu ile kortikal ve trabeküler volumetrik kemik mineral yoğunluğunu (vKMY) eşzamanlı olarak ölçmenin yanı sıra, kemik mikro mimarisinin derinlemesine bir temsilini (sanal biyopsi) sunar. Periferik kemikler için mikro-sonlu eleman analizi (micro-FEA) ile kemik rijitliği ve dayanıklılığı hakkında verdiği bilgilerle kemiğin kırılma yükünü yoğunluk temelli parametrelere göre daha iyi tahmin edebilmektedir. Ancak populasyon bazlı karşılaştırmalı çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük düşük kalmıştır. Çoğunlukla araştırma alanında kullanılsa da, ilerde klinik amaçlar içinde kullanılabilir (Oliveira ve ark., 2002).

4.1.7. Radyo Frekanslı Ekografik Çoklu Spektrometri (REMS)

REMS teknolojisi, osteoporoz tanısı için iyonize olmayan aksiyel bir yaklaşımdır. Çalışma prensibi, lomber omurlar ve/veya femur boynunun ekografik taraması sırasında elde edilen yerel ham ve filtrelenmemiş ultrason sinyallerinin (radyo frekans [RF] ultrason sinyalleri) analizine dayanmaktadır. Kemik sağlığı durumu, analiz edilen sinyal spektrumlarının, ilgili patolojik ve normal koşullara ait daha önce oluşturulmuş referans spektral modeller ile karşılaştırılması yoluyla değerlendirilir. Tarama hattı spektrumlarının analizi, kalsifikasyonlar veya osteofitler gibi artefaktlara ait sinyalleri otomatik olarak dışlamayı sağlar (Cortet ve ark., 2021).

REMS, KMY'yi ve osteoporoz puanını hesaplayarak hastayı sağlıklı, osteopenik veya osteoporoz olarak değerlendirme imkânı sunar. Ayrıca Kırılma Riski Skoru (Fragility Score - FS) ölçerek, KMY'den bağımsız olarak kırık riskini tahmin edebilir ve femur boynu dansitometrisinin de dahil olduğu FRAX® risk hesaplaması ile güçlü korelasyon gösterebilir (Diez-Perez ve ark., 2019).

Klinik çalışmanın sonuçları, REMS teknolojisinin osteoporoz hastalarını tespit etmede yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğunu ve DXA ile yüksek

oranda uyum gösterdiğini ortaya koymuştur. REMS'in radyasyon içermeyen yaklaşımı ve taşınabilir olması erken tanı ve kısa dönem tedavi takibi için klinik uygulamalarda yaygın kullanılabilirlik potansiyeli sunmaktadır (Amorim ve ark., 2021).

4.1.8. PET/CT (Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi)

PET/CT, kanser değerlendirmesinin yanı sıra osteoporozun fırsat temelli taranması için de değerli bir araçtır. Bu sayede, savunmasız hastalar için daha bütüncül bir değerlendirme sağlanır. PET/CT kullanılarak osteoporoz taraması için iki ana yöntem bulunmaktadır. PET/CT'nin CT bölümü, kemik mineral yoğunluğuyla ilgili doğrudan yapısal değişiklikleri tespit ederken, PET bölümü ise $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ gibi kemik spesifik radyonüklidlerle, osteoporozla ilişkili moleküler kemik döngüsünü ve azalan osteoblast aktivitesini biyomarker olarak ortaya koyar (Park ve ark., 2024). PET tabanlı yöntemin daha yaygın hale gelebilmesi için, kemik spesifik PET işaretleyicilerinin klinik ortama daha fazla entegre edilmesi bir sonraki adım olacaktır (Huang ve ark., 2024).

4.2. Biyokimyasal Kemik Döngüsü Belirteçleri

Biyokimyasal belirteçlerin serolojik ve idrar analizleri, klinisyenlere kemik metabolizmasındaki fizyolojik değişiklikleri ölçmede yardımcı olur. Kemik yapım ve kemik yıkım aktivitelerinin yaygınlığını değerlendirmede kullanılır. Kemik kütesindeki yapım ve yıkım değişiklikleri, hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi içsel faktörlere ve mekanik yüklenme gibi dışsal faktörlere yanıt veren metabolik süreçler tarafından düzenlenir (Hart ve ark., 2020).

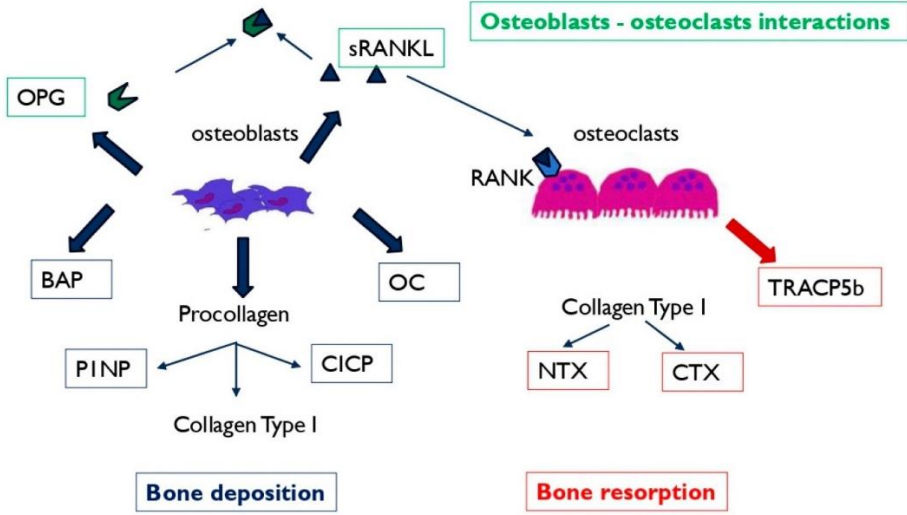
Biyokimyasal örnekler, kolayca toplanıp analiz edilebilmeleri, ucuz olmaları, zararlı radyasyon içermemeleri, invaziv olmamaları ve değişimlere karşı yüksek duyarlılık göstermeleri nedeniyle avantajlıdır. Ancak, tek başına kullanıldıklarında tanısal yetenekleri sınırlıdır. Bu nedenle, doğru bir tanı koymak için biyokimyasal belirteçlerin, **radyolojik yöntemler** ve **dansitometrik ölçümler** ile birlikte kullanılması önerilmektedir (Filella ve Guañabens., 2024).

4.2.1. Kemik Yapım Belirteçleri

4.2.1.1. Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz (ALP):

Kemik spesifik alkalen fosfataz (bALP), osteoblast hücre zarına **glikosil-fosfatidilinozitol** grubuyla bağlı dört alt birimli bir enzimdir. Kemik mineralizasyonu üzerinde inhibe edici etkiye sahip olan pirofosfat mineralizasyonunu azaltıcı etki gösterir (Makris., ve ark., 2023). Kemik alkalen fosfataz ve tartrat dirençli asit fosfataz 5b (TRAP-5b) ölçümünü sağlayan spesifik monoklonal antikorlar vardır. Birincisi osteoblast aktivitesini yansıtır ve ikincisi dolaylı olarak

osteoklast sayısını gösterir. Kemik alkali fosfataz ölçümü, diğer alkali fosfataz izoenzimleriyle düşük (%20) çapraz reaksiyona sahip Paget hastalığı veya osteoporozu olan hastaların yönetimi için yararlıdır. bALP seviyesi ölçümleri, özellikle **pre-menopozal ve post-menopozal kadınlarda** osteoblastik aktiviteyi değerlendirmek ve osteoporoz yönetiminde kullanılır (Susetyo ve ark., 2024; Nizet ve ark., 2020).



Şekil 2. Dolaşımdaki kemik döngüsü belirteçlerinin biyolojik kaynağının şematik gösterimi; Kemik birikimi süreci sırasında osteoblastlar kemik alkali fosfatazı ve osteokalsin salgılar. Prokollajen-Tip I'den N-terminal (P1NP) ve C-terminal propeptid (CICP) salınır. Tip-I-Kolajen bozunumu C-terminal telopeptid (CTx) ve N-terminal telopeptid (NTX) salınımına yol açar. Osteoklastlar tartrat dirençli asit fosfataz 5b enzimi (TRACP5b) aracılığıyla kemik matrisi bozunumuna katılır. Nükleer faktör- κ B liganının (RANKL) reseptör aktivatörü, tuzak reseptör osteoprotegerin (OPG) tarafından bağlanabilir ve bu da RANKL'ın nükleer faktör- κ B'nin (RANK) reseptör aktivatörüne bağlanmasını önleyerek osteoklastogenezini inhibe eder (Perut, ve ark., 2024).

4.2.1. II . Prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (P1NP) ve Prokollajen tip 1 C-terminal propeptid (P1CP)

Serum P1NP ve P1CP, osteoporozda kemik yapımını değerlendirmek için potansiyel olarak değerli biyomarkırlar olarak ortaya çıkmıştır. Tip I prokollajen sentezinde fibroblastlar ve osteoblastlar sorumludur. Prokollajen, kollajene dönüşürken bazı proteazlar, Tip I prokollajenin N- ve C-terminal uzantılarını çıkarır. Ardından kemik matrisi, P1CP ve P1NP'den oluşan Tip I prokollajen ile birleşir. P1NP, Tip I kollajen birikiminin benzersiz bir göstergesi olup, kemik gelişiminin önemli bir biyomarkıdır. P1NP, Tip I kollajen sentezi sürecinde hücre

içinde salınır ve kan dolaşımında bulunur. Bu biyomarkır, trimerik yapıda salınır ve trimerik kollajenin yapısından gelir. Daha sonra, termal bozulma etkisiyle hızlıca monomerik forma dönüşür (saad ve ark., 2021). Ayrıca osteoporoz için klinik rehberler, anti-osteoporotik ilaçların izlenmesinde bir kemik yapımı belirteci olarak P1NP ölçümünü önermektedir. Rehberler, anabolik ajan tedavisinin (abaloparatid, romosozumab, teriparatid vb.) başlangıcından bir ila üç ay sonra ve anti-rezorptif ajanların (bifosfonatlar, denosumab, selektif östrojen reseptör modölatörleri vb.) tedavi başlangıcından altı ay sonra P1NP ölçümünü önermektedir (Choi ve ark., 2022).

Serum P1NP'nin izlenmesi, öğün alımı ve sirkadiyen ritim değişkenliklerine karşı düşük hassasiyeti nedeniyle klinik olarak önemlidir. Ayrıca, normal ortam koşullarında makul bir stabilite gösterir. P1NP'nin P1CP'ye göre tercih edilmesinin nedeni, P1NP'den farklı olarak P1CP'nin mannoz reseptörü tarafından temizlenmesi ve büyüme hormonu ve tiroid hormonları tarafından düzenlenebilmesidir. Bu durum P1NP'nin hipofiz veya tiroid fonksiyon bozukluğu vakalarında yorumlanmasını zorlaştırabilir (Oremek ve ark., 2024). Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) ve Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC), kemik yapımında P1NP'yi ideal biyomarkır olarak önermiştir (Ahn ve ark., 2019).

4.2.1.III. Osteokalsin

Osteokalsin (Ocn veya kemik γ -karboksiglutamik asit (Gla) proteini), osteoblastlar tarafından salgılanan ve kısmen kemik matrisinde depolanan, 49 amino asitlik küçük kolajen olmayan bir proteindir. Osteokalsin, kemikte Gla içeren proteinlerin en bol bulunanıdır. İnsanlarda osteokalsin seviyeleri sabah çok düşüktür, öğleden sonra yükselmeye başlar ve gece zirve yapar (Rossi ve ark., 2019).

Osteokalsin, kemik yıkımında osteoklastlar tarafından serbest bırakıldığında, resorpsiyon lakunasındaki asidik pH, osteokalsin üzerindeki karboksil gruplarını uzaklaştırır ve ucOC (karboksilasyon geçirmemiş osteokalsin)'nin sistemik dolaşıma salınmasına neden olur. Dolayısıyla, ucOC seviyeleri, kemik döngüsünün (yenilenme) hızı ile doğrudan ilişkilidir. Genel olarak, tOC, cOC ve ucOC serum seviyeleri, artan kemik yapımı ile yükselir. Ancak, ucOC seviyesi, aynı zamanda artan kemik yıkımı durumunda da yükselir. Genel olarak, ucOC, toplam osteokalsinin (tOC) yaklaşık üçte birini oluşturur. Klinik koşullarda, serum tOC seviyesi (farelerde $<50 \text{ ng mL}^{-1}$, insanlarda $<30 \text{ ng mL}^{-1}$) bir kemik döngüsü belirteci olarak kabul edilir ve osteoblastların kemik yapma kapasitesini yansıtır (Takashi ve Kawanami, 2022). Osteoporoz hastalarına vitamin K takviyesi yapıp yapılmaması gerektiğini belirlemek için ucOC seviyesi, bir belirteç olarak kullanılabilir (Martiniakova ve ark., 2024).

Kemik Yıkım Belirteçleri

4.2.2.I. N-terminal ve C-terminal telopeptid çapraz bağları (NTX, CTX)

Tip I kollajen sentezi sırasında komşu kollajen molekülleri arasında piridinolin çapraz bağları (pyridinoline [Pyr] ve deoksipiridinolin [D-Pyr]) oluşur. Bu bağlar, kollajen molekülünün N-telopeptid ve C-telopeptid bölgelerinde yer alır. Piridinolin (Pyr) ve deoksipiridinolin (D-Pyr) arasındaki fark, Pyr'de bulunan ek bir hidroksil kalıntısıdır (Hurjui ve ark., 2020; Añazco ve ark. 2023).

CTX ve NTX, osteoklastların kemik yıkımı sırasında katepsin-K gibi enzimler tarafından parçalanmış Tip I kollajenin yıkım ürünleridir. Alfa formu, yüksek kemik dönüşüm hızının olduğu durumları (Paget hastalığı, malign kemik hastalıkları veya çocukluk dönemi) yansıtır. Beta formu, olgun kollajeni gösterir ve osteoporoz gibi hastalıklarda veya sağlıklı yetişkinlerde daha yaygındır. CTX genellikle plazma veya serumda ölçülürken, NTX ise idrarda ölçülür. Ancak serum NTX'in osteoporoz tedavisine verdiği yanıt daha küçük değişiklikler gösterdiğinden yaygın olarak kullanılmaz. Plazma veya serum CTX, osteoklast yüzey aktivitesi ile kemik histomorfometrisi açısından anlamlı bir korelasyon gösterir (kortikal kemik için $r = 0.35$, süngerimsi kemik için $r = 0.24$) (Schini ve ark., 2023).

4.2.2.II. Piridinolin (PD) ve Deoksipiridinolin (DPD)

Tip I kollajen molekülleri N ve C propeptitlerin hücre dışında parçalanmaları sonucu prokollajen molekülünden oluşur. Olgunlaşmamış kollajen molekülleri hücre içi ve hücreler arası kovalent ve çapraz bağların oluşması ile olgun fibrilleri oluştururlar. Çapraz bağlar ya bir lizin yan zincirinin ve iki hidroksilizin reaksiyonu ile meydana gelen 7-deoksipiridinolin ya da hidroksilizin üç yan zincirinin reaksiyonları ile oluşan piridinolindir. Yıkım, osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir (Burr ve ark., 2019).

DPD sadece kemiğin Tip I kollajenin yapısında bulunurken, PD esas olarak kırıkta, kemik ve diğer bağ dokularının yapısında bulunur (Konukoğlu, 2019). DPD, kollajendeki tüm çapraz bağların %21'ini oluşturur. PD ve DPD vücutta metabolize edilmezler ve idrarla serbest formda (%40) veya peptide bağlı olarak (%60) atılır (Adugani ve ark., 2021). Bağırsaktan emilemedikleri için, bu piridinolum çapraz bağları kemik rezorpsiyonunun güvenilir belirteçleri olarak değerlendirilir (Macías ve ark., 2020). PD ve DPD sirkadiyen ritim gösterirler; akşam pik yaparken, sabah düşme eğilimi başlar, öğleden sonra en düşük seviyeye gelir. İdrarda ölçüm, 24 saatlik idrarda veya anlık idrarda yapılır (Zhang ve ark., 2022).

4.2.2.III. Hidroksiprolin (HP)

Prolinin post-translasyonel hidroksilasyonu sonucu oluşan bir amino asittir ve olgun kollajenin toplam amino asit içeriğinin %12-14'ünü oluşturur. Kemik yıkım sürecinde HP açığa çıkar ve bunun %90'ı karaciğere ulaşarak metabolize edilir; sonrasında serbest formda veya peptidlere bağlı olarak idrarla atılır. Ancak, idrarda bulunan HP kemik rezorpsiyonunun bir belirteci olarak kabul edilse de, yeni sentezlenen prokollajenden de kaynaklanabilir (Adugani ve ark., 2021). HP, yalnızca kemikte değil, aynı zamanda cilt, kıkırdak gibi diğer dokularda da bulunur. Bu nedenlerle, HP kemik rezorpsiyonu için artık özgül bir belirteç olarak kabul edilmemektedir (Macías ve ark., 2020).

4.2.2.IV. Tartrat dirençli asit fosfataz tip 5b (TRACP5b)

Osteoklastlar tarafından üretilen bir enzimdir. İzofom 5 dışındakiler tartrat ile inhibe edilir. Bundan dolayı izofom 5'e tartrat dirençli asit fosfataz ismi verilmiştir. Tip 5b, osteoklastlara özgüdür ve tip 5a'dan daha yüksek optimal pH'ya sahip olması ve sialik asit içermemesiyle farklılık gösterir. Esasında, osteoklast aktivitesinin olmazsa olmaz belirteçidir ve bu sebeple hayvan deneylerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Gossiel ve ark., 2022).

TRACP-5b, IOF-IFCC tarafından önerilen tip I kollajen C-terminal telopeptidinden (β -CTX) daha üstün bazı önemli avantajlara sahiptir. TRACP-5b konsantrasyonları, kronik böbrek hastalığından veya besin alımından etkilenmez. Bu özellik nedeniyle, TRACP-5b, osteoporoz gibi klinik durumlarda kullanışlı olabilir. Hemodiyaliz hastalarında ve böbrek nakli yapılan hastalarda kemik dönüşümünün izlenmesinde de faydalıdır (Cavalier ve ark., 2022).

Osteoporoz Tanısında Potansiyel Biyomarkerler

4.2.3.I. Katepsin-K (Kat-K)

Katepsin-K (Kat-K), tip I kollajen ve elastin matriksinin geri dönüşümü için gerekli olan, endo ve kollajenolitik aktivitelere sahip bir sistein proteazdır ve osteoklastlar ile aktif makrofajların ana spesifik proteazı olarak kabul edilir. Kat-K, kemik kollajeninin yıkımından sorumlu ana enzimdir. Kat-K, çoğunlukla osteoartrit ile ilişkilendirilse de vasküler inflamasyon, hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz, Wegener granülomatozu, berylliozis ve tüberküloz gibi diğer patolojik durumlarda da yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (Mijanović., 2022).

Kat-K'nın aşırı ekspresyonu hızlandırılmış kemik döngüsüne yol açmıştır. Tutarlı bir şekilde, postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda serum Kat-K sevi-

yelerinin belirgin şekilde arttığı, ancak hastalara bifosfonatlar ile tedavi uygulandıktan sonra bu seviyelerin azaldığı bulunmuştur. Dolayısıyla Katepsin-K, tanınasal bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (Dai ve ark. 2020).

4.2.3.II. Periostin

Periostin, osteoblast-spesifik faktör 2 (OSF-2) olarak da bilinen periostin, ontogenez sırasında ve kalp kapakçıkları, deri, periodontal ligamentler, tendonlar ve kemik gibi mekanik yüke maruz kalan bağ dokularda üretilir. Periostin mekanik yüke duyarlıdır. Yük arttığında periostin ekspresyonu artar. Kırık yerlerinde periostin seviyeleri artar ve kallus oluşumunu teşvik eder (Pickering ve ark., 2023).

Yapılan bir çalışmada Serum periostin düzeyleri (ng mL^{-1}) osteoporozlu bireyler ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığında, osteoporozlu hastalarda periostin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, osteoporozu olan ve olmayan bireyler arasındaki karşılaştırmada, kırıklı hastalarda periostin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Ak-bay ve Alp., 2024). Çalışmalar periostin'in özellikle kortikal kemiklerde etkili bir biyomarker olabileceğini ve osteoporoz erken teşhisinde potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Yuan ve Li. 2024).

4.2.3.III. Dkk-1 (Dickkopf WNT Signaling Pathway İnhibitör 1)

Dkk-1, WNT antagonistlerinden biridir ve WNT ligandlarının LRP5/6 reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek bu sinyal yolunu inhibe eder. Dkk-1, osteoblastlar, osteositler, preadipositler ve endotel hücreleri dahil olmak üzere kemikteki çeşitli hücre türleri tarafından üretilir (Haffner-Luntzer, 2021). DKK1 seviyeleri, osteoporoz'lu postmenopozal kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. DKK1'e karşı geliştirilmiş antikörlerin (DKK1-Ab) kırık onarımı üzerindeki etkileri çeşitli kemirgen modellerinde denenmiş ve artmış KMY, kemik dayanıklılığı ve kırık kallusunun daha erken kemikleşmesi gözlemlenmiştir (Hildebrandt ve ark., 2021).

4.2.3.IV. Sfingozin 1 Fosfat (S1P)

Sfingozin-1-Fosfat (S1P), 2-amino-1,3-dihidroksi-oktadec-4-ene içeren biyoaktif bir sfingolipiddir. S1P, hücre sitozolü ve çekirdeğinde, iki sfingozin kinaz aracılığıyla sfingozinin fosforilasyonu sonucu üretilir. S1P ve onun metabolik öncüsü olan seramid, sfingolipid metabolizmasının merkezi molekülleridir. Seramid, sfingozin ve S1P seviyeleri arasındaki dengeyi kontrol eden ve "sfingolipid röostatu" olarak adlandırılan bir fenomeni yönetir. Seramid/S1P metabolizması, bir hücrenin ölüp ölmeyeceğini veya çoğalacağını belirler (Tian ve ark., 2021).

Bu metabolik yol, iskelet gelişimi, kemik mineralizasyonu ve kemik homeostazı ile ilişkilidir. S1P, kemik yapımını teşvik eder. Hücrelerden salgılanan S1P, COX2 yoluyla RANKL ifadesini artırır. Osteoblastlarda artan RANKL, RANK ile bağlanarak osteoklastların farklılaşmasını sağlar (Grewé ve ark., 2022).

4.2.3.V. FGF-23 (Fibroblast Growth Faktör) ve Klotho

FGF23, osteoblastlar ve osteositlerde fizyolojik koşullar altında üretilen bir glikoproteindir. FGF-23'ün N-terminal ucunda dört temel FGF reseptöründen (FGFR) birine bağlanma bölgesi bulunurken, C-terminal ucunda transmembran protein ko-reseptörü olan alfa-Klotho'ya (α Klotho) bağlanma bölgesi yer alır (Sirikul ve ark., 2022). FGF23'ün üretim ve salgılanmasının ana uyarıcısı, kandaki yüksek fosfat seviyeleri ve 1,25-dihidroksivitamin D (1,25-(OH)2D) seviyeleridir (Richter ve Faul, 2018). Mineralizasyon bozuklukları, kemik kaybı ve kırılabilirlik kırıkları ile FGF23'ün kan seviyesi arasında kanıtlanmış bir ilişki bulunmaktadır (Jurina ve ark., 2023).

4.2.3.VI. LRRc17

LRRc17 (Leucine-rich repeat-containing), sekreter özellik gösteren ve beş potansiyel LRR (leucine-rich repeat) domaini içeren 37 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Özetle, osteoblastlarda yüksek oranda eksprese edilen LRRc17, RANKL aracılı nükleer faktör aktive edilmiş T hücreleri (NFATc1) sinyal yolunu azaltarak, kemik iliği kökenli prekürsörlerden osteoklastogenezisi baskılamaktadır. Plazma LRRc17 konsantrasyonundaki her bir birimlik logaritmik azalma, kemik kütlesi ve klinik risk faktörleri (CRF) için yapılan ayarlamalardan sonra OF riskinde %46'lık bir artışla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalar LRRc17'nin postmenopozal kadınlarda OF için bağımsız ve ek bir biyomarkır olduğunu ortaya koymaktadır (Muller ve ark., 2023).

4.2.3.VII. RANK-L/Osteoprotegerin (OPG)

Nükleer faktör- κ B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü, tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesinin bir üyesidir ve menopoz sonrası kadınlarda seviyesinde artış görülmektedir. RANKL, osteositler, makrofajlar, osteoblastlar, kemik iliği kök hücreleri ve aktif T lenfositleri tarafından ifade edilen homotrimerik bir transmembran proteindir (Zhang ve ark., 2020). Osteoprotegerin, osteoblastlar ve osteositler tarafından salgılanır ve RANKL'ye bağlanarak RANK'a bağlanmasını engelleyip osteoklastik kemik yıkımını inhibe eder. Bu nedenle, OPG/RANKL oranı kemik rezorpsiyonunun, kemik kütlesinin ve iskelet bütünlüğünün düzen-

lenmesinde anahtar bir rol oynar ve kemik osteoporoz belirtici olarak kullanılabilir. Ancak bölgesel kemik değişimleri için bir belirteç olarak değerlendirilmesi zor görünmektedir (Yasuda, 2021).

4.2.3.VIII. Mikro RNA (miRNA)

mikroRNA'lar (miRNA) kas ve kemik dahil olmak üzere çoğu hücrede ve dokuda gen ekspresyonunu düzenleyici rollere sahip kısa kodlama yapmayan RNA'lardır. Son dönemlerde, osteoklastogenez sürecinin erken ve geç farklılaşma aşamaları boyunca 49 miRNA'nın yukarı regülasyonu, 44 miRNA'nın ise aşağı regülasyonu olduğu belirlenmiştir (Al-Rawaf ve ark., 2023). Birçok araştırma, kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinden türetilen eksozomların, mir-196a, mir-150-3p, mir-181a, mir-218, ve mir-29a, aracılığıyla osteogenezi teşvik ederek veya osteoklastogenezini inhibe ederek kemik kütlesini artırabildiğini doğrulamıştır. Eksozomlardaki miRNA'lar, 4°C'de kısa süreli saklama koşullarında bile yeterince stabil kalabildiği için, serum eksozomal miRNA panelinin kemik kaybı değerlendirmesi ve kırılmalık kırıklarının tespiti için noninvaziv bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Shi ve ark., 2022).

4.2.3.IX. Osteoporoz ve Oksidatif Stres Belirteçleri İlişkisi

Pek çok klinik çalışma, oksidatif stresin KMY'yi etkilediği teorisini desteklemektedir. Oksidatif stresin kandaki ve idrardaki belirteçleri ya da endojen enzim aktivitesi ile KMY'deki değişikliklerin karşılaştırılması, oksidatif stresin kemik üzerindeki etkilerini değerlendirmek için makul bir araç sağlamaktadır. Oksidatif stres belirteçleri arasında ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP; serbest radikallerden oksitlenmiş proteinler), malondialdehit (MDA), indirgenmiş GSH'nin oksitlenmiş GSH'ye oranı (GSH/GSSG), toplam oksidan durumu ve IL-6, IL-4, TNF-alfa gibi pek çok sitokin yer almaktadır. Bu çalışmalar, oksidatif stresin osteoporoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve postmenopozal OP'da oksidan ve antioksidan durumdaki dengesizliğin osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi etkileyebileceğini destekleyen kanıtlar sağlamıştır (Kimball ve ark., 2021). Floresan Oksidasyon Ürünleri (FLOP'lar), oksidatif stresin global belirteçleri olup, özellikle daha yüksek FLOP_320 düzeylerinin osteoporoz riskini artırdığı, kemik mikro yapısını bozduğu ve kemik oluşumunu azalttığı göstermiştir (Shen ve ark., 2024).

4.2.3.X. Derin Öğrenme ve Makine Öğrenimi Algoritmaları

Şu ana kadar, osteoporoz riskini tahmin etmek için çeşitli geleneksel regresyon modelleri ve makine öğrenimi (ML) algoritmaları önerilmiştir. Yeni önerilen derin öğrenme (DL) yaklaşımları, özellikle derin sinir ağı (DNN) ve Evrişimli

sinir ağı (CNN) gibi görüntülerden otomatik özellik çıkarmak için fiili derin öğrenme yaklaşımları kullanan kompleks gizli etkileşimlerden bilgi çıkarabilen yöntemler, öngörü performansını artırma konusunda yeni bir fırsat sunmaktadır. Özellikle osteoporoz risk tahmini için yenilikçi bir DNN çerçevesi geliştirilmiş ve bu modelin osteoporoz risk tahminindeki performansı dört geleneksel ML modeli [random forest (RF), yapay sinir ağı (ANN), en yakın komşu (KNN) ve destek vektör makinesi (SVM)] ile geleneksel bir regresyon modeli olan öz-değerlendirme aracından (OST) daha etkili bulunmuştur. DNN modeli tarafından osteoporoz için en önemli belirlenen ilk 10 değişken ağırlık, yaş, cinsiyet, el kavrama gücü, boy, içki tüketimi, diyastolik basınç, alkol kullanımı, sigara kullanım süresi ve ekonomik düzey olarak sıralanmıştır (Rasool ve ark., 2024; Qiu ve ark., 2024).

5. Sonuç

Dual enerji X-ışını absorbsiyometrisi, osteoporoz teşhisinde altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, sınırlı erişilebilirliği, yüksek maliyeti ve hastaların tarama merkezlerine ulaşım zorlukları, osteoporozun yeterince teşhis edilememesine yol açmaktadır. Ek olarak DXA'nın iki boyutlu projeksiyon tekniği, kemik geometrisi ve mikro yapısını tam olarak yansıtmayabilir.

Bu kısıtlamalar, kemik biyobelirteçleri gibi mevcut teşhis yöntemlerinin geliştirilmesi ve yeni teknolojik yaklaşımların tasarlanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Serum osteokalsin, periostin, ve diğer kemik dönüşüm belirteçleri, kemik metabolizması hakkında önemli bilgiler sunarak erken tanı ve tedaviye katkıda bulunabilir. Ancak, biyobelirteçlerin de tek başına tanısal yeterliliği sınırlı kalmaktadır. Makine öğrenme ve derin öğrenme tekniklerinin tıbbi görüntülemeye kullanılması, özellikle, röntgen ve BT görüntülerinin derin öğrenme modelleri ile analiz edilmesi, hızlı ve düşük maliyetli tarama imkânı sunarak DXA'nın sınırlamalarını aşabilir. Bu modellerin yüksek doğruluk ve duyarlılıkla osteoporozu tespit edebilmesi, geniş ölçekli taramaları mümkün kılmaktadır.

Gelecekte, FRAX aracında kullanılan yaş, sigara ve alkol kullanımı gibi klinik parametrelerin derin öğrenme yaklaşımlarıyla tanısal sistemlere entegrasyonu, osteoporoz risk tahmininin daha hassas ve bireyselleştirilmiş olmasını sağlayacaktır. Bu tür çok modlu modellerin geliştirilmesi, klinik değişkenler ile görüntü verilerini birleştirerek tanısal performansı artırabilir. Dolayısıyla, makine öğrenimi ve derin öğrenim tabanlı sistemlerin osteoporoz taramalarında kullanımı, doğru ve kapsamlı sonuçlar elde etmek için uzak bir hedef değildir; aksine, yakın gelecekte klinik uygulamalara entegre edilebilecek potansiyeldedir.

KAYNAKLAR

- Adejuyigbe, Babapelumi, Julie Kallini, Daniel Chiou, ve Jennifer R. Kallini. "Osteoporosis: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics". *International Journal of Molecular Sciences* 24, sy 19 (Ocak 2023): 14583. <https://doi.org/10.3390/ijms241914583>.
- Ahn, S. H., Park, S. Y., Yoo, J.-I., Chung, Y.-J., Jeon, Y. K., Yoon, B.-H., Kim, H. Y., Lee, S. H., Lee, J., & Hong, S. (2019). Use of bone turnover markers in clinical practice for the management of osteoporosis in Korea: From the survey on the prescription pattern of bone turnover markers. *Journal of Bone Metabolism*, 26(4), 271. <https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.4.271>
- Aibar-Almazán, A., Voltes-Martínez, A., Castellote-Caballero, Y., Afanador-Restrepo, D. F., Carcelén-Fraile, M. d. C., & López-Ruiz, E. (2022). Current status of the diagnosis and management of osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9465. <https://doi.org/10.3390/ijms23169465>
- Akbay, H. I., & Alp, H. H. (2024). Circulating periostin levels in osteoporosis and related fractures. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.13880257>
- Al-Rawaf, H. A., Gabr, S. A., Iqbal, A., & Alghadir, A. H. (2023). MicroRNAs as potential biopredictors for premenopausal osteoporosis: A biochemical and molecular study. *BMC Women's Health*, 23(1), 481. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02626-3>
- Amarilla-Donoso, F. J., López-Espuela, F., Roncero-Martín, R., Leal-Hernandez, O., Puerto-Parejo, L. M., Aliaga-Vera, I., Toribio-Felipe, R., & Lavado-García, J. M. (2020). Quality of life in elderly people after a hip fracture: A prospective study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01314-2>
- Amin, U., McPartland, A., O'Sullivan, M., & Silke, C. (2023). An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Women's Health*, 19, 17455057231176655. <https://doi.org/10.1177/17455057231176655>
- Amorim, D. M. R., Sakane, E. N., Maeda, S. S., & Lazaretti Castro, M. (2021). New technology REMS for bone evaluation compared to DXA in adult women for the osteoporosis diagnosis: A real-life experience. *Archives of Osteoporosis*, 16(1), 175. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00990-x>
- Anam, A. K., & Insogna, K. (2021). Update on osteoporosis screening and management. *Medical Clinics*, 105(6), 1117–1134. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.05.016>
- Añazco, C., Riedelsberger, J., Vega-Montoto, L., & Rojas, A. (2023). Exploring the interplay between polyphenols and lysyl oxidase enzymes for maintaining extracellular matrix homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), Article 13. <https://doi.org/10.3390/ijms241310985>

- Avnet, S., Falzetti, L., Bazzocchi, A., Gasperini, C., Taddei, F., Schileo, E., & Baldini, N. (2022). Individual trajectories of bone mineral density reveal persistent bone loss in bone sarcoma patients: A retrospective study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5412. <https://doi.org/10.3390/jcm11185412>
- Aziziyeh, R., Garcia Perlaza, J., Saleem, N., Kirazlı, Y., Akalın, E., McTavish, R. K., Duperrouzel, C., & Cameron, C. (2020). The burden of osteoporosis in Turkey: A scorecard and economic model. *Archives of Osteoporosis*, 15(1), 128. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00801-9>
- Brett, A. D., & Brown, J. K. (2015). Quantitative computed tomography and opportunistic bone density screening by dual use of computed tomography scans. *Journal of Orthopaedic Translation*, 3(4), 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2015.08.006>
- Burr, D. B. (2019). Changes in bone matrix properties with aging. *Bone*, 120, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.010>
- Cavalier, E., Lukas, P., & Delanaye, P. (2022). Analytical evaluation of the Nittobo Medical tartrate resistant acid phosphatase isoform 5b (TRACP-5b) EIA and comparison with IDS iSYS in different clinically defined populations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 60(3), 394–400. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-1190>
- Choi, R., Lee, S. G., & Lee, E. H. (2022). Intra-individual changes in total procollagen-type 1 N-terminal propeptide in a Korean adult population. *Diagnostics*, 12(10), 2399. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102399>
- Cortet, B., Dennison, E., Diez-Perez, A., Locquet, M., Muratore, M., Nogués, X., Ovejero Crespo, D., Quarta, E., & Brandi, M. L. (2021). Radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. *Bone*, 143, 115786. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115786>
- Costantini, A., Mäkitie, R. E., Hartmann, M. A., Fratzl-Zelman, N., Zillikens, M. C., Kornak, U., Søre, K., & Mäkitie, O. (2022). Early-onset osteoporosis: Rare monogenic forms elucidate the complexity of disease pathogenesis beyond type I collagen. *Journal of Bone and Mineral Research*, 37(9), 1623–1641. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4668>
- Dai, R., Wu, Z., Chu, H. Y., Lu, J., Lyu, A., Liu, J., & Zhang, G. (2020). Cathepsin K: The action in and beyond bone. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00433>
- Hans, D., & Baim, S. (2017). Quantitative ultrasound (QUS) in the management of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Journal of Clinical Densitometry*, 20(3), 322–333. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.018>
- Diez-Perez, A., Brandi, M. L., Al-Daghri, N., Branco, J. C., Bruyère, O., Cavalli, L., Cooper, C., et al. (2019). Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: State of the art—Outcomes of an expert

consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(10), 1375-1389. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01294-4>

Ebeling, P. R., Nguyen, H. H., Aleksova, J., Vincent, A. J., Wong, P., & Milat, F. (2022). Secondary osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 43(2), 240-313. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab028>

Escobio-Prieto, I., Blanco-Díaz, M., Pinero-Pinto, E., Rodriguez-Rodriguez, A. M., Ruiz-Dorantes, F. J., & Albornoz-Cabello, M. (2023). Quantitative ultrasound and bone health in elderly people, a systematic review. *Biomedicines*, 11(4), 1175. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041175>

Estell, E. G., & Rosen, C. J. (2021). Emerging insights into the comparative effectiveness of anabolic therapies for osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 31-46. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00426-5>

Fighera, T. M., Santos, B. R., Motta, L., Casanova, G., & Spritzer, P. M. (2023). Associations between bone mass, hormone levels, and body composition in postmenopausal women. *Menopause*, 30(3), 317. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002126>

Filella, X., & Guañabens, N. (2024). Clinical use of bone markers: A challenge to variability. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 5(1), 7-14. <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0092>

Gossiel, F., Ugur, A., Peel, N. F. A., Walsh, J. S., & Eastell, R. (2022). The clinical utility of TRACP-5b to monitor anti-resorptive treatments of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 33(6), 1357-1363. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06311-3>

Grewe, J. M., Knapstein, P.-R., Donat, A., Jiang, S., Smit, D. J., Xie, W., & Keller, J. (2022). The role of sphingosine-1-phosphate in bone remodeling and osteoporosis. *Bone Research*, 10(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00205-0>

Guaraná, W. L., Lima, C. A. D., Barbosa, A. D., Crovella, S., & Sandrin-Garcia, P. (2024). Farnesyl diphosphate synthase gene associated with loss of bone mass density and alendronate treatment failure in patients with primary osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/ijms25115623>

Haffner-Luntzer, M. (2021). Experimental agents to improve fracture healing: Utilizing the WNT signaling pathway. *Injury*, 52, S44-S48. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.11.051>

Hart, N. H., Newton, R. U., Tan, J., Rantalainen, T., Chivers, P., Siafarikas, A., & Nimp-hius, S. (2020). Biological basis of bone strength: Anatomy, physiology, and measurement. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 20(3), 347.

- Hildebrandt, N., Colditz, J., Dutra, C., Goes, P., Salbach-Hirsch, J., Thiele, S., Hofbauer, L. C., & Rauner, M. (2021). Role of osteogenic Dickkopf-1 in bone remodeling and bone healing in mice with type I diabetes mellitus. *Scientific Reports*, 11(1), 1920. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81543-7>
- Huang, J., Li, J., Li, Z., Qin, J., Mu, X., & Fu, W. (2024). Assessing osteoporosis and bone mineral density through ¹⁸F-NaF uptake at lumbar spine. *Annals of Nuclear Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s12149-024-01982-w>
- Jurina, A., Kasumović, D., Delimar, V., Filipec Kanižaj, T., Japjec, M., Dujmović, T., Vučić Lovrenčić, M., & Starešinić, M. (2024). Fibroblast growth factor 23 and its role in bone diseases. *Growth Factors*, 42(1), 1-12. <https://doi.org/10.1080/08977194.2023.2274579>
- Kanis, J. A., Johansson, H., Harvey, N. C., Lorentzon, M., Liu, E., Vandenput, L., & McCloskey, E. V. (2021). An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines. *Osteoporosis International*, 32(10), 1951-1960. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05942-2>
- Kazakia, G. J., Carballido-Gamio, J., Lai, A., Nardo, L., Facchetti, L., Pasco, C., Zhang, C. A., Han, M., Parrott, A. H., Tien, P., & Krug, R. (2018). Trabecular bone microstructure is impaired in the proximal femur of human immunodeficiency virus-infected men with normal bone mineral density. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 8(1), 53-13. <https://doi.org/10.21037/qims.2017.10.10>
- Kimball, J. S., Johnson, J. P., & Carlson, D. A. (2021). Oxidative stress and osteoporosis. *JBJS*, 103(15), 1451. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00989>
- Kirazlı, Y., Atamaz Çalış, F., El, Ö., Gökçe Kutsal, Y., Peker, Ö., Sindel, D., Tuzun, Ş., Gogas Yavuz, D., Durmaz, B., Akarirmak, Ü., Bodur, H., Hamuryudan, V., Inceboz, U., & Öncel, S. (2020). Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: A consensus report. *Archives of Osteoporosis*, 15(1), 137. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00799-0>
- Konukoğlu, D. (2019). Bone markers. *International Journal of Medical Biochemistry*. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2019.60362>
- LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., & Siris, E. S. (2022). The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 33(10), 2049-2102. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>
- Lerner, U. H., Kindstedt, E., & Lundberg, P. (2019). The critical interplay between bone resorbing and bone forming cells. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(S21), 33-51. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13051>
- Lewiecki, E. M., Ortendahl, J. D., Vanderpuye Orgle, J., Grauer, A., Arellano, J., Lemay, J., Harmon, A. L., Broder, M. S., & Singer, A. J. (2019). Healthcare policy changes in osteoporosis can improve outcomes and reduce costs in the United States. *JBMR Plus*, 3(9), e10192. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10192>

- Li, M., Cong, R., Wang, H., Ma, C., Lv, Y., Zheng, Y., Zhao, Y., Fu, Q., & Li, L. (2024). What happens to the osteoporotic bone mesenchymal stem cells? Evidence from RNA sequencing. *International Journal of Medical Sciences*, 21(1), 95-106. <https://doi.org/10.7150/ijms.88146>
- Lorentzon, M., Johansson, H., Harvey, N. C., Liu, E., Vandenput, L., McCloskey, E. V., & Kanis, J. A. (2022). Osteoporosis and fractures in women: The burden of disease. *Climacteric*. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1951206>
- Lou, Y., Wang, W., Wang, C., Fu, R., Shang, S., Kang, Y., Zhang, C., Jian, H., Lv, Y., Hou, M., Chen, L., Zhou, H., & Feng, S. (2022). Clinical features and burden of osteoporotic fractures among the elderly in the USA from 2016 to 2018. *Archives of Osteoporosis*, 17(1), 78. <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01113-w>
- Löffler, M. T., Jacob, A., Valentinitzsch, A., Rienmüller, A., Zimmer, C., Ryang, Y.-M., Baum, T., & Kirschke, J. S. (2019). Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA. *European Radiology*, 29(9), 4980-4989. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06018-w>
- Macías, I., Alcorta-Sevillano, N., Rodríguez, C. I., & Infante, A. (2020). Osteoporosis and the potential of cell-based therapeutic strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/ijms21051653>
- Maciel, J. G., Araújo, I. M. de, Trazzi, L. C., Azevedo-Marques, P. M. de, Salmon, C. E. G., Paula, F. J. A. de, & Nogueira-Barbosa, M. H. (2020). Association of bone mineral density with bone texture attributes extracted using routine magnetic resonance imaging. *Clinics*, 75, e1766. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1766>
- Makris, K., Mousa, C., & Cavalier, E. (2023). Alkaline phosphatases: Biochemistry, functions, and measurement. *Calcified Tissue International*, 112(2), 233-242. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01048-x>
- Martiniakova, M., Biro, R., Kovacova, V., Babikova, M., Zemanova, N., Mondockova, V., & Omelka, R. (2024). Current knowledge of bone-derived factor osteocalcin: Its role in the management and treatment of diabetes mellitus, osteoporosis, osteopetrosis, and inflammatory joint diseases. *Journal of Molecular Medicine*, 102(4), 435-452. <https://doi.org/10.1007/s00109-024-02418-8>
- McCloskey, E. V., Harvey, N. C., Johansson, H., Lorentzon, M., Liu, E., Vandenput, L., Leslie, W. D., & Kanis, J. A. (2022). Fracture risk assessment by the FRAX model. *Climacteric*, 25(1), 22-28. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1945027>
- Mijanović, O., Jakovleva, A., Branković, A., Zdravkova, K., Pualic, M., Belozerskaya, T. A., Nikitkina, A. I., Parodi, A., & Zamyatnin, A. A. (2022). Cathepsin K in pathological conditions and new therapeutic and diagnostic perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), Article 22. <https://doi.org/10.3390/ijms232213762>

- Muller, P. R., Lee, T. J., Zhi, W., Kumar, S., Vyavahare, S., Sharma, A., Kumar, V., Isales, C. M., Hunter, M., & Fulzele, S. (2023). Proteomic analysis of female synovial fluid to identify novel biomarkers for osteoarthritis. *Life*, 13(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/life13030605>
- Nizet, A., Cavalier, E., Stenvinkel, P., Haarhaus, M., & Magnusson, P. (2020). Bone alkaline phosphatase: An important biomarker in chronic kidney disease–mineral and bone disorder. *Clinica Chimica Acta*, 501, 198-206. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.012>
- Nowicki, J. K., & Jakubowska-Pietkiewicz, E. (2024). Osteocalcin: Beyond bones. *Endocrinology and Metabolism*, 39(3), 399-406. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1895>
- Oliveira, M. A. de, Moraes, R., Castanha, E. B., Prevedello, A. S., Vieira Filho, J., Bus-solaro, F. A., & García Cava, D. (2022). Osteoporosis screening: Applied methods and technological trends. *Medical Engineering & Physics*, 108, 103887. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2022.103887>
- Oremek, G. M., Holzgreve, F., Maurer-Grubinger, C., Diaremes, P., Erbe, C., & Ohlen-dorf, D. (2024). Aussagekraft von Prokollagen Typ I aminoterminalen Propeptid (P1NP) als Knochenaufbaumarker. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, 74(1), 43-48. <https://doi.org/10.1007/s40664-023-00518-9>
- Park, P. S. U., Werner, T. J., & Alavi, A. (2024). PET/CT for the opportunistic screening of osteoporosis and fractures in cancer patients. *Current Osteoporosis Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11914-024-00887-x>
- Patel, D., & Saxena, B. (2024). Decoding osteoporosis: Understanding the disease, exploring current and new therapies and emerging targets. *Journal of Orthopaedic Reports*, 4(4), 100472. <https://doi.org/10.1016/j.jorep.2024.100472>
- Perut, F., Roncuzzi, L., Gómez-Barrena, E., & Baldini, N. (2024). Association between bone turnover markers and fracture healing in long bone non-union: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/jcm13082333>
- Pickering, M.-E., Oris, C., & Chapurlat, R. (2023). Periostin in osteoporosis and cardiovascular disease. *Journal of the Endocrine Society*, 7(7), bvad081. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad081>
- Purcell, S. A., Mackenzie, M., Barbosa-Silva, T. G., Dionne, I. J., Ghosh, S., Olobatuyi, O. V., Siervo, M., Ye, M., & Prado, C. M. (2020). Sarcopenia prevalence using different definitions in older community-dwelling Canadians. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 24(7), 783-790. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1427-z>

- Qiu, C., Su, K., Luo, Z., Tian, Q., Zhao, L., Wu, L., Deng, H., & Shen, H. (2024). Developing and comparing deep learning and machine learning algorithms for osteoporosis risk prediction. *Frontiers in Artificial Intelligence*, 7. <https://doi.org/10.3389/frai.2024.1355287>
- Rasool, M. J. A., Ahmad, S., Sabina, U., & Whangbo, T. K. (2024). KONet: Toward a weighted ensemble learning model for knee osteoporosis classification. *IEEE Access*, 12, 5731-5742. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2023.3348817>
- Rossi, M., Battafarano, G., Pepe, J., Minisola, S., & Del Fattore, A. (2019). The endocrine function of osteocalcin regulated by bone resorption: A lesson from reduced and increased bone mass diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), Article 18. <https://doi.org/10.3390/ijms20184502>
- Saad, M. A., Aboelwafa, R. A., & Elsayed, E. H. (2021). Could procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) and bone alkaline phosphatase (B-ALP) be valid alternative diagnostic markers to dual X-ray absorptiometry (DXA) in elderly females with osteoporosis? An Egyptian radiological and laboratory monocentric study. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 48(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s43166-021-00069-y>
- Sangondimath, G., Sen, R. K., & Rehman, F. T. (2023). DXA and imaging in osteoporosis. *Indian Journal of Orthopaedics*, 57(1), 82-93. <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01059-2>
- Schini, M., Johansson, H., Harvey, N. C., Lorentzon, M., Kanis, J. A., & McCloskey, E. V. (2024). An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 47(3), 501-511. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02219-9>
- Schini, M., Vilaca, T., Gossiel, F., Salam, S., & Eastell, R. (2023). Bone turnover markers: Basic biology to clinical applications. *Endocrine Reviews*, 44(3), 417-473. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac031>
- Shen, X., Zhang, M., Cai, H., Leslie, W. D., Lix, L. M., Jiang, D., Feng, L., Cheng, H., Shi, X., Gao, Y., & Yang, S. (2024). Associations of global biomarkers of oxidative stress with osteoporosis, bone microstructure and bone turnover: Evidence from human and animal studies. *Bone*, 183, 117077. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117077>
- Shi, H., Jiang, X., Xu, C., & Cheng, Q. (2022). MicroRNAs in serum exosomes as circulating biomarkers for postmenopausal osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.819056>
- Singh, S. D., Yadav, I., Shekhar, C., Joshi, A., & Singh, D. (2024). Study of procollagen type 1 N-terminal propeptide as a biomarker of bone health in postmenopausal women of Uttarakhand. *SSR Institute of International Journal of Life Sciences*, 10(3), 5426-5433. <https://doi.org/10.21276/SSR-IIJLS.2024.10.3.4>

- Singh, S., Sarma, D. K., Verma, V., Nagpal, R., & Kumar, M. (2023). From cells to environment: Exploring the interplay between factors shaping bone health and disease. *Medicina*, 59(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/medicina59091546>
- Sirikul, W., Siri-Angkul, N., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2022). Fibroblast growth factor 23 and osteoporosis: Evidence from bench to bedside. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/ijms23052500>
- Smit, A. E., Meijer, O. C., & Winter, E. M. (2024). The multi-faceted nature of age-associated osteoporosis. *Bone Reports*, 20, 101750. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2024.101750>
- So, E., Rushing, C., Prissel, M. A., & Berlet, G. C. (2022). The role of secondary imaging techniques for assessing bone mineral density in elderly ankle fractures. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 61(1), 149-156. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2021.06.016>
- Sobh, M. M., Abdalbary, M., Elnagar, S., Nagy, E., Elshabrawy, N., Abdelsalam, M., Asadipooya, K., & El-Husseini, A. (2022). Secondary osteoporosis and metabolic bone diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/jcm11092382>
- Sollmann, N., Löffler, M. T., Kronthaler, S., Böhm, C., Dieckmeyer, M., Ruschke, S., Kirschke, J. S., et al. (2021). MRI-based quantitative osteoporosis imaging at the spine and femur. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 54(1), 12-35. <https://doi.org/10.1002/jmri.27260>
- Sun, Y., Hu, C., & Song, X. (2023). RETRACTED ARTICLE: Clinical effect of duloxetine on improving osteoporosis low back pain in older adults. *Applied Nanoscience*, 13(2), 1647-1653. <https://doi.org/10.1007/s13204-021-02085-y>
- Susetyo, H., Dwiningsih, S., & Arsana, W. (2024). The effects of increasing doses of Nigella Sativa and conjugated estrogen on bone-specific alkaline phosphatase (B-ALP), procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP), carboxy terminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen (CTX-1), and osteoprotege. *Pharmacognosy Journal*, 16(5), 1-5.
- Takashi, Y., & Kawanami, D. (2022). The role of bone-derived hormones in glucose metabolism, diabetic kidney disease, and cardiovascular disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/ijms23042376>
- Tian, J., Ma, S., Xie, W.-Q., Zhang, Y.-M., Tao, L., Li, Y.-S., & Xiao, W.-F. (2021). Sphingosine 1-phosphate and osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic aspects—A narrative review. *Annals of Palliative Medicine*, 10(4), Article 4. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1255>
- Tong, X., Fang, X., Wang, S., Fan, Y., Wei, W., Xiao, Q., Chen, A., Liu, Y., & Liu, L. (2023). Opportunistic screening for osteoporosis using enhanced images based on dual-energy computed tomography material decomposition: A comparison

with quantitative computed tomography. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 14(1), 352. <https://doi.org/10.21037/qims-23-855>

- Voermans, N. C., Dittrich, A. T. M., Liguori, S., Panicucci, C., Moretti, A., Weber, D. R., Ward, L. M., et al. (2024). 274th ENMC international workshop: Recommendations for optimizing bone strength in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*, 43, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.07.009>
- Wang, J., Zhou, S., Chen, S., He, Y., Gao, H., Yan, L., Hu, X., et al. (2023). Prediction of osteoporosis using radiomics analysis derived from single source dual energy CT. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 24(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-06096-w>
- Wang, L., You, X., Zhang, L., Zhang, C., & Zou, W. (2022). Mechanical regulation of bone remodeling. *Bone Research*, 10(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00190-4>
- Wani, I. M., & Arora, S. (2020). Computer-aided diagnosis systems for osteoporosis detection: A comprehensive survey. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 58(9), 1873-1917. <https://doi.org/10.1007/s11517-020-02171-3>
- World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2022). (2022). *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(1), 35-474. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02147-3>
- Yang, G., Jiang, H., Xie, D., Yuan, S., Wu, J., Zhang, J., Zhang, L., Yuan, J., Lin, J., Chen, J., & Yin, Y. (2024). Association of obesity with osteoporotic fracture risk in individuals with bone metabolism-related conditions: A cross-sectional analysis. *Frontiers in Nutrition*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1365587>
- Yang, M., Yin, H., Zhen, D., Ding, Y., Wang, Y., Sun, L., He, F., & Tang, X. (2023). Exposure to famine in every stage of life and the risk of osteoporosis and fractures later in life: A cross-sectional study. *Bone*, 168, 116644. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116644>
- Yasuda, H. (2021). Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(1), 2-11. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01175-1>
- Yuan, C., & Li, J. (2024). Research progress of periostin and osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1356297>
- Zhang, N., Zhang, Z.-K., Yu, Y., Zhuo, Z., Zhang, G., & Zhang, B.-T. (2020). Pros and cons of denosumab treatment for osteoporosis and implication for RANKL aptamer therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00325>
- Zhang, Y., Huang, X., Li, C., Zhang, J., Yu, X., Li, Y., Zhou, W., & Yu, F. (2022). Broad application prospects of bone turnover markers in pediatrics. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(9), e24656. <https://doi.org/10.1002/jcla.24656>



BÖLÜM 12

Eski İlaç Yeni Bir Kullanım: Akut Miyokard İnfarktüsünde Kolşisinin Terapötik Etkisi

Ahmet Sencer Yurtsever¹ & Fikriye Yalçınkaya²

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD,
<https://orcid.org/0000-0002-6690-119X>

² Araştırma Görevlisi Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD,
<https://orcid.org/0009-0005-5895-8101>

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar küresel ölçekte en önde gelen ölüm nedenlerindendir. Yapılan hesaplamalara göre, kardiyovasküler hastalıklar 2019 yılında ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır; bu ölümlerin %85'i akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve inmeye bağlı olarak gerçekleşmiştir (WHO, CVDs 2021). Türkiye'de de benzer bir tablo vardır; 2023 yılı verilerine göre ölümlerin yaklaşık %14'ü iskemik kalp hastalıkları nedeniyle olmuştur. Bu ölümlerin büyük bölümünün (51.346 kişi: tüm ölümlerin %9,8'i) AMİ nedeni olduğu hesaplanmaktadır (TÜİK, ölüm istatistikleri 2023). AMİ'ye yol açan en önemli neden aterosklerozdur. Danimarkalı heykeltıraş Bertel Thorvaldsen'in 1844 yılında gerçekleştirilen otopsisinde heykeltıraşın ani ölümüne rüptüre olan bir koroner aterosklerotik plağın damar lümenini obstrükte etmesi sonucu yol açtığı AMİ'nin neden olduğunun gösterilmesinden bu yana geçen sürede ateroskleroz ve AMİ arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konulmuştur (Moguel-Ancheita ve Samaniego, 2021).

AMİ, koroner arterlerde gelişen unstabil aterosklerotik plakların rüptürü sonucunda tromboembolik olayların tetiklenmesiyle meydana gelir ve iskemik miyokardiyal hasara yol açar (Tsioufis vd., 2022). Yetişkin miyokard dokusu rejeneratif kapasiteden yoksundur, bu nedenle kalp dokusunda oluşan hasar kalıcıdır ve kalpte patolojik fibrozise neden olarak kalbin kalıcı olarak yeniden şekillenmesine yol açar (Jenča vd., 2021). Günümüzde hem MI olgularında erken tanı oranının artması hem de zamanında reperfüzyon tedavisi ve primer perkütan koroner girişime (PCI) erişimin artmasıyla AMİ için hayatta kalma oranları iyileşmesine rağmen, kalp kasının geri dönüşümsüz hasarına bağlı olarak kalbin pompa fonksiyonunun zarar görmesi nedeni ile akut miyokard infarktüsü dünya çapında kalp yetmezliğinin (KY) en yaygın nedeni ve önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (Moras vd., 2024; Reed vd., 2017)

Kolşisin, özellikle gut ve ailesel Akdeniz ateşi gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde uzun zamandır kullanılan bir ilaçtır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, kolşisinin güçlü anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle AMİ ve diğer kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de potansiyel taşıdığını göstermektedir (Angelini vd., 2021; Bouabdallaoui vd., 2020).

Ateroskleroz, İnflamasyon ve Miyokard İnfarktüsü Patogenezi

Ateroskleroz, AMİ'nin gelişiminde temel bir süreçtir (Moguel-Ancheita ve Samaniego, 2021). Aterosklerotik plak gelişiminde ilk basamak damar duvarına modifiye apolipoprotein-B içeren lipoproteinlerin birikimidir. Bunun ardından lipoproteinlerdeki oksidize kolesterol intima tabakasında monositlerin hasarlanan bölgeye toplanmasını sağlayan inflamatuvar mediyatörlerin üretim ve aktivasyonunu tetikleyerek inflamatuvar süreci başlatır (González vd., 2022). Bu süreçte, monositler damar duvarına göç eder ve burada makrofajlara dönüşerek oksidize lipidleri fagosite eder, sonuçta "köpük hücreleri" adı verilen hücreler oluşur. Köpük hücreleri ve yağlı çizgilenmeler aterosklerotik plağın progresyonundaki en erken iki adımdır (Hansson, 2005; Libby vd., 2019).

Aterosklerotik plaklar, koroner arterlerin intima tabakasında lipid, bağ dokusu ve inflamatuvar hücrelerin birikimiyle oluşur. Aterosklerozun erken evresinde damar duvarında oksidize lipoprotein birikimi görülür, bu birikim inflamatuvar hücrelerin damar duvarına yönelmesine neden olur (Libby vd., 2019).

İnflamasyon, aterosklerozun tüm evrelerinde önemli bir rol oynar. Endotel hücreleri, oksitlenmiş LDL'nin varlığında inflamatuvar mediyatörleri serbest bırakır ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) gibi yapışma moleküllerini eksprese ederek monositlerin damar duvarına bağlanmasını kolaylaştırır. Bu süreç, inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve aterosklerotik plakları instabil hale getirir. Ateromatöz plak rüptürü sırasında tromboz oluşur, bu da damar tıkanıklığına yol açarak AMİ'yi tetikler (Pickett vd., 2023).

Aterosklerozun inflamatuvar teorisi ile ilişkili ilk bulguların ortaya konmasından bu yana interlökin-6 ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeyinin artışı ile AMİ arasındaki güçlü korelasyona dayalı olarak sistemik inflamasyonun önemli bir risk faktörü olduğunu güçlü şekilde ortaya koyan araştırmaların sayısı oldukça artmıştır. Anti IL-1 β tedavisinin kan lipid düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayları anlamlı olarak azalttığını ortaya koyan CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) çalışması inflamasyonun baskılanmasının aterosklerozun gelişimini durdurmada önemine işaret eden ve inflamozomları odak noktasına koyan önemli bir çalışmadır (Tanase vd., 2023).

Kazanılmış bağışıklık yanıtı mikroorganizmaların invazyonuna ve hücre hasara karşı ilk savunma hattı olan ve vücudun homeostazının sürdürülmesini sağlayan örüntü tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptors, PRR) tarafından tetiklenir (Huang vd., 2021). Bu süreçte sensör olarak örüntü tanıma reseptörünün yanı sıra bir CARD içeren adaptör apoptoz ilişkili benek-benzeri protein

(Adaptor Apoptosis-Associated Speck-Like Proteins Containing a CARD, ASC) ve efektör bir kaspaz içeren çoklu hücre kompleksler olan inflamazomlar oluşur. İnflamazomlar hasar ile ilişkili moleküler örüntüler (Damage associated Molecular Patterns, DAMP) ya da patojenle ilişkili moleküler örüntüler (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMP) ile etkileşen intraselüler moleküler komplekslerdir (Tanase vd.,2023). Bu kompleksler tehlike sinyallerini algılayan sensörler olarak görev yaparlar ve patojenlerin varlığı ya da hücre hasar varlığında immün yanıtları tetikleyen hücre içi yapılardır. İnflamazomlar inflamatuvar yolları aktive ederler. Hücre hasarı ya da patojen varlığına karşı inflamazom oluşumu kaspaz-1 aktivasyonuna yol açar. Kaspaz-1 aktivasyonu da IL-1 β ve IL-18'i aktive ederek akut inflamasyonu indükler (Şaker ve Polat, 2022). İnflamazomlar yapılarındaki sensör proteinlere göre NLRP'ler (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing - Lösinden zengin tekrar ve pirin bölgesi içeren nükleotid bağlanma oligomerizasyon bölgesi) ve NLRC'ler (NLR family CARD domain containing 4 protein/NLR ailesi CARD bölgesi içeren 4 protein) olarak iki alt sınıfta bulunurlar. NLRP alt ailesinden NLRP1, NLRP3 ve NLRC alt ailesinden NLRC4 en çok çalışılan ve karakterize edilen sensörlerdir. Monosit, makrofaj, nötrofil ve dentritik hücrelerde yaygın olarak bulunan NLRP3 inflamatuvar kompleksinin aktivasyonu moleküler düzeyde, plak instabilitesinde rol oynayan en önemli mekanizmalardan biridir. NLRP3, inflamatuvar sitokinlerin (örneğin, IL-1 β ve IL-18) salınımını tetikleyerek lokal inflamasyonu artırır ve plakların rüptüre olmasını kolaylaştırır (Chen ve Li, 2024). Ayrıca, inflamasyon sırasında matriks metalloproteinazlar ve diğer enzimler salgılanır, bu enzimler fibröz kapakta yer alan kollajeni parçalayarak plağın yapısal bütünlüğünü bozar ve mekanik olarak zayıflatır (Jansen vd., 2024; Newby, 2008).

Akut Miyokard İnfarktüsünde Reperfüzyon Hasarı ve İmmün Yanıt

AMİ tedavisinde kullanılan temel yöntem olan reperfüzyon, iskemik alana yeniden kan akışı sağlamayı hedefler. Ancak, reperfüzyon işlemi, iskemik alanda serbest radikal oluşumunu artırır ve oksidatif stresle birlikte inflamatuvar bir yanıtı tetikler. Bu da iskemi-reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan önemli bir inflamatuvar yanıtı yol açar. Bu süreçte, hücre içi pH dengesizliği, iyonik dengesizlikler ve artan oksidatif stres, hücre ölüm yollarını aktive ederek miyokard hasarını artırır (Kalogeris vd., 2012; Toldo vd., 2018).

İskemi-reperfüzyon hasarı sırasında aktive olan NLRP3 inflamazomu, hasara bağlı moleküler kalıpların (DAMP'ler) etkisiyle proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Bu durum hem lokal miyokardiyal inflamasyona hem de sistemik

inflamatuar yanıtı açar. DAMP'lerin tetiklediği bu inflammatuar süreçte makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri önemli rol oynar, böylece akut inflammatuar yanıt giderek büyür (Kalogeris vd., 2012; Neri vd., 2017). Bu da doku hasarının artışına yol açar.

Kolşisinin İnflamatuar Süreçler Üzerindeki Etkisi ve Kardiyoprotektif Potansiyeli

Colchicum cinsindeki bitkilerden elde edilen bir alkaloid olan kolşisin gut, ailesel Akdeniz ateşi ve perikardit tedavisinde için yaygın olarak kullanılmaktadır (Roubille vd., 2013). Kolşisin tubuline irreversibl olarak bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek etki gösterir ve lökosit migrasyonunu önler (Leung vd., 2015). Bununla birlikte son yıllarda artan kanıtlar kolşisinin etkisinin çok yönlü olduğunu göstermektedir.

Kolşisin, mikrotübülleri destabilize eden bir alkaloid olarak inflammatuar sinyal yollarını etkileyerek inflamasyonu baskılar. İlk olarak, nötrofillerin endotele göçünü ve damar duvarında birikimini azaltır, bu da inflammatuar yanıtın gücünü azaltır. Ek olarak, kolşisin endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılar, bu da inflammatuar hücrelerin damar duvarında birikimini engeller. Sonuç olarak kolşisin nötrofil aktivasyonunu, toplanmasını, adhezyonunu engellemiş olur (Leung vd., 2015).

Kolşisin, NLRP3 inflammatuar aktivasyonunu inhibe ederek IL-1 β ve IL-18 gibi proinflammatuar sitokinlerin salınımını düşürür, bu da miyokardiyal inflamasyonu ve reperfüzyon hasarını azaltabilir (Martínez, vd., 2018).

Ayrıca, inflamasyon sırasında süperoksit üretimini inhibe eder, bu da oksidatif stresi ve hücre hasarını azaltır (Slobodnick vd., 2015). Unstabil koroner hastalığı olan hastaların unstabil aterosklerotik plaklarındaki aktif nötrofillerin kolşisin ile inhibisyonu plak instabilitesi riskini azaltabilir. Kolşisin tedavisinin plak stabilitesini artırarak, tromboz ve AMİ riskini düşürdüğü gözlemlenmiştir (Nidorf vd., 2013).

Kolşisinin antitrombotik etkileri de potansiyel koruyucu mekanizmalar arasındadır. İnflamasyon sırasında trombosit aktivasyonunu sınırlayarak trombüs oluşumunu azaltır (Zhang vd., 2022). Aynı zamanda, inflammatuar makrofajların saldıgı matriks metaloproteinazların etkinliğini sınırlayarak plak rüptürü riskini düşürür (Zhang vd., 2022). Bunun yanı sıra mitozun inhibisyonu yolu ile vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların büyümesini baskılayarak remodeling ve restenoz üzerine de olumlu etki gösterir (Zhang vd., 2022).

Klinik Çalışmalar ve Kolşisinin Etkinliği

Çok sayıda klinik çalışma, kolşisinin kardiyovasküler olayların önlenmesindeki potansiyel faydasını göstermiştir. COLCOT çalışması, AMİ sonrası 3 gün içinde uygulanan düşük doz kolşisinin kardiyovasküler ölüm, yeniden canlandırılan kalp durması, miyokard infarktüsü ve inme gibi olaylarda azalma sağladığını rapor etmiştir (Bouabdallaoui vd., 2020). LoDoCo2 çalışması da koroner arter hastalığı olan hastalarda düşük doz kolşisin tedavisinin etkinliğini doğrulamıştır (Nidorf vd., 2020). Bu çalışmalar, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin ikincil koruma kılavuzlarına kolşisini eklemelerine katkıda bulunmuştur (European Society of Cardiology guidelines, 2022; Byrne vd., 2023).

Kolşisinin Güvenlik Profili ve Yan Etkileri

Kolşisin, genel olarak güvenli kabul edilmekle birlikte, yüksek dozlarda gastrointestinal rahatsızlıklar gibi yan etkilere neden olabilir. Düşük doz kullanımında ise yan etkiler daha az görülmektedir (Casula vd., 2022). Kolşisinin, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılması önerilmektedir. Aşırı serum konsantrasyonları kas toksisitesi veya sitopeni gibi ciddi yan etkilere yol açabilir (Pascart ve Richette, 2018).

Sonuç

Kolşisin, miyokard infarktüsü sonrası inflamatuvar yanıtları baskılayarak kardiyovasküler olayları azaltmada potansiyel bir ilaç olarak öne çıkmaktadır. Son klinik araştırmalar, düşük doz kolşisin tedavisinin kardiyovasküler olayları azaltma potansiyelini doğrulamaktadır (Tsioufis vd., 2022). Kolşisin, stabil koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü gibi durumlarda ikinci koruma tedavisine yeni bir bakış açısı kazandırmaktadır (Bonaventura vd., 2023). Yakın zamanda aterosklerotik hastalığı bulunan veya kardiyovasküler hastalık için çoklu risk faktörleri bulunan yetişkin hastalarda miyokard infarktüsü (Mİ), felç, koroner revaskülarizasyon ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için kolşisinin kullanımı ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Kardiyovasküler olaylarda inflamasyonun baskılanması amacı ile kullanımı onaylanan ilk ilaç olan kolşisinin güncel tedavi kılavuzlarına girmesi tedavi yaklaşımlarında yeni bir dönemin başlangıcına işaret etmektedir (Bonaventura vd., 2023). Bununla birlikte kolşisinin kardiyovasküler olaylara karşı sekonder korunmada ortaya koyduğu etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmaların tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

- World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs), 11 Haziran 2021. (09/12/2024 tarihinde [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) adresinden ulaşılmıştır).
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Ölüm istatistikleri, 22 Haziran 2023. (09/12/2024 tarihinde <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/In dex?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679> adresinde istatistikler ana başlığı altındaki “ölüm istatistikleri/ölüm nedeni ve cinsiyete göre ölüm tablosu 2019-2022” verilerinden ulaşılmıştır).
- Moguel-Ancheita, R., & Samaniego, V. (2021). Myocardial infarction as a consequence of atherosclerosis. *Cardiovascular and Metabolic Science*, 32(Suppl. 3), s247–s252. <https://doi.org/10.35366/100806>
- Tsioufis, P., Theofilis, P., Tsioufis, K., & Tousoulis, D. (2022). The Impact of Cytokines in Coronary Atherosclerotic Plaque: Current Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15937. <https://doi.org/10.3390/ijms232415937>
- Jenča, D., Melenovský, V., Stehlik, J., Staněk, V., Kettner, J., Kautzner, J., Adámková, V., & Wohlfahrt, P. (2021). Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC heart failure*, 8(1), 222–237. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13144>
- Moras, E., Yakkali, S., Gandhi, K. D., Virk, H. U. H., Alam, M., Zaid, S., Barman, N., Jneid, H., Vallabhajosyula, S., Sharma, S. K., & Krittanawong, C. (2024). Complications in Acute Myocardial Infarction: Navigating Challenges in Diagnosis and Management. *Hearts*, 5(1), 122–141. <https://doi.org/10.3390/hearts5010009>
- Reed, G. W., Rossi, J. E., & Cannon, C. P. (2017). Acute myocardial infarction. *Lancet* (London, England), 389(10065), 197–210. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(16\)30677-8](https://doi.org/10.1016/S01406736(16)30677-8)
- Angelini, F., Bocchino, P. P., & Imazio, M. (2021). Colchicine and coronary artery disease: A virtuous adoption. *European Heart Journal*, 42(28), 2796–2797. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab008>
- Bouabdallaoui, N., Tardif, J.-C., Waters, D. D., Pinto, F. J., Maggioni, A. P., Diaz, R., Berry, C., Koenig, W., Lopez-Sendon, J., Gamra, H., Kiwan, G. S., Blondeau, L., Orfanos, A., Ibrahim, R., Grégoire, J. C., Dubé, M.-P., Samuel, M., Morel, O., Lim, P., Bertrand, O. F., Kouz, S., Guertin, M.-C., L’Allier, P. L., & Roubille, F. (2020). Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *European Heart Journal*, 41(42), 4092–4099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>

- González, L., Bulnes, J. F., Orellana, M. P., Muñoz Venturelli, P., & Martínez Rodríguez, G. (2022). The Role of Colchicine in Atherosclerosis: From Bench to Bedside. *Pharmaceutics*, 14(7), 1395. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071395>
- Hansson G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*, 352(16), 1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMr043430>
- Libby, P., Buring, J.E., Badimon, L. et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 5, 56 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- Pickett, J. R., Wu, Y., Zacchi, L. F., & Ta, H. T. (2023). Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: Drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics. *Cardiovascular Research*, 119(13), 2278–2293. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad130>
- Tanase, D. M., Valasciuc, E., Gosav, E. M., Ouatu, A., Buliga-Finis, O. N., Floria, M., Maranduca, M. A., & Serban, I. L. (2023). Portrayal of NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis: Current Knowledge and Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8162. <https://doi.org/10.3390/ijms24098162>
- Huang, Y., Xu, W. & Zhou, R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol* 18, 2114–2127 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41423-02100740-6>
- Şaker, D., & Polat, S. (2022). NLRP3 inflamazom aktivasyon ve düzenleme mekanizmalarına genel bir bakış. *AKTD*, 31(1), 52–59. <https://doi.org/10.17827/aktd.1008686>
- Chen, P., & Li, X. (2024). NLRP3 inflammasome in atherosclerosis: Mechanisms and targeted therapies. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1430236. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1430236>
- Jansen, I., Cahalane, R., Hengst, R. et al. The interplay of collagen, macrophages, and microcalcification in atherosclerotic plaque cap rupture mechanics. *Basic Res Cardiol* 119, 193–213 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00395-024-01033-5>
- Newby A. C. (2008). Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(12), 2108–2114. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.173898>
- Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2012). Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 298, 229–317. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7>

- Toldo, S., Mezzaroma, E., Mauro, A. G., Salloum, F., Van Tassell, B. W., & Abbate, A. (2015). The inflammasome in myocardial injury and cardiac remodeling. *Antioxidants & redox signaling*, 22(13), 1146–1161. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5989>
- Neri, M., Riezzo, I., Pascale, N., Pomara, C., & Turillazzi, E. (2017). Ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction: A critical issue for clinicians and forensic pathologists. *Mediators of Inflammation*, 2017, 7018393. <https://doi.org/10.1155/2017/7018393>
- Roubille, F., Kritikou, E., Busseuil, D., Barrere-Lemaire, S., & Tardif, J. C. (2013). Colchicine: an old wine in a new bottle?. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*, 12(1), 14–23. <https://doi.org/10.2174/1871523011312010004>
- Leung, Y. Y., Yao Hui, L. L., & Kraus, V. B. (2015). Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 45(3), 341–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
- Martínez, G. J., Celermajor, D. S., & Patel, S. (2018). The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*, 269, 262–271. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027>
- Zhang, F.-S., He, Q.-Z., Qin, C. H., Little, P. J., Weng, J.-P., & Xu, S.-W. (2022). Therapeutic potential of colchicine in cardiovascular medicine: A pharmacological review. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43, 2173–2190. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00835-w>
- Slobodnick, A., Shah, B., Pillinger, M. H., & Krasnokutsky, S. (2015). Colchicine: old and new. *The American journal of medicine*, 128(5), 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.010>
- Nidorf, S. M., Eikelboom, J. W., Budgeon, C. A., & Thompson, P. L. (2013). Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>
- Nidorf, S. M., Fiolet, A. T. L., Mosterd, A., Eikelboom, J. W., Schut, A., Opstal, T. S. J., The, S. H. K., Xu, X. F., Ireland, M. A., Lenderink, T., Latchem, D., Hoogslag, P., Jerzewski, A., Nierop, P., Whelan, A., Hendriks, R., Swart, H., Schaap, J., Kuijper, A. F. M., van Hessen, M. W. J., ... LoDoCo2 Trial Investigators. (2020). Colchicine in patients with chronic coronary disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1838–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
- European Society of Cardiology. (2022). ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases. <https://www.escardio.org>

- Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., Claeys, M. J., Dan, G.-A., Dweck, M. R., Galbraith, M., Gilard, M., Hinterbuchner, L., Jan-kowska, E. A., Jüni, P., Kimura, T., Kunadian, V., Leosdottir, M., Lorusso, R., Pedretti, R. F. E., Rigopoulos, A. G., Rubini Gimenez, M., Thiele, H., Vranckx, P., Wassmann, S., Wenger, N. K., Ibanez, B., & ESC Scientific Document Group. (2023). 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 44(38), 3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
- Casula, M., Andreis, A., Avondo, S., Vaira, M. P., & Imazio, M. (2022). Colchicine for cardiovascular medicine: a systematic review and meta-analysis. *Future cardiology*, 18(8), 647–659. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0206>
- Pascart, T., & Richette, P. (2018). Colchicine in Gout: An Update. *Current pharmaceutical design*, 24(6), 684–689. <https://doi.org/10.2174/1381612824999180115103951>
- Bonaventura, A., & Abbate, A. (2023). Colchicine for cardiovascular prevention: The dawn of a new era has finally come. *European Heart Journal*, 44(35), 3303–3304. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad453>



BÖLÜM 13

Malaria (Sıtma)

Vural Denizhan¹ & Ayşe Karakuş²

¹ Doç. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD, Van, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-0531-9550

² Doç. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD, Van, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-7151-8777

Giriş

Sıtma, insanlık tarihinin en eski yıllarından bugüne kadar bilinen, Mezopotamya, Eti ve Iyon uygarlıklarının yok olmasında etkili olan bir hastalık olup, Anadolu'da uzun süredir görülmektedir. 1980'lere kadar şiddetli sıtma üzerine yapılan araştırmaların çoğu yetişkinlere odaklanmıştı ve büyük ölçüde savaş dönemi askeri deneyimlerinden ya da sömürge tıbbi hizmetlerindeki gözlemlerden elde edilen verilere dayanıyordu (WHO, 2014; WHO, 2015; WHO, 2018).

Sıtma, *Anopheles* türü dişi sivrisinekler tarafından bulaştırılan ve savunmasız bir konağın *Plasmodium* parazitleriyle enfekte olması sonucu ortaya çıkan protozoan bir hastalıktır. Bilinen 120'den fazla *Plasmodium* türü arasında yalnızca beşi insanlarda sıtma enfeksiyonlarına neden olur bunlar; *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* ve *Plasmodium knowlesi*'dir. *P. falciparum* küresel olarak sıtmaya bağlı ölümlerin %99'undan fazlasını oluşturarak en ölümcül türdür. Geleneksel olarak *P. vivax*'ın yalnızca komplikasyonsuz sıtmaya neden olduğu düşünülse de bu türün ciddi hastalıklara yol açma potansiyeline sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Naing ve ark., 2014).

Sıtma, dünya genelindeki en ciddi insan hastalıklarından biridir. İnsanlık tarihinde, diğer bulaşıcı hastalıklardan daha fazla kişinin sıtma nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Yıllık klinik vaka sayısının 300 ila 500 milyon arasında değiştiği belirtilmiş olup, büyük ölçüde çocukları etkileyen birkaç milyon ölüm gerçekleşmektedir (Bremner ve Steketee, 1992). Dünya nüfusunun neredeyse yarısı, sıtma riski altındadır. Bu risk, Sahra Altı Afrika'nın tamamını ve Güneydoğu Asya, Doğu Akdeniz, Batı Pasifik ile Amerika'nın geniş bölgelerini kapsayan 86 tropikal ve subtropikal ülkede endemiktir. Sıtma, 2018 yılında tahmini 228 milyon klinik vaka ve 405.000 ölüme yol açmıştır. Bu ölümlerin %94'ü Sahra Altı Afrika'da meydana gelmiştir. Şiddetli hastalığın en büyük yükü, küresel ölümlerin %67'sini oluşturan 5 yaş altı çocukların üzerinde yoğunlaşmaktadır (Akdur, 2006; WHO, 2019; WHO, 2020).

Ülkemizde kontrol altına alınmış olmasına rağmen bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır. 1926'dan önce ülkemizde sıtmaya bağlı büyük kayıplar verilmiş ve bu nedenle sıtma ile savaş kanunu çıkarılmıştır. 1926 yılında Sıtma Savaş Kurumlarının kurulması ve 1940'lı yıllarda DDT (Dikloro Difenil Trikloroetan)'nin kullanılmaya başlaması ile olgu sayıları azalarak kontrol altına alınmıştır. Ülkemizde görülmekte olan sıtma çeşidi *Plasmodium vivax*'ın (*P. vivax*) neden olduğu tersiyana sıtmasıdır. Bu sıtma çeşidi genelde öldürücü olmaması, nökslerle tekrarlaması ile hastalarda uzun süre devam etmesi, kilo ve enerji

kaybına neden olarak hastaları çalışamaz ve üretemez duruma getirmesiyle Anadolu insanının geri kalmışlığında başlıca etkenlerden biri olduğuna inanılmaktadır. Ülkemizde DSÖ (Devlet Sağlık Örgütü) verilerine göre 2013 yılından bu yana yerli olgu bildirilmemiştir. Ancak seyahatlerin artmasıyla *P. falciparum*'a bağlı sıtma olguları ve miks olguları bildirilmektedir (Saygı, 2002; Özcel, 2007; WHO, 2012).

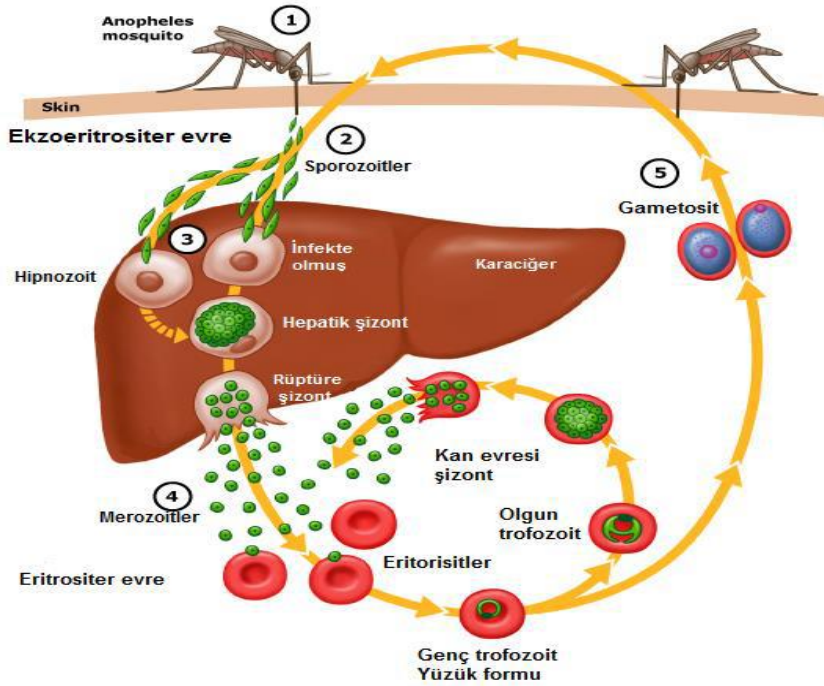
Sıtma Parazitinin Yaşam Döngüsü

Sivrisinekteki yaşam döngüsü *Anopheles* sineği sıtmaya yakalanmış bir kişinin kanıyla beslenmesiyle başlar, bu kişinin kanında bulunan parazitlerin gametosit adı verilen olgun erkek ve dişi üreme öncesi hücreler olarak bulunur. Bu gametositler, sivrisinek beslendiğinde sivrisineğin bağırsağına alınır ve burada erkek ve dişi gametlere dönüşürler. Erkek gamet dişi gameti dölleyerek bir zigot oluşturur. Zigot daha sonra sivrisineğin bağırsağının dış duvarına göç eden bir ookinite oluşturmak üzere büyür ve bu aşamada oosit adı verilen parazitler birkaç kez çoğalır. Sonunda yeni parazitler serbest kalır ve sivrisineğin tükürük bezlerine göç ederek başka bir insana aktarılmaya hazır hale gelir. Sivrisinek başka bir insanı ısırıldığında, sporozoit adı verilen parazitler sivrisineğin tükürük bezini terk ederek insan derisine girer ve en sonunda insan karaciğerine ulaşır (Gilles, 1993).

Sıtmanın insandaki yaşam döngüsü, dişi Anofel sivrisineğinin yumurtalarını beslemek için kan emmesi sırasında, sporozoitlerin bir sonraki kurbanın derisine enjekte edilmesiyle başlar. Bu sporozoitler hızla karaciğer hücreleri tarafından alınır. *Plasmodium*'un tüm türlerinde, bu parazitler karaciğerde gelişerek şizontları (eşeysiz üremenin çok çekirdekli evresi) oluşturur ve bu şizontlardan binlerce merozoit meydana gelir. Sadece *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium ovale* türlerinde, karaciğer evresindeki parazitlerin bir kısmı (hipnozoit olarak bilinir) hepatositlerde uykuda kalır. Bu evrede parazitler aylarca hatta yıllarca hareketsiz kalabilir. Bu nedenle, bu iki parazit türü, yeni bir sivrisinek ısırığı olmasa bile, klinik semptomlara yol açan bir eşeysiz üreme döngüsünü başlatabilir ve bu durum *P. vivax* enfeksiyonunda tekrarlayan sıtma olarak adlandırılır. Karaciğer hücreleri parçalandığında merozoitler kan dolaşımına salınır ve hızla kırmızı kan hücrelerini istila eder. Kan evresindeki parazitler eşeysiz olarak çoğalır, yüksek bir parazit yüküne ulaşır ve enfekte ettikleri her kırmızı kan hücresini yok ederek sıtmanın klinik semptomlarını ortaya çıkarır (Gilles, 1993).

Plasmodium spp. etkenlerinde yaşam döngüsü şu şekilde işler (Şekil 1): Dişi *Anopheles* sivrisineği, yumurta gelişimi için proteine ihtiyaç duyar ve insanlardan kan emerken parazitin enfeksiyöz formu olan sporozoitleri konağa bulaştırır. Sporozoitler, kan dolaşımında sadece birkaç dakika dolaşır ve ardından karaciğer

hücrelerini (hepatositler) istila eder. Burada, 7-14 gün boyunca çoğalarak "eritrosit öncesi aşama" olarak adlandırılan evreyi oluştururlar. Bu aşama, henüz semptomların ortaya çıkmadığı kuluçka dönemine denk gelir. *P. vivax* veya *P. ovale* gibi türlerde ise bu aşama haftalar, aylar, hatta yıllar sürebilir. Bunun nedeni, bazı parazitlerin hipnozoit formunda karaciğerde uykuda kalması ve daha sonra tekrar aktif hale gelmesidir (Gilles, 1993; White ve ark., 2014).



Şekil 1: Sıtma Parazitinin Yaşam Döngüsü (Anonim 1)

Sıtmaya Neden olan *Plasmodium* Türleri

Sıtma, protozoan bir parazit olan *Plasmodium* türlerinden kaynaklanır. İnsanlarda enfeksiyona neden olabilen bu türlerden beşi şunlardır: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* ve *Plasmodium knowlesi*'dir (Talapko ve ark., 2019).

Coğrafi Dağılım ve Türlerin Özellikleri

***Plasmodium falciparum*:** Sahra Altı Afrika'da baskın olarak görülür (de Jong ve ark., 2020). En ölümcül türdür ve özellikle bu bölgede sıtmaya bağlı ölümlerin çoğundan sorumludur (Zuzarte-Luis ve ark., 2014).

Plasmodium vivax: Asya, Orta ve Güney Amerika'da yaygındır (Baird, 2013). Daha az ölümcül olmasına rağmen, ciddi klinik belirtilere yol açabilir.

Plasmodium ovale ve Plasmodium malariae: Kronik enfeksiyonlara neden olabildiği bilinmektedir (Richter ve ark., 2016). Daha hafif semptomlarla seyretse de uzun süreli sağlık sorunlarına yol açabilir.

Plasmodium knowlesi: Güneydoğu Asya'da bulunur. Normalde maymunlarda enfeksiyona neden olurken, insanlarda da enfeksiyon yapabildiği tespit edilmiştir İnsanlarda ciddi komplikasyonlara neden olabilen zoonotik bir türdür (Antinori ve ark., 2012).

P. falciparum ve *P. vivax*, diğer türlere kıyasla daha kapsamlı araştırılmıştır. *P. falciparum*, yüksek ölüm oranı ve şiddetli komplikasyonlarıyla öne çıkarken, *P. vivax* farklı coğrafi bölgelerde yaygınlığı ile dikkat çeker. Daha az araştırılan *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. knowlesi*, sıtma enfeksiyonları açısından önem arz etmeye devam etmektedir (Oyegoke ve ark., 2022).

Biyomedikal Önemi

P. knowlesi: İnsanları enfekte eden zoonotik bir sıtma türüdür. Hızlı çoğalma döngüsü (24 saat) nedeniyle ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. İnsan sıtması biyolojisini anlamak için önemli bir laboratuvar modelidir.

P. cynomolgi: *P. vivax* için en yakın modeldir. Hipnozoit aşamasını (latent form) incelemek için kullanılır. Anopheles sivrisinekleri, bu türlerin yayılmasında kritik öneme sahiptir. Önemli vektörler: *An. hackeri*, *An. dirus*, *An. balabacensis*, *An. elegans*, *An. introlatus*. *P. knowlesi* gibi türler, insanlara sıçrama potansiyeline sahip olduğundan halk sağlığı riski taşır. Evrimsel Araştırmalarda, insan sıtması türlerinin kökeni ve evrimsel geçişleri, primat sıtma türleri üzerinden incelenebilir. Laboratuvar araştırmalarında insan sıtmasına karşı yeni aşılar ve tedaviler geliştirmek için primat sıtma türleri kullanılır (Foster ve Walker, 2019).

Diğer Canlılarda Görülen Sıtma Türleri

İnsan dışındaki canlıları etkileyen *Plasmodium* türleri, sıtmanın biyolojisini ve yayılmasını anlamada kritik öneme sahiptir. Sürüngenler, kuşlar ve kemirgenler gibi çeşitli hayvan gruplarında sıtma enfeksiyonları yaygın olup, bu türlerin yaşam döngüleri, vektör ilişkileri ve etkileri, insan sıtması araştırmalarında önemli modeller oluşturur.

Sürüngen Sıtmaları: Sürüngenlerde sıtma enfeksiyonu, çoğunlukla *Plasmodium* cinsindeki 29 türden kaynaklanır.

Konakçı Türler: Kertenkeleler (15 aile), yılanlar.

Vektörler: Sivrisinek türleri (Anopheles ve Culex), kum sinekleri (Flebotomi).

Bağlantılı Türler: Haemoproteid ve Leucocytozoon cinslerine ait bazı sıtma türleri de sürüngenlerde görölse de vektörleri tam olarak belirlenmemiştir.

Ekolojik Etki: Sürüngen sıtmasının doğal popölasyonlar üzerindeki etkisi hakkında sınırlı bilgi vardır.

Kuş Sıtmaları: Kuşlarda sıtma enfeksiyonları oldukça yaygındır ve hem vahşi hem de evcil kuşlarda görölabilir ve yaklaşık 30 *Plasmodium* türü kuşlarda sıtma yapabilir.

Önemli türler: *P. gallinaceum*: Tavuk sıtması, *P. relictum*: Hawaii'deki yerel kuş türlerinde azalmaya neden olmuştur. *P. hermansi*: Hindilerin bir parazitidir. *P. elongatum*, *P. lophurae*: Laboratuvar ve vahşi yaşam popölasyonlarında etkilidir.

Vektörler: Sivrisinekler (*Culex*, *Culiseta*, *Aedes*), *Aedes aegypti*, özellikle Afrika'da tavuk sıtmasında yerel vektördür.

Patolojik Etkiler: Genç kuşlarda yüksek mortalite sahip, akut enfeksiyonlarda anemi, kemik iliği hasarına neden olur.

Araştırma Önemi: Kuş sıtması, Ronald Ross'un sıtma vektörlerini tanımlamasında önemli bir rol oynamıştır.

Kemirgenlerde Sıtma: Kemirgen sıtması, fareler ve diğer küçük memelilerde görülür ve laboratuvar araştırmalarında önemli modellerden biridir.

Kemirgen Plasmodium Türleri: Afrika'da: *P. berghei*, *P. yoelii*, *P. chabaudi*, Asya'da: *P. booliati*, *P. watteni* ve Fırça kuyruklu kirpilerde: *P. atheruri*

Vektörler: Anopheles sivrisinek türleri (ör., *An. durenii*, *An. cinctus*) (Foster ve Walker, 2019).

Primat Sıtmaları

İnsan olmayan primat sıtmaları, insan sıtması parazitleriyle filogenetik ve biyolojik benzerliklere sahip bir grup *Plasmodium* türü tarafından oluşturulur. Bu sıtma türleri, özellikle biyomedikal araştırmalar ve sıtmanın evrimsel biyolojisi açısından önem taşır. Primat sıtmaları 25 *Plasmodium* türü insan olmayan primatları enfekte eder. 7 tür: Madagaskar'daki lemurları enfekte eder (yeterince bi-

linmemiştir). 18 tür: İnsan sıtmasına benzer yaşam döngüsüne sahiptir. Çoğu, insan sıtması türleri gibi üç günlük (*tertiary*) bir gelişim döngüsüne sahiptir: *P. brasilianum*, *P. inui*: Dört günlük (*quartan*) periyoda sahiptir. *P. knowlesi*: Günlük (*quotidian*) periyodu ile benzersizdir. Muhtemelen hepsi *Anopheles* sivrisinekleri tarafından taşınır. Ancak 10 türün vektör türü bilinmemektedir (Foster ve Walker, 2019).

İnsan Olmayan Sıtmaların Araştırma ve Ekolojik Önemi

İnsan sıtmasının vektör biyolojisini ve parazitin patofizyolojisini anlamada güçlü laboratuvar modelleri sunar. Hawaii'deki kuş sıtması salgınları, yerel kuş türlerinin yok olmasına neden olmuştur. Hayvanat bahçelerinde penguenlerde sıtma salgınları görülmüştür. İnsan olmayan sıtma türlerinin ve vektörlerinin tanımlanması, sıtmanın ekolojik ve evrimsel dinamiklerini anlamak için gereklidir (Foster ve Walker, 2019)..

Sıtmanın Klinik Özellikleri

Klasik sıtma, ateş, titreme, terleme, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik gibi semptomlarla karakterizedir. Hastalarda tekrarlayan yüksek ateş ve terleme döngüleri görülebilir. Bebekler ise yalnızca uyuşukluk, sinirlilik ve iştahsızlık gibi belirtiler gösterebilir. Nadir görülen *P. falciparum* sıtmasının ciddi formlarında (örneğin, serebral sıtma), titreme ve ateş semptomları bulunmayabilir. Bunun yerine hastalar tıbbi şok, deliryum veya koma gibi durumlarla karşılaşabilir (Cun-nion ve ark., 1985).

Şiddetli Sıtma

Sıtma enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu yalnızca hafif hastalıklara yol açarken, *Plasmodium falciparum* enfeksiyonlarının sadece %1'i ciddi klinik belirtilerle sonuçlanır. Komplike olmayan bir sıtma vakası, *Plasmodium* aseksüel parazitemisi >0 parazit/ μ L olan ve şiddetli sıtma kriterlerini karşılamayan bir hasta olarak tanımlanır. Sıtmanın temel belirtisi ateştir, yani anormal derecede yüksek vücut sıcaklığıdır. Bunun dışında, hastalığın erken belirtileri genel halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı, miyalji, baş ağrısı, karın rahatsızlığı, mide bulantısı, kusma veya ortostatik hipotansiyon gibi nonspesifik semptomlardır. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde, sıtma ateşin en yaygın nedenidir ve çoğu hastada yalnızca birkaç anormal fiziksel bulgu gözlemlenir. Endemik olmayan bölgelerde, sıtma tanısı, endemik ülkelere seyahat geçmişi olan hastalarda mutlaka düşünülmelidir (WHO, 2014).

Şiddetli sıtma, etkilediği yaş grubuna göre farklı şekillerde tanımlanabilen karmaşık birçok sistemli hastalıktır. Şiddetli sıtma olan çocukların çoğu, biyolojik, klinik ve epidemiyolojik özelliklerde farklılık gösteren üç ana sendromun bir kombinasyonu ile tanımlanabilir: Serebral Sıtma, Şiddetli Sıtma Anemisi ve Asidoz/Hiperlaktatemi (klinik olarak solunum sıkıntısı ile kendini gösterir) olarak görülmektedir. Diğer belirtiler arasında hipoglisemi, akut böbrek hasarı, sarılık, tekrarlayan konvülsiyonlar, pulmoner ödem, önemli kanamalar, hiperparazitemi veya şok bulunur. Sıtmanın klinik belirtileri yetişkinler ve çocuklar arasında farklılık gösterir; çoklu organ yetmezliği ve şok yetişkinlerde daha sık görülür. Çocuklarda ise akut böbrek hasarının yaygınlığı artmaktadır, bu da bazı klinik özelliklerin çocuklarda da sık görüldüğünü doğrulamaktadır. Yaş faktöründen bağımsız olarak nörolojik tutulum, asidoz ve böbrek yetmezliği kötü prognozla ilişkilidir. Bu komplikasyonların kombinasyonu, hastanın prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir (Hawkes ve ark., 2009; WHO, 2014; von Seidlein ve ark., 2012; Bruneel ve ark., 2010).

Serebral Sıtma

Serebral sıtma, diğer alternatif açıklamaların yokluğunda, şiddetli bilinç bozukluğu (derin koma) ile karakterizedir. Serebral sıtma, ayrıca tekrarlayan nöbetler veya diğer nörolojik anormalliklerle de ortaya çıkabilir ve kurtulanların üçte biri, farklı uzun vadeli bilişsel ve nörolojik eksiklikler yaşayabilir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda %20 oranında vaka ölüm oranlarına (CFR) ulaşabilir ve bu yüksek yüzdeler, beyin şişmesi gibi önemli bir patogenetik olayla açıklanabilir (Idro ve ark., 2005; Murphy ve Berman, 2001; Krishna ve ark., 1994; Seydel ve ark., 2015).

Şiddetli Sıtma Anemisi

Şiddetli sıtma anemisi, tüm sıtma türlerinde görülebilir. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde anemi prevalansı, özellikle çocuklarda çok yüksektir ve çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Anemi sıklığı, yaşla azalırken sıtmaya daha fazla maruz kalma ile artar. Şiddetli sıtma anemisi düşük vaka ölüm oranlarına rağmen, yüksek yaygınlığı nedeniyle sıtmaya bağlı ölümlerin başlıca nedeni olarak kabul edilir (White, 2018; Moraleta ve ark., 2017; Cunningham ve ark., 2013).

Asidoz/Hiperlaktatemi

Solunum sıkıntısı, şiddetli *P. falciparum* sıtması olan yetişkinlerin %25'inde ve çocukların %40'ında görülebilen yaygın bir belirtidir. Genellikle derin (asidotik) solunum, taşipne, düşük göğüs içeri çekilmesi ve sürekli burun kanatlanması ile kendini gösterir (Taylor ve ark., 2012).

Diğer *Plasmodium* Türlerinin neden olduğu klinik belirtiler

Son on yılda, *P. vivax* ve *P. knowlesi* gibi diğer türlerin patojenik potansiyelleri daha belirgin hale gelmiştir. Bu türler artık iyi huylu kabul edilmemeli ve tedavi stratejileri açısından daha ciddi bir yaklaşım gerekmektedir (Varo ve ark., 2020).

Sıtma Hastalığında Tanı

Hastalığın tanısı için kullanılan farklı sıtma testleri vardır. Kullanılan testler, vakadan vakaya değişse de testin ne kadar hızlı sonuç verdiği sıtma gibi hastalıklarda büyük önem taşır. Sıtmanın yaygın olarak görüldüğü Afrika gibi bölgelerde hâlâ sıtma testleri için laboratuvar koşulları yeterli olmasa da genel anlamda testlerin ulaşılabilir olduğu ve kolaylıkla yapıldığı söylenebilir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hem riskli bölgelere seyahat öncesi hem de sonrası için detaylı bilgi, test ve ilaç servisi sunulur. Sıtma tanısı konulması, klinik yetersizlikler, uzun kuluçka süresi veya kazanılabilir bağışıklık gibi nedenlere bağlı olarak zorlaşabilir. Tanıda kullanılan temel yöntemler şu şekildedir:

Klinik Tanı Yöntemi

Mikroskobik Tanı Yöntemi

Antijen Testi Moleküler Tanı Yöntemi

Seroloji İlaç Direnci Testi

Bu yöntemler arasında klinik tanı en düşük maliyetli yöntemdir, ancak, sıtma birçok hastalıkla benzer belirtiler gösterdiği için ayırıcı belirtilerin saptanması büyük önem taşır. Yukarıda da belirtildiği gibi, vakadan vakaya değişiklik gösterme ihtimali bulunsa da en yaygın görülen sıtma belirtileri yüksek ateş, üşüme, titreme, halsizlik ve terlemedir. Ayrıca, klinik tanı yönteminde, sonuçların mutlaka laboratuvar testleriyle doğrulanması gerektiği unutulmamalıdır. Yaygın olarak kullanılan diğer bir yöntem olan mikroskobik tanı yönteminde ise sıtma hastası olduğundan şüphelenilen bireyden alınan kan örneği mikroskop altında incelenir. Bu yöntem yüksek oranda doğru sonuç verdiği gibi en ucuz ve güvenilir standart tanı yöntemlerinden biridir. Aynı zamanda, kandaki antijen seviyesine bakılması sonucu da çok hızlı bir şekilde sıtma tanısı konulabilir. Mikroskop altında inceleme yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda ve özellikle yerli vakaların fazla olduğu bölgelerde sıklıkla bu tanı yöntemine başvurulur. Moleküler tanı yönteminde ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) adı verilen test sayesinde parazitlerde bulunan nükleik asitler tespit edilebilir. Bu yöntem de oldukça güvenilir sonuçlar vermesine rağmen, maliyetli bir tanı yöntemidir. Bunun dışında, sıtma hastalığının tanısında kullanılan serolojik yöntemlerde, parazitin kendisinin

tespit edilmesinden ziyade, bağışıklık sisteminin enfeksiyonla mücadelesinde görev alan antikorların varlığı incelenir. Yalnızca özel laboratuvarlarda yapılabilen ilaç direnç testleri ise sıtmaya karşı daha etkin bir tedavi süreci oluşturulmasını sağlayabilir (Lalloo ve ark., 2007; WHO, 2011).

Tedavi

Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlar, parazitin tüm evrim şekillerine etkili olmadıklarından, kanda eritrositler içinde bulunan trofozoit, şizont ve merozoitlere etkilidir. Karaciğer parankim hücreleri içinde gelişen şizont şekillerine etkili “doku şizontasidal”, yine karaciğer hücreleri içinde bulunan *Pl. vivax* ve *Pl. ovale* hipnozoitlerine etkili “hipnozoitosidal”, kanda bulunan gametositlere etkili “gametosidal” ve sporozoitlere etkili “sporozoisidal” ilaçlar olarak ayrılmaktadırlar. Sıtma etkenlerine etkili ilaçların etki mekanizmaları farklı olmakla beraber, bir *Plasmodium* türüne etkili ilacın aynı türün değişik suşuna etkili olamayacağı da bilinmektedir. Bu sebeple sıtma ilaçlarını tedavide kullanırken, o bölgedeki *Plasmodium* türüne karşı etkili olan ilacın bilinmesi ve kullanılması gerekmektedir. Sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu ülkelerde sıtma tedavisinde kullanılacak ideal ilacın tek dozla etkili olması ve parazitin tüm evrim şekillerine karşı tam etki göstermesi gerekmektedir. Ancak elimizde bu özellikleri taşıyan bir ilaç bulunmamaktadır. Ayrıca sıtma parazitlerine karşı etkili oldukları kanıtlanmış birçok ilaca karşı, parazitlerin direnç geliştirmesi, sıtma tedavisinde büyük bir sorun oluşturmaktadır. Sıtma ilaçları, koruyucu (profilaktik), tedavi edici ve bulaşmayı engelleyici olmak üzere üç ayrı hedef için kullanılmaktadır. Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlar (quinin bileşikleri, meflokin, haloфанtrin bileşikleri, 4-aminokinolinler ve 8 aminokinolinler) farklı oranlarda baz içerdiklerinden, eğer elimizde baz miktarı sabit ilaçlar yoksa, reçeteye baz miktarının yazılması, yeterli dozda ilaç verilmesine olanak sağlayacaktır. Bu durum klorokin, meflokin, primakin ve amodiakin için söz konusu olmaktadır. Ancak kinin bileşikleri, kinidin ve haloфанtrin reçeteye genellikle tuz dozu olarak yazılmaktadır (Ok ve ark., 1999).

Sıtmadan Korunma (Profilaksi, Kemo profilaksi)

Sıtmadan korunma; sivrisinek ısırıklarına karşı alınacak önlemler ile sıtmadan koruyucu ilaçların birlikte kullanılmasından ibarettir. Sıtmaya karşı önerilen ilaçlar %100 koruyucu olmadığından sivrisinekten korunma önlemleriyle birlikte kullanılmalıdır (böcek kovucular, uzun kollu giyecekler, uzun pantolonlar, sivri sineklerden arındırılmış bir mekânda uyumak ya da ilaçlı cibinlikler kullanmak gibi). Sıtmadan korunma için öncelikle kişilere veya halka sıtma bulaşması, sıtmanın önemi, özellikle hamile kadınlar ve çocuklarda sıtma dolayısıyla görüle-

bilen patolojik gelişmeler, sıtmanın neden olduğu ekonomik kayıplar, halkın anlayabileceği şekilde konferans, TV programları ve yazılı basınla anlatılmalıdır. Daha sonra sıtmaya yakalanmamak için alınabilecek önlemler hakkında bilgi verilmelidir. Sıtmadan korunmada, sıtmanın endemik olduğu bölgelere bir zorunluluk olmadıkça gidilmemesi ve kan transfüzyonu halinde hastaya verilecek kanın sıtma bakımından muayene edilmesi ve sıtma geçirmiş kişilerden kan alınmaması, öncelikle uygulanması gereken korunma koşullarıdır. Zorunlu hallerde hastalara ve donörlere, kan transfüzyonundan önce sıtma ilaçları verilmesi düşünülebilir. Sıtma insanlara enfekte *Anophel* cinsi sivrisineklerin kan emmeleri esnasında bulaştığından ve *Anophel* cinsi sivrisinekler daha çok akşam saatlerinde insanlardan kan emdiklerinden, sivrisineğin insana ulaşma riskini azaltacak kişisel önlemlerin alınması gerekmektedir. Yatak odalarının kalıcı bir insektisitle ilaçlanması, uyurken cibinlik veya permetrin solüsyonuna batırılmış cibinlik kullanılması, sivrisinekleri kaçıracı elektrikli ısıtıcılarla buharlaşan piretroid tabletleri (Mat'lar) kullanılması, insana sivrisinek konmasını önleyen repellent adını verdiğimiz solüsyonların açıkta kalan deriye sürülmesi, pencere ve kapılara sinek telleri konulması ve uzun kollu açık renkli koruyucu giysiler kullanılması, sivrisineklerin insanlara ulaşmasını engelleyebilecek önlemler olarak sayılabilmektedir. Sıtmadan korunma için sıtma tedavisinde uygulanan ilaçların kullanılması, birçok bölgede Klorokine, Pirimetamin-Sulfonamid kombinasyonlarına ve son yıllarda Mefloquine karşı direnç oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle sıtmada kemo profilaksi için hangi ilaçların kullanılmasına gerektiği konusunda tartışmalar sürmektedir. Kemo profilaktik olarak, sıtmanın endemik olduğu bölgelerde çalışmak zorunda olanlara, bu bölgelere seyahat edecek kişilere, bölgedeki hamile kadınlara ve küçük çocuklara koruyucu olarak ilaç verilmesi gerekmektedir (Özcel, 1999; Lalloo ve ark., 2007; Agarwal ve ark., 2012).

Sıtma Kontrolünün Programatik Aşamaları

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sıtmanın küresel düzeyde kontrolü ve ortadan kaldırılması için kapsamlı bir strateji geliştirmiştir. WHO'nun teknik raporunda vurgulanan nihai hedef, sıtmasız bir dünya vizyonuna ulaşmaktır (WHO, 2015). Bu hedefe yönelik süreç, dört temel programatik aşama ile yapılandırılmıştır:

1. Sıtma Kontrolü

Amaç: Sıtma insidansı (yeni vaka sayısı), yaygınlık, morbidite ve mortalite oranlarını kontrol altına almak ve bunları kabul edilebilir yerel seviyelere düşürmektir.

Odak Noktası: Hastalık yükünü azaltmaya yönelik önleyici tedbirler almak (örneğin, ilaç tedavileri ve sivrisinek kontrolü) ve sağlık sistemlerinin sıtmayla başa çıkma kapasitesini artırmak.

2. Sıtmanın Önceden Ortadan Kaldırılması

Amaç: Sıtmanın bulaşma seviyesini sürekli olarak azaltarak, bir bölgede hastalığın ortadan kaldırılabilir duruma getirilmesi.

Odak: Epidemiyolojik gözetimin güçlendirilmesi sağlayıp, sıtmanın yüksek bulaş riski olan alanlarda özel müdahalelerin uygulanması.

3. Sıtmanın Ortadan Kaldırılması

Amaç: Belirli bir coğrafi bölgede sıtma bulaşının tamamen sona erdirilmesi.

Odak Noktası: Kalan sıtma vakalarının tespit edilmesi ve tedavi edilmesi, hedef bölgenin sıtma için tamamen arındırılması.

4. Sıtmanın Yeniden Ortaya Çıkmasının Önlenmesi

Amaç: Sıtmanın kontrol altına alındığı veya ortadan kaldırıldığı bölgelerde, hastalığın yeniden yayılmasını engellemek.

Odak Noktası: Sürekli gözetim ve izleme programları yaparak, sıtmanın dışarıdan taşınmasının önlenmesi ve hızlı müdahale stratejileri geliştirilmesi.

Küresel İş birliği ve Önemi

Bu aşamalar, WHO'nun yanı sıra çeşitli ülkeler ve ortakların iş birliğiyle, özellikle sıtmanın yüksek yük taşıdığı bölgelerde uygulanmaktadır. Sürecin başarılı olabilmesi için sürdürülebilir finansman, etkili ilaçlar ve sivrisinek kontrol araçlarının geliştirilmesi kritik önem taşır (Shretta ve ark., 2017). Sıtma kontrol programlarının etkili yürütülmesi, sıtma yükünü azaltarak hem bireysel hem de toplumsal sağlık açısından büyük kazanımlar sağlamaktadır (Oyegoke ve ark., 2022).

KAYNAKLAR

- Agarwal A, McMorro M, Arguin PM (2012). *Plasmodium Species (Malaria)*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. New York: Saunders, 1298-306.
- Akdur R (2006). Sıtma ve sıtma salgınları tarihi. *Bilim Tarihi Araştırmaları*, 2(1).
- Anonim1: Chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2017/05/SITMA-Ali-Acar.pdf
- Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M (2012) Biology of human malaria plasmodia including *Plasmodium knowlesi*. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 4(1):e2012013. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.013>.
- Baird JK (2013) Evidence and implications of mortality associated with acute *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Microbiol Rev* 26(1):36– 57. <https://doi.org/10.1128/CMR.00074-12>
- Breman JG, Steketee RW. (1992). *Malaria*, in *Public Health and Preventive Medicine*, 13th ed., Last JM, Wallace RB, eds. Appleton and Lange, Norwalk, CT.
- Bruce-Chwatt LJ. (1985). *Essential Malariology*, 2nd ed., John Wiley, New York.
- Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E ve ark. (2010). Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One*. 5: e13236.
- Cunnington AJ, Walther M, Riley EM. (2013). Piecing together the puzzle of severe malaria. *Sci Transl Med*. 5, 211ps18.
- Cunnion SO, Dickens TH, Ehrhardt DA, Need JT, Wallace JG (1984). Navy medical department guide to malaria prevention and control. Navy Environmental Health Center, Norfolk, V A.
- de Jong RM, Tebeje SK, Meerstein-Kessel L, Tadesse FG, Jore MM, Stone W, Bousema T (2020) Immunity against sexual stage *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasites. *Immunol Rev* 293(1):190–215. <https://doi.org/10.1111/imr.12828>.
- Foster WA., Walker ED (2019). Mosquitoes (Culicidae). In *Medical and veterinary entomology* (pp. 300-325). Academic press.
- Gilles HM (1993). *Epidemiology of Malaria* Chaperin *Essential Malariology* Gilles and Warrell(eds) Edratt, Arnold Publ. p. 24-129.
- Hawkes M, Katsuva JP, Masumbuko CK (2009) Use and limitations of malaria rapid diagnostic testing by community health workers in war-torn Democratic Republic of Congo. *Malar J* 8:308. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-308>.
- Idro R, Jenkins NE, Newton CR (2005). Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol*. 4:827–40.

- Krishna S, Waller DW, ter Kuile F, Kwiatkowski D, Crawley J, Craddock CF ve ark. (1994). Lactic acidosis and hypoglycaemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 88:67–73.
- Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G ve ark. (2007). UK malaria treatment guidelines. *J Infect;* 54: 111–21.
- Moraleda C, Aguilar R, Quinto L, Nhampossa T, Renom M, Nhabomba A ve ark. (2017). Anaemia in hospitalised preschool children from a rural area in Mozambique: a case control study in search for aetiological agents. *BMC Pediatrics.* 17:63.
- Murphy SC, Breman JG (2001). Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 64 Suppl.:57–67.
- Naing C, Whittaker MA, Nyunt Wai V, Mak JW. (2014). Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria? A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglect Trop Dis.* 8: e3071.
- Ok ÜZ, Girginkardeşler N, Kilimcioğlu A. (1999). Sıtmada sağaltım ve profilaksi. *Sıtma Kitabı. Özcel MA. (Eds). T. Parazitoloji Derneği Yayın No: 16, s.191-230, Bornova izmir.*
- Oyegoke OO, Maharaj L, Akoniyon OP, Kwoji I, Roux AT, Adewumi TS, Okpeku M (2022). Malaria diagnostic methods with the elimination goal in view. *Parasitology research,* 121(7), 1867-1885.
- Özcel MA (1999). Sıtmanın Önemi, Korunma ve Sıtma Savaşı. *Sıtma Kitabı. Özcel MA, (Eds). T. Parazitoloji Derneği Yayın No: 16, s.237-273, Bornova İzmir.*
- Özcel MA (2007). Sıtma, pp: 79-134. In: Özcel MA, Özbel Y, Ak M (eds), Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. *Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları No: 22. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.*
- Richter J, Franken G, Holtfreter MC et al (2016) Clinical implications of a gradual dormancy concept in malaria. *Parasitol Res* 115:2139–2148. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00436- 016- 5043-0](https://doi.org/10.1007/s00436-016-5043-0)
- Saygı G (2002). *Plasmodium* türleri, pp:71-86. *Temel Tıbbi Parazitoloji. Es-Form Ofset Sivas.*
- Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C, Potchen MJ, Milner DA, Muwalo FW ve ark. (2015). Brain swelling and death in children with cerebral malaria. *N Engl J Med.* 372:1126–37.
- Talapko J, Škrlec I, Alebić T, Jukić M, Včev A (2019) Malaria: the past and the present. *Microorganisms* 7(6):179. [https:// doi. org/ 10. 3390/ micro organ isms7 060179.](https://doi.org/10.3390/microorganisms7060179)

- Taylor, D. B., Moon, R. D., & Mark, D. R. (2012). Economic impact of stable flies (Diptera: Muscidae) on dairy and beef cattle production. *Journal of Medical Entomology*, 49, 198e209.
- Varo R, Chaccour C, Bassat Q (2020). Update on malaria. *Medicina Clínica (English Edition)*, 155(9), 395-402.
- von Seidlein L, Olaosebikan R, Hendriksen IC, Lee SJ, Adedoyin OT, Agbenyega T ve ark. (2012). Predicting the clinical outcome of severe falciparum malaria in african children: findings from a large randomized trial. *Clin Infect Dis*. 54:1080–90.
- White NJ (2018). Anaemia and malaria. *Malar J*. 17:371.
- White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. (2014). Malaria. *Lancet*. 383:723–35.
- WHO (2011). *Guidelines for the Treatment of Malaria*, 2nd ed. Geneva, 2011.
- WHO (2012). *World Malaria Report 2012*, WHO. Press, Geneva, Switzerland, 2012.
- WHO (2014). Severe malaria. *Trop Med Int Health*.;19(Suppl. 1):7–131.
- WHO (2015). *Accelerating progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis and neglected tropical diseases: A new agenda for 2016-2030*.
- WHO (2018). *World malaria report 2018*.
- WHO (2019). *World malaria report 2019*.
- WHO (2020). *World malaria report 2020*
- Zuzarte-Luis V, Mota MM, Vigario AM (2014) Malaria infections: what and how can mice teach us. *J Immunol Methods* 410:113–122.



BÖLÜM 14

İnek Sütü ve Ürünlerinde *Staphylococcus aureus* ve Enterotoksin Varlığının Halk Sağlığı Üzerindeki Etkileri

***Rabia Mehtap Tuncay¹ &
Sümeyye Nur Arasoğlu Aydoğdu²***

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Van, ORCID:0000-0002-3510-5369

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Van 0000-0002-5614-8085

1. GİRİŞ

Bütün canlılar hayatlarını devam ettirmek, büyümek ve üremek için beslenmek zorundadır. Memelilerde beslenme anne karnında başlar. Yeni doğanın ilk gıdası süttür. Büyümek, gelişmek ve sağlıklı bir yaşam sürdürmek için yeterli ve dengeli beslenmenin temel basamaklarından biri de gıda hijyenidir. Yeterli hijyene sahip olmayan gıdalar tüketildiğinde, yetişkinlerde, yaşlılarda, bağışıklık sistemi zayıf olanlarda, çocuklarda, özellikle anne adayları ve bebeklerde istenmeyen sonuçlara neden olabilir (Yücel, 2015).

Yaşam boyu yeterli ve dengeli beslenme için gerekli olan hayvansal kaynaklı protein, laktoz, yağ, vitamin ile mineral maddeler tam ve yeterli miktarda sütte bulunmaktadır. Tüm vücut fonksiyonlarını düzenleyen ve geliştiren sütün beslenme değeri oldukça yüksektir. Ayrıca süt ve süt ürünleri kemik ve diş gelişiminde önemli olduğundan, bebekler, çocuklar, hamileler, yaşlılar ve kemik erimesi hastaları için temel bir gıda maddesidir (İnal, 1990).

Dünyanın farklı bölgelerinde ve kültürlerinde süt ve süt ürünleri tüketiminde büyük çeşitlilik gözlenmektedir. Süt genellikle ineklerden elde edilse de manda, koyun, keçi ve deve sütü gibi alternatifler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Türkiye, süt üretimi ve süt ürünleri çeşitliliği açısından önemli bir potansiyele sahip olup, üretilen sütün büyük bir kısmı peynire işlenmektedir. Beyaz peynir, Kaşar peyniri ve Tulum peyniri, ülke genelinde en çok tercih edilen peynir türlerindedir. Sağlıklı yaşamın temel taşlarından biri olan süt ve süt ürünleri, hayvansal protein ihtiyacının karşılanmasında önemli bir rol oynarken, düzenli tüketimleri çocukluktan itibaren kronik hastalık riskini azaltarak bireylerin daha sağlıklı bir yaşam sürmelerine katkıda bulunmaktadır (Ebringer ve ark., 2008; Örmeci Kart ve Demircan, 2014).

Süt ve süt ürünleri, gıda sanayinde, hayvan yetiştirmede ayrıca birçok endüstri dalında hammadde olarak kullanılmaktadır. Süt; içeriğindeki lipitlerin ve proteinlerin özellikleri, biyolojik, biyokimyasal, kimyasal veya fiziksel yollarla kolayca değiştirilerek, çeşitli ve farklı ürünlerin üretildiği çok esnek bir hammadde-dir (Gürsoy, 2020).

Süt ürünleri, sütün elde edilen ve besin değeri yüksek olan gıda maddelerini kapsamaktadır. Bu ürünler arasında peynir, yoğurt, tereyağı, ayran ve kefir gibi çeşitli besinler yer almaktadır. Peynir, protein, yağ, mineral maddeler ve vitaminler açısından zengin içeriğiyle öne çıkarken, süt yağı ise özellikle tereyağı olarak tüketilmekte ve hem besleyici özellikleri hem de lezzeti nedeniyle büyük beğeni kazanmaktadır. Süt yağı, sindirimi kolaylaştıran ve yüksek fizyolojik değerlere

sahip yağ asitleri ile A, D, E ve K vitaminlerini içermesi sayesinde beslenme açısından kritik bir öneme sahiptir. Ayrıca, süt ve süt ürünleri tüketiminin metabolik sendrom risk faktörleri olan dislipidemi, insülin direnci, yüksek kan basıncı, diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi sağlık sorunlarının önlenmesine yardımcı olduğu birçok gözlemsel çalışmada bildirilmiştir. Bu ürünlerin, KVH riskini azaltmanın yanı sıra kilo kontrolü ve obeziteyle mücadelede de etkili olduğu görülmüştür. Özellikle yoğurdun LDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri üzerindeki olumlu etkileri dikkat çekmektedir (Uzunöz ve Gülşen, 2007; Gündüz ve ark., 2013; Astrup, 2014).

Süt içerdiği su, değerli besin kaynakları ve yaklaşık nötral pH 'sı (pH 6.6-6.8) nedeniyle birçok mikroorganizmanın gelişebileceği mükemmel bir besi ortamıdır. Süt ve süt ürünlerinde *Staphylococcus aureus* kontaminasyonu, hayvanın vücut yüzeyinden, mastitisli hayvanların sütlerinden, sağım makinelerinden, sütlerin depolandığı tanklardan ve pastörizasyondan sonra ürüne işleme sırasında kullanılan alet ve ekipmanlardan (örneğin teleme bıçağı, teleme bezi, kalıplar) veya çalışan personellerden kaynaklanabilmektedir. Bu durum, üretim zincirinin her aşamasında hijyen kurallarına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir (Abunna ve ark., 2016; Basanisi ve ark., 2016).

S. aureus, çiğ gıdalardaki mikroflora ile yeterince rekabet edemediği için, kontaminasyon genellikle gıdaların işlenmesi, pişirilmesi, depolanması, taşınması ve tüketime sunulması aşamalarında ortaya çıkan hijyen eksiklikleri ve uygun olmayan koşullardan kaynaklanmaktadır. Bu bakteri, sahip olduğu virülens faktörleriyle yalnızca çeşitli sistemik enfeksiyon ve toksikasyonlara neden olmakla kalmaz, aynı zamanda gıdalarda ürettiği enterotoksinler aracılığıyla gıda zehirlenmelerine yol açar. Bu nedenle, *S. aureus*, gıda hijyeni ve halk sağlığı açısından özel bir öneme sahiptir (Todar 2005; Hennekinne, 2018).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Süt ve Süt Ürünlerinin Besin Değerleri ile Beslenmede Yeri ve Önemi

Süt, memelilerin yavrularını beslemek için salgıladığı ve hayat kaynağı olarak hayati öneme sahip bir salgıdır. Yaklaşık 4500 memeli türünün tamamı, yavrularının doğumdan sonraki ilk beslenme ihtiyacını sütle karşılar. Sütün bileşiminde bulunan çok çeşitli besin maddeleri, mineraller ve enzimler, yeni doğanın büyüme, savunma ve diğer fizyolojik ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde düzenlenmiştir. Özellikle doğumdan hemen sonra salgılanan süt (kolostrum), içerdiği oligosakkaritler, immünoglobulinler, metal bağlayıcı proteinler ve enzimler sayesinde güçlü bir koruyucu etkiye sahiptir. Ancak, sütün yapısı, doğumu takip eden 1-2 hafta içinde farklılaşarak olgun süte dönüşür (Ünal ve Besler, 2008).

Memelilerde sütle beslenme süresi türden türe değişiklik gösterirken, genelde insan hariç diğer memeliler yavruuluk dönemleri dışında süt ve süt ürünlerine ihtiyaç duymazlar. Buna karşılık, süt ve süt ürünleri, dengeli ve yeterli beslenmede en önemli gıdalar arasında yer alır. İçeriğinde yaklaşık 85 farklı besin ögesi bulunan süt, tam değerli proteinler, lipitler, karbonhidratlar, mineraller ve vitaminler bakımından zengin olup, yeni doğanın tüm beslenme gereksinimlerini karşılayan benzersiz bir gıdadır. Yüksek beslenme değeriyle vücut fonksiyonlarını düzenler, kemik ve diş gelişiminde kritik bir rol oynar ve yaşam için gerekli birçok besin ögesini dengeli bir biçimde sunar (Üçüncü, 2005).

Bileşiminde yaklaşık 200 madde bulunan sütün içeriği hayvanlar arasında, ırklar arasında, hayvan fizyolojisi, beslenmesi, sağlığı, yaşı, laktasyon periyodu, emzirme aşaması ve çevre koşulları ile ilgili birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Özellikle ana besin ögesi olarak adlandırılan süt proteini ve süt yağının, süt içerisindeki yüzdelik oranları türlere göre değişirken (köpek sütünün protein oranı %7.3, insan sütünün %1.6'dır), soğuk iklimlerde yaşayan memelilerde yağ oranı büyük artış göstermektedir (ren geyiği sütü %16, balina sütü % 22 ve fok balığı sütü % 61 oranında yağ içerir) (Yetişmeyen, 1997; Baysal, 2004; Miller ve ark., 2007).

Türk Gıda Kodeksi (TGK), 2019/12 tebliğ numaralı, İçme Sütleri Tebliğine göre çiğ süt "27/12/2011 tarihli ve 28155 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Hayvansal Gıdalar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliğindeki çiğ süt tanımına uyan (Çiftlik hayvanlarının meme bezlerinden salgılanan, 40°C'nin üzerinde ısıtılmamış veya eşdeğer etkiye sahip herhangi bir işlem görmemiş süt) inek sütü, koyun sütü, manda sütü ve keçi sütü" olarak tanımlanmıştır (TGK, 2019).

Süt, sağım yapılan memelinin türüne göre adlandırılır; örneğin, inek sütü, koyun sütü veya manda sütü. Ancak süt endüstrisinde "süt" genellikle inek sütünü ifade eder, çünkü birçok süt ürününün ana hammaddesidir. Farklı bir hayvandan elde edilen süt, ürünün adında belirtilir (ör. koyun yoğurdu, keçi peyniri).

Sütün temel karbonhidratı olan laktoz, yalnızca sütte bulunan ve "süt şekeri" olarak bilinen bir disakkarittir. Laktoz, sütün fiziksel özelliklerini etkiler ve taze süte tatlı bir aroma katar. Katkısız inek sütünde yaklaşık %4,7 oranında laktoz bulunur. Laktoz, kalsiyum emilimini artırır, yağ metabolizmasını destekler ve bağırsak mikroflorasını düzenleyerek patojenlerin büyümesini engeller. Ayrıca, laktozun bir bileşeni olan galaktoz, beyin gelişimi için önemli bir rol oynar ve glikolipitlerin temel kaynağını oluşturur (Metin, 2001; Üçüncü, 2005).

Yüksek kaliteli protein kaynağı olan inek sütü, ortalama %3.0–3.5 protein içerir. İnek sütü proteini, kazein, serum proteinleri, enzimler ve az miktarda azot

içeren protein olmayan bileşiklerin oluşturduğu heterojen bir karışımdır. Bu toplam proteinin yaklaşık %80'i kazeinden oluşur, bu kısmın %8'i inorganik maddelerden, %92'si ise proteinden oluşur. Geriye kalan %20'lik kısım ise serum proteinlerinden oluşur. Süt proteinleri, kolay sindirilebilen, tüm esansiyel amino asitleri içeren ve biyolojik değeri yüksek olan, üstün kaliteli proteindir. Bu özellikleri, süt proteinlerini beslenme fizyolojisi ve gıda teknolojisi açısından önemli kılar, çünkü vücut tarafından hızlıca ve verimli bir şekilde kullanılabilirler (Fox, 2003).

Süt yağının sütteki oranı ortalama %3.5 (inek sütü) olup; sütün görünüm, tat, lezzet ve dayanıklılığını etkilemektedir. Süt içeriğinin değişimi %55'i genotipten, %45'i ise çevre faktörlerinden kaynaklanmaktadır (Görgülü, 2020)

Süt, mineral ve vitamin açısından zengin bir biyolojik matris olup, insan beslenmesinde kritik bir rol oynayan kompleks bir gıda bileşenidir. Sütün minerel ve vitamin kompozisyonu, hayvanın fizyolojik durumu, genetik alt yapısı, çevresel faktörler ve süreç parametreleri gibi çoklu değişkenlerden etkilenen dinamik bir yapıya sahiptir. Kalsiyum, fosfor, magnezyum, potasyum ve çinko gibi mineralerin biyoyararlanımı yüksek olan süt, aynı zamanda lipofilik (A, D, E, K) ve hidrofilik (C, B grubu) vitaminlerin de önemli bir kaynağıdır. Süt yağının miktar ve kalitesi, yağda çözünen vitaminlerin konsantrasyonunu doğrudan etkilerken; karotenoidler ve riboflavin gibi pigmentler sütün renk spektrumuna katkıda bulunmaktadır. Sütün pH değeri (genellikle 6.6-6.8 aralığında), mikrobiyal aktivite, süt kalitesi ve hayvan sağlık durumunun biyokimyasal bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. pH değerindeki sapmaların (6.5'in altı veya 6.8'in üzeri), potansiyel enfeksiyonel süreçler veya dış müdahaleler hakkında önemli ipuçları sağladığı bilimsel olarak ortaya konulmuştur (Tekinşen ve Nizamlioğlu, 2001; Üçüncü, 2005; Ünal ve Besler, 2008).

Sütün yoğunluğu, bileşimindeki maddelere bağlı olarak değişkenlik gösterir. İnek sütünün yoğunluğu, 20°C'de genellikle 1.028 ile 1.037 g/ml arasında değişir. Süt yağının miktarı arttıkça, yoğunluk azalır çünkü süt yağı, 0.93 g/ml yoğunluğuna sahiptir. Diğer taraftan, süt proteini, laktoz ve mineral madde içeriği arttıkça, sütün yoğunluğu da artar. Bu, süt bileşenlerinin özelliklerine ve oranlarına bağlı olarak sütün fiziksel özelliklerinin değişebileceğini gösterir (Yetişmeyen, 1997).

Yoğurt, kompleks biyokimyasal bir yapıya sahip, probiyotik mikroorganizmaların kontrollü fermentasyonu sonucunda oluşan, yüksek nütrissiyonel değere sahip bir süt ürünüdür. Zengin protein, karbonhidrat ve lipid profili ile birlikte, mineral ve vitamin kompozisyonu açısından biyolojik olarak oldukça aktif bir

gıda matrisi olarak değerlendirilmektedir. Kalsiyum, potasyum, fosfor, magnezyum ve çinko gibi minerallerin biyoyararlanımı yüksek formda bulunması, B vitamini kompleksinin varlığı ve probiyotik mikroorganizmaların metabolik etkileri, yoğurdu modern beslenme biliminde fonksiyonel gıda kategorisinde öne çıkaran temel bilimsel parametrelerdir. Bu özellikleri, yoğurdun insan sağlığının desteklenmesinde stratejik bir besin ögesi olarak konumlandırılmasına neden olmaktadır (Şireli ve Onaran, 2012; Behare ve ark., 2015).

Türk Gıda Kodeksi (TGK), 2009/25 tebliğ numaralı, Fermente Süt Ürünleri Tebliğine göre yoğurt "fermentasyonda spesifik olarak *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*' un simbiyotik kültürlerinin kullanıldığı fermente süt ürünü" olarak tanımlanmıştır (TGK, 2009).

Yoğurt, modern beslenme biliminin interdisipliner yaklaşımında, sadece bir gıda maddesi değil, aynı zamanda kompleks fizyolojik etkilere sahip fonksiyonel bir biyolojik matris olarak değerlendirilmektedir. Yüksek biyoyararlanıma sahip besin ögeleri, probiyotik mikroorganizmaların metabolik aktiviteleri ve biyoaktif bileşenler sayesinde sindirim sistemi homeostazisinin düzenlenmesi, immün sistemin modülasyonu ve metabolik süreçlerin optimize edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Laktoz intoleransı olan bireylerin de tüketebileceği bu fermente süt ürünü, antimikrobiyel ve antikarsinojenik potansiyeli nedeniyle güncel sağlık biliminde giderek artan bir öneme sahiptir. Bilimsel araştırmalar, yoğurdun özellikle probiyotik zenginleştirilmiş formlarının düzenli tüketiminin, insan sağlığı üzerinde kapsamlı koruyucu ve destekleyici etkilere sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Bu özellikleri, yoğurdu yalnızca besleyici bir gıda olmaktan öte, bütüncül sağlık stratejilerinin vazgeçilmez bir bileşeni haline getirmektedir (Astrup, 2014).

TGK, 2009/25 tebliğ numaralı, Fermente Süt Ürünleri Tebliğine göre kefir "fermentasyonda spesifik olarak *Lactobacillus* kefiri, *Leuconostoc*, *Lactococcus* ve *Acetobacter* cinslerinin değişik suşları ile laktozu fermente eden (*Kluyveromyces marxianus*) ve etmeyen mayaları (*Saccharomyces unisporus*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Saccharomyces exiguus*) içeren starter kültürler ya da kefir tanelerinin kullanıldığı fermente süt ürünü" olarak tanımlanır (TGK, 2009).

Kefir, yüksek fonksiyonel potansiyele sahip bir fermente süt ürünüdür. Probiyotik mikroorganizmaların zengin bir konsorsiyumunu içeren bu biyolojik matris, B vitamini kompleksi, folik asit, K vitamini ve biyotin gibi kritik nötrosötiklerin yanı sıra makro ve mikro minerallerin biyoyararlanımı yüksek formlarını bünyesinde barındırmaktadır. Zengin vitamin, mineral ve esansiyel amino asit profili ile kefir, insan metabolizmasının temel fizyolojik süreçlerinin desteklen-

mesinde ve biyolojik faaliyetlerin optimize edilmesinde stratejik bir rol oynamaktadır. Düşük laktoz içeriği nedeniyle laktoz intoleransı olan bireyler için alternatif bir beslenme kaynağı olmasının yanı sıra, mikrobiyal çeşitliliği ve biyoaktif bileşenleri sayesinde immün sistem modülasyonu, gastrointestinal sağlık ve metabolik düzenlemeler açısından da önem arz etmektedir (Otles ve Çağındı, 2003; Esmeck ve Güzeler, 2015; Felix, 2016).

TGK, 2015/6 tebliğ numaralı, Peynir Tebliğine göre peynir “Hammaddenin uygun bir pıhtılaştırıcı kullanılarak pıhtılaştırılması ve pıhtıdan peynir altı suyunun ayrılmasıyla ya da sütün permeatının ayrılmasından sonra pıhtılaştırılmasıyla elde edilen, farklı sertliklerde ve yağ içeriklerinde, salamura ile ya da kuru tuzlama ile tuzlanarak ya da tuzlanmadan, starter kültür kullanarak ya da kullanmadan, telemesi haşlanarak ya da haşlanmadan, çeşnili ya da çeşnisiz olarak, tekniğine uygun olarak üretilen, olgunlaştırılmadan ya da olgunlaştırıldıktan sonra tüketilen, çeşidine özgü karakteristik özellikleri gösteren süt ürünleri” olarak tanımlanmıştır (TGK, 2015).

Peynir, kompleks biyokimyasal yapısıyla insan beslenmesinde stratejik bir rol üstlenen, yüksek besin değerine sahip bir süt ürünüdür. Yapısında konsantre bir şekilde protein, yağ, mineraller ve vitaminler barındırır. Özellikle kalsiyum ve fosfor minerallerinin biyoyararlanımı yüksek, A, D, E, K gibi yağda eriyen vitaminler ile B2 vitamini gibi suda eriyen vitaminlerin zengin bir kaynağıdır. Peynirin besin içeriği ve protein profili, farklı çeşitlerine ve bireysel metabolik gereksinimlere bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, ortalama 100 gram peynir günlük protein ihtiyacının %35-60'ını karşılayabilmektedir. Lezzetli yapısı ve yüksek besin değeri nedeniyle her yaş grubunun beslenmesinde önemli bir yere sahip olan temel bir besin kaynağı olarak öne çıkmaktadır (Çakmakçı, 2008; Pekcan, 2019).

Bütün insanların büyüme, gelişme, hücrelerini yenilenme ve onarımı ile enfeksiyonlarla mücadele için proteine ihtiyacı vardır. Vücudumuzun protein ihtiyacı yaşa, kiloya, cinsiyete, çevre şartlarına, kadınların hamile veya emzirme evresine, fiziksel aktivite çeşidine ve yoğunluğuna bağlıdır. Buna göre ortalama olarak bir insanın günlük alması gereken protein miktarı kilo başına 1 gramdır ve bu kişi başına yaklaşık 50-70 g proteine karşılık gelir. Bitkisel protein kaynakları tüm esansiyel amino asitleri içermediğinden, hayvansal protein kaynaklarına ihtiyacımız vardır ve peynir bunların çoğunu karşılar. Peynirin çeşidine ve kişiye bağlı olmak üzere, 100 gram peynir günlük protein ihtiyacının %35-60'ını karşılar (Pekcan, 2019).

TGK, 2005/19 tebliğ numaralı, tereyağı, Diğer Süt Yağı Esaslı Sürülebilir Ürünler ve Sadeyağ Tebliğine göre tereyağı “ağırlıkça en az %80, en fazla %90 oranında süt yağı, en fazla %2 oranında yağsız süt kuru maddesi ve en fazla %16 oranında su içeriğine sahip ürün” olarak tanımlanır (TGK, 2021).

Tereyağı, kendine özgü hoş kokusu ve mükemmel lezzeti ile tanınan, vücut sıcaklığında eriyebilen, kolay sindirilebilen ve önemli bir enerji kaynağı olan bir süt ürünüdür. Bu özellikleri sayesinde insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca, tereyağı A vitamini ve/veya β -karoten ile esansiyel yağ asitleri açısından da zengindir (Üçüncü, 2005; Görgülü, 2020).

2.1.1. Süt ve Süt Ürünlerinin Sağlığa Etkileri

Süt ve süt ürünleri, insan sağlığı üzerinde çok yönlü olumlu etkiler sağlayan yaşamsal bir besin kaynağıdır. Bağışıklık sistemi, kemik sağlığı ve metabolik fonksiyonları destekleyen süt, içerdiği protein, mineral ve vitaminler sayesinde vücudun doğal savunma mekanizmalarını güçlendirir. Protein moleküllerinin zararlı maddeleri bağlama özelliği, zehirlenmelere karşı koruyucu bir rol üstlenir. Kalsiyum, potasyum ve fosfor gibi mineraller, kas-iskelet sisteminin gelişimini desteklerken kalp sağlığı ve kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlar. Çocukluk, gebelik, emzirme ve yaşlılık gibi kritik dönemlerde büyüme, gelişme ve doku onarımı için önemli bir besin kaynağıdır. Ayrıca, düzenli süt tüketiminin bağışıklığı güçlendirdiği, vücut ağırlığını dengelediği ve kanser riskini azalttığı bilimsel araştırmalarla desteklenmiştir. Süt, yalnızca beslenme ihtiyacını karşılamakla kalmaz, aynı zamanda genel sağlığı koruyan eşsiz bir gıda niteliği taşır (Maijala, 2000; Miller ve ark., 2007; Black ve ark., 2002; Üçüncü, 2005).

Laktoz, süt bileşenlerinin oldukça önemli ve çok yönlü bir moleküldür. Sadece tatlımsı bir aroma vermekle kalmayıp, insan fizyolojisinde çok kritik fonksiyonlara sahiptir. Beslenme fizyolojisi açısından laktoz, kompleks etkilere sahip bir bileşendir. Kalsiyum emilimini düzenleyerek kemik sağlığına katkıda bulunur, yağ metabolizmasını optimize eder ve bağırsak mikroflorasının dengesi üzerinde kritik bir rol oynar. Özellikle bağırsak ortamında yarattığı asidik ortam, zararlı patojenlerin inhibisyonuna ve yararlı mikroorganizmaların çoğalmasına olanak sağlar. Laktozun bileşiminde bulunan galaktoz, beyin sağlığı açısından da oldukça önemlidir. Beyin dokusundaki glikolipitlerin temel kaynağını oluşturarak nörolojik gelişim ve işlevsellik üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Laktoz intoleransı, genetik olarak bazı bireylerde görülen ve süt tüketimini zorlaştıran bir durumdur. Bu kişilerde laktaz enzimi ya çok az miktarda bulunur ya da hiç bulunmaz. Normal fizyolojik koşullarda laktaz enzimi, laktoz ve su ile birleşerek

süt şekerini galaktoz ve glukozu parçalar ve kana geçişini sağlar (Metin, 2001; Demirgöl ve Demirgöl, 2019).

Peynir üretim sürecinde sütteki laktozun çok büyük bir kısmı peynir altı suyuna geçtiği için peynirin laktoz konsantrasyonu ya çok küçük (1-3 g / 1000 g) yada sıfırdır (olgunlaşırken laktoz laktik aside dönüşür). Bu nedenle peynir diabetikler ve laktoz malabsorbsiyonu olanların güvenle tüketebilecekleri önemli bir gıdadır (Demirgöl ve Demirgöl, 2019).

Tam yağlı peynirin (kuru maddede %40-50 yağ içerir) olgunlaşması sürecinde aroma gelişimi, yağın bileşenlerine parçalanmasıyla sağlandığından, peynirdeki yağ oranı arttıkça aroması ve lezzeti de artar. Sütün kaynağı, peynirin üretim tekniği ve olgunlaşma şartları, peynirlerin aroma çeşitliliğine neden olur. Peynirdeki kolesterol miktarı çok düşük olduğundan (peynirin çeşidine bağlı olarak 10-100 mg/100 g ve kişinin toplam kolesterol alımındaki payı yaklaşık %3-4) çok sağlıklı bir besin kaynağıdır (Fox ve Mcsweeney, 2004).

Günlük kalsiyum (kemik gelişimi ve sağlığı için) ve fosfor (vücut ağırlığımız %1'ini oluşturan fosfor RNA ve DNA moleküllerinin temel yapı taşlarındandır. Aynı zamanda diş yapısı, kemik oluşumu, kalp ritmi, böbrek fonksiyonları, sinirlerin işleyişi, protein sentezi ve dokuların tamiri için gereklidir) ihtiyacımızı karşılamak için peynir çok önemli bir alternatiftir. Peynir çeşitlerine göre içeriği farklılık göstermekle birlikte, 100 g peynir kalsiyum ihtiyacının %40-80 ve fosfor ihtiyacının %20-40'ını karşılayabilir (Kılıç ve ark., 2004).

Peynirin enerji değeri ve yağda çözünen vitamin konsantrasyonu, içerdiği yağ miktarıyla yakından ilişkilidir. Tam yağlı peynir yüksek kalorili, besleyici ve A vitamini bakımından zengin bir gıdadır. 100 gramı 420 kcal enerji içerir ve günlük enerji ihtiyacının yaklaşık %20 sini karşılamaktadır (Kılıç ve ark., 2004).

Probiyotik gıdalar, insan sağlığı üzerinde çok boyutlu ve olumlu etkilere sahip fonksiyonel besinler olarak değerlendirilmektedir. Bu gıdaların tüketimi, vücut fizyolojisinde birden fazla biyolojik mekanizmayı pozitif yönde etkileyerek, sağlığın bütüncül bir şekilde desteklenmesine katkı sağlamaktadır. Probiyotik gıdaların sağlık üzerindeki etkileri, hücresel yenilenme, sindirim sistemi düzenlenmesi, bağırsak sağlığının iyileştirilmesi, kanser riskinin azaltılması ve metabolik parametrelerin optimize edilmesi gibi geniş bir spektrumda kendini göstermektedir. Kefir özelinde, bu probiyotik ürün zengin besin profili ile çeşitli popülasyon grupları için stratejik bir destek kaynağı olarak öne çıkmaktadır. Sporculara yönelik performans destekleyici etkileri, mineral biyoyararlanımı ve kas fonksiyonlarının düzenlenmesindeki potansiyeli; hamile ve emziren kadınlar için güvenli besin kaynağı olması, bağışıklık sistemini desteklemesi ve hormonal

uyumu optimize etmesi gibi özellikleri, kefirı sıradan bir içecekten ayırarak fonksiyonel bir gıda konumuna taşımaktadır. Süt ve süt ürünlerinin mikrobiyal güvenliği ise son derece kritik bir halk sağlığı konusudur. Mikroorganizmaların buluşma kaynakları olan hasta hayvanlar, insan personel ve kullanılan ekipmanlar, sütün hijyenik kalitesini doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle süt üretiminde sıkı denetim mekanizmaları ve yüksek hijyen standartlarının uygulanması, gıda güvenliğinin sağlanması açısından vazgeçilmez bir zorunluluktur (Bhatia ve Zahoor, 2007; Erol, 2007; Hennekinne ve ark., 2012; Koçak ve Kalkan, 2014)

2.2. *Staphylococcus aureus* Özellikleri

2.2.1. *S. aureus*'un Tarihçesi

Stafilokokların bilimsel keşif ve tanımlama süreci, 19. yüzyılın son çeyreğinde mikroorganizma araştırmalarındaki önemli bir dönemi yansıtmaktadır. 1874'te Billroth gibi cerrahlar, bazı yara enfeksiyonlarını "Coccobacteriasptica" olarak adlandırmıştır. Kritik bir dönüm noktası, 1878'de Robert Koch'un stafilokokları ilk kez tanımlamasıdır. 1880'de Pasteur, bu mikroorganizmaları sıvı besiyerinde başarıyla üretmiştir. Alexander Ogston, stafilokokların tıbbi önemini vurgulayan İskoçyalı bir cerrahdır. 1882'de mikroskopik incelemelerinde bakterilerin üzüm salkımı görünümünden dolayı "*Staphylococcus*" terimini önermiştir. Yunanca "staphyle" (üzüm salkımı) ve "coccus" (tane) kelimelerinden türetilen bu isim, mikroorganizmaların morfolojik yapısını tanımlamaktadır. Rosenbach (1884), farklı mikroorganizmaların apsellerden elde edilebileceğini göstermiş ve "Mikrokok" kategorisini tanımlamıştır. Patojenik stafilokokları "*S. pyogenes aureus*" ve "*S. pyogenes albus*" olarak sınıflandırmıştır. 1900'lerin başında, stafilokoklar "Aurococcus" ve "Albococcus" olmak üzere iki temel türe ayrılmıştır. 1940'ta R.W. Fairbrother, stafilokok türlerini ayırt etmek için koagülaz üretimini önemli bir kriter olarak ortaya koymuştur. 1970'lerde 10 yeni stafilokok türü (*S. haemolyticus*, *S. hominis* gibi) tanımlanmış ve mikroorganizmaların bilimsel sınıflandırılması daha da netleşmiştir (Garrity ve ark., 2004; Adams ve Moss, 2008; Becker ve ark., 2014).

2.2.2. *S. aureus*'un Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Staphylococcus, mikroorganizmaların sınıflandırılmasında önemli bir değişim geçirmiştir. Başlangıçta *Micrococcaceae* familyası içinde ayrı bir soy olarak tanımlanan *Staphylococcus*, daha sonra kendi familyasına taşınmıştır. Gıda mikrobiyolojisi açısından bu familyanın en önemli patojen türü *S. aureus*'tur. Doğada yaygın olarak bulunan bu mikroorganizmanın yanı sıra, *S. intermedius* ve *S. hyicus* da enterotoksin oluşturma özellikleri nedeniyle gıda kaynaklı intoksikasyonlarda kritik role sahiptir. Metabolik özellikleri bakımından *Staphylococcus*'lar,

Glikoz, laktoz, maltoz, sukroz, trehaloz ve mannitolü aerobik ve anaerobik koşullarda fermente edebilir, gaz oluşturmaksızın asit meydana getirir ve çoğunlukla laktik asit üretirler. İçin mannitol fermentasyonu ayırt edici bir özelliktir. Aerobik glikoz kullanımı sonucunda karbondioksit ve asetat oluşturur, birçok karbohidratı enerji kaynağı olarak kullanabilir (Bremer ve ark., 2004; Todar, 2005; Erol, 2007; Bilgehan, 2009; Bennett ve ark., 2013; Markey ve ark., 2013; Quinn ve ark., 2014).

Stafilokokların sınıflandırmasında koagulaz üretimi önemli biyokimyasal özelliklerdendir. Stafilokoklar, ortam şartlarına oldukça dayanıklı mikroorganizmalardır ve doğada yaygın olarak bulunurlar. Özellikle üç tür ön plana çıkmaktadır: koagulaz pozitif *S. aureus* ve iki koagulaz negatif tür olan *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus*. İnsan ve hayvanlarda birçok hastalığın etkeni olarak önem taşırlar. Klinik açıdan en sık karşılaşılan enfeksiyon türleri arasında cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, septik artrit, osteomyelit, infektif endokardit, bakteriyemi, mastit ve menenjit gibi vakalar bulunmaktadır. Bu mikroorganizmaların geniş bir enfeksiyon yelpazesine sahip olması, tıbbi açıdan önemini ortaya koymaktadır (Hacibektaşoğlu ve ark., 1993; Winn ve ark., 2006; Gülbandır, 2006).

2019 yılı itibari ile koagülaz pozitif (KPS) ve koagülaz negatif (KNS) 50'den fazla geçerli ve önerilen *Staphylococcus* türü ve alt türü tanımlanmıştır (Becker ve ark., 2014; Podkowik ve ark., 2014; Heß ve Gallert, 2015; Kosecka-Strojek ve ark., 2019; Becker ve ark., 2019). KPS türleri özellikle de *S. aureus* gıda kaynaklı stafilokok salgınlarında en yaygın olan mikroorganizmadır (Bilgehan ve ark., 2000; Bremer ve ark., 2004; Todar, 2005; Hennekinne ve ark., 2010; Bennett ve ark., 2013).

S. aureus, gram pozitif, hareketsiz, sporsuz ve genellikle kapsülsüz bir kok bakterisidir. Mikroskopik incelemede, üzüm salkımı benzeri kümeler halinde görülür ve 0.5-1.5 µm çapında yuvarlak hücrelere sahiptir. Koagulaz pozitif, oksidaz negatif ve katalaz pozitif özelliklere sahip olan bu bakteri, fakültatif anaerobdur ve mannitolü hem aerob hem de anaerobik koşullarda asit üreterek fermente edebilir. Beta hemoliz yapabilme özelliği ile kanlı agarda tanımlanabilir, novobiosine duyarlı olup, aerobik koşullarda optimum şekilde büyür. (Bremer ve ark., 2004; Todar, 2005; Quinn ve ark., 2014).

S. aureus, bakteriyolojik açıdan kompleks özelliklere sahip bir mikroorganizmadır. Hareketsiz ve sporsuz yapısıyla fakültatif anaerob özellik gösteren bu bakteri, 7-48°C aralığında gelişebilmekte, optimal büyüme sıcaklığı 35-40°C'dir. Katalaz pozitif ve oksidaz negatif olan *S. aureus*, genellikle kapsülsüzdür. Hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürme yeteneği, diğer bakterilerden ayrılmasını

sağlar. Beslenme açısından organik azot kaynağı ve B grubu vitaminlere gereksinim duyar. Fırsatçı patojen olarak nitelendirilen *S. aureus*, koagülaz pozitif suşları ile daha virülan enfeksiyon potansiyeli taşır. Akut ve piyojenik enfeksiyonlara neden olabilir. Sağlıklı insanların %30-50'sinin taşıyıcısı olduğu bu bakteri, memeli ve kanatlı hayvanların normal florasında yaygın olarak bulunur. Geniş uyum yeteneğine sahiptir: pH 4.2-9.3 aralığında, %25'e kadar tuz konsantrasyonunda ve 10-48°C sıcaklıkta gelişebilir. Toksin üretme potansiyeli yüksektir (Le Loir ve ark., 2003; Sandel ve McKillip 2004; Hennekinne ve ark., 2010; Hennekinne ve ark., 2012; Bennett ve ark., 2013; Markey ve ark., 2013; Quinn ve ark., 2014).

2.2.3. *S. aureus*'un Gelişimini ve Enterotoksin Oluşumunu Etkileyen Faktörler

Isının etkisi

S. aureus, mezofil bir bakteri olmasına rağmen bazı suşları 6.7°C gibi düşük sıcaklıklarda bile çoğalabilmektedir. Genel büyüme aralığı 7°C - 47.8°C arasındadır. Enterotoksin üretimi için sıcaklık aralığı 10°C - 46°C'dir, optimum üretim 40°C - 45°C arasında gerçekleşir. Bazı kaynaklara göre enterotoksinlerin ideal üretim sıcaklığı 35°C - 40°C olarak belirtilmektedir (Jay ve ark., 2005; Adams ve Moss., 2008).

pH'nın etkisi

Staphylococcus aureus için pH parametresi, mikroorganizmanın çoğalması ve toksin üretimi açısından kritik bir rol oynar. Bakteri, pH 4.0 ile 9.8-10.0 arasındaki minimum ve maksimum sınırlarda sınırlı bir yaşam alanına sahip olup, optimal çoğalma 6-7 pH aralığında gerçekleşmektedir. Bu optimal pH değeri, diğer büyüme parametrelerinin uygunluk derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Gıda güvenliği açısından önemli bir bulgu, *S. aureus*'un toksin üretiminin pH 5.5-6.6 aralığında yoğunlaşmasıdır. pH değeri 5.0'ın altında veya 9.0'ın üzerinde olduğunda, bakteri genellikle toksin üretme kapasitesini kaybetmektedir. Bu durum, gıda işleme ve muhafaza stratejilerinde pH kontrolünün kritik önemini vurgulamaktadır (Jay ve ark., 2005; Erol, 2007; Adams ve Moss., 2008).

Su aktivitesi (a_w) ve tuz konsantrasyonunun etkisi

S. aureus, %7-10 tuz konsantrasyonunda çoğalma yeteneğine sahiptir ve bazı suşları %20 tuz içeren ortamlarda bile büyüyebilir. Bu bakteri, en yüksek toksin üretimini genellikle %10 tuz konsantrasyonunda gerçekleştirir. Ozmotolerant bir mikroorganizma olan *S. aureus*, minimum 0.83-0.86 su aktivitesi (a_w) değerlerinde büyüyebilme ve toksin üretebilme kapasitesine sahiptir. Spor oluşturmayan

patojen bakteriler arasında yer alan *S. aureus*, kuru çevresel koşullarda uzun süre canlı kalabilme yeteneği ile dikkat çeker (Erol, 2007; Adams ve Moss, 2008).

2.2.4. Stafilokokal Toksinler

Sitolitik Toksinler

Alfa toksin: Hem bakteri kromozomu hem de bir plazmit üzerinde kodlanabilen alfa toksin, insanlarda hastalığa neden olan çoğu *S. aureus* suşu tarafından üretilen 33 000 Da'lık bir polipeptittir. Alfa toksin, kan damarlarındaki düz kas hücrelerinin çalışmasını bozar ve eritrositler, lökositler, hepatositler ve trombositler dahil olmak üzere birçok hücre tipi için toksiktir. Alfa toksin hücre yüzeyine bağlanır ve 1 ila 2 nm'lik bir gözenek oluşturur. Ozmotik şişmeye ve hücre parçalanmasına yol açan K^+ 'nın hızlı akışına ve Na^+ , Ca^{2+} ve diğer küçük moleküllerin akışına izin verir. Alfa toksinin stafilokokal hastalıklarda doku hasarının en önemli sebebi olduğu düşünülmektedir (Murray ve ark., 2016).

Beta toksin: Yaklaşık 35 kDa molekül kütlesine sahip, *Staphylococcus aureus* suşları tarafından üretilen, ısıya duyarlı bir protein toksindir. Genellikle Sfingomiyelinaz C olarak da adlandırılan bu toksin, özellikle koyun, tavşan ve insan eritrositleri üzerinde yüksek etkinlik gösterir. Beta toksin, sfingomyelin ve lizofosfatidilkolin hedeflerine özgü bir enzimdir ve eritrositler, fibroblastlar, lökositler ve makrofajlar gibi farklı hücre türlerine toksik etki gösterebilir. Bu enzim, hücre yüzeyinde bulunan membran fosfolipidlerini, özellikle sfingomyelinini hidrolize ederek etkisini gösterir. Duyarlı hücrelerde, toksinin aktivitesi, membranda bulunan sfingomyelin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve bu durum, türlerin toksine karşı duyarlılık farklılıklarının temel nedeni olarak kabul edilmektedir. Beta toksinin eritrositler üzerindeki etkisi, özellikle düşük sıcaklıklarda daha belirgin hale gelir. Bu nedenle, diğer hemolizirlere kıyasla daha az etkili olarak değerlendirilebilir (Murray ve ark., 2016).

Gama toksin: Alfa toksin, yaklaşık 32 kDa molekül ağırlığında, neredeyse tüm *Staphylococcus aureus* suşları tarafından üretilen, lökotoksik ve hemolitik etkiler sergileyen bir polipeptittir. Bu toksin, bağışıklık sistemine ait savunma hücrelerini, özellikle nötrofiller ve makrofajları etkileyebilir. Aynı zamanda birçok memelinin, insan dahil, eritrositlerinde hemoliz oluşturma yeteneğine sahiptir. Alfa toksin, hedef hücrelerin plazma membranında gözenekler oluşturarak hücre içi iyon dengesini bozar ve hücre ölümüne neden olur. Bu çift yönlü toksik etkisi nedeniyle, hem konağın bağışıklık yanıtını baskılamada hem de dokulara doğrudan zarar vermede önemli bir rol oynar. Bu özellikleri, *S. aureus* kaynaklı enfeksiyonların patogeneğinde kritik bir faktör haline getirir (Dinges ve ark., 2000).

Delta toksin: Yaklaşık 3000 Da molekül ağırlığında, hemen hemen tüm *Staphylococcus aureus* suşları ve diğer stafilokok türleri (örneğin, *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus*) tarafından üretilen bir polipeptittir. Bu toksin, geniş bir sitolitik aktiviteye sahiptir ve membran hedefli etkileri nedeniyle eritrositler, hücre içi organeller ve çeşitli memeli hücreleri, insan eritrositleri dahil, üzerinde zararlı etki gösterir. Delta toksini, amfipatik yapısı sayesinde lipid çift katmanları bozarak hücre membranlarının bütünlüğünü bozar. Bu özellik, hücre içi organellerin zar yapısını da hedef alarak hücresel fonksiyonların bozulmasına neden olur. Etkisi genellikle lökotosik değildir ancak hücre membranlarını destabilize etmesiyle çeşitli dokularda inflamasyona ve hücre ölümüne yol açabilir. *S. aureus* enfeksiyonlarının patogeneğinde delta toksinin bu sitolitik özellikleri önemli rol oynamaktadır (Murray ve ark., 2016).

Panton-valentine lökositidin (PVL): PVL, iki polipeptit zincirinden oluşan, iki bileşenli bir toksindir. Bu toksin özellikle lökotosik aktivite gösterir, ancak hemolitik bir etkisi yoktur. *Staphylococcus aureus* suşlarının yalnızca %2'si PVL üretme kapasitesine sahiptir. PVL, nötrofiller üzerinde güçlü bir toksik etki yaratır, bu da bağışıklık sisteminin savunma hücrelerini hedef alarak enfeksiyonun yayılmasını kolaylaştırır. PVL'nin varlığı özellikle şiddetli cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Dermonekrotik lezyonların izole edildiği *S. aureus* suşlarının yaklaşık %90'ında PVL'nin bulunduğu bildirilmektedir. Toksin, ciltteki nekrotik hasar ve inflamatuvar süreçlerin şiddetlenmesine neden olur ve bu nedenle PVL pozitif suşlar ciddi klinik enfeksiyonlarla ilişkilendirilir (Dinges ve ark., 2000).

Süperantijenler (SAGs)

S. aureus ve *Staphylococcus* cinsinin diğer türlerinde üretilen, moleküler ağırlıkları 19.000 ila 30.000 Da arasında değişen glikozile edilmemiş ekzoproteinler, bağışıklık sistemini uyaran bir ekzotoksin grubuna dahildir. Bu ekzotoksinler, bağışıklık sisteminin aşırı ve düzensiz bir yanıt oluşturmaya neden olan süperantijen özellikleriyle bilinir. *S. aureus*, bu toksinleri genellikle geç logaritmik büyüme fazında maksimum düzeyde sentezler. Toksinleri kodlayan genler, bakteriyofajlar, plazmidler veya diğer heterolog genetik elementler aracılığıyla taşınabilir. *S. aureus* tarafından salgılanan ana süperantijenler arasında Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1) ve enterotoksin serotipleri yer alır. Enterotoksinler A'dan Q'ya kadar çeşitli serotiplerde tanımlanmıştır; ancak F serotipi bu gruba dahil değildir. Bu toksinler, özellikle bağışıklık sisteminin hücresel bileşenlerini hedefleyerek ciddi klinik sendromlara yol açabilir (Orwin ve ark., 2003; Seo ve Bohach, 2007; Xu ve McCormick, 2012; Spaulding ve ark., 2013).

Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1): Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1), *S. aureus* suşlarının yaklaşık %20'si tarafından üretilen, moleküler ağırlığı 22.000 Da olan, ısıya ve proteolize oldukça dirençli, kromozom aracılı bir ekzotoksindir. TSST-1, süperantijen özellikleri sayesinde bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonuna yol açar ve ciddi klinik tablolara neden olabilir. Toksik Şok Sendromu (TSS), akut seyirli bir hastalık olarak tanımlanır ve yüksek ateş, hipotansiyon, yaygın eritematöz döküntü ve çoklu organ yetmezliği gibi semptomlarla karakterizedir. TSST-1'nin neden olduğu TSS, yalnızca tampon kullanımıyla ilişkilendirilen klasik vakalarla sınırlı değildir. Doğum sonrası enfeksiyonlar, derin yaralar, zatürre, yumuşak doku enfeksiyonları ve enfekte yanıklar gibi çeşitli klinik durumlarda da ortaya çıkabilir. Bu toksin, hem sistemik etkileri hem de organ yetmezliği gibi ciddi sonuçları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (Silversides ve ark., 2010; Murray ve ark., 2016).

Stafilokokal enterotoksinler: Stafilokokal enterotoksinler, enterotoksijenik *Staphylococcus* türleri tarafından sentezlenen, tek zincirli, suda çözünebilen ve ağırlıkları 28.000-35.000 Da arasında değişen globüler proteinlerdir. Bu toksinler ısıya oldukça dirençlidir ve sindirim ile sinir sistemi üzerinde etkiler göstererek gıda kaynaklı intoksikasyonlara neden olurlar. Heterojenik bir yapıya sahip olan bu protein grubu, genellikle gıda zehirlenmesi vakalarının önemli bir etkeni olarak öne çıkar. Stafilokokların neden olduğu gıda zehirlenmeleri, enterotoksijenik stafilokok türlerinin besinlerde 10^5 kob/g veya daha fazla düzeye ulaşması sonucu sentezlenen enterotoksinlerin ağız yoluyla alınmasıyla meydana gelir. Bu enterotoksinlerin en önemli üreticisi *S. aureus* olmakla birlikte, *S. epidermidis*, *S. hyicus* ve *S. intermedius* türleri de enterotoksin üretme kapasitesine sahiptir. Stafilokokal enterotoksinlerin ısıya dayanıklılığı ve çeşitli çevresel koşullarda stabil kalabilme özellikleri, gıda güvenliği açısından özel bir önlem alınmasını gerektirir. Bu toksinlerin varlığı, özellikle proteince zengin gıdalarda (et, süt ürünleri ve kremalı tatlılar gibi) halk sağlığı açısından ciddi bir risk oluşturur (Küplülü ve ark., 2004; Jay ve ark., 2005; Erol ve ark., 2004; EFSA ve ECDC, 2019).

Stafilokokal enterotoksinler, ısıya oldukça dirençli yapılarıyla dikkat çeker ve gıdalarda bulunan enterotoksinlerin pastörizasyon, pişirme gibi ısıl işlemlerle tamamen inaktive edilemediği rapor edilmiştir. Örneğin, SEB (Stafilokokal Enterotoksin B), pH 7.3 koşullarında 60 °C'de 16 saatlik ısı uygulamasından sonra bile biyolojik aktivitesini koruyabilmektedir. SEC (Stafilokokal Enterotoksin C) ise 60 °C'de 30 dakika boyunca ısıtıldığında serolojik reaksiyonlarında herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Bununla birlikte, SEA (Stafilokokal Enterotoksin A), 80 °C'de 3 dakika veya 100 °C'de 1 dakika ısıtıldığında serolojik reaksiyon

verme yeteneğini kaybetmiştir. Bu enterotoksinler aktif durumdayken tripsin, kimotripsin, rennin ve papain gibi proteolitik enzimlere karşı oldukça dirençlidir. Ancak yaklaşık pH 2'de pepsine karşı duyarlı hale gelirler. Bu dirençli yapıları, stafilokokal enterotoksinlerin gıda güvenliğinde ciddi bir sorun oluşturmalarına neden olmakta, özellikle düşük pH ve yüksek sıcaklık kombinasyonlarının etkili olduğu süreçlerin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Erol ve ark., 2004; Jay ve ark., 2005).

Stafilokokal enterotoksinler (SE'ler), serolojik olarak 5 temel tipten oluşmaktadır: SEA, SEB, SEC (SEC1, SEC2, SEC3), SED, ve SEE. Bu enterotoksinler, ısıya oldukça dirençli olup, gıda kaynaklı zehirlenmelerin önemli etkenlerindenidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, yeni SE tiplerinin varlığını da ortaya koymuştur. Bunlar arasında SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN, SEO, SER, ve SEU yer almaktadır. Ancak, bu yeni tespit edilen enterotoksinlerin gıda zehirlenmelerinde etkinlikleri ve sağlık üzerindeki etkileri hakkında kesin bir sonuca varılmamıştır. Yeni SE tiplerinin, gıda güvenliği ve halk sağlığı üzerindeki potansiyel tehlikeleri üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiği anlaşılmaktadır (Erol ve ark., 2004; Thomas ve ark., 2007).

Stafilokokal enterotoksinler (SE'ler), sadece besin zehirlenmelerine yol açmakla kalmaz, aynı zamanda artrit, toksik şok benzeri sendrom (TSS), otoimmün hastalıklar ve alerjik reaksiyonlar gibi ciddi sağlık sorunlarının da kaynağı olabilir. Bunun dışında, SE'ler, süperantijen özellikleri gösterir. Süperantijenler, bağışıklık sisteminde normalden çok daha geniş bir T hücresi çoğalmasını tetikleyebilir. Bu aşırı T hücresi aktivasyonu, şiddetli inflamasyona ve bağışıklık sisteminin düzgün çalışmamasına yol açarak çeşitli hastalıkların gelişmesine neden olabilir. Bu özellikleri, SE'lerin sağlık üzerinde yalnızca gıda zehirlenmelerinden daha geniş bir etkiye sahip olduğunu gösterir (Erol ve ark., 2004).

Klasik olarak bilinen enterotoksinler SEA, SEB, SEC ve SED, stafilokokal gıda zehirlenmesi (SGZ) vakalarının %90'ından fazlasına neden olmaktadır. Bu enterotoksinler, özellikle süt ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalarla kontamine olduğunda önemli birer enterotoksik stafilokok kaynağı haline gelebilirler. Stafilokoklar, bu gıdalarda yüksek miktarda üreyip enterotoksin üretmeye başladığında, toksinler ısıtılma işlemi ve pastörizasyon gibi geleneksel yöntemlere karşı dirençli olduklarından, bu tür gıdalarda zehirlenmeye yol açabilecek seviyelere ulaşabilirler (Orwin ve ark., 2001; Asao ve ark., 2003; Boynuvara ve ark., 2008).

Bunun dışında, yeni tanımlanmış SE-benzeri (Sel) enterotoksin sekansları da mevcuttur. Bu enterotoksinler SelJ, SelK, SelL, SelM, SelN, SelO, SelP, SelQ,

SelU, SelU2, SelV ve SelX olarak adlandırılmaktadır. Ancak, bu Sel enterotoksinlerinin emetik (kusma yapıcı) aktivite sergileyip sergilemediği henüz doğrulanmamıştır. Bu enterotoksinler üzerine yapılan araştırmalar, bunların besin zehirlenmesine yol açıp açmadığını ve sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için devam etmektedir (Orwin ve ark., 2001; Orwin ve ark., 2002; Orwin ve ark., 2003; Thomas ve ark., 2007; Seo ve Bohach 2007; Ono ve ark., 2008; Hennekinne ve ark., 2010; Wilson ve ark., 2011).

Stafilokokal enterotoksin A (SEA)

Toksin içeren stafilokokal besin zehirlenmelerinde en yaygın görülen enterotoksin Stafilokokal enterotoksin A (SEA)'dır. SEA (entA) geni, ılıman bakteriyo-fajda taşınır (Borst ve Betley, 1994; Murray, 2016). EntA dönüştürücü fajdan DNA'nın hibridizasyon analizi, genin karşılıklı çaprazlama yoluyla entegre olduğunu ve entA geninin faj bağlantı kısmının yakınında bulunduğunu göstermektedir. SEA, üç farklı izoelektrik noktaya sahip üç izoform içerir. SEA, diğer enterotoksinlerde bulunan aynı genel yapıya sahip olup, 13 varil ve 13 kavrama motifinden oluşan monomerik iki alanlı bir proteindir (Schad ve ark., 1995). Ayrıca, SEA MHC sınıf II bağlanması yer alan bir Zn koordinasyon alanına sahiptir. SEA, büyümenin orta üstel fazında ifade edilir, ancak maksimum ifade için fonksiyonel bir agr gerektiren seb, sec ve sed'den farklı olarak, aksesuar gen regülatörü agr tarafından düzenlenmemektedir (Tremaine ve ark., 1993; Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin B (SEB)

SEB üretimini regüle eden entB geninin kodlama kısmı, ortalama olarak 900 nükleotide sahiptir. SEB prekürsör proteinleri, 267 amino asitten (31400 Da) oluşur ve 27 amino asitten oluşan N-terminal sinyal peptidi içerir. *S. aureus*'un besin zehirlenmelerine sebep olan entB geni, kromozomal olmasına rağmen, diğer bakteri suşlarında bu gen, 750 kilobaz (kb) büyüklüğünde bir plazmid taşıyabilir (Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin C (SEC)

SEC (Stafilokokal enterotoksin C) üç antijenik alt tipten oluşur: SEC1, SEC2 ve SEC3. Bu alt tipler, birbirlerine benzemeyen yapılar gösterir. Tüm SEC'ler, 801 baz çifti uzunluğunda ve 27 rezidülden oluşan bir sinyal peptidi içerir. SEC3 ile SEC1 arasında %98 oranında bir nükleotid sekans benzerliği bulunurken, SEC3 ile SEC2 arasında 4, SEC3 ile SEC1 arasında ise 9 amino asitlik fark olduğu tespit edilmiştir. Bu alt tipler kimyasal ve serolojik olarak ilişkili olmakla

birlikte, birbirlerine tam olarak benzerlik göstermezler (Balaban ve Rasooly, 2000; Can, 2011).

Stafilokokal enterotoksin D (SED)

SED (Stafilokokal enterotoksin D), besin zehirlenmelerine neden olan ikinci sıradaki toksinlerden biridir. SED'yi kodlayan entD geni, 27.6 kb'lık penisilinaz plazmidinde üzerinde yer alır ve 30 amino asitten oluşan bir sinyal peptidini içeren 258 amino asitlik bir prekürsör proteini kodlar (Jay ve ark., 2005; Seo ve Bohach, 2007). SED'nin olgun polipeptit yapısı, 228 amino asitten oluşur ve 26360 Da moleküler ağırlığındadır. SED'nin dizilimi, diğer stafilokokal enterotoksinlere (SE'ler) oldukça benzerdir. Ayrıca, ortamda Zn^{+2} bulunduğunda, SED süperantijeni, MHC sınıf II moleküllerine yüksek düzeyde bağlanma eğilimi gösterir (Zhang ve ark., 1998; Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin E (SEE)

entE geni, 771 baz çifti uzunluğunda olup, 26.000 Da moleküler ağırlığa sahip bir proteini kodlar. Yapılan DNA dizilimi analizleri, SEE, SED ve SEA enterotoksinlerinin birbirlerine benzer yapılar taşıdığını ortaya koymuştur. Özellikle SEE, SEA ile %84 oranında bir dizilim benzerliğine sahiptir. Bu benzerlik, bu toksinlerin yapı ve fonksiyonel özelliklerinde önemli derecede örtüşme olduğunu gösterir (Balaban ve Rasooly, 2000; Erol ve ark., 2004).

Stafilokokal enterotoksin F (SEF)

Önceden SEF olarak adlandırılan ve daha sonra enterotoksin sınıfından çıkarılan TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini-1) dahil olmak üzere, SE (stafilokokal enterotoksinler), T-hücre reseptörlerinde belirgin $V\beta$ elemanı taşıyan T-lenfositleri uyarak aşırı çoğalma ve kontrolsüz sitokin salınımına neden olabilir. Bu durum, toksik şok sendromunun (TSS) gelişmesine yol açar. TSST-1 özellikle bağışıklık sisteminin aşırı uyarılmasına yol açarak, bu klinik tablonun ortaya çıkmasını tetikler (McCormick ve ark., 2001).

Stafilokokal enterotoksin G (SEG)

entG geni 777 nükleotid içerir, 27 042 Da molekül ağırlığındadır ve 258 aminoasitlik öncü proteinini kodlar. SEB ve SEC'ye çok benzeyen toksindir (Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin H (SEH)

27.300 Da moleküler ağırlığa sahip bir enterotoksindir. Daha önce tanımlanmış stafilokokal enterotoksinlerle benzer bir yapıya sahiptir ancak SEA'ya kıyasla

daha düşük bir potansiyele sahiptir. İnsan T hücrelerinde aşırı bölünme aktivitesine neden olur ve MHC sınıf II molekülüne yüksek bir bağlanma afinitesi gösterir (Balaban ve Rasooly, 2000; Seo ve Bohach, 2007).

Stafilokokal enterotoksin I (SEI)

24 928 Da moleküler ağırlığına sahip bir enterotoksindir ve 729 nükleotid içerir. Öteki SE'lere çok az benzemektedir (Munson ve ark., 1998). entI geni 242 aminoasitlik öncü proteini kodlar ve 218 aminoasite sahip toksin oluşur (Balaban ve Rasooly, 2000).

Stafilokokal enterotoksin J (SEJ)

28.500 Da moleküler ağırlığa ve 269 amino aside sahip bir enterotoksin olan SEJ'nin, SED'yi kodlayan plazmidin açık okuma çerçevesi (ORF) tarafından üretildiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar, SED ve SEJ'nin açık okuma çerçevelerinin birbirine zıt yönlerde yer aldığını ve aralarında 895 nükleotid uzunluğunda bir genler arası bölge bulunduğunu ortaya koymuştur. PCR analizleri, entJ geninin SED'yi kodlayan tüm plazmidlerde bulunabileceğini düşündürmektedir (Zhang ve ark., 1998; Seo ve Bohach, 2007).

Stafilokokal enterotoksin K (SEK)

SEK, 26.000 Da moleküler ağırlığa ve 7.0-7.5 arasında bir izoelektrik noktaya sahip, yakın dönemde keşfedilmiş yeni bir enterotoksindir (Park ve ark., 2006).

2.2.5. *S. aureus*'un Patojenitesi

Stafilokokal enterotoksinleri kodlayan genler plazmidler, bakteriyofajlar, transpozonlar veya patojenite adaları (PI) üzerine yerleştirilebilmekte ve yatay gen transferiyle transfer edilmektedir. Gıdalarda bulunan ve enterotoksin üretme potansiyeli gösteren stafilokoklar halk sağlığı için ciddi tehdit oluşturmaktadır (Blaiotta ve ark., 2006).

S. aureus'ta bulunan 50'den fazla gen, patogeneze üretilen proteinlerle ilişkilidir. Bu hücre duvarı ile ilişkili virülans faktörleri ve salgılanan toksinler, bakterinin yapışmasına, çoğalmasına ve potansiyel olarak konakçı hücrelerinin ve doku matrisinin yok edilmesine neden olur (Seo ve Bohach, 2007).

En yaygın gıda kaynaklı hastalıklardan biri olan SFP, toksik miktarlarda SE içeren gıdaların tüketiminden kaynaklanmaktadır (Balaban ve Rasooly, 2000; Le Loir ve ark., 2003; Argudín ve ark., 2010; Hennekinne ve ark., 2012).

S. aureus seviyesi genellikle 10^6 kob/gr olduğunda enterotoksin üretimi başlar ve intoksikasyona neden olmaktadır. Çok hassas kişilerde, 100-200 ng enterotoksin alımı, sindirimden 1-7 saat sonra semptomların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bulantı, kusma, abdominal kramp ve ishal yaygın semptomlar arasında yer almaktadır. Semptomların başlangıcı, toksine karşı bireysel duyarlılığa, gıdalardan alınan toksin miktarına ve gıdayı tüken kişinin genel sağlık durumuna bağlı olarak genellikle hızlıdır ve birçok durumda akut seyretmektedir. İyileşme genel olarak tedaviye gerek duymaksızın 1-3 günde meydana gelmektedir (Tang ve ark., 2011; Bennett ve ark., 2013).

Stafilokokal Gıda İntoksikasyonları nadiren ölüme yol açsa da, hastalık; yaşlılar, hamileler, küçük çocuklar, bebekler, yenidoğanlar, immünsüpresif tedavi görenler ve HIV, alkol ya da uyuşturucu bağımlılığı gibi nedenlerle bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler için ölümcül olabilir. Stafilokokal enterotoksinler, insan beynindeki kusma merkezini uyararak kusmaya yol açar ve bu nedenle aynı zamanda nörotoksik etkiler de gösterir (Sutherland ve Varnam, 2002).

2.2.6. Süt ve Süt Ürünlerinde *Staphylococcus aureus*

İnsanlar süt veren hayvanları evcilleştirmeye başladıkları dönemden itibaren, süt ve fermente süt ürünleri insan beslenmesinde önemli bir yer tutmuştur. Bu ürünler, tarih boyunca hem besleyici değerleri hem de lezzetleriyle insan diyetinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Ancak, süt ve süt ürünleri, birçok patojen gibi *S. aureus* için de uygun bir gelişme ortamı sunmaktadır. *S. aureus* çiğ sütte doğal olarak bulunabilirken, yetersiz pastörizasyon ya da ekipman ve personelten kaynaklanan kontaminasyon nedeniyle pastörize süt ve süt ürünlerinde de bulunabilir. *S. aureus* sütleri genellikle sağıldıkları hayvanlardan bulaşır ve özellikle mastitisli hayvanların sütleri, enteropatojenik *S. aureus* suşlarının başlıca kaynaklarından biridir. *S. aureus* kaynaklı gıda zehirlenmelerinin, genellikle peynir ve süt tozu gibi süt ürünlerinden kaynaklandığı rapor edilmiştir. *S. aureus* kontaminasyonu sonrası uygun muhafaza koşullarının sağlanamaması (örneğin, sıcaklığın 7°C'nin altında tutulmaması), bakterinin çoğalmasına ve toksin sentezine yol açar. Oluşan enterotoksinler, pişirme veya pastörizasyon gibi işlemlerle yok edilemediği için, stafilokokal gıda zehirlenmeleri ortaya çıkmaktadır (Erol, 2007; Jakobsen ve ark., 2011).

Yüksek düzeyde *Staphylococcus aureus* içeren sütlerin pastörize edilmeden peynir üretiminde kullanılması, zayıf aktiviteye sahip starter kültürlerin tercih edilmesi, pastörizasyon sonrası sütün kontamine olması ve uygun olmayan depolama koşulları, peynirlerde stafilokokal enterotoksinlere (SE) bağlı gıda zehirlen-

melerine yol açmaktadır. Pastörizasyon işlemi *S. aureus* hücrelerini inhibe edebilse de, SE'lerin termostabil yapıları nedeniyle biyolojik aktivitelerini genellikle koruduğu belirlenmiştir (Balaban ve Rasooly, 2000; Morandi ve ark., 2007; Asao ve ark., 2003; Küçükçetin ve Milci, 2008; Rall ve ark., 2008; Kaynar, 2011; Rahimi, 2013).

Stafilokokal enterotoksinlerin, pepsin, tripsin, kimotripsin, kimozen ve papain gibi proteolitik enzimlere, düşük pH değerlerine ve fermentasyon koşullarına dirençli olduğu, ayrıca peynirlerin olgunlaşma sürecinde aktivitelerini koruduğu bilinmektedir. Bu direnç özellikleri nedeniyle, çiğ süt kullanılarak ya da hijyenik olmayan koşullarda üretilen peynirlerin stafilokokal intoksikasyon riskini artırdığı, halk sağlığını tehdit ettiği ve ciddi ekonomik kayıplara neden olduğu rapor edilmiştir (Normanno ve ark., 2005; Cremonesi ve ark., 2007; Akineden ve ark., 2008; Ertas ve ark., 2010; das Dore ve ark., 2013; Rahimi, 2013).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan stafilokokal enterotoksinler (SE), 20 ng ile 1 µg gibi oldukça düşük miktarlarda bile intoksikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, çiğ süt kullanımı veya hijyenik olmayan koşullarda üretilen peynirler, hem halk sağlığını ciddi şekilde tehdit etmekte hem de önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Sütün büyük bir kısmının peynire işlendiği ülkemizde, beyaz peynir, tulum peyniri ve kaşar peyniri en çok üretilen ve tüketilen peynir çeşitleri arasında yer almakla birlikte, farklı türlerde birçok peynir de üretilmektedir (Normanno ve ark., 2005; Ertas ve ark., 2010).

Araştırmalar, *S. aureus*'un peynirde gelişimi ve toksin üretiminin birçok faktöre bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Yüksek miktarda *S. aureus* içeren sütün pastörize edilmeden peynir üretiminde kullanılması, starter kültür etkinliğinin yetersizliği, personel hijyeni ve kalite kontrol eksiklikleri, satış noktalarında hijyenin ihmal edilmesi, pastörizasyon sonrası kontaminasyon ve ürün işleme ile depolama sırasında uygun koşulların sağlanamaması, bu bakterinin peynirlerde sorunlara yol açmasına neden olmaktadır. Uygun koşullar sağlanmadığında, *S. aureus*'un gelişimi ve enterotoksin üretimi, sütün peynir teknesinde kaldığı birkaç saat içinde başlayabilmektedir. Üretimde kullanılan sütteki *S. aureus* sayısının yüksek olması, bakterinin inhibitör faktörlere karşı direnç geliştirme olasılığını artırmaktadır. Ancak, sütte bulunan rekabetçi mikroorganizma sayısının fazla olması, *S. aureus*'un gelişiminin ve toksin üretiminin baskılanmasını kolaylaştırmaktadır (Küçükçetin ve Milci, 2008; Kaynar, 2011).

Peynirlerde yüksek düzeyde *S. aureus* bulunması, işletmelerde yetersiz sanitasyon koşullarının bir göstergesi olmasının yanı sıra, peynirlerin enterotoksin içermesi olasılığını da artıran önemli bir risk faktörüdür. Ancak, düşük miktarda *S.*

aureus tespit edilmesi de enterotoksin riski açısından güvenli bir durum oluşturmaz. Çiğ sütle kontamine olan peynirlerde, *S. aureus* tarafından üretilen enterotoksinler ısıtma işlemi veya diğer yöntemlerle etkisiz hale getirilemez. Bu durum, tüketim öncesinde yapılan analizlerde *S. aureus* tespit edilmemiş ya da düşük seviyelerde bulunmuş olsa bile, bu peynirlerin tüketilmesi halinde ciddi gıda zehirlenmelerine yol açabileceğini göstermektedir. Stafilocokal intoksikasyon vakalarının büyük bir kısmının, pastörizasyon sonrası yetersiz personel hijyeninden kaynaklandığı bildirilmiştir. Ayrıca, kontamine peynirlerde rekabetçi mikrobiyoflora'nın yokluğu ve uygun olmayan muhafaza koşulları, *S. aureus*'un hızla çoğalarak enterotoksin üretmesine olanak tanımaktadır. Bu nedenle, hem üretim süreçlerinde hem de depolama ve tüketim aşamalarında hijyenik uygulamaların sıkı bir şekilde uygulanması kritik öneme sahiptir (de Buyser ve ark., 2001; Normanno ve ark., 2005; Todar, 2005).

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'ne göre, eritme peyniri hariç diğer tüm peynirler için, EN/ISO 6888-1 veya 2 yöntemleri kullanılarak yapılan analizlerde, 5 örnekten yalnızca 2'sinin en fazla 102-103 kob/g seviyesinde koagülaz pozitif *Staphylococcus aureus* içermesine izin verilmektedir. Ancak, bir örneğin bile 103 kob/g'dan fazla koagülaz pozitif *S. aureus* içermesi durumunda, ürünün tüketilmesinin uygun olmadığı belirtilmektedir. Aynı yönetmeliğe göre, eritme peynirleri ve peynir ürünlerinin 25 gramının *Staphylococcus enterotoksin* (SE) içermemesi gerekmektedir. Ayrıca, Ocak 2006'dan itibaren yürürlükte olan CEE 2073 sayılı yasaya göre, 1 gramında 105 kob'dan fazla *S. aureus* içeren peynir örnekleri, enterotoksin üretme yetenekleri açısından test edilmelidir (TGK, 2011).

Süt ve Süt Ürünlerinde *S. aureus*' un Halk Sağlığı Açısından Önemi

Süt, karbonhidrat, protein, yağ, mineral ve vitamin gibi temel besin bileşenlerini içeren oldukça besleyici bir gıda maddesidir. İçerdiği su ve besin maddeleri, *S. aureus* da dahil olmak üzere birçok mikroorganizmanın büyümesi için ideal bir ortam sağlar. *S. aureus*, süt endüstrisinde üretimin hemen her aşamasında kontaminasyon kaynağı olabilmektedir. Bu kontaminasyonun başlıca nedenleri arasında, personel hijyeninin yetersizliği, fabrika ortamındaki hijyen eksiklikleri, hammadde olarak kullanılan çiğ sütün kalitesi ve özellikle sığır mastitis hastalığı yer almaktadır. Kontaminasyon sonucunda, süt içerisinde *S. aureus* sayısı belirli bir seviyeye ulaştığında bu mikroorganizma enterotoksin üretmeye başlayabilir. Çiğ süttten üretilen peynirler, daha güçlü ve zengin lezzet profilleri nedeniyle, pastörize süttten yapılan peynirlerden daha çok tercih edilmektedir. Ancak bu durum, peynirleri stafilocokal gıda zehirlenmeleri ile en sık ilişkilendirilen gıda

maddelerinden biri haline getirmekte ve ciddi halk sağlığı riskleri oluşturmaktadır (Cretenet ve ark., 2011; Baran ve ark., 2017; Dittmann ve ark., 2017).

Süt ve Süt Ürünlerinde *S. aureus* Kaynaklı Enterotoksinlerin Neden Olduğu Gıda Zehirlenmeleri

Stafilokoklardan kaynaklanan ilk gıda kaynaklı salgın 1884 yılında Michigan, ABD'de Vaughan ve Sternberg tarafından tanımlanmıştır. Bu zehirlenmelerin, stafilokokla kontamine olmuş peynirden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu vaka, ilk kez gıda kaynaklı stafilokokal zehirlenmelerin varlığını ortaya koymuş ve sonraki yıllarda yapılan araştırmalar için önemli bir referans kaynağı olmuştur. Peynir kaynaklı stafilokokal gıda zehirlenmeleri, bu vakalar arasında yer almış ve farklı ülkelerde buna dair çeşitli vakalar rapor edilmiştir (Hennekinne ve ark., 2012).

2000 yılının temmuz ayında, Japonya'nın Kansai bölgesinde stafilokokal gıda intoksikasyonlarına bağlı büyük bir salgın meydana gelmiştir. Kontamine süt ürünlerinin tüketilmesi sonucu Japonya'nın 8 farklı bölgesinde toplamda 13,420 vaka bildirilmiştir. Yapılan incelemeler, süt ürünlerinin kontaminasyonundan sorumlu bileşenin yağsız süt tozu olduğunu ortaya koymuştur. Yağsız süt tozunda yaklaşık 3.7 ng/g seviyesinde *Staphylococcus enterotoksin A* (SEA) tespit edilmiştir. Bu salgında, kişi başına SEA alımının tahmini olarak 20-100 ng arasında olduğu belirtilmiştir. Yağsız süt tozunun üretimi sırasında süte 130 °C'de 2-4 saniye süreyle pastörizasyon uygulanmış olmasına rağmen, stafilokokların sütte yok olduğu, ancak SEA'nın aktivitesini koruyarak intoksikasyona neden olduğu ifade edilmiştir (Asao ve ark., 2003).

Brezilya'da 1999 yılının Şubat ve Mayıs aylarında iki ayrı gıda kaynaklı salgın meydana gelmiştir. İlk salgında, Minas peynirinin tüketimiyle birlikte 50 kişi hastalanmış ve gıda zehirlenmesinin semptomları, peynir tüketiminden sadece 2 saat sonra görülmeye başlanmıştır. İkinci salgında ise, çiğ süt tüketimi sonucu diyare ve kusma ile seyreden bir tablo ortaya çıkmış ve 328 kişi etkilenmiştir. Pastörize edilmemiş süt ve peynir örneklerinin analizlerinde, *S. aureus* sayısının 2.4×10^3 - 2.0×10^8 kob/g arasında değiştiği, kontamine peynirlerde SEA, SEB ve SEC enterotoksinlerinin, çiğ sütte ise SEC ve SED enterotoksinlerinin tespit edildiği bildirilmiştir. Her iki salgındaki spesifik enterotoksinlerin kaynağı olarak, birinci salgında gıda işçilerinin, ikinci salgında ise sığır mastitisinin neden olduğu ileri sürülmüştür (do Carmo ve ark., 2002).

2009 yılının sonunda, Fransa'da altı ayrı gıda zehirlenmesi salgınının pastörize edilmemiş süttten yapılan yumuşak peynirlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu peynirlerde, Avrupa Birliği Referans Laboratuvarı (EU-RL) tarafından hem

resmi hem de doğrulayıcı yöntemlerle Stafilocok enterotoksin E tipi (SEE) varlığı tespit edilmiştir. Bu salgın, Fransa'da *Staphylococcus aureus* kaynaklı enterotoksin E tipi ile meydana gelen ilk gıda zehirlenmesi salgını olarak kayıtlara geçmiştir (Ostyn ve ark., 2010).

Ayrıca, İngiltere Gıda Hijyeni Laboratuvarları tarafından 1969-1990 yılları arasında yapılan bir araştırmaya göre, 359 stafilokokal gıda zehirlenmesi vakası kaydedilmiştir. Bu vakaların %79'unda, *S. aureus* suşlarının yalnızca SEA üretirken, diğer suşların SEA ile birlikte farklı enterotoksinler de ürettiği belirtilmiştir. *S. aureus* miktarının ise 1.5×10^{10} kob/g ile ortalama 3×10^7 kob/g arasında değiştiği tespit edilmiştir (Wieneke ve ark., 1993).

Türkiye'de süt ve süt ürünlerinde bulunan *S. aureus* ve enterotoksinlerinden kaynaklanan zehirlenmeler ile ilgili resmi raporlar bulunmamakla birlikte; ülkemizde üretilen süt ve süt ürünlerinde *S. aureus* ve enterotoksinlerin tespiti için yapılan birçok çalışma mevcuttur.

Ergün ve ark. (1992), Van'da yapmış olduğu çalışmada, satışa sunulan 25 adet Van otlu peynir örneği üzerinde yaptıkları çalışmada örneklerinin 21 tanesinin *S. aureus* içerdiğini tespit etmişlerdir.

Sağun ve ark. (2001), Van kahvaltı salonlarında tüketilen süt ürünleri ile ilgili yaptıkları bir araştırmada, kahvaltı salonlarından aldıkları 10'ar adet beyaz peynir, otlu peynir, tereyağı, kaymak ve cacık örneklerini incelemişlerdir. Beyaz peynir örneklerinin 2'sinde $0.64 \pm 1.37 \log_{10}$ kob/g, otlu peynir örneklerinin 3'ünde $0.99 \pm 1.72 \log_{10}$ kob/g, cacık örneklerinin 3'ünde $0.89 \pm 1.47 \log_{10}$ kob/g, kaymak örneklerinin 2'sinde $0.73 \pm 1.66 \log_{10}$ kob/g *S. aureus* bulmuşturlar.

Güner ve ark. (2004) toplam 109 dondurma örneğinde, *S. aureus* miktarını ortalama $1.2-1.7 \times 10^3$ kob/g olarak belirlemişlerdir.

Gündoğan ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada, 60 çiğ süt örneğinin tamamından (%100), 60 pastörize süt örneğinin 34'ünden (%56.6) ve 60 dondurma örneğinin 16'sından (%26.6) *S. aureus* izole ettiklerini ve toplamda 180 örneğin 110'undan (%61.1) bu bakteri tespit ettiklerini belirtmişlerdir.

Önganer ve Kırbağ. (2009), Diyarbakır'da 30 adet ambalajsız olarak satışa sunulan çökelek örnelerinde *S. aureus* düzeyinin en az $6 \times 10^6 \log_{10}$ kob/g, en çok $10.28 \times 10^6 \log_{10}$ kob/g olduğunu bildirmişlerdir.

Yılmaz ve Gönülalan (2010), Kayseri'de gerçekleştirdikleri çalışmada, 60 çiğ süt örneğinden 37'sinin Stafilokokal enterotoksinler açısından Türk Gıda Kodeksi

yönetmeliğine ve 2008/26 nolu tebliğe uygun olmadığını bildirmişlerdir. Bu örneklerden 19'unun SEA, 3'ünün SEB, 9'unun SEC ve 6'sının ise SED yönünden pozitif olduğunu belirtmişlerdir.

Bingöl ve ark. (2012), İstanbul'da tüketime sunulan farklı peynir çeşitlerinden 150 adet örneği (25 beyaz peynir, 25 tulum peyniri, 25 mihaliç peyniri, 25 hellim peyniri, 25 örgü peyniri ve 25 civil peyniri) incelediklerinde, 40 örneğin (%26.66) çeşitli düzeylerde *S. aureus* ile kontamine olduğunu belirlemişlerdir. Tulum peyniri örneklerinin ise %32'sinde ortalama 4.25 log kob/g düzeyinde *S. aureus* kontaminasyonu tespit edilmiştir.

Can ve Çelik (2012), Ankara'da tüketime sunulan 100 beyaz peynir örneklerinin %5'inin ortalama 3.98 log kob/g, 100 tulum peyniri örneklerinin %7'sinin ortalama 4.55 log kob/g, genel olarak ise tüm peynir örneklerinin %6'sının ortalama 4.31 log kob/g düzeyinde *S. aureus* ile kontamine oldukları tespit edilmiştir.

İşleyici ve ark. (2016), Van'da satışa sunulan ambalajlı ve ambalajsız dondurmalar ile ilgili yaptıkları çalışmada 25 paketli, 25 paketsiz olmak üzere toplam 50 adet dondurma örneğini analiz etmişlerdir. İncelenen ambalajlı dondurma örneklerinde $0.27 \pm 0.13 \log_{10}$ kob/g *S. aureus* ile $0.18 \pm 0.11 \log_{10}$ kob/g koagulaz (+) *S. aureus* ve ambalajsız dondurma örneklerinde $2.18 \pm 0.38 \log_{10}$ kob/g *S. aureus* ile $1.88 \pm 0.38 \log_{10}$ kob/g koagulaz (+) *S. aureus* tespit etmişlerdir. Satışa sunulan dondurmaların bazılarının patojen mikroorganizmaları değişik düzeylerde içermesi, bu ürünlerin halk sağlığı yönünden ciddi bir risk oluşturabileceğini göstermişlerdir.

Demir ve ark. (2018), Elazığ'da tüketime sunulan 100 adet Şavak tulum peyniri örneğinin %18'inde *S. aureus* kontaminasyonu tespit etmişler ve kontaminasyon düzeyinin ortalama 1.42 log kob/g olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.7. Korunma ve Kontrol

Stafilokokal gıda zehirlenmeleri; başta enterotoksijenik stafilokok suşları, nadiren de koagulaz negatif stafilokokların gıdalar ile alınması sonucu şekillenen en yaygın gıda kaynaklı hastalıklardan birisidir (Hennekinne ve ark., 2012).

Stafilokokal intoksikasyonların başlıca nedenleri arasında, gıdaların yetersiz pişirilmesi ve soğutulması ile personel hijyeninin yetersiz olması yer almaktadır. Gıda kaynaklı stafilokokal zehirlenme olgularının önlenmesi için, özellikle ısıtılmış işlem görmüş gıdaların insanlar tarafından kontamine edilmesinin önlenmesi, gıdaların uzun süre ortam sıcaklığında tutulmaması, soğuk zincirin sağlanması, çiftlikten çatala kadar alet ve ekipmanların dezenfeksiyonunun sağlanması gerekmektedir (Bhatia ve Zahoor, 2007; Erol, 2007; Hennekinne ve ark., 2012).

Stafilokokal intoksikasyonların önlenmesi ve kontrolü için çeşitli önlemler alınmalıdır. Personel hijyeni en önemli unsurlardan biridir; çalışanlar ellerini düzenli olarak temizlemeli ve dezenfekte etmeli, çıplak elle gıdalara temas etmekten kaçınmalıdır. Eldiven, bone ve maske gibi koruyucu ekipman kullanılmalı, yaralı ellerle çalışılması engellenmelidir.

Isı işlemleri görmüş ürünlerin rekontaminasyonu önlenmeli ve uygun sıcaklıkta (4-6.7°C) saklanmalıdır. Gıda ile temas eden yüzeyler ve ekipmanlar düzenli temizlenip dezenfekte edilmelidir. Süt veren hayvanlarda meme sağlığına dikkat edilmeli, sağım hijyeni sağlanmalı ve süt ürünleri üretiminde pastörize süt kullanılmalıdır.

Gıda teknolojisinde ısı işlemleri, soğutma, fermentasyon ve uygun saklama yöntemleri kullanılarak stafilokokların çoğalması ve toksin üretimi engellenmelidir. Son olarak, gıda işletmelerinde iyi üretim uygulamaları ve tehlike analizleri ile gıda güvenliği sistemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır (Erol, 2007).

3. Sonuç

Süt ve süt ürünleri, insan sağlığı için kritik öneme sahip zengin besin içeriğiyle biyolojik işlevselliğin sürdürülmesinde ve metabolik düzenlemelerde temel bir rol oynamaktadır. Ancak, bu besin grubunun mikrobiyal güvenliği de büyük önem taşımaktadır. *Staphylococcus aureus* gibi potansiyel patojen mikroorganizmalar, süt ve süt ürünlerinde ciddi gıda güvenliği riskleri oluşturabilmektedir. *S. aureus*'un virulens faktörleri nedeniyle üretebileceği enterotoksinler, gıda kaynaklı intoksikasyonlara yol açabilir ve halk sağlığını tehdit edebilir.

Modern beslenme biliminin interdisipliner yaklaşımı, süt ürünlerinin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra, mikrobiyal kontaminasyon risklerinin de dikkatle yönetilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Hijyenik üretim süreçleri, personel kaynaklı kontaminasyonun önlenmesi, uygun soğuk zincir uygulamaları ve düzenli ekipman dezenfeksiyonu gibi gıda güvenliği stratejileri, *S. aureus* kaynaklı risklerin minimize edilmesinde kritik rol oynamaktadır. Sonuç olarak, süt ve süt ürünlerinin sağlık üzerindeki potansiyel koruyucu etkileri, ancak mikrobiyolojik güvenliğin etkin bir şekilde sağlanması durumunda tam olarak değer kazanmaktadır. Gıda güvenliği sistemlerinin uygulanması ve sürekli izlenmesi, bu değerli besin grubunun insan sağlığına katkısının güvenli bir şekilde sürdürülmesini garanti altına almaktadır.

Kaynaklar

- Abunna, F., Abriham, T., Gizaw, F., Beyene, T., Feyisa, A., & Ayana, D. (2016). Staphylococcus: Isolation, identification and antimicrobial resistance in dairy cattle farms, municipal abattoir and personnel in and around Asella, Ethiopia. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 7(383), 2.
- Adams, M. R., & Moss, M. O. (2008). *Food microbiology* (3rd ed.). North Yorkshire, UK: The Royal Society of Chemistry.
- Akineden, Ö., Hassan, A. A., Schneider, E., & Usleber, E. (2008). Enterotoxigenic properties of *Staphylococcus aureus* isolated from goats' milk cheese. *International Journal of Food Microbiology*, 124(2), 211-216.
- Argudín, M. A., Mendoza, M. C., & Rodicio, M. R. (2010). Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Toxins*, 2, 1751-1773.
- Asao, T., Kumeda, Y., Kawai, T., Shibata, T., Oda, H., Haruki, K., et al. (2003). An extensive outbreak of staphylococcal food poisoning due to low-fat milk in Japan: Estimation of enterotoxin A in the incriminated milk and powdered skim milk. *Epidemiology & Infection*, 130, 33-40.
- Astrup, A. (2014). Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: Epidemiologic and experimental studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(5), 1235S-1242S.
- Balaban, N., & Rasooly, A. (2000). Staphylococcal enterotoxins. *International Journal of Food Microbiology*, 61(1), 1-10.
- Baran, A., Erdoğan, A., Turgut, T., & Adıgüzel, M. (2017). Peynirde *Staphylococcus aureus* varlığının incelenmesi üzerine bir derleme. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 6(2), 100-105.
- Basanisi, M. G., Nobili, G., La Bella, G., Russo, R., Spano, G., & Normanno, G. (2016). Güney İtalya'da koyun ve keçi peynirlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus*'un moleküler karakterizasyonu. *Küçükbaş Hayvan Araştırması*, 135, 17-19.
- Baysal, A. (2004). *Beslenme* (10. Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınları.
- Becker, K., Ballhausen, B., Köck, R., & Kriegeskorte, A. (2014). Methicillin resistance in *Staphylococcus* isolates: The "mec alphabet" with specific consideration of mecC, a mec homolog associated with zoonotic *S. aureus* lineages. *International Journal of Medical Microbiology*, 304, 794-804.
- Becker, K., Schaumburg, F., Kearns, A., Larsen, A. R., Lindsay, J. A., & Skov, R. L. (2019). Implications of identifying the recently defined members of the *Staphylococcus aureus* complex *S. argenteus* and *S. schweitzeri*: A position paper of members of the ESCMID Study Group for Staphylococci and Staphylococcal Diseases (ESGS). *Clinical Microbiology and Infection*, 25, 1064-1070.

- Bennett, R. W., Hait, J. M., & Tallent, S. M. (2013). *Staphylococcus aureus*. In R. G. Labbé & S. García (Eds.), *Guide to foodborne pathogens* (2nd ed.). India: Wiley-Blackwell.
- Bhatia, A., & Zahoor, S. (2007). *Staphylococcus aureus* enterotoxins: A review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 1(2), 188-197.
- Bilgehan, H. (2000). *Klinik mikrobiyoloji özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları*. İzmir: Fakülteler Kitabevi.
- Bilgehan, H. (2009). *Klinik mikrobiyolojik tanı* (3. Baskı). İzmir: Barış Yayınları.
- Bingöl, E. B., Çetin, Ö., Colak, H., & Hampikyan, H. (2012). Presence of enterotoxin and verotoxin in Turkish cheeses sold in İstanbul. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 36(4), 424-432.
- Black, R. E., Williams, S. M., Jones, I. E., & Goulding, A. (2002). Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 675-680.
- Blaiotta, G., Ercolini, D., Pennacchia, C., Fusco, V., Casaburi, A., & Pepe, O. (2004). PCR detection of staphylococcal enterotoxin genes in *Staphylococcus* spp. strains isolated from meat and dairy products. Evidence for new variants of seG and sel in *S. aureus* AB-8802. *Journal of Applied Microbiology*, 97(4), 719-730.
- Borst, D. W., & Betley, M. J. (1994). Phage-associated differences in staphylococcal enterotoxin A gene (sea) expression correlate with sea allele class. *Infection and Immunity*, 62(1), 113-118.
- Boynukara, B., Gülhan, T., Alişarlı, M., Gürtürk, K., & Solmaz, H. (2008). Classical enterotoxigenic characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine subclinical mastitis in Van, Turkey. *International Journal of Food Microbiology*, 125(2), 209-211.
- Bremer, P. J., Fletcher, G. C., & Osborne, C. (2004). *Staphylococcus aureus*. New Zealand Institute for Crop & Food Research Limited, 29(8), 640-653.
- Can, H. Y. (2011). *Farklı Tip Peynirlerde Staphylococcus aureus'un Enterotoksin Oluşturma Yeteneği ile Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi* [Unpublished doctoral dissertation]. Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Can, H. Y., & Çelik, T. H. (2012). Detection of enterotoxigenic and antimicrobial resistant *S. aureus* in Turkish cheeses. *Food Control*, 24(1-2), 100-103.
- Cremonesi, P., Perez, G., Pisoni, G., Moroni, P., Morandi, S., & Luzzana, M. (2007). Detection of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* isolates in raw milk cheese. *Letters in Applied Microbiology*, 45(6), 586-591.
- Cretenet, M., Even, S., & Le Loir, Y. (2011). Süt ürünlerinde *Staphylococcus aureus* enterotoksin üretiminin ortaya çıkarılması: Yeni zorluklarla yüzleşmek için son gelişmelerin gözden geçirilmesi. *Süt Bilimi ve Teknolojisi*, 91(2), 127-150.
- Çakmakçı, S. (2008). Peynirde olgunlaşma. *Development*, 46, 128-135.

- das Dores, M. T., Dias, R. S., Arcuri, E. F., da Nobrega, J. E., & Ferreira, C. L. D. F. (2013). Enterotoxigenic potential of *Staphylococcus aureus* isolated from Artisan Minas cheese from the Serra da Canastra-MG, Brazil. *Food Science and Technology*, 33(2), 271-275.
- de Buyser, M. L., Dufour, B., Maire, M., & Lafarge, V. (2001). Implication of milk and milk products in food-borne diseases in France and in different industrialised countries. *International Journal of Food Microbiology*, 67(1-2), 1-17.
- Demir, P., Erkan, S., & Öksüztepe, G. (2018). Elazığ'da satılan şavak tulum peynirlerinin mikrobiyolojik kalitesi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7(1), 15-20.
- Demirgöl, F., & Demirgöl, R. (2019). Laktoz intoleransın prevalansı, teşhisi ve laktozsuz beslenme tavsiyeleri. *Food and Health*, 5(4), 281-290.
- Dittmann, K. K., Chaul, L. T., Lee, S. H., Corassin, C. H., Fernandes de Oliveira, C. A., & Pereira De Martinis, E. C. (2017). Bazı Brezilya süt ürünleri endüstrilerinde *Staphylococcus aureus*: Kontaminasyon ve çeşitlilik değişiklikleri. *Mikrobiyolojide Sınırlar*, 8, 2049.
- do Carmo, L. S., Dias, R. S., Linardi, V. R., de Sena, M. J., dos Santos, D. A., de Faria, M. E., et al. (2002). Food poisoning due to enterotoxigenic strains of *Staphylococcus* present in Minas cheese and raw milk in Brazil. *Food Microbiology*, 19, 9-14.
- Ebringer, L., Ferenčík, M., & Krajčovič, J. (2008). Sütün ve fermente edilmiş süt ürünlerinin faydalı sağlık etkileri. *Folia Microbiologica*, 53(5), 378-394.
- Ergün, Ö., Bostan, K., & Sağun, E. (1992). Van otlu peynirlerinde mikrobiyolojik kalite ve küf florası. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(1), 53-59.
- Erol, İ. (2007). Gıda hijyeni ve mikrobiyolojisi. Ankara: Pozitif Matbaacılık.
- Erol, İ., & İşeri, Ö. (2004). Stafilokokal enterotoksinler. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 51, 239-245.
- Ertas, N., Gönülalan, Z., Yıldırım, Y., & Kum, E. (2010). Koyun peyniri ve sütlü tatlılarda *Staphylococcus aureus* enterotoksinlerinin multiplex PCR tekniği ile tespiti. *Uluslararası Gıda Mikrobiyolojisi Dergisi*, 142(1-2), 74-77.
- Esmek, E., & Güzeler, N. (2015). Kefir ve kefir kullanılarak yapılan bazı ürünler. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 19(4), 250-258.
- European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). (2019). The European Union one health 2018 zoonoses report. *EFSA Journal*, 17(12), 5926.
- Evet, verilen kaynakları APA 6 stiline göre düzenleyeceğim:

- Fox, P. F. (2003). General and historical aspects: Milk proteins. In P. F. Fox & P. L. H. McSweeney (Eds.), *Advanced dairy chemistry* (Vol. 1, 3rd ed.). New York: Springer Verlag.
- Fox, P. F., & McSweeney, P. L. H. (2004). Cheese: An overview. In P. F. Fox, P. L. H. McSweeney, T. M. Cogan, & T. P. Guinee (Eds.), *Cheese chemistry, physics and microbiology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 1-19). London: Elsevier Academic Press.
- Garrrity, G. M., Bell, J. A., & Lilburn, T. G. (2004). Taxonomic outline of the prokaryotes. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. New York.
- Gülbandılar, A. (2006). Kütahya yöresinde çeşitli kaynaklardan elde edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarının karakterizasyonu [Unpublished doctoral dissertation]. Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.
- Gündoğan, N., Citak, S., & Turan, E. (2006). Slime production, DNase activity and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from raw milk, pasteurised milk and ice cream samples. *Food Control*, 17(5), 389-392.
- Gündüz, O., Kılıç, O., Emir, M., & Aydın, G. (2013). Süt ve süt ürünleri tüketiminde tüketici tercihlerini etkileyen faktörler: Samsun ili örneği. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 8(1), 36-43.
- Güner, A., Ardiç, M., & Keleş, A. (2004). Konya'da pastahanelerde tüketime sunulan dondurmaların mikrobiyolojik kalitesi. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 20(2), 59-64.
- Gürsoy, A. (2020). Sütün nitelikleri I [İnternet]. Retrieved from <https://acikders.ankara.edu.tr/course/view.php?id=7396>
- Hacibektaşoğlu, A., Eyigün, C. P., & Özsoy, M. F. (1993). "Yemek işleyicilerinde" bu-run ve boğaz taşıyıcı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 27(1), 62-70.
- Hennekinne, J. A. (2018). *Staphylococcus aureus* as a leading cause of foodborne outbreaks worldwide. In A. Fetsch (Ed.), *Staphylococcus aureus*. London: Academic Press.
- Hennekinne, J. A., De Buyser, M. L., & Dragacci, S. (2012). *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: Characterization and outbreak investigation. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(4), 815-836.
- Hennekinne, J. A., Ostyn, A., Guillier, F., Herbin, S., Prufer, A. L., & Dragacci, S. (2010). Stafilokok kaynaklı gıda zehirlenmesi salgınları nasıl karakterize edilmelidir? *Toksinler*, 2(8), 2106-2116.
- Heß, S., & Gallert, C. (2015). Antibiyotiğe dirençli ve antibiyotiğe duyarlı *Escherichia coli*, *Enterococcus* ve *Staphylococcus* suşlarının ozona duyarlılığı. *Su ve Sağlık Dergisi*, 13(4), 1020-1028.
- İnal, T. (1990). Süt ve süt ürünleri hijyen ve teknolojisi. İstanbul: Final Ofset A.Ş.

- İşleyici, Ö., Sancak, H., & Tuncay, R. M. (2016). Van ilinde satışa sunulan ambalajlı ve ambalajsız dondurmaların mikrobiyolojik kalitesi. *Van Veterinary Journal*, 27(2), 57-67.
- Jakobsen, R. A., Heggebø, R., Sunde, E. B., & Skjervheim, M. (2011). *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes* in Norwegian raw milk cheese production. *Food Microbiology*, 28(3), 492-496.
- Jay, J. M., Loessner, M. J., & Golden, D. A. (2005). *Modern Food Microbiology* (7th ed.). USA: Springer.
- Kaynar, P. (2011). Ülkemiz peynirleri üzerine mikrobiyolojik araştırmalar. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 41(1), 1-8.
- Kılıç, S., Uysal, H., Kavas, G., Akbulut, N., & Kesenkas, H. (2004). Türk taze keçi peynirinin üretimi ve bazı özellikleri. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 7(6), 1037-1039.
- Koçak, H., & Kalkan, S. (2014). Üniversite öğrencilerinin probiyotik gıda tüketim alışkanlıklarının belirlenmesi-Bahçe Meslek Yüksekokulu örneği. *Uluslararası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 27-37.
- Kosecka-Strojek, M., Sabat, A. J., Akkerboom, V., Becker, K., van Zanten, E., & Wiselink, G. (2019). Development and Validation of a Reference Data Set for Assigning *Staphylococcus* Species Based on Next-Generation Sequencing of the 16S-23S rRNA Region. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 1-19.
- Küçükçetin, A., & Milci, S. (2008). *S. aureus* ile kontamine olan peynirlerden kaynaklanan gıda zehirlenmeleri. *Gıda Dergisi*, 33(3), 129-135.
- Küplülü, O., Sarımehtemoglu, B., & Çelik, T. H. (2004). Determination of the enterotoxigenicity of coagulase positive staphylococci isolated from cheese by ELISA. *Milchwissenschaft*, 59(1-2), 17-19.
- Le Loir, Y., Baron, F., & Gautier, M. (2003). *Staphylococcus aureus* and food poisoning. *Genetics and Molecular Research*, 2(1), 63-76.
- Maijala, K. (2000). Cow milk and human development and well-being. *Livestock Production Science*, 65, 1-18.
- Markey, B., Leonard, F., Archambault, M., Cullinane, A., & Maguire, D. (2013). *Clinical Veterinary Microbiology* (2nd ed.). China: Mosby Elsevier.
- McCormick, J. K., Yarwood, J. M., & Schlievert, P. M. (2001). Toksik şok sendromu ve bakteriyel süperantijenler: bir güncelleme. *Mikrobiyolojide Yıllık İncelemeler*, 55(1), 77-104.
- Metin, M. (2001). *Süt Teknolojisi: Sütün Bileşimi ve İşlenmesi* (3. Baskı). İzmir: E.Ü. Mühendislik Fakültesi Yayınları.
- Miller, G. D., Jarvis, K. J., & McBean, L. D. (2007). *Handbook of Dairy Foods and Nutrition* (3rd ed.). New York: CRC Press.

- Morandi, S., Brasca, M., Lodi, R., Cremonesi, P., & Castiglioni, B. (2007). Detection of classical enterotoxins and identification of enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* from milk and dairy products. *Veterinary Microbiology*, 124(1-2), 66-72.
- Munson, S. H., Tremaine, M. T., Betley, M. J., & Welch, R. A. (1998). Identification and Characterization of Staphylococcal Enterotoxin Types G and I from *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, 66(7), 3337-3348.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2016). *Medical Microbiology* (8th ed.). Canada: Elsevier.
- Normanno, G., Firinu, A., Virgilio, S., Mula, G., Dambrosio, A., & Poggiu, A. (2005). Coagulase-positive Staphylococci and *Staphylococcus aureus* in food products marketed in Italy. *International Journal of Food Microbiology*, 98, 73-79.
- Ono, H. K., Omoe, K., Imanishi, K. I., Iwakabe, Y., Hu, D. L., Kato, H., et al. (2008). Identification and characterization of two novel staphylococcal enterotoxins, types S and T. *Infection and Immunity*, 76(11), 4999-5005.
- Orwin, P. M., Fitzgerald, J. R., Leung, D. Y., Gutierrez, J. A., Bohach, G. A., & Schlievert, P. M. (2003). Characterization of *Staphylococcus aureus* enterotoxin L. *Infection and Immunity*, 71(5), 2916-2919.
- Orwin, P. M., Leung, D. Y., Donahue, H. L., Novick, R. P., & Schlievert, P. M. (2001). Biochemical and biological properties of staphylococcal enterotoxin K. *Infection and Immunity*, 69(1), 360-366.
- Orwin, P. M., Leung, D. Y., Tripp, T. J., Bohach, G. A., Earhart, C. A., Ohlendorf, D. H., et al. (2002). Characterization of a novel staphylococcal enterotoxin-like superantigen, a member of the group V subfamily of pyrogenic toxins. *Biochemistry*, 41(47), 14033-14040.
- Ostyn, A., De Buyser, M. L., Guillier, F., Groult, J., Félix, B., Salah, S., et al. (2010). First evidence of a food poisoning outbreak due to staphylococcal enterotoxin type E, France, 2009. *Eurosurveillance*, 15(41), 1-4.
- Otles, S., & Cagindi, O. (2003). Kefir: A probiotic dairy-composition, nutritional and therapeutic aspects. *Pakistan Journal of Nutrition*, 2(2), 54-59.
- Önganer, A. N., & Kırbağ, S. (2009). Diyarbakır'da Taze Olarak Tüketilen Çökelek Peynirlerinin Mikrobiyolojik Kalitesi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 25(1), 24-33.
- Örmeci Kart, M. Ç., & Demircan, V. (2014). Dünyada ve Türkiye'de Süt ve Süt Ürünleri Üretimi, Tüketimi ve Ticaretindeki Gelişmeler. *Akademik Gıda*, 12(1), 78-96.
- Park, Y. H., Lee, S. U., Ferens, W. A., Samuels, S., Davis, W. C., Fox, L. K., et al. (2006). Unique features of bovine lymphocytes exposed to a staphylococcal enterotoxin. *Journal of Veterinary Science*, 7, 233-239.

- Pekcan, A. G. (2019). Sürdürülebilir beslenme ve beslenme örüntüsü: Bitkisel kaynaklı beslenme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(2), 1–10.
- Podkowik, M., Bania, J., Schubert, J., & Bystron, J. (2014). Gronkowce koagulazoujemne: nowe zagrozenie dla zdrowia publicznego? *Życie Weterynaryjne*, 89(1), 60–66.
- Quinn, R. A., Lim, Y. W., Maughan, H., Conrad, D., Rohwer, F., & Whiteson, K. L. (2014). Biogeochemical forces shape the composition and physiology of polymicrobial communities in the cystic fibrosis lung. *MBio*, 5(2).
- Rahimi, E. (2013). Enterotoxigenicity of *Staphylococcus aureus* isolated from traditional and commercial dairy products marketed in Iran. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44(2), 393–399.
- Rall, V. L. M., Vieira, F. P., Rall, R., Vieitis, R. L., Fernandes, J. R. A., Candeias, J. M. G., et al. (2008). PCR detection of staphylococcal enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw and pasteurized milk. *Veterinary Microbiology*, 132(3-4), 408–413.
- Sağun, E., Sancak, H., & Durmaz, H. (2001). Van’da kahvaltı salonlarında tüketime sunulan süt ürünlerinin mikrobiyolojik ve kimyasal kaliteleri üzerine bir araştırma. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(1-2), 108–112.
- Sandel, M. K., & McKillip, J. L. (2004). Virulence and recovery of *Staphylococcus aureus* relevant to the food industry using improvements on traditional approaches. *Food Control*, 15(1), 5–10.
- Schad, E. M., Zaitseva, I., Zaitsev, V. N., Dohlsten, M., Kalland, T., Schlievert, P. M., et al. (1995). Crystal structure of the superantigen staphylococcal enterotoxin type A. *The EMBO Journal*, 14(14), 3292–3301.
- Seo, K. S., & Bohach, G. A. (2007). *Staphylococcus aureus*. In M. P. Doyle & L. R. Beuchat (Eds.), *Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers* (3rd ed.). Washington, D.C.: ASM Press.
- Silversides, J. A., Lappin, E., & Ferguson, A. J. (2010). Staphylococcal toxic shock syndrome: Mechanisms and management. *Current Infectious Disease Reports*, 12(5), 392–400.
- Spaulding, A. R., Salgado-Pabón, W., Kohler, P. L., Horswill, A. R., Leung, D. Y., & Schlievert, P. M. (2013). Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(3), 422–447.
- Sutherland, J., & Varnam, A. (2002). Enterotoxin-producing *Staphylococcus*, *Shigella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas* and *Plesiomonas*. In C. W. Blackburn & P. J. McClure (Eds.), *Foodborne Pathogens: Hazards, Risk Analysis and Control*. Washington, D.C.: CRC Press.
- Şireli, U., & Onaran, B. (2012). Yoğurt ve yoğurdun insan sağlığı açısından yararları. *A.Ü Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1–4.

- Tang, J., Tang, C., Chen, J., Du, Y., Yang, X. N., Wang, C., et al. (2011). Phenotypic characterization and prevalence of enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* isolates from outbreaks of illness in Chengdu City. *Foodborne Pathogens and Disease*, 8(12), 1317–1320.
- Tang, X., Sun, R., Hong, S., Hu, G., & Yang, Y. (2011). Repeated intranasal instillation with staphylococcal enterotoxin B induces nasal allergic inflammation in guinea pigs. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 25(3), 176–181.
- Tekinşen, O. C., & Nizamlioğlu, M. (2001). *Süt Kimyası*. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Konya.
- Thomas, D., Chou, S., Dauwalder, O., & Lina, G. (2007). Diversity in *Staphylococcus aureus* enterotoxins. In *Superantigens and Superallergens* (Vol. 93, pp. 24–41). Karger Publishers.
- Todar, K. (2005). *Staphylococcus aureus*. Retrieved January 27, 2021, from http://textbookofbacteriology.net/staph_5.html
- Tremaine, M. T., Brockman, D. K., & Betley, M. J. (1993). Staphylococcal enterotoxin A gene (sea) expression is not affected by the accessory gene regulator (agr). *Infection and Immunity*, 61(1), 356–359.
- Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2009). Fermente süt ürünleri tebliği. Resmi Gazete. Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/02/20090216-8.htm>
- Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2011). Mikrobiyolojik kriterler yönetmeliği tebliği. Resmi Gazete. Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111229M3-6.htm>
- Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2015). Peynir tebliği. Resmi Gazete. Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/02/20150208-16.htm>
- Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2015). Tereyağı, diğer süt yağı esaslı sürülebilir ürünler ve sadeyağ tebliği. Resmi Gazete. Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/04/20050412-11.htm>
- Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2019). İçme sütleri tebliği. Resmi Gazete. Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190227-5.htm>
- Uzunöz, M., & Gülşen, M. (2007). Üniversite öğrencilerinin süt ve süt ürünleri tüketim alışkanlıklarının belirlenmesi. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3, 15-21.
- Üçüncü, M. (2005). *Süt ve mamülleri teknolojisi ders kitabı*. İzmir: Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü.
- Ünal, R. N., & Besler, T. (2008). Beslenmede sütün önemi. [E-kitap]. Erişim adresi: <http://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/b%208.pdf>
- Wieneke, A. A., Roberts, D., & Gilbert, R. J. (1993). Staphylococcal food poisoning in the United Kingdom, 1969–1990. *Epidemiology and Infection*, 110(3), 519–531.

- Wilson, J., Elgohari, S., Livermore, D. M., Cookson, B., Johnson, A., Lamagni, T., ... & Coello, R. (2011). Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(3), 451–458.
- Winn, W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E., Procop, G., Schreckenberger, P., & Woods, G. (2017). *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology* (7th ed.). China: Lippincott Williams & Wilkins.
- Xu, S. X., & McCormick, J. K. (2012). Staphylococcal superantigens in colonization and disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2, Article 52.
- Yetişmeyen, A. (1997). *Süt Teknolojisi*. Ankara: A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları, Yayın No: 1482.
- Yıldırım, T., Sadati, F., Kocaman, B., & Siriken, B. (2019). Staphylococcus aureus and Staphylococcal enterotoxin detection in raw milk and cheese origin coagulase positive isolates. *International Journal of Science Letters*, 1(1), 30–41.
- Yılmaz, S., & Gönülalan, Z. (2010). Kayseri bölgesinde tüketime sunulan çiğ sütlerde Staphylococcus aureus ve enterotoksin varlığının araştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19(1), 26–33.
- Yücel, B. (2015). Sağlık çalışanlarının beslenme alışkanlıkları ve beslenme bilgi düzeylerinin incelenmesi [Yüksek lisans tezi]. Ankara: Başkent Üniversitesi.
- Zhang, S., Iandolo, J. J., & Stewart, G. C. (1998). The enterotoxin D plasmid of Staphylococcus aureus encodes a second enterotoxin determinant (sej). *FEMS Microbiology Letters*, 168, 227–233.



BÖLÜM 15

Krill Yağının İnsan Sağlığına Etkisi

Semih Yaşar¹

¹ Doç. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikerliği Bölümü,
ORCID: 0000-0003-2754-6030

Krill yağı, tüm okyanuslarda kırmızı renkli, küçük, kabuklu, karidese benzeyen deniz hayvanı olan krillden elde edilen yenilebilir bir yağdır. “Krill” kelimesi Norveççe’de “balık yemi” anlamına gelir. Özellikle avlanabilen ve bol miktarda bulunan Antartika Krili (*Euphausia superba*)’dır (Şekil 1) (Kwantes ve Grundmann, 2014).



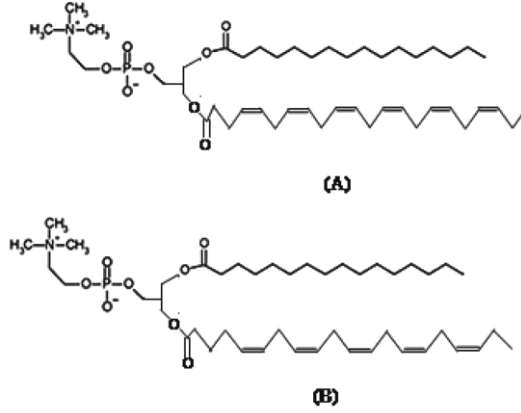
Şekil 1 Antartika Krili (*Euphausia superba*)

Krill yağında omega 3 yağ asitleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokoheksaenoik asit (DHA) yüksek oranda bulunur ve bunlar fosfolipitlere bağlı olarak bulunur. Krill yağının yapısında kuvvetli antioksidan özelliğiyle bilinen karotenoid yapılı astaksantin bulunur. İçeriğindeki EPA, DHA, astaksantin ve fosfotidilkolinden dolayı antitrombotik, antioksidan, antiinflamatuvar ve pekçok biyoyararlılığı araştırılmaktadır (Tel Adıgüzel vd., 2015).

Krill Yağının İçeriği

Krill yağı ve balık yağı çoklu doymamış omega-3 yağ asitlerinden DHA ve EPA miktarı bakımından zengindir. Balık yağındaki EPA ve DHA trigliserid formunda bulunurken, krill yağındaki EPA ve DHA fosfolipid yapısındadır (Resim-2). Krill yağı ile balık yağının DHA içeriği birbirine yakındır, EPA oranı krill yağında daha fazladır. Krill yağı %40 oranında fosfolipit olan fosfotidilkolin, %30 EPA ve DHA, astaksantin, A vitamini, E vitamini ve diğer yağ asitlerini içerir (Maki vd, 2009). Krill yağında EPA ve DHA’nın dışında; miristik asit, palmitik asit, palmitoleik asit, oktadekanoik asit, elaidik asit, linoleik asit, alfa linoleik asit (ALA), dokosapentaenoik asit (DPA) gibi yağ asitleri de bulunur (Codex Alimentarius Commission, 2017).

Krill yağının olumlu etki gösterme nedeni içeriğindeki EPA ve DHA’dır. Birçok çalışma, omega-3 yağ asitlerinin alımının artmasının anti-aritmik, anti-trombotik, anti-inflamatuvar ve anti-aterosklerotik etkileri artırdığını göstermiştir (Casula vd., 2013).

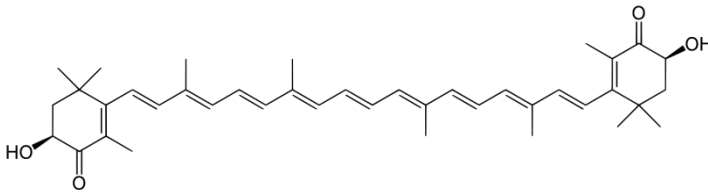


Şekil 2 (A) DHA içeren fosfatidilkolin, (B) EPA içeren fosfatidilkolin

Fosfatidilkolin ayrıca homosistein seviyelerini iyileştirme, karaciğer hastalığını iyileştirme ve solunum sıkıntısını azaltma etkilerine sahiptir (Buchman vd., 1993; Lieber vd., 1994).

Krill yağında bulunan astaksantin, hem lipofilik hem de hidrofilik özellikleri olan, konjuge çift bağ, keton grupları ve hidroksil grubu içeren karotinoid yapıda bir bileşendir. Astaksantin, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptetik etki gösterebilir. Astaksantin, metal iyonlarından kaynaklanan oksidatif stresi önlemede metal iyonlarıyla şelat oluşturur. Tekli oksijen seviyelerine karşı koruyucu özelliktedir (Wu vd., 2015).

Astaksantin insanlarda çok sayıda olumlu etkisi vardır. Bunlar arasında membranlardaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu engellemek, UV radyasyonunun cilt üzerindeki zararlı etkilerini azaltmak, aşırı iltihabi reaksiyonları bastırmak, kanser gelişimini kontrol altına almak, mide ülseri oluşumunu engellemek ve iyileştirmek, yaşlanma sürecini ve yaşa bağlı hastalıkları yavaşlatmak, karaciğer, kalp, gözler, eklemler ve prostat sağlığını korumak sayılabilir (Guerin vd., 2003; Barros vd., 2011).



Şekil 3 Astaksantin kimyasal yapısı

Krill Yağının Gıdalarda ve Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı

Krill yağı gıdaları besleyici özelliği açısından zenginleştirildiği gibi, takviye edici gıdalarda da kullanılmaktadır. Gıdalarda peynirlerde, alkolsüz içeceklerde, kahvaltılık gevreklerde, süt ürünlerinde ve dondurulmuş sütlü tatlılarda kullanımı bulunmaktadır. (FDA, 2008)

Takviye edici gıdalarda kullanılan krill yağı kapsül, yumuşak jel, tablet gibi formlarda olabilir. Krill yağı yemeklerle birlikte tüketilmesi tavsiye edilmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri içeriğinden dolayı nem ve ısıdan uzak tutulmalı ve dondurulmamalıdır. Kapsül halindeyse bütün olarak yutulması gerekir. (WebMD, 2024)

Avrupa Birliği Gıda Otoritesi (EFSA)'ne yapılan krill yağı sağlık beyanı başvurusunda “hassas eklemelerin rahatlığını iyileştirmeye yardımcı olur” ifadesi için, krill yağı tüketiminin eklem rahatlığının korunması arasında bir neden-sonuç ilişkisi kurulmamış ve sağlık beyanı uygun bulunmamıştır. Takviye edici gıdalarda göz sağlığı için de krill yağı kullanılmaktadır (EFSA, 2012).

Krill yağında da balık yağındaki gibi EPA/DHA içeriği olup EFSA ‘da “normal kalp fonksiyon”, beyin gelişimi/bilişsel işlev, beyin, göz ve sinir gelişimi ve işlevi, insan nörogelişiminin desteklenmesi, normal beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi, normal görmenin sürdürülmesi, sağlık beyanı olarak kullanılması uygun bulunmuştur. (EFSA, 2011).

Kanada krill yağının kullanımı için gıdalar ve takviye edici gıdalarda kullanımında monograf düzenleyerek yayınlamıştır. Bu monografa; *Euphasia pacifica* ve *Euphausia superbadan* elde edilen krill yağı 18 yaş ve üzeri için kullanımı belirtilmiştir. (Canada Health, 2018)

Krill Yağının Elde Edilme Teknikleri

Krill yağı farklı tekniklerle elde edilir. Bu tekniklerde hem kurutulmuş krill hem de taze krill kullanılabilir. Taze krillden yağ çıkarılırken, krill yakalanır ya kalanmaz gemide işlenmeye başlar. Krillden krill yağını çözücülü çıkarma ya da çözücüsüz çıkarma (mekanik presleme), enzim destekli ön işlemle çıkarma, süper/alt kritik sıvı çıkarma gibi tekniklerle elde edilir (Shahidi ve Abad, 2024).

Çözücülü çıkarmada genellikle çözücü olarak etanol ve aseton kullanılır. Çözücüsüz ekstraksiyonda krill yağının çıkarmak için mekanik presleme kullanılır ve bu preslemede kalan krill yağının çözücü ekstraksiyonu yoluyla geri kazanmadan önce yağın çoğunu çıkarmak için kullanılır. Enzim destekli ön işlemle çıkarmada, proteazlar gibi belirli enzimler kullanılır. Krill önce sıvılaştırılır 4-24 saat ara-

sında enzimatik işleme tabi tutularak elde edilir. Bu yöntemle krillden yüksek kaliteli proteini, krill peptitleri ve yağ çıkarılır. Süperkritik çözücü yönteminde süperkritik karbondioksit (SC-CO₂) güvenliği ve toksik olmaması, orta düzeyde kritik özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. Bu yöntemde fosfolipidleri çıkarmada uygun olmayabilir (Shahidi ve Abad, 2024).

Krill Yağının Yan Etkileri

Krill yağının 6 aya kadar kullanımında herhangi bir yan etki bildirimi bulunmamaktadır. Yan etkileri mide rahatsızlığı, mide ekşimesi, mide bulantısı, iştah kaybı, balık yağında olduğu gibi balık ağza galen hoş olmayan geçirme, ishal, şişkinlik gibi rahatsızlıklar sayılabilir. Deniz ürünlerine alerjisi olanlarda “krill yağı kullanmaktan kaçının”, “ deniz ürünlerine alerjiniz varsa dikkatli kullanın” gibi etiket uyarısı yapılmalıdır. Hamilelik ve emzirme döneminde yeterli ve güvenilir bilgi olmadığından sağlık uzmanına danışılması gerekir (WebMD, 2024).

Krill yağı kan pıhtılaşmasını yavaşlatabilir ve kanama bozukluğu olan bireylerde kanama riskini artırabilir. Krill yağının kan pıhtılaşmasını yavaşlatan ilaçlarla birlikte (antikoagulan ve antiplatelet ilaçlar) almak morarma ve kanama riskini arttırabilir. Krill yağı kan pıhtılaşmasını yavaşlatabileceğinden planlanmış bir ameliyattan en az iki hafta önce krill yağının kullanmayı bırakmak gerekir (WebMD, 2024).

Kaynaklar

- Barros, M. P., Poppe, S. C., & Souza-Junior, T. P. (2011). Putative benefits of microalgal astaxanthin on exercise and human health. *Braz J Pharmacognos*, 21, 283–289.
- Buchman, A. L., Dubin, M., Jenden, D., Moukarzel, A., Roch, M. H., Rice, K., Gornbein, J., Ament, M. E., & Eckhert, C. D. (1992). Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. *Gastroenterology*, 102, 1363-1370.
- Canada Health (2018, Sep 25). *Natural health product. Krill Oil*.
https://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/ndp/nhpdb/images/mono_krill-oil_english.pdf.
- Casula, M., Soranna, D., Catapano, A. L., & Corrao, G. (2013). Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A metaanalysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl*, 14, 243-251.
- Codex Alimentarius Commission (2017, Oct 2). *Standard For Fish Oils CXS 329-2017*
https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B329-2017%252FCXS_329e.pdf.
- EFSA (2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA) and brain, eye and nerve development (ID 501, 513, 540), maintenance of normal brain function (ID 497, 501, 510, 513, 519, 521, 534, 540, 688, 1323, 1360, 4294), maintenance of normal vision (ID 508, 510, 513, 519, 529, 540, 688, 2905, 4294), maintenance of normal cardiac function (ID 510, 688, 1360), “maternal health; pregnancy and nursing” (ID 514), “to fulfil increased omega-3 fatty acids need during pregnancy” (ID 539), “skin and digestive tract epithelial cells maintenance” (ID 525), enhancement of mood (ID 536), “membranes cell structure” (ID 4295), “anti-inflammatory action” (ID 4688) and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 4719) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 9(4), 2078.
- EFSA (2012) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to krill oil and maintenance of joint comfort pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 10(12), 3003.
- FDA (2008, Feb 4) *GRN No. 242 Krill oil*
https://hfpappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=242_
- Guerin, M., Huntley, M. E., & Olaizola, M. (2003). Haematococcus astaxanthin: Applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol*, 21, 210–216.

- Kwantes, J. M., & Grundmann, O. A. (2014). Brief review of krill oil history, research, and the commercial market. *J Dietary Suppl*, 2(1), 23-35.
- Lieber, C. S., Robins, S. J., Li, J., DeCarli, L. M., Mak, K. M., Fasulo, J. M., & Leo, M. A. (1994). Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*, 106, 152-159.
- Maki, K. C., Reeves, M. S., Farmer, M., Griinari, M., Berge, K., Vik, H., Hubacher, R., & Rains, T. M. (2009). Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutr Res*, 29(9), 609-15.
- Shahidi, F. & Abad, A. (2024). Why is Antarctic krill (*Euphasia superba*) oil on the spotlight? A review. *Food Production, Processing and Nutrition*, 6, 88.
- Tel Adıgüzel, K., Işgın, K., & Pekcan, G. (2015). Krill Yağı Desteği ve Yeni Bilimsel Kanıtlar Krill Oil Supplementation and New Scientific Evidences. *Bes Diy Derg*, 43(3), 258-263.
- WebMD (2024, Nov 15) *Krill Oil- Uses, Side Effects, and More*
<https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1172/krill-oil>.
- Wu, H., Niu, H., Shao, A., Wu, C., Dixon, B. J., Zhang, J., Yang, S., & Wang Y. (2015). Astaxanthin as a Potential Neuroprotective Agent for Neurological Diseases. *Marine Drugs*, 13(9), 5750-66.



BÖLÜM 16

Alfa Lipoik Asit Takviyelerinin İnsan Sağlığına Etkisi

Semih Yaşar¹

¹ Doç. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Özalp MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikerliği Bölümü,
ORCID: 0000-0003-2754-6030

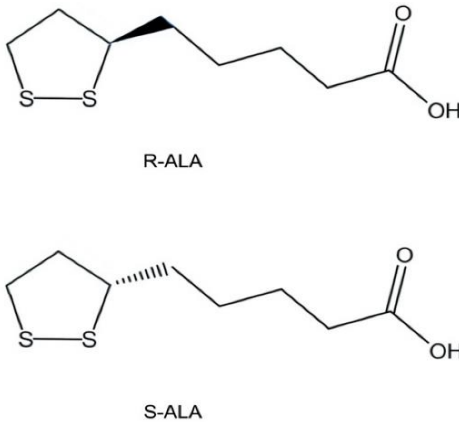
Giriş

Tiyotik asit olarak da bilinen Alfa-lipoik asit (ALA) (1,2 ditiyolan-3-pentanoik asit), mitokondride oktaoik asitten enzimatik reaksiyonla sentezlenen bir ditiol bileşigidir (Şekil 1). Kimyasal formülü $C_8H_{14}O_2S_2$ olan ve yapısındaki ditiyolan halkası ile alfa lipoik asitin kimyasal reaktifliğini belirler. Ditiyolan halkasında kiral bir merkeze sahip olup, sekiz karbonlu yağ asitidir (Reed vd., 1951).



Şekil 1 Alfa Lipoik Asidin Kimyasal Formülü (DROXID, 2024)

Bu yapısından dolayı iki enantiyomeri bulunur, R-(+) ve S-(-) enantiyomerlerinden doğal olarak oluşan R-(+) enantiyomeridir ve oktaoik asit ve sisteinden sentezlenebilir (Bilska & Wlodek, 2005). S-(-) formu ise endüstriyel üretim sırasında oluşan sentetik formudur (Şekil 2) (Ikuta vd., 2016). ALA'nın oksitlenmiş lipoik asit ve indirgenmiş dihidrolipoik asit (DHLA) formu bulunur. ALA'nın yapısında 6. ve 8. Pozisyonda bulunan S atomları halka yapmış durumdadır. DHLA'nın papısında ise bu şekilde bir halka yapısı görülmemektedir. Buradaki kükürt atomları sülfhidril yapısındadır (Othman vd., 2012).



Şekil 2 ALA'nın R-(+) ve S-(-) enantiyomerleri (Superti & Russo (2024).

Her ikisi de serbest oksijen radikalini temizleme yeteneğinden dolayı antioksidan özelliği bulunur. DHLA, ALA'ya nazaran antioksidan olarak daha etkilidir

ve hidroksil radikalleri ve süperoksit, hidroperoksil gibi reaktif oksijen türlerini direkt olarak temizleme işleminde etkilidir. ALA yapısında bulunan kükürt atomları ve karboksil grubundan dolayı metalleri şelatlama özelliğine de sahiptir. Çeşitli ağır metalleri bu yolla yok etmektedir. DHLA kobalt(+), nikel (+2), kadmiyum (+2), bakır (+2) çinko (+2) kurşun (+2), civa (+2) gibi ağır metalleri şelatlar, oksitlenmiş lipoik asit ise mangan(+2), bakır (+2), kurşun (+2) bağlar. DHLA, Demir (+3)'ü şelatlar, okside lipoik asit şelatlayamaz (Navarri-Izzo vd, 2002; Nguyen vd., 2024).

ALA suda ve yağda çözünabilir özelliğe sahip olduğu için hücre içerisinde ve dışarısında antioksidan özelliklere sahiptir. Ayrıca sebze ve et gibi besin kaynaklarından da elde edilir. Besin formu R-ALA'dır ve proteinlere bağlı olarak bulunur. Diyetteki R-ALA, plazma seviyelerinde tespit edilebilir bir artışa neden olmaz ve kofaktör olarak kullanılamaz. Antioksidan etki için gıda alımı özellikle önemlidir (Shay vd., 2009).

ALA, insan ve hayvan vücudunda sentezlenebilen ve enerji üretiminde rol oynayan çeşitli mitokondriyal çoklu enzim yapılarında kofaktör olarak görev yapan, doğal olarak oluşan bir bileşiktir (Gurer vd., 1999). ALA organizma da mitokondri içerisinde doymuş bir yağ asidi olan oktanoik asitten (kaprilik asit) ve sistein amino asitinden sentezlendiği gibi, gıdalarla ve takviye edici gıdalarla beraber serbest oksitlenmiş ve indirgenmiş formda, proteinlere hidrojen ve kovalent bağla (lipoil-lizin) bağlanmış halde bulunur. ALA ıspanak, brokoli, domates gibi bitkilerde ayrıca karaciğer, böbrek ve kalp gibi hayvansal dokularda bulunmaktadır ALA'nın sodyum tuzları (Na-ALA) da takviyelerde kullanılmaktadır (Karaca, 2008).

Alfa lipoik asitin takviye edici gıdalarda kullanımı:

Alfa lipoik asit takviye edici gıdalarda özellikle antioksidan özelliği ve glikoz metabolizması için kullanılmaktadır. ALA'nın sağlık üzerine etkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmaktadır. ALA için kullanılan R- ve S- alfa lipoik asit enantiyomerlerinin rasemik karışımları ve R-alfa lipoik asit kapsül, tablet, toz ve damla formları kullanılmaktadır (Australian Institute of Sport). Yapılan çalışmalarda takviye edici gıda olarak alınan ALA'nın %30-40 oranında emildiği görülmektedir. ALA takviyelerinin aç karnına, yemekten en az 30 dakika önce alınması önerilmektedir (WebMD, 2024).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), alfa lipoik asitin diyabetli kişilerin kol ve bacaklarında oluşan yanma, ağrı, uyuşma gibi semptomları 600-1800 mg/gün tüketildiğinde iyileştirebileceğini, hiperlipidemisi olan kişilerde 4 yıla kadar alfa lipoik asit kullanımının kötü kolesterol olarak ta bilinen

düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve toplam kolesterolü düşürebileceği, aşırı kilolu kişilerde kullanımında ise vücut ağırlığının azaltabileceği muhtemelen etkili olduğu değerlendirilmektedir. Alkol tüketen kişilerde oluşabilecek alkol kaynaklı karaciğer hastalığı, tip-2 diyabet tedavisini desteklemede, diyabetik retinopati, HIV’li kişilerin düşünme sorunlarında, kanda trigliserid seviyelerini düşürmede yapılan çalışmaların yetersiz olduğunu belirterek “muhtemelen etkisiz” olduğu ifade edilmiştir (MedlinePlus, 2024).

Alfa Lipoik asit için Avrupa Birliği Gıda Otoritesi (EFSA) “Antioksidan görevi görür/Oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olur/Serbest radikallerin etkisini azaltmaya yardımcı olur/Hücre içi antioksidanları (örn. glutatyon) geri kazandırmaya yardımcı olur (200-600 mg/gün)”, “ALA, lipitleri oksidatif hasardan koruyabilir/kan kolesterol düzeyinin normal kalmasına yardımcı olabilir/yağ yakımında olumlu etkilere sahiptir (150-450 mg/gün)”, “Yağ asitlerinin beta-oksidasyonunun artması (150-450 mg/gün)”, “Glikoz metabolizmasına katkıda bulunur/Sağlıklı kan şekeri düzeylerinin korunmasına katkıda bulunur (100-200, 150-450 mg/gün)”, “Organizmadaki genlerin sağlıklı metabolizmasını destekler (150-450 mg/gün)” gibi yapılan sağlık beyanlarını değerlendirilmiş ve neden-sonuç ilişkisi kurulmadığı için olumlu bulunmamıştır (EFSA, 2010).

Kanada Sağlık Otoritesinde ALA, bazı sağlık ürünlerinde tıbbi bir bileşen olup, sağlığın korunması ve/veya glikozun sağlıklı bir şekilde parçalanmasına yardımcı olmak için antioksidan olarak kullanıldığını belirtmiştir (Health Canada, 2016).

Yapılan bazı çalışmalarda gıda takviyesi olarak lipoik asitin kullanılmasının obezite ve diyabette faydalı etkileri olabilecek potansiyele sahip olduğu ve kanser gibi farklı hastalıklar içinde faydalı olabileceği yönünde öneriler bulunmaktadır (Abdali vd., 2015).

ALA Kullanımındaki Riskler ve yan etkiler:

Gıdalarda ve takviye edici gıdalarda kullanılan ALA, belirli polimorfizmleri olan kişilerde IAS (insulin autoimmune syndrome) geliştirme riskini arttırması muhtemelen olduğu sonucuna varılsa da, ALA'nın bu riski artırabileceği olası mekanizma henüz tam olarak açıklanmadığı belirtilmiştir. EFSA gıdalarda doğal olarak bulunan ALA alımını IAS ile ilişkilendiren herhangi bir bilimsel literatür tespit edememiş ve IAS'nin ortaya çıkmasının beklenmediği bir ALA dozunun bireyler arasında değişme olasılığının yüksek olduğu ve bu nedenle mevcut verilere dayanarak belirlenemeyeceği sonucuna varmıştır (EFSA, 2021).

FDA'da 14 aydan 16 yaşına kadar olan çocuklarda tek dozda 2400 mg/gün kullanıldığında kusma, nöbetler ve bilinç kaybı olduğu bildirilmiştir (MedlinePlus, 2024).

Kanada Sağlık Otoritesi tarafından 18 yaş ve üzeri için değerlendirmiş ve ALA'nın düşük kan şekeri (hipoglisemik atakları) üzerine risk değerlendirilmesi yapılarak IAS ve düşük kan şekeriyle sonuçlanabileceğini belirtilmiştir. Tüketicileri ürünü kullanmayı bırakmaları ve terleme, solgunluk, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi ve/veya kafa karışıklığı gibi düşük kan şekeri belirtileri yaşarlarsa bir sağlık uzmanına danışmaları konusunda bilgilendirmek amacıyla alfa lipoik asit için etiketleme standardında güncellemeler yapmayı düşünmektedir (Health Canada, 2016).

Takviye edici gıdalarda ALA günlük alım miktarı

ALA için yapılan günlük maksimum alım miktarı farklı olsa da EFSA raporları incelendiğinde günde 150 mg/gün'den başladığı görülmektedir. FDA tarafından yapılan değerlendirmede, ALA tüketiminin çoğu yetişkinde 4 yıla kadar muhtemelen güvenli olarak kabul edilmektedir. Hamilelerde 4 haftaya kadar 600 mg/gün güvenli kabul edilmiş, emziren annelerde güvenli olup olmadığı hususunda güvenlik değerlendirmesi yapılmamıştır. 10-17 yaş kullanıcı grubunda 3 ay süreyle 600 mg/gün güvenli olarak kabul edilmiştir (MedlinePlus, 2024). Diyabetik sinir ağrıları için 600-1800 mg/gün kullanıldığı görülmüştür. 200-2400 mg/gün aralığı güvenli olarak kabul edilmektedir ve bu dozun üstünde kullanımının hiçbir faydası olmadığı bildirilmiştir (WebMD, 2024).

Kaynaklar:

- Abdali, D., Samson, S. E., & Grover, A. K. (2015). How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes. *Med Princ Pract*, 24, 201–15
- Bilska, A. & Wlodek, L. (2005). Lipoic acid - the drug of the future? *Pharmacological Reports*, 57(5), 570-577.
- DROXID (2024, Sep 25). Alfa Lipoik Asit Nedir?
<https://www.droxid.com.tr/blog/icerik/alfa-lipoik-asit-nedir>
- EFSA (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to alpha lipoic acid and protection of body lipids from oxidative damage (ID 1434, 3134), maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 3134), increased beta-oxidation of fatty acids (ID 3134), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1435, 3162), and “regeneration of genes, regeneration of gene transcription and the influence to activity NF kappa B” (ID 3133) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 8(2), 1474.
- EFSA (2021). Scientific opinion on the relationship between intake of alpha-lipoic acid (thioctic acid) and the risk of insulin autoimmune syndrome. *EFSA Journal*, 19(6), e06577.
- Gurer, H., Ozgunes, H., Oztezcen, S. & Ercal, N., (1999). Antioxidant Role of α -lipoic acid in Lead Toxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 27, 75-81.
- Health Canada (2016, Jun 30) Summary Safety Review - Alpha Lipoic Acid - Assessing the Potential Risk of Low Blood Sugar (Hypoglycemic Episodes)
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-alpha-lipoic-acid-assessing-potential-risk-low-blood-sugar-hypoglycemic.html>
- Ikuta, N., Okamoto, H., Furune, T., Uekaji, Y., Terao, K., Uchida, R., Iwamoto, K., Miyajima, A., Hirota, T. & Sakamoto, N. (2016). Bioavailability of an R- α -lipoic acid/ γ -cyclodextrin complex in healthy volunteers. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6), 949.
- Karaca, E. G. (2008). Lipoik asit: Evrensel antioksidan. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 8(1), 231-245
- MedlinePlus (2024, Nov 18) Alpha-Lipoic Acid
<https://medlineplus.gov/druginfo/natural/767.html>
- Navarri-Izzo, F., Quartacci, M. F., & Sgherri, C (2002). Lipoic acid: A unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol. Biochem.*, 40, 463–470
- Nguyen, H., Pellegrini, M. V., & Gupta, V. (2024). *Alpha-lipoic acid*. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

- Othman, A. I., El-Missiry, M. A., Koriem, K. M., & El-Sayed, A. A. (2012). Alfa-lipoic acid protects testosterone secretion pathway and sperm quality against 4-tert-octylphenol induced reproductive toxicity. *Ecotoxicol Environ Saf*, 81, 76-83.
- Reed, L.J., Debusk, B.G., Gunsalus, I. C., & Hornberger Jr, C. S. (1951). Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*, 114(2952), 93–94.
- Shay, K. P., Moreau, R. F., Smith, E. J., Smith, A. R., & Hagen, T. M. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790(10), 1149-60.
- Superti, F., & Russo, R. (2024). Alpha-Lipoic Acid: Biological Benefit Mechanisms and Healths. *Antioxidants*, 13(10), 1228
- WebMD (2024, Jun 27) Alpha-Lipoic Acid (ALA)
<https://www.webmd.com/diet/alpha-lipoic-acid-ala>



BÖLÜM 17

Çocuk ve Ergenlerde Major Depresif Bozukluk

Cavithan Gümüş¹

¹ Uz. Dr., Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID: 0000-0002-9548-9616

Giriş

Major depresif bozukluk (MDB) dünya genelinde hem sağlık hem de ekonomik yükün önde gelen nedenlerinden birisidir (1). Erişkinlerde önemli bir sağlık problemi olduğu kadar çocuk ve ergenlerde de önemli hastalık yükü oluşturmaktadır. Yapılan bir meta-analiz araştırmasında 13-18 yaş grubundaki ergenlerin %5,6'sının hayatlarının bir döneminde major depresif atak geçirdikleri ifade edilmiştir (2). Türkiye'de çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada depresif bozukluk sıklığı %4,2 oranında bulunmuştur (3). MDB'de henüz işlevi net olarak kanıtlanmamış etkenlerin; risk faktörlerini, etiyopatogenezi ve bozukluğun kalıcılığını etkileyebileceği öne sürülmektedir (4, 5).

Major depresif bozukluk; kişinin yaşama isteğinin azaldığı, kendisini derin bir keder içinde hissettiği, gelecekle ilgili karamsar düşüncelerinin, geçmişe dönük yoğun pişmanlık ve suçluluk duygularının bulunduğu, özkıyım düşüncelerinin ve bu düşüncelerden dolayı ölümün görülebildiği, uyku, cinsel istek ve iştahta bozulmaların olabileceği ciddi bir rahatsızlıktır (6). Ergenlik döneminde pubertenin de başlaması ile beraber önemli fiziksel ve bilişsel değişiklikler gerçekleşmekte, akran ve aile ilişkileri yeniden şekillenmekte olup, gelişimde yaşanabilen aksaklıklar önemli problemlere sebep olabilmektedir (7). Bu sebeplerle ergenlik döneminde depresif bozukluk sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir.

Depresyonun sözcük kökeni “depress” olup, Latince’de “depressus”tan geldiği bilinmektedir. Bu kavramı ilk defa eski Yunan’da Hipokrat tanımlamıştır. Hipokrat, bedende insanın duygu ve davranışlarıyla alakalı olarak dört madde bulunduğunu; bunların sarı safra, kan, kara safra ve lenf olduğunu ifade etmiştir. Lenf sıvısı ile kara safranın melankoli, mani ve paranoya ile yakından ilişkili olduğunu belirtmiştir (8). Hipokrat’ın “eğer üzüntü uzun zaman devam ederse artık melankolidir” sözü, o dönemde depresyonun bir rahatsızlık olarak kabul edildiğini düşündürmektedir (9, 10).

On dokuzuncu yüzyılda (yy) Alman psikiyatri dünyası modern anlamda ruhsal hastalıkları kendi içinde bölümlendirmeye çalışmış ve 1882 senesinde Kahlbaum melankoli ile maninin benzer hastalık sürecinin ayrı dönemlerini oluşturduğunu ifade etmiştir. Bu sürecin hafif geçirilen şekli ise ‘siklotimi’ olarak adlandırılmıştır (8, 9).

Kraepelin, depresyonun bireyde genellikle doğumdan beri var olan biyolojik bir zeminle ilişkili olduğunu ileri sürmüş ve manik depresif semptomların aynı hastalığın iki zıt görünümü olduğunun üstünde durmuştur. Endojen-eksojen, unipolar-bipolar tanımları ve duygudurum bozukluklarında psikolojik etkenlerin

rolü konuları 20. yy boyunca da önemli ölçüde tartışılmıştır. Adolf Meyer bu yıllarda psikobiyoloji kavramını ortaya atarak, depresyon veya diğer ruhsal bozuklukların oluşumunda hem biyolojik hem de psikolojik faktörlerin katkısının bulunabileceğini öne sürmüş ve çeşitli yapısal, biyolojik etkenlerin döllemeden itibaren türlü yaşam olayları ile etkileşimde bulunarak depresyonu meydana getirdiğini ifade etmiştir (11).

Günümüzde kullanılan sınıflandırma sistemleri klinik görünüm, belirtilerin seyri ve sayısı, tedavi etkinliği göz önüne alınarak oluşturulmuş sistemlerdir (8, 10). Psikiyatrik bozukluklar için şu an en yaygın kullanılan sınıflama sistemleri “Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)” ve “Uluslararası Hastalık Sınıflaması (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)”dır.

Depresif bozukluğun DSM’deki tarihsel akışı aşağıdaki gibidir:

- DSM-I ve DSM-II, büyük ölçüde o dönemin baskın olan psikanalitik teorilerinin etkisi altında kalmıştır (12). Çocukluk ve ergenlik dönemi depresyonuna özel bir vurgu yapılmamıştır. Hatta bazı psikanalitik araştırmacılar, çocuklarda süperegö gelişiminin ve içe alımının henüz tamamlanmamış olmasından dolayı, bu yaşlarda depresyon görülmeceğini öne sürmüşlerdir (13).
- DSM-III ile birlikte tanı kriterleri içerisine, depresif ruh halinin çocuk ve ergen yaş döneminde kendisini üzgün bir yüz ifadesi ile gösterebileceği şeklinde yaşa özgü bir not eklenmiştir (14). Bu sayede verbalizasyon kapasiteleri erişkinlere göre kısıtlı olabilen bu yaş grubunda, depresif semptomatolojiyi daha kolay belirlemek hedeflenmiştir (13).
- 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR’de depresif bozukluklar, duygudurum bozuklukları başlığı altında sınıflandırılmış; MDB, distimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk olmak üzere 3’e ayrılmıştır (15).
- 2013 yılında yayımlanmış son DSM olan DSM-5’te ise depresyon bozuklukları ayrı bir başlık olarak ele alınmış; MDB, depresyon bozuklukları başlığı altında sınıflandırılmıştır (16).
- DSM-5’e göre depresyon bozuklukları (17);
- Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu
- Major depresif bozukluk

- Süregiden depresyon bozukluğu (Distimi)
- Premenstrüel disfori bozukluğu
- Maddenin/ilacın yol açtığı depresyon bozukluğu
- Başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu
- Tanımlanmış diğer bir depresyon bozukluğu
- Tanımlanmamış depresyon bozukluğu

Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu: Sıklıkla 10 yaşından evvel ortaya çıkan, en az bir yıl süre ile ortalama haftada üç ya da daha çok kez görülen, sözel ya da davranışsal olarak kendini gösterebilen, içinde bulunulan durumla orantılı olmayan, ağır ve tekrarlayıcı öfke patlamalarıyla giden ruhsal bir bozukluktur.

Süregiden depresyon bozukluğu (Distimi): Çökkün duygudurumun en az iki yıllık süreyle çoğu gün, günün büyük bölümünü kapsayacak biçimde olmasıdır. Bu dönem; iştahsızlık veya aşırı yeme davranışı, içsel enerji azlığı, uykusuzluk veya aşırı uyuma hali, konsantre olamama veya karar vermede güçlük, özgüven eksikliği ve umutsuzluk duyguları ile kendini gösterebilmekte olup; tanı için bu bulgulardan en az iki tanesinin var olması gerekmektedir.

Premenstrüel disfori bozukluğu: Bu süreç çökkün duygudurum, anksiyete, ilgi kaybı ve emosyonel labilite gibi belirtiler ile ortaya çıkabilmektedir. Semptomlar luteal fazın son bölümünde başlamış olup menstrüel dönemden birkaç gün sonra azalmaya başlar.

Maddenin/ilacın yol açtığı depresyon bozukluğu: Herhangi bir madde/ilacın etkisi ile meydana gelen, belirgin ve inatçı bir şekilde devam eden çökkün duygudurumun klinik görünümüne egemen olduğu depresyon bozukluğudur.

Başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu: Başka bir sağlık durumunun patofizyolojik bir sonucu olarak ortaya çıkan, belirgin ve sürekli çökkün duygudurum dönemi ya da anhedoni ile karakterizedir.

Tanımlanmış diğer bir depresyon bozukluğu: Klinik bakımdan önemli derecede bir sıkıntıya veya toplumsal işle alakalı durumlarda veya önemli öteki işlevsellik alanlarında fonksiyonellikte azalmaya sebebiyet veren, depresyon bozukluğunun belirti özelliklerinin baskın olduğu, fakat bu tür durumların depresyon bozuklukları tanı kümesindeki herhangi birinin tanı kriterlerini tam olarak

sağlamadığı hallerde bu tanı kullanılmaktadır. Bu kategori, depresyon bozukluklarından herhangi spesifik biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel sebebi klinisyenler tarafından tartışılmak istendiğinde kullanılır.

Tanımlanmamış depresyon bozukluğu: Klinik bakımdan önemli derecede bir sıkıntıya veya toplumsal, çalışılan iş ile alakalı alanlarda veya diğer önemli işlevsellik alanlarında fonksiyonellikte azalmaya sebebiyet veren, depresyon bozukluğunun belirti özelliklerinin baskın olduğu, fakat bu özelliklerin depresyon bozuklukları tanı kümesindeki herhangi birinin tanı kriterlerini tam olarak sağlamadığı hallerde bu tanı kullanılmaktadır. Bu kategori, depresyon bozukluklarından herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel sebebi klinisyenler tarafından belirlenmek istenmediğinde ve daha özgül bir tanı koymak için yeterli bilginin bulunmadığı hallerde (örn. acil servis koşullarında) kullanılır.

DSM-5'e Göre Major Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri (17)

A. İki haftalık bir dönem esnasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile beraber aşağıdaki belirtilerden beşinin ya da daha fazlasının bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da artık zevk alamama (anhedoni) olması gerekmektedir:

1. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu devam eden depresif duygudurum (çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir)

2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu devam eden, tüm etkinliklere karşı (ya da çoğuna) ilgide belirgin bir şekilde azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk almama

3. Kilo alımı ya da kilo kaybı (çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır)

4. Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) bulunması

5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun bulunması

6. Hemen her gün, yorgunluk/bitkinlik ya da enerji azalmasının bulunması

7. Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının bulunması

8. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinin azalması ya da kararsızlığın bulunması

9. Yineleyen ölüm düşünceleri, yineleyen kendini öldürme düşünceleri ve özkıyıma yönelik tasarıların bulunması

B. Bu belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal/mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya sebebiyet vermelidir.

C. Bu dönem, madde kullanımı veya genel tıbbi durumun fizyolojik etkileri ile açıklanmamalıdır.

D. Bu dönemin ortaya çıkışı, şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanmamalıdır.

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiş olmalıdır.

Diğer bir sınıflandırma sistemi olan ICD 10'a göre depresyon sınıflandırması ise aşağıdaki gibi yapılmaktadır (18).

- Hafif depresif nöbet
- Orta şiddetli depresif nöbet
- Ağır depresif nöbet, psikotik belirtisiz
- Ağır depresif nöbet, psikotik belirtili
- Diğer depresif nöbetler
- Depresif nöbet, tanımlanmamış

Depresyon, 264 milyondan fazla insanın etkilendiği dünya çapında yaygın olan bir hastalıktır (19). Major depresif bozukluk için çeşitli prevalans oranları bildirilmekle birlikte çoğunlukla MDB prevalansı okul öncesi dönemde %1, okul çağında %2, ergenlerde ise %5 olarak bildirilmiştir (20). Yaşam boyu prevalans ise nokta prevalanstan daha yüksektir. Yapılan bir çalışma sonucunda, 16 yaşına kadar kızların %11,7'sinin, erkeklerin ise %7,3'ünün yaşamlarının bir döneminde depresif bir bozukluğa sahip olacağının tahmin edildiği ifade edilmiştir (21). İran'da toplam 30546 olguyla yapılmış oldukça yakın tarihli bir çalışmada, depresif bozukluk prevalansı, 6-9 yaş grubunda %0,7; 10-14 yaş grubunda %1,7; 15-18 yaş grubunda ise %3,6 olarak saptanmıştır. Çalışma sonucunda, yüksek yaş, kız cinsiyet ve babanın işsizlik durumunun depresif bozukluk için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (22).

Ülkemizde çocuk ve ergen popülasyonunda depresif bozuklukların prevalansının değerlendirildiği çalışmalardan birinde MDB oranı %1,55 olarak bildirilmiştir (3). Bir diğer çalışmada ise İzmir'de yaşayan 6-14 yaş aralığındaki çocuklarda MDB prevalansı bozulma kriteri göz önüne alındığında %1,4, bozulma kriteri dikkate alınmadığında ise %2,6 olarak saptanmıştır (23). Ülkemizde çok merkezli olarak yapılan daha yakın tarihli bir diğer çalışmada ise, 7-10 yaş arası çocuklarda ülke genelinde depresif bozukluklar arasında en sık olarak MDB'nin

görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmada MDB prevalansı bozulma kriteri göz önüne alındığında %1,1, bu kriter dikkate alınmadığında ise %1,7 olarak bulunmuştur (24).

Cinsiyet dağılımına bakıldığında, prepubertal dönemde kız ve erkek cinsiyette benzer depresyon oranları belirtilirken; erken ergenlik dönemi ile birlikte kız cinsiyette artış başladığı görülmektedir (25). Ergenlikle birlikte kız cinsiyette meydana gelen bu farklılığın, östradiol ve testosteron seviyeleri gibi hormonal faktörlerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (26). Ayrıca bazı çalışmalarda kız ergenlerde görülen depresif semptomatolojinin erkek ergenlerde görülene göre daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (25).

Major depresif bozukluğun etiolojisinde genel olarak biyolojik, psikolojik ve psikososyal faktörler yer almaktadır.

Ailesel ve genetik faktörlerin depresif bozuklukların gelişimindeki rolünü araştıran çalışmalar, bu etkenlerin bozukluğun etiolojisinde önemli bir unsur olduğu sonucuna ulaşmıştır. MDB olan bireylerin birinci dereceden akrabalarında bu bozukluğun görülme riskinin yüksekliği belirgin bir şekilde göze çarpmaktadır. Ergenlerde depresyonun güçlü yordayıcılarından birisi de, ebeveynlerinde MDB öyküsü bulunmasıdır (27). Yapılan davranışsal genetik çalışmalarda depresyonun orta düzeyde kalıtsal özellik gösterdiği bulunmuştur (28, 29). Ebeveynlerin yapmış olduğu depresif belirti değerlendirmesi incelendiğinde, genetik aktarımın %30-80 arasında olduğu; ergenlerin kendi depresif bulgularını değerlendirdiği durumlarda ise bu oranın %15-80 arasında değiştiği gösterilmiştir (30).

İkiz çalışmaları da, adolesan dönemde başlayan (>11 yaş) ve erişkinlik süresince süregelen depresif bulguların genetik özelliği olduğunu destekler niteliktedir (30). Monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere göre depresyon riskinin belirgin şekilde arttığı; ikizleri farklı ailelerin büyütmesinin bu oranı çok fazla değiştirmedeği tespit edilmiştir (31). Bu durum depresyonda genetik etkenlerin önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun dışında depresif bozuklukların kalıtım biçimi ve genetik etmenlerin çevresel etmenler ile nasıl etkileşim içinde bulunduğu günümüzde net bir şekilde belirlenememiştir.

Depresyonla bağlantısı olduğu varsayılan ve gen allellerindeki polimorfik varyasyonları inceleyen araştırmaların sıklığı artmakla birlikte, depresyonla kesin olarak ilişkilendirilmiş bir gen ya da gen dizisi net olarak bulunmamıştır. Ancak aday gen çalışmaları hızla devam etmektedir. Major depresif bozuklukta en çok üzerinde durulan aday gen serotonin transporter genidir (32). Bu genin önemi, 2 farklı alleli için çeşitliliğinin bulunmasıdır. Kısa allelin, serotonin transporter üretim hızını azaltıcı etkisi vardır. Bu azalmanın, serotonin nöronlarının kendilerini

uyaran uyarıcıya karşı adaptasyonlarını yavaşlatma sürecine soktuğu varsayılmaktadır (33). Akut stresörlerin serotonin salınmasını artırdığı düşünüldüğünde, bu polimorfizm kişinin strese duyarlılığına etki edebilir (34). Serotonin transporter geni üzerinde kısa allelin olmasının kişiyi depresyona yatkın hale getirdiğini dile getiren datalar tutarlı olmamakla beraber; psikososyal etmenler ve çoklu gen etkileşimleri kişinin depresyona yatkınlığında belirleyici rol oynayabilir. Serotonin transporter geninin yanı sıra, serotonin 2A reseptör geni, tirozin hidroksilaz geni, triptofan hidroksilaz geni, katekol-o-metiltransferaz ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) geni gibi birçok gen ile ilgili araştırmalar da sürdürülmektedir (35, 36).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, özellikle gen-çevre bağlantısının önemini vurgulamaktadır. Gen-çevre etkileşimi ile alakalı en spesifik deliller erişkin dönemdeki olgularda çevresel stres etkenlerinin incelendiği moleküler genetik çalışmalardan sağlanmıştır (37-39). Serotonin taşıyıcısının promotör lokalizasyonunda bulunan fonksiyonel bir poliformizmin, stresör varlığında erişkinlik döneminde başlayan depresyona neden olabileceği gösterilmiştir (40). Adolesanlarda stresle genetik arasındaki bağlantıyı inceleyen az sayıdaki araştırmalardan birinde, 5-hidroksitriptamin transporter linked polymorphic region (5-HTTLPR'nin) kısa formunun stres kaynağı ile etkileşimde bulunmasının, 12-17 yaş arasındaki kızlarda depresif belirtilerin şiddetini yordayabileceği gösterilmiştir (41).

Major depresif bozukluk ve diğer depresif bozuklukların etiolojisinde biyolojik etmenler uzun zamandır dile getirilmektedir. 1950'li yıllarda monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve trisiklik antidepresanların (TCA) psikiyatrik bozukluklarda tedavi edici olarak kullanılması ile beraber "monoamin hipotezi" öne sürülmüştür. Monoamin hipotezi; üç biyogenik aminden (serotonin/5-HT, noradrenalin/NA, dopamin/DA) herhangi birinde eksiklik bulunmasının ve fonksiyonlarında meydana gelen değişimin veya bunların reseptörlerindeki sayı ve duyarlılık farklılıklarının depresyona sebep olduğunu iddia etmektedir (42, 43). Yaklaşık 50 sene önce beyinde serotonin seviyesinde azalma sonucu depresif bozukluğun meydana geldiği fikri "serotonin/indolamin hipotezi" ile ortaya atılmıştır. Bu hipotezde, depresyona olan yatkınlığın azalmış serotonerjik fonksiyonla alakalı olduğu, bunun da serotonin salınımında ya da serotonin reseptörlerinde azalmayla ilgili olduğu belirtilmiştir. Günümüzde artık serotonin seviyesinde düşme ile depresyon arasında bir ilişki olduğu kabul edilmiş durumdadır. Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) depresif bozukluğun sağaltımında yoğun ve etkin bir şekilde kullanılıyor olması serotoninin depresyondaki rolünü desteklemektedir (44, 45).

Birçok çalışmada, depresyonu bulunan kişilerin bir kısmında noradrenerjik işlevlerin değişime uğradığı bulunmuştur. Noradrenerjik işlevlerdeki bu değişimler; plazma NA düzeylerinde artış, NA reseptörlerinin işlevlerinde artma, beta adrenerjik reseptör konsantrasyonunda değişiklikler, beyin omurilik sıvısında (BOS), plazma ve idrarda temel NA metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglukolik (MHPG) düzeylerinde artış olarak özetlenebilir (46).

Beyin nörokimyası hakkında yapılan çalışmaların ilerlemesiyle 5-HT ve NA mekanizmalarının yalnız başına çalışmadığı, bu sistemlerin çalışma mekanizmalarının DA sistemiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bundan dolayı sıklıkla kabul edilen görüş, depresyonun fizyopatolojisinde 5-HT ve NA sistemlerinin eşit miktarda yer aldıkları ve DA sisteminin de diğer iki sistemle karşılaştırıldığında daha ikincil olmakla beraber önemli bir yer tuttuğudur (47).

Depresif bozukluklarda en tutarlı şekilde ortaya konulmuş olan biyolojik etkenlerden birisi de hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen (HPA) anormallikleridir (48). Erişkin major depresif bozukluk tanılı olguların çok büyük bir kısmında plazma kortizol konsantrasyonunun, kortizol metabolitlerinin ve 24 saatlik idrar serbest kortizol konsantrasyonunun artışı gösterilmiştir (49). Depresyon ortadan kalktıktan sonra kişinin kortizol sekresyon ve ekskresyonu normale dönmektedir (50). Başka bir önemli nokta da, depresyonlu kişilerde kortizolün sirkadiyen ritminin de bozulmuş olmasıdır. Bu HPA eksenindeki değişimler, depresyonu görece ağır olan bireylerde ve daha yaşlı olan olgularda daha sık göze çarpmaktadır (51). Major depresif bozukluğu olan çocuklarda deksametazon supresyon testinin (DST) araştırıldığı bir çalışmada, depresif çocukların %82'sinde, diğer psikiyatrik bozukluğu olan çocukların %28'inde ve sağlıklı kontrol grubunun ise %11'inde DST pozitifliği tespit edilmiştir (52). Yapılan başka bir çalışmada 6-12 yaş grubundaki MDB tanılı çocukların %56'sında DST testi pozitif çıkarken, kontrol grubunda bu oran %11 olarak saptanmıştır (53). 13-19 yaş grubunda bulunan ergenlerle yapılan başka bir çalışmada ise MDB tanılı olguların %64'ünde DST testi pozitif olarak bulunmuştur (54).

Major depresif bozukluğu olan çocukların incelendiği bir araştırmada, biyolojik uyarıcılara büyüme hormonu yanıtında küntleşme olduğu tespit edilmiştir (55). Birmaher ve ark. (56)'nın yaptıkları bir çalışmada, depresyonu bulunan ebeveynlerin, depresyon riski yüksek ama bozukluk tanısı bulunmayan çocuklarında da büyüme hormonu yanıtının azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar büyüme hormonunun, hayatın erken evrelerinde depresyona biyolojik yakınlığı saptamada bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Yapısal nörogörüntüleme araştırmalarında, tekrarlayıcı depresif atakları olan olguların hipokampus hacimlerinin görece daha küçük olduğu tespit edilmiştir. Tekrarlama veya rahatsızlığın uzun süre devam etmesi ve antidepresan tedavisi alınmamasının, hipokampus hacminin progresif bir şekilde küçölmesine sebep olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca bu durumun depresyonun diğer belirtileri kadar, hafıza sorunlarını da açıklayabileceği belirtilmiştir (57). Bu volumetrik değişimlere, amigdala ve ventral striatum gibi subkortikal dokularda; anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ve prefrontal korteks gibi kortikal alanlarda da rastlanmıştır (57, 58).

Steingard ve ark. (59) tarafından yapılan bir araştırmada depresif bozukluğu bulunan çocuk ve ergenler başka ruhsal bozukluğu bulunan olgularla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. Depresif bozukluk tanılı çocuklarda frontal lob volümünün beyin volümüne oranında düşme; lateral ventriköl volümünün beyin volümüne oranında ise artma olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar tarafından, erken dönemde başlangıç gösteren depresif bozuklukta frontal lobun etkisinin olabileceği ileri sürölmüştür. Yapılan bir başka çalışmada MDB ile kontrol grubunun beyin yapılarının kalınlıkları MRG aracılığıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre MDB grubunun sağ perikalkarin girus, sağ postsantral girus, sağ süperior paryetal girus ve sol supramarjinal girus kalınlıkları kontrol grubundan anlamlı şekilde ince; sağ ve sol temporal pol kalınlıkları ise anlamlı şekilde kalın bulunmuştur (60). MDB tanılı ergenler ve sağlıklı kontroller voksel bazlı morfometrik inceleme ile değerlendirilmiş; MDB tanılı ergenlerde bilateral frontal lob ve kaudat nukleusta; sağ süperior ve orta temporal girusta daha düşük gri cevher volümleri saptanmıştır (61). MDB tanılı 4-24 yaş aralığındaki olgular ile aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerin fonksiyonel MRG sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde, MDB grubunda çeşitli affektif ve bilişsel görevler esnasında farklı beyin bölgelerinde anormal aktivasyon paternleri olduğu gösterilmiştir (62). MDB tanılı ergenler ve sağlıklı kontrollerde beyin beyaz cevher yapıları difüzyon tensor inceleme (DTI) ile incelenmiş ve MDB tanılı ergenlerde sağ yarım kürede subgenua anterior singulat korteksi amigdalaya bağlayan beyaz cevher yolaklarında düşük fraksiyonel anizotropi gözlenmiştir (63).

Tutus ve ark. (64) MDB'si bulunan ergenlerin tek foton emisyon tomografisi (SPECT) sonuçlarını inceleme altına almış ve tedavi edilmemiş depresif bozukluğu olan ergenlerde sağlıklı gruba kıyasla sol anterofrontal ve sol temporal kortikal alanlarda perfüzyon azalması olduğunu tespit etmişlerdir. Tedavi edilmiş depresif olgularla sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunmadığını; bu özelliğin

bir durum belirleyici olabileceğini iddia etmişlerdir. Depresif ve depresif olmayan çocuk ve ergenlerin SPECT yöntemi ile beyinlerinde monoamin taşıyıcısı düzeylerindeki değişiklikler incelenmiş; depresif çocuk ve ergenlerde hipotalamus/orta beyin bölgelerinde serotonin taşıyıcısı düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşken, striatumda dopamin taşıyıcısı düzeyinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (65).

Depresyonun bilişsel kuramında, birincil olarak bireyin zihinsel faaliyeti (algı, tutumlar, yargılama, tanıma, bellek vb.) ile depresyon yaşantısı arasındaki bağlantının üzerinde durulmaktadır. Genel anlamda depresyona yatkınlık oluşturan bilişsel etmenler arasında; olaylar karşısında olumsuz çıkarsama tarzı, işlevsel olmayan tutumlar, ruminasyona meyil ve öz eleştiri düzeyinin yüksek olması sayılabilir. Olumsuz çıkarım tarzına sahip bir kişi, olumsuz olayların her zaman en kötü şekilde sonuçlanacağını düşünür ve bu olayların ardından kendini sorumlu tutar. İşlevsel olmayan tutumları olan bir kişi ise kendi değerini mükemmel olmaya ya da başkalarından onay almaya bağlar. “Mükemmel değilsem değersizim” cümlesi işlevsel olmayan tutuma iyi bir örnektir. Ruminasyon; hafif şiddette disforisi bulunan bir bireyde, kişinin çökkün duygudurumuna yüklediği anlamla ilişkili olarak, şiddetli depresif belirtilerin meydana gelmesine yardımcı olur. Yüksek seviyede öz eleştiride bulunan kişiler ise kendilerini ifade ederken yeterlilikleri ve değerleri ile alakalı konularla gereğinden fazla meşgul olurlar. Bu durumlar depresyona yatkınlığı artırmaktadır (66-69).

Birçok araştırmada depresyona yatkınlığa sebebiyet veren bilişsel etkenlerle ilgili bu varsayımlar incelenmiştir (70-72). Bu araştırmalar ergenlikte, ileride meydana gelebilecek depresyon için; olumsuz çıkarsama tarzının, işlevsel olmayan tutumların ve ruminasyonun önemli bir etken olabileceği neticesine varmışlardır. Hankin ve ark. (73) da döneme özgü olarak görülen gerilimlere bu bilişsel yatkınlıkların eklenmesinin, ilerleyen zamanlarda görülecek depresyonun yordayıcısı olduğunu ileri sürmüşlerdir (73). Depresyonu olan ebeveynlerin çocuklarının incelendiği prospektif bir araştırmada, ebeveynlerin ve çocukların depresyon seviyelerinin zamansal bir bağlantısı olduğu, ebeveynlerdeki depresyon şiddeti ile çocuktaki depresyonun şiddeti arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu görülmüştür. Bahsi geçen bu zamansal ilişki çocuğun olumsuz çıkarsama tarzı ile daha da artmaktadır. Pesimist çocuklarla optimist çocukların ebeveynlerinin depresyonlarının şiddetlenmesinin ardından çocuklarda görülen depresyonun şiddeti kıyaslandığında, optimist çocuklara göre pesimist olan çocuklarda daha belirgin biçimde depresyonun şiddeti artış göstermektedir (74).

Birtakım çalışmalar ise, depresyona bilişsel yatkınlığın geç çocukluk döneminden erken ergenliğe geçiş döneminde meydana geldiğini iddia etmektedirler.

Bu “gelişimsel hipotez”in ifade ettiğine göre, çocuklarda geleceklerini ve benliklerini soyut bir şekilde düşünme yetisini kazandıracak bilişsel kapasite henüz olgunlaşmamıştır. Kişilik özellikleri, benliğe bakış ve düşünme tarzı ergenlik dönemiyle birlikte gelişmeye başlar. Bu bilişsel süreçler, çevresel stres faktörleriyle etkileşim içine girerek depresyon gelişimine etki edebilir (75-77).

Aşırı güven arayışı; öteki insanlar tarafından değerli olduğu ve sevildiğine dair daha önceden güvence alınıp alınmamasından bağımsız bir şekilde, kesintisiz ve yoğun güven arayışına meyil şeklinde ifade edilir (78). Yapılan kesitsel çalışmalarda, yüksek düzeyli güven arayışı içinde olmanın çocukluk ve erken ergenlik döneminde depresif bulgularla bağlantılı olduğu bulunmuştur (74, 79). Benzer şekilde depresif bozukluk tanısı bulunan gençlerin, tanısı dışavurum bozuklukları ve/veya anksiyete bozukluğu olanlarla karşılaştırıldığında güven arayışı seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (80). Güven arayışının bulunmasının, güvensiz bağlanma stili gösteren çocuklarda ve erken ergenlikte klinik bakımdan depresif atak hikayesini açıklayabileceği bildirilmiştir (74). Prospektif bir araştırma sonucunda, yüksek düzeyde güvence arayan çocuklarda depresif belirti gösterme durumu, düşük düzeyde güvence arayan çocuklardan daha fazla bulunmuştur (81).

Kişiler arası bağımlılık; yakınlarla (ebeveynler ve kardeşler gibi) ilişkide olmaya abartılı bir ihtiyaç, doğrudan ve yüz yüze iletişim içinde olma arzusudur. Ergenlerde kişiler arası bağımlılığın şiddeti ile depresif belirtilerin şiddeti arasında doğru orantı bulunduğu sonucuna varan çalışmaların yanında; depresif belirtilerde zamanla meydana gelen artış ile kişiler arası bağımlılık arasında herhangi bir bağlantı saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (82-85).

Kişinin ihtiyacı olduğu anda kendisine güven verebilecek kişilerden oluşan bir insan ağının bulunması şeklinde belirtilen sosyal destek, birçok boyuttan meydana gelmiş kompleks bir kavramdır. Duygusal, ekonomik, bilgisel ve uyarıcı destek benzeri farklı sosyal destek türleri bulunmaktadır. Sosyal destek ağı aile üyelerini, arkadaşları, iş arkadaşlarını ve önemli diğer insanları içermektedir. Çalışmalarda, sosyal desteğinin yüksek seviyede olduğunu ifade eden çocukların, işlevselliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (86). Ergen depresyonu, aile desteğinin ve arkadaşlardan gelen sosyal desteğin az olmasına bağlanmıştır (87-89). Bir araştırmada, ergenlerin düşük ebeveyn desteği görme ile alakalı algısının gelecekteki depresyonu yordayabileceği öne sürülmüştür (90).

Bağlanmanın; depresyona kişiler arası bir yatkınlık oluşturabileceğinin altı Bowlby tarafından çizilmiştir (91). Bakım verenler ile çocuk arasında görülen

erken dönem bağlanma örüntüleri, kişinin gelişiminde oldukça kilit bir rol üstlenmektedir (92). Adolesan kızların bir sene boyunca takip edildiği bir çalışmada, güvensiz bağlanma depresif bulgularda artmayla bağlantılı bulunmuştur. Güvensiz bağlanma örüntüsü gösteren kız ergenlerde yüksek kişiler arası strese bağlı olarak depresif belirtilerde artış gösterilmiştir (93). Bir başka çalışmada, olumsuz bağlanma örüntüleri bulunan çocuklarda anne-babaların depresif bulgularındaki artışa paralel olarak çocukların depresif belirtilerinde artma olduğu belirtilmiştir (74).

Major depresif bozukluğun etiyolojisini açıklamaya yönelik çeşitli psikodinamik temelli modeller öne sürülmüştür. Bu modellerden bazıları aşağıda kısaca açıklanmaya çalışılmıştır.

Saldırganlığın içe yönelmesi modeli: Bu modele göre; depresyondaki kişinin “insanlardan nefret ediyorum” şeklindeki duygusu bilinç dışında başkalarına yansıtılır ve “onlar benden nefret ediyor” şeklindeki düşünceye sebep olur (94). Freud’a göre; içe yönelen öfke, esasında kişinin bağımlılık ve sevgi gereksinimine engel koyan sevgi nesnesini cezalandırmak amacıyla gösterilen bir tepkidir. Nesne, örseleyici bir kaybı engellemek için zaten içe alınmış olduğundan dolayı, kişi kendi cezalandırıcı dürtülerinin hedefi olmaktadır. Engelleyici bir anne-baba olduğu varsayılan içe alınmış bu nesne karşısında hissedilen ambivalan duygular, depresyonun temelinde yatan etkidir. Sevilen nesneye (ebeveyn) yönelen saldırgan tavra belirgin bir suçluluk duygusu da eşlik etmektedir (95). Bu model, depresif bozukluğu bulunan kişilerdeki kendine güvensizlik ve öfkenin dışarıya yöneltilmesindeki yetersizliği ifade etmektedir. Ancak depresif bozukluğun sağaltımında öfkenin dışarıya yöneltilmesinin tedavi edici yönü olduğunu destekleyen çok az kanıt mevcuttur (96).

Nesne kaybı modeli: Nesne kaybı, bağlanmanın yüksek olduğu önemli nesnelerle yaşanan birlikteliklerin zedeleyici bir şekilde sonlanmasıdır. Yaşamın erken evrelerinde sevgi bağlarının kopmasından dolayı depresyona yatkınlık geliştiği ve erişkinlik döneminde yaşanan kayıpların çocukluktaki zedeleyici kaybı yeniden yaşatarak depresif ataklara neden olabileceği ileri sürülmüştür (97). Freud’a göre; yas reaksiyonu, dıştaki bir varlığın ya da nesnenin kaybına tepkidir (98). Ancak melankolik hastada nesne gerçek manada ölmemiş bile olsa sevgi nesnesi ortadan kaybolmuştur. Bowlby, çocuğun gelişimi anında anne veya anne yerine geçen bireylerle oluşturduğu bağların, yaşamın daha sonraki aşamalarında başka sevgi nesneleri ile oluşturulacak bağların öncüsü olduğunu dile getirmiştir. Bununla birlikte, nesne kaybı hipotezinin depresif bozukluk rolünü araştıran deneysel çalışmaların, önemseydiği kişilerle güvenli bağlar oluşturan kişinin çevresi ile kolaylıkla uyum sağladığını ve bu bağların bozulması durumunda depresyon

dışında da birçok psikopatolojinin meydana gelebileceğini gösterdiği ifade edilmiştir (94).

Benlik saygısının kaybı modeli: Fenichel, depresyonlu kişinin erken çocuklukta yaşamış olduğu narsisistik zedelenmeyi sürdürdüğünü, böylelikle benlik saygısı ile sevgiyi aynı şeyler şeklinde gördüğünü ve depresyonun benliği onarma gayreti olduğunu iddia etmiştir (99). Bibring, farklı psikoseksüel gelişim evrelerindeki narsisistik arzuların tam anlamı ile doyurulmamasının çeşitli depresif belirtilere sebep olabileceğini ifade etmiştir. Bibring'e göre, çocuğun benlik gereksinimlerinin sürekli bir şekilde önlenmesi çaresizliğe neden olacaktır, bu durum da depresyona sebebiyet verebilecek bir olaydır (100). Arieti ve Bemporad gibi, Bibring de klasik psikodinamik depresyon modeline karşıt görüşte bulunmuş ve depresyonun geçmişe ait önlenen gereksinimlerin psikoseksüel niteliği ve içsel yapılar arasındaki çatışmadan ziyade, benlik saygısı için gerekli olan amaçları başaramamaya bağlı olabileceğini öne sürmüştür (94, 95).

Major depresif bozukluğun etiyojisini açıklamaya yönelik çeşitli davranışçı yaklaşımlar öne sürülmüştür. Bu modellerden bazıları aşağıda kısaca açıklanmaya çalışılmıştır.

Öğrenilmiş çaresizlik modeli: Bu model, depresyonun, başa çıkılamayan geçmiş deneyimlerden öğrenilen bir davranış şekli olduğunu öne sürmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda, köpekler hoşa gitmeyen elektrik şokuna maruz bırakıldıktan sonra kaçmaları önlenmiş ve sonunda bu uyarandan kurtulmak için hiçbir mücadeleye girmemeye başlamışlardır. Seligman, bu araştırmalar sonunda ulaştığı sonuçlarla "öğrenilmiş çaresizlik" modelini geliştirmiştir (101). Bu modele göre, depresyon geçmişte deneyimlenen kontrol edilemeyen çaresizlik dönemlerinin birikmesi neticesi ile oluşan bir hastalık şeklinde tanımlanır. Depresyon bulunan kişide, istenmeyen durumlardan ve şartlardan kurtulabilmek için bireysel olarak harekete geçmenin faydasız olacağı inancı bulunur. Çaresizlik üzerinde yoğunlaşan çoğu formülasyon bu durumun öğrenme ile kazanıldığının altını çizmiş olsa da, hayvanlarda yapılan araştırmalar bu duruma kalıtsal etmenlerin etkisi olabileceğini de ortaya koymuştur (94, 95).

Pekiştirme modeli: Lewinsohn ve diğer davranışçı araştırmacıların görüşlerine göre, depresif davranışlar uygun ödüllerin yoksunluğundan kaynaklanmaktadır (102). Kişiyi ödüllendirilme şansından eksik bırakan çevreler, kişide umutsuzluğa neden olmaktadır. Aynı zamanda, bireyin fiillerinin karşılığı olmayan şeylerle ödüllendirilmesi veya hak etmediğini hissettiği ödüllere kolaylıkla ulaşması da kendilik değerinde azalmayı doğurabilir. Bu modelde, bireyin ödüllendirilme ihtimali bulunan şartlara uygunsuz yanıt verdiği ve sosyal becerilerindeki

yetersizliğin kişide depresif bozukluğa yatkınlık doğurabileceği öngörülmektedir. Bu açıdan, bireyin sosyal becerilerini iyileştirmeye yönelik yaklaşımların depresyonun önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (94, 95).

Olumsuz yaşam deneyimleri ve strese neden olan etmenler tüm yaş gruplarında depresyonun gelişiminde önemli yer tutmaktadır (103, 104). Ancak çevresel stresörlere maruz kalan pek çok kişide depresyon gelişmemektedir. Bu stresörlerin, yatkınlığı olan kişilerde depresyon gelişiminde etken olduğu düşünülmektedir. Depresyonu olan olguların yaşam olaylarından bu kadar etkilenmesinin altında genetik faktörlerin olabileceği belirtilmektedir (105).

Ebeveyn kaybı, aile işlevselliğinde bozukluk, fiziksel/cinsel/duygusal ihmal ve/veya istismar gibi durumlar çocuk ve ergenlerde major depresif bozukluk görülme sıklığını arttırmaktadır (106). Özellikle, küçük yaşta ebeveyn kaybı, ilerleyen zamanlarda depresyon gelişimini yordayan en önemli yaşam olaylarından biridir (107).

Depresyonu olan ergenlerin ailelerinin destekleyici tutumdan yoksun, daha çatışmacı ve reddedici yapıda olduğu bilinmektedir. Aile içinde daha fazla çatışma olan ergenlerde depresyonun ilerleyen dönemlerde tekrarlama riski de artmaktadır. Ayrıca ebeveynlerin ergenlerin yıkıcı davranışlarını kontrol etme çabası sonucunda da aile içi çatışmalarda artış gözlenmektedir (108).

Ergen yaş dönemi olgularının incelendiği uzunlamasına bir araştırmada, depresif semptomların stres etkenlerinde artışa sebep olduğu ve stresörlerin depresif semptomlarla bağlantılı olduğu ortaya konulmuştur (109). Duygudurum bozukluğu bulunan ebeveynlerin çocuklarının incelendiği uzunlamasına bir araştırmada da olumsuz yaşam olaylarıyla depresif semptomlarda artış arasında çift yönlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (110).

Stresörlerin yoğunluğu ve türlerinde ortaya çıkan gelişimsel farklılıklar da mevcuttur. On üç yaşından sonra görülen ve kontrol altına alınamayan olumsuz yaşam olaylarının sayısındaki artma, ergenlik süresince görülen depresif belirtilerdeki artışla doğrusal bir ilişki içerisindedir (111). Ergenlik sürecinde, bireyin üstüne düşen yeni görevleri tecrübe ederek özümsemesinin ve fiziksel değişikliklere entegre olma mücadelesinin doğurduğu gerginliğe olumsuz yaşam olaylarının da eklenmesi depresif bozukluğun meydana gelmesine sebep olabilir. Depresyon düzeyinin ergenlik süresince artış içinde olması geç çocukluktan ergenliğe kadar stresörlerin artma eğiliminde olmasıyla açıklanabilir. Stresörlerdeki artma eğilimi ergenlik yaklaşırken başlamaktadır (112, 113). Ayrıca, bu artış 13 yaşından sonra ergen kızlarda erkeklere kıyasla daha fazla göze çarpmaktadır (114).

Stresörlerdeki bu gelişimsel cinsiyete göre farklılık, depresyondaki cinsiyetler arasındaki farklılığın meydana gelmesini de açıklayabilir (115).

Çocuk ve ergen depresif bozuklukta risk etmenleri biyolojik, ruhsal, ailesel ve sosyal olarak incelenebilir.

Ailede depresif bozukluk, bipolar bozukluk, intihar öyküsü ve alkol/madde kötüye kullanımı öyküsünün bulunması, kız cinsiyet, puberte, kronik fiziksel hastalık varlığı, önceki depresyon öyküsü biyolojik risk etmenlerine örnek olarak verilebilir (20). Ailede depresif bozukluğun ve intihar öyküsünün olması çocuk ve ergende depresif bozukluğun sıklığını ve şiddetini arttırdığı gibi daha erken yaşta ortaya çıkmasına da sebep olur (7, 116). Ailede bipolar bozukluk öyküsünün olması çocuk ve ergende bipolar bozukluğa geçiş için önemli bir risk etmenidir (117). Puberteden itibaren her iki cinsiyette de depresif bozukluk sıklığı artmakla beraber kızlarda bu artış daha fazla olmaktadır. Menarş 11,5 yaştan önce başladığında bu risk kızlar için daha da artmaktadır (20). Kronik fiziksel hastalıklardan karaciğer ve böbrek hastalıkları, epilepsi ve migren gibi nörolojik hastalıklar, Cushing, hipopituitarizm ve diyabet gibi endokrinolojik hastalıklar ile hematolojik ve onkolojik hastalıklar depresif bozukluk sıklık ve şiddetinde artmaya sebep olur (118).

Komorbid psikiyatrik bozukluklar, nevrotik veya aşırı duygusal mizaç türü, olumsuz bilişsel tutumlar, düşük özgüven, travmatik yaşantı, yas ve kayıplar ruhsal risk etmenlerine örnek olarak verilebilir (20). Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğu başta olmak üzere alkol/madde bağımlılığı, özgül öğrenme bozukluğu, yeme bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi komorbid psikiyatrik hastalıkların olması depresif bozukluk için önemli risk oluşturur (117). Çocuk ve ergenin olumsuz bilişsel tutumlara sahip olması onların kendilerini ve etrafındakileri olumsuz olarak değerlendirmelerine neden olarak depresif bozukluğa yatkınlık oluşturmaktadır (119). Çocukluk dönemindeki travmatik yaşantılar çocuk ve ergende depresif bozukluk ile intihar düşünce ve girişim sıklığını arttırmaktadır (120). Anne-baba kayıplarının depresif bozukluk riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca anne-babanın ayrılmasının da depresyon için ciddi risk oluşturduğu belirtilmiştir (121).

Olumsuz ebeveynlik stilleri, ebeveynde ruhsal hastalık, ebeveyn-çocuk çatışması, ihmal ve istismar ailesel risk faktörlerine örnek olarak verilebilir (20). İhmal, istismar, aile içi çatışmalar çocuk ve ergende depresif bozukluğun hem başlamasında hem de tekrarlamasında önemli risk etmenleridir (117). Aile içi çatışmaların fazla olması ve aile bütünlüğünün az olması çocuk ve ergenlerdeki depresif bozukluğun şiddetini arttırmaktadır (122).

Akran zorbalığı, mülteci, sığınmacı, evsiz olma ve kurumda yaşama sosyal risk etmenlerine örnek olarak verilebilir (20).

Major depresif bozukluğu bulunan olguların büyük çoğunluğunda depresif duygudurum vardır (123). Depresif duygudurum ile birlikte çoğunlukla ilgi kaybı ve anhedoni de bulunur. Bu kişilerde, öncesinde severek yaptığı işlere karşı bir isteksizlik ve bu yaptığı işlerden eskisi kadar zevk alamama durumu meydana gelir. Depresif hal çoğunlukla sabah saatlerinde başlar ve akşam saatlerinde git-tikçe azalma eğiliminde olur (124). Olguların dörtte üçünde değersizlik ve suçluluk düşünceleri hâkimdir. Hastaların kendileri ve çevre ile alakalı olumsuz düşünceleri bulunur. Depresif bozukluğu olan kişilerin benlik saygıları azalmış olup karar verme konusunda zorluk yaşadıkları bilinmektedir. Geleceğe dair genel olarak karamsarlık ve umutsuzluk hali bulunmaktadır (123). Hastaların dörtte birinde somatik belirtiler görülür (125). Depresyonda intihar riski ortalama 20-30 kat artış göstermiştir. Depresif bozukluğu bulunan gençlerin %60'ında özkıyım düşünceleri bulunur. Hastaların %30'unda ise özkıyım girişimi olmaktadır (20). Konsantrasyon güçlüğü ve unutkanlık depresyonda görülen bir diğer bulgudur. Depresif bozukluğu bulunan kişiler dikkatlerini toplama konusunda güçlük yaşadıkları için, daha önceden yapabildikleri işleri yapmakta zorlanırlar. Sosyal yaşamda eski üretkenlikleri kalmaz. Bundan dolayı iş/okul/sosyal yaşamları sıkıntıya girer (116). Depresif bozukluktaki unutkanlığı, demansta görülen unutkanlıktan ayıran en temel özellik, depresif bozuklukta olgular bu unutkanlığın bilincindedir ve bu durumdan kurtulmak için çaba gösterirler (123).

Major depresif bozuklukta, çabuk yorulma, halsizlik ve vücut ağrıları sık görülen bulgulardandır. Günlük hayatta yapılan rutin işler hastaya işkence gibi gelir. Özbakımda yetersizlik sıklıkla bulunur. Depresif bozukluğu olan kişilerde çoğunlukla kilo kaybı meydana gelir. Bu kilo kaybı durumu, yemeğe olan ilginin azalmasından ve yemek yeme fiilinin eskisi kadar keyif vermemesinden kaynaklanmaktadır. Buna rağmen bazı atipik hastalarda ise kilo artışı da meydana gelebilir (126). Bu hastalarda cinsel isteksizlik de sık görülen başka bir bulgudur. Bu durum çoğunlukla cinselliğe olan ilgide azalma olarak görülürken, bazı durumlarda erkeklerde ereksiyon ve ejakülasyon güçlükleri de meydana gelebilir (127). Depresif bozukluğu olan kişilerde uyku düzensizlikleri sık olur. Bu uyku düzensizlikleri, uykuya dalmada zorluk, erken uyanma problemi ve gece yarısı sık sık uyanma şeklinde olabilir. Bilhassa sabahları erken uyanma depresyon için tipiktir denebilir (123). Ancak çocuk ve ergenlik döneminde bulgular her zaman tipik bir şekilde ortaya çıkmayabilir. Yaşa göre klinik bulgular aşağıda verilmiştir.

Bebeklik ve okul öncesi dönem: Depresif bozukluk çocuklarda aşikar bir şekilde başlamayabilir. Bu sinsi başlangıç kendini sosyal içe çekilme, apati, huzursuzluk, uykusuzluk ve/veya kilo kaybı şeklinde gösterebilir. Özellikle birincil bakım hizmeti aldıkları bireylerden ayrılmak zorunda kalan çocuklar için “anaklitik depresyon” ve “hospitalizm” tanımı yapılmıştır (116). Anaklitik depresyon; nesne kaybı tehdidi ile karşı karşıya kalındığında ve bağımlılık durumunda sabit olmayan nesne ilişkileri sebebiyle meydana gelmektedir (128). Anaklitik depresyonu olan çocuklarda ağlamaklı olma, kayıtsızlık, yemeği reddetme, geri çekilme ve uyku problemleri görülmektedir (129). Hospitalizm ise erken yaşlarda kendi ailelerinden ayrılmak zorunda kalıp yetiştirme yurtlarına gönderilen ya da uzun süreler boyunca hastanede kalan çocuklarda meydana gelen bir durumdur (130). Hospitalizm sendromunda çocuklar çevreye ilgisiz olup dışardan gelen uyaranlara geç ve zor bir şekilde cevap verirler. Aynı şekilde kendi kendilerini uyarmak için oturdukları yerde sallanma, kafalarını sallama ve parmaklarını emme gibi bedensel haz kaynaklarına yönelirler. Bu çocuklarda bilişsel problemler, yürüme ve konuşmada gecikmeler görülebilir (131). Bebeklik ve okul öncesi çocukluk döneminde sözel iletişim yetileri ve kendilerini ifade etme becerileri yeterince gelişmediğinden dolayı, bilhassa mimiklerin, jestlerin, ses tonunun, beden duruşunun ve konuşmanın temposunun değerlendirilmesi çok önemlidir (116). Çocuklarda farklı yaş gruplarında bilişsel ve dil becerilerindeki farklılıklar sebebiyle, soruları yorumlama ve cevaplamaları da benzer olmaz. Sözelimi okul öncesindeki dönemde çocuk sıkıntılı ve üzüntülü olduğunu ifade edemez, fakat dikkatli bir gözlem becerisi ile çocuğun üzüntüsü fark edilebilir. Okul öncesi dönem çocukları gözlemlenirken çocukların oyunlarını, resimlerini, aktiviteler sırasındaki duygu ve davranışlarını incelemek faydalı bilgiler verebilmesi açısından önemlidir. Okul öncesi dönemdeki depresif çocuklarda uyku problemleri, gece terörü, iştahsızlık bozulmaları, yeme tutumu bozuklukları meydana gelebilir (132, 133).

Okul çağı dönemi: Yaşın ilerlemesi ile beraber çocuklar kendi problemlerini dile getirmede sözel iletişim kanalını daha iyi kullanabilir. Bundan dolayı, ebeveynleri ile görüşme dışında, okul dönemindeki çocuğun kendisiyle de kişisel ve tek olarak görüşme yapmak faydalı ve gereklidir. Okul çağı çocuklarındaki depresif bozukluk; okulda yaşatları ile olan ilişkilerinde kötüye gitme, okul başarısında düşme, kendini geri çekme, ilgi ve etkinliklerde azalma, dikkatini odaklayamama şeklinde olabilir (134). Bu yaştaki çocuklarda depresif belirtiler arasında baş ve karın ağrıları gibi somatik şikayetler de görülebilir. Bunun dışında enürezis ve enkoprezis bu yaştaki çocuklarda bir depresyon belirtisi olabilir. Bu dönemdeki çocuklarda özkıyım düşünce ve planlarının adolesan dönemine göre

daha az görülmesine rağmen görüldüğünde ciddiye alınması gerekmektedir (135).

Ergenlik dönemi: Bebeklik döneminden sonra gelişimin en hızlı olduğu dönem olan ergenlikte fiziksel, ruhsal ve zihinsel yoğun bir değişim olur. Erikson bu dönemi rol karmaşasının yaşanabileceği bir dönem olarak tariflemektedir (136). Bu dönemde beden imajının önemi, aile ilişkilerinde çalkantılar, akran ortamına kabul gereksinimi, ekonomik ve akademik kaygılar sıkıntılara daha fazla neden olabilmekte ve bunlardan dolayı ergenin depresyona yatkınlığı artabilmektedir (7).

Ergenlik dönemindeki depresyon, ergenlik öncesi görülen depresyona göre yetişkin depresyonuna daha çok benzemektedir. Ergenler; ilgi ve etkinlikte azalma, uyku/iştah problemleri, sosyal geri çekilme, arkadaş ilişkilerinde bozulma, okul ve evden kaçma, alkol/madde kullanma, öfke ve irritabilite, okul başarısında düşme, kendine/etrafına zarar verme davranışları, özkiyım düşünce ve girişimleri şeklinde çeşitli bulgular gösterebilirler (116). Ergenlik döneminde depresif bozukluklar birincil olabileceği gibi başka bir ruhsal bozukluğa ikincil de meydana gelmiş olabilir. İkincil bir depresif bozukluğu olan bir ergen ile karşılaşıldığında, altta yatabilecek olan davranım bozukluğu, DEHB, OKB, ayrılma anksiyetesi bozukluğu ve/veya madde kötüye kullanımı gibi psikopatolojiler mutlaka akla getirilmelidir (132, 135).

Major depresif bozukluk tanısı için klinik anlamda herhangi bir biyokimyasal ya da nörogörüntüleme metodu bulunmamaktadır; MDB tanısı klinik bir tanıdır. Öncelikle çocuğun gelişimsel düzeyi, çevresel durumu, cinsiyeti, kültürel alt yapısı gibi etmenler göz önünde bulundurularak kapsamlı bir psikiyatrik tanısall değerlendirme yapılmalıdır (137). Değerlendirme sırasında hem çocuktan hem ebeveynlerinden hem de gerekirse öğretmenlerinden MDB ile ilişkili olabilecek tüm durumların (depresif bozukluk ve alt tiplerinin belirtileri, diğer psikiyatrik bozukluklar ve tıbbi rahatsızlıklar, o anki ve geçmişte alınan tedaviler, tedaviye verilen cevap ve yan etkiler, çocuğun mevcut okul/aile/sosyal işlevsellik düzeyi, çocuk ve ailenin güçlükleri, koruyucu faktörler, akut ya da devam eden stresli yaşam olayları vb.) ayrıntılı öyküsü alınmalıdır (138). Öykü mümkün olduğunca çoklu kaynaklardan elde edilmelidir. Klinik değerlendirme yapıldıktan sonra kişilerdeki depresyonun şiddetinin tespit edilebilmesi için değerlendirme ölçeklerinden yararlanılabilir. Çocuk ve ergenlerde bu amaçla en sık kullanılan klinik değerlendirme ölçekleri Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği'dir (BDÖ) (139, 140).

Major depresif bozukluğu bulunan çocuk ve ergenler için ayırıcı tanının yapılması, hem tedavi stratejisi hem prognoz hem de başka hastalıkları gözden kaçırmamak açısından oldukça önemlidir. Ayırıcı tanıda ilk olarak MDB'ye benzer klinik özellikler verebilen organik hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir. Bunlar arasında; malignite, hipotiroidi, mononükleozis, anemi ve otoimmün hastalıklar sayılabilir (134).

Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken psikiyatrik bozukluklar ise yaş dönemine göre değişmekle birlikte; istismar/ihtimal, ayrılma anksiyetesi bozukluğu başta olmak üzere anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve diğer yıkıcı davranış bozuklukları, otizm spektrum bozuklukları, diğer duygudurum bozuklukları, depresif duygudurumla giden uyum bozukluğu, erken başlangıçlı şizofreni, alkol/madde kötüye kullanımı ve yas reaksiyonudur (116, 117).

Toplum araştırmalarından elde edilen veriler, MDB ile birlikte diğer psikiyatrik bozuklukların çocuklarda ve ergenlerde sık olduğunu göstermektedir. MDB'ye diğer psikiyatrik bozuklukların eşlik etme oranı %40-70 olarak bildirilmekte; olguların %20-50'sinin ise iki veya daha fazla komorbidite gösterdiği ifade edilmektedir (141). Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar arasında anksiyete bozuklukları, posttravmatik stres bozukluğu, davranım bozukluğu, DEHB, OKB ve öğrenme güçlükleri bulunmaktadır (20, 141). Epidemiyolojik bir çalışma, üç aylık bir dönemde, depresif bozukluk tanısı alan gençlerin %28'inde bir anksiyete bozukluğu, %7'sinde DEHB, %3'ünde davranım bozukluğu, %3'ünde karışık olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve %1'inde madde kullanım bozukluğu olduğunu göstermiştir (21). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada depresif bozukluğa eşlik eden komorbidite oranı toplamda %69,9 olarak bulunmuştur. Depresif bozukluğa %28,1 oranında KOKGB, %21,9 oranında yaygın anksiyete bozukluğu, %18,4 oranında ayrılık anksiyetesi bozukluğu, %17,6 oranında OKB, %13,4 oranında DEHB eşlik etmektedir (22). Pratik olarak şu sonuca varmak mümkündür; bir çocuğun depresif bozukluk semptomlarının tespit edilmesi değerlendirilmede sadece ilk adımdır; klinisyenler komorbid olabilecek diğer bozuklukların semptomlarını da mutlaka araştırmalıdır (20).

Major depresif bozukluğun olası psikiyatrik komorbiditeleri aşağıda sıralanmıştır (22, 108):

- Anksiyete bozuklukları
- DEHB, KOKGB, davranım bozukluğu
- Otizm spektrum bozuklukları

- Zihinsel yetersizlikler
- Alkol/madde kullanım bozuklukları
- Dışa atım bozuklukları
- Uyku-uyanıklık bozuklukları
- Yeme bozuklukları
- Posttravmatik stres bozukluğu
- Tik bozuklukları
- Distimik bozukluk
- Kişilik bozuklukları (antisosyal, borderline vb.)

Komorbid psikiyatrik durumlar, tekrarlayan ve uzun depresyon epizodlarının ortaya çıkması ve aynı zamanda tedaviye cevabın azalması riskini ortaya çıkar-maktadır (108). Komorbid bozukluğu olan hastaların gidiş ve sonlanımı, yalnızca MDB tanısı olanlara göre daha kötü olmaktadır (142).

Major depresif bozukluğun tedavi sürecinde karşılaşılabilecek bazı kavramla-rın iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu kavramlar; remisyon, relaps, recovery ve re-kürrenstir. MDB'nin akut tedavisi yaklaşık 6-8 hafta kadar devam etmektedir. Buradaki maksat hastanın semptomlarında düzelmenin (remisyon) temin edilme-sidir. Remisyon; iki hafta ile iki ay arası süre boyunca semptomların belirgin şe-kilde azalmasıdır. Remisyon meydana geldikten sonra idame tedaviyle devam edilir. MDB'nin idame tedavisi yaklaşık 6 ay sürer. Bu süreçte hastalığa dair be-lirtilerin tekrar oluşmasına nüks (relaps) denmektedir. İdame tedavinin ardından, hastanın belirtileri iki aydan fazla süredir tamamen geçmiş ve hasta sosyal yaşa-mını devam ettirebiliyor ise iyileşme (recovery) olmuştur. Bu şekilde depresyon atağı son bulmuş olur. Bu aşamadan sonra görülebilecek yeni bir depresyon ata-ğına ise yineleme (rekürrens) denir (143). Tedavide, etkinliği gösterilmiş birçok yaklaşım bulunmakla birlikte bu yaklaşımların birbirlerine net olarak üstünlüğü gösterilmemiştir. Kişiye özgü tedavi en uygun tedavi yaklaşımıdır. Tedavi; olgu-nun yaşı, bilişsel gelişim özellikleri, sosyoekonomik/sosyokültürel durumu, iş-levsellikteki bozulmanın düzeyi, eş tanı varlığı, ailesel özellikleri, sağlık politi-kası gereği tedavinin karşılanma durumu ve tedaviyi gerçekleştirecek merkezin konu ile ilgili deneyimi gibi birçok değişken göz önüne alınarak kişiye özgü plan-lanmalıdır (144).

Hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin tedavi mutlaka; psikoeğitimi, destek-leyci psikoterapi yaklaşımlarını ve aile/okul katılımını içermelidir (117).

Psikoeğitim: Hastanın ve aile üyelerinin depresyonun nedenleri, belirtileri, seyri ve tedavi yöntemleri hakkında eğitilmesidir. Eğitim, aile ve hastanın anlayabileceği şekilde olmalıdır. Karar verme ve tedavi sürecinde aile ve hastanın işbirliği sağlanmalıdır. Depresyonun genetik ve çevresel etkileşimle meydana gelen bir hastalık olduğu, hastanın günlük işlevlerindeki azalmanın depresyona bağlı olduğu anlatılmalıdır. Hasta ve ailesi kronik, tekrarlayıcı olabilen uzun süreli tedavi sürecine hazırlanmalıdır. Bu durum, iyileşme süreci uzarsa hastanın ve ailenin hayal kırıklığına uğrayıp tedaviyi yarıda bırakmamasına yardımcı olur (117).

Destekleyici psikoterapi yaklaşımı: Psikoeğitime ek olarak tüm hastalara destekleyici yaklaşımlarla müdahale edilmelidir. Destekleyici yaklaşımda aktif dinleme ve yansıtma, umudun yeniden oluşturulması, problem çözme ve baş etme becerileri, tedaviye katılımı sürdürme yolları konusunda hasta desteklenir (117).

Ailenin tedaviye katılımı: Yapılandırılmış bir aile terapisi olmasa bile, ailelerin tedaviye katılımı olmadan çocuk ve ergen bir hastayı başarıyla tedavi etmek oldukça zordur. İlk olarak, hekim tedavi motivasyonunun genel olarak ebeveynlerden kaynaklandığını bilmelidir. İkincisi ebeveynler çocuğun farkında olmadığı veya paylaşmak istemediği sorunlarını bilebilir. Son olarak da ebeveynler çocuğun tedavi gidişatını gözlemleyebilir ve güvenliğini sağlayabilir (117). Aile ile çalışırken ailenin sosyokültürel özellikleri dikkate alınmalıdır. Hasta ile ebeveynleri arasındaki ilişkiyi güçlendirmeye, ebeveynlere çatışmalarla baş edebilmeleri için rehberlik sağlanmaya çalışılmalıdır. Ebeveynlerin işlevsel olmayan tutumları azaltılmaya çalışılmalı, ruhsal rahatsızlığı olan aile üyeleri tedaviye yönlendirilmelidir (117, 145). Ebeveyn-çocuk çatışması depresif epizodların uzaması dışında relaps ve rekürrenslere de neden olduğu için aile ile çalışma bu açıdan da önemlidir (146).

Okulun tedaviye katılımı: Okul yönetimine bir hastalık olarak depresyonu anlamalarına yardımcı olabilmek için psikoeğitim verilmesi gerekebilir (117). Okulla işbirliği içinde olmak tanı ve izlem açısından önemlidir. Akran zorbalığı, okul yönetimi ile çatışma, akademik sorunlar, okul fobisi gibi depresyona sebep olabilecek etkenler incelenmelidir (144).

Major depresif bozukluğun tedavisinde genel olarak farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi olmak üzere iki tedavi seçeneği kullanılmaktadır.

Günümüzde MDB'nin etiyolojisinde serotonin, noradrenalin, kısmen de dopamin aktivitesindeki değişiklikler üzerinde durulmaktadır. Bundan dolayı MDB'nin farmakolojik tedavisi, genel anlamda bu nörobiyolojik sistemleri hedef alan farmakolojik ajanlar ile yapılmaktadır (147).

Major depresif bozukluğun tedavisine, genel yaklaşım olarak düşük doz ve tek ilaçla başlanması önerilmektedir. Farmakolojik ajan seçilirken hastayla ve ilaçla ilgili birtakım özellikler de dikkate alınmalıdır. Bu özellikler (148);

- Yaş ve cinsiyet
- Depresyonun alt tipi ve önde gelen belirtiler
- Eşlik eden psikiyatrik/tıbbi durumlar
- Özkıym düşüncesinin varlığı
- Tedavi maliyeti
- Yan etki profili ve güvenilirliği
- İlaç etkileşimi
- Tedavi uyumu
- Geçmiş ataklarda seçilen ilaçlar ve yanıt öyküsü
- Birinci dereceden akrabalarda ilaca yanıt öyküsüdür.

Çocuk ve ergenlerde kullanılan ilaçların vücut içindeki metabolizmalarının erişkinlere kıyasla daha hızlı olması sebebiyle, verilmesi gereken psikofarmakolojik ajanın kilo başına düşen miktarının erişkinlere verileden daha fazla olması gerektiği önerilmektedir. Kullanılan antidepresanların metabolizma hızının erişkinliğe gittikçe düştüğü bilinmektedir. Yani en yavaş erişkinlerde, sonra ergenlerde, en yüksek metabolik hız da çocuklarda olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı çocuk ve ergen yaş grubunda, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır (116).

Depresif bozukluğun tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar;

- Kimyasal yapılarına (trisiklik, tetrasiklik),
- Etkide bulundukları reseptör tipine (adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik),
- Geliştirilme dönemlerine (birinci kuşak, ikinci kuşak ve üçüncü kuşak) göre sınıflandırılabilirler.

Trisiklik antidepresanlar: 1980'lerin ortasında SSGI'ların piyasaya çıkmasına kadar çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk tedavisinde kullanılan tek ilaç grubu TCA'larıdır. TCA'larda kardiyotoksisite, aşırı dozda ölüm, ağız kuruluğu, baş dönmesi, hipotansiyon, bulanık görme gibi yan etkilerin ortaya çıkması hem de kontrollü çalışmalarda plaseboya üstünlüklerinin görülememesi nedeni ile bu

ilaç grubuna karşı ilgi azalmıştır. Aynı zamanda SSGI grubu ilaçların piyasaya çıkması ile klinik kullanımı çok azalmıştır (134). Bu gruptaki ilaçlar arasında amitriptilin, imipramin, klomipramin, doksepin, nortriptilin sayılabilir. Bu ilaçlar sadece depresif bozukluk tedavisinde kullanılmaz aynı zamanda OKB, anksiyete bozuklukları, DEHB ve enürezis tedavisinde de kullanılabilir. TCA'lar norepinefrin geri alım pompasını (norepinefrin taşıyıcısı) ve serotonin geri alım pompasını (serotonin taşıyıcısı) inhibe ederek etki gösterirler. Ek olarak antihistaminik ve antikolinergik etkileri de bulunmaktadır ve bu etkileriyle istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedirler. Bu yan etkiler kilo artışı, ortostatik hipotansiyon, ritim problemleri, kabızlık, üriner retansiyon ve sedasyon şeklinde sıralanabilir (149).

Trisiklik antidepresanların günlük dozunun çocuklarda 3-5 mg/kg şeklinde ayarlanması gerekmektedir. Çocuklarda metabolizma hızlı olduğundan dolayı verilecek toplam dozun gün içerisinde iki ya da üç kere uygulanması önerilir. Kalp iletimine olumsuz etkisi olabileceğinden TCA tedavisine başlamadan önce mutlaka kardiyak değerlendirmenin (EKG dahil) yapılması gerekir. Çocukluk çağı depresif bozukluk tedavisinde nortriptilin, imipramin ve amitriptilinle yapılan kontrollü çalışmaların bazısında trisiklik antidepresanların plasebodan daha iyi sonuç verdiği; bazısında ise farklılıkların istatistiksel anlamlı düzeylere ulaşmadığı bulunmuştur (150-153).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri: Bu ilaç grubu 1990'ların başlarında piyasaya çıkmıştır. Çocuk ve ergenlerde MDB tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır (154). SSGI'lar özgül bir şekilde serotonin geri alım pompasını (serotonin taşıyıcısı) inhibe ederler. Bu ilaç grubunda; fluoksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram, paroksetin ve fluvoksamin bulunmaktadır (134). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 13 çalışma ve toplam 2530 çocuk ve ergen (1276 kişi SSGI, 1105 kişi plasebo ve 153 kişi de TCA tedavisi alan) dahil edilmiştir. Bu çalışmaya göre sadece fluoksetin orta derecede anlamlı bir fayda göstermiş (OR =2,39); özellikle fluoksetin olmak üzere SSGI tedavisinin çocuk ve ergen depresyonu üzerinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (155). Yapılan başka bir meta-analiz çalışmasına göre çocuk ve ergenlerde TCA'ların plaseboya göre anlamlı bir faydası görülmemişken; SSGI'ların plaseboya göre daha faydalı [OR=1,84 (95%CI 1,35-2,50)] olduğu görülmüştür (156). SSGI ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda; SSGI ile tedavi edilen depresif hastalarda tedaviye iyi yanıt oranlarının olduğu (%40-70) ancak plaseboya yanıt oranlarının da yüksek olduğu (%30-60) saptanmıştır (117). SSGI'ların en sık görülen yan etkileri bulantı-kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, uykusuzluk, sersemlik, iştah değişiklikleri ve iritabilitedir (134). Ek olarak, çocuk ve ergenlerde görülebilecek olan davranışsal aktivasyon,

bu ilaçların en önemli yan etkilerindendir. Davranışsal aktivasyon; artmış dürtüsel davranışlar, hareketlilik, huzursuzluk, öfke nöbetleri ve ajitasyon gibi belirtilerle karakterizedir. Bu bulgular, mani ya da hipomaniden ayırt edilmelidir (157).

Fluoksetin: Seçici serotonin geri alım inhibisyonuna ek olarak 5HT-2C reseptör antagonizması üzerinden dopamin ve norepinefrin artışı da yapabilir. Dopamin ve norepinefrinin artması dikkat ve konsantrasyonun artmasına neden olur (149). Fluoksetinin yarılanma ömrü 4-6 güne kadar sürebilir. Uzun yarılanma ömrü, ilaç kesildikten sonra etkisinin bir süre daha devam etmesine ve kesilme belirtilerinin daha az görülmesine neden olur (158). Fluoksetin 2003 yılında 8 yaş ve üzeri çocuk ve ergenlerde depresyonun tedavisinde kullanım onayı almıştır (159). Yapılmış olan geniş örneklemli 3 randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre 7-17 yaş grubundaki çocuk ve ergenlerde fluoksetin verilen grubun tedaviye yanıtı plasebo grubundan üstün bulunmuştur. Bu araştırma sonuçlarına göre tedavi etkinliği %52-61 arasında saptanmıştır (160-162). Emslie ve ark. (163, 164) tarafından yapılan iki çalışmaya göre fluoksetin alan grubun relaps oranı plasebo alan gruptan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bir başka çalışmada MDB tanılı çocuk ve ergenlerde fluoksetin tedavisinin erken dönemindeki semptom düzelmesinin, remisyon için iyi bir indikatör olabileceği belirtilmiştir (165). İlacın tavsiye edilen doz aralığı ise 10-60 mg/gün'dür (158).

Sertralin: Seçici serotonin geri alım inhibisyonu özelliği yanında dopamin geri alım pompası (dopamin taşıyıcısı) inhibisyonu aracılığıyla dopamin nörotransmisyonunu arttırıcı etkileri de görülebilmektedir (149). Sertralinin yarılanma ömrü 22-36 saattir (158). MDB tanılı çocuk ve ergenlerde, sertralin ve plasebonun etkinliğini karşılaştıran iki randomize kontrollü çift-kör çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, sertralinin bu yaş döneminde MDB'nin kısa dönem tedavisinde etkin olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (166). Sertralinin etkisinin çocuklar ve ergenler arasında farklılık gösterdiğini ileri süren bir çalışmada; 6-11 yaş arasındaki çocukların sertralin tedavisine daha hızlı cevap verdikleri ancak daha fazla yan etki gösterdikleri; 12-17 yaş arasındaki ergenlerin sertralin tedavisine daha yavaş cevap verdikleri ancak çocuklara göre kalıcı yanıt daha erken ortaya çıkardıkları gözlenmiştir (167). Sertralin için tavsiye edilen tedavi doz aralığı 50-200 mg/gün şeklindedir (158).

Sitalopram: Serotonin geri alım pompasını (serotonin taşıyıcısı) inhibe ederek serotonerjik aktiviteyi arttırır (149). Sitalopramın yarılanma ömrü yaklaşık olarak 35 saattir (158). Wagner ve ark. (168) tarafından yapılan, 7-17 yaş arası MDB tanılı çocuk ve ergenlerde sitalopramın etkinliğini araştırarak çift-kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, sitalopramın bu yaş grubunda plaseboya

göre depresif semptomlarda anlamlı düşme meydana getirdiği ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Von knorring ve ark. (169) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 13-18 yaş grubunda bulunan ergenlerde depresif bozukluk tedavisinde sitalopram plasebodan daha etkili bulunmamıştır. Sitalopramın günde 10-40 mg aralığında kullanılması önerilmektedir (158).

Essitalopram: Bu ilaç sitalopramın terapötik aktif izomeridir. Serotonin geri alım pompasını (serotonin taşıyıcısı) inhibe ederek serotonerjik aktiviteyi artırır. Erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda terapötik indeksinin sitalopramdan daha fazla olduğu bulunmuştur. Sitalopramın yüksek dozlarda ulaştığı etkiye essitalopramın daha düşük dozlarda ulaştığı görüldüğünden dolayı erişkinlerde sıklıkla kullanılmaktadır (149). Essitalopramın yarılanma ömrü 27-32 saat arasındadır (158). FDA, 2009 senesinde essitalopramın 12 yaş ve üzerinde ergenlerde depresyonun akut ve idame tedavisinde kullanımına onay vermiştir (159). Wagner ve ark. (170) tarafından MDB tanılı 6-17 yaş arası olgularla yapılan çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışmada, essitalopramın bu yaş grubunda plasebodan farklılaşmadığı gösterilmiştir. Ancak çalışmaya alınan 12-17 yaş olgular değerlendirildiğinde, essitalopramın depresyon semptomlarında plaseboya göre anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, essitalopramın ergenlik dönemi için faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (170). 12-17 yaş arasında yapılmış başka bir çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışmada da, essitalopram MDB tedavisinde plaseboya üstün bulunmuştur (171). Depresif bozukluk tanısı bulunan 12-17 yaş grubundaki 165 ergenin incelendiği bir çalışmada essitalopram plaseboya göre üstün saptanmıştır (172). Çocuk ve ergenlerde günlük kullanılması önerilen doz aralığı 5-20 mg olarak belirlenmiştir (158).

Paroksetin: Serotonin geri alım pompasını (serotonin taşıyıcısı) inhibe ederek serotonerjik aktiviteyi artırır. Bunun dışında, hafif antikolinergik ve hafif norepinefrin geri alımını inhibe edici etkileri olabilir. Etki seviyesi yüksek olmasına rağmen, uzun süreli kullanım sonunda eğer ilaç ani olarak bırakılırsa huzursuzluk, akatizi, baş dönmesi, bulantı benzeri kesilme bulguları görülebilir (149). Paroksetinin yarılanma ömrü 3-65 saattir (158). Çocuk ve ergenlerde görülen MDB tedavisinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaların sonucu olarak paroksetinin etkinlik düzeyinin plasebodan anlamlı olarak farklı olmadığı görülmüştür (173-175). Bu açıdan etkinlik ve yan etki profili göz önüne alındığında, çocuk ve ergenlerde çok fazla tercih edilmemektedir. Eğer kullanılacak ise de günlük tavsiye edilen doz aralığı 5-40 mg'dır (158).

Fluvoksamin: Serotonin geri alım pompasını (serotonin taşıyıcısı) inhibe ederek serotonerjik aktiviteyi artırır. Çocuk ve ergenlerde depresif bozukluktan ziyade OKB ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde tercih edilmektedir (149).

Fluvoksaminin plazma yarılanma ömrü 9-28 saattir (158). Çocuk ve ergen yaş dönemi MDB tedavisinde fluvoksamin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çok kısıtlı bilgi bulunmaktadır (176, 177). Tavsiye edilen tedavi edici doz aralığı 25-200 mg/gündür (158).

Diğer antidepresanlar: Bu iki grup dışında, diğer antidepresanlar nadiren de olsa çocuk ve ergen yaş dönemi MDB tedavisinde belirli durum ve şartlarda kullanılabilir.

Bir serotonin norepinefrin geri alım inhibitörü olan venlafaksin, ayrıca prefrontal kortekste dopamin konsantrasyonunu da arttırabilmektedir. Bu çoklu etkisinden dolayı güçlü bir antidepresan özelliği vardır (149). Venlafaksin sık görülen yan etkileri arasında; bulantı-kusma, sersemlik, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kabızlık, iştahsızlık, uykusuzluk, dermatit, sinirlilik ve bulanık görme sayılabilir (178). Plazma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-7 saattir (158). 7-17 yaş arası MDB tanılı çocuk ve ergenlerde, venlafaksin etkinliğini araştıran iki randomize, kontrollü çalışmanın sonucunda; venlafaksin etkinliği plasebodan anlamlı farklılaşmamıştır. Yaşa göre yapılan analizlerde ise, 12-17 yaş arasında depresif semptomlarda plaseboya göre anlamlı azalma sağlamıştır. Araştırmacılar, venlafaksin ergenlik dönemi MDB tedavisinde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (179). SSGI tedavisine dirençli MDB'si bulunan ergenlerin değerlendirildiği TORDIA çalışmasında, iki aylık uygun dozda bir SSGI tedavisine yanıt vermeyen olguların tedavi şemasının başka bir SSGI'ye ya da venlafaksine çevrilmesinin etkinlik açısından anlamlı bir fark yaratmadığı ancak venlafaksin grubunun daha fazla yan etki gösterdiği tespit edilmiştir (180). Venlafaksin çocuk ve ergenlerde kullanımı yaş grubuna göre değişmektedir. 8-12 yaş grubunda bulunanlar için günlük kullanılması önerilen doz 12,5-37,5 mg iken 13-17 yaş grubunda ise 25-75 mg'dır (158).

Duloksetin bir serotonin norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, bulantı, kabızlık, ishal, halsizlik, uykusuzluk, baş ağrısı ve baş dönmesidir (149). Duloksetinin plazma yarılanma ömrü 10-12 saattir (154). Çocuk ve ergen major depresif bozuklukta yapılan iki çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışmanın sonucunda duloksetinin, fluoksetin ve plaseboya üstün olmadığı görülmüştür (181, 182). Çocuk ve ergenlerde tolere edilebilen doz aralığı 30-120 mg/gündür (154).

Bupropion bir norepinefrin dopamin geri alım inhibitörüdür. Sık görülen yan etkileri baş ağrısı, iştahsızlık, kabızlık, bulantı ve kusmadır. Bunun dışında epileptik eşiği düşürme ve kan basıncını arttırma gibi önemli yan etkileri de bulunmaktadır (149). Bupropionun plazma yarılanma ömrü yaklaşık 10-14 saattir

(158). Görülebildiği kadarıyla bu ilacın çocuk ve ergen MDB tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Depresyon bozuklukları tanılı, yaş ortalaması $15,3 \pm 2,3$ olan 127 çocuk ve ergenin incelendiği retrospektif bir çalışmada, bupropionun depresif epizodu olan olguların tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (183). Çocuk ve ergen yaş döneminde sıklıkla kullanılsa da, kullanılacaksa önerilen günlük doz aralığı 3-6 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (158).

Mirtazapinin ana etki mekanizması presinaptik alfa-2 adrenerjik reseptör blokajıdır. Bunun yanında serotonerjik 5HT-2C, 5HT-2A, 5HT-3 ve histaminerjik H1 reseptör blokajı ve serotonerjik 5HT-1A reseptörü üzerinde agonist etkileri de bulunmaktadır. Histaminerjik H1 blokajı etkisi sedatif-hipnotik ve uyku-iştah ile ilgili etkilerine neden olur (149). Ağız kuruluğu, sedasyon, iştah artışı ve kilo alma en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir (184). Mirtazapinin plazma yarılanma ömrü 20-40 saattir (154). Çocuk ve ergenlerde mirtazapin kullanımının araştırıldığı bazı açık uçlu çalışmalarda mirtazapinin çocuk ve ergen yaş dönemi depresyonunda etkili olabileceği gösterilmişse de; plasebo ile mirtazapini karşılaştıran çalışmalarda mirtazapinin depresyon semptom şiddetindeki değişiklik açısından plaseboya anlamlı bir üstünlüğü bulunmamıştır (185, 186). Çocuk ve ergenlerde tolere edilebilen doz aralığı 7,5-45 mg/gündür (154).

Moklobemid norepinefrin, serotonin ve dopaminin metabolizasında görev alan monoamin oksidaz enzimini baskılayarak işlev görmektedir. Tiramindir içeren besinlerle birlikte alındığında hipertansif reaksiyona sebep olması ve SSGI ilaçları ile beraber alındığında serotonerjik sendrom benzeri ciddi yan etkilerinin bulunabilmesi nedeniyle çocuk ve ergenlerde pek tercih edilmemektedir (149, 158). Moklobemidin plazma yarılanma ömrü 1-3 saattir (187). 9-15 yaş grubunda bulunan 20 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, moklobemid ve plasebo birbirinden anlamlı olarak farklılaşmamıştır (188).

Özellikle adolesan dönemindeki hastalarda psikoterapötik yaklaşımların çok önemli bir yeri bulunmaktadır. Bu yaklaşımlar, farmakolojik tedavi ile birlikte kullanılabileceği gibi tek başına da kullanılabilir. Sık sık görüşmeler yaparak ergeni dinlemek, açıklayıcı bilgiler sunmak, anlamaya çalışmak, paylaşmak, yeti ve özelliklerinin farkında olmasına yardımcı olmak, gerektiği zaman yönlendirmek ve planlarına destek olmak psikoterapötik yaklaşımların esas amaçlarından olmalıdır.

Bilişsel davranışçı terapi (BDT): Günümüzde MDB tedavisinde en fazla kullanılan psikoterapi yöntemidir. Aaron Beck ve ark. (189)'nın gözlemleri so-

nucu ortaya çıkmıştır. BDT çocuk ve ergenin nasıl düşündüğünün farkına varmasına ve sorun çözme becerileri, gevşeme teknikleri, bilişsel yeniden yapılandırma, modelleme gibi metotlarla yeni düşünme yolları ortaya çıkarmasına ve uygulamasına yardımcı olur. BDT'nin amacı ruhsal bozukluğu olan kişilerin kendileri, yaşam alanları ve gelecekleri ile ilgili olumsuz algılarını ortadan kaldırmak ve depresyona yatkınlığa sebep olan davranışsal/bilişsel tutumlarını değiştirmektir. Depresif bozukluğu bulunan çocuk ve ergenlerde psikoterapinin etkinliğini araştıran 35 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, psikoterapinin orta düzeyde bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Yine bu araştırmada BDT'nin öteki psikoterapi metotlarından üstün olmadığı ve çocuk odaklı terapi yöntemlerinin ebeveyn odaklı yöntemlere göre, sınırlı da olsa, daha etkin olduğu ifade edilmiştir (190). 'Ergenlerde Depresyon Tedavi Çalışması'nda (Treatment for Adolescents With Depression Study, TADS) 12 ile 17 yaşları arasında 439 MDB tanılı ergen 12 hafta boyunca sadece fluoksetin, sadece BDT, fluoksetin ile BDT beraber ve plasebo alacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda, fluoksetin ve BDT kombinasyonunun sadece fluoksetin, sadece BDT ve plasebodan daha üstün olduğu gözlenmiştir. Ayrıca sadece fluoksetin tedavisinin de sadece BDT tedavisine göre daha üstün olduğu saptanmıştır. Tedaviye yanıt oranları BDT ve fluoksetin kombinasyonu için %71, tek başına fluoksetin için %60,6, tek başına BDT için %43,2 ve plasebo için %34,8 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak BDT ve fluoksetin kombinasyonunun MDB tanılı ergenlerde fayda ve risk göz önüne alındığında en uygun tedavi yöntemi olabileceği söylenmiştir (162).

Kişilerarası terapi (KAT): Kişilerarası terapi, depresyonu psikososyal ve kişilerarası durumlarla açıklamaya çalışır. Şu anda ve burada olana odaklanma prensibini kullanır. Depresif belirtilere sebep olan kişilerarası ilişkiyi anlamaya çalışır. KAT, 1970'lerde Klerman ve ark. (191) tarafından unipolar depresyon tedavisi için geliştirilmiştir. KAT'ta keder, kişilerarası rol çatışmaları, rol değişiklikleri ve kişilerarası ilişkilerde yetersizlik olarak 4 temel sorun üzerinde durulur (192). Depresif bozukluğu bulunan ergenlerde KAT ve BDT'nin karşılaştırıldığı iki araştırmadan birinde KAT, diğerinde ise BDT daha etkin bulunmuştur (193, 194).

Psikodinamik psikoterapi: Bu tedavi yöntemi terapötik ilişkinin kurulması, aktarım ve yorumlama yoluyla bilinçdışı çatışmaları keşfetmek amacıyla kullanılır (195). Yapılan araştırmalar psikodinamik terapinin depresif bozukluk tedavisinde etkili olduğunu ve aynı zamanda kişilik veya savunma mekanizmalarında da iyileşmeler olduğunu göstermekte, fakat diğer psikoterapilerden üstün olmadığını da dile getirmektedir (192).

Aile terapisi: Bu tedavi aile üyeleri arasındaki etkileşimleri hedef alan, bir birim olarak ailenin ya da ailenin alt sistemlerinin veya kişi düzeyinde aile bireylerinin işlevselliğini iyileştirmeyi amaçlayan bir tedavi şeklidir (196). Aile terapisinde aile üyeleri ile toplu şekilde görüşme yapılabildiği gibi, her birey farklı seanslarda ayrı ayrı da değerlendirilebilir. Aile terapisinde hedefler (192);

- Psikiyatrik belirtiye neden olan durumların tespit edilmesi
- Mevcut problemin devam etmesine sebep olan tutum ve davranışların tanınıp azaltılması
- Anne-baba ile çocuk ve ergen arasında etkili iletişim, sorun çözme ve baş etme becerilerinin artırılması
- Aile üyelerinin bireysel gelişiminin desteklenmesidir.

Yukarıda anlatılan tedavi yaklaşımları dışında, çocuk ve ergen yaş dönemi MDB tedavisinde; farkındalık terapisi, grup psikoterapileri, problem çözme terapisi ve oyun terapisi gibi yaklaşımlar da uygulanabilmektedir (195).

Çoğu çocuk ve ergen uygun tedavi ve izlemle ilk depresif ataklarından sonra düzelme gösterebilmektedirler. Klinik olarak tanısı konulmuş ve takip edilmiş olgularda bir depresif atağın ortalama 8 ay sürdüğü bildirilmiştir (117). Ancak uzunlamasına çalışmalar depresif gençlerde rekürrens olasılığının remisyondan 1-2 yıl sonra %20-60'a ulaştığını ve 5 yıl içinde ise %70'e çıktığını göstermiştir (197, 198). TADS çalışmasının takibinde iyileşenlerin neredeyse yarısında (%46,6) 5 yıl içinde rekürrens görüldüğü; rekürrensin kızlarda ve anksiyete bozukluğu ek tanısı olanlarda daha fazla olduğu gözlenmiştir (199). Lewinsohn ve ark. (200)'nın 14-18 yaş arasındaki ergenler üzerinde yaptığı çalışmada depresif olguların %5'inin altı ay içerisinde, %12'sinin bir yıl içerisinde, %33'ünün ise dört yıl içerisinde hastalığının tekrarladığı görülmüştür.

MDB'si olan çocuk ve ergenlerin önemli bir kısmı, yetişkinlik döneminde MDB tanısı açısından risk taşımaktadır. MDB tanılı 149 çocuk ve ergenin 20 yıl sonra tekrar değerlendirildiği bir çalışmada; yetişkinlikte MDB için rekürrens oranı %62,6, herhangi bir depresyon tanısı içinse %75,2 olarak saptanmıştır (201). MDB'si olan çocuk ve ergenlerin yaklaşık olarak %20-40'ında bipolar bozukluk gelişme riski de bulunmaktadır (117). Ergen depresyonunun ileride bipolar bozukluğa dönmesini öngören risk faktörleri arasında; psikomotor retardasyon, antidepresan kullanımına bağlı olarak mani veya hipomani belirtilerinin görülmesi, psikotik belirtilerin olması, ailede bipolar bozukluk veya psikotik belirtili depresyon geçmişi olması sayılabilir (20, 117).

Erken yaşıta başlamış olan depresif bozukluk verilen tedaviye daha dirençlidir ve erişkinlikte de yaşamdaki psikososyal stresler neticesinde tekrarlama ihtimali daha yüksektir (7). MDB'ye eşlik eden başka ruhsal bozukluğun olması, ihmal ve/veya istismar gibi olumsuz durumların varlığı ve bu durumların devam etmesi olumsuz gidişat ve depresif bozukluğun tedavisinde düşük cevap ile ilişkilidir (197). Çocuk ve ergenlikte etkin bir biçimde tedavi edilmeyen MDB, arkadaş ve aile içi ilişkilerde bozulma, okul başarısızlığı, sigara/alkol/madde kullanımının görülmesi ve intihar girişimi gibi çok ciddi sorunlara sebep olabilmektedir (197, 202).

KAYNAKLAR

1. Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2016; 6(1): 51-66.
2. Jane Costello E, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 2006; 47(12): 1263-1271.
3. Demir T, Karacetin G, Demir DE, Uysal O. Epidemiology of depression in an urban population of Turkish children and adolescents. *Journal of Affective Disorders* 2011; 134(1-3): 168-176.
4. Sarris J, O'Neil A, Coulson CE, Schweitzer I, Berk M. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 107.
5. Jobst A, Brakemeier EL, Buchheim A, Caspar F, Cuijpers P, Ebmeier KP, et al. European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists* 2016; 33: 18-36.
6. Çevik A, Volkan V. Depresyonun Psikodinamik Etiyolojisi. Depresyon Monografıları. Köroğlu E, editor. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1993.
7. Weir JM, Zakama A, Rao U. Developmental risk I: depression and the developing brain. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2012; 21(2): 237-259.
8. Sadock BJ, Sadock VA. Sadock, B., Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Schou M, editor. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999.
9. Öztürk M, Orhan UA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11 ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
10. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003.
11. Akiskal HS. Duygudurum Bozuklukları: Tarihsel Gelişimi ve Kavramın Tanımı. Aydın H, editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.
12. Mayes R, Horwitz AV. DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. *Journal of the History of the Behavioral Sciences* 2005; 41(3): 249-267.
13. Powell AK, Ocean SE, Stanick CF. Depressive Disorders. In: Goldstein A, DeVries M, eds. *Handbook of DSM-5 Disorders in Children and Adolescents*. Salt Lake City, UT: Springer; 2017; 151-172.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition (DSM-III). Washington DC, 1980.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition revised (DSM-IV-R). Washington DC, 2000.

16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition revised (DSM-5R). Washington DC, 2013.
17. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Köroğlu E (Çeviren), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2014.
18. World Health Organization (WHO). The ICD – 10 classification of mental and behavioral disorder: clinical descriptions and diagnosis guidelines. Geneva: World Health Organization (WHO) 1993; 206-209.
19. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet 2018; 392(10159): 1789-1858.
20. Rey JM, Bella-Awusah TT, Jing L. Depression in children and adolescents. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2015.
21. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. Archives of General Psychiatry 2003; 60(8): 837-844.
22. Mohammadi M-R, Alavi SS, Ahmadi N, Khaleghi A, Kamali K, Ahmadi A, et al. The prevalence, Comorbidity and Socio-demographic Factors of Depressive Disorder among Iranian Children and adolescents: To Identify the Main Predictors of Depression. Journal of Affective Disorders 2019; 247: 1-10.
23. Bilaç Ö, Ercan ES, Uysal T, Aydın C. Prevalence of anxiety and mood disorders and demographic characteristics of elementary school students. Turkish Journal of Psychiatry 2014; 25(3): 171–180.
24. Karacetin G, Arman AR, Fis NP, Demirci E, Ozmen S, Hesapcioglu ST, et al. Prevalence of Childhood Affective disorders in Turkey: An epidemiological study. Journal of Affective Disorders 2018; 238: 513-521.
25. Takakura M, Sakihara S. Gender differences in the association between psychosocial factors and depressive symptoms in Japanese junior high school students. Journal of Epidemiology 2000; 10(6): 383-391.
26. Kartalcı Ş. Testosteron ve depresyon. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2010; 2(4): 457-472.
27. Beardslee WR, Versage EM, Gladstone TR. Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1998; 37(11): 1134-1141.

28. Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aetiology of childhood depression: a review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 2002; 43(1): 65-79.
29. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry* 2000; 157(10): 1552-1562.
30. Rice F, Harold GT, Thapar A. Assessing the effects of age, sex and shared environment on the genetic aetiology of depression in childhood and adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2002; 43(8): 1039-1051.
31. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Archives of General Psychiatry* 1996; 53(2): 129-136.
32. Mullins N, Lewis CM. Genetics of depression: progress at last. *Current Psychiatry Reports* 2017; 19(8): 43.
33. Lam D, Ancelin M-L, Ritchie K, Freak-Poli R, Saffery R, Ryan J. Genotype-dependent associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) DNA methylation and late-life depression. *BMC Psychiatry* 2018; 18(1): 282-293.
34. Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008; 63(9): 852-857.
35. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* 2014; 81(3): 484-503.
36. Bakusic J, Schaufeli W, Claes S, Godderis L. Stress, burnout and depression: A systematic review on DNA methylation mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research* 2017; 92: 34-44.
37. Coleman JR, Peyrot WJ, Purves KL, Davis KA, Rayner C, Choi SW, et al. Genome-wide gene-environment analyses of major depressive disorder and reported lifetime traumatic experiences in UK Biobank. *Molecular Psychiatry* 2020; 25: 1430-1446.
38. Musci RJ, Augustinavicius JL, Volk H. Gene-environment interactions in psychiatry: recent evidence and clinical implications. *Current Psychiatry Reports* 2019; 21(9): 81-92.
39. Van der Auwera S, Peyrot WJ, Milaneschi Y, Hertel J, Baune B, Breen G, et al. Genome-wide gene-environment interaction in depression: A systematic evaluation of candidate genes: The childhood trauma working-group of PGC-MDD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2018; 177(1): 40-49.
40. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang K-Y, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301(23): 2462-2471.

41. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Molecular Psychiatry* 2004; 9(10): 908-915.
42. Racagni G, Brunello N. Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *International Clinical Psychopharmacology* 1999; 14: 3-7.
43. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59(4): 5-14.
44. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *International Clinical Psychopharmacology* 1995; 9(4): 41-45.
45. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(1): 99-105.
46. Chandley MJ, Ordway GA. Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. In: Dwivedi Y, editor. *The neurobiological basis of suicide: CRC Press/Taylor and Francis*, 2012.
47. Ceylan ME, Oral ET. *Duygudurum Bozuklukları Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri*. 1 ed. İstanbul, 2001.
48. Eşel E. Depresyonda nöroendokrinolojik değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 5: 35-50.
49. Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, von Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10(2): 173-186.
50. Linkowski P, Mendlewicz J, Leclercq R, Brasseur M, Hubain P, Golstein J, et al. The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; 61(3): 429-438.
51. Nogay A. Depresif hastalarda kortizol sekresyonu ve serotonin. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1991; 1(3): 30-33.
52. Weller EB, Weller RA, Fristad MA, Preskorn SH, Teare M. The dexamethasone suppression test in prepubertal depressed children. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1985; 46(12): 511-513.
53. Poznanski EO, Carroll BJ, Banegas MC, Cook SC, Grossman JA. The dexamethasone suppression test in prepubertal depressed children. *The American Journal of Psychiatry* 1982; 139(3): 321-324.
54. George Hsu LK, Molcan K, Cashman MA, Lee S, Lohr J, Hindmarsh D. The dexamethasone suppression test in adolescent depression. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1983; 22(5): 470-473.

55. Meyer WJ, Richards GE, Cavallo A, Holt KG, Hejazi MS, Wigg C, et al. Depression and growth hormone. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1991; 30(2): 335.
56. Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE, Perel JM, Brent DA, Axelson DA, et al. Growth hormone secretion in children and adolescents at high risk for major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57(9): 867-872.
57. Campbell S, MacQueen G. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 2006; 19(1): 25-33.
58. Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Hoschl C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *JPN* 2008; 33(2): 91-99.
59. Steingard RJ, Renshaw PF, Yurgelun-Todd D, Appelmans KE, Lyoo IK, Shorrock KL, et al. Structural abnormalities in brain magnetic resonance images of depressed children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996; 35(3): 307-311.
60. Fallucca E, MacMaster FP, Haddad J, Easter P, Dick R, May G, et al. Distinguishing between major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder in children by measuring regional cortical thickness. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68(5): 527-533.
61. Shad MU, Muddasani S, Rao U. Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a voxel-based morphometry study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2012; 22(3): 190-197.
62. Miller CH, Hamilton JP, Sacchet MD, Gotlib IH. Meta-analysis of functional neuroimaging of major depressive disorder in youth. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(10): 1045-1053.
63. Cullen KR, Klimes-Dougan B, Muetzel R, Mueller BA, Camchong J, Hourii A, et al. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2010; 49(2): 173-183.
64. Tutus A, Kibar M, Sofuoglu S, Basturk M, Gonul AS. A technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime brain single-photon emission tomography study in adolescent patients with major depressive disorder. *European Journal of Nuclear Medicine* 1998; 25(6): 601-606.
65. Dahlström M, Ahonen A, Ebeling H, Torniainen P, Heikkilä J, Moilanen I. Elevated hypothalamic/midbrain serotonin (monoamine) transporter availability in depressive drug-naive children and adolescents. *Molecular Psychiatry* 2000; 5(5): 514-522.
66. Abramson L, Metalsky G, Alloy L. Hopelessness depression: a theory-based subtype of depression. *Psychological Review* 1989; 96: 358-372.

67. Blatt SJ, Zuroff DC. Interpersonal relatedness and self-definition: Two prototypes for depression. *Clinical Psychology Review* 1992; 12(5): 527-562.
68. Nolen-Hoeksema S, Morrow J. A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: the 1989 Loma Prieta Earthquake. *Journal of Personality and Social Psychology* 1991; 61(1): 115-121.
69. Beck AT, Epstein N, Harrison R. Cognitions, attitudes and personality dimensions in depression. United Kingdom: University of London Goldsmith's College, 2013, 1-16.
70. Hankin BL, Abramson LY. Development of gender differences in depression: an elaborated cognitive vulnerability-transactional stress theory. *Psychological Bulletin* 2001; 127(6): 773-796.
71. Gibb BE, Coles ME, Heimberg RG. Differentiating symptoms of social anxiety and depression in adults with social anxiety disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 2005; 36(2): 99-109.
72. Hankin BL, Abela JRZ. Depression from Childhood through Adolescence and Adulthood: A Developmental Vulnerability-stress Perspective. In: Abela JRZ, Hankin BL, editors. *Development of psychopathology: a vulnerability-stress perspective*: Sage, 2005.
73. Hankin BL. Cognitive Vulnerabilities to Depression and Stress: General and Specific Predictors of Psychopathology in Youth. In: *Society for Research in Child Development*. Atlanta: GA, 2005.
74. Abela JR, Hankin BL, Haigh EA, Adams P, Vinokuroff T, Trayhern L. Interpersonal vulnerability to depression in high-risk children: the role of insecure attachment and reassurance seeking. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 2005; 34(1): 182-192.
75. Cole DA, Turner JE, Jr. Models of cognitive mediation and moderation in child depression. *Journal of Abnormal Psychology* 1993; 102(2): 271-281.
76. Nolen-Hoeksema S, Girgus JS, Seligman ME. Predictors and consequences of childhood depressive symptoms: a 5-year longitudinal study. *Journal of Abnormal Psychology* 1992; 101(3): 405-422.
77. Turner JE, Jr., Cole DA. Developmental differences in cognitive diatheses for child depression. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1994; 22(1): 15-32.
78. Joiner JTE, Katz J, Lew A. Harbingers of depressotypic reassurance seeking: Negative life events, increased anxiety, and decreased self-esteem. *Personality and Social Psychology Bulletin* 1999; 25(5): 632-639.
79. Joiner TE. A Test of Interpersonal Theory of depression in youth psychiatric inpatients. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1999; 27(1): 77-85.

80. Joiner T, Metalsky G, Gencoz F, Gencoz T. The relative specificity of excessive reassurance-seeking to depressive symptoms and diagnoses among clinical samples of adults and youth. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 2001; 23: 35-41.
81. Abela JR, Zuroff DC, Ho MH, Adams P, Hankin BL. Excessive reassurance seeking, hassles, and depressive symptoms in children of affectively ill parents: a multiwave longitudinal study. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2006; 34(2): 171-187.
82. Abela JR, Taylor G. Specific vulnerability to depressive mood reactions in schoolchildren: the moderating role of self-esteem. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 2003; 32(3): 408-418.
83. Abela JRZ, Sakellaropoulou M, Taxel E. Integrating two subtypes of depression: psychodynamic theory and its relation to hopelessness depression in early adolescents. *The Journal of Early Adolescence* 2007; 27(3): 363-385.
84. Fichman L, Koestner R, Zuroff DC. Depressive styles in adolescence: Assessment, relation to social functioning, and developmental trends. *Journal of Youth and Adolescence* 1994; 23(3): 315-330.
85. Luthar SS, Blatt SJ. Dependent and self-critical depressive experiences among inner-city adolescents. *Journal of Personality* 1993; 61(3): 365-386.
86. Garber J, Little S, Hilsman R, Weaver KR. Family predictors of suicidal symptoms in young adolescents. *Journal of Adolescence* 1998; 21(4): 445-457.
87. Marcotte D, Fortin L, Potvin P, Papillon M. Gender differences in depressive symptoms during adolescence: role of gender-typed characteristics, self-esteem, body image, stressful life events, and pubertal status. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders* 2002; 10(1): 29-42.
88. Sheeber L, Hops H, Alpert A, Davis B, Andrews J. Family support and conflict: prospective relations to adolescent depression. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1997; 25(4): 333-344.
89. Klein DN, Lewinsohn PM, Seeley JR. Psychosocial characteristics of adolescents with a past history of dysthymic disorder: Comparison with adolescents with past histories of major depressive and non-affective disorders, and never mentally ill controls. Netherlands, Elsevier Science, 1997.
90. Stice E, Ragan J, Randall P. Prospective relations between social support and depression: differential direction of effects for parent and peer support? *Journal of Abnormal Psychology* 2004; 113(1): 155-159.
91. Bowlby J. *Attachment and Loss*. 2 ed. New York: Basic Books, 1980.
92. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S. *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates, 1978.

93. Hammen CL, Burge D, Daley SE, Davila J, Paley B, Rudolph KD. Interpersonal attachment cognitions and prediction of symptomatic responses to interpersonal stress. *Journal of Abnormal Psychology* 1995; 104(3): 436-443.
94. Aşkın R. Depresyon El Kitabı. 2 ed. Konya, 1999.
95. Özmen M. Depresyonda dinamik nedenler. *Duygudurum Dizisi* 2001; 6: 283-287.
96. Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000. p. 1284-1298.
97. Shane E, Shane M. Object loss and selfobject loss. *New Models of Bereavement Theory and Treatment: New Mourning*, 2016. p. 24.
98. Desmet M. Some preliminary notes on an empirical test of Freud's theory on depression. *Frontiers in Psychology* 2013; 4: 158-166.
99. Fenichel O. *The psychoanalytic theory of neuroses*. New York, NY: Norton, 1945.
100. Lauren B, BLaCK SK. The breakdown of self-enhancing and self-protecting cognitive biases in depression. *Handbook of self-enhancement and self-protection* 2011; 358: 358-359.
101. Seligman ME, Maier SF, Geer J. Alleviation of learned helplessness in the dog. *Origins of Madness: Elsevier*; 1979. p. 401-409.
102. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 2011; 42(2): 154-162.
103. Brown GW, Harris TO. Depression. In: Brown GW, Harris TO, editors. *Life events and illness*. New York: Guilford Press, 1989.
104. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW. Major depression and the stress system: a life span perspective. *Development and psychopathology* 2001; 13(3): 565-580.
105. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *The American Journal of Psychiatry* 1995; 152(6): 833-842.
106. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu ME, Kırılı S. Depresif bozukluklarda risk etmenleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 8: 5-15.
107. Sadock BJMD, Virginia A, Sadock MD. *Klinik Psikiyatri*. 2 ed. Ankara: Güneş Kitapevi, 2005.
108. Parker G, Roy K. Adolescent depression: a review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2001; 35(5): 572-580.

109. Shapero BG, Hankin BL, Barrocas AL. Stress generation and exposure in a multi-wave study of adolescents: Transactional processes and sex differences. *J Soc Clin Psychol* 2013; 32(9): 989-1012.
110. Abela H, Nueslovici C. A multi-wave longitudinal study of the transactional relations between depressive symptoms, hopelessness, and stress in high-risk youth: Canadian Association for Child and Adolescent Psychiatry, 2004.
111. Ge X, Natsuaki MN, Conger RD. Trajectories of depressive symptoms and stressful life events among male and female adolescents in divorced and nondivorced families. *Development and Psychopathology* 2006; 18(1): 253-273.
112. Ge X, Conger RD, Elder GH, Jr. Pubertal transition, stressful life events, and the emergence of gender differences in adolescent depressive symptoms. *Developmental Psychology* 2001; 37(3): 404-417.
113. Caspi A, Moffitt TE. Individual differences are accentuated during periods of social change: the sample case of girls at puberty. *Journal of Personality and Social Psychology* 1991; 61(1): 157-168.
114. Hankin BL, Abramson LY, Miller N, Haeffel GJ. Cognitive vulnerability-stress theories of depression: examining affective specificity in the prediction of depression versus anxiety in three prospective studies. *Cognitive Therapy and Research* 2004; 28(3): 309-345.
115. Hankin BL, Mermelstein R, Roesch L. Sex differences in adolescent depression: stress exposure and reactivity models. *Child Development* 2007; 78(1): 279-295.
116. Tamar M, Özbaran B. Çocuk ve ergenlerde depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 2: 84-92.
117. Birmaher B, Brent D. Issues, Aacap Work Group on Quality. Bernet W, Buks-tein O, Walter H, Medicus J. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007; 46(11): 1503-1526.
118. Piquart M, Shen Y. Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology* 2011; 36(4): 375-384.
119. Beck AT. Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects. New York: Hoeber. Republished as Depression: Causes and treatment. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1967.
120. Conner KR, Bossarte RM, Lu N, Kaukeinen K, Chan G, Wyman P, et al. Parent and child psychopathology and suicide attempts among children of parents with alcohol use disorder. *Archives of Suicide Research: Official Journal of the International Academy for Suicide Research* 2014; 18(2): 117-130.
121. Toros F. Risk factors of depression in childhood and adolescence. *T Klin J Psyc-hiatry* 2002; 3: 75-79.

122. Özdemir Y. Ana-baba ergen çatışması ve ergenlerde depresyon belirtileri. *Düşünen Adam* 2014; 27: 211-220.
123. Tamam L, Namlı Z, Karaytuğ MO. Depresyon kliniği. *Türkiye Klinikleri Psyc-hiatry-Special Topics* 2012; 5(2): 34-38.
124. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depres-sion and Anxiety* 2000; 12: 69-76.
125. Oxman TE, Barrett J. Depression and hypochondriasis in family practice pati-ents with somatization disorder. *General Hospital Psychiatry* 1985; 7(4): 321-329.
126. Işık E, Işık U, Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Gurup Matbaacılık, Ankara, 2013.
127. Reynaert C, Zdanowicz N, Janne P, Jacques D. Depression and sexuality. *Psyc-hiatr Danub* 2010; 22(1): 111-113.
128. Birtchnell J. Dependence and its relationship to depression. *British Journal of Medical Psychology* 1984; 57(3): 215-225.
129. Weller EB, Weller RA, Svadjian H. Mood disorders. *Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Text Book*, M Lewis (Ed), 2. Baskı, Philadelphia, Williams and Wilkins, A Waverly Company, 1996, s. 650-666.
130. Sargın N. Çocuklarda Ruh Sağlığı: Eğitim Yayınevi; 2012.
131. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
132. Weller EB, Weller EA. Depressive disorders in children and adolescents. *Psyc-hiatric Disorders in Children and Adolescents*, BD Garfinkel, GA Carlson, EB Weller (Ed), Philadelphia, WB Saunders Company, 1990 s.3-20.
133. Erdoğan İ, Tamar M. Çocuk ve ergenlerdeki major depresif bozukluğa eşlik eden tanıların dağılım ve sıklığının araştırılması. *Türkiye’de Psikiyatri* 2002; 2: 2-3.
134. Ağaoğlu B. Depresif Bozukluklar, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Çuhadaroğlu Füsün (Ed), 2008, 373-382.
135. Şenol S, Karacan E, Şener Ş. Çocuklarda ve ergenlerde depresyon. *Ben Hasta Değilim Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü*, A Ekşi (Ed), İs-tanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1999, 335-344.
136. Berzoff J. Psychosocial ego development: The theory of Erik Erikson. *Inside out and outside in: Psychodynamic clinical theory and psychopathology in con-temporary multicultural contexts* 2011: 97-118.
137. Onat M. Major Depresif Bozukluk Tanısı Olan Ergenlerde İntihar Davranışının Dürtüsellik ve Yürütücü İşlevler ile İlişkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, İzmir: Dokuz

Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2015.

138. Birmaher B, Brent DA. Chapter 13: Depressive and Druptive Mood Dysregulation Disorders ed. Dulcan M.K. Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry, Second Edition. American Psychiatric Association, 2016, 245-270.
139. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry 1961; 4: 561-571.
140. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. Acta Paedopsychiatrica: International Journal of Child and Adolescent Psychiatry 1981; 46: 305-513.
141. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1996; 35(11): 1427-1439.
142. Copeland WE, Miller-Johnson S, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Childhood psychiatric disorders and young adult crime: A prospective, population-based study. American Journal of Psychiatry 2007; 164(11): 1668-1675.
143. Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2011; 45(2): 65-74.
144. Ekinci Ö. Çocukluk çağı depresif bozukluğunda tedavi ve gidiş. In: Pekcanlar Akay A, Ercan ES, editors. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları. Ankara: Türkiye çocuk ve genç psikiyatrisi derneği, 2016.
145. Hammen C, Brennan PA, Shih JH. Family discord and stress predictors of depression and other disorders in adolescent children of depressed and nondepressed women. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2004; 43(8): 994-1002.
146. Birmaher B, Brent DA, Kolko D, Baugher M, Bridge J, Holder D, et al. Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder. Archives of General Psychiatry 2000; 57(1): 29-36.
147. Taycan SE. Depresyon psikofarmakolojisi. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics 2012; 5(2): 77-86.
148. Leentjens AF, Rundell JR, Wolcott DL, Guthrie E, Kathol R, Diefenbacher A. Reprint of: Psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry: scope of practice, processes, and competencies for psychiatrists working in the field of CL psychiatry or psychosomatics. A consensus statement of the European Association of Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics (EACLPP) and the Academy of Psychosomatic Medicine (APM). Journal of psychosomatic research 2011; 70(5): 486-491.

149. Stahl SM. Depression and bipolar disorder: Stahl's essential psychopharmacology, 3. edition. Cambridge University Press, 2008.
150. Kashani JH, Shekim WO, Reid JC. Amitriptyline in children with major depressive disorder: A double-blind crossover pilot study. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1984; 23(3): 348-351.
151. Kramer AD, Feiguine RJ. Clinical effects of amitriptyline in adolescent depression: a pilot study. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1981; 20(3): 636-644.
152. Puig-Antich J, Perel JM, Lupatkin W, Chambers WJ, Tabrizi MA, King J, et al. Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44(1): 81-89.
153. Geller B, Cooper TB, Graham DL, Fetner HH, Marsteller FA, Wells JM. Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6- to 12-year-olds with major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1992; 31(1): 34-44.
154. Serim Demirgören B, Şentürk Pılan B. Çocuk ve ergende antidepresan kullanımı. In: İnal Emiroğlu N, editor. Çocuk ve ergende duygudurum bozukluklarının tedavisi. Ankara: Türkiye çocuk ve genç psikiyatrisi derneği; 2015, 73-85.
155. Usala T, Clavenna A, Zuddas A, Bonati M. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2008; 18(1): 62-73.
156. Papanikolaou K, Richardson C, Pehlivanidis A, Papadopoulou-Daifoti Z. Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: a meta-analytic study. *Journal of Neural Transmission* 2006; 113(3): 399-415.
157. Tutkunkardaş MD, Kılınçaslan A. Çocuk ve ergenlerde depresyonun ilaçla tedavisi: bir gözden geçirme. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1(1): 34-45.
158. Ülgür Ü. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Antidepresanlar. Ankara: Hekimler Yayın birliği, 2008.
159. FDA. [Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-dont-leave-childhood-depression-untreated>. Erişim tarihi: 12.09.2020
160. Emslie G, Rush A, Weinberg W, Kowatch R, Hughes C, Carmody T, et al. Double-blind placebo controlled study of fluoxetine in depressed children and adolescents. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54: 1031-1037.
161. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002; 41(10): 1205-1215.

162. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(7): 807-820.
163. Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, Nightingale-Teresi J, Carmody T, Hughes CW, et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165(4): 459-467.
164. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, Wagner KD, Findling RL, McCracken JT, et al. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004; 43(11): 1397-1405.
165. Tao R, Emslie G, Mayes T, Nakonezny P, Kennard B, Hughes C. Early prediction of acute antidepressant treatment response and remission in pediatric major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009; 48(1): 71-78.
166. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 290(8): 1033-1041.
167. Donnelly CL, Wagner KD, Rynn M, Ambrosini P, Landau P, Yang R, et al. Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006; 45(10): 1162-1170.
168. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161(6): 1079-1083.
169. von Knorring A-L, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hultén A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 26(3):311-315.
170. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006; 45(3): 280-288.
171. Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009; 48(7): 721-729.

172. Findling RL, Robb A, Bose A. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2013; 23(7): 468-480.
173. Berard R, Fong R, Carpenter DJ, Thomason C, Wilkinson C. An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2006; 16(1): 59-75.
174. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulewicz S, Fong R, Carpenter DJ, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006; 45(6): 709-719.
175. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001; 40(7): 762-772.
176. Cosgrove P. Fluvoxamine in the treatment of depressive illness in children and adolescents. *Journal of Psychopharmacology* 1994; 8(2): 118-123.
177. Hazell P. Depression in children and adolescents. *BMJ Clinical Evidence*. 2009; 12: 1-31.
178. Mendels J, Johson R, Mattes JA, Riesenber R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 169-174.
179. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, Kunz NR, Li Y. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007; 46(4): 479-488.
180. Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(8): 901-913.
181. Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, Emslie GJ, et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014; 24(4): 180-189.
182. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014; 24(4): 170-179.

183. Kweon K, Kim H-W. Effectiveness and safety of bupropion in children and adolescents with depressive disorders: a retrospective chart review. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2019; 17(4): 537-541.
184. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Reviews* 2001; 7(3): 249-264.
185. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (11): 1-21.
186. Haapasalo-Pesu K-M, Vuola T, Lahelma L, Marttunen M. Mirtazapine in the treatment of adolescents with major depression: an open-label, multicenter pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2004; 14(2): 175-184.
187. Laux G, Volz H-P, Möller H-J. Newer and older monoamine oxidase inhibitors. *CNS Drugs* 1995; 3(2): 145-158.
188. Avci A, Diler RS, Kibar M, Sezgin F. Comparison of moclobemide and placebo in young adolescents with major depressive disorder. *Ann Med Sciences* 1999; 8: 31-40.
189. Erbay LG, Kartalcı Ş. Depresyonda bilişsel davranışçı terapi. *Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics* 2012; 5(2): 97-102.
190. Weisz JR, McCarty CA, Valeri SM. Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 2006; 132(1): 132.
191. Klerman GL, Dimascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *American Journal of Psychiatry* 1974; 131(2): 186-191.
192. Alpaslan AH, Erol Y. Çocuk ve ergenlerde depresif bozukluk non-farmakolojik tedavisi. *Türkiye Klinikleri* 2016; 2(1): 62-67.
193. Rosselló J, Bernal G. The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1999; 67(5): 734-745.
194. Rosselló J, Bernal G, Rivera-Medina C. Individual and group CBT and IPT for Puerto Rican adolescents with depressive symptoms. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2012; 14(3): 234-245.
195. Cox GR, Callahan P, Churchill R, Hunot V, Merry SN, Parker AG, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews* 2014; 30(11): 1-11.

196. Brent DA, Holder D, Kolko D, Birmaher B, Baugher M, Roth C, et al. A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family, and supportive therapy. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54(9): 877-885.
197. Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2002; 11(3): 619-637.
198. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM, et al. Development and natural history of mood disorders. *Biological Psychiatry* 2002; 52(6): 529-542.
199. Curry J, Silva S, Rohde P, Ginsburg G, Kratochvil C, Simons A, et al. Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68(3): 263-269.
200. Lewinsohn PM, Clarke GN, Seeley JR, Rohde P. Major depression in community adolescents: age at onset, episode duration, and time to recurrence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1994; 33(6): 809-818.
201. Fombonne E, Wostear G, Cooper V, Harrington R, Rutter M. The Maudsley long-term follow-up of child and adolescent depression: I. Psychiatric outcomes in adulthood. *The British Journal of Psychiatry* 2001; 179(3): 210-217.
202. Jonsson U, Bohman H, von Knorring L, Olsson G, Paaren A, von Knorring AL. Mental health outcome of long-term and episodic adolescent depression: 15-year follow-up of a community sample. *Journal of Affective Disorders* 2011; 130(3): 395-404.



BÖLÜM 18

Maternal ve Perinatal Enfeksiyonlarda Bakım

Elif Bayrakçı Eroğlu¹ & Burcu Çakı Döner²

¹ Arş. Gör., Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, ORCID: 0000-0001-6351-6002

² Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3592-5121

Giriş

Maternal ve perinatal enfeksiyonlar, doğum süreci ve sonrasındaki kritik dönemde, hem anne hem de bebek sağlığı açısından önemli sağlık tehditleri oluşturur. Doğum sırasında meydana gelen travmalar, perineal yaralar, epizyotomi, mastit gibi durumlar, enfeksiyon riskini artırabilir. Ayrıca, postpartum dönemde endometritis, sistit, piyelonefrit gibi enfeksiyonlar da sıklıkla karşılaşılan sorunlardandır. Bu enfeksiyonlar, zamanında tanı konulup tedavi edilmediğinde, daha ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Enfeksiyonların önlenmesi için uygun hijyenik uygulamalar, doğru beslenme, erken tanı ve etkin tedavi yöntemleri büyük önem taşır. Hemşire ve ebelerin, anne adaylarını bu konuda bilgilendirmesi, enfeksiyon risklerini azaltmada temel bir rol oynar. Doğru bakım ve eğitim, hem annenin hem de bebeğin sağlığının korunmasında kritik bir faktördür. Gebelik ve doğum sırasında gelişen enfeksiyonlar, ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Özellikle, virüslerin neden olduğu intrauterin enfeksiyonlar ve doğum kanalından bulaşan enfeksiyonlar, tüm canlı doğumların en az %2.5'inde görülmektedir. Bu tür enfeksiyonların erken teşhisi, gebelik sürecinde alınacak uygun önlemler ve kararlar açısından kritik öneme sahiptir. Bu enfeksiyonlardan bir grup, TORCH olarak adlandırılmaktadır. TORCH teriminde; T, Toksoplazmoz; R, Rubella; C, Sitomegalovirüs; H ise Herpes Simplex virüsünü ifade eder. O harfi ise (İngilizce "others") diğer enfeksiyonlar için kullanılır ve Hepatit B, HIV, Human Parvovirus B19 gibi patojenleri kapsar. Bu enfeksiyonların ortak özellikleri; düşük, ölü doğum, prematürite, intrauterin gelişme geriliği, konjenital malformasyonlar, doğum sırasında veya hemen sonrasında görülen akut hastalıklar ya da erken doğum eylemi gibi ciddi sonuçlar doğurabilmesidir. Bu etkiler, enfeksiyonun hangi dönemde geçirildiğine, vücudun hangi sistemlerini etkilediğine ve şiddetine bağlıdır. B grubu streptokoklar ve toksoplazma, yaygın görülen viral olmayan enfeksiyonlar arasında yer alır. Sitomegalovirüs, rubella, herpes simpleks, hepatit B, varisella, parvovirüs B19 ve cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonlar ise yaygın viral enfeksiyonlar olarak sınıflandırılır.

TORCH Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri

Gebelikte Tanı:

Klinik ve serolojik yöntemler kullanılır. Serolojik testlerde ELISA yöntemiyle IgM, IgG ve IgG avidite testi uygulanır.

Fetusta Tanı (12. haftadan itibaren):

- Amniyosentez (16. haftadan sonra): Düşük riski taşıdığı için dikkatle yapılır. Testler arasında PZR ve viral kültür bulunur.

- Kordosentez (20. haftadan itibaren): Umbilikal veya fetal kan örnekleri alınarak ELISA testi yapılır.
- Ultrasonografi (USG): Görüntüleme yöntemi olarak kullanılır (Shukurov ve ark, 2023).

Yenidoğanda Tanı:

Klinik değerlendirme, serolojik testler (ELISA) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapılır.

Bu yöntemler, enfeksiyonların teşhisi ve yönetiminde hayati bir rol oynar.

1. Toksoplazma

Toksoplazma, *Toxoplasma gondii* adı verilen bir parazitin neden olduğu bir enfeksiyondur. Bu parazit yalnızca kedilerin bağırsaklarında üreyebilir ve başka bir ortamda çoğalması mümkün değildir. Kedilerin dışkıyla çevreye yayılan parazit, diğer canlılara sindirim sistemi yoluyla bulaşabilir. Gebelikte fetüse bulaşma oranı, enfeksiyonun gerçekleştiği trimestere bağlı olarak değişir, ancak, ilk trimesterde fetüse geçen enfeksiyonlar daha ciddi sonuçlara yol açar.

Bulaşma Yolları

- Enfekte bir kedinin dışkısının temas ettiği yüzeylerden eller aracılığıyla,
- Enfekte hayvan etinin az pişmiş şekilde tüketilmesiyle,
- Parazit içeren besin maddelerinin yeterince yıkanmadan yenmesiyle,
- Enfekte bir anne aracılığıyla gebelik sırasında fetüse geçişle bulaşabilir.

Belirti ve Sonuçlar

Toksoplazma enfeksiyonu kadınlarda genellikle asemptomatik olsa da, bazı durumlarda hafif kas ve eklem ağrıları, halsizlik, yorgunluk ve lenf düğümlerinde şişlik görülebilir. Fetüse bulaşma gebelik boyunca mümkündür ancak özellikle 3. trimester öncesinde gerçekleşen enfeksiyonlar daha ciddi komplikasyonlara neden olur.

Gebelikte olası etkiler:

- Abortus (düşük),
- İntrauterin büyüme geriliği (IUGG),
- Karaciğer ve dalakta büyüme,
- Koryonitis,
- Nörolojik ve oftalmolojik sekeller.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Toksoplazma enfeksiyonunun önlenmesi bakımın temel hedefidir. Bu amaçla eğitimlerin ve koruyucu önlemlerin uygulanması büyük önem taşır.

- Eğitim ve Koruyucu Önlemler:

- Çiğ veya az pişmiş et tüketiminden kaçınılmalıdır.
- Tüm etler iyice pişirilmelidir.
- Çiğ etle veya yıkanmamış meyve-sebzelerle temas sonrası kesme tahtası, çalışma yüzeyleri ve mutfak gereçleri sıcak sabunlu suyla temizlenmelidir.

- Çiğ meyve ve sebzeler yemeden önce iyice yıkanmalı ve gerekirse soyulmalıdır.

- Az pişmiş yumurta ve pastörize edilmemiş süt tüketilmemelidir.

- Açık toprakla temas edilmesi gerekiyorsa bahçe eldiveni giyilmelidir.

Bu önlemler enfeksiyonun yayılmasını engelleyerek anne ve fetus sağlığını korumada kritik rol oynar.

2. Kızamıkçık (Rubella)

Kızamıkçık, döküntülerle birlikte seyreden, damlacık veya doğrudan temas yoluyla bulaşan ateşli bir viral enfeksiyondur. Erken gebelikte enfeksiyon, plaseenta aracılığıyla fetüse bulaşabilir ve ciddi sonuçlara yol açabilir. Gebelik sırasında geçirilen kızamıkçık enfeksiyonu fetüste şu komplikasyonlara neden olabilir:

- Konjenital kalp anomalileri,
- Mikrosefali,
- Katarakt,
- İşitme sorunları,
- Hepatosplenomegali,
- Prematür doğum.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Tüm kadınların kızamıkçığa karşı aşılanmış olması gerekir.
- İlk prenatal muayenede tarama yapılmalıdır.
- Kızamıkçık aşısı canlı aşıdır, bu nedenle gebelik sırasında uygulanmaz.
- Aşı uygulandıktan sonra en az 3 ay süreyle gebelik önerilmez.

3. Sitomegalovirüs (CMV)

Sitomegalovirüs (CMV), dünyada oldukça yaygın görülen konjenital ve perinatal viral enfeksiyonlardan biridir. Bu enfeksiyon, tüm yenidoğanların yaklaşık %3'ünü etkiler. Eğer gebelik sırasında enfeksiyon ortaya çıkarsa, fetüse bulaşma oranı %40-%50'dir. Özellikle enfeksiyon gebeliğin 20. haftasından önce tespit edilirse, gebeliğin sonlandırılması gündeme gelebilir.

Bulaşma Yolları

- Cinsel ilişki,
- Kan transfüzyonu,
- Bakım merkezlerinde enfekte çocuklarla temas,
- Enfekte vücut sıvılarına temas,
- Plasenta yoluyla fetüse geçiş.

Belirti ve Sonuçlar

CMV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. Ancak gebelerin yaklaşık %15'inde ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve eklem ağrıları gibi spesifik olmayan belirtiler görülebilir.

Gebelik sırasında CMV enfeksiyonu, şu sonuçlara yol açabilir:

- Düşük,
- Ölü doğum,
- Düşük doğum ağırlığı,
- İntrauterin büyüme geriliği (IUGG),
- Mikrosefali,
- Sağırılık, körlük, mental retardasyon,
- Sarılık, peteşi, hepatosplenomegali,
- Konjenital veya neonatal enfeksiyon.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Ebeler ve hemşireler, perinatal dönemde risk altındaki kadınların eğitimi üzerine odaklanmalıdır.
- CMV tanısı almış kadınların bakımından sorumlu olmalıdır.

4. B Grubu Streptokoklar (GBS)

B grubu streptokoklar, insan vücudunda doğal olarak bulunan bakterilerdir. Bu bakteriler, kadınların rektum, vajina, üretra ve serviksinde kolonize olabilir. Genital sistemdeki kolonizasyon, doğum sırasında vertikal bulaşma yoluyla yenidoğana enfekte olma riskini artırır. Ayrıca, erken membran rüptürü sonrasında asendan enfeksiyon nedeniyle annede ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Belirti ve Sonuçlar

- GBS enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir.
- Yenidoğanda enfeksiyon ilk hafta içinde başlarsa, pnömoni veya sepsis gelişebilir.
- Geç başlangıçlı enfeksiyonlarda ise menenjit sık görülür.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Ebeler ve hemşireler, GBS enfeksiyonlarını dışlamada tüm kadınlar ve yenidoğanlar için eğitici ve savunucu bir rol üstlenmelidir.
- Gebe kadınlar, 35-37. haftalar arasında prenatal muayene sırasında GBS enfeksiyonu açısından taranmalıdır.
- Prenatal öykü alırken, yenidoğana vertikal bulaşmayı önlemek için önceki enfeksiyon geçmişi sorgulanmalı ve kayıt edilmelidir.
- GBS enfeksiyonu tespit edilen gebelere, doğum sırasında intravenöz antibiyotik tedavisi gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

5. Herpes Simpleks Virüs Tip 2 (HSV-2)

HSV-2, aktif lezyonlu deri ve mukozal yüzeylerle temas yoluyla bulaşır. Virüs bir kez vücuda girdikten sonra kalıcı hale gelir ve yeniden enfeksiyonlara yol açabilir.

Belirti ve Sonuçlar

- Kuluçka süresi 2-10 gündür.
- Kırmızı, ağrılı ve yanmalı lezyonlar ilk belirtilerdir.
- İdrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, hassasiyet, vajinal akıntı gibi semptomlar görülür.
- HSV-2, gebeliğin ilk trimesterinde abortus, ileri dönemlerde ise fetüste büyüme geriliği, mikrosefali, serebral kalsifikasyon ve görme bozukluklarına neden olabilir.

Bulaşma Yolları

- Prenatal, intrapartum ve postpartum dönemlerde plasenta yoluyla fetüse bulaşabilir.
- Aktif enfeksiyonu olan bir kadında vajinal doğum yapılırsa yenidoğanda enfeksiyon riski %50'dir. Bu nedenle sezaryen önerilir.

6. Hepatit B Virüsü (HBV)

- HBV, dünyada yaygın bir kronik enfeksiyondur ve gebelik sırasında bulaşabilir.
- Bulaşma Yolları
- Kontamine kan ve kan ürünleri,
- Cinsel ilişki,
- Gebelikte plasenta yoluyla bulaşma.
- Gebeliğin ilk trimesterinde enfekte olursa yenidoğana bulaşma oranı %10 iken, üçüncü trimesterde %80-%90'a kadar çıkabilir.

Gebelikteki Riskler

- Erken doğum,
- Düşük doğum ağırlığı,
- Ölü doğum,
- Yenidoğanlarda kronik taşıyıcılık.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- İlk prenatal vizitte tüm gebeler taranmalıdır.
- HBsAg negatif kadınlara gebelik sırasında aşı yapılabilir.
- HBV pozitif anneler bebeklerini emzirebilir.
- Eğitim odaklı bakım sağlanmalı, güvenli cinsellik ve bariyer yöntemler önerilmelidir.
- Yüksek proteinli diyet ve sağlıklı yaşam tarzı teşvik edilmelidir.

7. Varisella Zoster Virüsü (VZV)

VZV, herpes virüs ailesine ait olup plasenta yoluyla veya doğum sırasında asendan yolla bulaşabilir.

Sonuçlar

- Konjenital varisella,
- Düşük doğum ağırlığı, spontan düşük, koryonitis,
- Katarakt, deri yaraları, ekstremitelerde hipoplazi, mikrosefali,
- Göz anomalileri, mental retardasyon, erken doğum.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

Prekonsepsiyonel danışmanlık, bağışıklık durumunun belirlenmesini ve korunma yollarının açıklanmasını içermelidir.

8. Parvovirüs B19

Parvovirüs B19, çocuklarda "beşinci hastalık" olarak bilinen iyi huylu bir enfeksiyondur. Gebelikte fetüse bulaşma riski mevcuttur.

Belirti ve Sonuçlar

Yüzde "tokatlanmış yanak" görünümünde döküntü, makülopapüler döküntüler, ateş, artralji ve keyifsizlik.

Gebelikte akut enfeksiyon:

- Fetal hidrops, ciddi anemi, spontan düşük, konjenital anomaliler,
- Karaciğer yetmezliği, miyokardit, uzun vadede öğrenme bozukluğu.

Bulaşma Yolları

- Transplasental,
- Günlük temas (orofarengeal yol),
- Enfekte kan.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Önleyici stratejiler geliştirilmelidir,
- Çocuklarla temas sonrası el yıkama hakkında bilgi verilmelidir,
- Oyuncak ve yüzeylerin temizlenmesi hakkında bilgi verilmelidir,
- Yiyecek ve içecek paylaşımından kaçınılması hakkında bilgi verilmelidir.
- Enfekte gebelere fetal riskler hakkında bilgi verilmelidir.
- Yenidoğanlar anomali açısından değerlendirilmelidir.

9. İnsanda İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)

HIV, kan ve cinsel yolla bulaşır. Doğum öncesi, doğum sırasında ve emzirme yoluyla bebeğe geçebilir.

Gebelikteki Riskler

- Preterm eylem, prematürite, endometritis,
- HIV taşıyan yenidoğan riski.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Uygun tedavi ve takip sağlanmalıdır,
- Doğum sezaryen şeklinde planlanmalıdır,
- Anneye ve doğum sonrası bebeğe antiretroviral tedavi başlanmalıdır,
- Anne bebeğini emzirmemelidir.

10. Sifiliz (Treponema Pallidum)

Maternal sifiliz, prematür doğum ve konjenital sifiliz riskini artırır.

Sonuçlar

Yenidoğanda: sarılık, rinit, anemi, IUGG.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Tüm gebe kadınlar sifiliz açısından taranmalıdır.
- Enfekte gebeler tedavi edilmelidir.

11. Gonore (Neisseria Gonore)

Kadınlarda genellikle asemptomatik seyretse de disparoni, koyu akıntı ve dizüri gibi belirtiler görülebilir.

Sonuçlar

Fetüs enfekte doğum kanalından geçerken göz enfeksiyonu riski taşır.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Tüm gebe kadınlar prenatal dönemde taranmalıdır,
- Doğumdan sonra yenidoğanlara bir saat içinde göz profilaksisi yapılır.

12. Klamidya (Klamidya Trachomatis)

Kadınlarda genellikle asemptomatik seyreder ancak ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Sonuçlar

İnfertilite, ektopik gebelik, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, neonatal pnömoni ve konjunktivit.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Gebe kadınlar ilk prenatal muayenede ve riskli gruplar üçüncü trimesterde taranmalıdır,
- Enfekte gebe oral eritromisin ile tedavi edilmelidir.

13. Human Papilloma Virüs (HPV)

HPV, anogenital siğillere (kondiloma akuminata) neden olur.

Sonuçlar

- Siğiller vajinal doğumu engelleyebilir.
- Doğum sırasında fetal maruziyet, yenidoğanda laringeal papilloma neden olabilir.

14. Trikomonas (Trikomonas Vajinalis)

Gebelikte erken membran rüptürü ve erken doğum riskini artırabilir.

Sonuçlar

Kaşıntı, yanma, dizüri, vajinal akıntı, servikste çilek manzarası.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

Maternal ve perinatal enfeksiyonların önlenmesi için hijyen ve erken tanı önemlidir.

15. Postpartum Genital Yol Enfeksiyonları

Doğum sonrası dönemde genital yolda bakteriyel enfeksiyonlar sık görülen komplikasyonlardır.

Sonuçlar

En yaygın belirti: Doğum sonrası ilk 24 saatte ateş.

Ebelik ve Hemşirelik Bakımı

- Anneye kişisel hijyen eğitimi verilmelidir,
- El yıkamanın önemi hakkında bilgi verilmelidir,
- Perine bakımı, ped kullanımı hakkında bilgi verilmelidir,
- Enfeksiyon belirtileri hakkında bilgi verilerek erken müdahale sağlanmalıdır.

16. Perine ve Vulvanın Enfeksiyonu

Vajinal doğumda perine, vajina ve vulva üzerinde oluşan laserasyonlar, epizyotomi ve lokalize yara enfeksiyonlarına yol açabilir.

Tedavi ve Bakım

Drenaj: Yara drenajını kolaylaştırmak için süturlar çıkarılmalı ve yara açılmalıdır.

Ebelik-Hemşirelik Bakımı

- Yara bölgesi renk, yoğunluk, koku yönünden değerlendirilmelidir,
- İyileşme Belirtileri: Kırmızılık, ödem, aşırı ağrı, pürülan drenaj, ateş, hal-sizlik gözlenmelidir,
- Hidrasyon: Ekstra sıvı alımı (2000 ml/gün) önerilir ve anneler sıvı alımını artırmaya yönlendirilmelidir.
- Eğitim: Perine bakımı, ellerin yıkanması ve hijyen hakkında eğitim verilmelidir. Ayrıca, emzirme konusunda anne cesaretlendirilmelidir.

17. Endometritis

Doğum sonrası plasenta alanı bakterilerin giriş noktası olabilir, bu da endometrium enfeksiyonuna yol açar. Servikal laserasyonlar da enfeksiyon için bir odak oluşturabilir.

Tedavi ve Bakım

Loşia: Orta düzey enfeksiyonda kötü kokulu loşia görülür, şiddetli enfeksiyonda uterin gerginlik ve ateş bulunur.

Ebelik-Hemşirelik Bakımı

- Fowler pozisyonu, loşial akıntıyı kolaylaştırmak için destek sağlanır,
- Oksitosin, loşianın akışını sağlamak için verilebilir,

- Postpartum kontrollerde uterusun sertliği, lokalizasyonu, loşianın rengi, kokusu ve yoğunluğu izlenir,
- Loşia örneklemesi yapılabilir,
- Taburculuk Eğitimi: Dinlenme, sıvı alımı (8-10 bardak), protein ve vitamin yönünden zengin beslenme önerilir,
- İzleme için ASM'ye başvuru yapılmalıdır.

18. Sistit ve Piyelonefrit

Doğum sonrası üriner retansiyon, mesanede idrar birikimine yol açarak sistite ve hatta piyelonefritte dönüşebilir.

Semptomlar

Sık idrara çıkma, ateş, dizüri, yan ağrısı, alt karın ağrısı.

Tanı: İdrar kültürü ile doğrulanır.

Tedavi

- Yaşam bulgularının izlenmesi, analjezik ve antibiyotik tedavisi uygulanır,
- Annenin sıvı alımını izlemek önemlidir,
- Takip kontrolleri önerilir.

19. Septisemi ve Şok

Doğum sonrası enfeksiyonlar erken tedavi edilmezse septisemi ve şoka yol açabilir.

Belirtiler

- Hızlı solunum, ateş, taşikardi, oligüri.
- Vazodilatasyon nedeniyle düşük kan basıncı, metabolik asidoz gelişebilir.
- Kalp yetmezliği gelişebilir.

Tedavi

- İlk Değerlendirme: Kesi yeri açılarak değerlendirilir.
- IV sıvı, oksijen, antibiyotik ve vazopresör ilaçlar kullanılır,
- Enfeksiyon kaynağını ortadan kaldırmak için drenaj, küretaj veya histerektomi gerekebilir.

Ebelik-Hemşirelik Bakımı: Enfeksiyon belirtilerine karşı uyanık olunmalı ve hastalık erken tanılanmalıdır.

20. Epizyotomi Enfeksiyonu

Epizyotomi veya vajinal yırtığın genişliği, annenin mevcut genital enfeksiyonları ve perine bakımının yetersizliği, enfeksiyon gelişimine neden olabilir.

Belirtiler

- Epizyotomi bölgesinde hassasiyet ve ağrı,
- Yaranın açılması,
- Laboratuvar bulgularında aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar.

Tedavi

- İlk müdahale olarak yaranın temizlenmesi ve granülasyon dokusunun oluşumunun sağlanması gerekir,
- Sıcak oturma banyoları uygulanır, yara bölgesi iyileştikten sonra perine onarımı yapılır.

21. Mastit

Mastit, emziren kadınlarda memede kızarıklık, şişlik, ağrı ve hassasiyetle kendini gösteren bir doku enfeksiyonudur. Genellikle doğum sonrası ilk 2 ay içinde görülür.

Belirtiler

- Memede şişlik, kızarıklık, hassasiyet, ağrı,
- Emzirme sırasında yanma hissi,
- Sertleşme ve kaşınma,
- Sert, ağrılı apse oluşumu,
- Memeden sarı-yeşil, kıvamlı, kötü kokulu süt gelmesi,
- Memenin belirli bir bölgesinde olağandışı sıcaklık,
- Koltuk altı bezlerinde şişlik,
- Yüksek ateş, yorgunluk, üşüme ve titreme.

Ebelik-Hemşirelik Bakımı: Mastit, memenin sık boşaltılmasıyla tedavi edilebilir. Ancak emzirmede oluşan ağrı nedeniyle süt kanallarında tıkanıklık meydana gelebilir. Emzirme sürecinin devam etmesi önemlidir.

Mastit Engelleme Önlemleri

- Meme Bakımı: Emzirmeden sonra meme ucunun hijyenine özen gösterilmelidir,

- Nazik Masaj: Emzirmeden önce ve sonra meme ucu masajı yapılabilir.,
- Meme Ucu Çatlakları: Çatlaklar tedavi edilerek enfeksiyon önlenmelidir,
- Doğru Emzirme Pozisyonu: Doğru pozisyon mastit riskini azaltır,
- Her İki Memeden Emzirme: Bebek her iki memeden de emmelidir,
- Süt Birikmesi: Bebek emmeyi reddederse, süt elle veya pompa ile boşaltılmalıdır,
- Sigara Kullanımı: Sigara içilmemelidir,
- Rahat Giysiler: Rahat kıyafetler giyilmeli, meme rahatlatılmalıdır.
- Su Tüketimi: Yeterli su içilmelidir.
- Emzirme Süresi: Aniden süttten kesilmemeli, süreç yavaşça kısaltılmalıdır.

Maternal ve Perinatal Enfeksiyonların Önlenmesinde Genel Öneriler

Prenatal Dönemde Enfeksiyonların Önlenmesi

- Anneye bağışıklık sistemini güçlendirecek beslenme planları önerilmeli, anemi önlenmelidir,
- Üreme organlarındaki enfeksiyonlar erken teşhis edilmeli ve tedavi edilmelidir,
- Anneye hijyen kuralları (perine temizliği, banyo yapma teknikleri vb.) öğretilmelidir,
- Üst solunum yolu enfeksiyonu olan annelere, kontaminasyonu önlemek için sık el yıkama hatırlatılmalıdır,
- Gebeliğin son ayında koitustan kaçınılması önerilmelidir.

Doğum Eyleminde Enfeksiyonların Önlenmesi

- Doğumhanede çalışan herkesin hemolitik streptokok taşımadığından ve deri lezyonlarının bulunmadığından emin olunmalıdır,
- Doğum sırasında asepsi sağlanmalı, maskeler ve koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır,
- Vajinal muayeneler minimuma indirilmelidir,
- Doğum sırasında dokuların travmatize edilmemesi sağlanmalıdır.

Postpartum Dönemde Enfeksiyonların Önlenmesi

- Perine temizleme teknikleri anneye öğretilmelidir,
- Anneye ayakta duş alması sağlanmalı ve pedlerin temizliğine dikkat edilmelidir,
- Tuvalet sonrası ellerin yıkanması önemle vurgulanmalıdır,
- Haftada en az iki kez duş almak enfeksiyon riskini azaltacaktır.

Genel Sonuç

Maternal ve perinatal enfeksiyonlar, doğum sonrası dönemde hem anne hem de bebek sağlığı açısından önemli riskler taşır. Bu enfeksiyonlar, genellikle doğum sırasında ya da postpartum dönemde ortaya çıkar ve hızla tedavi edilmedikleri takdirde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Epizyotomi ve perine enfeksiyonları, mastit, endometritis, sistit gibi hastalıklar, bu dönemde sıkça karşılaşılan sorunlardır ve doğru bakım ve tedavi ile önlenabilir veya tedavi edilebilirler. Ebelik ve hemşirelik bakım ve hijyen uygulamaları, enfeksiyon riskini minimize etmede büyük önem taşır. Gebelik süresince ve doğum sonrası dönemde anneye uygun eğitimler verilmeli, doğru hijyen teknikleri, beslenme önerileri ve enfeksiyon risk faktörleri hakkında bilgi sağlanmalıdır. Doğum eylemi sırasında, asepti kurallarına uyulmalı ve doğum sonrası bakımda enfeksiyon gelişimi riski en aza indirilmelidir. Erken tanı ve müdahale, enfeksiyonların yayılmasını engellemek için kritik rol oynar. Enfeksiyon belirtilerine dair farkındalık artırılmalı, şüpheli durumlarda hızla müdahale edilmelidir. Ayrıca, doğum sonrası takip süreçleri ihmal edilmemeli ve annenin iyileşme süreci titizlikle izlenmelidir. Sonuç olarak, maternal ve perinatal enfeksiyonların önlenmesinde erken tanı, hijyenik uygulamalar ve doğru bakım esas alınmalı; ebeler ve hemşireler, enfeksiyonların gelişmesini engelleyecek yöntemler konusunda anne adaylarını eğitmelidir. Bu, hem annenin hem de bebeğin sağlığını korumada büyük bir adım olacaktır.

Kaynaklar

- Lim, A. I., McFadden, T., Link, V. M., Han, S. J., Karlsson, R. M., Stacy, A., ... & Belkaid, Y. (2021). Prenatal maternal infection promotes tissue-specific immunity and inflammation in offspring. *Science*, 373(6558), eabf3002.
- Sidebottom, A. C., Vacquier, M., Simon, K., Wunderlich, W., Fontaine, P., Dahlgren-Roemmich, D., ... & Saul, L. (2020). Maternal and neonatal outcomes in hospital-based deliveries with water immersion. *Obstetrics & Gynecology*, 136(4), 707-715.
- Bonet, M., Brizuela, V., Abalos, E., Cuesta, C., Baguiya, A., Chamillard, M., ... & Dunlop, C. (2020). Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. *The Lancet Global Health*, 8(5), e661-e671.
- Woodd, S. L., Montoya, A., Barreix, M., Pi, L., Calvert, C., Rehman, A. M., ... & Campbell, O. M. (2019). Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 16(12), e1002984.
- Shukurov, B., & Achilova, D. (2023). TORCH SYNDROME: CLINICAL DIAGNOSIS AND ETIOLOGICAL VERIFICATION. *Modern Science and Research*, 2(5), 218-222.
- Lynn, M. K., Rodriguez Aquino, M. S., Cornejo Rivas, P. M., Miranda, X., Torres-Romero, D. F., Cowan, H., ... & Nolan, M. S. (2024). Employing digital PCR for enhanced detection of perinatal *Toxoplasma gondii* infection: A cross-sectional surveillance and maternal-infant outcomes study in El Salvador. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(5), e0012153.
- Auriti, C., Bucci, S., De Rose, D. U., Coltella, L., Santisi, A., Martini, L., ... & Grimaldi, T. (2022). Maternal–fetal infections (cytomegalovirus, toxoplasma, syphilis): short-term and long-term neurodevelopmental outcomes in children infected and uninfected at birth. *Pathogens*, 11(11), 1278.
- Reef, S. E., & Plotkin, S. A. (2025). Rubella. In *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant* (pp. 787-815). Elsevier.
- Domachowske, J., Suryadevara, M., Domachowske, J., & Suryadevara, M. (2020). Congenital and Perinatal Infections. *Clinical Infectious Diseases Study Guide: A Problem-Based Approach*, 163-170.
- D'Antonio, F., Marinceu, D., Prasad, S., & Khalil, A. (2023). Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 61(4), 436-444.
- Carmona, A. S., Kakkar, F., & Gantt, S. (2022). Perinatal cytomegalovirus infection. *Current Treatment Options in Pediatrics*, 8(4), 395-411.

- Dhudasia, M. B., Flannery, D. D., Pfeifer, M. R., & Puopolo, K. M. (2021). Updated Guidance: Prevention and management of perinatal Group B streptococcus infection. *Neoreviews*, 22(3), e177-e188.
- De Rose, D. U., Bompard, S., Maddaloni, C., Bersani, I., Martini, L., Santisi, A., ... & Auriti, C. (2023). Neonatal herpes simplex virus infection: From the maternal infection to the child outcome. *Journal of Medical Virology*, 95(8), e29024.
- Wang, L., Zhang, Y., & Wang, X. (2023). A Meta-Analysis on the Correlation Between Herpes Simplex Virus Type II Infection and Adverse Pregnancy Outcomes in China. *Journal of Clinical and Nursing Research*, 7(1), 44-53.
- Yao, N., Fu, S., Wu, Y., Tian, Z., Feng, Y., Li, J., ... & Chen, T. (2022). Incidence of mother-to-child transmission of hepatitis B in relation to maternal peripartum antiviral prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 101(11), 1197-1206.
- Lu, Y., Song, Y., Zhai, X., Zhu, F., Liu, J., Chang, Z., ... & Li, J. (2021). Maternal hepatitis B e antigen can be an indicator for antiviral prophylaxis of perinatal transmission of hepatitis B virus. *Emerging microbes & infections*, 10(1), 555-564.
- Bertelli, A., Carta, V., Mangeri, L., Caruso, A., & De Francesco, M. A. (2023). Varicella-Zoster virus prevalence among pregnant women: A European epidemiological review. *Life*, 13(2), 593.
- Singh, S., Sharma, A., Rahman, M. M., Kasniya, G., Maheshwari, A., & Boppana, S. B. (2022). Congenital and perinatal varicella infections. *Newborn (Clarksville, Md.)*, 1(3), 278.
- Isaković, V., & Knežević, A. (2020). The frequency of transplacental Varicella-Zoster Virus transmission after primary maternal infection. *Medicinski podmladak*, 71(1), 44-47.
- Kagan, K. O., Hoopmann, M., Geipel, A., Sonek, J., & Enders, M. (2024). Prenatal parvovirus B19 infection. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 310(5), 2363-2371.
- Koay, W. L. A., Zhang, J., Manepalli, K. V., Griffith, C. J., Castel, A. D., Scott, R. K., ... & Rakhmanina, N. Y. (2021). Prevention of perinatal HIV transmission in an area of high HIV prevalence in the United States. *The Journal of pediatrics*, 228, 101-109.
- Vijayan, V., Naeem, F., & Veessenmeyer, A. F. (2021). Management of infants born to mothers with HIV infection. *American Family Physician*, 104(1), 58-62.
- Marcu, E. A., Dinescu, S. N., Pădureanu, V., Dumitrescu, F., & Diaconu, R. (2022, February). Perinatal exposure to HIV infection: the experience of Craiova Regional Centre, Romania. In *Healthcare* (Vol. 10, No. 2, p. 308). MDPI.
- Medoro, A. K., & Sánchez, P. J. (2021). Syphilis in neonates and infants. *Clinics in Perinatology*, 48(2), 293-309.

- Damasceno, C. A., Aguiar, D. C. F., Pinheiro, M. D. C. N., da Cruz, E. M., da Cunha Araújo, E., de Loiola, R. D. S. P., ... & de Oliveira Corvelo, T. C. (2022). Maternal-fetal interface: The contribution of histopathological analysis, molecular detection and indirect immunofluorescence of *Treponema pallidum pallidum* in placental tissue and umbilical cord. *Research, Society and Development*, 11(9), e25211931895-e25211931895.
- Felske, L. R., Castillo, E., Kuret, V., & Metcalfe, A. (2022). Comparing adverse neonatal and maternal outcomes of chlamydia, gonorrhoea, and syphilis infections and co-infections in pregnancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 36(4), 556-565.
- Wynn, A., Mussa, A., Ryan, R., Hansman, E., Simon, S., Bame, B., ... & Morroni, C. (2022). Evaluating the diagnosis and treatment of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in pregnant women to prevent adverse neonatal consequences in Gaborone, Botswana: protocol for the Maduo study. *BMC infectious diseases*, 22(1), 229.
- Arteaga-Troncoso, G., López-Hurtado, M., Yescas-Buendía, G., de Haro-Cruz, M. J., Arteaga-Martínez, I. A., Villagrana-Zesati, J. R., & Guerra-Infante, F. M. (2024). Identifying the Impact of *Chlamydia trachomatis* Screening and Treatment on Mother-to-Child Transmission, and Respiratory Neonatal Outcomes in Mexico. *Pathogens*, 13(10), 843.
- He, W., Jin, Y., Zhu, H., Zheng, Y., & Qian, J. (2020). Effect of *Chlamydia trachomatis* on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 302, 553-567.
- Værnesbranden, M. R., Staff, A. C., Wiik, J., Sjøborg, K., Rueegg, C. S., Sugulle, M., ... & Jonassen, C. M. (2024). Human papillomavirus infections during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a Scandinavian prospective mother-child cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24(1), 764.
- Padhani, Z. A., Rahim, K. A., Tessema, G. A., Avery, J. C., Damabi, N. M., Castleton, P., ... & Lassi, Z. S. (2024). Exploring preconception health in adolescents and young adults: Identifying risk factors and interventions to prevent adverse maternal, perinatal, and child health outcomes—A scoping review. *Plos one*, 19(4), e0300177.
- Okunade, K. S., Sunmonu, H. O., Ajileye, O., Fayinto, A., Adetula, O., & Adegbola, O. (2024). Prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection and associated factors among parturients in Lagos: A multicenter descriptive cross-sectional study. *Journal of Clinical Sciences*, 21(4), 180-184.
- Juliana, N. C., Omar, A. M., Pleijster, J., Aftab, F., Uijldert, N. B., Ali, S. M., ... & Ambrosino, E. (2021). The natural course of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, and *Mycoplasma genitalium* in pregnant and post-delivery women in Pemba Island, Tanzania. *Microorganisms*, 9(6), 1180.

- Malmir, M., Boroojerdi, N. A., Masoumi, S. Z., & Parsa, P. (2022). Factors affecting postpartum infection: A systematic review. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 22(3), 28-37.
- Esmaon, R., Lim, B. K., Gan, F., Hamdan, M., & Tan, P. C. (2024). Sexual activity, vaginal symptoms, maternal perineal hygiene behavior, and constipation on ano-vaginal colonization of group B streptococcus in near term pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24(1), 461.
- Khaskheli, M., Baloch, S., Baloch, A. S., & Shah, S. G. S. (2021). Vaginal discharge during pregnancy and associated adverse maternal and perinatal outcomes. *Pakistan journal of medical sciences*, 37(5), 1302.
- Addae-Konadu, K. L., Wein, L. E., Federspiel, J. J., Hughes, B. L., & Dotters-Katz, S. (2024). Postpartum pyelonephritis and risk of severe maternal morbidity. *American journal of perinatology*, 41(03), 337-342.
- Behnia, F., Omere, C. I., Clifford, C. C., & Pacheco, L. D. (2024, September). Maternal sepsis: Clinical pearls for diagnosis and management. In *Seminars in Perinatology* (p. 151975). WB Saunders.
- Malmir, M., Boroojerdi, N. A., Masoumi, S. Z., & Parsa, P. (2022). Factors affecting postpartum infection: A systematic review. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 22(3), 28-37.
- Deng, Y., Huang, Y., Ning, P., Ma, S. G., He, P. Y., & Wang, Y. (2021). Maternal risk factors for lactation mastitis: a meta-analysis. *Western Journal of Nursing Research*, 43(7), 698-708.
- Park, C. Y., & Cho, H. (2020). Prevention and management of perinatal major infectious diseases. *Journal of The Korean Society of Maternal and Child Health*, 24(3), 133-143.
- Ostrander, B., & Bale, J. F. (2019). Congenital and perinatal infections. *Handbook of clinical neurology*, 162, 133-153.
- World Health Organization. (2016). *WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections*. World Health Organization.
- Devakumar, D., Bamford, A., Ferreira, M. U., Broad, J., Rosch, R. E., Groce, N., ... & Abubakar, I. (2018). Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet infectious diseases*, 18(1), e1-e13.



BÖLÜM 19

Yaşlanma ve Eklem Sağlığı

Murat Köken¹

¹ Doç. Dr. Medstar Antalya Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
ORCID: 0000-0001-9180-0625

Giriş

Yaşlılık, biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları olan kompleks bir süreç olarak tanımlanırken, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, yaşlılık genellikle 65 yaş ve üzeri bireyleri kapsar. Ancak, bu sınıflandırma evrensel olmaktan ziyade ülkelerin demografik yapısına göre değişebilir. Yaşlılık; kronolojik, biyolojik, psikolojik ve sosyal yaşlanma olarak alt kategorilere ayrılır. Kronolojik yaşlanma, bireyin takvim yaşı ile belirlenirken; biyolojik yaşlanma, hücre ve organların yapısal ve işlevsel değişikliklerini ifade eder (1). Tıbbi literatürde yaşlılık, organ ve sistemlerdeki dejeneratif süreçlerin bir sonucu olarak bireyin homeostatik kapasitesinin azalmasıyla ilişkilendirilir. Özellikle kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi bu süreçten yoğun şekilde etkilenir. Yaşlanma süreci, kronik hastalıkların görülme sıklığının artması ve fonksiyonel bağımsızlığın azalması ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, bireylerin yaşlılık deneyimleri; genetik faktörler, yaşam tarzı ve çevresel etkilerle şekillenir (2). İşte bu kompleks süreç, beraberinde DSÖ tarafından tanımlanan psikolojik yaşlanma yani bireyin bilişsel yeteneklerinde, öğrenme ve hafıza gibi işlevlerinde meydana gelen değişimler ile sosyal yaşlanma yani kişinin toplumsal rollerindeki ve ilişkilerindeki dönüşümleri de kapsar (1). İşte, kas-iskelet sisteminin yaşlanma sürecindeki değişimi, çoğu zaman olumsuz etkilenmesi, kişinin sosyal, psikolojik, kronolojik yaşlılıkla ilgili tüm yönlerine etki edecektir. Modern tıbbi yaklaşımlar, yaşlılık döneminde sağlık ve yaşam kalitesini artırmayı hedefler. Geriatrik tıp, bu bağlamda yaşlı bireylerin fiziksel, mental ve sosyal sağlıklarını bir bütün olarak ele alır. Sağlıklı yaşlanmayı desteklemek için bireyselleştirilmiş bakım planlarının önemi vurgulanmaktadır (3). Bu nedenle, yaşlılık sadece bir biyolojik süreç değil, aynı zamanda toplumun sağlık ve sosyal politikalarını etkileyen kritik bir dönemi ifade eder. Bu sürecin en önemli parçalarından biri olan kas-iskelet sistemi yaşlanmasında ise tüm hayatımız boyunca fütursuzca kullandığımız eklemlerin yaşlanma sürecinde uğradıkları değişimler çok önemli yer tutar. Eklem sağlığının uygun şekilde sağlanması ve korunması sağlığın temel kurallarından birini oluşturmakta ve yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak bireysel ve elbette toplumsal önemi artmaktadır.

Yaşlanma süreci, vücutta çok sayıda biyolojik ve fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Kas-iskelet sistemi, yaşlanmanın etkilerini belirgin bir şekilde gösteren sistemlerden biridir. 65 yaş üzeri bireylerde kas-iskelet sistemi hastalıkları, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen başlıca sağlık sorunları arasında yer alır. Kas-iskelet sistemini en çok etkileyen hastalıklar osteoartrit, osteoporoz, intervertebral disk dejenerasyonu, tendinopatiler ve sarkopeni olarak sıralanabilir. Bu hastalıklar bireylerin hareketliliğini azaltır ve günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar

(1, 4). Kas-iskelet sistemi hastalıkları içinde eklem hastalıkları, çok önemli bir yer tutar. Özellikle osteoartrit, yaşlı popülasyonda en yaygın görülen dejeneratif eklem hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda, 65 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %33'ünde artrit veya kronik eklem hastalığı tespit edilmiştir. Daha spesifik olarak, radyolojik osteoartrit prevalansının bu yaş grubunda %90'a ulaştığı bildirilmiştir (5, 6). Eklem hastalıkları yalnızca hareketliliği kısıtlamakla kalmaz, aynı zamanda kronik ağrı, depresyon ve bağımsızlık kaybına da neden olabilir. Bu nedenle, kas-iskelet sistemi hastalıkları arasında özel bir öneme sahiptir. Osteoporoz gibi diğer kas-iskelet sistemi hastalıkları ise eklem hastalıklarıyla birlikte veya bağımsız olarak görülebilir ve kırık riskini artırır (7).

Bu bölümde, yaşlılıkta eklem fizyolojisindeki değişimi özetleyip, hastalık patofizyolojilerine değinerek, korunma yöntemlerinden ve eklem sağlığının sağlanmasındaki yöntemlerden bahsetmeyi planladık. Eklem fizyolojisi, zamanla dejeneratif değişikliklere uğrayarak yapısal ve işlevsel bozukluklarla sonuçlanır. Eklem kıkırdağı, sinovyum, eklem sıvısı, bağ dokusu ve kemik yapılarında meydana gelen değişiklikler, bireylerde osteoartrit gibi kronik eklem hastalıklarının gelişmesine zemin hazırlar.

Normal Eklem Fizyolojisi ve Yaşlanma ile Değişim

Eklem, kemiklerin hareketli bağlantısını sağlayan karmaşık bir yapıdır. Temel bileşenleri ve yaşlanma ile olabilecek değişimler şunlardır:

1.Eklem Kıkırdağı: Hyalin kıkırdaktan oluşan bu yapı, kemik uçlarını kaplar ve sürtünmeyi azaltır. Tip II kollajen ve proteoglikanlar (özellikle agrekan) kıkırdağın mekanik dayanıklılığını sağlar (4). Yaşlanma sürecinde eklem kıkırdağı incelir ve yapısal bütünlüğü bozulur. Bunun temel nedenleri şunlardır;

a.Matris Bileşenlerinin Azalması: Tip II kollajen sentezi azalırken, proteoglikanların bozulması artar. Bu durum kıkırdağın su tutma kapasitesini düşürür, elastikiyetini kaybetmesine neden olur (8).

b.Kondroisit Disfonksiyonu: Yaşlanan kıkırdakta kondrositlerin sayısı azalır ve metabolik aktiviteleri düşer. Bu, matris onarımını yavaşlatır (8).

c.Artan Matriks Metaloproteinaz (MMP) Aktivitesi: Yaşlanma ile MMP enzimleri artar, bu da kollajen ve proteoglikanların yıkımına neden olur (6).

d.Glikozilasyon Ürünleri (AGE): Yaşlanma sırasında artan ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE), kollajen liflerinin sertleşmesine yol açar ve mekanik dayanıklılığı azaltır (9).

2.Sinovyal Membran: Eklem kapsülünü döşer ve sinovyal sıvı üretir. Bu sıvı, eklemi yağlayarak sürtünmeyi en aza indirir (10). Sinovyal membran yaşlanma sürecinde inceler ve iltihaplanmaya yatkın hale gelir. Bu durum sinovyal sıvının bileşimini ve miktarını etkileyerek eklem yağlanması bozar (11). İleri yaşta görülen düşük dereceli kronik inflamasyon (inflammaging), sinovyal dokuda makrofaj aktivitesini artırır ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) salınımını uyarır (12).

3.Eklem Sıvısı: Sinovyal sıvı, hiyalüronik asit ve lubrisin içerir. Beslenme ve sürtünmeyi azaltma işlevi görür (13). Sinovyal sıvının hiyalüronik asit ve lubrisin içeriği azalır. Bunun sonucunda eklem yüzeylerinin sürtünmesi artar, hareket kabiliyeti azalır ve kıkırdak daha fazla aşınır (11).

4.Subkondral Kemik: Eklem yüzeyinin hemen altında yer alan kemik dokusu, kıkırdak destekler (14). Sağlıklı bir eklemden bu yapılar dinamik bir denge içinde çalışır. Ancak yaşlanma ile bu denge bozulur ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Subkondral kemik yaşlandıkça mikro yapısal değişiklikler gösterir. Kemik sertleşir ve damarlanması azalır, bu da kıkırdak dokusuna gelen besin miktarını azaltır (15). Aynı zamanda osteoklast aktivitesindeki artış, kemik rezorpsiyonunu hızlandırarak subkondral kemikteki mikro çatlakların oluşmasına yol açar (16).

Yaşlılıkta En Sık Görülen Eklem Hastalıkları

Yaşlılık döneminde eklem hastalıkları, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen başlıca sağlık sorunları arasında yer alır. Bu hastalıklar, eklem yapılarında yaşa bağlı olarak gelişen dejeneratif değişikliklerin yanı sıra inflamatuvar mekanizmaların da etkisiyle ortaya çıkar. Yaşlılıkta en sık karşılaşılan eklem hastalıkları arasında osteoartrit (OA), romatoid artrit (RA), gut artriti ve polimiyalji romatika gibi durumlar bulunmaktadır.

Osteoartrit (OA)

Prevalans ve Risk Faktörleri

Osteoartrit, yaşlılıkta en sık görülen eklem hastalığıdır. Epidemiyolojik çalışmalar, 65 yaş üzerindeki bireylerde osteoartrit prevalansının %30-50 arasında değiştiğini göstermektedir (4). Radyolojik olarak osteoartrit bulguları ise 75 yaş üzerindeki bireylerin %80'inde tespit edilmektedir (13). Risk faktörleri arasında ileri yaş, obezite, travma, genetik yatkınlık ve eklemden mekanik stres bulunmaktadır (17).

Patofizyoloji

Osteoartrit, eklem kıkırdığının dejenerasyonu ve subkondral kemikte yapısal değişikliklerle karakterizedir. Yaşlanma süreciyle birlikte kıkırdak matrisindeki proteoglikan ve kollajen içeriği azalır. Kondrositler, dejeneratif sürecin bir parçası olarak katabolik fenotip kazanır ve matriks metaloproteinaz (MMP) enzimleri ile kıkırdak yıkımını hızlandırır (18). Ayrıca, sinovyal inflamasyon ve subkondral kemikte skleroz gelişimi, hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur.

Klinik Bulgular ve Tedavi

Osteoartrit genellikle diz, kalça ve el eklemlerinde görülür. Hastalar, sabah tutukluğu, hareketle artan ağrı ve eklem sertliği gibi şikayetlerle başvururlar.

Korunmada ise risk faktörlerini azaltmak obeziteden korunmak, travmadan korunmak, eklem mekanik strese neden olan hareketlerden kaçınmak gelir.

Tedavi, ağrı kontrolü, eklem hareketliliğinin korunması ve yaşam kalitesinin artırılmasına yöneliktir. Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) ve intraartiküler enjeksiyonları bulunmaktadır (19). İleri vakalarda cerrahi seçenekler gündeme gelir.

Romatoid Artrit (RA)

Prevalans ve Risk Faktörleri

Romatoid artrit, genellikle 30-50 yaşları arasında ortaya çıksa da, geç başlangıçlı formu yaşlılıkta sıkça görülmektedir. 65 yaş üzerindeki bireylerde RA prevalansı yaklaşık %0.5-1 arasında değişmektedir (20). Kadınlarda daha sık görülür ve genetik faktörler (HLA-DR4) ile çevresel tetikleyiciler (sigara, enfeksiyonlar) önemli risk faktörleridir (21).

Patofizyoloji

RA, otoimmün bir hastalıktır ve sinovyal dokunun kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Yaşlanma süreci ile birlikte bağışıklık sisteminde immüno-sensans olarak adlandırılan değişiklikler meydana gelir. Bu durum, proinflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) artışıyla sonuçlanır ve sinovyal membranda hiperplazi, neoanjiyogenez ve eklem erozyonlarına yol açar (12).

Klinik Bulgular ve Tedavi

Hastalık simetrik olarak küçük eklemleri etkiler ve sabah tutukluğu, ağrı, şişlik gibi belirtilerle kendini gösterir. Tedavide metotreksat gibi hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARDs) ve biyolojik ajanlar (anti-TNF, IL-6 inhibitörleri) kullanılır (22).

Gut Artriti

Prevalans ve Risk Faktörleri

Gut artriti, 65 yaş üzeri erkeklerde daha sık görülür ve prevalansı %3-5 arasındadır (10). Yüksek purin alımı, alkol tüketimi, böbrek hastalıkları ve bazı ilaçlar (diüretikler) gut riskini artıran faktörlerdir (23).

Patofizyoloji

Gut artriti, monosodyum urat kristallerinin eklemde birikimi sonucu inflamasyon gelişmesiyle karakterizedir. Ürik asit kristalleri, inflamatuvar hücrelerin (özellikle nötrofiller) aktivasyonuna yol açar ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler (23). Bu süreç, akut artrit atakları ile kendini gösterir.

Klinik Bulgular ve Tedavi

Gut artriti genellikle ani başlangıçlıdır ve en sık birinci metatarsofalangeal eklemi etkiler. Şiddetli ağrı, kızarıklık ve şişlik tipik belirtilerdir. Tedavide kolşisin, NSAID ve kortikosteroidler akut atakların yönetiminde kullanılır. Ürat düşürücü tedaviler (allopurinol, febüksostat) ise uzun dönem kontrol için uygulanır (22).

Yaşlılıkta eklem sağlığının korunması, bireylerin yaşam kalitesini artırmak, hareket kabiliyetini sürdürmek ve eklem hastalıklarının önlenmesine yönelik multidisipliner yaklaşımları içermektedir. Eklem sağlığını koruma stratejileri, yaşam tarzı değişikliklerinden farmakolojik tedavilere kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır.

1. Sağlıklı Beslenme

Beslenme, eklem sağlığının korunmasında kritik bir rol oynar. Anti-inflamatuvar etkileriyle bilinen Akdeniz diyeti, yaşlı bireylerde eklem sağlığı için önerilmektedir (24). Bu diyet, zeytinyağı, balık, sebze, meyve, tam tahıllar ve fındık gibi gıdaları içerir. Omega-3 yağ asitleri açısından zengin olan balık, inflamatuvar yanıtı azaltarak osteoartrit gibi dejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilir (25). Ayrıca, D vitamini ve kalsiyum alımı, kemik sağlığını destekler ve osteoporoz riskini azaltır (26).

2. Düzenli Egzersiz

Fiziksel aktivite, eklem sağlığını korumada önemli bir faktördür. Egzersiz, eklem hareketliliğini artırır, kasları güçlendirir ve eklemlere binen yükü azaltır (27). Yaşlı bireyler için önerilen egzersiz türleri arasında düşük etkili aerobik aktivite-

ler (yürüyüş, yüzme) ve direnç egzersizleri yer alır. Tai Chi ve yoga gibi aktiviteler, hem fiziksel hem de mental sağlık için faydalıdır (28). Bununla birlikte, aşırı zorlayıcı egzersizlerden kaçınılmalıdır.

3. Vücut Ağırlığının Kontrolü

Obezite, eklemler üzerine binen mekanik yükü artırarak osteoartrit gibi hastalıkların riskini yükseltir (17). Vücut ağırlığının optimal seviyede tutulması, diz ve kalça eklemleri üzerindeki baskıyı azaltır. Bir çalışmada, kilo kaybının diz osteoartrit semptomlarını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (29).

4. İnflamasyonu Azaltan Yaklaşımlar

Düşük dereceli kronik inflamasyon (inflammaging), yaşlılıkta eklem sağlığını tehdit eden önemli bir faktördür. İnflamasyonu azaltmak için antioksidanlardan zengin bir diyet ve stres yönetimi önerilmektedir (12). Ayrıca, inflamatuvar yanıtı baskılayan farmakolojik ajanlar (örneğin NSAID'ler) doktor kontrolünde kullanılabilir (30).

5. Eklem Koruyucu Teknikler

Eklem sağlığını korumak için doğru duruş, ergonomik oturma pozisyonları ve uygun ayakkabı kullanımı önemlidir (31). Eklem hareketini zorlayan aktivitelerden kaçınılmalı, gerektiğinde destek ekipmanları (baston, dizlik) kullanılmalıdır.

6. Düzenli Kontroller ve Tedavi

Eklem sağlığını korumak için düzenli doktor kontrolleri yapılmalı ve eklem sorunları erken dönemde tespit edilmelidir. Osteoartrit veya osteoporoz gibi hastalıkların erken tedavisi, eklem hasarını önlemede önemlidir (32). Fizik tedavi ve rehabilitasyon programları, hareket kabiliyetini artırmak için etkili yöntemler sunar (33).

Yaşlılıkta eklem sağlığını korumak, bireylerin aktif ve bağımsız bir yaşam sürdürebilmeleri için gereklidir. Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, inflamasyonu azaltan yaklaşımlar ve düzenli kontroller bu sürecin temel taşlarıdır. Multi-disipliner bir yaklaşım ve bireyselleştirilmiş tedavi planları, yaşlı bireylerin eklem sağlığını korumada etkili olacaktır.

Kaynaklar:

1. World Health Organization. (2021). *Ageing and health*. Retrieved from <https://www.who.int>
2. Ferri, C. P., et al. (2020). Global prevalence of dementia. *The Lancet*.
3. Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful aging. *The Gerontologist*.
4. Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *The Lancet*, 393(10182), 1745-1759.
5. Woolf, A. D., & Pfleger, B. (2003). Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, 81(9), 646-656.
6. Dillon, C. F., Rasch, E. K., Gu, Q., & Hirsch, R. (2006). Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: Arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991–94. *The Journal of Rheumatology*, 33(11), 2271-2279.
7. Cooper, C., Javaid, M. K., & Arden, N. (2014). Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*, 25(1), 23-31.
8. Blanco, F. J., et al. (2018). Osteoarthritis: A heterogeneous disease. *Clinical Rheumatology*, 37(4), 1197-1207.
9. Martel-Pelletier, J., et al. (2016). Osteoarthritis: Biomarkers. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(3), 278-288.
10. Loeser, R. F., et al. (2016). Aging and osteoarthritis: The role of chondrocyte senescence and autophagy. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(6), 412-420.
11. Goldring, M. B., & Otero, M. (2011). Inflammatory basis of osteoarthritis: The role of cytokines. *Current Opinion in Rheumatology*, 23(5), 471-478.
12. Fulop, T., et al. (2017). Immunosenescence and inflamm-aging: Interrelated processes of aging. *Journal of Clinical Immunology*, 37(1), 10-18.
13. Arden, N., & Nevitt, M. C. (2006). Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 20(1), 3-25.
14. Felson, D. T., et al. (2000). Osteoarthritis: New insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Annals of Internal Medicine*, 133(8), 635-646.
15. Burr, D. B. (2004). Subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *The American Journal of Orthopedics*, 33(2), S7-S11.
16. Cooper, C., et al. (2000). Osteoporosis and its impact on osteoarthritis. *Rheumatology*, 39(suppl_1), 34-42.
17. Felson, D. T., et al. (2000). Osteoarthritis: New insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Annals of Internal Medicine*, 133(8), 635-646.
18. Martel-Pelletier, J., et al. (2016). Osteoarthritis: Biomarkers. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(3), 278-288.

19. Goldring, M. B., & Otero, M. (2011). Inflammatory basis of osteoarthritis: The role of cytokines. *Current Opinion in Rheumatology*, 23(5), 471-478.
20. Smolen, J. S., et al. (2016). Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16010.
21. Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2016). Immune aging and autoimmunity. *Cellular and Molecular Immunology*, 13(1), 94-102.
22. Neogi, T. (2011). Clinical practice: Gout. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 443-452.
23. Dalbeth, N., et al. (2016). Gout. *The Lancet*, 388(10055), 2039-2052.
24. Sofi, F., et al. (2010). Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *BMJ*, 337, a1344.
25. Calder, P. C. (2013). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 5(9), 4023-4045.
26. Lips, P., & van Schoor, N. M. (2011). The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(4), 585-596.
27. Fransen, M., et al. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
28. Hall, A. M., et al. (2016). Tai Chi for osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6(7).
29. Messier, S. P., et al. (2004). Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52(7), 2026-2032.
30. Hochberg, M. C., et al. (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*, 64(4), 465-474.
31. Zhang, W., et al. (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: Part III. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(2), 137-162.
32. Nevitt, M. C., et al. (1991). The effect of radiographic osteoarthritis of the hip and knee on locomotion function in elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, 115(5), 400-406.
33. Bennell, K. L., et al. (2014). Physical therapies in the management of hip and knee osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 28(1), 114-133.



BÖLÜM 20

Alzheimer Hastalığı ve Oral Mikrobiyata

Hatice Kübra Koç Topcuoğlu¹

¹ Öğretim Görevlisi, Karabük Üniversitesi Dişçilik Hizmetleri Bölümü-Ağız ve Diş Sağlığı Programı,
ORCID: 0000-0002-7214-5407

1. Alzheimer Hastalığı: Tanımı, Evreleri ve Patofizyolojisi

Alzheimer hastalığı; dünya çapında birçok insanı etkileyen, hücre dışı Beta-amiloid plakları ve nörofibriler düğümlerde hücre içi hiperfosforile Tau proteini birikimi ile seyreden ilerleyici geri dönüşümsüz bir nörodejeneratif hastalıktır. İlerleyen süreçlerinde sadece zihinsel aktiviteler değil; kişinin yürümek ve yutmak gibi temel bedensel işlevleri de etkilenmekte ve nihayetinde hastalık, ölümle sonuçlanabilmektedir (Semercioğlu, 2022).

Toplumda daha çok bunama olarak adlandırılan bu hastalık, kişilerin öz bakım becerilerinin düşmesine ve başkalarına muhtaç hale gelmesine kadar varan; bilişsel ve işlevsel faaliyetlerin bozulduğu, sürecin ilerleyici olduğu zorlayıcı bir hastalık tablosudur (Ulus, 2016).

Kişilerin günlük yaşamsal aktivitelerini zorlaştıran ve bilişsel aktivitelerde düşüşe neden olan bu hastalık genellikle 65 yaş üzeri bireylerde izlenmektedir. Tam olarak etiyolojisi belirlenmemiş olmakla birlikte birçok faktörün hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde rolü olduğu düşünülür (Mohadam vd., 2024).

Bu risk faktörleri arasında ileri yaş, APOE ϵ 4 genotipi varlığı, kafa travmaları, ailevi yatkınlık, eğitim seviyesinin ve bilişsel olarak uyarıcı aktivitelerin düşük olması, beslenme bozuklukları, sigara-alkol kullanımı, kronik kalp hastalıkları yer alır (Han ve Han, 2014; Semercioğlu, 2022).

Alzheimer hastalığının patogenezinin, beta-amiloid (A β) plaklarının ekstraselüler agregatlarının oluşumu ve hiperfosforile mikrotübül ilişkili protein tau'dan oluşan nörofibriler yumakların (NFT'ler) hücre içi birikimleriyle ilgili olduğu yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır (Jungbauer vd., 2000).

Alzheimer hastalığında; hippokampustan başlayarak ilerleyen nöropatolojik değişiklikler kendini ilk olarak bellekteki bozulma ile göstermektedir (Almkvist 1993; Almkvist 1996). Plakların fazlalaşması ile ise zamanla sinir hücrelerinin tahribatına ve demans tablosunun açığa çıkmasına neden olmaktadır (Kaptanoğlu, 1998).

Demansın önde gelen nedenlerinden biri olan Alzheimer hastalığının, klinik semptomlar açığa çıkmadan yıllar önce belirti vermeye başladığı; bu nedenle de olası risk faktörlerinin kaldırılmasının hastalığın ortaya çıkma sürecini geciktireceği ya da önleyebileceği; hastalık ortaya çıktıktan sonra ise prognozu olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (Zhang vd., 2021).

Hastalığın belirtileri genellikle hastalık semptomlarının görülmesinden yıllar önce başlar ancak genellikle farkedilmez. Klinik öncesi Alzheimer hastalığı olarak adlandırılan bu evrede; çok hafif bilişsel kayıplar gözlenir. Örnek olarak

verilecek olursa; kişiler yeni tanıdıkları insanların isimlerini hatırlamakta zorluk çeker, anahtar, cüzdan gibi objelerin yerini unutmaya başlar. Bu evre genelde hafif seyrettiğinden kişiler farkında olmaz ancak görüntüleme yöntemlerinde ameloid plak proteinlerine ait izlere rastlanılabilir. Hastalığın klinik süreçlerinde ise; bellekte önemli seviyede kayıp olduğu görülmektedir. Bu kayıba bağlı olarak hasta birçok detayı hatırlamakta zorlanır. Hastalığın daha da ilerleyen süreçlerinde ise nöron hasarlarının fazlalığına bağlı olarak, kişi günlük yaşamını idame edemeyecek seviyede (tuvalet, banyo gibi ihtiyaçlar için) dışarıdan desteğe ihtiyaç duyacak hale gelir (Akın vd., 2023).

2. Alzheimer ve Oral Mikrobiyata İlişkisi

Alzheimer hastalığı ve ağız mikrobiyotası üzerine yapılan çalışmalar, ağız sağlığı ile nörodejeneratif süreçler arasında bağlantı olduğunu açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Özellikle periodontal hastalıklara neden olan bakterilerin Alzheimer hastalığı ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Olsen ve Singhrao, 2015).

Bu bağlantılar çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır.

İlk olarak bu oral patojenlerin beyin dokusuna nasıl geçtiği ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde nasıl rol oynadığına bakacak olursak; patojenlerin kan yoluyla, sinir yolları üzerinden ve kan beyin bariyerinin hasar görmesi sonucu nöronal dokulara ulaştığı gerçeğine ulaşırız (Olsen ve Singhrao, 2015).

- **Kan dolaşımı yolu:** Ağızdaki mikroorganizmaların beyne yayılması için en olası yol kan dolaşımıdır. Bir kişide, diş tedavisinin yanı sıra fırçalama, diş ipi kullanma, çiğneme ve periodontitisli bir hastada kürdan kullanımı bile bir bakteriyemi tablosu ortaya çıkarmaktadır. Sağlıklı bireylerin vücutları bunu tolere edebilmekte ve yok etmektedir. Ancak bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde, bakteriler ağızdaki yarıklar ya da vasküler kanallara yerleşip kalabilir. Eğer kişi yaşlı ya da bağışıklık sistemi zayıf bir birey ise; bakteriler zayıflamış kan beyin bariyerinden geçip Alzheimer hastalığı patogenezinde rol oynayabilmektedir (Olsen ve Singhrao, 2015). Bu patojenlerin salgıladığı toksinler de (örneğin, *gingipain*) nöronal hasara neden olmakta ve tau proteinlerinin anormal fosforilasyonuna yol açmaktadır (Aguayo vd., 2018).

Özellikle periodontal hastalıklarla ilgili olarak yapılan çalışmalara bakıldığında; periodontal patojen bakterilerin kan dokusuna geçip beyin bariyerini aşarak beyin dokusuna ulaşabildiği görülmektedir (Aguayo vd., 2018).

Alzheimer hastalarının beyin dokularında periodontal patojenlere ait DNA ve toksinler tespit edilmiştir (Liu vd., 2022).

Özellikle *porphyromonas gingivalis*, *treponema denticola* ve *fusobacterium nucleatum* gibi periodontal hastalıkta rol oynayan patojenler, kan dolaşımından beyin dokusuna ulaşmaktadır. Beyinde tespit edilebilir düzeyde periodontal bakteri olduğunda ise Alzheimer hastalığı riskinin on kat arttığını yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Liu vd., 2022).

- **Kan beyin bariyerinin hasar görmesi:** Kan beyin bariyeri; sağlıklı bir bireyde beyni zararlı maddelerden koruyan yapısal bir bariyerdir. İnflamasyon ve yaşlanma gibi faktörler bu bariyerin zayıflamasına ve daha geçirgen hale gelmesine neden olmaktadır (Cestari vd., 2016).

Periodontal hastalık gibi oral enfeksiyonların neden olduğu sistemik enflamasyon, sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ve bakteriyel endotoksinler (LPS) kan-beyin bariyerini daha da geçirgen hale getirerek bakterilerin beyin dokusuna ulaşmasına kolaylık sağlamaktadır (Cestari vd., 2016).

Kan-beyin bariyerinin geçirgenliği arttıkça, bakteriler ve toksinler beyin dokusuna daha kolay geçiş yaptığı için nöroinflamasyonu tetikleyecektir. Bu durum ise beta ameloid plak ve nörofibriler yumakların oluşumunu hızlandıran faktörlerden birisidir (Cestari vd., 2016; Narengaowa vd., 2021).

- **Sinir yolları üzerinden geçiş:** Oral patojenler gingiva veya diş apexindeki enfeksiyonlar sırasında sinir uçlarına bağlanıp sinir lifleri boyunca retrograd taşınma yoluyla beyin sapına ve beyin dokusuna ulaşabilirler. Beyne ulaştıklarında ise inflamatuvar yanıtı tetikleyip nöron hasarına yol açabilirler (Wu vd., 2021).

Herpes Simpleks Virüsü (HSV-1) gibi oral dokularda hastalık yapan bazı mikroorganizmaların da nöronal yolla beyne ulaştığı ve Alzheimer ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (Olsen ve Singhrao, 2015; Narengaowa vd., 2021).

3. Oral Mikrobiyota Disbiyozu ve Nöroinflamasyon

Disbiyoz olarak da adlandırılan oral mikrobiyota dengesindeki bozulmalar hem lokal hem de sistemik birçok hastalıkla ilişkilendirilebilir. Bunlardan bir tanesi de özellikle yaşlı bireylerde görülen Alzheimer hastalığıdır. Bu bireylerde ağız içi bakterilerdeki dengesizlikler, nöroinflamasyonu tetikleyerek Alzheimer hastalığı tablosunun etyolojisinde rol oynayabilir (Wu vd., 2021).

Oral mikrobiyota disbiyozunda beta-amiloid plaklarının üretiminin tetiklenmesi mikroplara karşı doğal bir bağışıklık tepkisi olarak da düşünülebilir. Ancak

aşırı üretimi, patolojik plak oluşumuna neden olacaktır (Aguayo vd., 2018; Wan ve Fan, 2023).

Alzheimer hastalarında *Lactobacillales* ve *Streptococcaceae* gibi bakterilerin sayısında artış; *Fusobacterium* gibi bazı yararlı bakterilerin sayısında azalma olduğu görülmüştür. Ağız mikrobiyotasındaki bu disbiyoz sonucunda patojenlerin beyne taşınarak mikrogliya hücrelerini aktive ettiği ve nöroinflamasyon başlattığı düşünülmektedir (Wu vd., 2021).

Araştırmalar, oral mikrobiyota ve Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkinin inflamasyon, beta-amiloid üretimi ve mikrobiyota disbiyozu gibi mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. Bu bulgular, ağız sağlığının korunmasının Alzheimer hastalığı riskini azaltmada ve ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

- Aguayo, S., Schuh, C., Vicente, B., & Aguayo, L. (2018). Association between Alzheimer's disease and oral and gut microbiota: Are pore forming proteins the missing link? *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(1), 29-46.
- Akın, A., Baş, M., & Akın, A. (2023). Rekreatif faaliyetlerin Alzheimer hastaları üzerindeki etkisi. *Abant Sosyal Bilimler Dergisi*, 23(1), 678-689.
- Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer's disease; preclinical and clinical stages. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*, 165, 63-71.
- Cestari, J., Fabri, G., Kalil, J., Nitrini, R., Jacob-Filho, W., & De Siqueira, J. (2016). Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(4), 1479-1485.
- Han, J. Y., & Han, S. H. (2014). Primary prevention of Alzheimer's disease: Is it an attainable goal? *Journal of Korean Medical Science*, 29(7), 886-892.
- Jungbauer, G., Stähli, A., Zhu, X., Auber Alberi, L., Sculean, A., & Eick, S. (2022). Periodontal microorganisms and Alzheimer disease – A causative relationship? *Periodontology 2000*, 89(1), 59-82.
- Kaptanoğlu, G. (1998). Alzheimer ve Parkinson hastalığında nöropsikolojik değerlendirme ve olaya ilişkin potansiyeller (Uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.
- Liu, S., Dashper, S. G., Zhao, R., & Yu, J. (2023). Association between oral bacteria and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 91(1), 129-150.
- Moghadam, M. T., Mojtahedi, A., Bakhshayesh, B., Babakhani, S., Ajorloo, P., Shariati, A., ... & Jazi, F. M. (2024). The effect of bacterial composition shifts in the oral microbiota on Alzheimer's disease. *Current Molecular Medicine*, 24(2), 167-181.
- Narengaowa, Kong, W., Lan, F., Awan, U. F., Qing, H., & Ni, J. (2021). The oral-gut-brain axis: The influence of microbes in Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 633735.
- Olsen, I., & Singhrao, S. (2015). Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *Journal of Oral Microbiology*, 7.
- Semercioğlu, B. (2022). Alzheimer hastalığı ve oral mikrobiyota. *Sağlık Bilimleri ve Klinik Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 48-55.
- Ulus, R. (2016). Alzaymır tedavisi için ilaç olabilecek yeni nesil takrin-sülfanamit bileşiklerinin mikrodalga destekli sentezi ve kolinesteraz izoenzimleri üzerine inhibisyon (Doktora tezi). Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya.
- Wan, J., & Fan, H. (2023). Oral microbiome and Alzheimer's disease. *Microorganisms*, 11.

- Wu, Y., Lee, W., Salamanca, E., Yao, W., Su, J., Wang, S., Hu, C., & Chang, W. (2021). Oral microbiota changes in elderly patients, an indicator of Alzheimer's disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8), 4211.
- Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Tan, L., & Yu, J. T. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8, 313-321.



BÖLÜM 21

KBRN (Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer) Eğitiminde Kullanılan Tehlikeli Maddeler ve İşaretleri

Ayşe Özdemir¹

¹ Doç. Dr. Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AB., ORCID: 0000-0003-2639-7344

KBRN Tehditlerine Genel Bir Bakış ve Önemi

Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik ve Nükleer (KBRN) tehditler, doğrudan insan yaşamını, çevreyi ve toplumsal yapıları tehdit eden ve geniş kapsamlı etkiler yaratabilen modern çağın en ciddi risk unsurlarından biridir. Bu tehditler, savaş, terörizm, endüstriyel kazalar, doğal olaylar veya yanlış yönetim sonucu ortaya çıkabilir. KBRN tehditlerinin sonuçları, insan sağlığı üzerindeki anlık etkilerden çevresel bozulmaya, ekonomik krizlerden toplumsal panik ve güvensizliğe kadar geniş bir yelpazede hissedilir.

KBRN Tehditlerinin Sınıflandırılması

1. KİMYASAL TEHDİTLER

- Kimyasal maddelerin insan sağlığını veya çevreyi tehdit edecek şekilde kullanılması.
- **Örnek Maddeler:** Sinir gazları (Sarin, VX), hardal gazı, klor gazı.
- **Kaynaklar:** Kimyasal silahlar, endüstriyel kazalar, tehlikeli kimyasal sızıntılar.
- **Etkiler:** Akut zehirlenme, cilt yanıkları, solunum yetmezliği, çevresel kirlilik.

2. Biyolojik Tehditler

- Mikroorganizmaların (bakteriler, virüsler, mantarlar) veya biyolojik toksinlerin insanlara, hayvanlara veya bitkilere zarar vermesi.
- **Örnek Maddeler:** Şarbon (*Bacillus anthracis*), çiçek virüsü (*Variola*), botulinum toksini.
- **Kaynaklar:** Doğal salgınlar, biyoterörizm, laboratuvar kazaları.
- **Etkiler:** Pandemiler, tarımsal zarar, genetik mutasyonlar.

3. Radyolojik Tehditler

- İyonlaştırıcı radyasyon yayan maddelerin kasti veya kazara kullanımıyla ortaya çıkan durumlar.
- **Örnek Maddeler:** Sezyum-137, Kobalt-60.
- **Kaynaklar:** Radyolojik dağıtım cihazları ("dirty bomb"), tıbbi veya endüstriyel cihaz kazaları.

- **Etkiler:** Akut radyasyon hastalığı, kanser riski, çevresel kirlenme.

4. Nükleer Tehditler

- Nükleer enerji veya silahların kasti, kazara veya yanlış kullanımından kaynaklanan tehditler.
- **Örnek Olaylar:** Çernobil (1986), Fukushima (2011), Hiroşima ve Nagazaki bombalamaları (1945).
- **Etkiler:** Yüksek ölüm oranları, uzun vadeli radyasyon etkileri, çevresel tahribat.

1. Kimyasal Tehditler

Kimyasal tehditler, insan sağlığını, çevreyi ve ekonomik istikrarı tehdit eden zehirli kimyasal maddelerin kasıtlı olarak kullanılması, kazalar veya doğal olaylar sonucunda ortaya çıkan durumları ifade eder. Bu tehditler, kimyasal silah kullanımı, endüstriyel kazalar veya tehlikeli maddelerin yanlış muhafazası gibi çok çeşitli kaynaklardan kaynaklanabilir.

Kimyasal Tehditlerin Kaynakları

1. Kimyasal Silahlar

- Savaş veya terör amacıyla kullanılan zehirli maddeler.
- **Örnekler:** Sinir gazları (Sarin, VX), hardal gazı, klor gazı.
- **Tarihsel Olay:** I. Dünya Savaşı'nda kullanılan hardal gazı ve 2013'te Suriye'de Sarin gazı saldırısı.

2. Endüstriyel Kazalar

- Kimya tesislerinde meydana gelen patlamalar, sızıntılar veya yanlışlıkla kimyasalların çevreye yayılması.
- **Örnek:** 1984'te Hindistan'da meydana gelen **Bhopal Felaketi**, tarihin en ölümcül kimyasal kazalarından biridir.

3. Tehlikeli Maddelerin Nakliyesi ve Depolanması

- Yanlış depolama veya nakliye kazaları, kimyasalların çevreye yayılmasına neden olabilir.
- **Örnek:** 2020'de Beyrut limanındaki amonyum nitrat patlaması.

4. Doğal Kaynaklar

- Yanardağ patlamaları veya yeraltı kaynaklarından çıkan zehirli gazlar.
- **Örnek:** Karbon dioksit veya sülfür dioksit salınımı.

Kimyasal Tehditlerin Etkileri

1. Sağlık Üzerindeki Etkiler

- Akut zehirlenme: Solunum yetmezliği, cilt yanıkları, sinir sistemi tahribatı.
- Uzun vadeli etkiler: Kanser, genetik mutasyonlar ve organ hasarı.

2. Çevresel Etkiler

- Toprak ve su kaynaklarının kirlenmesi.
- Bitki örtüsünün ve hayvanların ölümü, ekosistem dengelerinin bozulması.

3. Ekonomik Etkiler

- Etkilenen bölgelerde tarım, sanayi ve turizm sektörlerinin zarar görmesi.
- Temizlik ve iyileştirme maliyetleri.

4. Psikolojik ve Sosyal Etkiler

- Toplumda korku ve panik, yerinden edilme ve göç gibi durumlar.

Kimyasal Tehditlere Karşı Önlemler

1. Uluslararası Anlaşmalar

- **Kimyasal Silahların Yasaklanması Örgütü (OPCW):** Kimyasal silahların üretimini ve kullanımını yasaklayan anlaşmalar yürürlüğe koyar.
- **Kimyasal Silahların Yasaklanması Sözleşmesi (CWC):** Kimyasal silahların imhasını hedefler.

2. Güvenli Depolama ve Taşıma

- Kimyasal maddelerin uygun koşullarda depolanması ve taşınması.

- Riskli bölgelerde acil müdahale ekiplerinin hazır bulundurulması.

3. Erken Uyarı Sistemleri

- Tehlikeli maddelerle çalışan endüstrilerde sürekli denetim ve erken uyarı sistemlerinin kullanımı.

4. Halkın Eğitimi

- Kimyasal maddelere karşı korunma yöntemleri ve acil durum prosedürleri hakkında farkındalık artırılması.

5. Acil Müdahale ve Temizlik

- Özel ekipman ve uzman ekipler kullanarak kimyasal sızıntılara hızlı müdahale.
- Kirlenmiş alanların güvenli şekilde temizlenmesi ve dekontaminasyonu.

Kimyasal tehditler, geniş çaplı sağlık sorunlarına, çevresel tahribata ve ekonomik kayıplara neden olabilecek ciddi bir risk oluşturur. Bu tehditlerle başa çıkabilmek için uluslararası iş birliği, güçlü düzenlemeler ve halkın bilinçlendirilmesi büyük önem taşır.

2. BİYOLOJİK TEHDİTLER

Biyolojik tehditler, insanlara, hayvanlara veya bitkilere zarar verme potansiyeli taşıyan mikroorganizmaların (bakteriler, virüsler, mantarlar) veya toksinlerin kötüye kullanımıyla ortaya çıkar. Bu tehditler doğal olarak gelişebileceği gibi, kazalar veya biyoterörizm yoluyla da meydana gelebilir. Özellikle bulaşıcı hastalıkların yayılması, küresel sağlığı ve güvenliği tehdit eden bir durum yaratır.

Biyolojik Tehditlerin Kaynakları

1. Doğal Salgınlar

- Bulaşıcı hastalıkların doğal olarak ortaya çıkması. Örnek olarak, 1918 İspanyol gribi veya COVID-19 pandemisi verilebilir.
- **Etkileri:** Dünya çapında milyonlarca insanın hayatını kaybetmesine ve sağlık sistemlerinin çökmesine neden olabilir.

2. Biyoterörizm

- Biyolojik ajanların, insanlar arasında hastalık ve ölüm yaymak amacıyla kasıtlı olarak kullanılması.

- **Örnekler:** 2001 yılında ABD’de gerçekleşen şarbon (*Bacillus anthracis*) saldırıları.

3. Laboratuvar Kazaları

- Güvenlik protokollerine uyulmaması nedeniyle patojenlerin kaza dış dünyaya yayılması.
- **Örnekler:** SARS virüsünün laboratuvar kaynaklı yayılma olayları.

4. Hayvanlardan İnsanlara Geçiş (Zoonozlar)

- Hayvanlardan insanlara geçen hastalıklar. Ebola, Zika ve H5N1 gibi virüsler bu gruba girer.
- **Etkileri:** Genellikle sağlık sistemleri üzerinde ani bir yük oluşturur ve bölgesel/uluslararası seyahatlerde kısıtlamalar getirir.

Biyolojik Tehditlerin Yaygın Ajanları

1. **Bakteriler:** Şarbon (*Bacillus anthracis*), veba (*Yersinia pestis*).
2. **Virüsler:** Çiçek hastalığı (*Variola virüsü*), Ebola, COVID-19 (SARS-CoV-2).
3. **Toksinler:** Botulinum toksini, ricin.
4. **Parazitler:** Sıtma (*Plasmodium türleri*).

Biyolojik Tehditlerin Etkileri

1. Sağlık Üzerindeki Etkiler

- İnsanlar arasında hızla yayılan hastalıklar, yüksek ölüm oranlarına yol açabilir.
- Salgınlar, özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan bireyler için ölümcül olabilir.

2. Ekonomik Etkiler

- Pandemiler nedeniyle uluslararası ticaret ve turizm büyük zarar görür.
- Sağlık sistemlerine aşırı yük bindirerek devlet bütçelerinde büyük açıklar yaratır.

3. Psikolojik ve Sosyal Etkiler

- Toplumda korku ve panik yayılabilir.

- Biyolojik tehditler, toplumda güven kaybı ve sosyal uyumsuzluklara yol açabilir.

4. Çevresel Etkiler

- Biyolojik tehditlerin tarım ve hayvancılık sektöründe etkileri, ekosistemde zincirleme sorunlara neden olabilir.

Biyolojik Tehditlere Karşı Önlemler

1. Erken Uyarı ve Tespit Sistemleri

- Hastalıkların erken teşhisi ve yayılmasının önlenmesi için global gözetim sistemleri oluşturulmalıdır.
- Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) salgın bildirim sistemleri bu konuda kritik öneme sahiptir.

2. Koruyucu Önlemler

- Halk sağlığı sistemlerinin güçlendirilmesi, aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları.
- Sağlık personelinin eğitimi ve gerekli koruyucu ekipmanların sağlanması.

3. Uluslararası İş birliği

- Dünya genelinde biyolojik tehditlere karşı iş birliği yapılması ve Biyolojik Silahlar Konvansiyonu (BWC) gibi anlaşmalara uyulması.

4. Halkın Bilinçlendirilmesi

- Hijyen kurallarına uyulması, aşı kampanyalarına destek verilmesi ve yanlış bilgilerin yayılmasının önlenmesi için toplumsal bilinç artırılmalıdır.

Biyolojik tehditler, sağlık, ekonomi ve toplum üzerinde geniş çaplı etkiler yaratarak küresel bir risk oluşturur. Bu tehditlerle başa çıkmak için güçlü sağlık alt-yapısı, uluslararası iş birliği ve halkın bilinçlendirilmesi büyük önem taşır.

3. RADYOLOJİK TEHDİTLER

Radyolojik tehditler, iyonlaştırıcı radyasyon yayan maddelerden kaynaklanır ve genellikle radyolojik cihazlar, radyoaktif maddelerin yanlış kullanımı veya ka-

zalar sonucunda ortaya çıkar. Bu tehditler, insan sağlığı, evre ve ekonomik yapılar üzerinde ciddi zararlar yaratabilir. Radyolojik tehditler genellikle nükleer olaylardan daha küçük çaplıdır ancak etkileri yine de önemli düzeydedir.

Radyolojik Tehditlerin Kaynakları

1. Endüstriyel ve Medikal Kullanım

- Tıbbi cihazlar: Röntgen cihazları, kanser tedavisinde kullanılan radyoterapi cihazları.
- Endüstriyel uygulamalar: Boru hattı kontrol cihazları, radyasyon dedektörleri.

2. Radyolojik Dağıtım Cihazları (Dirty Bomb)

- Terör saldırılarında kullanılmak üzere tasarlanan cihazlardır. Bu cihazlar patlama ile radyoaktif maddeleri geniş bir alana yayarak radyasyon tehlikesi yaratır.

3. Radyolojik Kazalar

- Yanlış muhafaza edilen radyoaktif atıklar veya yanlışlıkla yayılan radyoaktif maddeler kazalara neden olabilir. Örneğin, Brezilya'daki **Goiânia Radyolojik Kazası** (1987), kontrolsüz bir radyasyon kaynağının yayılmasına yol açmıştır.

4. Doğal Kaynaklar

- Radon gazı gibi doğal radyoaktif maddeler, yetersiz havalandırılan binalarda birikebilir ve uzun süre maruz kalındığında sağlık sorunlarına yol açabilir.

Radyolojik Tehditlerin Etkileri

1. Sağlık Üzerindeki Etkiler

- Akut radyasyon hastalığı: Yüksek doz radyasyona maruz kalma sonucunda bulantı, saç dökülmesi, kanser ve ölüm gibi etkiler görülebilir.
- Uzun vadeli etkiler: Düşük doz radyasyon bile uzun vadede DNA hasarına ve genetik mutasyonlara neden olabilir.

2. Çevresel Etkiler

- Radyasyon toprağa, su kaynaklarına ve atmosfere yayılarak bitki ve hayvan yaşamını etkiler.
- Kirlenmiş bölgelerin temizlenmesi uzun yıllar sürebilir ve yüksek maliyet gerektirir.

3. Psikolojik ve Sosyal Etkiler

- Radyolojik tehditler genellikle toplumda korku ve panik yaratır. Bu durum, ekonomik ve sosyal istikrarsızlığa yol açabilir.

Radyolojik Tehditlere Karşı Önlemler

1. Koruyucu Ekipman ve Eğitim

- Radyasyona maruz kalan bölgelerde çalışanların uygun koruma ekipmanları kullanması.
- Halkın radyasyon tehlikeleri konusunda bilinçlendirilmesi.

2. Erken Uyarı ve İzleme Sistemleri

- Radyasyon seviyelerini izleyen cihazların yaygınlaştırılması.
- Acil durum prosedürlerinin geliştirilmesi ve uygulanması.

3. Radyoaktif Maddelerin Güvenli Depolanması

- Radyoaktif atıkların uygun şekilde muhafaza edilmesi.
- Yetkisiz kişilerin bu materyallere erişiminin engellenmesi.

4. Uluslararası İş Birliği ve Anlaşmalar

- Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) gibi kuruluşların radyolojik güvenliği artırmaya yönelik çalışmaları.
- Radyolojik maddelerin kaçakçılığı ve terörizmi önlemeye yönelik uluslararası iş birliği.

Radyolojik tehditler, önlemler alınmadığında uzun vadeli sağlık ve çevre sorunlarına yol açabilir. Bu tehditlerin kontrol altına alınması için ulusal ve uluslararası düzeyde iş birliği, ileri teknoloji kullanımı ve kamuoyu bilinçlendirme çalışmaları büyük önem taşır.

4. NÜKLEER TEHDİTLER

Nükleer tehditler, nükleer enerji ve silah teknolojilerinin kötüye kullanımı veya kazalar sonucunda ortaya çıkabilecek, geniş çapta yıkıcı etkiler yaratabilen tehlikeler olarak tanımlanır. Bu tehditler, insan sağlığı, çevre ve küresel güvenlik açısından ciddi riskler taşır.

Nükleer Tehditlerin Türleri

1. Nükleer Silah Kullanımı

- Atom bombaları, hidrojen bombaları gibi yüksek tahrip gücüne sahip silahların savaş veya terör amacıyla kullanılması.
- **Etkileri:** Patlama anında yüksek sıcaklık, şok dalgası ve radyasyon yayılımı. Hiroşima ve Nagazaki (1945) bunun en dramatik örneklerindendir.

2. Nükleer Kazalar

- Nükleer enerji tesislerinde teknik arızalar veya insan hataları sonucu meydana gelen kazalar.
- **Etkileri:** Çernobil (1986) ve Fukuşima (2011) gibi olaylar, uzun vadeli sağlık sorunlarına ve çevresel tahribata yol açmıştır.

3. Nükleer Terörizm

- Terör örgütlerinin nükleer malzemeleri veya cihazları elde ederek sabotaj veya saldırı gerçekleştirmesi.
- **Etkileri:** İnsan kayıpları, yaygın korku ve ekonomik istikrarsızlık.

4. Nükleer Maddelerin Kaçakçılığı

- Yasadışı yollardan uranyum, plütonyum gibi nükleer malzemelerin taşınması veya satılması.
- **Etkileri:** Nükleer teknolojinin kontrolsüz yayılması ve güvenlik risklerinin artması.

Nükleer Tehditlerin Etkileri

- **İnsan Sağlığı:** Radyasyon hastalığı, kanser, genetik bozukluklar ve psikolojik travma.
- **Çevre:** Toprak ve su kirliliği, ekosistemlerin tahribi. Radyasyonun etkileri nesiller boyunca sürebilir.
- **Ekonomi:** Yüksek temizlik maliyetleri, tarım ve sanayi sektörlerinde uzun süreli zararlar.
- **Küresel Güvenlik:** Silahlanma yarışı, uluslararası gerilimlerin artması.

Nükleer Tehditlere Karşı Önlemler

1. Uluslararası Anlaşmalar ve İş Birliği

- Nükleer Silahların Yayılmasının Önlenmesi Antlaşması (NPT), ülkelerin nükleer silah üretimini sınırlandırmayı hedefler.
- Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA), nükleer güvenlik standartlarını izler ve uygular.

2. Güvenli Nükleer Enerji Kullanımı

- Modern tesislerde gelişmiş güvenlik protokolleri ve denetimler.
- Nükleer atıkların güvenli yönetimi ve depolanması.

3. Kriz Yönetimi ve Acil Durum Hazırlıkları

- Radyasyon sızıntılarına karşı erken uyarı sistemleri.
- Halkın eğitimi ve bilinçlendirilmesi.

4. Silahsızlanma Çabaları

- Nükleer silahların imha edilmesi ve nükleer testlerin durdurulması.
- Bölgesel ve küresel barış çabalarının desteklenmesi.

Nükleer tehditler, sadece bir ülkenin değil, tüm insanlığın güvenliğiyle doğrudan ilişkilidir. Teknolojinin barışçıl amaçlarla kullanımı, uluslararası iş birliği ve güçlü yasal düzenlemeler, bu tehditlerin azaltılmasında kritik rol oynar.

KBRN (Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer) Tehdit İşaretleri

KBRN tehditleri, modern dünyada büyük insani ve çevresel etkiler yaratabilecek önemli risklerdir. Bu tehditlerin eğitiminde kullanılan tehlikeli maddeler genellikle kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer kaynaklıdır. Bu maddelerin belirlenmesi ve tanınması için evrensel olarak kabul edilen işaret ve semboller kullanılmaktadır.

1. Kimyasal Tehlike İşaretleri

Kimyasal tehlikeler toksik gazlar, patlayıcı maddeler ve yanıcı malzemeleri içerebilir. Bu tehlikeler için kullanılan işaretler:

Patlayıcı maddeler



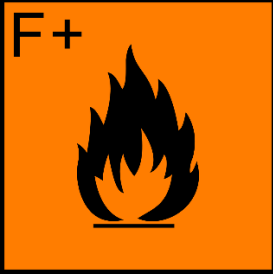
Zehirli Maddeler (Toxic):



Yanıcı Maddeler (Flammable): Etil alkol



Parlayıcı Madde: Hidrojen



Oksitleyici Maddeler (Oxidizer): Oksijen



Bu semboller, kimyasal maddelerin taşıma kaplarında ve tehlikeli maddeler için kullanılan bölgelerde görülür.

2. Biyolojik Tehlike İşaretleri

Biyolojik ajanlar arasında bakteri, virüsler ve toksinler bulunur. Biyolojik tehlike sembolü:

Biyolojik Tehlike (Biohazard):



Bu işaret, laboratuvarlar veya biyolojik araştırma tesislerinde sıkça kullanılır.

3. Radyolojik Tehlike İşaretleri

Radyolojik maddeler genellikle radyoaktif materyaller veya bunların işlenmesiyle ilgilidir.



İyonlaştırıcı Radyasyonİyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon



4. Nükleer Tehlike İşaretleri

Nükleer materyaller patlama riskleri ve yayılma etkileri ile bilinir. Nükleer tehlike işaretleri genellikle radyolojik sembollerle benzerlik gösterir, ancak bu semboller genelde nükleer enerji tesislerinde veya askeri bölgelerde kullanılır.

Eğitim ve Kullanım Önemi

KBRN tehditlerine karşı bilinç oluşturulması, bu tehlikelere müdahale ve koruma konusunda kritik öneme sahiptir. Eğitim programları, simülasyonlar ve tatbikatlar, hem güvenlik birimlerinin hem de halkın hazırlanmasına yardımcı olur. Ayrıca bu işaretler, tehlikenin türü hakkında hızlı bilgi vererek etkili müdahaleyi sağlar.

Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (MSDS), kimyasal maddelerin fizikokimyasal, sağlık ve çevresel tehlikeleri hakkında detaylı bilgi sağlayan, iş güvenliği ve çevre koruma süreçlerinde kullanılan önemli bir dokümandır. **Güvenlik Bilgi Formu (GBF)** adıyla da bilinir ve 16 ana başlıktan oluşur. Bu form, hem işverenler hem de çalışanlar için güvenli çalışma şartlarını sağlamak açısından kritik öneme sahiptir.

MSDS'nin Amacı ve Önemi

1. **Kimyasal tehlikelerin tanımlanması:** Çalışma ortamındaki kimyasal maddelerin risklerini anlamak ve bu tehlikelerle başa çıkmak için gerekli bilgileri sağlar.
2. **Acil durum prosedürleri:** Yangın, dökülme veya maruziyet durumlarında yapılması gerekenleri açıklar.
3. **Yasal zorunluluk:** KKDİK (Kimyasalların Kaydı, Değerlendirmesi, İzni ve Kısıtlanması) Yönetmeliği kapsamında hazırlanması zorunludur.
4. **Eğitim materyali:** Çalışanların eğitimi ve risk değerlendirmesi için temel bir kaynaktır.

MSDS'nin İçeriği

MSDS'de yer alan temel başlıklar şunlardır:

1. Maddenin/Karışımın ve şirketin kimliği,
2. Zararlılık tanımları,
3. Bileşenler hakkında bilgi,
4. İlk yardım önlemleri,
5. Yangınla mücadele önlemleri,
6. Kaza sonucu yayılmaya karşı önlemler,
7. Elleçleme ve depolama,
8. Maruz kalma kontrolleri ve kişisel korunma,
9. Fiziksel ve kimyasal özellikler,
10. Kararlılık ve reaktivite,
11. Toksikolojik bilgiler,
12. Ekolojik bilgiler,
13. Atık yönetimi,
14. Taşımacılık bilgisi,
15. Mevzuat bilgisi,
16. Diğer bilgiler

Yasal ve Teknik Gereklilikler

Türkiye'de MSDS'lerin **Türkçe** hazırlanması zorunludur ve uluslararası standartlara uygun olmalıdır. Ayrıca, bu dokümanlar yalnızca yetkilendirilmiş ve sertifikalı kimyasal değerlendirme uzmanları tarafından hazırlanabilir

MSDS'nin Kullanım Alanları

- İş güvenliği ve sağlık eğitimlerinde,
- Çevresel risk yönetimi planlarında,
- Kimyasal maddelerin taşınması ve depolanmasında,
- Üretim tesislerindeki işçi sağlığının korunmasında rehber olarak kullanılmaktadır.

KBRN tehditleri, modern savaş stratejilerinde yer bulmuş ve aynı zamanda kötü niyetli gruplar tarafından bir korku unsuru olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Bu tehditlere karşı koyabilmek, etkilerini azaltabilmek ve gelecekte benzer durumların önüne geçebilmek için güçlü bir risk yönetimi, eğitim, uluslararası iş birliği ve toplum bilinci gereklidir.

KAYNAKLAR

- <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON546>
- <https://www.cdc.gov/radiation-emergencies/>
- <https://www.iaea.org/> (IAEA (Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı): Nükleer ve radyasyon güvenlik standartları, radyoaktif malzeme yönetimi ve uluslararası düzenlemeler)
- <https://disarmament.unoda.org/> (UNODA (Birleşmiş Milletler Silahsızlanma İşleri Ofisi): Nükleer silahların yayılmasının önlenmesi ve silahsızlanma)
- <https://www.greenpeace.org/turkey/> (Greenpeace Raporları: Nükleer enerji ve radyasyonun çevresel etkileri üzerine araştırmalar ve raporlar)
- <https://www.afad.gov.tr/kbrn> (AFAD (Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı): Türkiye'deki nükleer ve radyolojik tehditlere karşı alınabilecek önlemler ve kriz yönetimi stratejileri)
- <https://www.ctbto.org/> (CTBTO (Kapsamlı Nükleer Test Yasağı Anlaşması Örgütü): Nükleer testlerin durdurulması ve nükleer tehditlerin azaltılması çabalarına yönelik bilgiler)
- <https://www.opcw.org/>
- <https://www.afad.gov.tr/kbrn/radyasyon-uyari-isaretleri#>



BÖLÜM 22

Designer Drugs (Tasarım Uyuşturucular)

Ayşe Özdemir¹

¹ Doç. Dr. Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AB., ORCID: 0000-0003-2639-7344

Designer drugs, yani tasarım uyuşturucular, kimyasal yapıları değiştirilerek yasal düzenlemelerden kaçmak veya farklı etkiler elde etmek amacıyla üretilen sentetik maddelerdir. Bu maddeler, genellikle var olan bir ilacın veya uyuşturucunun kimyasal yapısında yapılan ufak değişikliklerle sentezlenir ve bu nedenle hukuk sistemlerinin yasal olarak kontrol etmesi zor hale gelir. Tasarım uyuşturucuların etkileri, kullanım şekilleri ve toplumsal etkileri üzerine farkındalık yaratmak önemlidir.

Tasarım Uyuşturucuların Tanımı ve Tarihçesi

Tasarım uyuşturucular, kimyasal formülü hafifçe değiştirilmiş mevcut ilaç veya uyuşturuculardır. Bu maddeler, başlangıçta tıp ve bilimsel araştırmalar için geliştirilmiştir. Ancak zamanla, yasadışı maddeler üretmek isteyen kişiler bu kimyasallardan faydalanarak ticari kazanç elde etmeye başlamıştır. Tasarım uyuşturucuların kökenleri 1960'lara kadar uzanmaktadır. Ancak bu maddelerin yaygınlaşması, 2000'li yıllarda "yasal kafa" (legal highs) olarak pazarlanan maddelerle hızlanmıştır. İnternetin yaygınlaşması, bu maddelerin dünya genelinde kolayca dağıtılmasına olanak tanımıştır.

Önemli Tasarım Uyuşturucu Türleri

Tasarım uyuşturucular, etkilerine ve kimyasal yapılarına göre farklı kategorilere ayrılabilir:

1. Sentetik Kannabinoidler

2. Sentetik Katinonlar

3. Feniletilamin Türevleri

4. Sentetik Opioidler

5. Diğerleri: Ketamin ve PCP Gibi Disosiyatif Maddeler

1. Sentetik Kannabinoidler

Sentetik kannabinoidler, kenevir bitkisindeki aktif bileşen olan THC'ye (tetrahidrokanabinol) benzer şekilde tasarlanmış kimyasal maddelerdir. Bu maddeler, genellikle yasal boşluklardan yararlanılarak "Spice," "K2," "Bonzai" gibi marka isimleri altında pazarlanır ve doğal kenevirden çok daha güçlü etkiler gösterebilirler. Sentetik kannabinoidler, kâğıt benzeri malzemelere emdirilerek sigara gibi içilebilir veya inhalelerle kullanılabilir.

Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması

Kimyasal olarak THC”en farklı bir yapıya sahip olsa da vücuttaki kannabinoid reseptörleri üzerinde benzer etkilere yol açar. THC genellikle kısmi bir agonist olarak hareket ederken, sentetik kannabinoidler tam agonist olarak reseptörleri aktive eder. Bu nedenle etkileri çoğu zaman daha yoğun ve uzun süreli olabilir. Ancak bu artış, ciddi yan etkileri ve toksisitesi de beraberinde getirir.

Kullanım Amaçları ve Bağımlılık

Sentetik kannabinoidler genellikle yasal veya daha güçlü bir alternatif arayan bireyler tarafından tercih edilir. Bununla birlikte, bu maddelerin kullanımı ciddi yan etkilerle ilişkili olmuştur. İçerikleri kontrol edilmediği için her bir paket farklı dozlarda ve bileşimlerde madde içerebilir. Bu durum kullanıcıları öngörülemez risklerle karşı karşıya bırakır.

Yan Etkiler ve Riskler

Sentetik kannabinoidlerin yaygın yan etkileri arasında şu semptomlar bulunur:

- Taşikardi (kalp atış hızında artış)
- Yüksek tansiyon
- Şiddetli anksiyete ve paranoya
- Halüsinasyonlar
- Nöbetler
- Akut böbrek hasarı
- Ölümcül vaka riskleri

Bu maddelerin uzun vadeli etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, böbrek ve karaciğer hasarı gibi organ yetmezlikleri ile bağımlılık gelişimi riskleri vardır.

Hukuki ve Toplumsal Durum

Sentetik kannabinoidler, başta ABD ve Avrupa ülkeleri olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinde yasaklanmıştır. Ancak bu maddeleri üretenler, yasalardan kaçınmak için yeni kimyasal varyasyonlar geliştirir. Bu da yasal düzenlemelerin etkisini sınırlar ve kamu sağlığı üzerinde devam eden bir tehdit oluşturur. Sentetik kannabinoidler, ciddi riskler taşıyan ve genellikle farkında olunmadan tehlikeli dozlara maruz kalınabilen maddelerdir. Bu nedenle hem bireysel hem de top-

lumsal düzeyde bilinçlendirme kampanyalarının ve yasal düzenlemelerin sürekliliği büyük önem taşımaktadır. Kötüye kullanımın ve bağımlılığın önüne geçmek için tedavi ve destek sistemlerinin geliştirilmesi de gereklidir.

2. Sentetik Katinonlar

Yapısal olarak doğal katinonlara benzeyen, ancak kimyasal olarak laboratuvar ortamında üretilen maddelerdir. Doğal katinonlar, Afrika'nın khat bitkisinde (*Catha edulis*) bulunan ve uyarıcı etkiler yaratan doğal bileşiklerdir. Sentetik katinonlar ise bu doğal maddelerin daha güçlü ve genellikle daha tehlikeli versiyonlarıdır.

Ticari İsimleri ve Görünümü: Sentetik katinonlar genellikle "banyo tuzları" (bath salts), "bitkisel hızlandırıcılar" veya "yasal yüksekler" (legal highs) gibi isimlerle piyasaya sürülür. Bu isimler, maddelerin gerçek amacını gizlemek ve yasal boşluklardan yararlanmak amacıyla kullanılır. Toz, kristal veya kapsül formunda bulunabilirler ve genellikle beyaz veya kahverengi renklerde olurlar.

Kimyasal Çeşitleri: Sentetik katinonlar arasında en yaygın olarak bilinenler şunlardır:

- **MDPV (Metilendioksipirovaleron):** Güçlü merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır. Yoğun öfori, artan enerji, dikkat artışı ve uykusuzluk gibi etkiler gösterir.
- **Mefedron (4-MMC):** Hem uyarıcı hem de entaktogen (sosyalleşme ve empati artırıcı) etkiler gösterir. Çoğu kullanıcıda kısa süreli mutluluk hissi ve artan konuşkanlık gözlemlenir.
- **Metilön:** MDMA'ya (ekstazi) benzer etkiler gösterir ve genellikle eğlence amaçlı kullanılır.

Kullanım Yöntemleri: Sentetik katinonlar genellikle ağız yoluyla, burundan çekilerek veya damara enjekte edilerek alınır. Kullanım yöntemine bağlı olarak etkilerin şiddeti ve süresi değişiklik gösterebilir.

Fizyolojik ve Psikolojik Etkileri: Sentetik katinonlar, dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin salınımını artırarak güçlü uyarıcı etkiler gösterir. Kullanıcılar üzerinde şu etkiler gözlemlenebilir:

- **Fizyolojik Etkiler:** Artmış kalp atış hızı (taşikardi), yüksek tansiyon, terleme, mide bulantısı, kas spazmları ve baş ağrısı.

- **Psikolojik Etkiler:** Aşırı öfori, artan enerji, paranoya, anksiyete, halüsinasyonlar ve saldırganlık. Yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımlarda psikotik bozukluklar ve şiddetli depresyon riski vardır.

Tehlikeler ve Yan Etkiler: Sentetik katinonların tehlikeleri şunlardır:

1. **Bağımlılık Riski:** Bu maddeler dopamin salınımını artırdığı için hızla bağımlılık yapabilir.
2. **Psikotik Bozukluklar:** Halüsinasyonlar, paranoya ve şiddetli anksiyete gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bu durumlar, özellikle önceden ruhsal hastalıkları olan kişilerde daha belirgindir.
3. **Aşırı Doz:** Kalp krizi, nöbetler ve hatta ölümle sonuçlanabilecek aşırı doz riski taşırlar.
4. **Kontrolsüz Üretim:** Sentetik katinonlar genellikle yasa dışı laboratuvarlarda üretilir ve kimyasal saflık dereceleri değişkendir. Bu durum, kullanıcıların hangi maddeleri ne dozda aldığını bilmelerini zorlaştırır ve riskleri artırır.

Hukuki Durum: Birçok ülkede sentetik katinonlar kontrol altına alınmıştır. Ancak, üreticiler yasaları atlatmak için sürekli olarak bu maddelerin kimyasal yapısını değiştirmektedir. Bu durum, yeni sentetik türevlerin hızla piyasaya sürülmesine neden olur.

Sentetik katinonlar, kısa vadeli keyif verici etkiler uğruna ciddi sağlık ve bağımlılık riskleri taşır. Bu maddelerin etkileri, kullanıcılar üzerinde öngörülemeyen sonuçlar doğurabilir ve toplumsal sağlık açısından önemli bir tehdit oluşturur.

3. Feniletilamin Türevleri

Feniletilamin kimyasal yapısına dayanır ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkili, güçlü psikoaktif maddelerdir. Bu maddeler genellikle **halüsinojenik** ve **uyarıcı** etkilerin bir kombinasyonunu gösterir. Feniletilamin türevleri arasında en bilinenlerden biri **MDMA (ekstazi)** olsa da 2C serisi gibi farklı alt gruplar da bu sınıfta yer alır.

Feniletilamin ve Türevleri

Feniletilamin, beyinde doğal olarak bulunan bir kimyasaldır ve ruh hali, enerji düzeyi ve duygusal durum üzerinde etkili olan dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin bir öncüsüdür. Sentetik olarak üretilen feniletilamin türevleri, bu etkileri manipüle ederek psikoaktif deneyimlere yol açar.

2C Serisi Feniletilaminler

2C serisi, ünlü kimyager **Alexander Shulgin** tarafından geliştirilen bir grup sentetik feniletilamin türevidir. Adını kimyasal yapılarındaki "2 karbon" zincirinden alır. Bu gruptaki maddeler, halüsinojenik ve uyarıcı etkilerinin yanı sıra empati ve sosyal bağlılık hislerini artırabilir.

En Bilinen 2C Maddeleri:

- **2C-B (4-Bromo-2,5-dimetoksifeniletilamin):** Halüsinojenik etkileri nedeniyle genellikle eğlence amaçlı kullanılır. Renkli görsel halüsinasyonlar ve güçlü duygusal değişimlere yol açar. Düşük dozlarda hafif uyarıcı etkiler gösterirken, yüksek dozlarda yoğun görsel ve zihinsel halüsinasyonlara neden olabilir.
- **2C-E (2,5-Dimetoksi-4-etilfeniletilamin):** 2C-B'ye göre daha güçlü ve uzun süreli bir halüsinojenik etkiye sahiptir. Bu maddenin etkileri genellikle daha "derin" veya mistik bir deneyim olarak tanımlanır.
- **2C-I (2,5-Dimetoksi-4-iyodofeniletilamin):** 2C-B'ye benzer etkileri vardır, ancak daha belirgin uyarıcı etkiler gösterebilir.

Etkileri

Feniletilamin türevlerinin etkileri doz, kullanım yöntemi ve bireysel toleransa bağlı olarak değişebilir. Etkiler genellikle şu şekildedir:

Psikolojik Etkiler:

- Görsel ve işitsel halüsinasyonlar (örneğin, renklerin daha parlak görünmesi, şekillerin değişmesi)
- Algıda değişiklikler (zamanın yavaşlaması veya hızlanması, duyular arası karışım- "renkleri duymak" gibi)
- Artan duygusal yoğunluk, empati ve bağlılık hisleri
- Derin düşüncelere dalma ve farkındalık artışı

Fizyolojik Etkiler:

- Artan kalp atış hızı ve kan basıncı
- Terleme, kas gerginliği ve çene sıkma
- Mide bulantısı veya mide rahatsızlığı
- Göz bebeği büyümesi

Riskler ve Yan Etkiler

Feniletilamin türevleri keyif verici etkiler sunsa da, birçok risk ve yan etki taşır:

1. **Doz Belirsizliği:** 2C maddeleri genellikle yasa dışı laboratuvarlarda üretildiği için saflık ve doz miktarı belirsizdir. Bu, kazara aşırı doz riskini artırır.
2. **Psikolojik Yan Etkiler:** Yoğun halüsinasyonlar, korku, paranoya ve anksiyete krizlerine yol açabilir. Özellikle ruhsal sağlık sorunu olan kişilerde bu maddeler psikotik atakları tetikleyebilir.
3. **Fiziksel Sağlık Riskleri:** Yüksek dozlarda hipertansiyon, kalp çarpıntısı ve nöbetler gibi ciddi sağlık sorunları ortaya çıkabilir.
4. **Bağımlılık:** Feniletilamin türevleri fiziksel bağımlılıktan ziyade psikolojik bağımlılığa yol açabilir.

Kullanım Şekli ve Süresi

2C serisi maddeler genellikle ağız yoluyla alınır (tablet, kapsül veya toz şeklinde). Etkiler, alındıktan yaklaşık 20-60 dakika sonra başlar ve 6-8 saate kadar sürebilir. Daha güçlü türevlerde bu süre daha uzun olabilir.

Yasal Durum

Birçok ülkede feniletilamin türevleri yasa dışı maddeler sınıfında yer alır. Ancak, laboratuvarlarda yapılan küçük kimyasal değişiklikler, üreticilerin bu maddeleri yeni bir kimyasal olarak piyasaya sürmesine olanak tanır. Bu durum, yasal düzenlemelerin ve denetimlerin karmaşık hale gelmesine yol açar.

Feniletilamin türevleri hem eğlence amaçlı hem de ruhsal deneyim arayışıyla kullanılan güçlü psikoaktif maddelerdir. Ancak, kontrolsüz ve bilinçsiz kullanım

durumunda ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Özellikle gençler arasında popölerleşen bu maddelere karşı bilinçlendirme çalışmaları ve yasal düzenlemeler büyük önem taşımaktadır.

4. Sentetik Opioidler

Sentetik opioidler, opioid reseptörlerini hedefleyerek ağrı kesici ve sakinleştirici etkiler yaratan kimyasal maddelerdir. Doğal opioidlerden (morfin, kodein gibi) farklı olarak laboratuvar ortamında sentetik olarak üretilirler ve genellikle daha güçlü etkiler gösterirler. Bu gruptaki maddeler tıbbi alanda ağrı tedavisinde kullanılırken, kötüye kullanım nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorununa dönüşmüştür.

Sentetik Opioidlerin Türleri

En bilinen sentetik opioidler arasında şunlar bulunur:

1. Fentanil:

- Tıbbi kullanım: Özellikle kanser ağrısı gibi şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılır.
- Gücü: Morfinden yaklaşık **50-100 kat daha güçlüdür**.
- Risk: Çok düşük dozlarda bile öldürücü olabilir. Kötüye kullanım durumlarında solunum depresyonuna yol açarak ani ölümlere neden olur.

2. Fentanil Analogları:

- Fentanil türevleri olan karfentanil, sufentanil ve alfentanil gibi maddeler, genellikle fentanilden daha güçlüdür.
- **Karfentanil:** Fil veya diğer büyük hayvanlar üzerinde kullanılan bir veteriner ilaçtır ve insanlarda ölümcül dozları çok düşüktür.

3. Tramadol:

- Orta şiddetli ağrıları tedavi etmek için reçeteli olarak kullanılır.
- Daha az güçlüdür, ancak kötüye kullanım potansiyeli taşır ve bağımlılığa neden olabilir.

4. Metadon:

- Opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılan sentetik bir opioiddir. Yoksunluk belirtilerini hafifletmek için reçete edilir.

- Doz aşımı riski taşır ve dikkatle kullanılmalıdır.

5. **U-47700 ("Pinky"):**

- Eğlence amaçlı kullanılan bir sentetik opioiddir. Yüksek doz-
larda hızlı bir şekilde bağımlılık yapabilir ve ölümcül sonuçlar
doğurabilir.

Etkileri

Sentetik opioidlerin etkileri, doz ve kullanım yöntemine bağlı olarak değişebilir. Genel olarak etkileri şu şekildedir:

Pozitif Etkiler (Tıbbi Kullanımda):

- Ağrının azalması
- Eufori (mutluluk ve rahatlama hissi)
- Sakinlik ve kaygının azalması

Olumsuz Etkiler (Kötüye Kullanımda ve Yüksek Dozlarda):

- Solunum depresyonu (nefes alma zorluğu)
- Aşırı uyku hali ve bilinç kaybı
- Bulantı ve kusma
- Kas sertliği
- Kalp atış hızında düşüş

Solunum Depresyonu ve Ölüm Riski

Sentetik opioidlerin en tehlikeli etkisi solunum depresyonudur. Bu maddeler, beyindeki solunum merkezini baskılayarak nefes almayı yavaşlatır veya tamamen durdurur. Bu durum, özellikle yüksek doz alımında veya alkol/sedatiflerle birlikte kullanıldığında ölümle sonuçlanabilir.

Özellikle fentanil ve analogları gibi güçlü sentetik opioidler, çok düşük miktarlarda bile ölümcül olabilir. Örneğin:

- Fentanilin ölümcül dozu yaklaşık 2 mg'dır (tuz tanesi büyüklüğünde bir miktar).
- Karfentanil ise bundan bile daha düşük dozlarda ölüme neden olabilir.

Bağımlılık ve Yoksunluk Belirtileri

Sentetik opioidler hızla bağımlılık yapabilir. Bağımlılık, hem fiziksel hem de psikolojik olabilir. Uzun süreli kullanım sonrasında yoksunluk belirtileri ortaya çıkar:

Yoksunluk Belirtileri:

- Şiddetli kas ve eklem ağrıları
- İshal, mide krampları
- Terleme, titreme
- Kaygı, huzursuzluk
- Uykusuzluk ve depresyon

Kötüye Kullanım ve Overdoz Epidemisi

Son yıllarda özellikle fentanil ve türevlerinin kötüye kullanımı, dünya genelinde büyük bir kriz haline gelmiştir. ABD gibi ülkelerde opioid epidemisi, binlerce insanın ölümüne yol açmıştır.

Overdoz Belirtileri:

- Derin uyku hali veya bilinç kaybı
- Yavaş veya düzensiz nefes alma
- Mavi dudaklar veya tırnaklar (oksijen eksikliğinden)
- Nabzın zayıflaması veya durması

Tedavi (Nalokson): Nalokson (Narcan), opioid doz aşımına karşı etkili bir ilaçtır. Solunum depresyonunu tersine çevirerek hayat kurtarabilir. Ancak, naloksonun etkisi kısa sürelidir ve doz aşımında sürekli tıbbi müdahale gereklidir.

Sentetik Opioidlerin Yasal Durumu

Sentetik opioidler, birçok ülkede sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. Örneğin, fentanil ve türevleri genellikle **kontrollü maddeler** olarak sınıflandırılır. Ancak yasa dışı laboratuvarlarda üretilen sentetik opioidler, karaborsada kolayca bulunabilir. Bu durum, özellikle gençler ve madde bağımlıları arasında ciddi bir tehdit oluşturur.

Sentetik opioidler, tıbbi alanda etkili ağrı kesiciler olarak kullanılırken, kötüye kullanım durumunda ciddi sağlık sorunlarına ve ölüme yol açabilir. Özellikle fentanil ve türevleri, düşük dozlarda bile ölümcül olduğu için dikkatli denetim ve farkındalık çalışmaları gerektirir. Sentetik opioid krizine yönelik çözüm, yasal düzenlemeler, tedavi programları ve halk eğitimi ile mümkün olabilir.

5. Diğerleri: Ketamin ve PCP Gibi Disosiyatif Maddeler

Ketamin ve fensiklidin (PCP), disosiyatif etkiler yaratan maddelerdir. Disosiyatif maddeler, kullanıcının çevresinden kopma, gerçeklikten uzaklaşma (disosiyasyon) ve halüsinasyonlar yaşamasına neden olur. Bu maddelerin tasarım versiyonları hem yasal boşluklardan yararlanmak hem de daha güçlü etkiler sağlamak amacıyla üretilmektedir.

Ketamin

Ketamin, tıbbi alanda anestezi olarak kullanılan ve genellikle veterinerlikte tercih edilen bir disosiyatif maddedir. Ancak kötüye kullanıldığında halüsinojenik ve disosiyatif etkiler nedeniyle eğlence amaçlı kullanılan bir madde haline gelmiştir.

1. Kullanım Alanları:

- Tıpta, anestezi özellikleri nedeniyle kısa süreli cerrahi işlemlerde kullanılır.
- Ruh sağlığı tedavisinde düşük dozlarda kullanımı (örneğin, dirençli depresyon veya travma sonrası stres bozukluğu tedavisi) son yıllarda ilgi görmektedir.

2. Etkileri:

- Düşük dozlarda, sakinleştirici ve gevşetici etkiler.
- Yüksek dozlarda, güçlü halüsinojenik etkiler, zaman ve mekan algısının kaybolması, "K-hole" adı verilen yoğun disosiyatif durum.
- Kullanıcılar, bedenlerini çevreden kopmuş hissedebilir ve gerçeklikle bağlantılarını kaybedebilir.

3. Yan Etkiler:

- Mide bulantısı, baş dönmesi, kas zayıflığı.
- Yüksek dozlarda solunum depresyonu ve bilinç kaybı.

- Kronik kullanımda mesane ve böbrek hasarı (örneğin, "ketamin mesanesi" olarak bilinen durum).

PCP (Fensiklidin)

Fensiklidin, başlangıçta anestezi bir ilaç olarak geliştirilmiş, ancak şiddetli yan etkileri nedeniyle tıbbi kullanımı terk edilmiştir. Eğlence amaçlı kullanıldığında "angel dust" olarak bilinir ve ciddi psikiyatrik sorunlara yol açabilir.

1. Etkileri:

- Halüsinojenik etkiler, gerçeklikten kopma, güçlü disosiyatif etkiler.
- Kullanıcılarda yüksek enerji, duygu durum dalgalanmaları ve paranoya görülebilir.
- Şiddetli durumlarda kullanıcı kendine zarar verebilir veya saldırgan davranışlar sergileyebilir.

2. Yan Etkiler:

- Anksiyete, panik atak, paranoya.
- Psikotik epizodlar ve şiddet eğilimi.
- Fiziksel etkiler arasında tansiyon yükselmesi, hızlı kalp atışı ve kas kontrolünde bozukluk yer alır.

Tasarım Versiyonları

Ketamin ve PCP'nin kimyasal yapılarında küçük değişiklikler yapılarak, daha güçlü veya daha uzun etkiler yaratmayı hedefleyen tasarım maddeler üretilmektedir. Bu versiyonlar genellikle yasa dışıdır ve potansiyel etkileri öngörülemez, bu da ciddi tehlikeler doğurur.

1. Yeni Psikoaktif Maddeler (NPS):

- Bu maddeler genellikle internet üzerinden veya yasa dışı yollarla temin edilir.
- Yasal düzenlemeleri aşmak için tasarlanmışlardır, bu nedenle kullanıcılar maddelerin gerçek içeriği hakkında bilgi sahibi olmayabilir.

2. Etkiler ve Riskler:

- Halüsinojenik etkiler ve disosiyasyonun yanı sıra, bilinç kaybı, kalp-damar komplikasyonları ve ölüme yol açabilir.
- Sentetik versiyonlar, orijinal maddelerden çok daha toksik olabilir ve bağımlılık potansiyeli daha yüksektir.

Riskler ve Toplumsal Etkiler

- **Psikiyatrik Bozukluklar:** PCP ve ketamin türevlerinin uzun süreli kullanımı, paranoid şizofreni benzeri psikiyatrik sorunlara neden olabilir.
- **Bağımlılık:** Bu maddelerin kronik kullanımı, bağımlılık ve tolerans gelişimine yol açabilir.
- **Fiziksel Hasar:** Uzun süreli ketamin kullanımı, idrar yolu ve mesane sorunlarına neden olabilir; PCP ise şiddetli nörolojik ve kardiyovasküler sorunlar yaratabilir.

Ketamin ve PCP gibi disosiyatif maddelerin tasarım versiyonları, yasal düzenlemeleri atlatmaya çalışırken ciddi sağlık riskleri taşır. Bu maddelerin etkileri, kullanıcıların fiziksel ve psikolojik sağlıkları üzerinde derin ve kalıcı zararlar bırakabilir. Halüsinojenik ve disosiyatif maddeler hakkında farkındalık artırılması ve yasadışı kullanımı önlemeye yönelik düzenlemeler, bu tehlikelerin azaltılması için kritik önem taşır.

Tasarım Uyuşturucuların Etkileri ve Riskleri

Tasarım uyuşturucuların etkileri, çeşitli faktörlere göre değişiklik gösterir:

- **Fizyolojik Etkiler:** Kalp hızında artış, tansiyon yükselmesi, vücut sıcaklığında artış, kas spazmları.
- **Psikolojik Etkiler:** Halüsinasyonlar, paranoya, anksiyete, depresyon ve psikotik epizodlar.
- **Uzun Vadeli Etkiler:** Bağımlılık, nörolojik hasar, organ yetmezliği.

Yasal Durum

Tasarım uyuşturucuların kimyasal yapısı sıkı sıkıya değiştirildiği için yasal düzenlemelerle mücadele edilmesi zorlaşmıştır. Çoğu ülkede, belirli maddeler yasaklı olmasına rağmen, yeni türevlerin çıkmasıyla bu yasaklar etkisiz hale gelebilir. Bununla birlikte, "genel yasaklama" yaklaşımları bazı ülkelerde yasal bir

özüm olarak benimsenmiştir. Bu yaklaşım, belirli bir kimyasal çerçeveyi kapsayan tüm maddelerin yasaklanmasını içerir.

Tasarım Uyuşturucuların Toplumsal Etkileri

Tasarım uyuşturucuların toplumsal etkileri, bireysel sağlık sorunlarından daha ötesine uzanır:

- **Kamu Sağlığı:** Acil servislerde bu maddelerin yol açtığı zehirlenme vakalarında artış.
- **Ekonomik Etkiler:** Tedavi maliyetleri, üretim ve dağıtım zincirlerinin düzenlenmesi.
- **Suç Oranları:** Tasarım uyuşturucuların yasa dışı tüketimi ve ticareti, organize suçlarla bağlantılı olabilir.

Sonuç ve Öneriler

Tasarım uyuşturucular, günümüzde hem bireylerin hem de toplumların karşılaştığı ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu maddelerin üretimini, dağıtımını ve tüketimini azaltmak için şu adımlar atılabilir:

1. **Eğitim ve Farkındalık:** Gençlere ve ailelere tasarım uyuşturucuların tehlikeleri konusunda bilgilendirme.
2. **Yasal Düzenlemeler:** Hızlı bir şekilde yeni türevlerin yasal açıklık yaratmasını engelleyecek kapsamlı yasalar.
3. **Uluslararası İşbirliği:** Tasarım uyuşturucuların sınırlar arası ticaretini durdurmak için global düzeyde koordinasyon.

Tıp ve hukuk alanlarındaki ilerlemelerle birlikte, tasarım uyuşturuculara karşı etkin mücadele stratejileri geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Baumann, M. H., Partilla, J. S., & Lehner, K. R. (2013). Psychoactive "bath salts": Not so soothing. *European Journal of Pharmacology*, 698(1-3), 1-5.
- EMCDDA. (2023). Synthetic cannabinoids: Latest developments. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en
- Simmler, L. D., & Liechti, M. E. (2018). Pharmacology of MDMA- and amphetamine-like new psychoactive substances. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 252, 143-164.
- Schifano, F., Orsolini, L., Duccio Papanti, G., & Corkery, J. M. (2015). Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry*, 14(1), 15-26
- Prosser, J. M., & Nelson, L. S. (2012). The toxicology of bath salts: A review of synthetic cathinones. *Journal of Medical Toxicology*, 8(1), 33-42. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0193-z>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2023). Synthetic cathinones drug profile. Retrieved from www.emcdda.europa.eu
- Winstock, A. R., & Mitcheson, L. (2012). New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. *BMJ*, 344, e288. <https://doi.org/10.1136/bmj.e288>
- Schifano, F., Albanese, A., Fergus, S., & Deluca, P. (2011). Mephedrone (4-methylmeth-cathinone; 'meow meow'): Chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology*, 214(3), 593-602.



BÖLÜM 23

Kemirgenlerde Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelleri

Murat Çakır¹ & Yunus Arıkan²

¹ Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı,

² Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dâhili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

1. Giriş

1906 yılında Alman psikiyatrist Alois Alzheimer, Augustine Deter adlı hastada “ilerleyici bilişsel bozulma, fokal semptomlar, halüsinasyonlar, sanrılar ve psikososyal yetersizlik” ile karakterize tuhaf bir akıl hastalığı tanımladı. Hastanın beyninin histopatolojik incelemesi, karakteristik kalınlığa sahip nörofibriler yumakların ve kortekste kendine özgü bir materyalin depolanmasıyla belirlenen çok sayıda küçük odakların varlığını ortaya koymuştur (1). 1909 yılında İtalyan doktor Gaetano Perusini, 50-60 yaşlarında başlayan demanstan etkilenen dört hasta vakasını incelemiş ve Emil Kraepelin tarafından “Alzheimer Hastalığı” (AH) olarak adlandırılan yeni hastalığın klinik ve histopatolojik özelliklerini doğrulamıştır. Takip eden yıllarda, karakteristik histopatolojik bulgulara sahip çok sayıda demans vakası rapor edilmiş ve epidemiyolojik çalışmalar AH'yi yaşlılarda görülen demansın ana formu olarak kabul etmiştir ve AH'nin önümüzdeki on yıllarda katlanarak artması beklenmektedir (2). Yaşlı bireylerde en sık görülen demans türü olan AH, hafıza kaybı ve mantıksal muhakemede azalma gibi ilerleyici bilişsel bozulma ile ilişkili ciddi bir nörodejeneratif bozukluktur. AH hastalarının beyinleri, amiloid- β ($A\beta$), hücre içi tau agregatları ve nöron kaybından oluşan hücre dışı senil plaklar ile karakterize edilir (3). AH hastalarının %1'inden azı 60 yaşından önce bilişsel gerileme ve patolojik değişiklikler gösterir ve genellikle amiloid prekürsör protein (*APP*) geninde veya presenilin 1 (*PSEN1*) veya presenilin 2 (*PSEN2*) kodlayan genlerde kalıtsal mutasyonlar taşır (4). Bu mutasyonların neden olduğu AH, erken başlangıçlı ailesel AH (AAH) olarak adlandırılır (5). Bununla birlikte, çoğu AH hastasında yaşamın ilerleyen dönemlerinde geç başlangıçlı sporadik AH (SAH) olarak adlandırılan sporadik hastalık gelişir. SAH herhangi bir genetik mutasyonla doğrudan bağlantılı olmamasına ve SAH oluşumunda çok sayıda çevresel faktörün rol oynamasına rağmen, anormal $A\beta$ klirensinden kaynaklanan beyindeki $A\beta$ birikimi hastalığın önemli bir nedensel faktörü olarak kabul edilmektedir (6).

AH patofizyolojisine dâhil olan tau hiperfosforilasyonu, kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, çünkü AH beyinlerinden saflaştırılan nörofibriler yumak (NFY)'lerde yüksek oranda fosforile edilmiş tau türleri bulunmaktadır. Hastalıkla ilişkili bölgelerdeki tau fosforilasyonunun biyokimyasal karakterizasyonu, fosforilasyonun, tau'nun mikrotübüllere bağlanma kabiliyetini azalttığını ve muhtemelen mikrotübül içindeki yükü ve yapıyı değiştirerek tau'nun yumaklar/filamentler halinde kendi kendine birleşmesini indüklediğini göstermektedir (7).

Nöroinflamasyon, beynin doğal bağışıklık sistemini aktive etmesi olarak tanımlanır ve ana işlevi merkezi sinir sistemini (MSS) enfeksiyöz durumlara, yaralanmalara veya hastalıklara karşı korumaktır (8). Nöroinflamasyonun, AH gibi

nörolojik hastalıklarda aktif olarak rol oynadığı iyi bir şekilde tespit edilmiştir (9). Bu, bir dizi hücrel ve moleküler değışikliğı, periferik bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu, bazı hücre içi sinyal yollarının indüklenmesini ve beyinde inflamatuvar araçların salınmasını içeren karmaşık bir yanıttır. Tüm bu faktörler, tek başlarına veya birlikte, AH'de ilerleyen nöronal işlev bozukluğunun ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (10, 11). Bu gözlemler ve diğer araştırmalar, nöroinflamasyonun AH'nin erken ve sürekli bir özelliğı olduğunu göstermektedir. Nöroinflamasyon sırasında inflamatuvar aracı maddelerin üretilmesine, kan-beyin bariyerinin bozulması eşlik edebilmektedir (12).

Kolinerjik sistemin AH patogeneğine dâhil olduğuna dair kanıtlar 1970'lerin ortalarında hastaların beyin örneklerinin korteks, hipokampus ve amigdalasında kolin asetiltransferaz (ChAT) ve asetilkolin esteraz (AChE) kaybını gösteren post-mortem çalışmalarla sağlanmıştır. Ayrıca, azalmış ChAT aktivitesinin artmış Aβ plak yükü ve bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (13). Kolinerjik sistemin dejenerasyonu sadece beyin korteksi ile sınırlı değildir. AH hastalarının post-mortem beyin dokularında yapılan incelemelere göre Meynert nükleus kolinerjik nöronlarının da ciddi şekilde azaldığı görülmüştür (14).

Oksidatif stres, beyin yaşlanması ve AH ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Mitokondri, solunumun bir yan ürünü olarak serbest radikaller üretir ve hem yaşlanmada hem de AH'de antioksidan sistemler yetersiz kalabilir. Mitokondriyal kaskad hipotezi, hasarlı mitokondrinin kendisi de toksik bir oksidatif stres faktörü olan Aβ üretimini artırdığını öne sürer. Oksidatif stres zihinsel gerileme veya nörodejenerasyonun tek nedeni olmasa da, AH'nin ilerlemesine açıkça katkıda bulunmaktadır (15).

AH'nin doğal yaşlanmanın hızlandırılmış bir şekli olabileceğı, AH'deki birçok patolojik değışikliğin, şiddetleri dışında normal yaşlanmada mevcut olanlara benzer olduğu gözlemine dayanmaktadır. Dolayısıyla, bilişsel olarak normal beyinde, beyin hacmi ve ağırlığında yaşa bağlı bir azalma, ventriküllerde genişleme ve seçilmiş bölgelerde sinaps ve dendrit kaybı vardır. Bu değışikliklere eşlik eden senil plak, Aβ birikimi ve NFY dâhil olmak üzere bu bulgular AH'nin karakteristik patolojik özellikleridir. Ölüm sonrası erken evre AH'yi normal yaşlanmadan ayırt etmenin mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde, normal yaşlı vakaların %60'ında, AH'dekinden daha düşük yoğunlukta da olsa senil plak gözlenmiştir (16).

80'li yıllarda araştırmacılar beyin plaklarının ana bileşeni olarak Aβ ve NFY ana bileşeni olarak tau proteinini tanımladılar. Aynı zamanda, otozomal dominant

bir şekilde kalıtılan erken başlangıçlı AAH nadir formlarının keşfi, hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin önemini vurgulamıştır (17, 18). Kromozom 21'deki Amiloid Prekürsör Protein (APP) genindeki mutasyonlar, AAH'den etkilenen birkaç ailede (Londra, Hollanda, İsveç ve Flaman mutasyonları) tanımlanmış ve daha sonra, kromozom 14'teki *PSEN1* ve kromozom 1'deki *PSEN2* genindeki diğer mutasyonlar, sağlıklı bireylerde de mevcut olsalar bile, AH ailelerinde gözlenmiştir. PS mutasyonlarının sadece A β 42/40 oranının artması değil, aynı zamanda fizyolojik PS işlevinin kaybı yoluyla nörodejenerasyon ve demansa neden olabileceği yakın zamanda gösterilmiştir. Sonuç olarak tüm bu mutasyonlar APP'den A β üretiminin artmasına neden olmuştur (19).

AH en yaygın demans türü olup dünya genelinde 35 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ve yaşlanan nüfus nedeniyle bu sayının 2040 yılına kadar hızla artarak 80 milyona ulaşması beklenmektedir (20). Bu hastalıkta ortaya çıkan hafıza kaybı ve bilişsel gerileme ilerleyici özelliktedir ve hastalık nihai olarak ölümcüldür. Prevalansta öngörülen bu artış ve hastalığın yıkıcı doğası nedeniyle, bu hastalığın temel nöral mekanizmalarına ilişkin anlayışımızı geliştirmek için AH ile ilişkili patolojinin ilgili hayvan modellerini inceleme aciliyeti ve gerekliliği vardır (21). Hastalığın sporadik formu en yaygın olanıdır, ancak bu formun etiyolojisi henüz belirlenmemiştir. AAH tüm AD hastalarının %5'inden azını oluştursa da, bu form patoloji ve semptomlar açısından sporadik AH'den ayırt edilemez (22). Her iki durumda da, hastalığın erken evreleri bazal ön beyinde A β lokalizasyonu ve entorhinal bölgede belirgin NFY ile karakterizedir. Noradrenerjik lokus seruleus ve kolinerjik nöronlar bu evrede özellikle etkilenir (23). İlerleme hızı hastalar arasında farklılık gösterse de, A β neokorteks boyunca yayılır (birincil duyuşal ve motor bölgeler dışında) ve sonraki aşamalarda NFY beynin medial ve inferior bölgelerinde bulunur. Geç evreler, korteks boyunca A β ve NFY'nin varlığı ve kortikal ve hipokampal nöronların belirgin kaybı ile karakterizedir (24). Farklı patolojik ve patofizyolojik faktörlere göre modeller spontan, girişimsel ve genetik olarak modifiye edilmiş modeller olarak ayrılabilir (25). A β birikimi ve tau hiperfosforilasyonu insan olmayan primatlarda kendiliğinden ortaya çıkabilir, ancak belirli bir türde bu durumlardan yalnızca birinin meydana geldiği görülmektedir (26). Örneğin, babunlar yalnızca NFY oluşumu gösterirken, makaklar tau patolojisi olmaksızın A β birikimi gösterir. Bununla birlikte, bu insan olmayan primatların yaşam süreleri uzundur ve spontan AH benzeri semptomlar ve patolojik değişiklikler genellikle sadece yaşlı primatlarda gözlenir. Bu nedenle, spontan AH'nin insan olmayan primatlardaki modelleri araştırma değerine sahip olsa da, yüksek bakım maliyetleri, düşük üreme çıktısı, manipülasyon

zorlukları gibi çeşitli faktörler, bu modellerin araştırmada kullanımını sınırlamaktadır (27). Girişimsel modeller, AH benzeri semptomları ve *in vivo* patolojik değişiklikleri tetiklemek için kimyasallar kullanır (28). Genetik mühendisliğindeki gelişmeler de biyolojik araştırmalar için yeni yollar açmış, transgenik hayvanlar insan hastalıklarının incelenmesine büyük katkı sağlamıştır. Bu tür araştırmalarda özellikle kemirgen hayvanlar olan fare ve sıçanlar tercih edilmektedir.

2. Erken başlangıçlı Ailesel Alzheimer Hastalığı modelleri

AH hastalarının küçük bir kısmı 60 yaşından önce bilişsel gerileme ve patolojik değişiklikler göstermektedir. Bu hastalar genellikle *APP* geninde veya *PSEN1* veya *PSEN2*'yi kodlayan genlerde mutasyonlar barındırır ve erken başlangıçlı AH geliştirirler (4, 5). Kemirgenler kendiliğinden AH geliştirmedikten, bu hayvanlarda AH patolojisini incelemek için AAH ile ilişkili insan genlerinin tanıtılması gerekir. Pronükleer enjeksiyon ve gen hedefli replasman, genetiği değiştirilmiş hayvanlar üretmek için yaygın olarak kullanılan iki genetik stratejidir (29). Genetik, AH'de önemli bir rol oynamaktadır ve AH ile ilişkili genlerin keşfi, fare modellerinin geliştirilmesi için temel oluşturmuştur. AH ile ilişkili genler, mutasyonların otozomal dominant AH'ye neden olduğu ve polimorfizmlerin AH için risk faktörü olarak hizmet ettiği genler olarak ikiye ayrılabilir. Üç gendeki mutasyonlar otozomal dominant AH'ye neden olur: *APP* ve presenilin genleri (*PSEN1* ve *PSEN2*). Otozomal dominant mutasyonlar AH vakalarının küçük bir kısmını oluştursa da, semptomları ve patolojisi sporadik AH ile belirgin benzerliklere sahiptir. Bu nedenle, hastalıkla ilişkili bu genlerin farelerde ifade edilmesi, çoğu AH fare modelinin temelini oluşturmuştur (30). Otozomal dominant AH'ye neden olan tanımlanmış mutasyonların tümü APP'nin işlenmesi yoluyla A β üretimini doğrudan değiştirmektedir (31, 32). *APP*, geniş bir amino-terminal hücre dışı alana sahip bir transmembran proteindir. A β üretmek için, bu hücre dışı alan ilk olarak β -sekretaz (BACE olarak da bilinir) tarafından parçalanır. Kalan karboksi terminal parçası daha sonra presenilin ve diğer bileşenlerden oluşan γ -sekretaz tarafından membran içinde parçalanır (33, 34). γ -sekretaz *APP*'yi farklı bölgelerden parçalayarak 40 veya 42 amino asitlik A β peptitlerinin üretimi gerçekleşir. A β 42 oligomerizasyona daha yatkındır ve A β 40'a göre daha toksiktir (35).

APP'de AH'ye neden olan mutasyonlar ağırlıklı olarak A β üretimine yol açan iki bölünme bölgesinde meydana gelir. β -sekretaz bölünme bölgesindeki çift mutasyon, BACE bölünmesinin artmasına ve dolayısıyla hem A β 40 hem de A β 42 olmak üzere A β üretiminin artmasına neden olur. γ -sekretaz bölünme bölgesindeki diğer mutasyonlar, A β 40'a göre daha toksik olan A β 42'nin üretimini destek-

lemektedir. Bu mutasyonlar AH fare modellerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (30). Nokta mutasyonlarına ek olarak, *APP* geni kopya sayısındaki artışlar da AH'ye neden olabilir. *APP* genindeki duplikasyonlar birçok ailede erken başlangıçlı AH ile sonuçlanır (36). *APP* geni 21. kromozom üzerinde olduğundan, Down Sendromlu hastalarda *APP* geninin üç kopyası bulunur ve genellikle 40'lı yaşlarda AH gelişir (37). Bu nedenle, mutasyon olmasa bile yabani tip *APP*'yi aşırı eksprese eden fareler, AH için yararlı modeller olarak hizmet edebilir.

İki presenilin geni benzer işleve sahip proteinleri kodlar, ancak *PSEN1* mutasyonları *PSEN2* mutasyonlarından daha şiddetli ve çok daha yaygındır (38). Presenilin genleri γ -sekretazın katalitik alt birimini kodlar (33, 34). AH ile ilişkili presenilin mutasyonları A β 42/A β 40 oranını artırır (39, 40). Hücre adezyonu, kalsiyum homeostazı ve apoptoz işlevlerinden bazıları presenilin mutasyonları ile bozulur. Bu nedenle, presenilin mutasyonlarının A β 42/A β 40 oranını artıran toksik etki nedeniyle mi yoksa presenilinin işlevlerinin kaybı nedeniyle mi AH geliştiği konusunda tartışmalar vardır (41, 42).

Geliştirilen ilk transgenik fare modeli *APP*'ye özgün bir AAH mutasyonu ile dir. Bu tür modellerin ilk örneği, *APP*'nin aşırı ekspresyonuna (>10 kat) neden olan PDGF- β (platelet kökenli büyüme faktörü beta) promotörü tarafından nöronlarda üretilmesi sağlanan Indiana mutasyonu (*APP*^{V717F}) ile insan *APP*'sini ifade eden PDAPP faresiydi (43). Bu modelde korteks ve hipokampüste plak oluşumu, gliosis, sinaptik bozukluk ve bilişsel bozukluk dahil olmak üzere insan AH ile ilişkili patoloji oluşumu söz konusudur.

Bu modelden sonra Tg2576 fare modelinin oluşturulması takip etmiştir. Tg2576 fareleri, PrP (hamster prion) promotörü tarafından yönlendirilen çift İsveç mutasyonunu (*APP*^{K670N/M671L}) taşıyan insan *APP*'sini ifade etmiş ve bu da *APP*'nin önemli ölçüde aşırı ekspresyonu (>5 kat) ile sonuçlanmıştır (44). Tg2576 farelerinin frontal, temporal ve entorinal korteksler ile hipokampus ve serebellumlarında plaklar gelişir. Ayrıca, sinaptik bozukluk, gliosis ve hafıza bozukluğu da mevcuttur (45).

APP^{K670N/M671L} eksprese eden *APP*23 fareleri, Thy1 (timosit farklılaşma antijeni) promotörü tarafından yönlendirilmiş olmaları ve *APP*751 izoformunu eksprese etmeleri gibi özellikleri ile Tg2576 farelerinden ayrılır (45). *APP*23 fareleri, Tg2576 farelerinde bulunan ağırlıklı olarak dağınık plaklara kıyasla hemen kompakt plaklar oluşturur. Ayrıca Tg2576 farelerinde görülmeyen lokalize nörodejenereasyona sahiptir (46). Daha sonra, birden fazla AAH ilişkili mutasyonun aynı anda ifade edilmesinin, daha genç yaşta gelişen daha şiddetli patolojiye sahip transgenik farelerle sonuçlandığı keşfedilmiştir. Bu durum, hem İsveç hem de

Indiana mutasyonlarını ifade eden J20 faresi gibi çoklu *APP* AAH mutasyonlarını ifade eden farelerde veya daha yaygın olarak, *APP/PS1* transgenik fareleri olarak adlandırılan, *APP* ve *PSEN1* AAH mutasyonlarının birlikte ifade edildiğinde farelerde gözlemlenmiştir (47). *APP/PS1* transgenik fare modelleri AH araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Her modelin fenotipi, spesifik AAH mutasyonlarına ve model oluşturmak için kullanılan spesifik promotöre bağlıdır. Örneğin, *APP*^{K670N/M671L} ve *PS1*^{L166P} ifadesi yaklaşık 6 haftada başlayan çok erken plak oluşumuyla sonuçlanırken (48), *APP*^{K670N/M671L} ve *PS1*^{M146L} ifadesi yaklaşık 6 ayda daha geç plak oluşumuyla sonuçlanır (49). Yaygın olarak kullanılan en uç *APP/PS1* fare modeli 5xFAD modelidir; bu fareler İsveç (*APP*^{K670N/M671L}), Londra (*APP*^{V717I}) ve Florida (*APP*^{I716V}) *APP* mutasyonlarını ve *PS1*^{M146L} ve *PS1*^{L286V} mutasyonlarını ifade eder (50). Beş AAH mutasyonunun ifadesi, 6 haftada çok erken intranöronal Aβ birikimine neden olur ve bunu 2 ayda plak oluşumu yakından takip eder (51).

Aβ içeren plaklar ve tau yüklü NFY'ler, AH'nın tanımlayıcı nöropatolojik özellikleridir. Bu nöropatolojiyi daha iyi taklit etmek için, üç mutant gen barındıran bir transgenik AH modeli (3xTg-AD) oluşturulmuştur. 3xTg-AD fareleri, insan AH beynindeki patolojiyi yakından taklit eden Aβ ve tau patolojisi geliştirir. Bu modelde Aβ birikimleri kortekste başlar ve yaşlanmayla birlikte hipokampüse ilerler. Tau patolojisinin ise önce hipokampüste belirgin olduğu ve daha sonra kortekse ilerlediğini gösterilmiştir. 3xTg-AD fareler hem Aβ hem de tau patolojisi üzerinden AH nöropatolojisini taklit ettiğinden, bu model klinik öncesi müdahale denemelerinde faydalı olabilir (52).

3. Sporadik Alzheimer Hastalığı Modelleri

3.1 Doğal yaşlanma temelli modeller

Yaşlanan hayvanlar, sadece nörokimyasal ve morfolojik değişiklikleri değil aynı zamanda AH'nın patofizyolojisine benzeyen kolinerjik hipofonksiyonu, yaşa bağlı bilişsel gerileme ve davranışsal değişiklikler nedeniyle ilaç geliştirilmede rutin olarak kullanılmaktadır. Bu konudaki çalışmalar, dopaminerjik ve glutamaterjik işlev bozukluklarının da yaşa bağlı demansa katkısı olduğunu göstermektedir. Bu modelin avantajı, invazif olmaması, doğal olması ve herhangi bir merkezi nörokimyasal manipülasyon içermemesidir. Yaşlı kemirgenler bilişsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır Köpekler demansın iyi hayvan modelleri olmasına rağmen, sık kullanımlarını sınırlayan etik kısıtlamalar vardır (25). Bilişsel bozuklukla birlikte doğal yaşlanmanın hayvan modelleri 18 aydan büyük farelerde, 24 aydan büyük sıçanlarda ve 16 yaşından büyük maymunlarda bulunabilir. Bu hayvanlarda öğrenme ve hafıza yeteneğinde azalma, nöron kaybı,

glial hücre proliferasyonu, lipofuscin agregasyonu ve diğer patolojik değişiklikler görülmüştür (53).

3.2 Yaşlanmayı hızlandıran fare modeli

Senescence-accelerated prone 8 (SAMP8) AH'nın göze çarpan özelliklerinin çoğunu taklit eder (25). Genç SAMP8 farelerinde seyrek saç, tepkide gecikme, osteoporoz ve diğer yaşlanma özellikleri gelişmiştir. Tau hiperfosforilasyonu ve anormal A β agregasyonu, 5 aylık SAMP8 farelerinin korteks, striatum ve hipokampusünde bulunmuştur. Fareler, 6 aylıkken öğrenme ve hafıza yeteneğinde önemli bir düşüş gösterebilir ve giderek azalır. SAMP8 fareleri, yaşlanma sürecinde dikkat çekici bir A β birikimine, Tau patolojisine ve nörotransmitter işlev bozukluğuna sahiptir (54-56).

3.3 Streptozotosin ile oluşturulan deney modeli

Memelilerde pankreasın insülin üreten β hücreleri için özellikle toksik olan ve doğal olarak oluşan alkileyici bir antineoplastik ajan olan streptozotosin (STZ), yapısal olarak glukoz ve N-asetil glukozamine benzer. N-asetil amino glikozidaz enzimlerini inhibe ederek ve adacık β hücrelerini tahrip ederek hayvanlarda periferik insülin direncine neden olabilir (57). AH ile birlikte diyabetik olan hastalarda bilişsel gerilemenin, sadece AH patolojilerinden muzdarip olan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (58). Ayrıca, insülin/insülin benzeri büyüme faktörü-1 sinyal yolunun işlev bozuklukları merkezi sinir sisteminde nörodejenerasyona neden olabilir (59). STZ uygulanması, düşük glukoz metabolizması, glikojen sentaz kinaz-3 β aktivasyonu, A β birikimi, tau hiperfosforilasyonu, sinaptik disfonksiyon ve nöronal apoptoz gibi sporadik AH'nin karakteristik patolojisini taklit eder. Ayrıca STZ, Akt/PKB ve insülin reseptörü sinyal yollarının inhibe edilmesine ve ardından beyinde insülin direncine neden olur. PI3K ve AKT'nin inhibisyonu, A β birikimini ve tau hiperfosforilasyonunu destekleyen glikojen sentaz-3 β 'yı da aktive eder. Bu da sonuç olarak sinapsın ve hatta nöronların dejenerasyonuna yol açar (60). Buna ek olarak, beyindeki glukoz eksikliği p38 mitojenle aktive olan protein kinaz yolunu aktive edebilir, bu da hafıza bozukluklarına, sinaps disfonksiyonuna neden olabilir (61). Gözlemlere dayanarak, bilim insanları STZ ile indüklenen deneysel AH hayvan modellerini oluşturmuşlardır. STZ (intraperitoneal veya intraserebroventriküler enjeksiyon) insülin eksikliğinin yanı sıra A β birikimine, tau hiperfosforilasyonuna, nöron kaybına ve beyinde diğer AH patolojilerine neden olabilir (53). Sıçanların ventrikülüne STZ (3 mg/kg) enjekte edilmesi sonrasında hem hipokampus hem de kortekste oksidatif stres, asetilkolinesteraz aktivitesi ve enflamatuar sitokinlerin

seviyesinin arttığını bulmuşlardır. STZ enjeksiyonundan sonraki 28. günde bilişsel kusurlar da gözlenmiştir (62). Sıçanların ventrikülüne STZ (3 mg/kg) enjekte edildikten sonraki 22. günde serebral korteks ve hipokampüste Aβ1-42 ekspresyonu artmıştır (63). Ayrıca, STZ ile indüklenen AH sıçan modelinde hipokampus ve kortekste tau proteinin Ser396 bölgesinde fosforilasyon artmıştır (64). İntraperitoneal olarak 60 mg/kg STZ uygulanan diyabetik sıçan ve farelerde de bilişsel kusurlar bulunmuştur. Aβ1-40 birikimi, tau hiperfosforilasyonu, oksidatif stres ve nöroinflamasyonun tümü bu hayvanların hipokampusünde artmıştır (53, 65). STZ ile oluşturulan hayvan modeli, glikoz/enerji metabolizması ile ilişkili bozuklukların neden olduğu AH semptomlarını incelemek için uygulanabilir. Bununla birlikte, bu modelde belirgin NFY'lerin ve nöronal apoptozun olmaması gibi bazı sınırlamalar bulunabilir (53).

3.4 D-Galaktoz ile Oluşturulan AH hayvan modeli

d-galaktoz (D-gal), memelilerde bulunan ve fosfat üridiltransferaz ve galaktokinaz varlığında glikoza dönüştürülebilen bir şekerdir. Bununla birlikte, yüksek düzeyde D-gal, oksidatif strese yol açan ve yaşlanma sürecini hızlandıran reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırabilir (66). Kronik D-gal enjeksiyonu (6-10 hafta) beyinde nöronal hasar, mitokondriyal işlev bozukluğu ve ROS üretimi gibi birçok belirtiye neden olabilir (53). 60 gün boyunca intraperitoneal D-gal uygulaması sonrası sıçanlarda bilişsel eksiklikler, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve beyinde nörodejenerasyon gelişmiştir (67). Sıçanlarda 8 hafta boyunca subkutan D-gal enjeksiyonundan sonra, anormal asetilkolin seviyesi ve kolin asetilttransferaz aktivitesi olduğu, bununla birlikte artan malondialdehit (MDA), nitrik oksit seviyelerinin oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (68). D-gal ile indüklenen AH hayvan modelleri esas olarak yaşlanma durumundaki hayvanları taklit etmektedir. Sonuç olarak, mikrogliya ve astrosit aktivasyonu gibi AH'nin patolojik özellikleri çoğunlukla 6 haftalık uygulamadan sonra tespit edilmiştir. D-gal ile oluşturulan deney modellerinin dezavantajı, Aβ birikimi, NFY oluşumu ve nöronal apoptoz gibi tipik AH patolojik özellikleri göstermemeleridir (69).

3.5 Skopolamin ile Oluşturulan AH hayvan modeli

Kolinerjik sistemin hafıza işlevinde merkezi bir rol oynadığı iyi belgelenmiştir. Merkezi kolinerjik sistemin işlevindeki azalma, AH'de olduğu gibi hafıza kaybı ve oryantasyon bozukluğuna neden olabilir (70, 71). Kolinerjik nöron kaybının genellikle hipokampus, Meynert'in nükleus bazalisi ve korteks gibi hafıza ve öğrenme ile ilişkili beyin bölgelerinde meydana geldiği öne sürülmüştür (72). Kolinerjik aktivitedeki azalmanın bu nedenle bilişsel eksikliklerle ilişkili olduğu

düşünülmektedir. AH patolojisinde kortikal kolinerjik nöronlarda da önemli ölçüde kayıp ve merkezi kolinerjik işlevlerde bozulma görülmektedir (73). İyi bilinen bir antikolinerjik ilaç olan skopolamin, deneysel amaçla bilişsel eksiklikler için standart bir ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Skopolaminin serebral kortekste ACh muskarinik reseptörlerinin bağlanma bölgelerini bloke ettiği, hipokampus sinirlerine zarar verdiği, farelerde öğrenme ve hafızada bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (74). Bu etkilerini oluşturmak için skopolamin intraperitoneal yolla verilebilir. Skopolamin kaynaklı hafıza bozukluğu, karmaşık cerrahi prosedürler gerektirmediği için en yaygın kullanılan modellerden biridir (25).

3.6 Beyin İçi Amiloid Beta Uygulamasıyla Oluşturulan Deney Modeli

Aβ'nın beyne akut enjeksiyonu veya sürekli infüzyonunun, beyin fonksiyon bozukluğuna, ardından nörodejenerasyona ve AH'de görülene çok benzer öğrenme ve bellek bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (75, 76). Sıçan beyin ventrikülüne Aβ'nın enjeksiyonu veya 14 gün boyunca infüzyonu, hipokampus ve serebral korteks gibi çeşitli bölgelerde Aβ proteini birikimiyle sonuçlanır. Morris su labirenti testinde uzamsal bellek oluşumunda bozulma, pasif kaçınma testi performansında azalma ve hipokampüste kolin asetiltransferaz aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu modelin dez avantajı Aβ infüze edilen sıçanlarda hafıza bozuklukları infüzyonun kesilmesinden 2 hafta sonra düzelebilmektedir (75).

3.7 Kolşisin ile Oluşturulan Model

Kolşisin, kolinerjik nöronların kaybı, kolinerjik yolların tahribi ve özellikle beyin hipokampus bölgesinde kolinerjik döngünün azalması ile nörotoksisite ve hafıza kayıplarına neden olabilir (77). Kolşisin ile hafıza kaybı serebral korteks, kaudat nükleus ve hipokampusta dopamin, nor-epinefrin ve serotonin azalmasına bağlıdır (78). Kolşisin, lipid peroksidasyonu ve protein karbonil seviyelerinde artışa yol açarak oksidatif strese neden olur (79). Kolşisinin siklooksijenaz-1 ve 2 ekspresyonunu arttırdığı belirtilmektedir (80). Ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin hiperaktivasyonunu indükleyerek Ca^{2+} akımında artışa yol açar (81). İntraserebroventriküler kolşisin uygulamasından İki hafta sonra sıçanlarda önemli hafıza bozukluğu olduğu gösterilmiştir (82, 83). Bu modelin sınırlılığı, zaman alıcı olması, yüksek ölüm oranı nedeniyle çok sayıda hayvan gerektirmesi, iştahta azalmaya neden olması ve uygulamadan 7-10 gün sonra geçici ishal, adipsi ve afazi oluşmasıdır. Kolşisin ile tedavi edilen sıçanlarda aynı zamanda miyoklonik seğirmeler, agresif davranışlar, vücut ağırlığında azalma, akustik irkilme davranışı ve ağrı eşiğinde azalma da görülür (25, 84).

3.8 Çeşitli Ağır metallerle oluşturulan model

Çeşitli çalışmalar, demir (Fe), bakır (Cu), krom (Cr), kobalt (Co), alüminyum (Al) ve çinko (Zn) gibi metallerin reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunda artışa neden olarak AH ve diğer türlerde demans gelişimine yol açabileceğini göstermiştir (85, 86). Kadmiyum (Cd), arsenik (As) ve kurşun (Pb) gibi metaller toksik etkilerini proteinlerin sülfhidril gruplarına bağlanarak ve glutasyonu tüketerek göstermektedir (87). Çinko (Zn) Aβ dimerizasyonuna neden olarak AH'nin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığı belirtilmektedir (88). Cu'nun, AH gelişiminde önemli olan ROS oluşumuna yol açtığı kanıtlanmıştır (89). İçme suyunadaki aşırı Al seviyelerinin, Aβ metabolizmasına müdahale ederek AH'ye neden olduğu gözlemlenmiştir (90). Al uygulamasının tau birikimine ve nöronal disfonksiyona yol açan apoptozise neden olduğu bildirilmiştir (91). Al gastrointestinal ve kan-beyin bariyerini aşarak insan beyinde hipokampusun piramidal nöronlarında biriktiği gösterilmiştir (92).

3.9 Okadaik asit ile oluşturulan model

Hallichondria okadai'den elde edilen bir yağ asidi toksini olan Okadaik asit (OKA), protein fosfataz 1 (PP1) ve protein fosfataz 2A (PP2A)'nın güçlü ve seçici bir inhibitörüdür. Fosfataz aktivitesini inhibe etme özelliğiyle tau'nun hiperfosforilasyonunda rol oynayarak AH benzeri patolojiye neden olur. AH patolojisinde tau yumaklarının yoğunluğu bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Protein kinazlar tarafından modüle edilen proteinlerin fosforilasyon durumu moleküler mekanizmalarda kritik bir rol oynar; normal fosforilasyon oranlarının değiştirilmesi ve proteinlerin defosforilasyonu nöronal fonksiyonu etkileyebilir (93). Mikrotübülle ilişkili protein tau'nun anormal fosforile formuyla ilişkili olan nörotoksisite, AH benzeri patolojiyi teşvik eder (93, 94). Tau proteini, AH hastalığının karakteristiği olan NFY ilişkili eşleştirilmiş sarmal filamentlerin ana bileşenidir. Ayrıca, anormal protein fosforilasyonu, senil plakların hücre dışı birikimini oluşturan amiloid peptitlerin işlenmesi ve salgılanmasında da rol oynar (94). Son çalışmalar, serin/treonin protein fosfatazların AH'nin apoptoz ve nörotoksisite dâhil olmak üzere birçok patofizyolojik süreçteki önemini vurgulamıştır. Nöronlarda Ser/Thr, MAPK, ERK, PKA, JNK, PKC, CaMKII, Calpain ve GSK-3β gibi başlıca kinazların aktivasyonu AH patolojisi ile ilişkilidir (95). Seçici ve güçlü bir PP1 ve PP2A inhibitörü olan OKA'nın, tau'nun hiperfosforilasyonunu indükleyerek *in vitro* ve *in vivo* nöronal hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (96-98). İntraserebroventriküler olarak veya doğrudan hipokampusu OKA enjeksiyonu yapılmasının 13 gün sonra beyinde oksidatif strese, apoptoz, mitokondriyal disfonksiyona ve spasyal bellek oluşumunda bozulmaya neden olduğu göste-

rilmiştir (98, 99). OKA *in vivo* olarak A β birikimine ve ardından nöronal dejenerasyona, sinaptik kayba ve bellek bozukluklarına, tau hiperfosforilasyonuna yol açar ve bunların hepsi AH patolojisine dâhildir (100-103).

4. Sonuç

AH en yaygın demans türü olup, yaşlanan nüfus nedeniyle hasta sayısının 2040 yılına kadar hızla artarak 80 milyona ulaşması beklenmektedir (20). Bu hastalıkta ortaya çıkan hafıza bozukluğu ve bilişsel gerileme ilerleyici özelliktedir ve hastalık nihai olarak ölümcüldür (21). AH araştırmalarında kullanılan deney modelleri hastalığın patofizyolojisini anlamak ve yeni tedavi strateji geliştirmek için kritik öneme sahiptir. Üretimindeki kolaylık ve maliyetteki avantajdan dolayı *in vivo* deney modelleri olarak en çok kemirgen hayvanlar kullanılmaktadır. Kemirgenlerde geliştirilen bu modeller genetik mühendislik teknikleri ve kimyasal indüksiyon yöntemleri kullanılarak oluşturulmaktadır. Genetik olarak değiştirilmiş fare ve sıçan modelleri, insan AH ile ilişkili mutasyonları taşımaları için tasarlanmıştır. Özellikle *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* genlerinde yapılan mutasyonlar bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, A β birikimi ve tau hiperfosforilasyonu gibi AH'nin önemli patolojik süreçlerini taklit eder. Bu transgenik modeller, hastalığın genetik temellerini incelemek ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını test etmek için kullanılmaktadır. Diğer taraftan, çeşitli kimyasal indüksiyon modelleri bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın yanında beyin dokusunda A β birikimi, tau hiperfosforilasyonu, kolinerjik disfonksiyon, nöroinflamasyon, oksidatif stres gibi AH benzeri patolojileri oluşturmaktadır. Bu modeller hastalığın en yaygın türü olan sporadik formunun patolojisini ve yeni tedavi seçeneklerini araştırmak için etkili bir yol sunar. Bu bölümde kemirgenlerde en sık kullanılan deneysel AH modelleri hakkında bilgi vermeye çalıştık.

Kaynaklar

1. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* (London, England). 1997;349(9064):1546-9. Epub 1997/05/24.
2. Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, Arancio O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*. 2015;10(7):703-11. Epub 2015/05/01.
3. Price DL, Sisodia SS, Gandy SE. Amyloid beta amyloidosis in Alzheimer's disease. *Current opinion in neurology*. 1995;8(4):268-74. Epub 1995/08/01.
4. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* (New York, NY). 2002;297(5580):353-6. Epub 2002/07/20.
5. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9(2):208-45. Epub 2013/03/20.
6. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* (New York, NY). 2010;330(6012):1774. Epub 2010/12/15.
7. Naseri NN, Wang H, Guo J, Sharma M, Luo W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 2019;705:183-94. Epub 2019/04/28.
8. Spencer JP, Vafeiadou K, Williams RJ, Vauzour D. Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Molecular aspects of medicine*. 2012;33(1):83-97. Epub 2011/11/24.
9. Hensley K. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: mechanisms, pathologic consequences, and potential for therapeutic manipulation. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;21(1):1-14. Epub 2010/02/26.
10. McGeer EG, McGeer PL. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;19(1):355-61. Epub 2010/01/12.
11. Brown GC, Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Molecular neurobiology*. 2003;27(3):325-55. Epub 2003/07/08.
12. Zhang F, Jiang L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:243-56. Epub 2015/02/13.
13. Roy R, Niccolini F, Pagano G, Politis M. Cholinergic imaging in dementia spectrum disorders. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(7):1376-86. Epub 2016/03/18.
14. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* (New York, NY). 1982;215(4537):1237-9. Epub 1982/03/05.

15. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2021;107:86-95. Epub 2021/08/21.
16. Armstrong RA. What causes alzheimer's disease? *Folia neuropathologica*. 2013;51(3):169-88. Epub 2013/10/12.
17. St George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*. 2000;47(3):183-99. Epub 2000/02/22.
18. Tang YP, Gershon ES. Genetic studies in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2003;5(1):17-26. Epub 2003/03/01.
19. Xia D, Watanabe H, Wu B, Lee SH, Li Y, Tsvetkov E, et al. Presenilin-1 knockin mice reveal loss-of-function mechanism for familial Alzheimer's disease. *Neuron*. 2015;85(5):967-81. Epub 2015/03/06.
20. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9770):1019-31. Epub 2011/03/05.
21. LaFerla FM, Green KN. Animal models of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(11). Epub 2012/09/25.
22. Brouwers N, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update. *Annals of medicine*. 2008;40(8):562-83. Epub 2008/07/09.
23. Kosel F, Pelley JMS, Franklin TB. Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer's disease-related pathology. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2020;112:634-47. Epub 2020/02/20.
24. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239-59. Epub 1991/01/01.
25. Neha, Sodhi RK, Jaggi AS, Singh N. Animal models of dementia and cognitive dysfunction. *Life sciences*. 2014;109(2):73-86. Epub 2014/07/30.
26. Braidy N, Muñoz P, Palacios AG, Castellano-Gonzalez G, Inestrosa NC, Chung RS, et al. Recent rodent models for Alzheimer's disease: clinical implications and basic research. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2012;119(2):173-95. Epub 2011/11/17.
27. Inestrosa NC, Reyes AE, Chacón MA, Cerpa W, Villalón A, Montiel J, et al. Human-like rodent amyloid-beta-peptide determines Alzheimer pathology in aged wild-type Octodon degu. *Neurobiology of aging*. 2005;26(7):1023-8. Epub 2005/03/08.
28. Buckwalter MS, Wyss-Coray T. Modelling neuroinflammatory phenotypes in vivo. *Journal of neuroinflammation*. 2004;1(1):10. Epub 2004/08/03.

29. Chen ZY, Zhang Y. Animal models of Alzheimer's disease: Applications, evaluation, and perspectives. *Zoological research*. 2022;43(6):1026-40. Epub 2022/11/02.
30. Hall AM, Roberson ED. Mouse models of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. 2012;88(1):3-12. Epub 2011/12/07.
31. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*. 1991;353(6347):844-6. Epub 1991/10/31.
32. Citron M, Oltersdorf T, Haass C, McConlogue L, Hung AY, Seubert P, et al. Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature*. 1992;360(6405):672-4. Epub 1992/12/17.
33. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, Vanderstichele H, Guhde G, Annaert W, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*. 1998;391(6665):387-90. Epub 1998/02/05.
34. Edbauer D, Winkler E, Regula JT, Pesold B, Steiner H, Haass C. Reconstitution of gamma-secretase activity. *Nat Cell Biol*. 2003;5(5):486-8. Epub 2003/04/08.
35. McGowan E, Pickford F, Kim J, Onstead L, Eriksen J, Yu C, et al. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice. *Neuron*. 2005;47(2):191-9. Epub 2005/07/26.
36. Cabrejo L, Guyant-Maréchal L, Laquerrière A, Vercelletto M, De la Fournière F, Thomas-Antérion C, et al. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain*. 2006;129(Pt 11):2966-76. Epub 2006/09/09.
37. Heston LL. Down's syndrome and Alzheimer's dementia: defining an association. *Psychiatr Dev*. 1984;2(4):287-94. Epub 1984/01/01.
38. Bertram L, Tanzi RE. The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients? *Pharmacol Res*. 2004;50(4):385-96. Epub 2004/08/12.
39. Oyama F, Sawamura N, Kobayashi K, Morishima-Kawashima M, Kuramochi T, Ito M, et al. Mutant presenilin 2 transgenic mouse: effect on an age-dependent increase of amyloid beta-protein 42 in the brain. *J Neurochem*. 1998;71(1):313-22. Epub 1998/07/02.
40. Duff K. Alzheimer transgenic mouse models come of age. *Trends Neurosci*. 1997;20(7):279-80. Epub 1997/07/01.
41. Shen J, Kelleher RJ, 3rd. The presenilin hypothesis of Alzheimer's disease: evidence for a loss-of-function pathogenic mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(2):403-9. Epub 2007/01/02.
42. Thinakaran G, Parent AT. Identification of the role of presenilins beyond Alzheimer's disease. *Pharmacol Res*. 2004;50(4):411-8. Epub 2004/08/12.

43. Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature*. 1995;373(6514):523-7. Epub 1995/02/09.
44. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996;274(5284):99-102. Epub 1996/10/04.
45. Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, Wiederhold KH, Mistl C, Rothacher S, et al. Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(24):13287-92. Epub 1997/12/16.
46. Sturchler-Pierrat C, Staufenbiel M. Pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease analyzed in the APP23 transgenic mouse model. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;920:134-9. Epub 2001/02/24.
47. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, et al. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(11):4050-8. Epub 2000/05/20.
48. Radde R, Bolmont T, Kaeser SA, Coomaraswamy J, Lindau D, Stoltze L, et al. Abeta42-driven cerebral amyloidosis in transgenic mice reveals early and robust pathology. *EMBO reports*. 2006;7(9):940-6. Epub 2006/08/15.
49. Holcomb L, Gordon MN, McGowan E, Yu X, Benkovic S, Jantzen P, et al. Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nature medicine*. 1998;4(1):97-100. Epub 1998/01/14.
50. Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, et al. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(40):10129-40. Epub 2006/10/06.
51. Drummond E, Wisniewski T. Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta neuropathologica*. 2017;133(2):155-75. Epub 2016/12/28.
52. Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, Tseng BP, LaFerla FM. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(8):1063-70. Epub 2003/12/04.
53. Zhang L, Chen C, Mak MS, Lu J, Wu Z, Chen Q, et al. Advance of sporadic Alzheimer's disease animal models. *Medicinal research reviews*. 2020;40(1):431-58. Epub 2019/07/23.

54. Petursdottir AL, Farr SA, Morley JE, Banks WA, Skuladottir GV. Lipid peroxidation in brain during aging in the senescence-accelerated mouse (SAM). *Neurobiology of aging*. 2007;28(8):1170-8. Epub 2006/07/19.
55. Kumar VB, Vyas K, Franko M, Choudhary V, Buddhiraju C, Alvarez J, et al. Molecular cloning, expression, and regulation of hippocampal amyloid precursor protein of senescence accelerated mouse (SAMP8). *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2001;79(1):57-67. Epub 2001/03/10.
56. Pallas M, Camins A, Smith MA, Perry G, Lee HG, Casadesus G. From aging to Alzheimer's disease: unveiling "the switch" with the senescence-accelerated mouse model (SAMP8). *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2008;15(4):615-24. Epub 2008/12/20.
57. Liu K, Paterson AJ, Chin E, Kudlow JE. Glucose stimulates protein modification by O-linked GlcNAc in pancreatic beta cells: linkage of O-linked GlcNAc to beta cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(6):2820-5. Epub 2000/03/16.
58. Lee HJ, Seo HI, Cha HY, Yang YJ, Kwon SH, Yang SJ. Diabetes and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Nutritional Aspects. *Clinical nutrition research*. 2018;7(4):229-40. Epub 2018/11/09.
59. Shinohara M, Sato N. Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*. 2017;108:296-302. Epub 2017/05/30.
60. Kamat PK, Kalani A, Rai S, Tota SK, Kumar A, Ahmad AS. Streptozotocin Intracerebroventricular-Induced Neurotoxicity and Brain Insulin Resistance: a Therapeutic Intervention for Treatment of Sporadic Alzheimer's Disease (sAD)-Like Pathology. *Molecular neurobiology*. 2016;53(7):4548-62. Epub 2015/08/25.
61. Lauretti E, Li JG, Di Meco A, Praticò D. Glucose deficit triggers tau pathology and synaptic dysfunction in a tauopathy mouse model. *Translational psychiatry*. 2017;7(1):e1020. Epub 2017/02/01.
62. Reeta KH, Singh D, Gupta YK. Chronic treatment with taurine after intracerebroventricular streptozotocin injection improves cognitive dysfunction in rats by modulating oxidative stress, cholinergic functions and neuroinflammation. *Neurochemistry international*. 2017;108:146-56. Epub 2017/03/13.
63. Rajasekar N, Nath C, Hanif K, Shukla R. Intranasal Insulin Administration Ameliorates Streptozotocin (ICV)-Induced Insulin Receptor Dysfunction, Neuroinflammation, Amyloidogenesis, and Memory Impairment in Rats. *Molecular neurobiology*. 2017;54(8):6507-22. Epub 2016/10/13.
64. Shi L, Zhang Z, Li L, Hölscher C. A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer

- icv. STZ rat model. Behavioural brain research. 2017;327:65-74. Epub 2017/03/28.
65. Elahi M, Hasan Z, Motoi Y, Matsumoto SE, Ishiguro K, Hattori N. Region-Specific Vulnerability to Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Tau Hyperphosphorylation in Experimental Diabetes Mellitus Mice. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2016;51(4):1209-24. Epub 2016/03/01.
66. Hong XP, Chen T, Yin NN, Han YM, Yuan F, Duan YJ, et al. Puerarin Ameliorates D-Galactose Induced Enhanced Hippocampal Neurogenesis and Tau Hyperphosphorylation in Rat Brain. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2016;51(2):605-17. Epub 2016/02/19.
67. Ullah F, Ali T, Ullah N, Kim MO. Caffeine prevents d-galactose-induced cognitive deficits, oxidative stress, neuroinflammation and neurodegeneration in the adult rat brain. Neurochemistry international. 2015;90:114-24. Epub 2015/07/26.
68. Qu Z, Zhang J, Yang H, Huo L, Gao J, Chen H, et al. Protective effect of tetrahydropalmatine against d-galactose induced memory impairment in rat. Physiology & behavior. 2016;154:114-25.
69. Sadigh-Eteghad S, Majdi A, McCann SK, Mahmoudi J, Vafaei MS, Macleod MR. D-galactose-induced brain ageing model: A systematic review and meta-analysis on cognitive outcomes and oxidative stress indices. Plos One. 2017;12(8):e0184122. Epub 2017/08/31.
70. von Linstow Roloff E, Harbaran D, Micheau J, Platt B, Riedel G. Dissociation of cholinergic function in spatial and procedural learning in rats. Neuroscience. 2007;146(3):875-89. Epub 2007/04/10.
71. Chen C, Li XH, Zhang S, Tu Y, Wang YM, Sun HT. 7,8-dihydroxyflavone ameliorates scopolamine-induced Alzheimer-like pathologic dysfunction. Rejuvenation research. 2014;17(3):249-54. Epub 2013/12/12.
72. Goverdhan P, Sravanthi A, Mamatha T. Neuroprotective effects of meloxicam and selegiline in scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress. International journal of Alzheimer's disease. 2012;2012:974013. Epub 2012/04/27.
73. Schifilliti D, Santamaria LB, Rosa G, Di Nino G, Mandal PK, Fodale V. Cholinergic central system, Alzheimer's disease, and anesthetics liaison: a vicious circle? Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2010;22 Suppl 3:35-41. Epub 2010/09/23.
74. Riedel G, Kang SH, Choi DY, Platt B. Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: reversal by donepezil. Behavioural brain research. 2009;204(1):217-25. Epub 2009/06/17.

75. Yamada K, Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. *Pharmacology & therapeutics*. 2000;88(2):93-113. Epub 2001/01/11.
76. Meng QH, Lou FL, Hou WX, Liu M, Guo H, Zhang XM. Acetylpuerarin reduces inflammation and improves memory function in a rat model of Alzheimer's disease induced by Abeta1-42. *Die Pharmazie*. 2013;68(11):904-8. Epub 2014/01/02.
77. Evrard PA, Ragusi C, Boschi G, Verbeeck RK, Scherrmann JM. Simultaneous microdialysis in brain and blood of the mouse: extracellular and intracellular brain colchicine disposition. *Brain research*. 1998;786(1-2):122-7. Epub 1998/06/20.
78. Ganguly R, Guha D. Alteration of brain monoamines & EEG wave pattern in rat model of Alzheimer's disease & protection by *Moringa oleifera*. *The Indian journal of medical research*. 2008;128(6):744-51. Epub 2009/02/28.
79. Saini N, Singh D, Sandhir R. Neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* in experimental model of dementia. *Neurochemical research*. 2012;37(9):1928-37. Epub 2012/06/16.
80. Subbaramaiah K, Hart JC, Norton L, Dannenberg AJ. Microtubule-interfering agents stimulate the transcription of cyclooxygenase-2. Evidence for involvement of ERK1/2 AND p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(20):14838-45. Epub 2000/05/16.
81. Sharma VK. EXPERIMENTAL MODELS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: A MECHANISTIC VIEW. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2010;1(8):13.
82. Kumar A, Seghal N, Padi SV, Naidu PS. Differential effects of cyclooxygenase inhibitors on intracerebroventricular colchicine-induced dysfunction and oxidative stress in rats. *European journal of pharmacology*. 2006;551(1-3):58-66. Epub 2006/10/10.
83. Kumar A, Dogra S, Prakash A. Protective effect of naringin, a citrus flavonoid, against colchicine-induced cognitive dysfunction and oxidative damage in rats. *Journal of medicinal food*. 2010;13(4):976-84. Epub 2010/08/03.
84. Tilson HA, Rogers BC, Grimes L, Harry GJ, Peterson NJ, Hong JS, et al. Time-dependent neurobiological effects of colchicine administered directly into the hippocampus of rats. *Brain research*. 1987;408(1-2):163-72. Epub 1987/04/07.
85. Jellinger KA. The relevance of metals in the pathophysiology of neurodegeneration, pathological considerations. *International review of neurobiology*. 2013;110:1-47. Epub 2013/11/12.

86. Bonda DJ, Lee HG, Blair JA, Zhu X, Perry G, Smith MA. Role of metal dyshomeostasis in Alzheimer's disease. *Metallomics : integrated biometal science*. 2011;3(3):267-70. Epub 2011/02/08.
87. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011;283(2-3):65-87. Epub 2011/03/19.
88. Kozin SA, Mezentsev YV, Kulikova AA, Indeykina MI, Golovin AV, Ivanov AS, et al. Zinc-induced dimerization of the amyloid- β metal-binding domain 1-16 is mediated by residues 11-14. *Molecular bioSystems*. 2011;7(4):1053-5. Epub 2011/02/26.
89. Arnal N, Castillo O, de Alaniz MJ, Marra CA. Effects of Copper and/or Cholesterol Overload on Mitochondrial Function in a Rat Model of Incipient Neurodegeneration. *International journal of Alzheimer's disease*. 2013;2013:645379. Epub 2013/12/24.
90. Zeng GF, Zhang ZY, Lu L, Xiao DQ, Zong SH, He JM. Protective effects of ginger root extract on Alzheimer disease-induced behavioral dysfunction in rats. *Rejuvenation research*. 2013;16(2):124-33. Epub 2013/02/05.
91. Oshima E, Ishihara T, Yokota O, Nakashima-Yasuda H, Nagao S, Ikeda C, et al. Accelerated tau aggregation, apoptosis and neurological dysfunction caused by chronic oral administration of aluminum in a mouse model of tauopathies. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2013;23(6):633-44. Epub 2013/04/12.
92. Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TP, Percy ME, et al. Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). *Journal of inorganic biochemistry*. 2013;126:35-7. Epub 2013/06/15.
93. Kamat PK, Rai S, Swarnkar S, Shukla R, Ali S, Najmi AK, et al. Okadaic acid-induced Tau phosphorylation in rat brain: role of NMDA receptor. *Neuroscience*. 2013;238:97-113. Epub 2013/02/19.
94. Kamat PK, Rai S, Nath C. Okadaic acid induced neurotoxicity: an emerging tool to study Alzheimer's disease pathology. *Neurotoxicology*. 2013;37:163-72. Epub 2013/05/22.
95. Kamat PK, Rai S, Swarnkar S, Shukla R, Nath C. Molecular and cellular mechanism of okadaic acid (OKA)-induced neurotoxicity: a novel tool for Alzheimer's disease therapeutic application. *Molecular neurobiology*. 2014;50(3):852-65. Epub 2014/04/09.
96. Kim D, Su J, Cotman CW. Sequence of neurodegeneration and accumulation of phosphorylated tau in cultured neurons after okadaic acid treatment. *Brain research*. 1999;839(2):253-62. Epub 1999/10/16.
97. Malchiodi-Albedi F, Petrucci TC, Picconi B, Iosi F, Falchi M. Protein phosphatase inhibitors induce modification of synapse structure and tau hyperphosphorylation in cultured rat hippocampal neurons. *Journal of neuroscience research*. 1997;48(5):425-38. Epub 1997/06/01.

98. He J, Yamada K, Zou LB, Nabeshima T. Spatial memory deficit and neurodegeneration induced by the direct injection of okadaic acid into the hippocampus in rats. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996). 2001;108(12):1435-43. Epub 2002/01/26.
99. Kamat PK, Tota S, Shukla R, Ali S, Najmi AK, Nath C. Mitochondrial dysfunction: a crucial event in okadaic acid (ICV) induced memory impairment and apoptotic cell death in rat brain. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2011;100(2):311-9. Epub 2011/09/07.
100. Arias C, Becerra-García F, Arrieta I, Tapia R. The protein phosphatase inhibitor okadaic acid induces heat shock protein expression and neurodegeneration in rat hippocampus in vivo. *Experimental neurology*. 1998;153(2):242-54. Epub 1998/10/24.
101. Lee J, Hong H, Im J, Byun H, Kim D. The formation of PHF-1 and SMI-31 positive dystrophic neurites in rat hippocampus following acute injection of okadaic acid. *Neuroscience letters*. 2000;282(1-2):49-52. Epub 2000/03/14.
102. Sun L, Liu SY, Zhou XW, Wang XC, Liu R, Wang Q, et al. Inhibition of protein phosphatase 2A- and protein phosphatase 1-induced tau hyperphosphorylation and impairment of spatial memory retention in rats. *Neuroscience*. 2003;118(4):1175-82. Epub 2003/05/07.
103. Kamat PK, Tota S, Rai S, Swarnkar S, Shukla R, Nath C. A study on neuroinflammatory marker in brain areas of okadaic acid (ICV) induced memory impaired rats. *Life sciences*. 2012;90(19-20):713-20. Epub 2012/04/07.



BÖLÜM 24

Polikistik Over Sendromu Olan Kadınlarda İnsülin Direnci Üzerinde Polifenollerin Etkisi

Elif Keskin¹ & Rıza Çıtıl²

¹ Diyetisyen, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Halk Sağlığı Yüksek Lisans Programı, ORCID: 0009-0008-9001-7805

² Doç. Dr. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-7198-0195

1. Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık döneminde olan kadınlarda sıklıkla görülen ve insülin direnciyle ilişkili olan bir endokrin bozukluktur (Chen ve ark., 2023). İnsülin direnci, genellikle insülinin metabolik etkilerine yanıt vermede veya duyarlılıkta azalma ile karakterize edilen patolojik bir durum olarak tanımlanır. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, bu bozukluğun gelişiminde ve kalıcılığında önemli bir rol oynamaktadır (Amisi, 2022). Bu nedenle, PKOS'lu kadınlarda olumsuz etkileri azaltmaya yönelik tedavi ve önleyici önlemlerin uygulanması önerilmektedir (Laven ve ark., 2018). Epidemiyolojik ve insan müdahale çalışmaları, diyet polifenollerinin veya polifenol bakımından zengin gıdaların açlık glikozu ve insülin üzerinde etkili olduğunu, dolayısıyla insülin direncini etkileyebileceğini göstermektedir (Williamson & Sheedy 2020).

Bu derlemenin amacı, polikistik over sendromu tanısı almış olan kadınlarda diyet polifenollerinin insülin direnci üzerindeki etkilerini incelemektir. Araştırma, “polikistik over sendromu”, “insülin direnci” ve “polifenol” anahtar kelimeleri kullanılarak Pubmed, Science Direct ve Google Akademik veri tabanlarında taranmış ve mevcut makaleler değerlendirilmiştir.

2. Polikistik Over Sendromu ve İnsülin Direnci İlişkisi

PKOS, çok yaygın görülüyor olması ve üreme çağındaki her beş kadından birini etkilemesi nedeniyle klinik ve halk sağlığı açısından önemlidir (Teede ve ark., 2010). Günümüzde en bilinen ve sıklıkla kullanılan tanı kriterleri Tablo 1’de verilmiş olup, uluslararası önerilere göre PKOS tanısı koymak için kullanılan üç ana kriter; hiperandrojenizm, ovulasyon disfonksiyonu ve polikistik overin morfolojik özellikleridir (Waghmare & Shanoo, 2023). PKOS tanı kriterlerinin değerlendirilmesinde hiperandrojenizm veya ovulatuar disfonksiyonla sonuçlanabilecek diğer tanıların hariç tutulması gerekmektedir.

Tablo 1. PKOS'un Revize Edilmiş Tanı Kriterleri*

PKOS Kriterler	ESHRE - ASRM 2003 “Rotterdam kriterleri”	AEPCOS 2006	NIH Çalıştay 2012
Hiperandrojenizm	Aşağıdaki üç özellikten herhangi ikisi: Adet düzensizliği, Hiperandrojenizm, Ultrasonda polikistik overler	Hiperandrojenizm	perandrojenizm
Yumurtlama disfonksiyonu	Aşağıdaki üç özellikten herhangi ikisi: Adet düzensizliği, Hiperandrojenizm, Ultrasonda polikistik overler	Ultrasonda yumurtlama disfonksiyonu veya polikistik overler gerekli	Yumurtlama disfonksiyonu gerekli
Polikistik overin morfolojik özellikleri	Aşağıdaki üç özellikten herhangi ikisi: Adet düzensizliği, Hiperandrojenizm, Ultrasonda polikistik overler	Ultrasonda yumurtlama disfonksiyonu veya polikistik overler gerekli	Uygulanmaz

*Waghmare & Shanoo, 2023

PKOS; Polikistik Over Sendromu

ESHRE; Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği

ASRM; Amerikan Üreme Tıbbi Derneği

AEPCOS; Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği

NIH; Ulusal Sağlık Enstitüleri

PKOS'un patofizyolojisi incelendiğinde, folikülogenezi olumsuz etkileyen ve endometrial kanser ile tip 2 diyabet gibi ilişkili komorbidite riskini artıran hormonal dengesizlik, kronik düşük dereceli inflamasyon, hiperandrojenizm ve insülin direnci gibi bozukluklarla ilişkili olduğu görülmektedir (Lujan ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarının yaklaşık %50'sinin değişen derecelerde insülin direncine sahip olduğu gösterilmiştir (Le Roith & Zick, 2001).

Kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan PKOS'da üreme bozukluklarına ek olarak ortaya çıkan çeşitli metabolik sonuçlarından biri insülin direncidir. İnsülin direnci, hedef hücrelerin dolaşımdaki normal düzeylerde olan insüline yeterli düzeyde yanıt veremediği yaygın bir patolojik durumdur. Ekzojen ya da endojen insüline verilen metabolik yanıtın bozulmasına neden olur (American Diabetes Association, 1998).

PKOS tedavisi, hastanın durumuna ve gebelik isteğine göre kişiye özel olarak düzenlenmelidir. Aşırı kilolu hastalar için kilo kaybı önerilir. İnfertilite tedavisinde klomifen ve letrozol, düzensiz adetler ve dermatolojik belirtiler için hormonal kontraseptifler, hiperglisemi gibi metabolik belirtiler için ise metformin birinci sırada kullanılacak ilaçlardır. Sendromun patofizyolojisi karmaşık bir yapıya sahip olup, bilinen tek bir kusur bulunmamakla birlikte, insülin direncinin temel bir faktör olduğu düşünülmektedir (Williams ve ark., 2016). Bu yüzden PKOS'u etkili bir şekilde yönetebilmek için, ilaç tedavileri ile birlikte genel olarak günlük yaşam tarzında yapılacak değişiklikler de dahil olmak üzere insülin direncini ele alan terapötik bir yaklaşım esastır (Singh ve ark., 2023).

3. Polifenoller ve İnsülin Direnci İlişkisi

İnsülin direnci, insülinin glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini aracılık etme yeteneğinin azalması ve bunun sonucunda insülin seviyelerinin artmasıdır (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012). Bozulmuş insülin duyarlılığı olarak adlandırılan bu durum, kas, yağ veya karaciğer hücrelerinin insüline yeterince yanıt vermemesiyle ortaya çıkar. Pankreasın insülin üretimi, kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesi ve yaşamın sürdürülebilmesi için hayati öneme sahiptir (Wilcox, 2005). İnsülin direnci geçici veya kronik olabilir ve belirli durumlarda etkili bir şekilde tedavi edilebilir (Rogowicz-Frontczak ve ark., 2017).

İnsülin direncinin tedavisinde diyet uygulanması, düzenli egzersiz yapılması ve fazla kiloların verilmesine yönelik girişimlerden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bazı besinlerin diyetin bir parçası haline getirilmesi ve uygun miktarlarda tüketilmesi ile bireylerin diyet adaptasyonunun gerçekleştirilmesinin insülin direncinin kontrolünde birçok olumlu etkileri vardır (Ulu & Yüksel, 2015).

Fitokimyasallar ve polifenoller açısından zengin gıdaların düzenli diyet tüketiminin karbonhidrat metabolizmasını olumlu yönde etkilediğini gösteren önemli klinik kanıtlar vardır. Polifenoller, obezite, diyabet ve hipertansiyon dahil olmak üzere insülin direnci ile karakterize edilen metabolik durumların düşük prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan, hem antiinflamatuvar hem de antioksidan özelliklere sahip bitki kaynaklı bir grup bileşiktir (Da Porto ve ark., 2021). Polifenollerin isimlendirilmesi karmaşıktır ve isimlendirilmeleri ile ilgili bazı kılavuzlar yayınlanmıştır (Kay ve ark., 2020; Frank ve ark., 2020). Polifenoller, bitkiler tarafından stres koruması, ultraviyole ışınların emilimi ve zararlılara karşı direnç sağlanması gibi çeşitli işlevler için üretilmektedir. Bu nedenle, diyet içeriğinde birçok farklı polifenol sınıfı bulunmaktadır ve bunlar düzenli olarak tüketilmektedir (Del Rio ve ark., 2013; Clifford ve ark., 2013).

Polifenoller açısından en zengin 100 diyet kaynağını tanımlayan bir çalışmada, en yüksek kaynakların çeşitli baharatlar, keten tohumu gibi bazı tohumlar, kurutulmuş otlar, kakao içeren bazı ürünler, koyu renkli meyveler, kestane ve fındık gibi kuruyemişler ile zeytin ve enginar kafaları gibi bazı sebzeler olduğu bildirilmiştir (Pérez-Jiménez ve ark., 2010). Polifenollerin veya polifenol açısından zengin gıdaların açlık glikozu ve insülin seviyeleri üzerinde etkili olduğu, dolayısıyla insülin direncini etkileyebileceğine dair epidemiyolojik ve insan müdahale çalışmaları mevcuttur. Sebze, meyve ve tam tahıllar, dolayısıyla polifenoller açısından zengin sağlıklı bir beslenme düzeninin faydaları kaydedilmiştir (Maghsoudi ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalarda, çeşitli gıda kaynaklarından elde edilen polifenollerin tip 2 diyabetli hastalarda glikoz metabolizmasını artırarak ve insülin direncini azaltarak anti-diyabetik etkiler sergilediği gösterilmiştir (Visvanathan & Williamson, 2021; Wang ve ark., 2021; Papuc ve ark., 2020; Liu ve ark., 2021). Polifenoller, insülin direncini iyileştirmek için yaygın olarak tüketilen diyet bileşikleri arasında oldukça umut verici bir sınıf olarak öne çıkmaktadır. Ancak, bu konuda daha iyi beslenme önerileri geliştirmek ve metabolik hastalıklar açısından riski yüksek olan gruplarda yer alan bireylerin sağlık beklentilerini iyileştirebilmek için ek araştırmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (Williamson, & Sheedy, 2020).

4. Polikistik Over Sendromu Olan Kadınlarda İnsülin Direnci Üzerinde Polifenollerin Etkisi

PKOS tedavisi, halk sağlığı sistemi için ekonomik açıdan maliyeti artırmasının yanı sıra, hastaların hayat kalitesine olumsuz etkiye olduğu için bir öncelik olarak düşünülmelidir (Teede ve ark., 2018). PKOS olan hastalarda insülin direnci gelişmesi arasındaki ilişkinin incelenmesi, insülinin hem üreme hem de metabolik bir hormon olduğunu ortaya çıkarmıştır (Dunaif, 2008). İnsülin direnci tanı kriterlerinden birini temsil etmese bile, kombine oral kontraseptiflerle (KOK) birlikte PKOS tedavisinin ana hedeflerinden biridir (Legro ve ark., 2013). Fiziksel aktivite ve diyet, PKOS hastaları için ilk terapötik yaklaşım olup kiloyu, hiperandrojenizmi, PKOS'ta sıklıkla görülen inflamatuvar durumu ve insülin direncini iyileştirir (Dietz de Loos ve ark., 2022). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda polifenol tüketiminin de PKOS için potansiyel bir diyet müdahalesi olduğu öne sürülmektedir (Moran ve ark., 2013; Almeida ve ark., 2023).

Polifenoller, PKOS'ta vücut kitle indeksi (VKI), hormonal seviyelerin düzenlenmesi ve insülin direncinin azaltılması üzerindeki potansiyel faydaları nedeniyle umut verici bir terapötik alternatif olarak görülmektedir (Moran ve ark.,

2013). Yapılan geniş çaplı bir meta-analizde incelenen çalışmalar, polifenollerin PKOS'ta güçlü yararlı etkilerini, yüksek etkinliğini ve sıfır yan etkilerini ortaya koyduğundan, bu bileşiklerin PKOS'lu hastalar üzerindeki terapötik etkilerini araştırmaya yönelik çok sayıda klinik çalışma olduğu belirtilmiştir. PKOS'lu hastalarda çeşitli dozlarda ve farklı tedavi sürelerinde polifenollerin tedavi etkisi gözlenmiştir. İnsan çalışmalarında kapsamlı bir şekilde incelenen polifenol kaynaklarından biri olan tarçının, insülin direncinde önemli iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, PKOS'lu aşırı kilolu ve obez kadınların yeşil çay tüketiminin kilo kaybına, açlık insülininde azalmaya ve serbest testosteron düzeyinde azalmaya neden olduğu; Quercetin'in PKOS hastalarında gen ekspresyon düzeylerinde adiponektin ve resistin modülasyonunun yanı sıra lipid profilini, hormonal profili ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve bu bahsi geçen polifenollerin faydalı terapötik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Mihanfar ve ark., 2021).

Polikistik over sendromu olan bireylerde ortaya çıkan insülin direncinin tedavisinde şifalı bitkilerin rolünün araştırıldığı bir literatür incelemesinde, polifenol içeren bitkisel kaynakların PKOS üzerinde faydalı etkileri olabileceği bildirilmiştir. Bitkisel ilaçların bileşenlerinin lipid profillerini, insülin direncini, kan şekeri, hormonların serum düzeylerini ve over dokusunu etkilediği gösterilmiştir. Sonuç olarak, literatürde yapılan güncel çalışmalarda polifenol içeren bu tür bitkisel ilaçların PKOS tedavisinde ve/veya kontrolünde yeni bir yaklaşım olarak değerlendirilebileceği kaydedilmiştir (Ashkar ve ar., 2019).

Banaszewska ve arkadaşları, meyve ve kuruyemişlerde bulunan bitki kaynaklı bir polifenol olan resveratrol ile tedavi edilen PKOS'lu kadınlarda toplam testosteron ve DHEA seviyelerinde düşüşler ile insülin direnci üzerinde gözlemlenen etkileri rapor etmişlerdir (Banaszewska ve ark., 2016). Jamillian ve arkadaşları ise soya izoflavonları gibi bir polifenol kaynağının, insülin direnci, toplam testosteron, lipid profili (özellikle trigliseritler ve VLDL) ve serbest androjen indeksi (FAI) üzerindeki olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir (Jamillian & Asemi, 2016).

PKOS tanısı almış 916 kadının katıldığı çalışmaları kapsayan bir meta-analizde, polifenollerin PKOS tedavisindeki etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen polifenoller arasında kurkumin, kersetin, resveratrol, soya izoflavonları, soya proteini, yeşil çay ve oligopin yer almaktadır. Bu araştırmada, polifenollerin plasebo ile kıyaslandığında kadınlarda insülin seviyelerini, beden kitle indeksini ve lüteinizan hormon (LH) seviyelerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Yapılan bu güncel meta-analiz, polifenollerin kadın sağlığı üzerindeki potansiyel yararlı etkileri nedeniyle PKOS tanısı alan kadınlarda kullanımını destekleyerek mevcut literatüre önemli katkılarda bulunmuştur (Almeida

Balieiro, 2023). Bu sonuçlara benzer şekilde, PKOS ve yüksek insülin direnci olan kadınların, insülin duyarlılığını artırmak için diyetlerden yararlanmaya daha yatkın olduğunu gösteren bir meta-analizde, uygun diyet modeli ve polifenollerden faydalanmış bir diyetin PKOS olan kadınlarda insülin direncinin tedavi edilmesinde önemli ölçüde yardımcı olduğu saptanmıştır (Behboudi ve ark., 2016).

Ancak, diyetteki polifenollerin çeşitli kimyasal yapıları, gıdalardaki toplam içeriklerini tahmin etmeyi ve polifenollerin sağlık ile hastalıkların önlenmesindeki rolünü anlamayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca, izole polifenollerin biyoyararlanımı, biyoerişilebilirliği ve biyoaktivitesi arasındaki büyük farklılıklar dikkate alındığında, bir gıdanın toplam polifenol içeriğinin sağlık etkilerini tam olarak yansıtması belirsizdir. Mevcut verilerin sınırlamaları göz ardı edilmemelidir (Pérez-Jiménez ve ark., 2010). Birçok çalışmada PKOS için polifenol kullanmasının olumlu sonuçları gösterilmiş olsa da, bu konuda henüz genel olarak standartlaştırılmış bir öneri bulunmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı mevcut durum kanıta dayalı ek kılavuzlara duyulan ihtiyacı artırmaktadır (Jamilian & Asemi, 2016).

5. Sonuç

PKOS, oldukça yaygın görülen bir sağlık problemi olup üreme çağındaki kadınların yaklaşık %20'sini etkilemesinden dolayı halk sağlığı yönünden büyük önem taşımaktadır (Teede ve ark., 2010). Kadınlarda görülen endokrinopati türleri içinde en sık görülen hastalık olan PKOS, üreme bozukluklarının yanı sıra birçok metabolik sorunlara da yol açabilmektedir. Bunlar içinde en önemlilerinden biri de insülin direncidir (Le Roith & Zick, 2001; American Diabetes Association, 1998).

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, bu sendromun gelişiminde ve sürdürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Amisi, 2022). Bu nedenle, PKOS olan kadınların karşılaştığı olumsuz sonuçları azaltmaya yönelik tedavi ve önleyici stratejilerin uygulanması önerilmektedir (Laven ve ark., 2018). PKOS ve yüksek insülin direnci olan kadınlar, insülin duyarlılığını artırmak amacıyla diyetlerden yararlanmaya daha yatkındır. Diyet polifenollerinin insülin direncine yol açan süreçler üzerindeki olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa da, literatürde bu konuda önemli eksiklikler bulunmaktadır.

PKOS için günümüzde dünya genelinde ortak görüş birliği oluşturulmuş yaygın olarak kullanılan standart bir tedavi yöntemi yoktur. Dolayısıyla tedavinin her zaman bireyselleştirilmesinin gerektiği ve her hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmasının uygun bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir (Escobar-Morreale, 2018). Daha iyi beslenme önerileri geliştirmek ve metabolik riski yüksek olan

PKOS'lu bireylerin sağlık beklentilerini iyileştirmek için bu konuda yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli kapsamlı araştırmalar, diyet polifenollerinin potansiyel faydalarının daha iyi anlaşılması ve kişiye özel beslenme stratejilerinin oluşturulabilmesi açısından kritik öneme sahip olacaktır. Bu bağlamda, özellikle PKOS olan kadınlara yönelik uygulanan diyetlerin içeriğinde yeterli düzeyde polifenol içeren gıdaların alınmasının insülin direnci gelişmesi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalara daha fazla ağırlık verilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Almeida Balieiro, C. C., Hespanhol, L. C., Mendes Fonseca, L., Wantowski, S., Freitas, M. A. A., Dias, Y. J. M., Burlá, M. M., & Maria Lima de Oliveira, L. (2023). Effects of polyphenol in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 294, 84–91
- American Diabetes Association. (1998). Consensus development conference on insulin resistance: 5–6 November 1997.
- Amisi C. A. (2022). Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World journal of diabetes*, 13(3), 129–149.
- Ashkar, F., Rezaei, S., Salahshornezhad, S., Vahid, F., Gholamalizadeh, M., Dahka, S. & Doaei, S. (2019). The Role of medicinal herbs in treatment of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A literature review. *Biomolecular Concepts*, 11(1), 57-75.
- Banaszewska, B., Wrotyńska-Barczyńska, J., Spaczynski, R. Z., Pawelczyk, L., & Dulęba, A. J. (2016). Effects of resveratrol on polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 4322-4328.
- Behboudi, G. S., Ramezani T.F., Rostami D.M., Farahmand, M., Bahri K.M., Norooz-zadeh, M., Kabir, A., & Azizi, F. (2016). Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 32(5), 343–353.
- Chen, J., Hu, L., Ling, Y., Xu, Y., Yu, X., Ma, L., & Shou, M. (2023). Risk Correlation Analysis between Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Serum Visfatin Levels in Middle-Aged Women: Systematic Review and Meta-Analysis. *Discovery medicine*, 35(175), 168–177.
- Clifford, M. N., van der Hooft, J. J., & Crozier, A. (2013). Human studies on the absorption, distribution, metabolism, and excretion of tea polyphenols. *The American journal of clinical nutrition*, 98(6), 1619-1630.
- Da Porto, A., Cavarape, A., Colussi, G., Casarsa, V., Catena, C., & Sechi, L. A. (2021). Polyphenols Rich Diets and Risk of Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 13(5), 1445.
- Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary (poly) phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 18(14), 1818-1892.
- Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*, 33(6), 981-1030.

- Dietz de Loos, A., Jiskoot, G., Beerthuizen, A., Busschbach, J., & Laven, J. (2022). Metabolic health during a randomized controlled lifestyle intervention in women with PCOS. *European Journal of Endocrinology*, 186(1), 53-64.
- Dunaif, A. (2008). Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome a reappraisal. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(5), 272-283.
- Escobar-Morreale, H. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 14, 270–284.
- Frank, J., Fukagawa, N. K., Bilia, A. R., Johnson, E. J., Kwon, O., Prakash, V., ... & Williamson, G. (2020). Terms and nomenclature used for plant-derived components in nutrition and related research: efforts toward harmonization. *Nutrition reviews*, 78(6), 451-458.
- Jamilian, M., & Asemi, Z. (2016). The effects of soy isoflavones on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(9), 3386-3394.
- Kay, C. D., Clifford, M. N., Mena, P., McDougall, G. J., Andres-Lacueva, C., & Crozier, A. (2020). Recommendations for standardizing nomenclature for dietary (poly) phenol catabolites. *The American journal of clinical nutrition*, 112(4), 1051-68.
- Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R. J., & International PCOS Network (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 110(3), 364–379.
- Le Roith, D., & Zick, Y. (2001). Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes care*, 24(3), 588-597.
- Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., & Welt, C. K. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4565-4592.
- Liu, S., Yu, J., Fu, M., Wang, X., & Chang, X. (2021). Regulatory effects of hawthorn polyphenols on hyperglycemic, inflammatory, insulin resistance responses, and alleviation of aortic injury in type 2 diabetic rats. *Food Research International*, 142, 110239.
- Lujan, M. E., Chizen, D. R., & Pierson, R. A. (2008). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 30(8), 671–679.
- Maghsoudi, Z., Ghiasvand, R., & Salehi-Abargouei, A. (2016). Empirically derived dietary patterns and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis on prospective observational studies. *Public health nutrition*, 19(2), 230-241.

- Mihanfar, A., Nouri, M., Roshangar, L., & Khadem-Ansari, M. H. (2021). Polyphenols: Natural compounds with promising potential in treating polycystic ovary syndrome. *Reproductive biology*, 21(2), 100500.
- Moran, L. J., Ranasinha, S., Zoungas, S., McNaughton, S. A., Brown, W. J., & Teede, H. J. (2013). The contribution of diet, physical activity and sedentary behaviour to body mass index in women with and without polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 28(8), 2276-2283.
- Papuc, C., Goran, G. V., Predescu, C. N., Tudoreanu, L., & Ștefan, G. (2020). Plant polyphenols mechanisms of action on insulin resistance and against the loss of pancreatic beta cells. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(2), 325–352.
- Pérez-Jiménez, J., Neveu, V., Vos, F., & Scalbert, A. (2010). Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. *European journal of clinical nutrition*, 64, Suppl 3, 112–120.
- Rogowicz-Frontczak, A., Majchrzak, A., & Zozulińska-Ziółkiewicz, D. (2017). Insulin resistance in endocrine disorders—treatment options. *Endokrynologia Polska*, 68(3), 334-351.
- Singh, S., Pal, N., Shubham, S., Sarma, D. K., Verma, V., Marotta, F., & Kumar, M. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *Journal of clinical medicine*, 12(4), 1454.
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., & Norman, R. J. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 33(9), 1602-1618.
- Teede, H., Deeks, A., & Moran, L. (2010). Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine*, 8, 41.
- Ulu, M. S., & Yüksel, Ş. (2015). İnsülin Direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16(3), 238-243.
- Visvanathan, R., & Williamson, G. (2021). Effect of citrus fruit and juice consumption on risk of developing type 2 diabetes: Evidence on polyphenols from epidemiological and intervention studies. *Trends in Food Science & Technology*, 115, 133-146.
- Waghmare, S. V., & Shanoo, A. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review With a Focus on Diagnosis, Pathophysiology and Management. *Cureus*, 15(10), e47408.
- Wang, Y., Alkhalidy, H., & Liu, D. (2021). The emerging role of polyphenols in the management of type 2 diabetes. *Molecules*, 26(3), 703.
- Wilcox G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical biochemist. Reviews*, 26(2), 19–39.

- Williams, T., Mortada, R., & Porter, S. (2016). Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *American family physician*, 94(2), 106–113.
- Williamson, G., & Sheedy, K. (2020). Effects of Polyphenols on Insulin Resistance. *Nutrients*, 12(10), 3135.



BÖLÜM 25

Asprosin: Yeni Bir Pleiotropik Adipokin

Duygu Eryavuz Onmaz¹

¹ Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bandırma, Balıkesir, Türkiye, ORCID:0000-0001-8564-1824

Giriş

Yağ dokusu, proinflamatuvar veya antienflamatuvar etkilere sahip adipokinler (yağdan türetilen salgılanan faktörler) olarak bilinen çeşitli biyoaktif araçlar üreten merkezi bir enerji depolama endokrin organı olarak işlev görmektedir. Adipokinler esas olarak, ancak yalnızca burayla sınırlı olmamak üzere, beyaz yağ dokusunda bulunan adiposit adı verilen lipit açısından zengin hücreler tarafından üretilmektedirler. Sistemik dolaşıma kolayca karışabilirler ve etkilerini hücreler arası bir iletişim ağı (otokrin, parakrin, endokrin) aracılığıyla göstermektedirler. Dahası, insan vücudundaki glikoz ve lipit homeostazı, insülin duyarlılığı ve enflamatuvar yanıt dahil olmak üzere normal metabolik süreçlerin düzenlenmesini sağlamaktadır (Chait & den Hartigh, 2020).

Yağ dokusu artık sadece aşırı enerjinin pasif bir depolama deposu değil, aynı zamanda hayati, dinamik bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusunun bu endokrin fonksiyonu, enerji homeostazı ve iştahın yanı sıra bağışıklık ve kardiyometabolik fonksiyonlar (örn. kan basıncının düzenlenmesi) dahil olmak üzere birden fazla fizyolojik sürecin düzenlenmesinde doğrudan veya dolaylı olarak rol oynayan adipokinler tarafından düzenlenmektedir. Tanımlanan adipokinlerin sayısı son yirmi yılda hızla artmıştır ve giderek artan sayıda in vitro, in vivo ve klinik veri, bu faktörlerin obeziteyle ilişkili kardiyometabolik hastalıkların patofizyolojisinde farklı roller oynadığını göstermektedir (Jung & Choi, 2014).

Asprosin, başlangıçta, doğuştan deri altı lipodistrofi ve Marfan sendromunun klinik belirtileriyle karakterize bir durum olan neonatal progeroid sendromu olan hastalarda yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar asprosinin farklı metabolik dokular üzerinde bir dizi etki gösterdiğini göstermiştir. Asprosin, enflamasyonu ve endoplazmik retikulum stresini artırarak iskelet kasında insülin sinyalinin zayıflatılabilmekte ve insülin direncini teşvik edebilmektedir. İlginç bir şekilde, asprosin hipoksik koşullara maruz kalan kardiyomiyositlerde de koruyucu bir rol oynayabilmektedir. Dahası, klinik çalışmalar obezite, tip 2 diyabet ve diğer obeziteyle ilişkili kardiyometabolik hastalıklarda dolaşımdaki asprosin seviyelerinin yükseldiğini ve bunların klinik olarak ilgili parametrelerle önemli ilişkileri olduğunu bildirmiştir. Ortaya çıkan veriler, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), polikistik over sendromu (PCOS), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve kalp hastalığı dahil olmak üzere bir dizi kardiyometabolik hastalıkta rol oynayan çeşitli etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Açlık sırasında asprosin, karaciğerin glikoz salınımını teşvik etmesini sağlayarak kan glikoz seviyelerini yükseltir; bu, pankreas glukagonu, katekolaminler ve glukokortikoidler gibi diğer glukojenik hormonların etkilerinden farklıdır. Bu

yeni adipokinin etki spektrumunu ve fizyolojik rolünü anlamak özellikle kardiyometabolik hastalıklarda potansiyel bir terapötik hedefi ve/veya biyobelirteci olarak önemini belirlemek için önem taşımaktadır (Zhang, Yang, Zhang, Liu, & Lou, 2024).

Yeni kaudamin üyesi asprosinin keşif ve biyosentezi

Asprosin, yakın zamanda yeni keşfedilen protein hormon alt sınıfı kaudamine katılan yeni bir adipokindir. Bu alt sınıf, geleneksel protein hormonlarından ve peptitlerden farklı şekilde sentezlenmektedir. Tipik olarak, bu alt sınıfın üyeleri, büyük bir protein üreten bir C-terminali bölünme prosesiyle türetilirken, alternatif N-terminali segment, biyosentetik köken, özellikler ve işlev açısından hormon fonksiyonuyla ilişki kurmayan hormonal olmayan bir protein oluşturmaktadır. Bir kaudamin üyesi olarak asprosin, profibrillin-1 proteini adı verilen bir ana proteinin C-terminalinin proteolitik enzim furin tarafından kesilmesiyle sentezlenmektedir. Bu bölünme, yeni peptit hormonu asprosine ek olarak 320 kDa glikoprotein fibrillin-1'i üretmektedir. Profibrillin-1, kromozom 15q21.1 üzerinde bulunan fibrillin-1 geninin (FBN1) 65 ve 66. ekzonları tarafından kodlanmaktadır. Memeli asprosini yaklaşık 30 kDa ve 140 amino asit uzunluğunda bir proteindir (Shabir et al., 2021).

Asprosin ilk olarak 2016 yılında Romere ve arkadaşları tarafından Baylor Tıp Fakültesi'nde neonatal progeroid sendromu (NPS) adı verilen kalıtsal nadir bir rahatsızlığı olan bireyleri incelerken keşfedilmiştir. Bu hastalıkta, yüksek metabolik hız, iştah azalması, insülin direnci, deri altı yağın genel kaybına ve belirgin şekilde düşük vücut ağırlığına yol açmaktadır. Araştırmacılar, FBN1 geninin heterozigot mutant formunun NPS hastalarında plazma asprosin seviyelerinde ciddi bir düşüşe neden olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışma ayrıca yetişkin insülin dirençli obez farelerin açlık sırasında patolojik olarak artmış asprosin seviyelerine sahip olduğunu bildirmiştir. Ek olarak, insülin direnci olan insanlar ve yüksek yağlı diyetli fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, spesifik asprosin antikorları ile tedaviden sonra patolojik olarak yükselmiş asprosin seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını doğrulamaktadır. Asprosin nötralizasyonunun metabolik sendromlu fare modelinde gıda alımında ve vücut ağırlığında eş zamanlı bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular asprosinin oreksijenik ve glukojenik bir hormon olarak nitelendirilmesiyle sonuçlanmıştır (Mishra & Chopra, 2022).

Asprosin sekresyonu ve ekspresyonu

Beyaz yağ dokusunda FBN1 mRNA'nın daha yüksek ekspresyonu tespit edilmiş ve bu bulge FBN1'in baskın asprosin üreticisi olduğunu düşündürmüştür. Klinik öncesi bir çalışma, daha önce yağ dokusunun genetik rezeksiyonuna maruz kalmış Bsc12 _/_ eksik farelerde daha düşük plazma asprosin seviyelerini göstermiştir (yağ dokusunda $\approx$ %65 azalma). Dahası, asprosinin yağ hücrelerinin esmerleşme sürecinde düzenleyici bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Deri altı beyaz yağ dokusunda asprosin aşırı ekspresyonunun, esmerleşmeye özgü belirteçleri (UCP1) aşağı düzenlediği ve yüksek yağlı diyetli farelerde nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) yolunun inhibisyonu yoluyla lipid birikimini hızlandırdığı ortaya konmuştur (Muthu & Reinhardt, 2020).

Kalp, karaciğer, pankreas, mide, iskelet kasları, akciğerler ve beyin gibi diğer organların da bu glukojenik peptidi ürettiği görülmüştür. Son çalışmalar, tükürük, anne sütü, idrar, serum ve plazma gibi farklı vücut sıvılarında ölçülebilir miktarda asprosin olduğunu bildirmiştir. İlginç bir şekilde, asprosinin yumurtalıklarda, plasentada ve insan kıkırdığında ekspresse edildiği bulunmuştur. Total kalça protezi ameliyatı geçiren hastalarda serum asprosin seviyeleri ile kıkırdak oligomerik matris proteini (COMP) adı verilen kıkırdak degradasyonu için spesifik bir belirteç arasında güçlü bir korelasyon bildirilmiştir (Z. Zhang et al., 2023).

İnsanlarda ve farelerde asprosin, nanomolar konsantrasyonda dolaşıma salgılanmaktadır. Salgılandıktan sonra, asprosin dolaşım yoluyla taşınır ve daha sonra karaciğer tarafından alınarak burada hepatositlerin yüzeyine bağlanmakta ve kan şekeri yükselmesini desteklemektedir. Artan glikoz üretimi, negatif geri bildirim döngüsü yoluyla asprosin salgılanmasının bir inhibitörü olarak rol oynamaktadır (Romere et al., 2016).

Asprosin reseptörleri

Salgılandıktan sonra, dolaşımdaki asprosinin periferik ve merkezi düzenleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Sırasıyla koku reseptörü 4M1 (OR4M1) ve protein tirozin fosfataz reseptörü δ (Ptpd) adı verilen bir hücre yüzeyi reseptörü aracılığıyla glukojenik ve iştah uyarıcı hormon olarak etki etmektedir. OR4M1 (rodopsin ailesi üyesi), insanlarda birincil asprosin reseptörü olarak kabul edilirken, OLFR734 fare ortoloğudur.

Dolaşımdaki asprosin, hepatositlerin yüzeyindeki OLFR734 reseptörüne bağlanarak, siklik adenosin monofosfat (cAMP) ikinci haberci sistemine bağlı protein kinaz A (PKA) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla hepatik glikoz üretimini

teşvik etmektedir. OLFR734, testis, karaciğer, böbrek, koku epitel dokusu ve koku soğanında belirgin şekilde dağılmıştır (Ila Mishra et al., 2022).

Merkezi olarak, asprosin hormonu kan-beyin bariyerini geçebilir ve ardından iştahı uyarmak sinir sistemini aktive etmektedir. Hipotalamik ark çekirdeğinde (ARH), asprosin, G protein-cAMP-PKA yolu aracılığıyla agouti ile ilişkili peptit nöronları (AgRP) olarak bilinen açlık uyarıcı nöronlar üzerinde doğrudan etki etmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi, patolojik olarak yüksek asprosin seviyelerine sahip obez farelerde serum asprosinin monoklonal bir antikora nötralize edilmesi, iştah azalması ve glisemik profilin iyileşmesiyle birlikte kan asprosin seviyelerinde azalmaya neden olmuştur. Eş zamanlı olarak, asprosinin iştahı basıkılayan nöron popülasyonunun %85'ini pro-opiomelanokortin (POMC) γ -Aminobütirik asit (GABA) bağımlı şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Gerçekten de, bu inhibisyon dolaylı olarak iştahı ve yağ birikimini uyarabilmektedir (Hassanzadeh & Nasri, 2021).

Daha önce gösterildiği gibi, cAMP-PKA yolu, asprosinin oreksijenik işlevine katkıda bulunan AgRP nöronal aktivasyonunda esastır. Bu sinyal yolunun, asprosinin kardiyovasküler ilişkili etkilerinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda, paraventricüler çekirdek (PVN) olarak bilinen başka bir hipotalamik çekirdekte asprosin mRNA ve proteininin yüksek düzeyde ekspresse edildiği tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, asprosin, NADPH oksidaz aktivasyonu ve ardından reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi tarafından aracılık edilen cAMP-PKA sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla PVN'deki sempatik çıkışı indüklemektedir. Yetişkin Sprague-Dawley sıçanlarının PVN'sine asprosin proteininin mikroenjeksiyonu, doza bağlı bir şekilde artan kalp hızı, ortalama arter basıncı ve renal sempatik sinir aktivitesi seviyelerine neden olmuştur. Ancak, endojen asprosinin spesifik bir antikora nötralizasyonu, önceki asprosine bağlı eylemleri ortadan kaldırmıştır (Wang et al., 2022).

Asprosinin inflammatuar yanıt ve kardiyak hastalıklardaki rolü

Metabolik sendromun karakteristik bir özelliği olarak obezite ve diyabet, şiddetli kronik inflamasyonla yakından ilişkilidir. İn vitro çalışmalar, asprosinin pankreas β hücrelerinde ve iskelet kası hücrelerinde proinflammatuar bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Palmitat, periferik dokuda insülin direnci ve enflamasyonu tetikleyen doymuş bir yağ asididir. Fare insülinoma MIN6 hücrelerine palmitat uygulamasının, asprosinin ekspresyonunda artışa ve azalmış insülin salgılanmasına ve hücre canlılığına neden olduğu gösterilmiştir. Bu uygulama, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi inflammatuar belirteçlerin salınımı, aktive B hücrelerinin nükleer faktörü kappa-hafif

zincir (NFκB) fosforilasyonu, apoptoz ve bozulmuş insülin salgılanmasıyla sonuçlanmıştır. Dahası, asprosin, doza bağlı bir şekilde toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ekspresyonu ve JNK fosforilasyonu aktivasyonu yoluyla inflamasyonu, adacık β-hücre disfonksiyonunu ve apoptozu teşvik etmiştir (Wondmkun, 2020). Dahası, asprosin iskelet kasında protein kinaz C-δ (PKCδ) ile ilişkili endoplazmik retikulum (ER) stres/inflamasyon yollarının aktivasyonunu göstererek insülin duyarlılığının bozulmasına neden olmuştur. Öncelikle, β-hücre disfonksiyonu insülin üretimini etkilemekte ve hiperglisemiye yol açmaktadır. Asprosin, kaspaz3 ekspresyonunu artırarak ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) - rapami-sin mekanistik hedefi (mTOR) yolunu bozarak β hücresi otofajisini inhibe ederek β hücresi apoptozunu uyarmaktadır (Yuan, Li, Zhu, Yu, & Wu, 2020).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, asprosinin makrofajın inflamatuvar yanıtını hafifletme ve ateroproteksiyon etkisini başlatmadaki rolünü göstermiştir. Asprosin, P38/Elk-1 yolunun uyarılması ve ardından hücre içi kolesterol dışarı akışı yoluyla ATP bağlayıcı kaset taşıyıcıları A1 (ABCA1) ve ABCG1'i up-regüle etmektedir. Bu, lipid birikimini ve aterosklerotik lezyon ilerlemesini azaltmıştır. Ek olarak, asprosin inflamatuvar sitokinler İnterlökin 1 beta (IL-1β) ve IL-6'nın ekspresyonunu down-regüle etmiştir (Zou, Xu, Zhao, Yin, & Wang, 2022).

Bir in vivo çalışma, asprosinin kardiyak fonksiyonu (miyokard enfarktüsü) iyileştirmede mezenkimal stromal hücrelerin (MSC) işlevini ve hayatta kalmasını düzenleyebileceğini ileri sürmüştür. İskemik mikroçevrede, asprosin MSC'yi ROS oluşumuna ve apoptoza karşı korumuştur. Bu sitoprotektif etki, SOD2 protein ekspresyonunun yukarı düzenlenmesi ve ERK1/2-SOD2 yolunun aktive edilmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir. Benzer şekilde, bir klinik çalışma, daha düşük asprosin hastalarına kıyasla daha yüksek asprosin seviyelerine sahip dilate kardiyak miyopati hastalarında daha düşük olumsuz kardiyovasküler komorbidite bildirmiştir. Dahası, aynı araştırma, hipoksik koşullar altında, asprosinin, mitokondriyal solunum sürecinin iyileşmesiyle birlikte H9c2 kardiyo miyoblastları üzerinde doğrudan kardiyoprotektif etkilere neden olduğunu da ortaya koymuştur (Z. Zhang et al., 2019).

Asprosinin obezite ve obeziteyle ilişkili bozukluklardaki roü

Obezite, zamanla bozulmuş glikoz toleransına ve dolayısıyla tip 2 diyabete neden olan insülin direnci gibi çeşitli olumsuz metabolik durumlar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Plazma asprosininin obez çocuklarda ve yetişkinlerde patolojik olarak arttığı bildirilmiştir (Al-Daghri et al., 2022; Sünnetçi Silistre & Hatipoğlu, 2020). Çocukluk çağı obezitesinde plazma asprosin düzeylerinin rolüne ilişkin mevcut veriler

hala sınırlıdır. Yapılan çalışmalar, obez erkek çocuklarında obez kızlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük asprosin serum düzeylerini belgelemiş ve pediatrik obezitede asprosin etkilerinde cinsiyet farklılıklarının rol oynadığını ileri sürmüştür (Long et al., 2019; Corica et al., 2021). Tersine, Silistre ve çalışma arkadaşları, Wang ve diğerlerinin obez yetişkinler hakkındaki verileriyle uyumlu olarak, cinsiyet değişkenliği açısından önemli bir fark olmaksızın Türk obez çocuklarda önemli ölçüde daha yüksek serum asprosin düzeylerini bildirmiştir (C. Y. Wang et al., 2019; Sünnetçi Silistre & Hatipoğlu, 2020).

Asprosin konsantrasyonu ile homa indeksi (HOMA-IR) arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. İnsülin direnci olan obez çocuklarda olmayan obez gruba kıyasla dolaşımdaki asprosin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir, ancak başka bir çalışmada negatif bir korelasyon bildirilmiştir (Y. Wang et al., 2018).

Asprosin düzeyleri ile sleeve gastrektomi veya kolesistektomi gibi bariatrik cerrahinin neden olduğu kilo kaybı derecesi arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yapılan çalışmalar, altı aylık kilo kaybı cerrahi müdahalesinden sonra serum asprosin seviyelerinde önemli bir düşüş bildirilmiştir. Açlık asprosin konsantrasyonları obez bireylerde normal kilolu deneklere göre anlamlı derecede daha yüksekti ve cinsiyetler arasında önemli bir fark yoktu. Özellikle obez grubun yağ dokusunda yüksek asprosin seviyeleri ve immünoreaktivite ifade ettiği bulunmuştur (C. Y. Wang et al., 2019; Cantay, Binnetoglu, Gul, & Bingol, 2022).

Asprosin hormonu, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile yakından ilişkilidir, ancak bu hastalığın patogenezindeki rolü hala belirsizdir. NAFLD, yetişkin ve pediatrik obez kişiler arasında en yaygın kronik karaciğer komplikasyonudur. NAFLD plazma asprosin düzeyleri, NAFLD'li obez Çinli çocuklarda zayıf gruba kıyasla belirgin şekilde daha yüksek tespit edilmiştir (Liu, Kang, & Xiao, 2021).

Obezite, metabolik hastalıklar ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) olarak bilinen yaygın bir uyku bozukluğu arasında paylaşılan bir risk faktörüdür. OSA prevalansının obez hastalarda, özellikle de karın ve merkezi yağ birikimi olanlarda %50'den fazla olduğu tahmin edilmektedir. OSA tanısı konmuş 191 erkek popülasyonunu içeren bir klinik çalışmada, sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla serum asprosin konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (Ding, Wang, Tan, Song, & Zhang, 2021).

Diğer taraftan, kendi kendine aşırı kilo kaybı ve yetersiz beslenme yaşayan anoreksiya nervoza (AN) hastalarındaki plazma asprosin düzeyleri, karşılık gelen sağlıklı kontrollere kıyasla artmıştır. Bu yüksek düzeyler, uzun vadeli yetersiz

enerji alımı ve vücut yağının tükenmesiyle azalmıştır (Hu et al., 2021). Benzer şekilde, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, AN akut fazındaki plazma asprosinin artan vücut ağırlığıyla yükseldiğini ve yeme bozukluğu semptomlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bildirmiştir. Ancak aynı çalışmada, akut fazdaki ergenler ile buna karşılık gelen sağlıklı kontroller arasında plazma asprosin açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (Jowik et al., 2022; Jung & Choi, 2014).

Tip 2 diyabette asprosinin rolü

Yükselmiş asprosin seviyeleri insülin direnci ve T2DM ile ilişkilidir. Şimdiye kadar, çok sayıda klinik çalışma, pre-diyabetik vakalar ve tip 2 diyabet hastalarında artmış plazma asprosin konsantrasyonlarını bildirmiştir. 170 kişiden oluşan hastane tabanlı bir gözlemsel çalışma, yeni teşhis konmuş yetişkin T2DM hastalarında serum asprosinin normal glukoz toleranslı bireylere kıyasla önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir (Goodarzi et al., 2021).

Kesitsel bir çalışma, yeni teşhis konmuş tip 2 diyabet vakalarında plazma asprosin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bozulmuş glikoz regülasyonunu göstermiştir. Özellikle, plazma asprosin konsantrasyonları HOMA-IR ve kan şekeri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Y. Wang et al., 2018). Başka bir çalışmada da tip 2 diyabet hastalarında açlık ve tokluk olaylarında normal glikoz toleransı (NGT) olan deneklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek serum asprosin düzeyleri bildirilmiştir. Ek olarak, NGT grubunda tokluk asprosin konsantrasyonları açlık düzeylerinden daha düşük görünmektedir. Aynı çalışma ayrıca NGT grubunda 75 g oral glikoz uygulamasından sonra serum asprosin düzeyleri ile kan glikozu arasında negatif bir korelasyon olduğunu ancak tip 2 diyabet grubunda böyle bir korelasyon olmadığını göstermiştir. Bu bulgular, tip 2 diyabet hastalarında asprosinin glikoz değişimlerine karşı belirgin bir tepki gösterdiğini ve bunun tip 2 diyabet başlangıcına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (X. Zhang, Jiang, Ma, & Wu, 2020). Ayrıca, üç ay boyunca metformin veya 24 hafta boyunca dapagliflozin adı verilen 10 mg/gün sodyum-glikoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitörü ile tedavi edilen yeni teşhis konmuş tip 2 diyabet hastalarında plazma asprosin düzeylerinde azalma gözlenmiştir (Diao, Li, Xu, Xing, & Pang, 2023).

Diyabetik komplikasyonlarda asprosin düzeyleri

Yapılan çalışmalar yükselmiş asprosin seviyeleri ile genellikle nefropati, retinopati ve periferik nöropati gibi mikrovasküler diyabetik komplikasyonlar arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Beklendiği gibi, dolaşımdaki asprosin düzeyleri diyabetik komplikasyonları olan T2DM hastalarında önemli ölçüde artmıştır. Diyabetik nefropati (DN), her iki tip diyabetin de yaygın ve ciddi

bir komplikasyonudur ve diyabetli hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen son dönem böbrek yetmezliğinin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Çeşitli klinik çalışmalarda yükselmiş serum asprosin seviyeleri ile DN arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (R. Wang, Lin, Sun, & Hu, 2021).

Tip 2 diyabet hastaları genellikle aterosklerotik plaklar açısından yüksek risk altındadır. Özellikle, karotis plaklı tip 2 diyabet hastalarında karotis plaklı olmayan hastalara kıyasla asprosin seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir (C. H. Jung & Mok, 2020).

Diyabetik kişilerde görme kaybının başlıca yaygın nedenlerinden biri olan diyabetik retinopati (DRP), dolaşımdaki asprosin seviyeleriyle de ilişkili bulunmuştur. DRP hastalarının, diyabetik olmayan retinopatili bireylere veya komplikasyonsuz T2DM hastalarına kıyasla daha yüksek serum açlık asprosin değerleri sergilediği gösterilmiştir (Atlı et al., 2022). İlginç bir şekilde, araştırmacılar asprosin üretimi ile başka bir retinopatik ancak diyabetik olmayan durum olan santral seröz korioretinopati arasında bir bağlantı bulmuşlardır. Celik ve ekibi, sağlıklı deneklere kıyasla CSCR'li bireylerde asprosin serum konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığını buldular ve bu molekülün CSCR'nin patogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (Celik et al., 2022).

İn vivo bir çalışma, nöropatik ağırlı bir fare modelinde sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış asprosin seviyelerini ortaya koymuştur. Ek olarak, bu fareleri rekombinant asprosin ile tedavi etmek, asprosinin analjezik bir işlevi olduğunu düşündürmüştür (Ozcan et al., 2022).

Jinekolojik koşullarda asprosin

Gebelik sırasında, leptin, resistin ve adiponektin gibi farklı adipokinler kordon kanı ve plasentadan sentezlenir ve salgılanır ve fetüs gelişimi ve metabolizması üzerinde büyük etkileri vardır. Ek olarak, preeklampsi (PE) ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gibi maternal patolojiler, gebelik öncesi ve gebelik obezitesi ile yakından ilişkilidir (Miehle, Stepan, & Fasshauer, 2012). Yayınlanmış birkaç çalışma, gebelik ve diğer jinekolojik bozukluklar sırasında asprosinin rolünü ele almıştır. Asprosin konsantrasyonunun gebelik sırasında gelişen diyabet insidansı üzerinde olası bir etkisi olduğu gösterilmiştir.

Baykus ve çalışma arkadaşları, farklı patolojik gebelik formlarına sahip 149 kadın hastada yenidoğan göbek kordonu kanında ve anne kanında asprosin seviyelerini araştırmıştır. GDM, PE, şiddetli PE ve makrozomik fetüsleri (MF) kapsayan anormal gebeliklerde sağlıklı hamile kadınlara kıyasla yenidoğan göbek

kordonu kanında ve anne kanında asprosin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır. Ancak, intrauterin büyüme geriliği vakaları azalmış asprosin seviyeleri göstermiştir. Bu gözlemler, patolojik gebeliklerde artan asprosin konsantrasyonlarının, glikoz homeostaz dengesizliğine katkıda bulunduğu için hamile kadınlarda PE ve şiddetli PE için yatkınlık faktörü olabileceğini düşündürmektedir (Baykus et al., 2019).

Dahası, bazı çalışmalar obezitenin polikistik over sendromu (PCOS) olarak bilinen ve doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen yaygın bir üreme endokrinopatisinin birincil metabolik hasarı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. PCOS, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, GDM, endometriyal kanser ve gebelikle ilişkili komplikasyonlar gibi diğer metabolik komorbiditeler için önemli bir risk faktörüdür. Asprosinin PCOS etiyolojisindeki potansiyel etkisi hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, PCOS'lu kadınlarda kontrol deneklerine kıyasla dolaşımdaki asprosin seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir (Pérez-López et al., 2023). Buna karşılık, PCOS'lu 444 kadından (18 ila 34 yaş arası) oluşan bir kohort çalışmasında, PCOS hastaları ile karşılık gelen kontroller arasında dolaşımdaki asprosinde anlamlı olmayan bir fark bildirilmiştir (Chang, Huang, Hsu, Chin, & Soong, 2019). Yakın tarihli bir çalışma, hiperandrojenizmi veya insülin direnci olan PCOS'lu kadınlarda, hiperandrojenizmi olmayan ve insülin direnci olmayan kontrol gruplarına kıyasla biraz daha düşük asprosin seviyelerini bildirmiştir (Jiang, Liu, Yu, Yang, & Zhao, 2021).

Premenopozal kadınlarda açlık plazma asprosin düzeyleri adet döngüsünün farklı evrelerinde (erken foliküler, geç foliküler ve orta luteal) araştırılmıştır. Bulgular, oral kontraseptif (OK) kullanan kadınlarda, kullanıcı olmayanlara kıyasla açlık plazma asprosininde bir azalma olduğunu göstermiştir (Leonard, Shill, Thackray, Stensel, & Bishop, 2021).

Asprosin ve kanser patogenezi

Ortaya çıkan kanıtlar, kanserin hücressel veya doku kökeninden bağımsız olarak bozulmuş hücressel enerji metabolizmasının bir hastalığı olduğu yönündeki genel hipotezi desteklemektedir. Kanser hücreleri, hızlı glikoz alımı ve lipid metabolizması düzensizliğini içeren farklı yeniden programlanmış metabolik aktiviteler yoluyla belirgin özellikler sergilemektedir. Tipik olarak, Warburg etkisi tümör hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını destekleyen merkezi adaptasyon mekanizmasını temsil etmektedir. Bu durumda, aerobik glikoliz altında bile, laktat üretimiyle birlikte artan glikoz alımı oranı, tümör mikro çevresinin kontrolsüz çoğalmasına ve korunmasına olanak tanımaktadır (Seyfried & Shelton, 2010).

Araştırma çalışmaları, birçok adipokinin hücre göçü ve çoğalmasının ve diğer anti-apoptozis yollarının güçlendirilmesi yoluyla tümör oluşumunu ve kanser ilerlemesini destekleyebileceğini ileri sürmüştür. Ancak, kanserdeki asprosin peptid seviyeleriyle ilgili yalnızca birkaç veri mevcuttur. İlginç bir şekilde, Kerslake ve arkadaşları, normal insan yumurtalıklarında ve kötü huylu yumurtalık dokularında asprosin ve onun konjugat koku reseptörü OR4M1'in yüksek ekspresyon seviyelerini bildirerek tümör mikroçevresindeki etkisini ortaya koymuştur (Kerslake et al., 2022).

Daha önce belirtildiği gibi, asprosin hiperinsülinemiye ve insülin direncine neden olur ve bu da oksidan-antioksidan dengesini etkileyebilir ve kanser gelişimini ve metastazı teşvik eden İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) ekspresyonunu artırabilir (Du et al., 2021).

Sonuç

Asprosin, açlık sırasında çoğunlukla beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan yeni bir glikoz sensörüdür ve periferik veya merkezi olarak çok yönlü metabolik rollere sahiptir. FBN1 genindeki mutasyon, asprosin ekspresyonunun eksikliğine yol açar ve sağlıklı yağ dokusunun korunmasını azaltır. Hipotalamusta, asprosin iştah uyarımı ve sempatik akışı tetikleyen iki çekirdeği aktive etmektedir. Periferik olarak, asprosin doğrudan insülin sinyalini etkileyerek artan insülin direncine, enflamasyona ve endoplazmik retikulum stresine neden olmaktadır. Keşfedildiği tarihten bu yana asprosin, özellikle obezite ve tip 2 diyabet gibi daha yüksek prevalanslı kronik hastalıklarda klinik tanı uygulamalarına yeni bakış açıları sağlamıştır. Patolojik olarak yükselmiş asprosin seviyeleri, obez ve diyabetik vakalarda glikoz metabolizmasında erken değişiklik için potansiyel bir biyobelirteç olarak görülmektedir. Ancak, hem obez çocukların hem de obez yetişkinlerin asprosin değerleri arasında tutarsızlıklar vardır. Ayrıca, daha yüksek asprosin seviyelerinin diyabetik nefropati ve retinopati gibi diyabetik komplikasyonların gelişmesi için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Asprosin insülin direnci, obezite, kolesterol metabolizması, böbrek fonksiyonu ve enflamatuar belirteçlerle pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Tüm bu bulgular, asprosinin bir dizi metabolik ilişkili patolojide yeni bir potansiyel terapötik hedef olma kapılarını açmaktadır. Ancak, asprosinin fizyolojik ve patolojik olaylardaki çeşitli etkilerinin altında yatan kesin moleküler mekanizmaları keşfetmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Farrag et al., 2023).

Kaynakça

- Al-Daghri, N. M., Alokeel, R. M. I., Alamro, A., Ansari, M. G. A., Hussain, S. D., Amer, O. E., . . . Sabico, S. (2022). Serum asprosin levels are associated with obesity and insulin resistance in Arab adults. *Journal of King Saud University - Science*, 34(1), 101690. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101690>
- Atlı, H., Onalan, E., Yakar, B., Kaymaz, T., Duzenci, D., Karakulak, K., . . . Dayanan, R. (2022). The relationship of serum asprosin level with diabetic and non-diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 26(6), 2117-2123. doi:10.26355/eurrev_202203_28359
- Baykus, Y., Yavuzkir, S., Ustebay, S., Ugur, K., Deniz, R., & Aydin, S. (2019). Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, pre-eclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosomic fetus. *Peptides*, 120, 170132. doi:10.1016/j.peptides.2019.170132
- Cantay, H., Binnetoglu, K., Gul, H. F., & Bingol, S. A. (2022). Investigation of serum and adipose tissue levels of asprosin in patients with severe obesity undergoing sleeve gastrectomy. *Obesity (Silver Spring)*, 30(8), 1639-1646. doi:10.1002/oby.23471
- Celik, F., Coteli, E., Gul, F. C., Ozsoy, E., Kobat, S. G., Akkoc, R. F., . . . Aydin, S. (2022). Laboratory evidence on a direct correlation between acute central serous chorioretinopathy and tenascin C, metalloprotein 1, BAX, BCL2, subfatin and asprosin. *J Fr Ophtalmol*, 45(3), 314-322. doi:10.1016/j.jfo.2021.09.011
- Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*, 7, 22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022
- Chang, C. L., Huang, S. Y., Hsu, Y. C., Chin, T. H., & Soong, Y. K. (2019). The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Sci Rep*, 9(1), 6447. doi:10.1038/s41598-019-42061-9
- Corica, D., Aversa, T., Currò, M., Tropeano, A., Pepe, G., Alibrandi, A., . . . Wasniewska, M. (2021). Asprosin serum levels and glucose homeostasis in children with obesity. *Cytokine*, 142, 155477. doi:10.1016/j.cyto.2021.155477
- Diao, H., Li, X., Xu, Y., Xing, X., & Pang, S. (2023). Asprosin, a novel glucogenic adipokine implicated in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 37(11), 108614. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jdia-comp.2023.108614>
- Ding, J., Wang, S., Tan, W., Song, X., & Zhang, L. (2021). Association of serum asprosin concentrations with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 25(4), 1893-1896. doi:10.1007/s11325-021-02298-z
- Du, C., Wang, C., Guan, X., Li, J., Du, X., Xu, Z., . . . Zheng, Z. (2021). Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Support Care Cancer*, 29(3), 1369-1375. doi:10.1007/s00520-020-05621-8

- Farrag, M., Ait Eldjoudi, D., González-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Ruiz-Fernández, C., Capuozzo, M., . . . Gualillo, O. (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*, 13. doi:10.3389/fendo.2022.1101091
- Goodarzi, G., Setayesh, L., Fadaei, R., Khamseh, M. E., Aliakbari, F., Hosseini, J., & Moradi, N. (2021). Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep*, 48(7), 5443-5450. doi:10.1007/s11033-021-06551-2
- Hassanzadeh, S., & Nasri, P. (2021). Asprosin; effects and associations. *Journal of Preventive Epidemiology*, 7, e14-e14. doi:10.34172/jpe.2022.14
- Hu, Y., Xu, Y., Zheng, Y., Kang, Q., Lou, Z., Liu, Q., . . . Chen, J. (2021). Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naïve anorexia nervosa. *Eat Weight Disord*, 26(1), 313-321. doi:10.1007/s40519-020-00845-3
- Jiang, Y., Liu, Y., Yu, Z., Yang, P., & Zhao, S. (2021). Serum asprosin level in different subtypes of polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 67(4), 590-596. doi:10.1590/1806-9282.20201147
- Jowik, K., Dmitrzak-Węglarz, M., Pytlińska, N., Jasińska-Mikołajczyk, A., Słopeń, A., & Tyszkiewicz-Nwafor, M. (2022). Apelin-13 and Asprosin in Adolescents with Anorexia Nervosa and Their Association with Psychometric and Metabolic Variables. *Nutrients*, 14(19). doi:10.3390/nu14194022
- Jung, C. H., & Mok, J. O. (2020). Recent Updates on Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab* (Seoul), 35(2), 260-271. doi:10.3803/EnM.2020.35.2.260
- Jung, U. J., & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*, 15(4), 6184-6223. doi:10.3390/ijms15046184
- Kerslake, R., Sisu, C., Panfilov, S., Hall, M., Khan, N., Jeyaneethi, J., . . . Karteris, E. (2022). Differential Regulation of Genes by the Glucogenic Hormone Asprosin in Ovarian Cancer. *J Clin Med*, 11(19). doi:10.3390/jcm11195942
- Leonard, A. N., Shill, A. L., Thackray, A. E., Stensel, D. J., & Bishop, N. C. (2021). Fasted plasma asprosin concentrations are associated with menstrual cycle phase, oral contraceptive use and training status in healthy women. *European Journal of Applied Physiology*, 121(3), 793-801. doi:10.1007/s00421-020-04570-8
- Liu, L. J., Kang, Y. R., & Xiao, Y. F. (2021). Increased asprosin is associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *World J Pediatr*, 17(4), 394-399. doi:10.1007/s12519-021-00444-x

- Long, W., Xie, X., Du, C., Zhao, Y., Zhang, C., Zhan, D., . . . Luo, X. (2019). Decreased Circulating Levels of Asprosin in Obese Children. *Horm Res Paediatr*, 91(4), 271-277. doi:10.1159/000500523
- Miehle, K., Stepan, H., & Fasshauer, M. (2012). Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(1), 2-11. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x
- Mishra, I., & Chopra, A. R. (2022). Overexpression and ELISA-based detection of asprosin in cultured cells and mice. *STAR Protoc*, 3(4), 101762. doi:10.1016/j.xpro.2022.101762
- Mishra, I., Xie, W. R., Bournat, J. C., He, Y., Wang, C., Silva, E. S., . . . Chopra, A. R. (2022). Protein tyrosine phosphatase receptor δ serves as the orexigenic asprosin receptor. *Cell Metabolism*, 34(4), 549-563.e548. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.012
- Muthu, M. L., & Reinhardt, D. P. (2020). Fibrillin-1 and fibrillin-1-derived asprosin in adipose tissue function and metabolic disorders. *J Cell Commun Signal*, 14(2), 159-173. doi:10.1007/s12079-020-00566-3
- Ozcan, S., Kelestemur, M. M., Hekim, M. G., Bulmus, O., Bulut, F., Bilgin, B., . . . Ozcan, M. (2022). Asprosin, a novel therapeutic candidate for painful neuropathy: an experimental study in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 395(3), 325-335. doi:10.1007/s00210-021-02197-w
- Pérez-López, F. R., López-Baena, M. T., Pérez-Roncero, G. R., Chedraui, P., Varikasuvu, S. R., & García-Alfaro, P. (2023). Asprosin levels in women with and without the polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 39(1), 2152790. doi:10.1080/09513590.2022.2152790
- Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., . . . Chopra, Atul R. (2016). Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*, 165(3), 566-579. doi:10.1016/j.cell.2016.02.063
- Seyfried, T. N., & Shelton, L. M. (2010). Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab (Lond)*, 7, 7. doi:10.1186/1743-7075-7-7
- Shabir, K., Brown, J. E., Afzal, I., Gharanei, S., Weickert, M. O., Barber, T. M., . . . Randeva, H. S. (2021). Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine Growth Factor Rev*, 60, 120-132. doi:10.1016/j.cytogfr.2021.05.002
- Sünnetçi Silistre, E., & Hatipoğlu, H. U. (2020). Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatr Int*, 62(4), 467-476. doi:10.1111/ped.14176
- Wang, C. Y., Lin, T. A., Liu, K. H., Liao, C. H., Liu, Y. Y., Wu, V. C., . . . Yeh, T. S. (2019). Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes (Lond)*, 43(5), 1019-1025. doi:10.1038/s41366-018-0248-1

- Wang, R., Lin, P., Sun, H., & Hu, W. (2021). Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*, 13(1), 51. doi:10.1186/s13098-021-00668-x
- Wang, X.-l., Wang, J.-X., Chen, J.-L., Hao, W., Xu, W., Xu, Z., . . . Li, X. (2022). Asprosin in the Paraventricular Nucleus Induces Sympathetic Activation and Pressor Responses via cAMP-Dependent ROS Production. *International Journal of Molecular Sciences*, 23.
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., . . . Zheng, H. (2018). Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1-7. doi:10.1155/2018/9471583
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., . . . Zheng, H. (2018). Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm*, 2018, 9471583. doi:10.1155/2018/9471583
- Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 13, 3611-3616. doi:10.2147/dmso.S275898
- Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B., & Wu, J. (2020). Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11. doi:10.3389/fendo.2020.00064
- Zhang, X., Jiang, H., Ma, X., & Wu, H. (2020). Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 11(2), 349-355. doi:10.1111/jdi.13148
- Zhang, Y., Yang, P., Zhang, X., Liu, S., & Lou, K. (2024). Asprosin: its function as a novel endocrine factor in metabolic-related diseases. *Journal of Endocrinological Investigation*, 47(8), 1839-1850. doi:10.1007/s40618-024-02360-z
- Zhang, Z., Tan, Y., Zhu, L., Zhang, B., Feng, P., Gao, E., . . . Sun, Y. (2019). Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci*, 231, 116554. doi:10.1016/j.lfs.2019.116554
- Zhang, Z., Zhu, L., Wang, Z., Hua, N., Hu, S., & Chen, Y. (2023). Can the new adipokine asprosin be a metabolic troublemaker for cardiovascular diseases? A state-of-the-art review. *Progress in Lipid Research*, 91, 101240. doi:https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101240
- Zou, J., Xu, C., Zhao, Z. W., Yin, S. H., & Wang, G. (2022). Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway. *J Transl Med*, 20(1), 337. doi:10.1186/s12967-022-03542-0



BÖLÜM 26

Turunçgiller ve Fonksiyonel Özellikleri

Zübeyde Polat¹ & Halil Yalçın²

¹ Arş. Gör., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 15030 Burdur, TÜRKİYE, ORCID:0000-0001-6662-172

² Doç.Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 15030 Burdur, TÜRKİYE, ORCID:0000-0003-2162-2418

1.GİRİŞ

Citrus (*Rutaceae*) cinsi, en çok ticareti yapılan ve en popüler ürünlerden biridir. Yetiştirilmesine ilişkin en eski kayıtlar MÖ 2100 yılına kadar uzanmaktadır (Dosoky ve Setzer, 2018). Narenciye, *Rutaceae* ailesinin en büyük cinsidir. *Citrus limon* (limon), *C. medica* (citron), *C. aurantium* (ekşi portakal), *C. paradisi* (greyfurt), *C. reticulata* (mandalina), *C. bergamia* (Bergamot), *C. junos* (yuzu) gibi önemli türleri içerir (Zayed ve ark., 2021). Narenciye, sayısız faydaları için tüm dünyada yaygın olarak yetiştirilmektedir. Özellikle flavonoidler, limonoidler, uçucu yağlar (UY) ve vitaminler içermesiyle yüksek bir besin değerine sahiptir (Bora ve ark., 2020). Narenciyenin bu fonksiyonel bileşenleri, sağlığı geliştirici etkileri sayesinde özel bir ilgi görmektedir (Karn ve ark., 2021).

Narenciye meyveleri çoğunlukla tüketim için kullanılsa da, uçucu yağları ile de büyük bir öneme sahiptir (Bourgou ve ark., 2012). Narenciye UY genel olarak güvenli (GRAS) olarak kabul edildiği için çeşitli yiyecek ve içecek ürünlerinde doğal katkı maddeleri olarak yaygın bir kullanım alanına sahiptir (Dosoky ve Setzer, 2018). Ayrıca narenciye UY antimikrobiyal ve antioksidan etkileri de dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahip oldukları için doğal koruyucular olarak da kullanılmaktadır (Mitropoulou ve ark., 2017).

Narenciye UY, posası ve çiçekleri kullanılarak elde edilmesinin yanı sıra, temel olarak meyvelerin kabuklarından elde edilmektedir (González-Mas ve ark., 2019). Bu esansiyel yağlar, soğuk presleme, buharla damıtma gibi birçok yöntemle ekstrakte edilebilmektedir (Karn ve ark., 2021). Narenciye UY kozmetik, tekstil ve farmasötik uygulamalardan gıda formülasyonlarına kadar geniş bir uygulama yelpazesi vardır. Hoş tat ve kokularının yanında sağlığa yararlı birçok özelliği sebebiyle narenciye UY, gıda güvenliği, paketlenme ve muhafaza uygulamaları gibi birçok konuda araştırılmaya başlanmıştır (Bora ve ark., 2020).

2. TURUNÇGİLLER

2.1. Turunçgillerin Tarihi

Narenciye türleri, Kuzey Hindistan, Güney Çin ve Güneydoğu Asya'nın Himalaya eteklerinde yetişen doğal Asya bitkileridir ve buradan dünya çapında 140'tan fazla ülkeye yayılmıştır (Zayed ve ark., 2021). Turunçgillerin akrabası olan bazı cinslerin anavatanı ise Zaire ve Gabon'dur. Diğer bitki gruplarına göre genç bir grup olan turunçgillerin yaklaşık 20 milyon yıllık bir geçmişi vardır ve evrimi hala devam etmektedir. Dünya çapında yıllık 124,3 milyon tondan fazla üretimi ile narenciye bitkileri, en fazla yetiştirilen ürünleri temsil etmektedir.

Dünyada en büyük üretici ülke Brezilya olup onu sırasıyla ABD, Çin, Meksika, İspanya ve Hindistan izlemektedir (Mahato ve ark., 2020).

Narenciye ile ilgili bilinen en eski kaynak Sanskritçe literatürde yer almaktadır. MÖ 800 yıllarında yazılan Beyaz Yahirveda adlı Brahman kutsal kitabında ağaç kavunu ve limona verilen ad jambhila'dır. Çin' de yer alan kaynaklara göre eski vahşi kabilelerin haraç olarak mandalina ve yuzu meyvelerini kullandıkları söylenmektedir. MÖ 3. yüzyılda yazılan Chii Lu adlı kitapta tatlı-ekşi portakal ve mandalina grubunun 27 çeşidini adlandırmış ve tanımlamıştır (Mabberley, 2004; Scora, 1975). Bunun yanında ağaç kavunu (*Citrus medica L.*) meyvesi Hindistan'da kutsallaştırılmıştır. Yahudi toplulukları aracılığıyla, meyvenin tüm Akdeniz bölgesinde ticareti yapılmıştır. Kutsallığı, hoş kokusu, güzel görünümü ve uzun süreli seyahatlere uygun nispeten çabuk bozulmaması sayesinde ağaç kavunu Batı'ya ulaşan ve Avrupalıların dikkatini çeken ilk narenciye meyvesi olmuştur. Yüzyıllar arayla ekşi portakal, limon ve tatlı portakal da Avrupa'ya ulaşmıştır (Scora, 1975).

Batı'da narenciye kültürünün bir sonraki ilerlemesi ve yayılması, İslam ve Arap İmparatorluğu'nun yükselişiyle gelmiştir. MS 1150'de Araplar ağaç kavunu, ekşi portakal, limon ve pummeloyu Kuzey Afrika ve İspanya'ya getirmişlerdir. 16. yüzyıla gelindiğinde, tatlı portakallar Avrupa'da iyice yerleşmiş ve ticari önem kazanmıştır. Anavatanı Çin olan mandalina, Avrupa'ya 1805'te getirilmiştir. İlk olarak İngiltere'ye oradan Malta, Sicilya ve İtalya'ya geçerek tüm Avrupa'ya yayılmıştır (Scora, 1975; Wu ve ark., 2018).

2.2. Turunçgillerin Taksonomisi ve Genomiği

Narenciye taksonomisi karmaşıktır (Moore, 2001). Yetiştirilen turunçgiller, doğada bulunan çeşitli turunçgil türlerinden elde edilmektedir. Bazıları yalnızca orijinal vahşi türlerdir, diğerleri ise iki veya daha fazla ata arasındaki melezlerden gelmektedir. Turunçgil bitkileri, tamamen farklı morfolojilere sahip türler arasında kolayca melezlenebilirken, benzer görünümlü turunçgillerin soyları oldukça farklı olabilmektedir (Velasco ve Licciardello, 2014; Wu ve ark., 2014).

Citrus cinsi, *Rutaceae* familyasının angiosperm alt familyası *Aurantioideae*'ye aittir ve Batı Pakistan'dan Çin'e ve güneyden Doğu Hindistan Takım Adaları'na kadar muson bölgesinde yaygın olarak dağılmıştır (Wu ve ark., 2018). Narenciye alt cinsinin çeşitli özellikleri, morfoloji ve coğrafya temelinde taksonomik sınıflandırmayı özellikle zorlaştırmıştır. Bunun sebebi narenciye türlerinin, en az MÖ 2100 yılına kadar uzanan eski bir ürün olmasıdır (Webber, 1967). Bu yüzden, doğal veya insan destekli hibridizasyon ile geniş dağılım göstermesi ve kalan ya-

bani narenciye türlerinin azlığı nedeniyle menşe ve çeşitlilik merkezlerini belirlemek zor olmuştur (Scora, 1988). *Citrus* cinsi, meyveleri, çiçekleri, yaprakları ve dalları bakımından farklılık gösteren birçok tür içerir. *Citrus* cinsinin taksonomisi, esas olarak türler ve cinsler arasındaki uyumluluk ve maternal genotipleri sabitleyen ve çoğaltan poliembrion nedeniyle karmaşık ve tartışmalıdır (Addi ve ark., 2021).

Japonya'da Tyôzaburô Tanaka (1954, 1961, 1977) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Walter T. Swingle (Swingle ve Reece, 1967; Swingle, 1943) tarafından iki önemli ama çok farklı taksonomik sistem kurulmuştur (Ollitrault ve ark., 2020). Hem Tanaka hem de Swingle sistemleri, narenciye bilim topluluğu tarafından hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Tanaka sistemi, ilk yayınında 35 mandalina türü dahil olmak üzere 157 narenciye türünü tanımlamıştır (Tanaka, 1954). 1977 versiyonunda ise bu tür sayısını 162'ye çıkarmıştır (Tanaka, 1977). Yetiştirilen narenciye türleri arasında karışım hakkındaki mevcut bilgilerle, Tanaka sınıflandırmasının, esasen farklı ağ oluşturma olaylarından kaynaklanan (fakültatif apomiksis nedeniyle) klonal orijinli çeşitli gruplara karşılık gelen çok fazla türe sahip olduğu açıktır. Swingle (1943), taksonomisi ise biyokimyasal belirteçlerin (glikozitler) kullanımını öneren ilk narenciye taksonomisti olmuştur. Swingle sınıflandırması (Swingle, 1943) ve Swingle ve Reece'in (1967) gözden geçirilmiş versiyonu, tarih, morfolojik ve biyokimyasal karakterlere dayalı olarak, ayrıca vejetatif üremeyi ve özellikle birkaç narenciye taksonunda bulunan fakültatif apomiksiyi hesaba katmıştır. Swingle-Reece ile Lawrence (1951) tarafından tartışıldığı gibi agamik komplekslerdeki tür kavramı sorununu fark etmişlerdir (Ollitrault ve ark., 2020). Swingle iki alt cins ve bölüm tanımlamıştır: (i) Papeda alt cinsinde iki tür (*C. latipes* ve *C. ichangensis*) ve Papedocitrus bölümünde dört tür (*C. hystrix*, *C. macroptera*, *C. micrantha* ve *C. ünlüler*). Güçlü yönlerine rağmen, Swingle sistemi, *C. sinensis*, *C. aurantium*, *C. paradisis*, *C. limon* ve *C. aurantiifolia* gibi çok önemli bahçecilik gruplarının melez doğasını tanınamamaktadır.

Daha yakın zamanlarda, Mabberley (1997, 1998, 2004), yeni filogenetik bilgiyi *Citrus* sınıflandırmasına entegre etmeye çalışan ilk taksonomist olmuştur. Mabberley (1997), *Citrus*'un ticari meyveleri için üç ana tür ve dört melez tür önermiştir: *C. medica*, *C. Reticulata*, *C. Maxima* ve tatlı portakallar, ekşi portakallar, greyturtlar, tangelos ve tangorlar. Bununla birlikte, son filogenomik çalışmalar, belirtilen tüm çeşitlerin saf *C. reticulata* olmadığını, ancak *C. maxima* tarafından oluşturulduğunu ortaya koymuştur (Wu ve ark., 2014, 2018; Oueslati ve ark., 2017), Yapılan son çalışmalar doğrultusunda, yenilebilir narenciye sınıflan-

dırması için Mabberley (1997) tarafından önerilen kavramsal çerçeve, artık sağlam filogenomik verilerin uygulanabileceği iyi bir temeli temsil ettiği görülmektedir (Ollitrault ve ark., 2020).

Yakın geçmişte, narenciye genomunun ilk tam referans dizilerinin bulunmasıyla, filogenomik çağı başlamıştır (Wu ve ark., 2014; Xu ve ark., 2013). Tüm genom dizilimi (WGS-Whole Genome Sequencing) ve sıralamaya göre genotiplendirme (GBS-Genotyping By Sequencing) verileri çok sayıda tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP-Single-Nucleotide Polymorphisms) bulmayı sağlayarak tüm genomu kapsayan farklı atalara ait taksonların diskriminant polimorfizmlerinin tanımlanmasına izin vermiştir (Wu ve ark., 2014, 2018; Curk ve ark., 2015; Oueslati ve ark., 2017). Rekabetçi alel amplifikasyonu kullanılarak ölçeklenebilir deneyler için verimli SNP genotiplendirme yöntemleri geliştirilmiştir (KASPar® teknolojisi (Curk ve ark., 2015; Garcia-Lor ve ark., 2013; Cuenca ve ark., 2013)). Son zamanlardaki filogenetik ve filogenomik çalışmalar, Nicolosi ve ark. (2000) yaptığı çalışmada, öne sürülen türler arası melez kökenli hipotezlerin çoğunu doğrulamıştır.

2.3. Turunçgillerin Beslenmemizdeki Yeri ve Önemi

Narenciye suları, polifenoller gibi fitokimyasallar ve diğer çeşitli organik bileşenlerle birlikte su, vitaminler ve mineraller, şekerler ve asitlerin doğal dengesini ve kombinasyonunu sağlamaktadır. Örneğin 250 ml bir portakal suyu 122 kalori içerirken, aynı porsiyon greylif suyu ise 94 kalori içermektedir. Bu kalorilerin tamamı, büyük çoğunlukla karbonhidratlar ve şekerler tarafından sağlanmaktadır ve 250 ml'lik porsiyon başına sırasıyla 29 ve 22 g toplam karbonhidrat içermektedir (Cassidy ve ark., 2012; Rampersaud ve Valim, 2015). Narenciye sularındaki birincil şekerler sakaroz, fruktoz ve glikozdur ve genellikle 2:1:1 oranında bulunmaktadır. Bu nedenle, sükrözün tamamı kurucu monosakkaritlere hidrolize edilirse, absorpsiyon için mevcut şekerlerin %50'si serbest glikoz ve %50'si serbest fruktoz olacaktır. Narenciye suları az miktarda protein sağlamakla beraber (1-3 g/250ml) doymuş yağ, kolesterol ve sodyum içermemektedir (Murphy ve ark., 2012; Rampersaud ve Valimb, 2015).

250 ml'lik bir portakal suyu, C vitamini için Günlük Değerin (DV) (ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) gıda etiketlemesi için rehberlik değeri) %100 veya daha fazlasını sağlamaktadır. Aynı zamanda iyi bir folat ve potasyum kaynağıdır ve bu besinler için günlük ihtiyacın %10 ila %20'sini içermektedir. Portakal suyu ayrıca DV'nin yaklaşık %10'unu kadar B6 vitamini, tiamin, niasin, riboflavin ve A vitamini (öncelikle beta-kriptoksantin olarak) içermektedir (Chun ve ark., 2007; Rampersaud ve Valim, 2015).

250 ml'lik bir greyluft suyu da mükemmel bir C vitamini ve iyi bir potasyum kaynağıdır. Aynı zamanda yaklaşık %10'unu kadar miktarlarda folat, tiamin, magnezyum, B6 vitamini, demir, niasin ve kalsiyum (zenginleştirilmiş meyve suyu) sağlamaktadır. 250 ml'lik pembe veya kırmızı greyluft suyu, öncelikle beta-karoten içeriği nedeniyle mükemmel bir A vitamini kaynağıdır. Narenciye ve suları, insan diyetlerinde toplam flavonoidlerin veya spesifik flavanonların birincil katkıları olarak tanımlanmıştır (Cassidy ve ark., 2012; Chun ve ark., 2007). 250 ml' lik portakal suyu, yaklaşık 150 mg hesperidin içerir ve benzer miktarda greyluft suyu da, yaklaşık 300 mg naringin içerir. Narenciye ve suları, diyetle önemli miktarlarda hesperidin ve naringin sağlayan tek meyve suları ve yaygın olarak tüketilen tek gıdadır (Rampersaud ve Valim, 2015).

FDA tanımına göre, %100 narenciye suyu olarak etiketlenen hiçbir şey, meyve suyu yüzdesi beyanına bir tatlandırıcı veya başka bir bileşenin eklendiğini belirten bir ifade eşlik etmedikçe, ilave (dışsal) şekerler içeremez (FDA, 2011). Yüzde yüz meyve suları, Tıp Enstitüsü ve ABD Tarım Bakanlığı tarafından tanımlandığı şekilde mevcut “şekerle tatlandırılmış içecekler” tanımlarına dahil edilmemiştir, çünkü bunlar sadece tüm meyvede bulunan içsel şekerleri içerir ve dışarıdan şeker ilavesi yapılmaz (IOM, 2012; USDA, 2010).

Narenciye suları, özellikle C vitamini olmak üzere, önemli miktarlarda belirli besin maddeleri sağlamaktadır. C vitamini, 2010 Amerikalılar için Beslenme Rehberinde (DGA) eksik bir besin olarak tanımlanmıştır (USDA, 2010). Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırması (NHANES) 2003-2004'te 6 yaş ve üzeri bireyler için C vitamini eksikliğinin %7,1'ini oluştururken, yetişkinlerin %22'sinde orta düzeyde eksiklik riskini gösteren kan seviyeleri tespit edilmiştir.

Genel olarak, erkeklerin %38'i ve kadınların %46'sı, Tahmini Ortalama Gereksinimin altına düşen diyet C vitamini alımına sahip olduğu ortaya konulmuştur. NHANES'ten alınan ulusal temsili verilere ve Bireyler Tarafından Gıda Alımlarına İlişkin Devamlı Araştırmaya göre, narenciye suları ABD'li yetişkinlerin diyetinde C vitamininin önde gelen kaynağını oluşturmaktadır (Chun ve ark., 2010; Cotton ve ark., 2004). NHANES 2003-2006'nın bir analizi, iki günlük diyet hatırlama verilerinden herhangi birinde herhangi bir miktarda portakal suyu tüketen tüm çocuk ve ergenlerin, C vitamini için Tahmini Ortalama Gereksinim'i karşılarken, tüketmeyenlerin sadece %29'unun Tahmini Ortalama'yı karşıladığını bildirmiştir.

2-18 yaş arası portakal suyu tüketen çocuklar ve ergenlerde, tüketmeyenlere kıyasla protein, diyet lifi, C vitamini, folat, potasyum, magnezyum ve B6 vitamini

alımının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (O'Neil ve ark., 2011). Amerikalılar için Diyet Yönergeleri (Dietary Guidelines for Americans-DGA)'de kalsiyum, D vitamini, potasyum ve diyet lifini halk sağlığını ilgilendiren besinler olarak ve folat, magnezyum ve A, C ve K vitaminlerini ABD'de yetersiz tüketilen besinler olarak tanımlamaktadır (USDA, 2010). Bu sebeple narenciye sularını tüketiminin bu önemli eksik besinlerden birkaçının iyileştirmeye yardımcı olabileceğini düşünülmektedir.

Portakal suyu tüketen çocuklarda ve bazı durumlarda yetişkinlerde, tüketmeyenlere kıyasla günlük toplam enerji, toplam şeker, toplam yağ ve doymuş yağ alımının önemli ölçüde daha yüksek olma eğiliminde olduğu ortaya konmuştur (O'Neil ve ark., 2011; Wang ve ark., 2012). Narenciye suları ayrıca uygun bir maliyetle yüksek besin yoğunluğuna sahip gıdalar olarak tanımlanmıştır (Drewnowski, 2010).

2.4. Turunçgillerin Sağlık Üzerine Etkileri

Narenciye meyveleri, çok sayıda yararlı ve fazla miktarda temel biyoaktif bileşikleri, (fenoller, flavonoidler, limonoidler, uçucu yağlar ve vitaminler, özellikle C vitamini ve karotenoidler) ile çok iyi bir besin değerine sahiptir. Bu tür bileşenler, bu meyveye özel bir tat ve aroma vererek daha dengeli ve lezzetli bir diyet oluşturmaktadır (Bora ve ark., 2020). Her şeyden önce, Narenciye birçok hastalığın tedavisi ve önlenmesi için fayda sağlamaktadır. Birçok çalışma, Narenciye ve bileşenlerinin antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar, böcek öldürücü özellikleri gibi çeşitli faydalı etkisinin olduğunu göstermiştir. Turunçgiller, insan sağlığına faydalı antioksidan özelliklere sahip olduğu kabul edilen askorbik asit, flavanonlar, fenolikler ve pektin gibi birçok önemli ikincil metabolit içermektedir (Bora ve ark., 2020). Narenciyenin ayrıca anksiyeteye karşı anksiyolitik ve Alzheimer'a karşı antikolinesteraz gibi zihinsel hastalıkları geliştirme şansını azaltmada da faydalı olduğunu ortaya konmuştur (Ayaz ve ark., 2017).

Narenciyenin fonksiyonel bileşenleri, kardiyovasküler, kanser ve inflammatuar hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Surampudi ve ark., 2016). Özellikle narenciye özleri, tohumları ve özellikle kabukları, Çin, Kore ve Japonya'da kas ağrılarını ve enfeksiyonlarını tedavi etmek, kan basıncını kontrol etmek ve sindirimi ve iltihabı iyileştirmek için geleneksel ilaçlar olarak kullanılan narenciye flavonoidlerinin başlıca kaynaklarıdır (Karn ve ark., 2021).

Narenciyenin farklı bitki kısımları (yapraklar, çiçekler, meyveler ve kabuklar) zengin esansiyel yağ kaynakları oluşturmaktadır. Bunun yanında B9 vitamini, C vitamini, potasyum, flavonoidler, kumarinler, pektin ve diyet lifleri gibi diğer

faydalı besinleri de içermektedir (Othman ve ark., 2016). Narenciye uçucu yağları, farmasötik, sıhhi, kozmetik, tarım ve gıda endüstrilerinde önemli uygulamaları olan antioksidan, antidiyabetik, böcek öldürücü, mantar önleyici ve antibakteriyel özellikler göstermektedir (Bora ve ark., 2020). Narenciye uçucu yağları kozmetik, tekstil ve farmasötik uygulamalardan gıda formülasyonlarına kadar geniş bir uygulama yelpazesi vardır. Ayrıca bu yağlar zengin, hoş ve ferahlatıcı aromaları nedeniyle oda spreyi ve dezenfektan olarak da kullanılmaktadır (Dosoky ve Setzer, 2018).

2.5. Turunçgillerin Fonksiyonel Bileşenleri

2.5.1. Flavonoidler

Narenciye meyveleri, özellikle kabukları flavonoidler açısından oldukça zengindir. Narenciye kabuklarında ortalama flavonoid içeriğinin %0.7-2.0 (D.W., kuru ağırlık) olduğu bildirilmiştir (M'hiri ve ark. 2017). Turunçgillerde 250'den fazla flavonoid tanımlanmıştır ve tekniklerdeki ilerlemeyle sürekli olarak keşfedilmektedir (Wang ve ark. 2019). İçeriği ve bileşimi narenciye türleri arasında büyük farklılıklar göstersede, flavanonlar ve polimetoksilflavonların demetillenmiş metabolitleri (Demethylated Metabolites of Polymethoxyflavones -PMF) narenciyedeki en önemli flavonoidleri oluşturmaktadır (Karn ve ark., 2021). Turunçgillerde en bol bulunan flavonoidler olan flavanonlar, temel iskelet üzerinde çoklu hidroksil grupları olan bir 2,3-dihidroflavon iskeletini içermektedir. Genellikle turunçgillerde glikozitler olarak bulunmaktadır. Hesperetin ve naringenin ile karşılık gelen 7-O-glukozitler (hesperidin ve naringin) ana narenciye flavanonlarıdır (narenciye kabuklarında 0,02–80,9 mg/g D.W.) (M'hiri ve ark., 2017).

Temel benzen-piron iskeletlerinde iki veya daha fazla metoksil grubuna sahip özel flavonlar olan PMF'ler, neredeyse yalnızca turunçgillerde, özellikle kabuklarda (0.08–14.5 mg/g DW) bulunur (Li ve ark., 2014; M'hiri ve ark., 2017). Tamamen metoksillenmiş PMF'lere ek olarak, hidroksillenmiş PMF'ler, yaşlı narenciye kabuklarında ve uzun süreli depolama meyvelerinde bulunur. Narenciye türlerinden seksenin üzerinde PMF tanımlanmıştır, bunların arasında en bol bulunanlar nobiletin ve tangeretindir (Li ve ark. 2009). Anti-kanser, anti-inflamasyon, antioksidan, metabolik hastalıkların düzenlenmesini (anti-diyabet, anti-obezite, anti-ateroskleroz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi) içeren in vitro, in vivo ve epidemiyolojik çalışmalarda PMF'lerin kemopreventif etkileri gözden geçirilmiştir (Gao ve ark. 2018; Li ve ark. 2009).

Flavonoidler, turunçgillerde ve özellikle kabuklarında bulunan en önemli fonksiyonel bileşenlerdir (Zhao ve ark. 2020). Narenciyenin sağlığı geliştirici et-

kilerinin esas olarak flavonoidlerin türlerine ve içeriğine bağlı olduğu doğrulanmıştır (Karn ve ark., 2021). Flavonoidler, hem in vitro hem de in vivo modellerde antioksidan, antiinflamatuvar, antitümör, anti-ateroskleroz, hipotansiyon, hipolipidemik ve hipoglisemik etkiler dahil olmak üzere çeşitli biyoaktiviteler sergilemiştir (Wu ve ark., 2017). Çok sayıda çalışma, narenciye flavonoidlerinin bağırsakta ve karaciğerde biyolojik aktiviteleri değişen farklı metabolitlere karmaşık ve kapsamlı biyotransformasyona uğradığını bildirmiştir (Karn ve ark., 2021). Özellikle, bağırsak mikrobiyotası, turuncgil flavonoidlerinin biyodönüşümünde ve sağlığı geliştirici işlev performansında önemli bir rol oynar (Panche ve ark., 2016). Narenciye flavonoidlerinin in vivo biyotransformasyonunun araştırılması bu nedenle çok önemlidir.

2.5.2. Karotenoidler

Narenciye karotenoidleri, karoten (hidrokarbonatlı karotenoidler) ve bir veya daha fazla oksijen içeren ksantofil olarak sınıflandırılan bir C40 izoprenoid sınıfıdır (Karn ve ark., 2021). Narenciye türlerinde, hem karoten (a-karoten, b-karoten ve likopen) hem de ksantofil (b-kriptoksantin, lutein, zeaksantin ve violaksantin) dahil olmak üzere yaklaşık 115 karotenoid tanımlanmıştır. Narenciye meyvelerinde sarı, turuncu ve kırmızı rengi veren bileşendir (Ikoma ve ark., 2016).

Turuncgillerin mutasyonu sırasında, meyve kabuklarında karotenoid birikimi b,e-karotenoidden (a-karoten ve lutein) b,b-karotenoid (b-karoten, b-kriptoksantin, zeaksantin ve violaksantin) dönüşür. Karotenoidler en çok meyve kabuklarında ve posalarda sırasıyla %0.0025 %0.03 ve %0.001- %0.004 (F.W.) oranlarında tespit edilmiştir (Akyıldız ve Ağçam, 2014). Narenciye bitkilerindeki fizyolojik etkilere ek olarak, karotenoidler, antioksidan aktivite (Racchi, 2013), kanser kemoprevansiyonu (Tanaka ve ark., 2012), kemik metabolizmasının düzenlenmesi ve osteoporoz (Sugiura ve ark., 2012) ve karaciğer fonksiyon bozukluğu (Sugiura ve ark. 2005) ve metabolik sendrom (Sugiura ve ark., 2008) riskini azaltmaktadır.

2.5.3. Limonoidler

Yüksek oranda oksijenli triterpenoid türevlerinin bir ailesi olan, esas olarak trisiklik veya tetrasiklik olan narenciye limonoidleri, birçok narenciye türünde yaygın olarak bulunur (Fan ve ark., 2019). Aglikonlar ve glukozit türevleri (esas olarak b-D-glukozitler) dahil olmak üzere turuncgillerde 50'den fazla limonoid bileşen tanımlanmıştır. Limonin ve nomilin ile temsil edilen birincisi acı tattan sorumludur ve çoğunlukla tohumlarda ve kabuklarda bulunurken, hoş bir tada sahip olan ikincisi meyvelerin olgunlaşması sırasında üretilir (Karn ve ark.,

2021). Narenciye ve meyve suyundaki limonoid glikozitlerin içeriği, meyve suyunda %56 limonin glikozit ve narenciye yan ürünlerinde %0.2'den fazla (FW, taze ağırlık) ile ortalama olarak %0.03'tür (Arbona ve ark., 2015). Bu bileşikler antioksidan (Hamdan ve ark., 2011), antiinflamatuvar, anti-kanser (Kelley ve ark., 2015), antibakteriyel (Vikram ve ark., 2011) dahil olmak üzere çeşitli güçlü biyolojik aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur.

2.5.4. Diyet Lifleri

Önemli bir yan ürün olarak narenciye kabuğu iyi bir diyet lifi (DL) kaynağıdır. Mükemmel fizikokimyasal özellikleri (örn. hidrasyon kapasitesi, emülsifiye etme, iyon bağlama ve yağ tutma kapasitesi) ve ayrıca mükemmel biyoyoumluluğu sayesinde, narenciye DL'leri gıda, kozmetik ve ilaç endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yetişkinlerin günde 20-35 g DL alması gerektiği öne sürülmüştür (Karn ve ark., 2021). Dikkat çekici bir şekilde, narenciye DL'leri, gerekli parçalayıcı enzimlerin eksikliğinden dolayı insan ince bağırsağında sindirime ve absorpsiyona karşı dirençlidir. Bu sebeple, DL'ler doğrudan kolona ilerleyerek, burada kolon hücreleri için birincil karbon enerji kaynağı sağlamaktadırlar. Bunun yanında bağırsak bariyerini koruyarak ve lipid metabolizmasını düzenleyerek faydalı etkiler sağlamaktadır (Cui ve ark., 2019; Karn ve ark., 2021).

2.5.5. Tokoferoller

Toplu olarak E vitamini olarak bilinen tokoferoller, fenolik halka parçası üzerindeki metil süstituentlerinin sayısına ve konumuna göre α -, β -, γ - ve δ -izomerlerine sınıflandırılmaktadır (İbrahim ve Muzac, 2000). α -Tokoferol, 135.6 mg/kg'da preslenerek hazırlanan tatlı portakal tohumu yağında bulunan en baskın form olduğu tespit edilmiştir (Jorge ve ark., 2016). Akdeniz tatlı laymı (*C. limetta*), greyluft (*C. paradisi*), portakal (*C. sinensis*) ve mandalina (*C. reticulata*) olmak üzere dört narenciye çeşidinin tohum yağı araştırılmış ve tokoferoller açısından en zengin olan mandalina olmuştur (Anwar ve ark., 2008). Narenciye tohumu yağı değerli bir tokoferol kaynağı olduğundan, antioksidan olarak kullanımı ve fonksiyonel bir gıda uygulamalarına katkı sağlaması beklenmektedir (Zayed ve ark., 2021).

2.5.6. Fitosteroller

Fitosteroller, bitki sterollerini ve doymuş türev bitki stanollerini içeren bitki biyoaktif bileşikleridir. En yaygın steroller β -sitosterol, kampesterol ve stigmasterol iken, en yaygın iki stanol olarak β -sitostanol ve kampestanol olmak üzere 250'den fazla fitosterol tanımlanmıştır (Cabral ve Klein, 2017). Fitosteroller, kullanılan ekstraksiyon yönteminden bağımsız olarak limon ve greyluft çekirdeği yağları gibi β -sitosterol ve kampesterolün baskın fitosteroller olduğu narenciye tohumu yağlarında kalite belirleyici bileşen olarak kullanılmaktadır (Frag ve ark., 2020).

KAYNAKÇA

- Addi, M., Elbouzidi, A., Abid, M., Tungmunthum, D., Elamrani, A., & Hano, C. (2021). An overview of bioactive flavonoids from citrus fruits. *Applied Sciences*, 12(1), 29.
- Akyildiz, A., & Ağçam, E. (2014). Citrus juices technology. In *Food processing: Strategies for quality assessment* (pp. 37-103). New York, NY: Springer New York.
- Anwar, F., Naseer, R., Bhanger, M. I., Ashraf, S., Talpur, F. N., & Aladedunye, F. A. (2008). Physico-chemical characteristics of citrus seeds and seed oils from Pakistan. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 85(4), 321-330.
- Arbona, V., Iglesias, D. J., & Gómez-Cadenas, A. (2015). Non-targeted metabolite profiling of citrus juices as a tool for variety discrimination and metabolite flow analysis. *BMC plant biology*, 15, 1-16.
- Ayaz, M., Sadiq, A., Junaid, M., Ullah, F., Subhan, F., & Ahmed, J. (2017). Neuroprotective and anti-aging potentials of essential oils from aromatic and medicinal plants. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 168.
- Bora, H., Kamle, M., Mahato, D. K., Tiwari, P., & Kumar, P. (2020). Citrus essential oils (CEOs) and their applications in food: An overview. *Plants*, 9(3), 357.
- Bora, H., Kamle, M., Mahato, D. K., Tiwari, P., & Kumar, P. (2020). Citrus essential oils (CEOs) and their applications in food: An overview. *Plants*, 9(3), 357.
- Bourgou, S., Rahali, F. Z., Ourghemmi, I., & Saïdani Tounsi, M. (2012). Changes of peel essential oil composition of four Tunisian citrus during fruit maturation. *The Scientific World Journal*, 2012(1), 528593.
- Cabral, C. E., & Klein, M. R. S. T. (2017). Phytosterols in the treatment of hypercholesterolemia and prevention of cardiovascular diseases. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 109, 475-482.
- Cassidy, A., Rimm, E. B., O'Reilly, É. J., Logroscino, G., Kay, C., Chiuve, S. E., & Rexrode, K. M. (2012). Dietary flavonoids and risk of stroke in women. *Stroke*, 43(4), 946-951.
- Chun, O. K., Chung, S. J., & Song, W. O. (2007). Estimated Dietary Flavonoid Intake and Major Food Sources of US Adults, 2. *The Journal of nutrition*, 137(5), 1244-1252.
- Cotton, P. A., Subar, A. F., Friday, J. E., & Cook, A. (2004). Dietary sources of nutrients among US adults, 1994 to 1996. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(6), 921-930.
- Cuenca, J., Aleza, P., Navarro, L., & Ollitrault, P. (2013). Assignment of SNP allelic configuration in polyploids using competitive allele-specific PCR: application to citrus triploid progeny. *Annals of Botany*, 111(4), 731-742.
- Cui, J., Lian, Y., Zhao, C., Du, H., Han, Y., Gao, W., ... & Zheng, J. (2019). Dietary fibers from fruits and vegetables and their health benefits via modulation of gut

- microbiota. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(5), 1514-1532.
- Curk, F., Ancillo, G., Ollitrault, F., Perrier, X., Jacquemoud-Collet, J. P., Garcia-Lor, A., ... & Ollitrault, P. (2015). Nuclear species-diagnostic SNP markers mined from 454 amplicon sequencing reveal admixture genomic structure of modern citrus varieties. *PloS one*, 10(5), e0125628.
- Dosoky, N. S., & Setzer, W. N. (2018). Biological activities and safety of Citrus spp. essential oils. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 1966.
- Drewnowski, A. (2010). The Nutrient Rich Foods Index helps to identify healthy, affordable foods. *The American journal of clinical nutrition*, 91(4), 1095S-1101S.
- Drewnowski, A. (2010). The Nutrient Rich Foods Index helps to identify healthy, affordable foods. *The American journal of clinical nutrition*, 91(4), 1095S-1101S.
- Fan, S., Zhang, C., Luo, T., Wang, J., Tang, Y., Chen, Z., & Yu, L. (2019). Limonin: a review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics. *Molecules*, 24(20), 3679.
- Farag, M. A., Abib, B., Ayad, L., & Khattab, A. R. (2020). Sweet and bitter oranges: An updated comparative review of their bioactives, nutrition, food quality, therapeutic merits and biowaste valorization practices. *Food Chemistry*, 331, 127306.
- Gao, Z., Gao, W., Zeng, S. L., Li, P., & Liu, E. H. (2018). Chemical structures, bioactivities and molecular mechanisms of citrus polymethoxyflavones. *Journal of Functional Foods*, 40, 498-509.
- Garcia-Lor, A., Ancillo, G., Navarro, L., & Ollitrault, P. (2013). Citrus (Rutaceae) SNP markers based on Competitive Allele-Specific PCR; transferability across the Aurantioideae subfamily. *Applications in plant sciences*, 1(4), 1200406.
- González-Mas, M. C., Rambla, J. L., López-Gresa, M. P., Blázquez, M. A., & Granell, A. (2019). Volatile compounds in citrus essential oils: A comprehensive review. *Frontiers in plant science*, 10, 12.
- Hamdan, D., El-Readi, M. Z., Tahrani, A., Herrmann, F., Kaufmann, D., Farrag, N., ... & Wink, M. (2011). Chemical composition and biological activity of Citrus jambhiri Lush. *Food chemistry*, 127(2), 394-403.
- Ibrahim, R. K., & Muzac, I. (2000). The methyltransferase gene superfamily: a tree with multiple branches. *Recent advances in phytochemistry*, 34, 349-384.
- Ikoma, Y., Matsumoto, H., & Kato, M. (2016). Diversity in the carotenoid profiles and the expression of genes related to carotenoid accumulation among citrus genotypes. *Breeding science*, 66(1), 139-147.
- IOM (Institute of Medicine) (2012). Accelerating Progress in Obesity Prevention: Solving the Weight of the Nation. Report. Available from: <http://www.iom.edu/Reports/2012/Accelerating-Progress-in-Obesity-Prevention.aspx>. (Erişim Tarihi: 10.12.2024).

- Jorge, N., Silva, A. C. D., & Aranha, C. P. (2016). Antioxidant activity of oils extracted from orange (*Citrus sinensis*) seeds. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88, 951-958.
- Karn, A., Zhao, C., Yang, F., Cui, J., Gao, Z., Wang, M., ... & Zheng, J. (2021). In-vivo biotransformation of citrus functional components and their effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(5), 756-776.
- Karn, A., Zhao, C., Yang, F., Cui, J., Gao, Z., Wang, M., ... & Zheng, J. (2021). In-vivo biotransformation of citrus functional components and their effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(5), 756-776.
- Kelley, D. S., Adkins, Y. C., Zunino, S. J., Woodhouse, L. R., Bonnel, E. L., Breksa III, A. P., ... & Mackey, B. E. (2015). Citrus limonin glucoside supplementation decreased biomarkers of liver disease and inflammation in overweight human adults. *Journal of Functional Foods*, 12, 271-281.
- Lawrence, G., H., M. (1951). *Taxonomy of vascular plants*. New York.
- Li, S., Wang, H., Guo, L., Zhao, H., & Ho, C. T. (2014). Chemistry and bioactivity of nobiletin and its metabolites. *Journal of Functional Foods*, 6, 2-10.
- M'hiri, N., Ioannou, I., Ghoul, M., & Mihoubi Boudhrioua, N. (2017). Phytochemical characteristics of citrus peel and effect of conventional and nonconventional processing on phenolic compounds: A review. *Food Reviews International*, 33(6), 587-619.
- Mabberley, D. J. (1997). A classification for edible Citrus (Rutaceae). *Telopea*, 7(2), 167-172.
- Mabberley, D. J. (1998). Australian Citreae with notes on other Aurantioideae (Rutaceae). *Telopea*, 7(4), 333-344.
- Mabberley, D. J. (2004). Citrus (Rutaceae): a review of recent advances in etymology, systematics and medical applications. *Blumea-Biodiversity, Evolution and Biogeography of Plants*, 49(2-3), 481-498.
- Mahato, N., Sharma, K., Sinha, M., & Cho, M. H. (2018). Citrus waste derived nutraceuticals for health benefits: Current trends and future perspectives. *Journal of functional foods*, 40, 307-316.
- Md Othman, S. N. A., Hassan, M. A., Nahar, L., Basar, N., Jamil, S., & Sarker, S. D. (2016). Essential oils from the Malaysian Citrus (Rutaceae) medicinal plants. *Medicines*, 3(2), 13.
- Mitropoulou, G., Fitsiou, E., Spyridopoulou, K., Tiptiri-Kourpeti, A., Bardouki, H., Vamvakias, M., ... & Kourkoutas, Y. (2017). Citrus medica essential oil exhibits significant antimicrobial and antiproliferative activity. *Lwt*, 84, 344-352.
- Moore, G. A. (2001). Oranges and lemons: clues to the taxonomy of Citrus from molecular markers. *TRENDS in Genetics*, 17(9), 536-540.

- Murphy, M. M., Barraj, L. M., Herman, D., Bi, X., Cheatham, R., & Randolph, R. K. (2012). Phytonutrient intake by adults in the United States in relation to fruit and vegetable consumption. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(2), 222-229.
- Nicolosi, E., Deng, Z. N., Gentile, A., La Malfa, S., Continella, G., & Tribulato, E. (2000). Citrus phylogeny and genetic origin of important species as investigated by molecular markers. *Theoretical and Applied Genetics*, 100, 1155-1166.
- O'Neil, C. E., Nicklas, T. A., Rampersaud, G. C., & Fulgoni III, V. L. (2011). One hundred percent orange juice consumption is associated with better diet quality, improved nutrient adequacy, and no increased risk for overweight/obesity in children. *Nutrition research*, 31(9), 673-682.
- Ollitrault, P., Curk, F., & Krueger, R. (2020). Citrus taxonomy. In *The genus citrus* (pp. 57-81). Woodhead Publishing.
- Oueslati, A., Salhi-Hannachi, A., Luro, F., Vignes, H., Mournet, P., & Ollitrault, P. (2017). Genotyping by sequencing reveals the interspecific *C. maxima*/*C. reticulata* admixture along the genomes of modern citrus varieties of mandarins, tangors, tangelos, orangelos and grapefruits. *PLoS One*, 12(10), e0185618.
- Panche A.,N., Diwan, A.,D., Chandra, S.,R. (2016). Flavonoids: An overview. *J. Nutr. Sci.*, 5, 1-15.
- Rampersaud, G. C., & Valim, M. F. (2017). 100% citrus juice: Nutritional contribution, dietary benefits, and association with anthropometric measures. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(1), 129-140.
- Scora, R. W. (1975). On the history and origin of Citrus. *Bulletin of the Torrey Botanical Club*, 369-375.
- Scora, R. W. (1988). Biochemistry, taxonomy and evolution of modern cultivated citrus.
- Sugiura, M., Nakamura, M., Ikoma, Y., Yano, M., Ogawa, K., Matsumoto, H., ... & Nagao, A. (2005). High serum carotenoids are inversely associated with serum gamma-glutamyltransferase in alcohol drinkers within normal liver function. *Journal of epidemiology*, 15(5), 180-186.
- Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., & Yano, M. (2012). High serum carotenoids associated with lower risk for bone loss and osteoporosis in postmenopausal Japanese female subjects: prospective cohort study. *PLoS One*, 7(12), e52643.
- Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., Matsumoto, H., Ando, F., ... & Yano, M. (2008). Associations of serum carotenoid concentrations with the metabolic syndrome: interaction with smoking. *British journal of nutrition*, 100(6), 1297-1306.
- Surampudi, P., Enkhmaa, B., Anuurad, E., & Berglund, L. (2016). Lipid lowering with soluble dietary fiber. *Current atherosclerosis reports*, 18, 1-13.

- Swingle, W.,T. (1943). Botany of citrus and its wild relatives of the orange subfamily (family Rutaceae, subfamily Aurantioideae).
- Swingle, W.,T., Reece, P.,C. (1967). The Citrus Industry: crop protection, postharvest technology, and early history of citrus research in California (Vol. 3326). *UCANR Publications*.
- Tanaka, T. (1954). Species Problem in Citrus (Revisio Aurantiacearum IX). Tokyo, Japan, *Japanese Society for Promotion of Science*.
- Tanaka, T. (1961). Semi centennial commemoration papers on citrus studies. Citologia, University of Osaka, Prefecture. 114p.
- Tanaka, T. (1977). Fundamental discussion of Citrus classification. *Studia Citrologica*, 14, 1-6.
- Tanaka, T., Tanaka, T., Tanaka, M., & Kuno, T. (2012). Cancer chemoprevention by citrus pulp and juices containing high amounts of β -cryptoxanthin and hesperidin. *BioMed Research International*, 2012(1), 516981.
- USDA (U.S. Department of Agriculture), U.S. Department of Health and Human Services. (2010). Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 2010. Available from: http://www.cnpp.usda.gov/Publications/DietaryGuidelines/2010/DGAC/Report/2010DGAC_Report-camera-ready-Jan11-11.pdf. (Erişim Tarihi: 10.12.2024).
- Velasco, R., & Licciardello, C. (2014). A genealogy of the citrus family. *Nature biotechnology*, 32(7), 640-642.
- Vikram, A., Jesudhasan, P. R., Jayaprakasha, G. K., Pillai, S. D., & Patil, B. S. (2011). Citrus limonoids interfere with *Vibrio harveyi* cell–cell signalling and biofilm formation by modulating the response regulator LuxO. *Microbiology*, 157(1), 99-110.
- Wang, Y., Lloyd, B., Yang, M., Davis, C. G., Lee, S. G., Lee, W., ... & Chun, O. K. (2012). Impact of orange juice consumption on macronutrient and energy intakes and body composition in the US population. *Public Health Nutrition*, 15(12), 2220-2227.
- Webber, H. J. (1967). History and development of the citrus industry. *The citrus industry*, 1-37.
- Wu, G. A., Prochnik, S., Jenkins, J., Salse, J., Hellsten, U., Murat, F., ... & Rokhsar, D. (2014). Sequencing of diverse mandarin, pummelo and orange genomes reveals complex history of admixture during citrus domestication. *Nature biotechnology*, 32(7), 656-662.
- Wu, G. A., Terol, J., Ibanez, V., López-García, A., Pérez-Román, E., Borredá, C., ... & Talon, M. (2018). Genomics of the origin and evolution of Citrus. *Nature*, 554(7692), 311-316.

- Wu, X., Song, M., Gao, Z., Sun, Y., Wang, M., Li, F., ... & Xiao, H. (2017). Nobiletin and its colonic metabolites suppress colitis-associated colon carcinogenesis by down-regulating iNOS, inducing antioxidative enzymes and arresting cell cycle progression. *The Journal of nutritional biochemistry*, 42, 17-25.
- Zayed, A., Badawy, M. T., & Farag, M. A. (2021). Valorization and extraction optimization of Citrus seeds for food and functional food applications. *Food Chemistry*, 355, 129609.
- Zayed, A., Badawy, M. T., & Farag, M. A. (2021). Valorization and extraction optimization of Citrus seeds for food and functional food applications. *Food Chemistry*, 355, 129609.
- Zayed, A., Badawy, M. T., & Farag, M. A. (2021). Valorization and extraction optimization of Citrus seeds for food and functional food applications. *Food Chemistry*, 355, 129609.



BÖLÜM 27

Sığırların Bovine Herpes Virüs – 1 Enfeksiyonları

Nurşen Zeynep Bilgü¹ & Bilge Kaan Tekelioğlu^{2,a}

¹ Vet.Hek., Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji, Anabilim Dalı, 01330, Adana, Türkiye, ORCID: 0000-0001-8364-9232

² Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji, Anabilim Dalı, 01330, Sarıçam/Adana, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6727-3175

^a Çukurova Üniversitesi Ceyhan Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, 01930, Ceyhan/Adana, Türkiye

GİRİŞ

Bovine herpesvirüs - 1 (BHV-1) sığırlarda öncelikle solunum sistemi olmak üzere, göz, sinir, genital ve sindirim sistemlerini etkileyen değişik şiddette enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bovine Herpesvirüs 1 (BHV-1), Herpesviridae familyasının Herpesvirales takımına ait Alphaherpesvirinae alt familyasındaki Varicellovirus cinsinin bir üyesidir. Bu hastalıklar arasında sığırların enfeksiyöz rinotrakeiti, vajiniti, balanopostiti, abortlar, konjuktivit, ve enteriti yer almaktadır (Aschner & Herold, 2020; Graham 2013, OIE, 2017; WOA 2000). BHV-1'in solunum yolu formu olan enfeksiyöz rinotrakeitte yüksek ateş ($>40^{\circ}\text{C}$), dispne, solunum hızında artış, kalıcı şiddetli öksürük, iştah kaybı ve özellikle süt veriminde azalma görülür. Her yaştaki evcil ve yabani sığırlar BHV-1 enfeksiyonlarına duyarlı olmakla birlikte en sık olarak 6 ila 18 ay arasındaki genç sığırlarda görülmektedir. Hastalık çok yüksek morbidite oranları ile seyrederek (Nandi vd., 2009). BHV-1 nedenli latent seyirli ve yüksek bulaşıcılıktaki enfeksiyonların seyri ve şiddeti; virüsün suşuna, bulaşma yoluna, maruz kalınan virüs miktarına, sekonder ve eşlik eden diğer enfeksiyonların varlığına, hayvanın yaşına, ırkına ve duyarlılığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Genellikle çiftleşme, solunum yoluyla, direkt veya indirekt yolla, hava yolu ile damlacık enfeksiyonu, suni tohumlamayla yatay olarak bulaşma görülür. Ayrıca dikey olarak da plasenta yoluyla fetüsü enfekte eder (Aschner & Herold, 2020). Hastalıktan etkilenen sığırlarda klinik ve subklinik enfeksiyonlara rastlanılmaktadır. Hasta sığırların ölümünden ziyade verim kayıplarına yola açması nedeniyle önemlidir ve sığır endüstrisinde özellikle ithalat ve ihracat kısıtlamaları ile de birleşerek önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. BHV-1 enfekte sığırlarda ömür boyu süren latent enfeksiyona neden olur ve bu durumda hasta hayvanların virüsü sporadik olarak saçmasına neden olur. BHV-1 ile temas etmiş hayvanlarda virüs siyatik sinir ve trigeminal sinirlerde latent hale geçer Yeniden aktive olan latent enfekte virüsü taşıyan sığırlar normal bir sürüde ana enfeksiyon kaynağı haline gelirler ve virüsü saçarak. Sığırların nakil stresi latent haldeki BHV-1 enfeksiyonlarının yeniden aktivasyonunda önemli yer tutmaktadır (Thiry vd., 1987). BHV-1 ayrıca sığırların transport ateşi (shipping fever) ya da diğer adıyla Sığırların Üst Solunum Yolu Hastalığına (Bovine Respiratory Disease – BRD) eşlik eden etiyolojik etkenlerden birisidir (Rice vd., 2008; Toker vd., 2022). BHV-1 enfeksiyonlarına Türkiye'de de rastlanılmaktadır ve virüs ilk kez Burgu ve Akça (1987) tarafından izole edilmiştir.

Klinik belirtiler ve hasta hayvanların anamnez ve geçmiş hikayeleri genellikle ön tanı koymak için yeterlidir. BHV Enfeksiyonu kesin olarak teşhis etmek için

virüs, dokularda virus izolasyonu, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Viral genomun ortaya konulmasında konvansiyonel ve RT-PCR kullanılmaktadır. Serolojik olarak toplu süt örneklerinde ELISA yöntemi ile taramalar yapılmaktadır. Gizli taşıyıcıları belirlemek için kan serumundan seroloji yapılabilir, ancak enfekte hayvanların hepsinde tespit edilebilir antikorlar oluşmadığından tamamen güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmemektedir (Nandi vd., 2009; OIE, 2000; OIE, 2017). Yeniden aktive olmuş latent taşıyıcı hayvanlar normal sağlıklı olan duyarlı bir sürüdeki enfeksiyonun ana kaynağıdır. Gösterilen klinik belirtilerin şekli ve şiddeti enfeksiyona neden olan suşun virülansına bağlıdır. Avrupa Birliği üyesi bazı ülkeler sıkı bir eradikasyon programını başarıyla uygulayarak hastalığı ortadan kaldırmışlardır. Bovine Herpes Virus enfeksiyonlarından korunmak için ticari olarak üretilen modifiye canlı virus aşılı ve inaktif aşılar bulunmaktadır ve kullanılmaktadır (Nandi vd., 2009; OIE, 2000; OIE, 2017).

ETİYOLOJİ

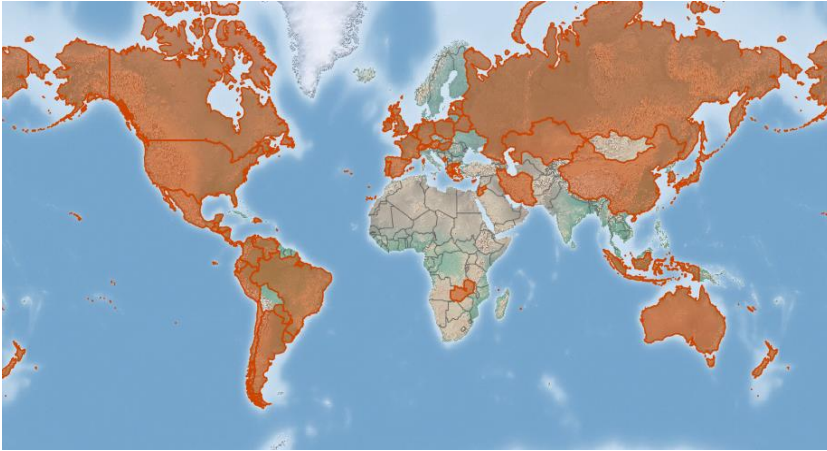
Bovine Herpesvirüs 1 (BHV-1), Herpesviridae familyasının Herpesvirales takımına ait Alphaherpesvirinae alt familyasındaki Varicellovirus cinsinin bir üyesidir (ICTV, 2009). Alt aile üyelerinin nükleotid dizileri veya öngörülen amino asit dizileri, aile içinde belirgin bir soy oluşturur. Benzersiz kısa diziyi (US) ve iç ve terminal ters tekrarları (IRS ve TRS) içeren genomun bir bölgesi, HHV-1'de bulunan homolog ve alt ailenin karakteristiği olan genleri içerir. Virüsler, kültürdeki fibroblastları ve in-vivo epitel hücrelerini üretken bir şekilde enfekte ederler. Birçok üye, doğal konaklarında belirgin, genellikle veziküler epitel lezyonlarına neden olur (ICTV, 2009). BHV-1, yaklaşık 135 kb büyüklüğünde çift sarmallı bir DNA'ya sahiptir (Engels vd., 1987). BHV-1 genomu yaklaşık 73 açık okuma çerçevesi (ORF) kodlar (Engels vd., 1986). UL27, UL44 ve US6 tarafından kodlanan glikoprotein B (gB), glikoprotein C (gC) ve glikoprotein D (gD), BHV-1'e karşı yüksek düzeyde nötralize edici antikor indükleyebilen başlıca bağlanma proteinleridir (Liang vd., 1991).

BHV-1 içi boş poligonal yapıda olan, lipid zarflı ve nükleokapsidi ortalama 140 kilobaz çiftinden oluşan çift sarmallı DNA genomu içerir. Nükleokapsidi 150 hekzamer ve 12 pentamer olmak üzere 162 tane içi boş kapsomer bulundurur. DNA, liflerin çevrelediği kapsidin iç tarafında lifli olarak kaşık benzeri bir yapıyla çekirdeğin etrafına sarılmıştır (Murphy vd.,1999). Bulunan virion pleomorfiktir ve çapı 120 ile 200 nm arasında değişiklik gösterir. Virionun içerdiği 70 proteinin 11'i zarf glikoproteinidir. Glikoprotein peplomerleri gI ve gE Fc reseptörüne sahiptir. IgG molekülü ile bağlanma gözlenir (Schwyzer vd.,1996). BHV-1 alt tiplerinden 1 ve 2A genellikle ateş, süt veriminde azalma ve yavru

atma formlarıyla birlikte bu hastalığın solunum formuna (IBR) neden olurlar, hastalığın bu alt tiplerinde enfeksiyonun sonucu hafiftir (Edwards vd.,1990., Miller vd.,1991). BHV-1.2A izolatları yavru atımına sebep olurlar fakat bu durum BHV-1.2B'de gözlenmez. BHV-1.3 ve BHV-5 ensefalit sebebiyle ölen buzağılardan veya abort olmuş fetüslerden izole edilmiştir (Graham 2013; Schudel vd.,1986). BHV-1 çevreye karşı oldukça dirençlidir. Virüsün inaktivasyonu sıcaklık, pH ve virüsü barındıran ortamın ışığı, nemi ve türüne göre değişkenlik gösterir (Gibbs vd., 1977). Virüs 4 derecede 1 ay boyunca stabil bir şekilde yaşayabilir. 37 derecede 10 gün içerisinde inaktive olur (Gibbs vd.,1977). Virüs yemelerde 30 gün civarında yaşayabilir. Zarflı bir yapıda olduğu için organik çözücüler olan kloroform, eter ve asetona karşı hassastır. Birçok dezenfektana karşı duyarlılığı vardır; %0,5 NaOH, %0,01 HgCl₂, %1 klorlu kireç, %1 fenolik türevler, %1 kuaterner amonyum bazları ve %10 Lugol iyotu ile kolayca inaktive olur. %5'lik Formalin BHV-1'i çok kısa bir süre içerisinde inaktive eder (Straub,1990).

EPİDEMİYOLOJİ

BHV-1 enfeksiyonlarına tüm dünyada yaygındır. Türkiye'de ve hastalığın test edildiği tüm ülkelerde teşhis edilmiştir (Burgu & Akça, 1987; Straub, 1990; OIE, 2005) Şekil 1. Sığır herpesvirüs-1'e (BoHV-1) bağlı olduğuna inanılan ilk hastalık raporu 19. yüzyılda Almanya'dan gelmiş ve burada Bläschenausschlag veya koital veziküler ekzantem (CVE) olarak adlandırılmıştır. Bu hastalığın viral bir etiyolojiye sahip olduğu 1928 yılında bir ajanla bulaşabileceği gösterildiğinde ortaya çıkmıştır. CVE, daha yaygın olarak ineklerde ve düvelerde enfeksiyöz püstüller vulvo-vajinitis (IPV) ve boğalarda enfeksiyöz püstüller balanopostitis (IPB) olarak adlandırılmış ve 1950'lere kadar BoHV-1 ile enfeksiyonun birincil tanınan belirtisi olarak kalmıştır (Graham, 2013; Muylkens vd., 2007).



Şekil 1: BHV-1 enfeksiyonu dağılım haritası (CABI, 2024).

1954 yılında ABD'deki Kaliforniya'nın Los Angeles bölgesindeki sütçü sürüleri etkileyen yeni bir klinik durum tanımlanmıştır (Schroeder vd., 1954). Tipik belirtiler arasında yüksek ateş (39-42.°C) ve çoğu vakada 24-48 saat içinde süt veriminde ani bir düşüş yer aldığı, aşırı salivasyonun yaygın olduğu ve burun mukozalarının başlangıçta müköz, daha sonra mukopürülan olduğu bildirilmiştir. Kısa ve patlayıcı bir öksürük de hastalığın karakteristik özelliği olarak belirtilmiştir. Bu sürülerde morbidite %7,6 iken mortalite %3'tür. Etkilenen hayvanlar oldukça hızlı normale dönmüş ve akut faza dair kanıtlar tipik olarak bir ay içinde kaybolmuştur (Schroeder vd., 1954 ;Graham, 2013; Muylkens vd., 2007). Post-mortem muayenede en belirgin ve karakteristik lezyon şiddetli hemorajik trakeit ve bronşit olmuştur. İshal klinik bir bulgu olmamakla birlikte, ince bağırsaklarda şiddetli enterit ve kalın bağırsaklarda mukoid enterit bildirilmiştir. Etiyolojinin viral olduğuna inanılan bu rapor, sığırlarda enfeksiyöz sığır rinotrakeitinin (IBR) hakemli ilk tanımı olarak kabul edilmektedir. 1955 yılında, besi ve süt sığırlarında ortaya çıkan ve enfeksiyöz nekrotik rinotrakeit olarak adlandırılan bir solunum yolu hastalığını tanımlayan bir rapor yayınlanmıştır (Miller, 1955). Burun delikleri ve kanallarının belirgin yangısına atıfta bulunarak, hastalıkla ilgili olarak "kırmızı burun" terimini kullanan ilk rapor olmuştur. Klinik belirtiler (Schroeder vd,1954) ve süt veriminde keskin bir düşüş, bazı hayvanlarda kesilme ve 5-7 gün içinde iyileşme ve abomasumda mukozal ülserasyon, ince bağırsakta şiddetli enterit ve kalın bağırsakta hafif iltihaplanma ile gastro-bağırsak sisteminde değişiklikler gözlenmiştir. Bazı vakalarda ishal, hayvanların dışkılarında taze veya sindirilmiş kan olduğu ve abomasum ülserasyonu ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Şekil 2.



Şekil 2: BHV-1 enfeksiyonunda dışkıda kan (Tekelioğlu, 2019).

Türkiye’de Burgu ve Akça (1987) tarafından ilk izolasyonun yapılmasının ardından Alkan vd., (1997) kamu işletmelerinde IBR’ye karşı yüksek seropozitiflik bulduklarını açıklamışlardır. Ardından Konya ilinde serumda mikronötralizasyon serolojik yöntemi ve virüs izolasyonu sonucunda BHV-1’e karşı antikor saptadıklarını ve virüsü izole ettiklerini bildirmişlerdir (Yavru, Şimşek & Öztürk, 1998). Tan vd., (2006) Aydın ilinde sığırlarda üst solunum yolu enfeksiyonlu sığırlarda BHV-1 antikorunu varlığını saptamışlardır. Yeşilbağ ve Güngör (2008) Kuzey-Batı bölgelerinde BHV-1 seroprevalansının varlığını bildirmişlerdir. Yılmaz vd., Elazığ yöresinde sığırlardan toplanan kan serumlarında mikronötralizasyon testi yüksek seropozitiflik bulduklarını açıklamışlardır. Ataseven vd., (2010) Van merkez ve ilçelerinde yetiştirilen keçi sürülerinden alınan kan serum örnekleriyle BHV-1 enfeksiyonunun varlığını virüs nötralizasyon testi ile araştırmıştır. Yıldırım vd., (2011) Kuzeydoğu Anadolu Bölgesindeki üç sınır ilde (Iğdır, Kars, Ardahan) bulunan ve kontrol edilen etkenler yönünden aşılanmamış sığırlardan kan serum örneği olarak BHV-1’i spesifik antikor yönünden araştırmıştır. Albayrak vd., (2012) Samsun ilinde mandalarda sebep olan abortlara ve infertilite sorununa çözüm bulmak amaçlı mandalardan alınan kan serum örneklerinde serolojik olarak çalışma yapmışlardır. Ata vd., (2012) Burdur ilindeki sütçü ineklerde BHV-1 enfeksiyonunun seroprevalansını tespit etmek ve fertilité ile ilişkisini açıklamak için araştırma yapmışlardır. Avcı vd., (2013) Konya’da abort problemleri gözlemlenen sığircılık işletmesinde BHV-1 yönünden araştırmasını indirekt ELISA yoluyla araştırmıştır. Duman vd., (2013) Konya’da çiftlikte bulunan sığırların kan ve serum örneklerinde BHV-1’e karşı gelişen antikor varlığını ELISA ve mikro Nötralizasyon Testi (mNT) ile araştırmıştır. Alpay vd., (2014) izole bir ada ekosisteminde bulunan sığır, koyun ve keçilerde BHV enfeksiyonlarını serolojik olarak araştırmışlardır. Yavru, Avcı & Kale (2014) metritisli sığırlarda yaptıkları araştırmada BHV-1 saptamadıklarını, ancak BHV-4 saptadıklarını bildirmişlerdir. Aslan vd., (2015) abortlar, neonatal ölümler ve döl tutamama sorunlarıyla alakalı Ankara, Çorum, Kırıkkale ve Yozgat illerinde BHV-1 yönünden incelemeler yapmışlardır. Gür vd., (2016) BHV-1 enfeksiyonunu Muğla, Denizli, Burdur, Uşak ve Afyonkarahisar illerinde özel sütçü işletmelerde virüs nötralizasyon testleri ile araştırmışlardır. Tuncer vd., (2016) abort vakalarında BHV-1 varlığını ortaya koymuşlardır. Yılmaz vd., (2016) Kars ilinde abort olmuş ruminant fetüslerinden moleküler yöntemleri kullanarak BHV-1 etkenini araştırmışlardır. Özgünlük vd., (2017) Güneydoğu Anadolu bölgesinde bulunan 9 ilde BHV-1 enfeksiyonlarının seroprevalanslarını araştırmıştır. Öner ve Yeşilbağ (2018) sığırların serumlarında yüksek düzeyde BHV-1 seropozitifliği bulmuşlardır. Gür vd. (2019) virüs nötralizasyon testi ile yaptıkları araştırmada sığır

ve keçilerde yüksek, koyunlarda ise çok düşük seropozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir. Bilge ve ark., (2020) ve Toker ve Yeşilbaş (2021) izole ettikleri BHV-1 suşlarının moleküler karakterizasyonunu yapmışlardır. (Aslım vd., 2020). Yıldız ve Babaoğlu (2022) Van ilinde abort ve diğer marazi maddelerde PCR yöntemiyle yaptıkları incelemelerde BHV-1 ve BHV-4 genomu saptamadıklarını bildirmişlerdir.

BHV-1 enfeksiyonlarının ortaya çıkması; virusun suşu, enfeksiyonun bulaşma yolu, hayvanın duyarlılığı, virusun dozu, sekonder enfeksiyonlar, hayvanın yaşı ve çevre faktörleri gibi nedenlere bağlıdır (EU., 2000; Van Donkersgoed vd., 1991; Studdert, 1989). BHV-1'in bulaşması ve yayılması çok hızlıdır. Çoğunlukla solunum yolu, direkt veya indirekt yolla bulaşma görülür. Hastalığın solunum formu genellikle damlacık enfeksiyonu ile başladığı için dar ahırlarda çok sayıda hayvanın bir arada yakın bir şekilde bulundurulması hastalığın bulaşma açısından önemli bir risk faktörüdür (Wentink vd.,1993). Bir diğer önemli bulaşma yolu veneral bulaşmadır, suni tohumlama veya doğal aşım ile bulaşmaktadır (Wentink vd., 1993; Burgu vd, 1996; Miller vd.,1984). Diğer bulaşma yolu ise iatrojenik bulaşmadır. (Studdert ,1989; Wentink vd.,1993; Murphy vd., 1999). BHV-1 sütten de izole edildiği için süt sığırcı işletmelerinde mastitis vakalarına dikkat edilmesi tavsiye edilmiştir (Bilge, 1998).

Her ırk ve yaşta olan sığırlar BHV-1 enfeksiyonuna karşı duyarlıdır fakat doğal koşullarda BHV-1 enfeksiyonları genellikle 6 aylıktan büyük olan hayvanlarda görülür. Bu hayvanlarda görülmesinin en büyük nedeni annelerinden aldıkları kolostrumun maternal antikor içermesidir. Maternal antikor koruyuculuğu 1-6 ay arasında sürmekte olup 9 aya kadar uzayabilmektedir (EU, 2000; Bilge-Dağalp vd., 2001; Mechor vd., 1987). Yetişkinlerde morbidite %100 olup mortalite %2 ile %12 arasındadır. Buzağılarda ise morbidite oranı %50 ile %100, mortalite oranı %5 ile %20 arasında değişiklik göstermektedir (Barwinek vd., 1997). Sığırlar BHV-1 enfeksiyonlarına en duyarlı türdür ve hastalar virüsü saçarlar. Virüs saçımı göz ve burun akıntılarıyla, vagina ve prepsiyum sıvısıyla, abort sırasındaki amniyon sıvısı, plasenta ve fötüsle veya enfekte hayvanın semeniyle olmaktadır. (Graham 2013; Murphy vd., 1999; Rocha vd., 1998; Wentink vd., 1993). Hastalık latent enfeksiyon döneminde trigeminal ganglionlarda veya sakral ganglionlarda bulunmaktadır. Zaman zaman reaktif olarak etraftaki duyarlı hayvanlara virüsü saçarlar (Ackermann vd., 1990; Kutish vd., 1990; Rock vd., 1987; Winkler vd., 2000).

Hastalığa mandalarda da rastlanıldığı bildirilmiştir (Albayrak vd., 2012). Koyun ve keçilerde de dünya çapında yaygın bir patojendir. Bu virüsün yaygınlığı

Ülkemizde son yıllarda virolojik ve serolojik çalışmalarla belirlenmiştir. Sığır popülasyonunda hastalıkların başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilen sığır herpes virüsü-1 (BHV-1), koyun ve keçileri enfekte etme potansiyeline sahiptir ve bu da onları bu virüs için potansiyel rezervuar veya konakçı yapar (Gr vd, 2019). Yabancı sığırlar, antiloplar ve develerde BHV-1'e karşı duyarlıdır (Karstad vd 1974; OIE, 2017). Duyarlı türlerde latent enfeksiyon oluşturabilmesi nedeniyle, sığırlarda BHV-1'e karşı önleyici tedbirler, bu virüsün diğer hayvanları da enfekte etme yeteneğini göz önünde tutarak planlanmalıdır (Pourmahdi Borujeni vd., 2024).

KLİNİK BULGULAR VE PATOGENESİS

BHV-1 enfeksiyonları sığırlarda subklinik, enfeksiyöz bovine rinotrakeit (IBR), enfeksiyöz pustler vulvovajinit (IPV) ve enfeksiyöz pustler balanopostit (IPB), metrit, abort, ensefalit ve neonatal hastalıklar ile seyreder (CABI, 2024) şekil 3.

Subklinik Enfeksiyonlar

BHV-1 nedenli rinotrakeit (IBR), sporadik seyirli bir viral hastalıktır ve salgınların hayvanların daha fazla kapalı kaldıkları ve bir arada daha çok bulundukları kış aylarında görüldüğü bildirilmiştir (Kaashoek vd, 1996). Hastalığın görülme sıklığının, belirli bir bölgedeki yaygınlık oranı ne olursa olsun düşük olduğu kabul edilmektedir. Subklinik enfeksiyonlarda yüksek hastalık görülme sıklığı olmaksızın yüksek seroprevalans, genellikle değişken virülanslı suşların buzağılara deneysel aşılanmasının sonuçlarıyla açıklanabileceği gibi, hipovirlan suşların dolaşımıyla açıklanmaktadır (Kaashoek vd., 1996). Örneğin klinik belirtileri olan şiddetli solunum yolu hastalığı ile ilişkili olan bir BHV-1 suşu ile subklinik enfeksiyon, daha önce 13 yıldır seronegatif olan çok sağlıklı ve iyi kondisyonlu bir süt sığırı sürüsünde bildirilmiştir. Sürünün %70'inden fazlası BHV'ye serokonversiyon geçirmiş olmasına rağmen, birkaç inekte hafif bilateral seröz göz akıntısı dışında klinik belirti gözlenmediği; performans ve verimliliğin etkilendirmediği bildirilmiştir (Pritchard vd., 2003). Hastalığın enfeksiyon periyodu değişiklik gösterir. Genellikle 2-20 gün arasında değişmektedir, OIE 21 gün olarak bildirmiştir (EU, 2000; OIE, 2000). Veneral enfeksiyonda BHV-1 alındıktan ortalama 48 saat sonra, solunum sistemi enfeksiyonu durumlarında virüs alındığında ise 20 gün sonra hastalık belirtileri ortaya çıkmaktadır (EU, 2000; nandi vd, 2009; OIE 2017). BHV-1 enfeksiyonlarında lokal ve sistemik humoral yanıt ek olarak hücresel immün yanıt da uyarılır. Hayvanların BHV-1 veya glikoproteinlerine maruziyeti sonrası immün yanıtı uyarılır. Enfeksiyon geliştikten sonraki 7-10 gün içerisinde hücresel immün yanıt ve antikor yanıtı oluşur. Oluşan

immun yanıt yaşam boyudur fakat bu sığırlar tekrar enfekte olabilirler (Wentink vd,1993; Babiuk vd,1996).



Şekil 3: BHV-1 enfeksiyonunda, klinik bulgular, zayıf kondüsyon ve genital lezyonlar (Tekelioğlu, 2019).

Enfeksiyöz Bovine Rinotrakeit (IBR)

BHV-1, öncelikle solunum sistemi olmak üzere, göz, sinir, genital ve sindirim sistemlerini etkileyen değişik şiddette enfeksiyonlara neden olmaktadır (Wentink vd., 1993; Murph öncelikle solunum sistemi olmak üzere, göz, sinir, genital ve sindirim sistemlerini etkileyen değişik şiddette enfeksiyonlara neden olmaktadır y vd., 1999; Straub, 1991). Solunum sistemi ve genital sistemin aynı anda enfeksiyonu daha az sıklıkta olarak görülmekle birlikte hastalık belirtileri genellikle ve diğerlerine göre daha sıklıkla üst solunum yolları ve genital organlarda ortaya çıkmaktadır. BHV-1 İnfeksiyöz Sığır Rinotrakeiti (IBR), düvelerde genital kanal enfeksiyonlarına (İnfeksiyöz Püstüler Vulvovajinit – IPV – Şekil 3) ve boğalarda İnfeksiyöz Püstüler Balanopostit - IPB neden olan bir virüsdür. Enfeksiyonlar genellikle latent seyreder (Thiry vd, 1987; Motha vd, 1997; Muylkens vd., 2007; OIE 2017; WOA 2000). BHV, sığırlarda yüksek ateş, öksürük, burun akıntısı (başlangıçta seröz sonra mukopürülan), solunum hızında artış, burun mukozası hiperemisi, konjunktivit, salyada artışı, iştahsızlık, zayıflama ve süt veriminin düşmesi gibi klinik belirtilere neden olabilir (Ackerman vd, 1990; Nandi vd, 2009; OIE 2017; UR 2000; WOA 2000) Şekil 3.

Enfeksiyöz Pustüler Vulvovajinit (IPV), Enfeksiyöz Balanopstis (IBP)

BHV-1 nedenli genital sistem enfeksiyonları abort, balanopostitis ve vulvovajinite neden olabilir. Vagina ve prepusyum mukozasında oluşan nekrotik lezyonlar karakteristiktir (Şekil 4 ve 5).



Şekil 3: BHV-1 enfeksiyonunda pustuler vulvovajinit (Tekelioğlu, 2019)

Genital enfeksiyonlar virüsün veneral yolla yayılmasına sağlar (Graham 2013; Miller vd, 1984; Miller, 1991). Aşım sırasında aktif enfeksiyon doğurganlığı azaltabilir. BHV-1 kronik nekrotizan endometrit ve bir ya da iki yumurtalığın birden iltihaplanmasıyla oluşan ooforite neden olabilir ve buna kısalmış bir östrus döngüsü eşlik edebilir (Graham 2013). Östrusun ilerleyen dönemlerinde enfeksiyon, gebe kalma oranını azaltabilirken, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde enfeksiyon düşükle sonuçlanabilir (Graham 2013; Miller vd, 1998).



Şekil 4: BHV-1 enfeksiyonunda pustuler vulvovajinit (Tekelioğlu, 2019)

Metrit

BHV-1 ile enfekte olmuş ineklerde doğum sırasında ve özellikle sezaryen doğumdan sonra metropéritonit gözlemlendiği bildirilmiştir (Lomba vd, 1976). Enfekte semenle suni tohumlama sonucu bulaşan virus endometritis oluşturmaktadır (Miller vd, 1984). BHV-1'in düvelerde intrauterin yolla verilmesi sonucunda nekrotik endometritis meydana gelmekte ve sistemik enfeksiyondan sonra ovaryumda, özellikle de korpus luteumda kistik gelişime yol açmaktadır. Buna bağlı olarak östrus siklusu bozuklukları ortaya çıktığı ve sonucunda sığırlarda infertilite problemleri görüldüğü bildirilmiştir (Graham vd 2013; Miller vd, 1984; Miller, 1991, Miller vd 1998; EU, 2000; OIE).

Abort (Yavru Atma, Düşük)

Abortlar, gebeliğin 4 ila 8. ayları arasında görülür. Erken embriyonik ölüm de meydana gelebilir. Abort, gebe ineklerin solunum yolu enfeksiyonunun bir sonucudur. Viremi, virüsün uterus arterine girmesine ve plasentayı geçmesine izin verir. Düşük, fetüsün litik enfeksiyonundan kaynaklanır. Fetüsün tüm iç organları, özellikle karaciğer ve böbrek korteksi, nekroz odakları gösterir. Generalize multifokal nekroz gözlemlenir (Smith, 1997).

Neonatal Hastalıklar

Gebeliğin son üç ayındaki ineklerde enfeksiyon, yenidoğan ölümüne yol açabilir ve zayıf buzağıkların ölümü yaşamın ilk 2 haftasında gerçekleşebilir (Thiry vd, 1984).

BHV-1 Ensefaliti

Ensefalit vakalarının çoğunlukla buzağılarda görüldüğü ancak daha yaşlı hayvanlarda da görülebildiği bildirilmiştir (Roels vd, 2000). Sığır ensefaliti vakalarının da aynı zamanda BHV-1 yönünden muayene edilmeleri ve aralarında ayırım yapılması gerekmektedir (Meyer vd, 2001).

Diğer Klinik Bulgular

BHV-1 enfeksiyonları genel olarak hayvanların yemden yararlanmasını azaltmakta ve gelişim yetersizliği ve süt veriminde azalmaya neden olmaktadır. Sağlıklı hayvanlarla kıyaslandıklarında, BHV-1'le enfekte hayvanların kesim ağırlığına ulaşması ortalama 4 hafta geç olmaktadır. IBR'li hayvanların laktasyon döneminde süt verimlerinin düştüğü gözlemlenmiştir (UR, 2000).

Hastalığın Seyri

BHV-1 nedenli hastalık belirtileri bazı durumlarda hafif seyrederken bazı durumlarda ise ölüme neden olacak kadar şiddetli bir şekilde seyredebilir. BHV-1 genellikle sekonder enfeksiyonlar ile komplike olmaktadır (Barwinek vd., 1997; Alkan vd., 1997; Motha vd, 1997; Muylkens vd 2007; OIE 2017; WOAHA 2000). Sekonder enfeksiyon durumlarında hastalığın prognozu ağırlaşır ve mortalite oranı artar (Narita vd., 2000). İnkübasyon süresini takiben ateş, seröz burun ve göz akıntısı, artmış salivasyona eşlik eden öksürük oluşur (Van Donkersgoed vd., 1991; Motha vd 1997; Muylkens vd 2007; Straub, 1991; OIE 2017, WOAHA 2000). Devam eden günlerde seröz burun ve göz akıntısı mukopürülene forma dönüşür. BHV-1 enfeksiyonları sırasında önce solunum sistemi veya genital sistem mukoz membranlarında fokal nekrozlar oluşmaktadır. İlerleyen zamanlarda bu nekroz odakları püstülleşir ve bu püstüller birleşir (Şekil 3 ve 4). Solunum yolları genellikle pseudomembran ile kaplandığı için burunda tıkanma meydana gelir ve hayvan ağızdan solunum yapmak zorunda kalır (Ackerman vd, 1990; Nandi vd, 2009; OIE 2017; UR 2000; WOAHA 2000).

BHV-1 enfeksiyonları sırasında, sekonder etken komplikasyonu oluşmazsa, hasta hayvanlar 5-10 gün içinde hastalık belirtilerinin geçmesiyle klinik olarak iyileşmektedir. Fakat devamında BHV-1 enfeksiyonları subklinik olarak seyretmekte ve enfekte hayvanlar etkeni ömür boyu taşıyarak zaman zaman etrafa saçmaktadırlar (abiuk vd 1996; Studdert ,1989; Wentink vd.,1993; Murphy vd., 1999).

BHV-1'in solunum formunda konjunktivit sık olarak gözlemlenir. Bazı durumlarda primer klinik bulgu olarak görülür. Konjunktivada bilateral kızarıklık ve şiddetli göz akıntısı tipik bir bulgudur (EU, 2000; Straub,1990) (Şekil 4).



Şekil 4: BHV-1 göz lezyonları, ileri dereceli bilateral konjunktivit (Tekelioğlu, 2019)

Tıpkı diğer alfa herpesviruslarda olduğu gibi, BHV-1'de mukozal epitellerdeki ilk replikasyon sonrası periferik sinir sisteminin ganglionik nöronlarına yerleşerek yaşam boyu devam eden latent enfeksiyonlar oluşturmaktadır (Wentink vd., 1993; Ackermann vd., 1990; Rock vd., 1987). BHV-1 viral DNA'sının, genellikle konağın bütün yaşamı boyunca, ganglionların nöronlarında kaldığı bildirilmiştir (Thiry vd 1987; Rock vd., 2000).

TANI

BHV-1 enfeksiyonunun tanısında virüs izolasyonu, BHV-1 nükleik asitinin saptanması, viral antijenin saptanması, virüs nötralizasyon testi, ELISA yöntemleri kullanılmaktadır (Ackermann vd., 1990; Andino vd., 1987). İmmünohistokimyasal teknikler ve immünofloresans, viral antijen tespiti için yaygın olarak kullanılır (Rodriguez vd, 1989). Direkt veya İndirekt immünofloresans, burun, göz ve genital akıntılardan alınan sürüntüler kullanılarak uygulanabilir. Bu yöntemler, immünohistokimyasal tekniklerle birlikte, post-mortem dondurulmuş dokularda da kullanılabilir ve viral antijenlerin belirli dokularda ve bölgelerde lokalize olmasını sağlar (Edwards vd, 1983). Virüs izolasyonu ile karşılaştırıldığında, viral antijen tespiti genellikle daha düşük duyarlılığa sahiptir (Edwards vd, 1983). Bununla birlikte, virüs izolasyonu için özel ekipman gerektirmemeleri ve bir gün içinde sonuç verebilmeleri nedeniyle avantajlıdır (OIE, 2000).

Örneklerin Toplanması

BHV-1 enfeksiyonundan şüphelenilen ve hastalığın etkilenen ve erken evresinde olduğu düşünülen beş ila on sığırdan burun sürüntüleri toplanır. Hastalığın erken evresinde olan bu sığırlarda hala mukopürülan yerine seröz burun akıntısı vardır. Vulvovajinit veya balanopostit vakalarında, sürüntüler genital bölgelerden alınır. Sürüntüler mukozal yüzeylere kuvvetlice sürülmelidir. Prepesyum derisi ayrıca izotonik serumla yıkanabilir; yıkama sıvısı daha sonra toplanır. Örnekler taşıma ortamında (virüsü inaktivasyondan korumak için antibiyotikler ve %2-10 BoHV-1 içermeyen fetal sığır serumu içeren hücre kültürü ortamı) süspanse edilir, 4°C'de soğutulur ve hızla laboratuvara gönderilir (WOAH, 2024). Nekropsi uygulanacaksa, solunum yollarının mukoza zarları ve tonsillerden, akciğer ve bronşiyal lenf düğümlerinden örnekler virüs tespiti için toplanır. Abort vakalarında, fetal karaciğer, akciğer, dalak, böbrek ve plasenta kotiledonları incelenir. Örnekler buzda tutulmalı ve mümkün olan en kısa sürede laboratuvara gönderilmelidir (WOAH, 2024). Laboratuvara ulaştıktan sonra, virüsün elüsyonu için sürüntüler taşıma ortamında oda sıcaklığında 30 dakika çalkalanır. Sürüntülerin çıkarılmasının ardından, transport medium 10 dakika boyunca 1500 g'de santrifüj

edilerek berraklaştırılır. Dokular, 10 dakika boyunca 1500 g'de santrifüj edilmeden önce hücre kültürü ortamında %10-20 (ağırlık/hacim) süspansiyona homojenize edilir. Bu örneklerin üst sıvıları 0,45 µm filtrelerden süzülür ve virüs izolasyonu için kullanılır. Semenden virüs izolasyonu bazı özel uyarlamalar gerekmektedir, çünkü seminal sıvı hücreler için toksiktir ve viral replikasyonu engelleyen enzimler ve diğer faktörler içerir (Xia vd, 1995; WOA, 2024).

Virüs İzolasyonu

Virüs izolasyonu için çeşitli kökenlerden sığır hücreleri kullanılabilir. Birincil veya ikincil sığır böbrek, akciğer veya testis hücreleri, sığır fetal akciğerinden, konkasından veya trakeasından üretilen hücre suşları ve Madin-Darby sığır böbrek hücre hattı (MDBK) gibi sekonder hücre hatları, BoHV-1 yayılımı için uygundur. Hücre kültürleri cam veya plastik hücre kültürü flasklarında üretilebilir. 1 saatlik bir adsorpsiyon süresinden sonra kültürler durulanır ve BoHV-1'e karşı antikorlardan arındırılmış koruyucu besi ortamı (mantinice medium) eklenir. Hücre kültürleri, genellikle inokulasyondan sonraki 3 gün içinde ortaya çıkan sitopatik etki (CPE) için günlük olarak gözlemlenir. Tek tabakadaki bir deliğin etrafında toplanmış üzüm benzeri yuvarlak hücre kümeleriyle karakterize edilir; bazen birkaç çekirdekli dev hücreler gözlemlenebilir. Bu karakteristik görünümü tanımak için deneyime ihtiyaç vardır. 7 gün sonra hiçbir CPE ortaya çıkmadığında, kör bir pasaj yapılmalıdır. Hücre kültürü dondurulup çözülür ve santrifüjleme ile berraklaştırılır ve üstteki sıvı, taze monolayer tabakaların inokulasyonu için kullanılır. Taze semenden virüs izolasyonu yapılacaksa 0,05 ila 0,1 ml semen hücre kültüründe iki pasajla test edilmelidir. Ham semen genellikle sitotoksiktir ve hücre kültürlerine eklenmeden önce önceden seyreltilmelidir (örn. 1/10). (Brunner vd, 1988; Edwards vd, 1983; Xia vd, 1995).

BHV-1 Nükleik Asitinin Saptanması

BoHV-1 DNA'sının klinik örneklerde tespiti için DNA-DNA hibridizasyonu ve PCR dahil olmak üzere çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemler, BHV-1 enfeksiyonlarının tespiti için oldukça hassas ve spesifik bir alternatif sunmaktadır (Xia vd, 1995; Fuchs vd, 1999; Mweene vd, 1996; Rocha vd, 1998). PCR, rutin tanı başvurularında giderek daha fazla kullanılmaktadır (Aschner vd, 2020; Bilge-Dagalp vd, 2020; Toker & Yeşilbag 2021). Virüs izolasyonu ile karşılaştırıldığında, PCR'nin daha hassas ve daha hızlı olması gibi temel avantajları vardır: 1-2 gün içinde gerçekleştirilebilir. Ayrıca, enfeksiyonun latent fazında, trigeminal ganglion gibi duyu ganglionlarda replike olmayan virüsün epizomal DNA'sını tespit etmek de mümkündür (Van Engelenburg vd., 1993). Dezavantajı ise PCR analizlerinin kontaminasyona yatkın olması ve bu nedenle yanlış pozitif

sonuçları önlemek için önlemler alınması gerektirir. PCR yöntemi tüm durumlarda doğrudan BoHV-1 tespiti için önerilir. BoHV-1 PCR'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak için gerçek zamanlı PCR sistemleri tercih edilen yöntemlerdir (Aschner vd, 2020; Bilge-Dagalp vd, 2020; Fuchs vd, 1999; Rocha vd, 1998; Toker & Yeşilbag 2021; Vilcek vd, 1993).

Viral Antijenin Saptanması

BHV-1 enfeksiyonlarında teknoloji olarak RT-PCR en son standart kabul edilmektedir ve antijen tespitinin yalnızca diğer yöntemler mevcut değilse kullanılması tavsiye edilmektedir (WOAH, 2024). Burun, göz veya genital sürüntüler doğrudan cam lam yüzeyine sürülebilir veya santrifüjlemenin ardından toplanan hücreler lam yüzeyine damlatılabilir. Bu lamlar standart doğrudan veya dolaylı floresan antikor testine tabi tutulur. Doğrudan immüno floresan testinde, monospesifik antiserum floresan bir boyaya, örneğin floresan izotiyosiyanata (FITC) konjuge edilirken, dolaylı prosedürde, tür karşıtı immüno globulin sekonder antikor bir florokroma konjuge edilir. Güvenilir sonuçlar elde etmek için, bir sürüde ateşi ve hafif, seröz burun akıntısı olan birkaç hayvandan örnek almak gerekir. Sürüler hava ile kurutulmalı ve asetonda sabitlenmelidir. Pürülan veya hemorajik burun akıntısı olan sığırlardan alınan burun sürüntülerinden alınan sürüntüler genellikle negatiftir (Terpstra, 1979). Bu antijen tespit tekniğinin avantajı, aynı gün taniya yol açabilmesidir. Ancak, bu prosedürün duyarlılığı virüs izolasyonundan (Edwards vd, 1983) veya PCR'den daha düşüktür. Her teste pozitif ve negatif kontroller dahil edilmelidir (WOAH, 2024).

Viral antijenin doğrudan hızlı tespiti için bir diğer olasılık, enzim bağlantılı immünosorbent testinin (ELISA) kullanılmasıdır (Van Donkersgoed vd, 1991; Kramps vd, 1996; Kramps vd, 1993). BHV-1 antikorlarının serolojik tespiti için çok sayıda tanı tekniği geliştirilmiştir (Ackermann vd, 1990; Kramps vd, 1996; Kramps vd, 1993; De Wit vd, 1998). Antijen, genellikle mikro plakalarda katı bir faz üzerine kaplanmış MAb'ler veya poliklonal antikorlar tarafından yakalanabilir (WOAH, 2024). İlk antikorların tespit edilebilmesi için gereken zaman dilimi, kullanılan serolojik teste bağlı olarak farklılıklar gösterse de enfeksiyondan sonraki 11. ve 42. günler arasında (UR, 2000) değişiklikler gösterebilmektedir. ELISA yönteminin avantajları virüs izolasyonunun aksine, doğrudan antijen tespit teknikleri için hücre kültürü testlerine gerek yoktur ve laboratuvar tanısı 1 gün içinde yapılabilir. Dezavantajı ise, BHV-1 ile yakından ilişkili olan ruminant herpesvirüsleriyle çapraz reaksiyonlar bu testlerde önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Ayrıca doğrudan antijen tespitinin daha düşük duyarlılığı ve izolatin ileri çalışmalar için gerekli olması durumunda ek virüs izolasyonu yapma gereksinimidir (WOAH, 2024).

Serolojik Testler

Serolojik testler çeşitli amaçlar için kullanılabilir:

i) Akut bir enfeksiyonu teşhis etmek için: Aynı hayvanların akut ve iyileşme evrelerindeki eşleştirilmiş serum örnekleri tek bir testte incelenir. Negatiften pozitif serokonversiyon veya antikor titrelerinde dört kat veya daha fazla artış, akut bir enfeksiyonu kanıtlamak için kabul edilir (WOAH, 2024).

ii) Örneğin uluslararası ticaret amaçları için enfeksiyonun yokluğunu göstermek için (WOAH, 2024).

iii) Seroepidemiyolojik çalışmalarda enfeksiyonun yaygınlığını belirlemek için (WOAH, 2024).

iv) Eradikasyon programlarını ve müteakip gözetimi desteklemek için (WOAH, 2024).

v) Araştırma amaçları için, örneğin aşılama ve meydan okuma enfeksiyonundan sonra antikor yanıtının değerlendirilmesi için (WOAH, 2024).

Virüs nötralizasyon (VN) testleri (Bitsch, 1978) ve çeşitli ELISA'lar (Kramps vd, 1993) genellikle serumda BoHV-1'e karşı antikorları tespit etmek için kullanılır. BHV-1 enfeksiyonunun normal bir sonucu olarak oluşan latent formun serolojik olarak pozitif hayvanların tanımlanması ile sürüdeki enfeksiyon durumunun güvenilir bir şekilde takip edilmesi sağlanabilir. Virüse karşı antikorları olan herhangi bir hayvan, virüsün taşıyıcısı ve potansiyel olarak aralıklı virüs saçıcısı olarak kabul edilir. Düvelerden pasif kolostral antikorlar edinmiş buzağılar ve inaktif aşılarla aşılanmış enfekte olmayan sığırlar bu durumdan istisnadır. DeneySEL koşullar altında, anneden gelen kolostrum bağışıklığı koruması altında enfekte olan buzağuların, yeniden aktive edilebilir latent enfeksiyon taşıırken serolojik olarak negatif hale gelebileceği bildirilmiştir (Lemaire vd, 2000). Genel olarak, BoHV-1 serolojik testleri konvansiyonel ve işaretleyici testler olarak ayrılabilir. Şimdiye kadar, mevcut olan tek serolojik işaretleyici testler, BoHV-1 gE-antikor bloke eden ELISA'lardır (Van Oirschot vd, 1997). gE silinmiş işaretleyici aşılarla aşılanan hayvanlar, gE için negatif serolojik reaksiyonla saha virüsüyle enfekte olmuş hayvanlardan ayırt edilebilir. Geleneksel seroloji için VNT, BoHV1 anti-kor bloke eden ELISA'lar veya dolaylı ELISA'lar kullanılabilir (WOAH, 2024).

TEDAVİ

Antiviral ilaçların çoğu ülkede gıda amaçlı üretilen hayvanlarda kullanımları yasaktır. Bakteriyel ko-enfeksiyon ve sekonder süperenfeksiyonların üstesinden

gelmek için antimikrobiyal tedavi gerekir. Kortikosteroidlerin kullanımı kontra-endikedir çünkü bu ilaçlar BHV-1 reaktivasyonunu tetikler ve virüs dolaşımını artırarak salgının şiddetini artırma olasılığı vardır. Bu nedenle, yalnızca meloxicam ve karprofen gibi steroid olmayan anti-inflamatuar bileşiklerin kullanımı önerilir (Eltok ve Eltok, 2004). İmmünomodulatorlerin enfeksiyonun yayılmasını sınırladığı, viral yayılımı azalttığı ve buzağılarda deneysel BHV-1 enfeksiyonunda klinik belirtilerin şiddetini azalttığı bildirilmiştir (Castrucci vd, 2000).

KORUMA VE KONTROL

Aşılama, IBR kontrol programlarında bir araç olabilir. Sürü bağışıklığını devam ettirebilmek, epidemiyolojik koruma sağlamak ve virüs dolaşımını azaltmak için tekrarlanan hatırlatıcı aşılama programları gereklidir. Aşılamanın amacı klinik belirtilerin azaltılmasına yönelik değildir, asıl hedef seropozitif hayvanların yaygınlığını azaltmak için enfeksiyon insidansının azaltılmasıdır (CABI, 2024; OIE, 2017; WOA, 2024). Sığırları BHV-1 enfeksiyonundan korumak için birçok ülkede modifiye edilmiş canlı virüs, inaktif ve delesyon mutant aşıları yaygın olarak kullanılmaktadır (OIE, 2000; Straub vd, 1988; Van Oirschot vd, 1996). Aşılama takvimi, kolostral antikorlarla etkileşimi önlemek için 3-4 aylık yaştan itibaren inaktif aşılar için 3 haftalık aralıklarla iki aşılamadan oluşur. Canlı zayıflatılmış aşılar, aşı türüne bağlı olarak bir veya iki kez uygulanır. Bağışıklık süresi genellikle altı aydan bir yıla kadar sürer. Klinik belirtileri önlemek için genç buzağılara aşılama önerilir. 3 aylıktan küçük buzağıkların aşılama, zayıflatılmış aşının intranazal uygulanmasıyla gerçekleştirilebilir. Bu yol, anne bağışıklığından kaynaklanan etkileşimi aşmak için daha iyidir. Aşılamalar, enfeksiyon durumunda sığırları klinik olarak korumalı ve saha virüsünün yayılmasını önemli ölçüde azaltmalıdır. Aşıların kendilerinin hastalığa, düşük veya başka herhangi bir olumsuz reaksiyona neden olmaması ve genetik olarak stabil olması önemlidir (OIE, 2005). Aşılar, BHV-1 enfeksiyonunun genital formu olan IPV'ye karşı etkili olabilir. Ancak, deneysel genital enfeksiyona karşı koruma sağlamak için özel olarak test edilmeleri gerekir. Mevcut BHV-1 aşılarının çoğu sadece solunum yolu enfeksiyonuna karşı test edilmiştir (CABI 2024) .

Modifiye edilmiş canlı aşılar intranazal veya intramüsküler olarak uygulanır. İtranazal aşılar mukozal bağışıklık sistemini uyararak lokal interferon ve antikor oluşumuna yol açar (Babiuk vd, 1996). Bu aşılar tek bir uygulamadan sonra güçlü bir bağışıklık oluşturmaları ve üretimlerinin kolay olması nedeniyle avantajlıdır. Ancak, birincil dezavantajı aşı virüs süşunun latent enfeksiyonlara neden olma ve virüsü çevreye yayma riskidir (Baker vd, 1989; Thiry vd, 1985). Canlı aşılar hastalığın şiddetini ve ölüm oranını azaltırken, latent enfeksiyon riskini tamamen ortadan kaldırmaz. Ayrıca, aşılanmış hayvanlardan aşı virüs süşunun bulaşmasıyla

oluşan düşük riski nedeniyle gebe hayvanlar için canlı aşılar önerilmez (Miller vd, 1995; Miller vd, 1989; Graham, 2013). Sığırları BHV-1 enfeksiyonlarından korumak için bir diğer seçenek de inaktif BHV-1 aşılardır (Van Donkersgoed vd, 1991). Bu aşılar genellikle daha zayıf immünojenik etkilere sahiptir ve bir adjuvanla birlikte uygulanması gerekir. İnaktif BHV-1 aşıları intramüsküler veya subkutan olarak uygulanır ve virüs parçacıkları (glikoproteinler) veya tüm inaktif virüsü içerebilir. Canlı aşılardan aksine, inaktif aşılar gebe hayvanlara güvenli bir şekilde uygulanabilir ve latent enfeksiyonlara neden olmaz. Ancak, daha zayıf bağışıklık sağlarlar ve koruyucu antikor seviyelerine ulaşmak için güçlendirici dozlar gerektirirler ve aşılama altı ayda bir tekrarlanır. İnaktif aşılar hastalığın klinik belirtilerini etkili bir şekilde önler ancak latent enfeksiyonlara ve yeniden aktifleşmeye karşı korumada daha az etkilidir (Van Donkersgoed vd, 1991; Van Oirschot vd, 1996).

Marker aşılar ise aşı suşunda glikoprotein gE geninin silinmesinden oluşur (Kaashoek ve ark., 1994); bu tür aşılar ilk olarak 1995 yılında kullanıma sunulmuştur (OIE, 2005). Aşılanmış hayvanlar, glikoprotein gE hariç, BHV-1'in tüm antijenlerine karşı bir bağışıklık tepkisi geliştirir. Aşılanmış (gE negatif) buzağılarını doğal olarak enfekte olmuş (gE pozitif) buzağılardan ayırt etmek için bir DIVA (enfekte olanların aşılanmış hayvanlardan ayırt edilmesi) serolojik testi (gE blokajı ELISA) kullanılır (Van Oirschot vd, 1996). Enfekte ve aşılanmış hayvanlar arasında ayırım yapma gibi önemli bir avantaj sunar (Van Oirschot vd, 1996). Bu, marker aşılarının eradikasyon programlarında özellikle değerli kılar. Marker aşılar üç gruba ayrılır: pozitif, negatif ve alt birim. Pozitif marker aşılar, aşı virüs suşuna bir marker antijeni eklenerek üretilir ve aşılanmış hayvanların teşhis yöntemleri kullanılarak doğal olarak enfekte hayvanlardan ayırt edilmesini sağlar (Fuchs vd, 1999; Strube vd, 1996). Negatif marker aşılar, çoğalma için gereksiz olan virüsün yapısal bileşenlerini kodlayan genlerin çıkarılmasıyla oluşturulan delesyon mutant aşılardır. Bunlar canlı veya inaktif aşılar olarak geliştirilebilir (Burgu vd, 1999). Öte yandan, alt birim aşıları virüsün belirli proteinlerinden üretilir ve aşılanmış hayvanların doğal olarak enfekte olanlardan ayırt edilmesini sağlar. Modifiye edilmiş canlı marker aşılarında gözlemlenen virüs dökülmesi nedeniyle (Baker vd, 1989), inaktif veya alt birim aşılar tercih edilebilir.

BHV-1 eradikasyon programlarının başarısı tüm ülkeler için kritik öneme sahiptir. Marker aşılar, BHV-1 kontrol çabalarında şu şekilde önemli bir rol oynamıştır:

- 1) Enfeksiyon riskini azaltmak veya önlemek,
- 2) Saha ve aşı suşları arasında farklılaşmayı sağlamak,

3) Sığır çiftliklerinin toplam aşılanmasını kolaylaştırmak, BHV-1'e karşı sürü genelinde koruma sağlamak,

4) Aşılanmış hayvanların BHV-1'den ari olduğunu göstermek,

5) Hızlı eradikasyon çabalarını desteklemek ve ilişkili maliyetleri azaltmak (Yılmaz, Turan & Hasöksüz, 2014).

Bazı Avrupa ülkeleri; Danimarka, İsveç, Finlandiya, İsviçre ve Avusturya, sıkı bir eradikasyon programı uygulayarak enfeksiyonu başarıyla ortadan kaldırmıştır. Diğer bazı ülkelerde de benzer kontrol programları başlamıştır (OIE, 2005).

TARTIŞMA ve SONUÇ

BHV-1, hayvan sağlığı ve refahını bozduğu için sığır endüstrisi açısından ekonomik yönden önemli kayıplara neden olmaktadır. BHV-1, üretimdeki azalma, ikincil enfeksiyonlara karşı daha yüksek duyarlılık ve düşüklerin meydana gelmesi nedeniyle hem süt hem de sığır eti endüstrilerinde büyük bir ekonomik kayıp kaynağıdır (Bowland vd., 2000). ABD'de BoHV-1 ile ilişkili BRD'ye (nakliye ateşi) neden olmasından dolayı yıllık 500 milyon dolara ulaştığı tahmin edilen bir zarara neden olduğu bildirilmiştir. kısırlık, abortlar ve döl tutmama gibi üreme bozuklukları diğer önemli bir sığır yetiştiriciliği problemidir. Verilerin analizi, tekrarlayan üreme sorunları geçmişi olan, fetal membran tutulumu olan ve ölü doğum yapan hayvanlarda, sorunu olmayan hayvanlara göre önemli ölçüde daha yüksek IBR/BoHV-1 antikör seroprevalansı olduğunu ortaya koymuştur (Graham 2013; Nandi vd., 2009; OIE, 2000; OIE, 2017). BHV-1'in latent seyirli karakteri duyarlı sürülerde kolaylıkla varlığını devam ettirmesine ve enfeksiyonun yayılmasına neden olmaktadır. Etkili koruyuculukta ticari aşılarda vardır. Aşılama ile birlikte düzenli serolojik taramalar ile latent enfekte taşıyıcı hayvanların belirlenerek eradikasyonu ve sürülerden uzaklaştırılmalarının hastalığın kontrolünde faydalı olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ackermann M, Belak S, Bitsch V, Edwards S, Moussa A, Rockborn G, Thiry E. (1990). Round table on infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis virus infection diagnosis and control. *Vet Microbiol*; 23: 361-363.
- Albayrak H., Özcan E., Beyhan YE., Kurt M., Kılıçoğlu Y. A Serological Investigation of Some Aetiological Agents Associated with Abortion in Domestic Water Buffalo (*Bubalus bubalis* Linnaeus, 1758) in Samsun Province of Northern Turkey. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 2012; 7(3): 155-160
- Alkan F, Özkul A, Karaoğlu MT, Bilge S, Akça Y, Burgu İ, Yeşilbaş K, Oğuzoğlu T.Ç. (1997). Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiyoijisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*; 44: 73-80.
- Alpay, G., Tuncer, P., & Yeşilbaş, K. (2014). Serological distribution of some viral infections in cattle, sheep and goats in an isolated island-ecosystem. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 61(1), 43-48.
- Andino RH, Torres HN, Polacino PS, Schudel A, Palma EL. (1987). Detection of bovine herpesvirus-1 nucleic acid sequences, using a dot blot hybridization procedure. *Am J Vet Res*; 48: 984-987.
- Aschner, C.B, Herold, B.C. (2020). Alphaherpesvirus Vaccines, Alphaherpesviruses: Molecular Biology, Host Interactions and Control, *Caister Academic Press*, doi:10.21775/9781913652555.10, ISBN 978-1-913652-55-5, retrieved 2021-06-01
- Aslan ME . (2015) Ankara, Çorum, Kırıkkale ve Yozgat illerinde yetiştirilen Brucella seronegatif ineklerde BVDV, BHV-1, BHV-4 ve BHV-5 enfeksiyonlarının hematolojik değerlere etkisi, epidemiyolojisi ve genetik karakterizasyonun araştırılması. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/563078>
- Aslım, P.H., Bulut, O. (2020). Bovine Herpesvirus-1 (BHV-1) ve Subtipleri. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi Journal of Bahri Dagdas Animal Research* 9 (2): 133-147, e-ISSN: 2687-3745, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/bdhad>
- Ata, A., Kocamuftuoğlu, M., Hasircioğlu, S., Kale, M., & MS, G. (2012). Investigation of Relationship Between Bovine Herpesvirus-1 (BHV-1) Infection and Fertility in Repeat Breeding Dairy Cows in Family-Type Small Dairy Farmsı. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(4).
- Ataseven, V. S., Başaran, Z., Yılmaz, V., Dağalp, S. B. (2010). Van Bölgesi Keçilerinde Parainfluenza Virus - 3 (PIV-3) ve Bovine Herpesvirus-1 (BHV-1) Enfeksiyonlarının Seroprevalansı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(1), 7-9.
- Avcı, O., & Yavru, S. (2013). Investigation of Bovine Herpesvirus-1, Bovine Viral Diarrhea Virus and Bovine Herpesvirus-4 in a dairy herd with naturally infected in Konya. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 29(2), 82-86.

- Babiuk, L.A, Van Drunen Littel-Van den Hurk, S., Tikoo, S.K. (1996). Immunology of bovine herpesvirus 1 infection. *Vet Microbiol*; 53: 31-32.
- Baker JC, Rust SR, Walker RD. (1989). Transmission of a vaccinal strain of infectious bovine rhinotracheitis virus from intranasally vaccinated steers commingled with nonvaccinated steers. *Am J Vet Res*; 50: 814-816.
- Barwinek F, Taylor NM, Tatar N. (1997). Prevalence of antibodies against BVDV, BHV-1 and BVLV in cattle of Turkish Villages and implications for the governmental veterinary services. *Vieh and Fisch*; 421-428.
- Bilge S. (1998). Kan ve süt serumlarında IBR/IPV antikorlarının nötralizasyon testi ile saptanması ve süt örneklerinden virus izolasyonu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*; 45: 313-321.
- Bilge-Dağalp S, Yıldırım Y, Alkan F. (2001). Buzağılarda maternal BHV-1 antikor düzeyinin belirlenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*; 48: 117-122.
- Bilge-Dağalp S, Farzani TA, Dogan F, et al (2020): Molecular and antigenic characterization of bovine herpesvirus type 1 (BoHV-1) strains from cattle with diverse clinical cases in Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 52, 555– 564.
- Bitsch, V. (1978). An investigation into the basic virus-antibody neutralization reaction, with special regard to the reaction in the constant-virus/varying-serum neutralization test. *Acta veterinaria Scandinavica*, 19(1), 110–128. <https://doi.org/10.1186/BF03547647>
- Bowland SL, Shewen PE (2000). Bovine respiratory disease: commercial vaccines currently available in Canada. *Can. Vet. J.* 41 (1): 33–48. PMC 1476343. PMID 10642871
- Brunner, D., Engels, M., Schwyzer, M., & Wyler, R. (1988). A Comparison of Three Techniques for Detecting Bovine Herpesvirus Type 1 (BHV-1) in Naturally and Experimentally Contaminated Bovine Semen. *Reproduction in Domestic Animals*, 23, 1-9.
- Burgu İ, Akça Y. (1986). Türkiye 'de suni tohumlamada kullanılan bazı damızlık boğalarda IBR/IPV enfeksiyonu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*; 33: 113-121.
- Burgu İ, Bilge Dağalp S. (1999). IBR-IPV virus enfeksiyonunun kontrol ve eradikasyonu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*; 46: 263-267.
- Burgu I, Akca Y (1987): First isolation of IBR virus in Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 19, 56.
- CABI (2024). Bovine Herpesvirus 1 Infections (04.12.2024 tarihinde <https://www.cabi-digitallibrary.org/doi/full/10.1079/cabicompndium.79283#sec-6> adresinden ulaşılmıştır).

- Castrucci G, Osburn BI, Frigeri F, Ferrari M, Salvatori D, Dico Mlo, Barreca F, 2000. The use of immunomodulators in the control of infectious bovine rhinotracheitis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 23(3):163-173; 14 ref.
- De Gee, A.L.V., Wagter, L.H.A, Hage JJ. (1996). The use of a polymerase chain reaction assay for the detection of bovine herpesvirus 1 in semen during a natural outbreak of infectious bovine rhinotracheitis. *Vet Microbiol*; 53: 163-168.
- De Wit, J.J, Hage, J.J, Brinkhof, J., Westenbrink, F. A comparative study of serological tests for use in the bovine herpesvirus 1 eradication programme in The Netherlands. *Vet Microbiol* 1998; 61: 153-163.
- Duman, R., Yavru, S., Bulut, O., Avcı, O. (2013). Sığırlarda Bovine Herpesvirus-1 Enfeksiyonlarının Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ve Mikronötralizasyon Testi ile Karşılaştırmalı Tespiti. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8(2), 129-136.
- Edwards S, Chasey D, White H. (1983). Experimental infectious bovine rhinotracheitis: comparison of four antigen detection methods. *Res Vet Sci*; 34: 42-45.
- Edwards, S., White, H., Nixon, P. 1990. A study of the predominant genotypes of bovid herpesvirus 1 found in the U.K. *Vet Microbiol*, 22(2-3), 213–223.
- Edwards, S., Newman, R. H., & White, H. (1991). The virulence of British isolates of bovid herpesvirus 1 in relationship to viral genotype. *The British veterinary journal*, 147(3), 216–231. [https://doi.org/10.1016/0007-1935\(91\)90046-P](https://doi.org/10.1016/0007-1935(91)90046-P)
- Eltok B, Eltok OM, 2004. Clinical efficacy of carprofen as an adjunct to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(5):317-320.
- Engels, M., Giuliani, C., Wild, P., Beck, T. M., Loepfe, E., and Wyler, R. (1986). The genome of bovine herpesvirus 1 strains exhibiting a neuropathogenic potential compared to known BHV-1 strains by restriction site mapping and cross-hybridization. *Virus Res* 6, 57–73. doi: 10.1016/0168-1702(86)90057-2
- Engels, M., Loepfe, E., Wild, P., Schraner, E., and Wyler, R. (1987). The genome of caprine herpesvirus 1: genome structure and relatedness to bovine herpesvirus 1. *J. Gen. Virol.* 68, 2019–2023. doi: 10.1099/0022-1317-68-7-2019
- EC (2000). EU. Report on Bovine Herpesvirus 1 (BHV1) marker vaccines and the accompanying diagnostic tests. Adopted 25 October 2000. (04.12.2024 tarihinde https://food.ec.europa.eu/document/download/76bc7960-2601-43e4-8292-74671a0c7b8a_en?filename=sci-com_scah_out49_en.pdf sitesinden erişim sağlandı).
- Fuchs, M., Hübert, P., Detterer, J., Rzia, H.J. (1999) Detection of bovine herpesvirus type 1 in blood from naturally infected cattle by using a sensitive PCR that discriminates between wild type virus and virus lacking glycoprotein E. *J Clin Microbiol*; 37: 2498-2507.

- Gibbs, EPJ., Rweyemamu, MM. 1977. Bovine herpes- viruses. Part I. Bovine herpesvirus 1. *Veterinary Bulletin* 47: 317–18.
- Graham, D.A. (2013). Bovine herpes virus-1 (BoHV-1) in cattle a review with emphasis on reproductive impacts and the emergence of infection in Ireland and the United Kingdom. *Irish veterinary journal*, 66(1), 15. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-66-15>
- Gür, S., Acar, A., Gençay, A., Kale, M., et al. (2016). Ege Bölgesinde Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 4(1).
- Gür, S., Erol, N., Yapıcı, O., Kale, M., Tan, M. T., Turan, T., Çakmak, M. A., Tosun C., Yılmaz, S., Acar, A., Özenli, I., Gür, C. (2018). The role of goats as reservoir hosts for bovine herpes virus 1 under field conditions. *Tropical Animal Health and Production*, 51: 753-758. DOI: 10.1007/s11250-018-1746-9.
- Karstad, L., Jessett, D.M., Otema, J.C, Drevemo, S. (1974). Vulvovaginitis in wildebeest caused by the virus of infectious bovine rhinotracheitis. *Journal of Wildlife Diseases*, 10:392-396.
- Kaashoek, M.J., Moerman, A., Madic, J., Rijsewijk, F.A.M., Quak, J., Gielkens, A.L.J., Oirschot, J.Tvan (1994). A conventionally attenuated glycoprotein E-negative strain of bovine herpesvirus type 1 is an efficacious and safe vaccine. *Vaccine*, 12(5):439-444; 19 ref.
- Kaashoek MJ, Moerman A, Madic J, Weerdmeester K, Maris-Veldhuis MA, Rijsewijk FAM, Van Oirschot JT. (1995). An inactivated vaccine based on a glycoprotein E-negative strain of bovine herpesvirus 1 induces protective immunity and allow serological differentiation. *Vaccine*; 13: 342-346.
- Kaashoek MJ, Straver PH, Rooij EM, Van, Quak J, Oirschot JTvan, 1996. Virulence, immunogenicity and reactivation of seven bovine herpesvirus 1.1 strains: clinical and virological aspects. *Veterinary Record*, 139(17):416-421; 19 ref.
- Kramps JA, Quack S, Weerdmeester K, Van Oirschot JT. (1993). Comparative study on sixteen enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of antibodies to bovine herpesvirus 1 in cattle. *Vet Microbiol*; 35: 11-21.
- Kramps JA, Perrin B, Edwards S, Van Oirschot JT. (1996). A European interlaboratory trial to evaluate the reliability of serological diagnosis of bovine herpesvirus 1 infections. *Vet Microbiol*; 53: 153-161.
- Kutish G, Mainprize T, Rock D. (1990). Characterization of the latency-related transcriptionally active region of the bovine herpesvirus 1 genome. *J Virol*; 64: 5730-5737.
- Lemaire M., Weynants V., Godfroid J., Schyns F., Meyer G., Letesson J.J. & Thiry E. (2000). Effects of bovine herpesvirus type 1 infection in calves with maternal antibodies on immune response and virus latency. *J. Clin. Microbiol.*, 38, 1885–1894.

- Liang, X. P., Babiuk, L. A., Van Drunen Littel-van den Hurk, S., Fitzpatrick, D. R., and Zamb, T. J. (1991). Bovine herpesvirus 1 attachment to permissive cells is mediated by its major glycoproteins gI, gIII, and gIV. *J. Virol.* 65, 1124–1132. doi: 10.1128/jvi.65.3.1124-1132.1991
- Lomba F, Bienfet V, Wellemans G, 1976. IBR virus and occurrence of metritis in the bovine belgian blue white breed. *British Veterinary Journal*, 132:178-181
- Mechor GD, Rousseaux CG, Radostits OM, Babiuk LA, Petrie L. (1987). Protection of newborn calves against fatal multisystemic infectious bovine rhinotracheitis by feeding colostrum from vaccinated cows. *Can J Vet Res*; 51: 452-459.
- Meyer, G., Lemaire, M., Ros, C., Belak, K., Gabriel, A., Cassart, D., Coignoul, F., Belak, S., Thiry, E., 2001. Comparative pathogenesis of acute and latent infections of calves with bovine herpesvirus types 1 and 5. *Archives of Virology*, 146(4) 633-652.
- Miller, N, J. (1955). Infectious necrotic rhinotracheitis of cattle. *JAVMA*, 126(939), 463–467.
- Miller JM, Van der Maaten MJ. (1984). Reproductive tract lesion in heifers after intrauterine inoculation with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Am J Vet Res* ; 45: 790-794.
- Miller, J. M., Van der Maaten, M. J., Whetstone, C. A. (1988). Effects of a bovine herpesvirus-1 isolate on reproductive function in heifers: classification as a type-2 (infectious pustular vulvovaginitis) virus by restriction endonuclease analysis of viral DNA. *Am J Vet Res*;; 49(10), 1653–1656.
- Miller JM, Van der Maaten MJ. (1989). Infertility In heifers inoculated with modified-live bovine herpesvirus-1 vaccinal strains against infectious bovine rhinotracheitis on postbreeding day 14. *Am J Vet Res*; 50: 551-554.
- Miller JM. (1991). The effects of IBR virus infection on reproductive function of cattle. *Vet Med*; 86: 95-98
- Miller, JM., Whetstone, CA., Maarten, VMJ. (1991). Abortifacient property of BHV-1 isolates that represent three subtypes of determined by RE analysis of viral DNA. *Am J Vet Res*; 52: 458–461.
- Miller JM, (1995). Whetstone CA, Bello U, Lawrence WC, Whitbeck JC. Abortion in heifers inoculated with a thymidine kinase-negativ recombinant of bovine herpesvirus 1. *Am J Vet Res*; 56: 870-874.
- Motha J, Hansen M, Orr D. (1997). Viral aetiologies for bovine respiratory disease. *NZ Vet J*; 45: 40.
- Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ. (1999). *Veterinary Virology*.3. edt. Academic Press, , USA, 301- 325.

- Muyilkens, B., Thiry, J., Kirten, P., Schynts, F., & Thiry, E. (2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary research*, 38(2), 181–209. <https://doi.org/10.1051/vetres:2006059>
- Mweene AS, Okazaki K, Kida H. (1996). Detection of viral genome in non- neural tissues of cattle experimentally infected with bovine herpesvirus-1. *Jpn J Vet Res*; 44: 165-174.
- Narita M, Kimura K, Tanimura N, Arai S, Tsuboi T, Katsuda K. (2000). Immunohistochemical characterization of calf pneumonia produced by the combined endo-bronchial administration of bovine herpesvirus 1 and *Pasteurella haemolytica*. *J Comp Pathol*; 123: 126-131.
- Nandi S, Kumar M, Manohar M, et al (2009): Bovine herpes virus infections in cattle. *Anim Heal Res Rev*, 10, 86-98.
- OIE. (2000). Office International Des Epizooties. International Animal Code-2000. Infectious Bovine Rhinotracheitis/Infectious Pustular Vulvovaginitis. Part 2, Section 2.3, Chapter 2.3.5.
- OIE Handistatus, (2005). World Animal Health Publication and Handistatus II (data set for 2004). Paris, France: Office International des Epizooties.
- OIE (2017): Infectious bovine rhinotracheitis/ Infectious pustular vulvovaginitis, 1-19. In: OIE Terrestrial Manual.
- Öner, E.B, Yeşilbağ, K (2018): Seroprevalance of respiratory viruses and detection of persistent BVD virüs infection in beef cattle (in Turkish). *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 65, 1–7
- Özgünlük, İ., & Yıldırım, Y. (2017). Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki Sığırlarda Bovine Herpes Virus 1 (BHV 1) ve Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) Enfeksiyonlarının Serolojik Olarak Araştırılması. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(2), 152-157. <https://doi.org/10.31196/huvfd.390122>
- Pourmahdi Borujeni, M., Abbasi, A. H., Haji Hajikolaei, M. R., & Seifi Abad Shapouri, M. R. (2024). Seroepidemiology of bovine herpesvirus-1 in goats in south-western Iran. *Veterinary Medicine and Science*, 10, e1574. <https://doi.org/10.1002/vms3.1574>
- Rice JA, Carrasco-Medina L, Hodgins DC, et al (2008): Mannheimia haemolytica and bovine respiratory disease. *Anim Heal Res Rev*, 8, 117–128
- Rocha MA, Barbosa EF, Guedes RMC, Lage AP, Leite RC, Gouveia AMG. (1998). Detection of BHV-1 in a naturally infected bovine fetus by a nested PCR Assay. *Vet Res Commun*; 23: 133-141.
- Rock, DL, Beam SL, Mayfield JE. (1987). Mapping bovine herpesvirus type 1 latency-related RNA in trigeminal ganglia of latently infected rabbits. *J Virol*; 61: 3827-3831.

- Rodriguez, M, Heinlein, A.S, Ruiz, M, Metzler, AE, Schudel, AA. (1989). Detection of bovine herpesvirus type 1 via an immunoperoxidase method, using monoclonal antibodies. *Am J Vet Res*; 50: 619-621.
- Roels S et al., 2000. Natural case of bovine herpesvirus 1 meningo-encephalitis in an adult cow. *Veterinary Record*, 146:586-588.
- Schlüter H, Teuffert J, Pannwitz S, Geue A, Petrov P. (1997). First results of a field trial using marker vaccines against Bovine Herpesvirus 1 (BHV-1) in cattle herds. *Epidémiol Santé Anim*; 31-32.
- Schroeder, R, J., Moys, M. D. (1954). An acute upper respiratory infection of dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 125(933), 471–472.
- Schudel, AA., Carillo, BJ., Wyler, R., Metzler, AE. (1986). Infections of calves with antigenic variants of BHV-1 and neurological disease. *Journal of Veterinary Medicine* 33B: 303–310.
- Schwyzer, M., Ackermann, M. (1996). Molecular virology of ruminant herpesviruses. *Veterinary Microbiology* 53: 17–29.
- Smith, K.C (1997). Herpesviral abortion in domestic animals. *Veterinary Journal*, 153(3):253-268; many ref.
- Straub, O.C., Mawhinney, I.C. (1988). Vaccination to protect calves against infectious bovine rhinotracheitis. *Vet Rec*; 122: 407-411.
- Straub, O.C. (1991). BHV-1 infections: Relevance and spread in Europe. *Comp Immun Microbiol Infect Dis*; 14: 175-186.
- Straub, OC. 1990. Infectious bovine rhinotracheitis virus. In: Dinter Z and Morein B (eds) *Virus Infections of Ruminants*. Oxford: *Elsevier Science Publishers BV*, pp. 71–108.
- Strube W, Auer S, Block W, Heinen E, Kretzdorn D, Rodenbach C, Schmeer N. A. (1996). gE deleted infectious bovine rhinotracheitis marker vaccine for use an improved herpesvirus 1 control programs. *Vet Microbiol*; 53: 181-189.
- Studdert MJ. A brief review of studies of bovine and equine herpesviruses. *Aust Vet J* 1989; 66: 401-402.
- Tan, M.T.,Yakup, Y., Nural, E., Güngör, A.B. (2006). The Seroprevalence of Bovine Herpes Virus type 1 (BHV-1) and Bovine Leukemia Virus (BLV) in Selected Dairy Cattle Herds in Aydın Province, Turkey. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*: 30: No. 4, Article 2. Available at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol30/iss4/2>
- Tekelioğlu B.K. (2019). Saha çalışmaları vaka fotoğrafları.
- Terpstra C. (1979). Diagnosis of infectious bovine rhinotracheitis by direct immunofluorescence. *Veterinary Quarterly* 1: 138-144.

- Thiry, E., Detilleux, P., Vriese, Ade., Pirak, M., Pastoret, P.P, (1984). Infectious bovine rhinotracheitis in the neonatal period: a review and a case report. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 128(1):33-40; 25 ref.
- Thiry E, Brochier B, Saliki J, Pirak M, Pastoret PP. (1985). Excretion and reexcretion of termosensitive and wildtype strains of infectious bovine rhinotracheitis virus after co-infection or two successive infections. *Vet Microbiol*; 10: 371-380.
- Thiry E, Saliki J, Bublot M, et al (1987): Reactivation of infectious bovine rhinotracheitis virus by transport. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 10, 59-63.
- Toker, E.B., Yeşilbağ, K., Ateş, O., Kadiroğlu, B., Aytoğu G. (2022). High mortality rate of shipping fever cases in cattle caused by bovine herpesvirus type 1 (BoHV-1). *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 69, 69-75, 2022 DOI: 10.33988/auvfd.834671
- Toker EB, Yeşilbağ K (2021): Molecular characterization and comparison of diagnostic methods for bovine respiratory viruses (BPIV-3, BRSV, BVDV, and BoHV-1) in field samples in northwestern Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 53, 1-11
- Tuncer-Göktuna P, Alpay G, Öner EB, et al (2016): The role of herpesviruses (BoHV-1 and BoHV-4) and pestiviruses (BVDV and BDV) in ruminant abortion cases in western Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 48, 1–6.
- UR (2000). The University of Reading. Department of Agricultural and Food Economics. The economics of infectious bovine rhinotracheitis (bovine herpesvirus 1), 1-11.
- Van Donkersgoed J, Babiuk LA. Diagnosing and managing the respiratory form of infectious bovine rhinotracheitis. *Vet Med* 1991; 8694.
- Van Oirschot, J.T., Kaashoek, M.J., Rijsewijk, F.A.M. (1996). Advances in the development and evaluation of bovine herpesvirus 1 vaccines. *Vet Microbiol*; 53: 43-54.
- Van Oirschot J.T., Kaashoek M.J., Maris-Veldhuis M.A., Weerdmeester K. & Rijsewijk F.A.M. (1997). An enzyme-linked immunosorbent assay to detect antibodies against glycoprotein gE of bovine herpesvirus 1 allows differentiation between infected and vaccinated cattle. *J. Virol. Methods*, 67, 23–34.
- Vilcek, S. (1993). Detection of the bovine herpesvirus-1 (BHV-1) genome by PCR. *J Virol Methods*; 41: 245-248.
- Wentink GH, Van Oirschot JT, Verhoeff J. (1993). Risk of infection with bovine herpesvirus 1 (BHV-1): A review. *Vet Quart*; 15: 30-33
- Winkler, M.T.C., Doster, A., Jones, C. (2000). Persistence and reactivation of bovine herpesvirus 1 in the tonsils of latently infected calves. *J Virol*; 74: 5337-5346.
- WOAH (2024). Infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis. (04/12/2024 tarihinde https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.04.11_IBR_IPV.pdf adresinden ulaşılmıştır).

- Xia JQ, Yason CV, Kibenge FSB. Comparison of dot blot hybridization, polymerase chain reaction and virus isolation for detection of bovine herpesvirus (BHV-1) in artificially infected bovine semen. *Can J Vet Res* 1995; 59: 102-109.
- Yavru, S., Şimşek, A., Öztür, F. (1998). Bogalaroa Bovine Herpes Virus Tip 1 (BHV-1) enfeksiyonunun serolojik ve virolojik olarak araştırılması. *Vet. Bil. Derg*, 14,2: 101-110.
- Yavru, S., Avcı, O., Kale, M. (2014). Serologic and virologic investigation of BHV-1, BVDV and BHV-4 in cattle with metritis. *Animal Veterinary Science*, 2(5), 142-145.
- Yeşilbağ K, Güngör B (2008): Seroprevalence of bovine respiratory viruses in North-Western Turkey. *Trop Anim Health Prod*, 40, 55-60
- Yıldırım, Y., Yılmaz, V., Faraji Majarashin, A.R. (2009) Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi Sınır İllerinde Bulunan Sığırlarda Viral Solunum Sistemi Enfeksiyonlarının Seroprevalansı. *Kafkas Univ Vet Fak Dergisi* 15 (4): 601-606, 2009 DOI:10.9775/kvfd.2009.078-A
- Yıldız, H., & Babaoglu, A. R. (2022). Molecular Investigation of Bovine Viral Diarrhea Virus, Bovine Herpes Virus-1 and Bovine Herpes Virus-4 Infections in Abortion Cases of Cattle in Van District, Turkey. *Van Veterinary Journal*, 33(3), 106-111. <https://doi.org/10.36483/vanvetj.1165216>
- Yılmaz, H., Turan, N., Hasöksüz, M. (2014). Viroloji ders notu. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Abd.
- Yılmaz V., Coskun N., Sahin M. (2016). Molecular detection of Bovine Herpes Virus-1 (BoHV-1) , Bovine Herpes Virus-4 (BoHV-4) and Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV) in aborted ruminant fetuses from Kars province in Northeast Turkey. DOI: 10.18805/ijar.9372



BÖLÜM 28

Çocuklarda Künt Dalak Travmalarının Tedavisi

Fatma Özcan Sıkı¹

¹ Doç. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, ORCID:0000-0002-4461-3461

Giriş

Künt karın travmaları, kazalar sonrası pediatrik hastane yatışının yaygın nedenlerinden biridir ve dalak, en sık yaralanan organlardan biridir. Cerrahi olmayan yönetim yaklaşımlarındaki ilerlemeler, dalak koruyucu stratejileri bakım standardı haline getirmiştir. Bu bölüm, çocuklarda künt dalak travmalarının değerlendirilmesi ve yönetimi yaklaşımını sunmaktadır.

1. Dalak'ın Embriyolojik Oluşumu

Dalak, embriyonik hayatın 5. haftasında dorsal mezenterde mezodermal kökenli bir tomurcuk olarak gelişmeye başlar. 9. haftaya kadar lenfoid dokularla dolarak hematojen ve immünolojik fonksiyonların temellerini oluşturur. Dalak, fetal dönemde eritrosit ve lökosit yapımından sorumluyken doğumdan sonra bu rol kemik iliğine geçer.

2. Dalak'ın Anatomisi ve Vasküler Yapısı

Dalak, karın içinde sol üst kadranda, diyaframın hemen altında yer alır ve mide, pankreas kuyruğu, sol böbrek ve kolon fleksurası ile komşudur. Organ, kırmızı ve beyaz pulpa olmak üzere iki ana bölgeden oluşur:

- **Kırmızı Pulpa:** Eski eritrositlerin yıkımı ve demir metabolizmasından sorumludur.
- **Beyaz Pulpa:** Lenfositlerin aktivitesini destekleyen lenfoid dokuları içerir ve immün sistemin bir parçası olarak hareket eder.

Dalak, splenik arter aracılığıyla kanlanır ve bu arter, karaciğerin de kanlandığı çöliyak trunkus'tan ayrılır. Splenik ven, portal ven sistemine katılır ve dalaktan venöz dönüşü sağlar. Bu zengin vasküler yapı, travmalara bağlı olarak ciddi kanama risklerini beraberinde getirir(Lyttle, Williams, & Stylianos, 2024).

3. Dalak'ın Fizyolojik Görevleri

Dalak, immünolojik ve hematolojik yönlerden birçok kritik görevi üstlenir:

- **Kan Filtrasyonu:** Mikroorganizma ve eski eritrositlerin temizlenmesi.
- **Kan Deposu:** Akut kan kayıplarında mobilize edilebilecek eritrosit ve trombositlerin depolanması.
- **Bağışıklık Fonksiyonları:** Beyaz pulpa aracılığıyla antijen sunumu ve lenfosit aktivasyonu.
- **Fetal Hematopoez:** Doğum öncesi dönemde kan hücresi yapımı.

Splenektomi sonrası hastalarda enfeksiyon riskinin artması nedeniyle, cerrahi öncesi ve sonrası aşılamalar kritik bir önem taşır:

- **Splenektomi Öncesi Aşılar:**

- **Pnömonokok aşısı:** Streptococcus pneumoniae enfeksiyonlarına karşı koruma sağlar.
- **Meningokok aşısı:** Neisseria meningitidis kaynaklı menenjitte karşı koruma sağlar.
- **Hemophilus influenzae tip B (Hib) aşısı:** Hib enfeksiyonlarını önlemek için uygulanır.

- **Splenektomi Sonrası Aşılar:**

- Aşılar, cerrahi sonrası belirli bir süre (genellikle 2 hafta) içinde uygulanmaya devam edebilir.
- Aşılama, uzun dönemli koruyuculuk sağlamak için periyodik tekrar dozları gerektirebilir.

Bu uygulamalar, splenektomi sonrası karşılaşılabilen ciddi enfeksiyon riski (Overwhelming Post-Splenectomy Infection, OPSI) oranlarını azaltmada etkili bir stratejidir.

4. Vücuttaki Yerleşim Yerleri

Dalak, sol hipokondriyak bölgede bulunur ve karın çeperinden 9-11. kaburga seviyesinde palpe edilebilir. Normalde periton ile tamamen örtülüdür ve midenin büyük kıvrımına bağlılık gösteren bir ligament (ligamentum gastrosplenicum) ile sabitlenir. Ağır splenomegali durumlarında pelvik bölgeye kadar inebilir.

5. Epidemiyoloji ve Yaralanma Mekanizması

Çocuklarda künt dalak yaralanmaları, ağırlıklı olarak trafik kazaları, düşmeler veya sporla ilgili aktiviteler sonucunda oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre, dalak yaralanmaları pediatrik karın travmalarının yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (Bašković, Keretić, Lacković, Borić Krakar, & Pogorelić, 2024). Çocuklarda nispeten esnek olan kaburga kılıfı, dalağa yetişkinlere kıyasla daha az koruma sağlar ve bu organı yaralanmalara daha duyarlı hale getirir.

6. Patofizyoloji

Dalak'ın anatomik konumu ve vasküler yapısı, künt travma sonrası yaralanmaya yatkın hale getirir. Minör travmalar subkapsüler hematomlara neden olabilirken, yüksek enerjili travmalar dalak yırtılması veya devaskülarizasyona yol

açabilir. Dalağın zengin vasküler yapısı, yaralanmaların kanama riski açısından ciddi olmasına yol açabilir.

Dalak ayrıca immun sistemde kritik bir rol oynadığı için ,kaybı söz konusu olunca uzun dönemde immünolojik yetmezliklere neden olabilir.

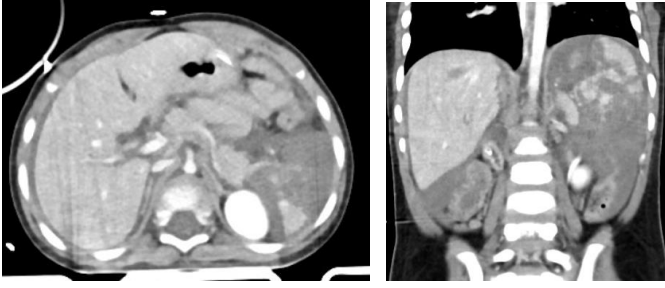
7. Klinik Prezantasyon

- **Semptömler:** Sol üst kadranda karın ağrısı, sol omuza yansıyan ağrı (Kehr belirtisi) ve hemodinamik instabilite.
- **Muayene Bulguları:** Sol üst kadranda ekimoz, hassasiyet veya palpabl kitle.
- **Görüntüleme:** Ultrason (FAST) ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), tanıda altın standarttır. BT derecelendirmesi, Amerikan Cerrahi Travma Derneği (AAST) sınıflandırmasına dayanmaktadır(Miele et al., 2016; Williams et al., 2023).

8. Dalak Yaralanmalarının Derecelendirilmesi

AAST tarafından yapılan dalak yaralanmaları derecelendirmesi, travmanın ciddiyetini ve yönetim stratejisini belirlemede kullanılır:

- **Grade I:** Subkapsüler hematoma (<10 yüzey alanı) veya minör laserasyon (<1 cm derinlikte).
- **Grade II:** Subkapsüler hematoma (10-50 yüzey alanı) veya 1-3 cm derinlikte laserasyon.
- **Grade III:** Subkapsüler hematoma (>50% yüzey alanı) veya >3 cm derinlikte laserasyon.
- **Grade IV:** Segmental veya hilus damarlarında yaralanma ile birlikte parsiyel devaskülarizasyon.
- **Grade V:** Dalak yırtılması veya komple devaskülarizasyon.



Şekil -1Şekil-2

Şekil 1 ve 2 : Grade V dalak yaralanmasının tomografi görüntüsü

9. Tedavi Yaklaşımları

9.1 Cerrahi Olmayan Tedavi (COT)

Hemodinamik olarak stabil hastalar için cerrahi olmayan tedavi, tedavinin temelini oluşturmaktadır. Temel unsurlar şunları içerir:

- Yoğun bakım ortamında yakın hemodinamik izlem.
- Seri hemoglobin ölçümleri.
- Yeniden kanama riskini minimize etmek için yatak istirahati ve aktivitelerin kısıtlanması.

Uygun şekilde seçilen pediatrik hastalarda COT'nin başarı oranlarının %90'ı aştığı görülmüştür(Mehl et al., 2022; Williams et al., 2023).

9.2 Cerrahi Endikasyonlar

Cerrahi müdahale endikasyonları şunları içerir:

- Resüsitasyona rağmen devam eden hemodinamik instabilite.
- COT'nin başarısızlığı veya devam eden kanama belirtileri.
- Vasküler compromise sahip yüksek dereceli yaralanmalar (Derece IV-V).

9.3 Dalak Koruyucu Teknikler

Cerrahi müdahale gerektiğinde, parsiyel splenektomi veya splenorafi gibi dalak koruyucu teknikler öncelikli olmalıdır. Bu teknikler, immünolojik fonksiyonları korur ve splenektomi sonrası gelişebilecek ciddi enfeksiyon riskini azaltır(Zakaria et al., 2023).

10. Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sonuçları

- Erken Komplikasyonlar: Kanama, enfeksiyon ve yeniden kanama.
- Geç Komplikasyonlar: Pseudokist oluşumu, dalak atrofisi veya splenektomi sonrası sepsis(Mehl et al., 2022).

Splenektomi uygulanan hastalarda profilaktik aşılamalar ve antibiyotik profilaksisi gerekebilir. Bu hastaların uzun dönem izlenmesi hayati önem taşır.

11. Son Gelişmeler ve Gelecek Yönler

Görüntülemede yapay zeka ve prediktif analiz gibi yeni teknolojiler, tanı doğruluğunu ve karar verme süreçlerini geliştirebilir. Ayrıca, yeni hemostatik ajanlar ve embolizasyon teknikleri, splenektomi ihtiyacını daha da azaltma potansiyeline sahiptir.

Sonuç

Çocuklarda künt dalak travmalarının yönetimi önemli ölçüde gelişmiştir ve cerrahi olmayan yaklaşımlar tedavinin temel taşlarını oluşturmaktadır. Pediatrik cerrahların güncel gelişmeleri takip ederek kanıta dayalı kılavuzlara uymaları, sonuçları optimize etmek için kritik önem taşır.

Kaynaklar

- Bašković, M., Keretić, D., Lacković, M., Borić Krakar, M., & Pogorelić, Z. (2024). The Diagnosis and Management of Pediatric Blunt Abdominal Trauma-A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*, 14(20). doi:10.3390/diagnostics14202257
- Lyttle, B. D., Williams, R. F., & Stylianos, S. (2024). Management of Pediatric Solid Organ Injuries. *Children (Basel)*, 11(6). doi:10.3390/children11060667
- Mehl, S. C., Cunningham, M. E., Streck, C. J., Pettit, R., Huang, E. Y., Santore, M. T., . . . Vogel, A. M. (2022). Characteristics and predictors of intensive care unit admission in pediatric blunt abdominal trauma. *Pediatr Surg Int*, 38(4), 589-597. doi:10.1007/s00383-022-05067-5
- Miele, V., Piccolo, C. L., Trinci, M., Galluzzo, M., Ianniello, S., & Brunese, L. (2016). Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. *Radiol Med*, 121(5), 409-430. doi:10.1007/s11547-016-0637-2
- Williams, R. F., Grewal, H., Jamshidi, R., Naik-Mathuria, B., Price, M., Russell, R. T., . . . Petty, J. (2023). Updated APSA Guidelines for the Management of Blunt Liver and Spleen Injuries. *J Pediatr Surg*, 58(8), 1411-1418. doi:10.1016/j.jpedsurg.2023.03.012
- Zakaria, O. M., Daoud, M. Y. I., Zakaria, H. M., Al Naim, A., Al Bshr, F. A., Al Arfaj, H., . . . Saleh, O. A. (2023). Management of pediatric blunt abdominal trauma with split liver or spleen injuries: a retrospective study. *Pediatr Surg Int*, 39(1), 106. doi:10.1007/s00383-023-05379-0



BÖLÜM 29

Oksitosin Hormonu Yapısı Sentezi ve Bazı Biyolojik Etkileri

Necmettin Aktepe¹

¹ Doç. Dr., Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü,
ORCID: 0000-0003-2192-9049

GİRİŞ

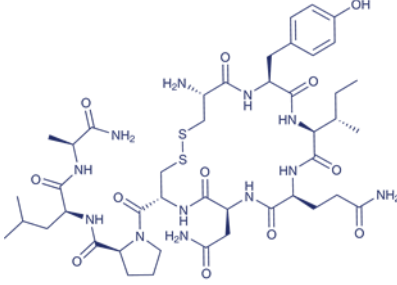
Oksitosin (OT), hipotalamik nöronlarda sentezlenen, yoğun çekirdekli veziküllere paketlenen ve salınım için dendritlere ve aksonlara taşınan dokuz amino asit uzunluğunda döngüsel bir peptittir. OT, paraventriküler çekirdekte (PVN), supraoptik çekirdekte (SON) ve aksesuar magnosellüler hipotalamik çekirdeklerde sentezlenen ve posterior hipofiz tarafından depolanan ve salgılanan, merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda baskın bir nöromodülatör role sahip bir hormondur (Florea ve ark. 2022). OT'in çoğu, posterior hipofizden aksonel salınım yoluyla kan dolaşımına salgılanır. OT ayrıca, doğum ve emzirme sırasında senkron ateşlemeyi ve pulsatil salınımı kolaylaştırmak için SON ve PVN içinde etki etmek üzere somatodendritik olarak salınır (Froemke ve Young 2021). Ayrıca OT, rahim, yumurtalıklar, plasenta, kalp, kan damarları, cilt, böbrekler ve testis gibi diğer organlarda sentezlenir. OT reseptörleri miyoepitelyal hücreler, kalp, kan damarları, makrofajlar, timus, pankreas, böbrekler ve yağ hücrelerinde bulunur.

Oksitosin, aksonal ve/veya dendritik salınım yoluyla öncelikle bir nörotransmitter veya nöromodülatör olarak işlev görür. Oksitosin salgılanmasına ek olarak oksitosin reseptörlerinin varlığı, çeşitli işlevlerini gösterir. Oksitosin, yalnızca iki birincil üretim alanında değil, aynı zamanda bazı türlerde stria terminalisin yatak çekirdeği, medial preoptik alan, lateral hipotalamus ve medial amigdala dahil olmak üzere çeşitli ek bölgelerde de sentezlenir (Caldwell, 2018). Paraventriküler çekirdeğin (PVN) ve supraoptik çekirdeğin (SON) aynı bölgelerinden kaynaklanan akson projeksiyonları birden fazla beyin bölgesine uzanır: amigdala, arkuat çekirdek (PVN'nin magnosellüler bölgelerinden = mPVN), dorsal vagal kompleks (PVN'nin parvosellüler bölgesinden = pPVN) ve prefrontal korteks, hipokampus ve arkuat çekirdek (SON'un magnosellüler bölgelerinden = mSON). PVN'nin parvosellüler bölgesinden gelen dendritik projeksiyonlar, SON'dan gelen projeksiyonlara ek olarak amigdalaya uzanır. Dahası, parvosellüler çekirdekteki nöral aktivitenin parakrin modülasyonu, magnosellüler nörosekresyon hücrelerinden gelen somato-dendritik yoluyla da salgılandığı doğrulanmıştır (Brown ve ark. 2020).

Oksitosinin Yapısı ve Sentezi:

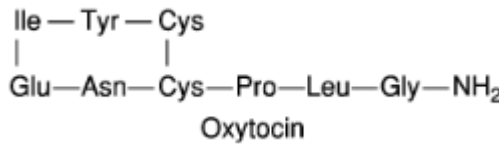
OT geninin yapısı 1984'te açıklanmış ve OT reseptörünün dizisi 1992'de rapor edilmiştir. OT çok bol miktarda bulunan bir nöropeptiddir. Bu, en yaygın hipotalamik spesifik mRNA'ların analiz edildiği bir çalışmada açıkça ortaya çıktı. OT'nin tanımlanan 43 transkript arasında en bol olanı olduğu bulunmuştur

(Gimpl ve Fahrenholz, 2001). OT beyinde ve çeşitli periferik organlarda sentezlenen, dokuz amino asitten oluşan bir peptid hormonudur (Şekil 1). G proteinine bağlı bir reseptör olan reseptörüyle ilişki kurar. OT üretimi, hipotalamusta bulunan paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde gerçekleşir. Magnosit nöronlar aksonlarını hipofiz bezinin arka lobuna yansıtır.



Şekil 1: Oksitosinin kimyasal yapısı (Mitra, 2021)

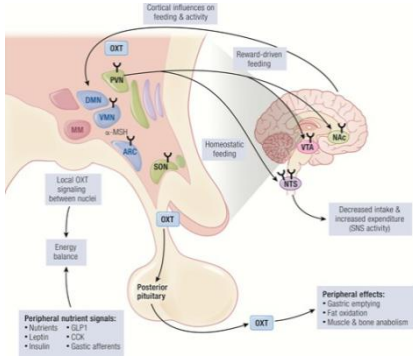
Hormon kan dolaşımına salınır ve kan-beyin bariyerinin varlığı nedeniyle beyne geri dönemez. Paraventriküler OT üreten nöronlar ile beyin çeşitli bölge-leri, beyin sapı ve omurilik arasında ek akson bağlantıları bulunur (Lawson 2017). OT, sistein bağlarından oluşan altı amino asitlik bir halkadan ve bir terminal amin ile üç amino asitlik bir kuyruktan oluşan, dokuz amino asitten ibaret, küçük peptid yapılı bir nörohormondur. OT, taşıyıcı proteinler (nörofizin 1) ile birlikte sentezlenir (Şekil 2). OT geni, vazopressin genine bitişik, insan kromozomu 20'de bulunur. Bu genler zıt şeritlerde bulunur ve zıt transkripsiyon yöne- limlerine sahiptir (Elsayed ve ark. 2022).



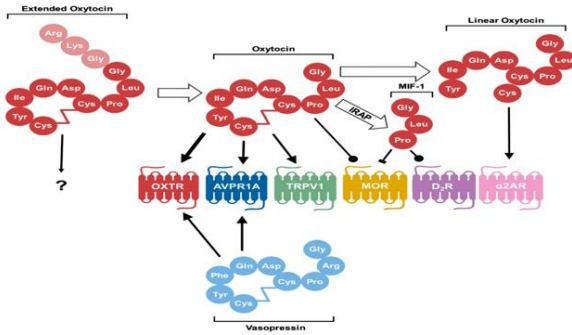
Şekil 2: OT'in moleküler yapısı ve amino asit dizilimi (McEwen 2004)

OT üreten paraventriküler nöronların yaklaşık %40'ı beyin sapı ve hipofiz bezi gibi merkezi sinir yapılarına projeksiyon yapar ve beyin sapına bağlı bu nöronların %10'u area postrema ve nucleus tractus solitarius, vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği aracılığıyla yeme davranışının düzenlenmesinde rol oynar. OT'in beyindeki yarı ömrü, periferdeki yarı ömrünün üç katıdır, beyinde yaklaşık 19 dakika ve periferde 6 dakikadır, bu da bu nöropeptidin santral sinir sistemi işlevinin ilgili bir modülatörü olarak hareket ettiği anlamına gelir. Serotoninin OT konsantrasyonlarını arttırdığı, dopaminin OT ile etkileşimlerinin beyindeki ödül devresinin aktivitesini modüle edebildiği bulunmuştur (Şekil 3) (Giel ve ark., 2018).

Beyinde bulunan sentez bölgeleri, aynı zamanda davranışsal ve fizyolojik homeostaz için kritik olan bölgeleridir. Beynin hipotalamus harici bazı bölgelerinde de OT sentezlenir ancak bu çok daha az miktardadır. Hipotalamusta üretilen bu OT hormonu, hipofiz bezinin arka lobunda depolanıp salgılanır ve rahim, yumurtalıklar, plasenta, kalp, kan damarları, deri, böbrekler ve testis gibi diğer organlarda da sentezlenir. OT reseptörleri miyoepitelyal hücrelerde, kalpte, kan damarlarında, makrofajlarda, timusta, pankreasta, böbreklerde ve adipositlerde bulunur (Şekil 4) (Elsayed ve ark. 2022).



Şekil 3: OXT'nin metabolik etkileri. OXT, koyu metinde gösterilen paraventriküler çekirdekte (PVN) ve supraoptik çekirdekte (SON) üretilir. Hem hipotalamus içinde hem de hipotalamus dışında OXT reseptörlerine sahip çekirdekler (Y şekliyle gösterilmiştir) OXT'nin varlığına yanıt verir ve enerji alımını ve enerji dengesini etkiler (McCormackve ark., 2020).

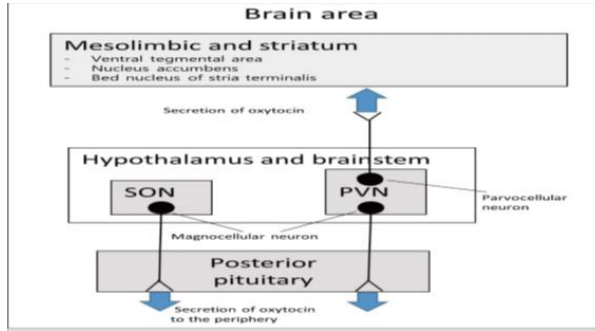


Şekil 4: OT molekülünün ve hedeflerinin işlenmesi

Oksitosinin Özellikleri ve Bazı Fizyolojik Etkileri:

OT, genel sağlık, adaptasyon, gelişim, üreme ve sosyal davranış için geniş kapsamlı etkileri olan, pleyotropik, peptit bir hormondur. Endojen OT ve OT reseptörünün uyarılması, büyüme, dayanıklılık ve iyileşme modellerini destekler. OT, özellikle zorluk veya travma karşısında koruyucu etkilere sahip bir stresle

başa çıkma molekülü, bir anti-inflamatuar ve bir antioksidan olarak işlev görebilir (Kendrick ve ark 2018). OT kadınlarda hamilelik sırasında önemli bazı işlevlerin yapılmasında aracıdır. Bunların bazısı; doğum sırasında ve emzirme döneminde rahmin kasılmasını kolaylaştırmak, sütün memelerdeki kanallardan geçişini ve ardından meme uçlarından boşaltılmasını sağlamak. Bu roller yalnızca kadınlara özgü olsa da, OT aynı zamanda erkeklerin sistemlerinde de sentezlenir ve spermin taşınmasını sağlar aynı zamanda erkek üreme hormonu olan testosteronun üretimini destekleyip korumaktan sorumludur (Grigor'eva ve Golubeva 2010). Ayrıca OT, insanların yakın cinsel bağ ve güven de dahil olmak üzere yakın romantik ilişkilerini şekillendirir, bu nedenle genellikle "aşk hormonu" veya "kucaklama kimyasalı" olarak da adlandırılır. OT'in insan bağımlı ve sosyal ilişkisi kolaylaştırmadaki etkisi iyi bilinmektedir. OT'in metabolizma ve gıda alımı üzerindeki etkileri, obezite tedavisinde potansiyel etkilerini ortaya koymaktadır. OT'in beyindeki yarı ömrü, periferdeki yarı ömrünün üç katıdır. Doğum sırasında OT reseptörlerinin duyarlılığı ve yoğunluğu artar. Doğumdan sonra yenidoğan bebek annesinin memesini emer ve hipotalamik nöronları OT üretmesi için uyarak sütün salınmasına neden olur (Şekil 5). OT nöronlarının hem insanlarda hem de hayvanlarda cinsel davranışlara aracılık etmede yoğun bir şekilde rol oynadığı gösterilmiştir (Elsayed ve ark. 2022).



Şekil 5: Merkezi sinir sisteminde OT üretimi ve salgılanması.

OT kadınların hamileliği sırasında önemli işlevlerden sorumludur: doğum sırasında ve emzirme döneminde rahmin kasılmasını kolaylaştırmak, sütün memelerdeki kanallardan geçişini ve ardından meme uçlarından boşaltılmasını desteklemek. Ayrıca OT, insanların yakın cinsel bağ ve güven de dahil olmak üzere yakın romantik ilişkilerini nasıl şekillendirdiğini etkiler, bu nedenle genellikle "aşk hormonu" veya "kucaklama kimyasalı" olarak da adlandırılır. OT aynı za-

manda beyne salınan ve cinsel, annelik, sosyal ve beslenme davranışlarını düzenler. Çeşitli koşullar OT aktivitesi veya etkilerinin değişmesiyle ilişkilidir (Lozie ve Ludwig 2022).

OT, otonom sinir sistemini ve bağışıklık sistemini etkiler. OT'in bu özellikleri, olumlu sosyal deneyimlerin faydalarını açıklamaya yardımcı olabilir ve bu moleküle bir dizi bozuklukta olası bir tedavi edici olarak dikkat çekmiştir (Carter ve ark 2010). OT, oksitosinazların yardımıyla ve meme bezlerinde çok daha küçük bir yüzdeyle karaciğer ve plazmada metabolize edilir. OT, sindirim sisteminde, üreme organlarında (rahim, yumurtalık, testis, plasenta, amniyon, korpus luteum ve meme bezi) üremeyle ilgili olduğu yerlerde, kardiyovasküler sistemde (kalp ve damar endoteli), böbrekte, hidro-elektrolitik regülasyonda rol aldığı yerlerde ve kas ve yağ dokularında metabolik süreçlere müdahale ettiği yerlerde etkilerini gösterir (Liu ve ark. 2022).

Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğin (PVN) parvoselüler nöronlarında ve hem PVN hem de supraoptik çekirdeğin magnoselüler nöronlarında sentezlenen bir hormon olan OT'in doğum ve emzirmeyi uyarmadaki etkileri iyi bilinmekle beraber, hem kadınlarda hem de erkeklerde metabolik etkilere de sahip olduğu bilidirlmiştir. OT'nin kadınlarda doğum ve emzirmedeki iyi bilinen rolünün yanı sıra her iki cinsiyette de "besin durumu sensörü" görevi gördüğü anlaşılmaktadır. Gıda tüketimini azaltarak ve enerji tüketimini artırarak kilo kaybı üzerindeki etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. OT'in metabolizma ve gıda alımı üzerindeki etkileri obeziteyi tedavi etmedeki potansiyel etkilerini düşündürmektedir (Elsayed ve ark., 2022). Yapılan deneysel çalışmalar, OT iştihayı azaltarak anorektik bir rol alabileceği gösterilmiştir. Artan OT salgılanması ve/veya sinyalizasyonu, birden fazla farklı homeostatik ve nörodavranışsal yol üzerindeki net etkiler yoluyla gıda alımının azalmasına yol açabilmektedir. OT, aynı zamanda kas ve kemikler için anabolik olabilir (McCormack ve ark., 2020). OT'in metabolizma ve gıda alımı üzerindeki etkileri obeziteyi tedavi etmedeki potansiyel etkilerini düşündürmektedir.

OT'in etkilerini şu şekilde özetleyebiliriz:

- İnsan vücudunun çok sayıda organı OTden etkilenir; bunlar arasında beyin, erkeklerde testisler ve vas deferens, kadınlarda rahim ve göğüsler bulunur. Çok sayıda hayati sürece katılır, bunlar arasında şunlar yer alır:
- Gebelik ve doğum sırasında uterus düz kas astarının kasılmasını teşvik etmek

- Doğum sonrası dönemde veya gebelik ve doğumdan sonraki dönemde kanama olasılığını azaltmak ve uterus kasılmalarını sürdürmek
- Emzirme sırasında alveollerden meme kanallarına süt salgılayan meme miyoepitelyal hücrelerinin kasılmasını teşvik etmek
- Erkeklerin cinsel refahı için erkek üreme hormonu (testosteron) sentezini teşvik etmek
- Cinsel ilişki ve cinsel aktiviteler sırasında spermi serbest bırakmak için erkek testis ve prostat bezi kanalları olan vas deferens'in kasılmasını sağlamak
- Cinsel aktivite sırasında spermin fallop tüplerine transferini kolaylaştırmak için kadınlarda uterus ve vajinal kasılmaları artırmak
- Olumlu sosyal etkileşimleri, derin romantik ilişkileri, güveni, ebeveyn bağlarını ve sağlıklı davranışları teşvik etmek
- Ruh halini iyileştirmek ve olumsuz duyguları, kaygıyı ve depresyonu azaltmak

Bir Nöropeptid Olarak Oksitosin

OT, bir nörohormon, nörotransmitter veya nöromodülatör olarak geniş bir merkezi ve periferik etki spektrumuna sahip, çok bol bulunan bir nöropeptittir. OT, hipotalamusta magnosellüler çekirdekler tarafından üretilen ve posterior hipofiz tarafından depolanan ve salgılanan, merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda baskın bir nöromodülatör role sahip bir hormondur. Yapısal bir bakış açısından, OT, inaktif bir öncül (prooksifizin) olarak sentezlenen dokuz amino asit içeren bir polipeptittir (Şekil 1 ve 2). OT sentez sonrası veziküllere konur ve aksonlar halinde nörohipofizdeki sinir uçlarına taşınır, burada depolanır veya kan dolaşımına salınır. OT, aksonal taşıma yoluyla arka hipofiz bezine iletilir ve burada kan dolaşımına salınmadan önce nörosekretuar granüllerde birikir. Son yıllarda insan nöroendokrin sisteminde en çok araştırılan peptitlerden biri nöropeptit OT'dir. OT ve nörofizine parçalanan daha uzun bir amino asit dizisinden oluşur. Nörofizinin rolü, Oksitosini belirli veziküllerde taşımak ve depolamak ve belirli spesifik sinir uyarıları tetiklendiğinde sistemik dolaşıma salınmasıdır (Panaro ve ark.2020). Kan dolaşımı yoluyla hedef dokuya iletilen oksitosin, uterus düz kaslarına ulaşır ve bunların ardından gelen kasılmalar, doğumu ve uterusun doğum sonrası iyileşmesini kolaylaştırır. Uterus aynı zamanda lumbosakral omuriliğe uzanan PVN'nin oksitosin-immünoreaktif nöronları yoluyla parasempatik ve du-

yusal işlem akışından da etkilenir (Brown ve ark., 2020). Oksitosin, meme alveollerini çevreleyen miyoepitelyal hücrelerin kasılmasını kolaylaştırır ve bu da süt akışını sağlar. Oksitosin salınımının örüntüsü türlere özgü özellikler gösterir ve önemli ölçüde değişebilir. İnsanlarda süt verme refleksi, bebeğin emmeye başlamasından 30-60 saniye sonra ortaya çıkar ve emzirme süresince etkinliğini korur (Gimpl ve Fahrenholz, 2001).

OT'in çeşitli ön beyin ve mezolimbik beyin bölgelerindeki eylemlere bağlı olarak birçok davranışsal etkiye sahip olduğu tespit edildiğinden, OT nöronlarının ekstrapitotalamik projeksiyonları sorunu hala büyük önem taşımaktadır. Araştırmalar, nörotransmitter yapıları bu hormonun, çok sayıda tedaviye yönelik potansiyel faydanın yanı sıra geniş davranışsal sonuçlar da göstermiştir. OT'in beyindeki etkilere ne şekilde sebep olduğu henüz iyi anlaşılmamıştır. Nöropeptitlerin uzun yarı ömrü, OT'in beyin boyunca dağınık projeksiyonları ve dopamin-erjik sistem gibi diğer sistemlerle etkileşimleri, burada ele alınan insan beynindeki OT'in fizyolojik özelliklerinden bazılarıdır. Bu özellikler, OT'in işlev görme biçiminde belirsiz zamansal ve mekansal özgülük olduğunu göstermektedir (Florea ve ark. 2022).

OT'in merkezi sinir sistemi etkileri çeşitli ve polimorfiktir; OT sisteminin etkisini açıklamaya çalışan önemli araştırmalar olmasına rağmen, bu sistemin net rollerini ve mekanizmalarını tam olarak anlamaktan hala uzayız. Genel olarak, OT'in bazı nöroendokrin refleksleri düzenlediğini ve karmaşık sosyal davranışların oluşturulmasında veya üreme, eş seçimi, çocuk bakımı veya topluluk içinde yaşama ile ilgili davranışların koordinasyonunda yer aldığını söyleyebiliriz. Örneğin, paraventriküler çekirdekte bulunan OT reseptörleri, erkek ve dişi sıçanların ve farelerin cinsel tepkilerini düzenlemede rol oynar. OT ayrıca güçlü anti-stres etkileri de gösterir ve hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde düzenleyici etkilere sahiptir (Melis ve Argiolas 2021). OT'in temel etkileri, nöroendokrin refleksleri düzenlemekten üreme ve çocuk bakımı ile ilgili karmaşık sosyal ve bağ kurma davranışları oluşturmaya kadar uzanır. OT ayrıca çift bağına kolaylaştırabilen güçlü anti-stres etkileri de uygular. Genel olarak, seks hormonlarının düzenlenmesi OT sisteminin en önemli özelliklerinden biridir.

Oksitosin Reseptörleri:

OT reseptörü, 388 amino asit ve yedi transmembran alanından oluşan bir proteik yapıya sahiptir. IG protein ailesiyle ilişkilidir. Hormon hipofizden kan dolaşımına salınır ve kan-beyin bariyerinin varlığı nedeniyle beyne geri dönemmez. Paraventriküler OT üreten nöronlar ile beynin çeşitli bölgeleri, beyin sapı ve omurilik arasında ek akson bağlantıları bulunur. Paraventriküler çekirdekte bulunan

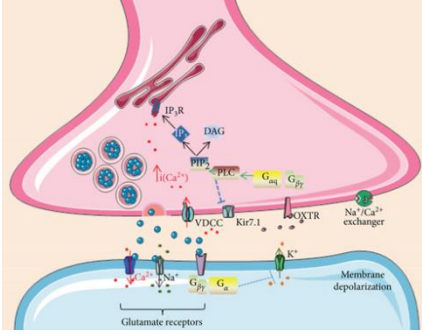
parvoselüler nöronlar, ventral tegmental alanın nükleer yatağı, stria terminalis ve nucleus accumbens ile bağlantı kurar; bunların hepsi yeme davranışının ve ödül mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli roller oynar (Lawson 2017). G proteinine bağlı OT reseptörleri, hipotalamus, amigdala, koku çekirdeği ve ön sin-gulat korteks dahil olmak üzere çeşitli beyin yapılarında bulunur ve bunların hepsi limbik sistemin ayrılmaz bileşenleridir. OT ve serotonin dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterler arasındaki etkileşim, OT seviyelerini artırır. Dopamin ve OT arasındaki etkileşim, beynin ödül devrelerinin işleyişini yönetir.

OT reseptörleri miyoeptilyal hücrelerde, kalpte, kan damarlarında, makrofaj-larda, timusta, pankreasta, böbreklerde ve yağ hücrelerinde bulunabilir. OT re-septörleri, G proteini kuplajı ve C-beta yolu aktivasyonu yoluyla uterus kasılma-larında, nitrik oksit üretiminde ve lipolizde önemli bir rol oynar. Gastrointestinal sistemdeki OT salgıları parakrin ve otokrin etkilerle bağlantılıdır. Supraoptik çe-kirdekte bulunan magnosellüler nöronlardaki otoreseptörleri uyaran OT'in peri-ferik veya merkezi uygulamasından pozitif geri bildirim mekanizmaları gözlem-lenmiştir. OT reseptörleri merkezi sinir sistemi ve periferik bölgelerde yer alır ve metabolizmanın ve gıda tüketiminin düzenlenmesine ilişkin bilgiler sunar. OT reseptörleri yalnızca ön hipofiz bezinde değil aynı zamanda pankreasta, gastroin-testinal sistemde ve yağ hücrelerinde de tanımlanmıştır ve çalışmalar bunların yeme davranışıyla ilişkisini göstermektedir (Tsingotjidou 2022). Süt atma reflek-sinin dış tetik mekanizması, başarılı ve sürdürülebilir emzirme için önemli bir faktördür. Refleks, bebeğin emmeye başlamasından önce merkezi olarak aktive olur, ağlama gibi dış uyaranlar tarafından tetiklenir ve bu da merkezi oksitosin dendritik salınımına yol açar (Ludwig M., Stern 2015).

Nispeten küçük boyutlu olarak tanımlanan ekstraselüler N-terminal alanı ve orta boyutta olan ve fosforilasyonun yer aldığı ve enzimatik aktivasyon için kritik öneme sahip yüzeyde bir hücre içi alanı bulunan C-terminal hücre içi alanı, OT reseptörünün iki ucunu temsil eder. Aktif reseptör IG proteinine ve C-beta fosfo-lipaza bağlandığında ikincil bir haberci sistemi tetiklenir. Fosfatidilinositol gibi periferik yapılarda birden fazla ikincil haberci türü olmasına rağmen, merkezi si-nir sistemindeki ikincil haberci türü henüz bilinmemektedir (Bakos ve ark. 2018).

Nöropeptit reseptörlerinin hücre gövdelerinde, dendritlerde ve akson termi-nallerinde ifade edilebildiği ve beyinde yaygın olarak dağıldığı yaygın olarak bi-linmektedir. Beynin tüm kısımlarında OT reseptörleri vardır ve OT üreten nöron-lar hipotalamustan limbik bölgelere ve kortekse kadar uzanır ve beynin diğer kı-sımları arasında yer alır (Grinevich ve ark. 2015). Çalışmalar, OT reseptörünün beyinde geniş bir dağılıma sahip olduğunu ve koku işleme bölgelerindeki nöron-lar (koku çekirdekleri ve piriform korteks), limbik beyindeki nöronlar (amigdala,

septum ve preoptik medial çekirdek dahil), hipokampus ve hipotalamus, beyin sapındaki nöronlar (vestibüler sinir, yüz ve ağzın duyuşal ve motor fonksiyonlarını düzenleyen kranial sinirlerin motor ve duyuşal çekirdekleri ve soliter yol çekirdeği gibi otonomik merkezler dahil) dahil olmak üzere beynin çeşitli bölgelelerinde ifade edildiğini göstermektedir. OT reseptörlerinin en yüksek yoğunluğu ventromedial hipotalamusta bulunur. Bu dağılım modeli ayrıca OT sisteminin çevreyle ve belirli sosyal bağlamla ilişki kurma ve uyum sağlamada oynadığı özel rolü de göstermektedir (Kavaliers ve ark. 2017). Merkezi ve periferik sinir sistemlerinin sayısız bölgesi sinaptaktaki OT reseptörlerinin varlığını ve işlevselliğini göstermiştir. Nörotransmitterin sinaptik yarığa salınımı, presinaptik zar üzerindeki OT reseptörünün aktivasyonu ile artırılabilir, bu da hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır. OT'ın kalsiyum büyümesini teşvik etmesinin iki ana yolu vardır (Şekil 6) (Bakos ve ark. 2018).



Şekil 4: Presinaptik G proteinine bağlı OT reseptörleri membran polaritesini düzenler. OXTR: OT reseptörü; VDCC: voltaja bağlı kalsiyum kanalları; PIP2: fosfatidilinositol bifosfat; IP3: inositol 1,4,5-trisfosfat; DAG: diasilgliserol (Bakos ve ark. 2018).

Oksitosin ve Sosyal Davranış İlişkisi

Zamanla ilişkideki değişimler, örneğin partnerler arasındaki yakınlık seviyesindeki istikrarlı artış, insanlarda romantik bağların olduğu gelişimsel sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. Bu nedenle beyindeki psikolojik ve hormonal değişimlerin bu sürece eşlik etmesi muhtemeldir. Araştırmalara göre, romantik aşk aslında her adımda farklı nörolojik ve endokrin özelliklere sahip bir süreçtir. Özellikle sol posterior singulat korteks ve kaudat alanlar, aşk ilişkilerinin erken aşamalarında artan beyin aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (Schneiderman ve ark. 2012).

Otizm, şizofreni, anoreksiya ve sosyal anksiyete bozukluğu, son on yıllık çalışmada sosyal bilgi işlemelerinin bozulduğu birçok bozukluktan sadece birkaçıdır. Örneğin, otizm ve sosyal anksiyete bozukluğunda sosyal iletişimin değerlendirilmesi veya yaygın anksiyete bozukluğunda sosyal korku, sosyal ipuçlarını işlemede hastalığa özgü zorlukların iki örneğidir (Valkanova ve ark. 2013). Sosyal anksiyete vakalarında OT'in işlevi bu incelemenin konusudur. Sosyal anksiyeteyi içeren hastalıkların semptomları ve nedenleri önemli ölçüde değişse de, sosyal uyaranları işlemeye adanmış beyin bölgelerinin olgunlaşmasında ve aktivitesinde paylaşılan özellikleri kabul etmek hayati önem taşır. Bu nedenle, SAD için işe yarayan tedaviler, sosyal işlemeyle ilgili sorunlara neden olan diğer hastalıklarda da yardımcı olabilir.

Asper spektrum bozuklukları (ASD), ya da kısaca otizm olarak tanımladığımız davranışsal problem, nörodejeneratif kökenli bir nörogelişimsel bozukluktur. Bu hastalık grubu, aktiviteler arasında geçişte zorluklar, ayrıntılara vurgu ve alışılmadık duyuşsal tepkiler dahil olmak üzere atipik aktivite kalıpları ve davranışları ile karakterizedir. Yaklaşık 160 çocuktan 1'ine Otizm Spektrum Bozukluğu (ASD) teşhisi konur (Elsabbagh ve ark., 2012). Yapılan bazı deneysel çalışmalarda OT ile hayvanlarda sosyal bağ oluşumu arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir, bu da anormalliklerin otizmde rol oynayabileceği spekülasyonuna yol açmıştır. Diğer bazı çalışmada, OXT ve OXTR genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin ASD ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Yrigollen ve ark., 2008).

Oksitosinin Antioksidan Özellikleri

Oksidatif stres kaynaklı nöronal hasar, nörodejenerasyonun başlaması ve ilerlemesinde çok önemlidir. Homeostazın, yani redoks dengesinin bozulması, nörodejenerasyon sırasında önemli önem arz etmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) yüksek üretimi nedeniyle oksidatif stres sırasında meydana gelir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) nörodejenerasyonun başlaması ve ilerlemesindeki rollerini oluşturan mekanizmalar, henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (Dash ve ark., 2024). Nörodejeneratif oksidatif stres bağlamında lipid peroksidasyon yan ürünlerinin (malondialdehit ve 4-hidroksinonenal), protein oksidasyon belirteçlerinin (karboniller) ve DNA/RNA oksidasyon ürünlerinin (8-hidroksiguanozin ve 8-hidroksideoksiguanozin) yüksek konsantrasyonları belgelenmiştir. Ayrıca, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz gibi antioksidan enzimler azalır. Glutatyon yolu, nörodejenerasyonla ilişkili oksidatif streste önemli bir faktörü oluşturmaktadır (Kamrani-Sharif ve ark.2023).

Oksitosin hormonal ve nöropeptid etkilerinin yanında mitokondriyal fonksiyonu koruyarak, oksidatif stresi azaltarak ve inflamasyon sırasında salınan bir kromatin proteinini azaltarak sinir hücrelerini hipoksik-iskemik koşullara karşı korur, bu da ileri glikasyon son ürünleri reseptörü aracılığıyla mikroglia'yı aktive edebilir (Yamamoto ve Higashida, 2020). Yapılan diğer bir deneysel çalışmada, Oksitosin hem olgunlaşmamış hem de yetişkin beyinlerde anti-inflamatuar etkiler gösterdiği gösterilmiştir. Oksitosinin lipopolisakkarite karşı nöroinflamatuvar yanıt üzerindeki zayıflatıcı etkisi, oksitosinle önceden tedavi edilmiş izole mikroglial hücrelerde ve lipopolisakkaritin peritoneal enjeksiyonundan sonra intranasal olarak oksitosin alan farelerden elde edilen frontal korteks dokusunda kanıtlanmıştır. Dahası, OT iskemik inmenin deneysel hayvan modellerinde koruyucu etkiler gösterir ve uygulanması, kaygıyı, umutsuzluğu ve tekrarlayan davranışları azaltarak otistik farelerin davranışlarını iyileştirirken sosyal etkileşimi de iyileştirir. OT, nörodejeneratif ve nörogerişimsel bozuklukların tedavisi veya önlenmesi için umut verici bir terapötik ajan olarak hizmet edebilir olduğu iddia edilmiştir (Benameur ve ark. 2021).

Kardiyovasküler patoloji oksidatif stres, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile tanımlanır. Ölen kardiyomiyositler, hasarla ilişkili moleküler desenlerin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve komplemanın artan üretimi nedeniyle inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkarır. Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması, nötrofillerin, monositlerin, makrofajların, B lenfositlerinin ve CD8+ T hücrelerinin infarkt bölgesine infiltrasyonunu kolaylaştırır. Asarla ilişkili moleküler modellerin, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve sitozolik protein inflamazomlarının nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptör ailesi gibi desen tanıma reseptörleri için ligand görevi görür. OT'nin anti-inflamatuar faydaları hem lokal hem de sistemik düzeylerde kanıtlanmıştır. Son incelemeler, oksitosinin (OT) immünoinflamatuvar bozuklukları hafiflettiğini göstermektedir (Janowski ve ark. 2020).

KAYNAKLAR

- Bakos, J., Srancikova, A., Havranek, T., & Bacova, Z. (2018). Molecular mechanisms of oxytocin signaling at the synaptic connection. *Neural plasticity*, 2018(1), 4864107.
- Benameur, T., Panaro, M. A., & Porro, C. (2021). The antiaging role of oxytocin. *Neural regeneration research*, 16(12), 2413-2414.
- Brown, C. H., Ludwig, M., Tasker, J. G., & Stern, J. E. (2020). Somato-dendritic vasopressin and oxytocin secretion in endocrine and autonomic regulation. *Journal of neuroendocrinology*, 32(6), e12856.
- Caldwell, H. K. (2018). Oxytocin and sex differences in behavior. *Current opinion in behavioral sciences*, 23, 13-20.
- Carter, C. S., Kenkel, W. M., MacLean, E. L., Wilson, S. R., Perkeybile, A. M., Yee, J. R., ... & Kingsbury, M. A. (2020). Is oxytocin “nature’s medicine”? *Pharmacological reviews*, 72(4), 829-861.
- Dash, U. C., Bhol, N. K., Swain, S. K., Samal, R. R., Nayak, P. K., Raina, V., ... & Jena, A. B. (2024). Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*.
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism research*, 5(3), 160-179.
- Elsayed, A. S., Azab, A. E., & Etwebi, K. A. (2022). An Overview of Oxytocin: Chemical Structure, Receptors, Physiological Functions. *Measurement Techniques of oxytocin, and Metabolism. J. Clinical Research and Reports*, 11(4), 2690-1919.
- Florea, T., Palimariciuc, M., Cristofor, A. C., Dobrin, I., Chiriță, R., Bîrsan, M., ... & Pădurariu, M. (2022). Oxytocin: narrative expert review of current perspectives on the relationship with other neurotransmitters and the impact on the main psychiatric disorders. *Medicina*, 58(7), 923.
- Frommke, R. C., & Young, L. J. (2021). Oxytocin, neural plasticity, and social behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 44(1), 359-381.
- Giel, K., Zipfel, S., & Hallschmid, M. (2018). Oxytocin and eating disorders: a narrative review on emerging findings and perspectives. *Current neuropharmacology*, 16(8), 1111-1121.
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, 81(2), 629-683.
- Grigor’eva, M. E., & Golubeva, M. G. (2010). Oxytocin: Structure, synthesis, receptors, and basic effects. *Neurochemical Journal*, 4, 75-83.
- Grinevich, V., Desarménien, M. G., Chini, B., Tauber, M., & Muscatelli, F. (2015). Ontogenesis of oxytocin pathways in the mammalian brain: late maturation and psychosocial disorders. *Frontiers in neuroanatomy*, 8, 164.

- Jankowski, M., Broderick, T. L., & Gutkowska, J. (2020). The role of oxytocin in cardiovascular protection. *Front Psychol* 11: 2139.
- Kamrani-Sharif, R., Hayes, A. W., Gholami, M., Salehirad, M., Allahverdikhani, M., Motaghinejad, M., & Emanuele, E. (2023). Oxytocin as neuro-hormone and neuro-regulator exert neuroprotective properties: a mechanistic graphical review. *Neuropeptides*, 101, 102352.
- Kavaliers, M.; Matta, R.; Choleris, E. Eş seçimi kopyalama, sosyal bilgi işleme ve OT'in rolleri. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017 , 72 , 232–242.
- Kendrick, K. M., Guastella, A. J., & Becker, B. (2018). Overview of human oxytocin research. *Behavioral pharmacology of neuropeptides: Oxytocin*, 321-348.
- Lawson, E. A. (2017). The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(12), 700-709.
- Liu, N., Yang, H., Han, L., & Ma, M. (2022). Oxytocin in women's health and disease. *Frontiers in endocrinology*, 13, 786271.
- Lozic, M., & Ludwig, M. (2022). Oxytocin. In *Encyclopedia of Molecular Pharmacology* (pp. 1203-1209). Cham: Springer International Publishing.
- Ludwig M., Stern J. Multiple signalling modalities mediated by dendritic exocytosis of oxytocin and vasopressin. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2015;370:20140182.
- Melis, M. R., & Argiolas, A. (2021). Oxytocin, erectile function and sexual behavior: last discoveries and possible advances. *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10376.
- McCormack, S. E., Blevins, J. E., & Lawson, E. A. (2020). Metabolic effects of oxytocin. *Endocrine reviews*, 41(2), 121-145.
- McEwen, B. B. (2004). General introduction to vasopressin and oxytocin: structure / Metabolism, evolutionary aspects, neural Pathway / Receptor distribution, and functional aspects relevant to memory processing. *Advances in Pharmacology*, 50, 1-50.
- Mitra, A. K. (2021). Oxytocin and vasopressin: the social networking buttons of the body. *AIMS Molecular Science*, 8(1).
- Panaro, M. A., Benameur, T., & Porro, C. (2020). Hypothalamic neuropeptide brain protection: focus on oxytocin. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1534.
- Schneiderman, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., & Feldman, R. (2012). Oxytocin during the initial stages of romantic attachment: relations to couples' interactive reciprocity. *Psychoneuroendocrinology*, 37(8), 1277-1285.
- Tsingotjidou, A. S. (2022). Oxytocin: A multi-functional biomolecule with potential actions in dysfunctional conditions; from animal studies and beyond. *Biomolecules*, 12(11), 1603.

- Valkanova, V., Rhodes, F., & Allan, C. L. (2013). Diagnosis and management of autism in adults. *Practitioner*, 257(1761).
- Yamamoto, Y., & Higashida, H. (2020). RAGE regulates oxytocin transport into the brain. *Communications biology*, 3(1), 70.
- Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A., Babitz T., Chang JT, Volkmar FR, Leckman JF, Grigorenko EL Otizm için Aday Genler Olarak Bağlı Davranışı Kontrol Eden Genler. *Biyol. Psikiyatri*. 2008;63:911–916.



BÖLÜM 30

Sağlık Okuryazarlığı ve Beslenme Okuryazarlığının Obezite ile İlişkisi

Kübra Gür¹ & Rıza Çıtıl²

¹ Diyetisyen, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Halk Sağlığı Yüksek Lisans Programı, ORCID: 0009-0003-2129-7990

² Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-7198-0195

1. Okuryazarlık

Okuryazarlık, bireylerin temel yaşam becerilerini edinmelerini sağlamak ve yaşamda karşılaşılabilecekleri sorunlara çözüm üretebilmeleri için gerekli olan önemli bir kavramdır. (UNESCO, 2006). Türk Dil Kurumu, okuryazarlık kavramını bireyin temel okuma ve yazma becerilerine sahip olması ve eğitim süreçlerine dahil olması şeklinde tanımlamaktadır. (TDK, 2011). Geçmişte, yalnızca bir kişinin adını ve soyadını yazıp okuyabilmesi, onu okuryazar olarak kabul etmek için yeterliyken, günümüzde ise bu sınırlı anlayış terk edilmiş ve farklı okuryazarlık düzeyleri tanımlanmıştır. Fonksiyonel okuryazarlık, okuma, yazma, bunları anlayabilme, öğrendiği bilgiyi kullanabilme ve hayatla ilişkilendirerek uygulama gibi temel ve kritik becerileri içermektedir. Bunun yanı sıra, okuryazarlık kavramı; işlevsel şekildeki okuryazarlık, medya okuryazarlığı, beslenme okuryazarlığı ve sağlık okuryazarlığı gibi çeşitli alt kategorileri kapsamaktadır (Güneş, 2019; Truman ve ark., 2021).

2. Sağlık Okuryazarlığı

Sağlık okuryazarlığı kavramından, ilk kez 1970’li yıllarda bahsedilmiştir. Bununla birlikte, bu kavramın literatürde yaygın şekilde yer bulması, 2000’li yılların başında Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan ulusal düzeyde yetişkin okuryazarlığının değerlendirildiği çalışmanın ardından gerçekleşmiştir (Egbert & Nanna, 2019). Sağlık okuryazarlığını, Dünya Sağlık Örgütü, bireylerin sağlıklı kalmayı sürdürmeleri ve bu duruma katkıda bulunmaları için gerekli bilgiye ulaşarak bunu anlayabilme ve kullanabilme becerisi ile motivasyonlarını belirleyen kabiliyetler şeklinde tanımlamıştır (Bernhardt ve Cameron, 2008). Sağlık okuryazarlığı, insanların sağlığı ve yaşadıkları toplumun sağlığı hakkındaki kararları yönlendirebilecek şekilde temel düzeydeki sağlık bilgi ve hizmetlerine yönelik bilgi birikimlerini; bunlara erişim, bilgiyi anlayabilme, değerlendirme yapabilme, kullanabilme ve nesiller arası aktarabilme yetkinliklerini içeren bir kavram olarak da ifade edilmektedir (Sezgin, 2011).

Sağlık okuryazarlığı, başka bir ifadeyle, insanların hayat tarzlarını değiştirerek birey ve toplumun sağlığını iyileştirmek amacıyla kişisel yetenekleri ve potansiyelinin harekete geçirilmesi, ayrıca bireylerin bilgi düzeylerinin yükseltilmesi manasına gelmektedir. Bu nedenle, sağlık okuryazarlığı yalnızca broşür okumak veya randevu almak gibi temel işlemleri değil, sağlık bilgilerine erişimi kolaylaştırmayı, bu bilgilerin uygun şekilde kullanılmasını sağlamayı ve bireylerin sağlık okuryazarlığı kapasitelerini güçlendirmeyi içerir. Bu süreç, çok fonksiyonlu bir okuryazarlık seviyesine ulaşılmasını hedeflemektedir (Martin ve ark.,

2009). Sorensen, sağlık okuryazarlığının temel unsurlarını, öncüllerini ve sonuçlarını bir arada ele alan, bütünlük bir sağlık okuryazarlığı modeli geliştirmiştir. Tablo 1’de ayrıntılı şekilde belirtildiği gibi sağlık ile ilgili okuryazarlık durumu üzerine etki eden başlıca nedenler üç temel kategori altında incelenmektedir. Bu faktörlerin bir araya gelerek bireylerin sağlık okuryazarlık düzeylerini belirlediği ve dolayısıyla bireylerin sağlıkla ilgili karar verme ve davranış süreçlerini şekillendirdiği vurgulanmaktadır (Sørensen ve ark., 2012).

Tablo 1. Sağlık okuryazarlığını etkileyen faktörler

1. Sosyal ve Çevresel Belirleyiciler (Uzak Faktörler)	2. Bireysel Belirleyiciler	3. Durumsal Belirleyiciler (Öncül Faktörler)
• Demografik özellikler, kültür, dil, siyasal güçler ve toplumsal sistemler gibi bireyin içinde bulunduğu genel çevresel ve sosyal bağlamı ifade eden özellikler	• Cinsiyet, yaş grubu, ekonomik durum, eğitim düzeyi, meslek, istihdam durumu, gelir ve temel okuryazarlık becerileri gibi bireye özgü özellikler	• Sosyal yönden destek, aile etkisi, akrabaların etkisi, sosyal medya kullanımı ve bireyin yaşadığı fiziksel çevre gibi sağlıkla ilişkili bilgiye erişim ve kullanımları etkileyen günlük yaşam koşulları

3. Beslenme Okuryazarlığı

Sağlık okuryazarlığı ile yakından ilişkili bir kavram olmakla birlikte, sağlık okuryazarlığının özgün bir alt biçimi olarak kabul edilmektedir (Velardo, 2015). Bununla birlikte, beslenme okuryazarlığı, sağlık okuryazarlığından farklı olarak bireylerin yiyecek hazırlama, sağlıklı yiyecek seçimleri yapma ve bu tercihlerin sağlığa ve çevreye etkilerini anlayabilme gibi özel yetenek ve becerileri içermeyle ayrılmaktadır (Krause ve ark., 2018). Beslenme okuryazarlığı, bireyin sağlığını iyileştirmeye yönelik temel beslenme bilgilerine ulaşarak bunları anlayarak uygulama beceri yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Carbone ve Zoellner, 2012). Diyet kalitesini artırma, sağlıklı gıda seçimi yapma, doğru beslenme bilgisine sahip olma, bu bilgiyi anlama ve günlük hayatta kullanma becerisinin davranışa dönüştürülmesi, beslenme okuryazarlığının temel unsurlarıdır. Bu yönüyle, bireylerin sağlıklı yaşam alışkanlıkları geliştirmesini ve bu alışkanlıkların toplum

sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini desteklemeyi amaçlamaktadır (Taleb & Itani, 2021; Özenoğlu ve ark., 2021).

Guttersrud ve arkadaşları, beslenme okuryazarlığı tanımını genişleterek, bireylerin beslenme bilgilerini uygulamaya koyma ve beslenme uzmanlarıyla etkili iletişim kurma becerisini de dahil etmişlerdir. Bu yaklaşıma göre, beslenme okuryazarlığı sadece kişiye özel bir kavram olarak değil, sosyal ve küresel bağamları da içeren bir anlayış olarak kabul edilmektedir. Daha sonraki yıllarda bu tanıma beslenme bilgisinin kalitesini değerlendirme yeteneği de eklenmiştir (Guttersrud ve ark., 2014; Zwierczyk & Duplaga, 2021).

Tablo 2’de belirtildiği gibi, yapılan çalışmalarda beslenme okuryazarlığının başlıca üç grup altında kategorize edildiği bildirilmektedir (Al Tell ve ark., 2023).

Tablo 2. Beslenme okuryazarlığının sınıflandırılması

1. Fonksiyonel Beslenme Okuryazarlığı	2. İnteraktif Beslenme Okuryazarlığı	3. Eleştirel Beslenme Okuryazarlığı
• Temel ve doğru beslenme bilgilerini anlama, bu bilgileri günlük yaşamda uygulama becerisi (McNamara ve ark., 2021)	• Beslenme bilgilerini çevresindeki kişiler ve sağlık profesyonelleriyle paylaşabilme ve kişiler arası iletişim kurabilme yeteneği (Al Tell ve ark., 2023)	• Sağlıklı beslenme alışkanlıklarını teşvik ederken, sağlık ve beslenme bilgilerini eleştirel bir bakışla değerlendirme ve analiz edebilme yeteneği (McNamara ve ark., 2021)

Bu kategoriler cinsiyet, yaş grubu, etnik köken, eğitim düzeyi ile ekonomik açıdan durumu gibi faktörlerden etkilenmektedir (Kozan, 2019; Yıldırım ve ark., 2021). Bu bağlamda, beslenme okuryazarlığı bireysel ve toplumsal düzeyde daha bilinçli beslenme davranışlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Beslenme ve sağlık bilimleri alanında, sağlık okuryazarlığı ile besin okuryazarlığı arasında kuvvetli ilişki olduğu bildirilmekte olup bireylerin besinle kurdukları kişisel ilişkinin çevresel, kültürel, politik ve ekonomik unsurlardan etkilendiği ifade edilmektedir. Bundan dolayı, yanlış besin tercihleri, bireylerin sağlık üzerinde olumlu olmayan yönde sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir (Sumner, 2013). Beslenme, bireylerin sağlığını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Yetersiz gıda ve beslenme okuryazarlığı seviyeleri, sağlıklı bir yaşam

için gereken ideal beslenmeye ulaşmayı engelleyebilir (Kadioğlu, 2019). Ayrıca, beslenme, bazı kronik hastalıkların ortaya çıkmasını engelleyerek, var olan hastalıkların tedavisinde de önemli bir rol oynar. Toplumun beslenme ve sağlıklı gıdaları seçebilme konusunda bilgili olması, daha sağlıklı tercih yapmalarını sağlayarak, kronik hastalık görülme oranında azalma sağlayabilir (Monteiro ve ark., 2021).

Beslenme okuryazarlığının bireylerin cinsiyeti, eğitim düzeyi, yaş grubu ve ekonomik durum gibi özellikleri ile beslenme alışkanlıklarından etkilendiği bilinmektedir. Yapılan araştırmalar, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olanların, kadınların ve orta yaş grubunun, genç ve yaşlı nüfusa göre daha yüksek beslenme okuryazarlık düzeyine sahip olduklarını göstermektedir (Spronk ve ark., 2014). Literatür incelendiğinde benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlar, beslenme okuryazarlığı düzeyinin bireylerin sağlık ve beslenme davranışlarını şekillendiren önemli bir faktör olduğunu ve toplumsal düzeyde bu bilincin artırılmasının sağlık sonuçları üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini göstermektedir.

4. Obezite

Obezite, besinler aracılığıyla alınan enerjinin harcanan enerjiden daha fazla olması sonucu fazla enerjinin yağ olarak depolanması ve vücuttaki yağ kütlesinin yağsız kütleye göre artmasıyla karakterize edilen kronik bir hastalıktır. Vücutta fazla yağ depolanması kalp damar hastalıkları ve endokrin hastalıklar gibi çok sayıda hastalığa neden olabilen bununla birlikte ölümlere de yol açabilen bir durumdur (Altunkaynak & Özbek, 2006).

Obezite genetik, metabolik, ve davranışsal gibi birçok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülen çok nedenli bir hastalıktır (İslamoğlu, 2008). DSÖ, 2019 yılında en büyük on sağlık tehdidi arasında bulaşıcı olmayan kronik hastalıkları sıralamıştır. Bu hastalıklar arasında obezite de yer almaktadır. Beslenmeye bağlı kronik hastalıklar, tüm ölümlerin yaklaşık yarısından fazlasını (%60) oluşturmaktadır. Beslenmeden dolayı ortaya çıkan hastalıkların en önemlisi ise obezitedir (Şahin ve ark., 2021). Bu veriler, obezitenin küresel sağlık üzerindeki büyük etkisini ve bu sorunun, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınmasının ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Dünya genelinde, erkeklerin %11'inde, kadınların ise yaklaşık %15 kadarında obezite olduğu bildirilmektedir (WHO, 2021). Bazı bölgelerde obezite oranları her iki cinsiyet arasında farklılık göstermektedir (Cooper ve ark., 2021). Örneğin, Çin'de yapılan Ulusal Beslenme Anketi (CNNS) sonuçlarına göre 2013-

2014 yıllarında obezite prevalansının erkeklerde %14,0, kadınlarda ise %14,1 olduğu saptanmıştır (Pan ve ark., 2021). Diğer ülkelerde yapılan araştırmalar incelendiğinde Gana’da obezite prevalansının erkeklerde %4,8 iken kadınlarda ise %17,3 olduğu, Uganda’da ise erkeklerde %1,9 iken kadınlarda ise %9,0 olduğu gösterilmiştir (Abarca-Gómez ve ark., 2017).

Türkiye’de obezite prevalansı da cinsiyete göre farklı dağılımdadır. Türkiye İstatistik Kurumu’nun (TÜİK) 2019 yılındaki araştırma sonuçlarına göre, 15 yaş ve üzerindeki kişilerde obezite oranı %1,5 artmıştır. Bu verilere göre, kadınların dörtte biri (%24,8) obez, %30,4’ü ise pre-obezdir; erkeklerde ise %17,3’ü obez ve %39,7’si preobezdir (TÜİK, 2019).

Ülkemizde yaşam tarzındaki değişiklikler ve Covid-19 pandemisiyle birlikte obezite önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. 2022 yılında DSÖ tarafından yayımlanan verilere göre, Türkiye’de erişkinlerde obezite prevalansının %30’dan fazla olduğu ve yetişkin nüfusun üçte ikisinin (%66,8) fazla kilolu, %32,1’isinin ise obez olduğu raporlanmıştır (DSÖ, 2022). Bu oranlar, obezitenin toplum sağlığı açısından tehdit oluşturduğunu ve bu sorunun çözülmesi için toplum genelinde kapsamlı sağlık politikalarının uygulanması gerektiğini göstermektedir.

4. 1 Obezitenin Sınıflandırılması

Vücuttaki yağ dağılımı, morbidite ve mortaliteyi doğrudan etkilemekte olup toplam yağ miktarına göre daha önemli bir faktördür. Obezite, çeşitli tiplerde sınıflandırılabilir:

Ovoid Tip: Yağ dokusunun vücut genelinde eşit bir şekilde dağıldığı, belirli bir bölgeden ziyade vücudun tüm alanlarında dengeli olarak bulunan obezite türüdür.

Android Tip: Yağ dokusunun özellikle karın bölgesinde, iç organlar ve çevresinde biriktiği obezite türüdür. Bu tip obezite, "abdominal obezite", "erkek tip obezite", "santral obezite" veya "elma tipi obezite" gibi farklı adlarla anılabilir.

Jinekoid Tip: Yağ dokusunun vücutta sıklıkla uyluk ya da gluteal bölgede toplandığı obezite türüdür. Bu tip obezite, "kadın tipi obezite", "armut tipi obezite" veya "periferik tip obezite" olarak da adlandırılabilir (Karaçor ve ark.,2018).

Obezitenin değerlendirilmesi için yapılan bu sınıflandırmaların, obezitenin vücutta nasıl dağıldığının ve hangi sağlık risklerini oluşturabileceğinin anlaşılmasında önemli fonksiyonu vardır. Bunlar içinde bilhassa da abdominal (android) obezite, çok sayıda ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkilendirildiği için daha fazla dikkat gerektiren bir durumdur.

Obezite diyebilmemiz için yaygın kullanılan BKİ, kişinin kilosu boyunun karesine bölünerek elde edilir. BKİ değeri 30'dan fazlaysa obezite teşhisinden söz edilebilir. DSÖ tarafından BKİ'ye dayalı olarak önerilen sınıflama, genel olarak kabul görmüş olup epidemiyolojik çalışmalarda en sık kullanılan sınıflandırmadır. Yetişkin bireyler için BKİ'ye göre yapılan sınıflama aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Yetişkin bireylerde BKİ'ye göre obezite sınıflaması

<i>BKİ</i>	<i>Sınıflama</i>
$< 18,5 \text{ kg/m}^2$	Zayıf
$18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$	Normal
$25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$	Fazla kilolu
$30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$	Sınıf 1 (orta) obez
$35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$	Sınıf 2 (şiddetli) obez
$\geq 40 \text{ kg/m}^2$	Sınıf 3 (çok şiddetli) obez

4.2. Obezite ve Sağlık Riskleri

BKİ sınıflaması, obezitenin derecesini ve vücutta yağ birikiminin seviyesini anlamada yardımcı olur, sağlık risklerini değerlendirmek için de yaygın olarak kullanılır. BKİ, 25 ve üzeri değerlerde özellikle kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların riski artmaktadır. Ancak, BKİ'nin en önemli eksikliklerinden biri, obezitenin metabolik komplikasyonlarından sorumlu olan vücut yağ dağılımı hakkında yeterli düzeyde bilgi vermemesidir.

Obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi gibi karakteristik bulgulara yol açar. Tip 2 diyabeti olan hastaların büyük çoğunluğunun (%80) şişman olması, obezitenin diyabete neden olan en önemli unsurlardan biri olduğunu ortaya koymaktadır. Obezite, tip 2 diyabet riskini yaklaşık 3–10 kat artırırken, aynı zamanda kalp-damar hastalıklarının riskini de artırmaktadır. Obezite nedeniyle gelişen diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi, koroner arter hastalığı riskini daha da yükseltir. Obezite ile hipertansiyon arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamış olsa da, insülin direnci bu ilişkide önemli bir faktör olarak görülmektedir.

Obezite, vücudun farklı bölgelerinde yağ birikimiyle birlikte solunum sistemi üzerinde de olumsuz etkiler yaratabilir. Boyunda, karın bölgesinde ve göğüs duvarında yağ birikmesi, solunum sistemi mekaniklerinde bozulmalara yol açar. Bu bozulmalar, klinik belirti vermeden basit akciğer fonksiyonu bozukluklarından, ciddi semptomatik solunum sorunlarına kadar değişebilir. Ayrıca, obez kişilerde

safra taşı görülme sıklığı, zayıf bireylere göre daha yüksektir. Kadınlarda obezite ile safra taşı sıklığı arasında güçlü ilişki saptanmış olmasına karşılık, erkeklerde bu ilişki halen tartışmalıdır (Özata, 2006).

4.3. Obezite ve Diyet Tedavisi

Her bireyin kendine özel bir beslenme programı oluşturulması temel bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, bireye sağlıklı beslenme alışkanlığı kazandırmak ve bunları sürdürülebilir hale getirmek amacını taşımaktadır. Hazırlanan program bireye özgü anlaşılması ve yapılabilmesi açısından basit, mali yönden uygun ve güvenli içeriğe sahip olmalıdır. Tedaviye uyum, özellikle kilo verme programlarının başarısı için kritik bir faktördür. Diyet planı oluşturulurken bireyin obezite seviyesi, mevcut sağlık sorunları, risk faktörleri, daha önce diyet yapma durumu, sosyal ve kişisel koşulları ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Yiyecek tercihleri, eğitim düzeyi ve kişisel kapasite de diyetin başarısını etkileyen önemli unsurlar içinde yer almaktadır. Ayrıca önerilen diyet; vitamin, mineral ve elektrolit kayıplarına neden olmamalıdır. İdeal kilonun korunabilmesi için, bireyin enerji harcaması ile uyumlu, dengeli ve besleyici besinleri alması önemlidir. Bu durum, bireylerin uzun vadeli sağlık hedeflerine ulaşmalarını destekleyecek bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (Harvey, 2002; National Institutes of Health, 1998).

Beslenme tedavisinde bireyin günlük enerji ihtiyacı, bazal metabolizma hızından düşük hesaplanmamalıdır. Bu nedenle, enerji alımı, bireyin haftalık 500-1000 gram kilo kaybı olacak şekilde azaltılmalıdır. Günlük enerji alımı, obezite seviyesine göre 300-1000 kkal arasında bir azaltma yapılarak hesaplanabilir. Protein içeriği total enerjinin %15-20'si oranında olmalıdır. Kaliteli protein kaynaklarının tercih edilmesi sağlanmalıdır. Karbonhidrat, toplam enerjinin %50-55'ini oluşturmali ve bunların kompleks karbonhidratlar olmasına özen gösterilmelidir. Basit karbonhidratlar ise mümkün olduğunca azaltılmalıdır (Strychar, 2006). Posalı besinlerin alımının artırılması, beslenme tedavisinin en önemli bileşenlerinden biridir. Ayrıca, yeterli suyun vücuda alınması kilo verme programlarında büyük bir öneme sahiptir. Her gün ideal olarak yetişkin bir bireyin en az iki litre su tüketmesi gerektiği tavsiye edilmektedir. Tuz tüketimi, günlük 5 g/gün üzerine çıkılmamalıdır. Alkol tüketimi genellikle önerilmemekle birlikte, alkolün içerdiği enerji miktarı hesaplanarak, günlük alınması gereken enerjiden azaltılarak hesaplama yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (Harvey, 2002).

5. Sağlık Okuryazarlığı ve Beslenme Okuryazarlığının Obezite ile İlişkisi

Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, doğru bilgiye ulaşma, bu bilgiyi değerlendirerek uygun kararlar alma süreçlerini kapsar. Bu süreç, bireylerin beslenme

alışkanlıklarını geliştirmelerinde önemli bir rol oynar. Sağlıklı ve güvenli beslenme sağlanabilmesi için, bireylerin bilgisi, becerisi, tutumları ve davranışları ile yetenekleri gibi birçok faktörün birleşimi gereklidir. Belirtilen bu faktörlerin tümü, beslenme okuryazarlığı düzeyini etkileyen önemli unsurlardır (Carbone & Zollner, 2012; Bounds ve ark., 2009).

Yeterli beslenme okuryazarlığı olan kişilerde, temel beslenme bilgileri olup, besin öğeleri ve besin grupları hakkında bilgi edinebilirler. Bu kişiler, besin etiketlerini okumak ve porsiyon kontrolü yapmak gibi becerilerle, sağlıklı beslenme kararları alabilirler (Duman, 2017). Bu beceriler, bireylerin daha bilinçli ve sağlıklı beslenmelerine yardımcı olmayı hedeflemektedir. Zoellner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yeterli beslenme okuryazarlığına sahip bireylerin diyet önerilerini daha doğru bir şekilde bildikleri ve uyguladıkları saptanmıştır. Buna göre, beslenme okuryazarlığının sınırdan ve yetersiz olmasına neden olan tüm sebeplerin bilinmesinin beslenme ile ilgili hastalıkların tedavi edilmesinde ciddi bir ilerleme sağlayabileceği ortaya konulmuştur (Zoellner ve ark., 2009).

Üniversite öğrencilerinde yapılan bir araştırmada, beslenme okuryazarlığı yetersiz olan öğrencilerde obezite oranı yüksek bulunmuştur. Yetişkinlerde BKİ grupları ile Beslenme Okuryazarlığı Değerlendirme Aracı (YBOYDA) kıyaslandığında, okuduğunu anlama ve besin etiketi okuma ve sayısal okuryazarlık bileşenleri yetersiz olan bireylerin şişman olma oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. İdeal vücut ağırlığındaki öğrencilerde beslenme okuryazarlığı seviyesi daha yüksek olarak belirlenmiştir. Beslenme okuryazarlığının araştırılmasında gıda etiketlerinin okunması, beslenme bilgisi, besin grupları ve porsiyon bilgisi gündeme gelmektedir. Bunların vücut ağırlığının kontrol edilmesinde önemli rolü vardır. Ayrıca bireylerin beslenme okuryazarlığının yüksek olması ideal kiloda kalarak ideal bir görünüme kavuşmalarını sağlar (İbiş & Öztürk, 2023).

Soylar ve Kadioğlu'nun yetişkin bireylerde sağlık okuryazarlığı üzerine yaptığı bir araştırmada, bireylerin %71,4'ünün sağlık okuryazarlığı düzeyinin yetersiz olduğu bulunmuştur. BKİ ile sağlık okuryazarlığı arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlara göre hafif kilolu ve obez olan bireylerin çoğunluğunun sağlık okuryazarlığı yetersiz seviyededir. Sağlık okuryazarlığının yetersiz olması durumu kilo fazlalığına neden olabilmektedir. Düzenli fiziksel aktivite, sebze-meyve tüketimi ile düzenli beslenme alışkanlıklarının sağlık okuryazarlığı ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, düzenli sağlık eğitimleri ile bireylerin ve toplumun sağlıklı yaşam alışkanlıkları kazanmaları sağlanarak, sağlık okuryazarlığındaki pozitif gelişmelerin obezite oranlarını düşürebileceği sonucuna varılmıştır (Soylar & Kadioğlu, 2020).

Yetersiz sağlık okuryazarlığı ve obezite ilişkisini inceleyen bir sistematik derlemede, sağlık okuryazarlığı ile BKİ arasında negatif y6nl6 bir ilişki olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlık okuryazarlığı d6zeyi y6kselince BKİ'nin de azaldığı g6sterilmiştir (Michou ve ark., 2018). Bireyin sağlığını iyileştirmeye y6nelik adımlar atmasında etkili olan fakt6rlerden biri, bilgi seviyesidir. Yapılan prospektif bir araştırmada, sağlık okuryazarlığını artırmayı ama7layan eğitimlerin, sağlığın iyileştirilmesinde olumlu bir etki yarattığı belirtilmiştir (Taggart ve ark., 2012). Sağlık okuryazarlığı seviyesi y6ksek olan kişilerin daha az riskli davranışlarda bulunduğu (k6t6 beslenme, yetersiz egzersiz gibi) saptanmıştır (Liu ve ark., 2015).

Beslenme danışmanlık ofisine başvuran bireylerde beslenme okuryazarlığı durumunun araştırıldığı bir 7alışmada, beslenme okuryazarlığı ile BKİ arasında ters y6nde bir ilişki saptanmıştır. Yetişkin kişilerde beslenme okuryazarlığını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir ara7 olan YBOYDA'ya g6re obez olduğu saptanan bireylerin, normal ve hafif şişman olanlara g6re daha d6ř6k puan aldıkları saptanmıştır. Beslenme danışmanlık ofisine gelen kişilerin asıl sorun yaşadıkları durum, genellikle beslenme okuryazarlığı d6zeylerinin yeterli seviyede olmaması ve bundan dolayı hangi besinden ne d6zeyde t6keteceklerini bilmemeleri olarak tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak hızlı ve hazır besinleri t6ketye eğilimi artmakta, v6cut ağırlığı artışı ve bir7ok sağlık sorunları meydana gelmektedir. (D6ngel, 2024). Trakya 6niversitesi Diş Hekimliğı Fak6ltesi 6đrencilerinde beslenme okuryazarlığının yaşam kalitesi ile ilişkisinin araştırıldığı bir araştırmada, zayıf bireylerdeki YBOYDA puanı, normal ve şişman bireylerle kıyaslandığında puanlarının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte 7alışmaya katılan 6đrencilerin BKİ'leri ve v6cut ağırlıkları arttık7a 6l7ek puanlarının azaldığı tespit edilmiştir. 6niversite 6đrencilerinde beslenme okuryazarlığı d6zeylerinin 6đrenim durumlarına bağlı olarak değişebildiği, 6zellikle kiloları ve BKİ 6zerindeki değişimleri etkileyebileceği, ayrıca 6đrencilerin fiziksel ve zihinsel sağlıkları 6zerinde olumlu etkiler sağlayabileceği ifade edilmiştir (Erem & Bektaş, 2023).

Lasseter ve arkadaşları tarafından ABD'de yapılan bir araştırmada bireylerin sağlık okuryazarlık d6zeyleri ile obezite oranları arasındaki bağlantılar incelenmiştir. Katılımcıların %45,3'6n6n d6ř6k sağlık okuryazarlığı olduğu saptanmıştır. Daha d6ř6k sağlık okuryazarlığı puanları, artan BKİ ($r=-0.12$, $p=0.027$) ve artan yaş ($r=-0.26$, $p<0.001$) ile ilişkilendirilmiştir. Bu 7alışmanın sonucu diğer 7alışmaların sonu7larıyla birleştirildiğinde, bireylere, ailelere ve toplumlara sağlık okuryazarlığı hakkında bilinenleri uygulamanın ve onları sağlıklı se7imler yapmaya y6nlendirmek gerektiğini g6stermektedir (Lasseter ve ark., 2015).

Toçi ve arkadaşları tarafından Arnavutluk'ta yapılan bir çalışmaya göre katılımcıların beşte birinin sağlık okuryazarlığı düzeyinin yetersiz olduğu, yaklaşık üçte birinin (%31) mükemmel sağlık okuryazarlığı seviyesinde olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılanların yaklaşık %41'inin fazla kilolu, %22'sinin ise obez olduğu belirlenmiştir. Yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyi obez bireylerde %31 iken, normal kilodaki bireylerde %11 olarak belirlenmiştir. Mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyi ise normal kilodaki bireylerde %40, obez bireylerde %24 olarak bulunmuştur. Sonuçlara göre, BKİ ile sağlık okuryazarlığı arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir. Sağlık okuryazarlığı yetersiz olan bireylerin fazla kilolu veya obez olma olasılığı sağlık okuryazarlığı mükemmel düzeyde olanlara kıyasla iki kat yüksektir (OR = 2.0; %95 GA = 1.3–3.1) (Toçi ve ark., 2021).

Çin'de 12-16 yaş arası ergenlerde sağlık okuryazarlığının obeziteyle ilişkisinin araştırıldığı bir araştırmaya göre katılımcıların %48.1'i yüksek sağlık okuryazarlığı, %42.8'i orta düzey sağlık okuryazarlığı ve %9.1'i düşük sağlık okuryazarlığı seviyesine sahiptir. Katılımcıların yaklaşık %6'sı fazla kilolu/obez grubunda yer almaktadır. Bu çalışmada, düşük sağlık okuryazarlığı seviyeleri ile fazla kilo ve obezite arasında güçlü ilişki kaydedilmiştir. Bununla birlikte gençlerin sağlık davranışlarını etkileyen demografik ve ailevi faktörlerin rolü vurgulanmıştır (OR = 1,84; %95 GA = 1,13-2,99) (Lam & Yang, 2014).

Polikistik over sendromu (PKOS) olan Arap kadınlarda sağlık okuryazarlığı ile BKİ arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada; 127 PKOS'lu hastadan 21'i sınırlı sağlık okuryazarlığına sahip olarak sınıflandırılmıştır. Ortalama BKİ değeri ise 30.57 kg/m² olarak bulunmuştur. Daha yüksek BKİ değerlerine sahip PKOS hastalarının, daha düşük BKİ değerlerine sahip olan akranlarına göre iyi sağlık okuryazarlığına sahip olma olasılıkları %9,6 daha düşük bulunmuştur (yaş grubu, eğitim düzeyi, metformin kullanımı ve hipotiroidi tanısı gibi faktörler kontrol edildikten sonra) (OR = 0.904; %95 GA = 0.892–0.987; p = 0.023). PKOS hastalarında obezite, kötü sağlık sonuçlarının önemli bir belirleyicisidir (Kulie ve ark., 2011; Sam, 2007). Bu hastalara diyet ve fiziksel aktivite gibi sağlıklı yaşam şekli değişiklikleri önerilmektedir (Badawy ve Elnashar, 2011; Pasquali ve ark., 2003). Hastalardaki bu tür değişikliklerin, vücut ağırlığını azaltarak endokrin profillerini iyileştireceği ve ovulasyon ile gebelik olasılığını artıracığı düşünülmektedir (Al-Ruthia ve ark., 2017).

Yunanistan'daki çocuklarda sağlık okuryazarlığı ile obezite arasındaki ilişkiyi araştıran kesitsel çalışmada, çocukların %21.7'si fazla kilolu, %5.0'i obez olarak sınıflandırılmıştır. Çocukların sağlık okuryazarlığı düzeyleri, çoğunluğun (%63.8) "yüksek" düzeyde, %30.5'inin "orta" düzeyde ve %5.7'sinin ise "düşük" düzeyde olduğu bulunmuştur. Sağlık okuryazarlığı puanının çocukların BKİ'leri

ile ters yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Özellikle, düşük düzeyde sağlık okuryazarlığı olan çocukların, orta ve yüksek düzeyde sağlık okuryazarlığı olan çocuklara göre %6.3 daha yüksek BKİ'ye sahip oldukları gösterilmiştir (Kanellopoulou ve ark., 2022).

Yapılan bir çalışmada obez bireylerde sağlıklı beslenmeye ilişkin tutum ile sağlık okuryazarlığı arasında anlamlı fark olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı beslenme ile ilgili tutumları ölçen SBİTÖ puanlarının yeterli sağlık okuryazarlığını pozitif yönde etkilediği vurgulanmıştır. BKİ, eğitim düzeyi, diyet geçmişi ve SBİTÖ puanının Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanmış versiyonu puanı üzerinde önemli etkisi olduğu ve sağlık okuryazarlığı düzeyleri ile sağlıklı beslenme tutumu arasında pozitif yönde ilişki olduğu gösterilmiştir (Çın ve ark., 2022). Yeni Zelanda'da hemşirelik öğrencilerinin sağlık ve beslenme okuryazarlığı üzerine yapılan çalışmada, katılımcıların %51'i aşırı kilolu veya obez olarak tespit edilmiştir. Okuryazarlık puanları ile BKİ ve vücut yağ yüzdesi arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır. Vücut ağırlıkları normal olanların beslenme okuryazarlık puanlarının yüksek olduğu, diğer bir deyişle sağlıklı vücut ağırlığını ve iyi vücut yapısına sahip oldukları bulunmuştur. Bu sonuçlar beslenme bilgisinin aşırı vücut ağırlığı riskinin azaltılmasına olumlu katkı sağladığını göstermektedir (Mearns ve ark., 2017).

Özüpek ve Arslan'ın yaptıkları araştırmada, beslenme okuryazarlık düzeyinin yüksek olması beklenen beslenme ve diyetetik öğrencilerinin BKİ sınıflamasına göre “zayıf” oldukları saptanmış, öğrencilerin BKİ ile beslenme okuryazarlığı arasında istatistiksel yönden fark saptanmamıştır ($p>0,05$). BKİ sınıflamasında zayıf olanlar arasında yeterli beslenme okuryazarlık düzeylerinin diğer sınıflarda olanlara kıyasla daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Bundan dolayı bu çalışma BKİ sınıflamasına göre zayıf olan kişilerin; beslenme düzenlerine daha çok önem verdiği, sağlıklı beslenme alışkanlıklarına yöneldikleri ve bununla birlikte beslenme bilgi düzeylerinin daha fazla olduğunu tespit etmiştir (Özüpek & Arslan, 2021). Yetişkinlerde beslenme okuryazarlığı, sağlıklı beslenme tutumu ve BKİ arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; BKİ ile SBİTÖ ve YBOYDA ölçeklerinden elde edilen puanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. SBİTÖ ve YBOYDA puanları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç beslenme okuryazarlığı yönünden yeterlilik arttıkça sağlıklı beslenmeye ilişkin tutumların da pozitif olarak etkilendiğini ortaya çıkarmıştır. Çalışma sonucunda, beslenme okuryazarlığı puanının BKİ üzerinde etkili olduğu, beslenme okuryazarlığı düzeyinin sağlıklı beslenme tutumu ve bundan sebeple sağlık üzerinde önemli bir role sahip olduğu vurgulanmıştır (Özenoğlu ark., 2021).

Lise öğrencilerinde beslenme okuryazarlığı ve obezite yaygınlığının değerlendirildiği bir çalışmada, öğrencilerin BKİ'lerinin Adölesan Beslenme Okuryazarlığı Ölçeği puan ortalamaları üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bu durum, BKİ'nin yalnızca beslenme okuryazarlığı değil bireyin diğer özellikleriyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada bireylerin orta düzeyin üzerinde beslenme okuryazarlığına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte daha önceden ideal beslenme ile ilgili yeterli düzeyde bilgi aldığını belirten öğrencilerde bu konuyla ilgili bilgi almayanlara göre beslenme okuryazarlığının daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (Dilsiz & Aktaş, 2023).

Beslenme okuryazarlığı, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının edinilmesi ve geliştirilmesi, ayrıca kronik sağlık sorunlarının önlenmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Özellikle sağlık çalışanlarının beslenme okuryazarlığı düzeyinin yüksek olması, topluma sağlık konusunda rehberlik etmeleri ve bireyleri doğru yönlendirebilmeleri bakımından son derece değerlidir. Türkmen ve arkadaşlarının sağlık personelleri ile yaptıkları çalışmada; araştırmaya katılanların çoğunun (%94,7) beslenme okuryazarlık düzeyi yeterli olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada BKİ'nin genel beslenme okuryazarlığına etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). BKİ sınıflandırmasına göre normal aralıktaki bireylerin genel beslenme okuryazarlık düzeyinin diğer BKİ aralığındakilere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). BKİ ile beslenme okuryazarlığı arasında bulunan bu anlamlı düzeydeki ilişkinin yaş, kronik hastalık durumu, genetik özellikler ve beslenme alışkanlıkları gibi özelliklerden etkilenmiş olabileceği bildirilmiştir (Türkmen ve ark., 2023).

Cesur'un Sivas il merkezinde yetişkin nüfusta beslenme okuryazarlığı durumu ile yaşam kalitesi ilişkisini araştırdığı çalışmada, bireylerin beşte dördünün (%79,8) beslenme okuryazarlığı düzeyi yeterli düzeyde bulunmuş, BKİ ile beslenme okuryazarlığı düzeyi arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bireylerin beslenme okuryazarlığından aldıkları puan yeterli düzeydedir. Ancak çalışmadaki bireylerin BKİ düzeyine göre sınıflamasına bakıldığında, sadece yaklaşık üçte biri (%36,5) normal vücut ağırlığındadır. Elde edilen bu bulgular bireylerin beslenme okuryazarlığı becerilerini yeterince yaşamlarında uygulamaya geçiremediklerini ortaya koymaktadır. Bu duruma neden olan etmenlerin başta gıda etiketi okuma, tüketilen porsiyon miktarları ve sayısal okuryazarlık açısından yetersiz ve sınırdan olmasından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir (Cesur, 2014).

6. Sonuç

Sağlıklı yaşam ve ideal beslenme davranışlarını doğru şekilde gerçekleştirebilmek için yeterli düzeyde sağlık okuryazarlığı ve yeterli beslenme okuryazarlığına sahip olunması gerekmektedir. Bu nedenle, beslenme okuryazarlığının ve sağlık okuryazarlığının artırılması toplum sağlığını iyileştirme adına önemli bir adımdır. Sağlık ve beslenme okuryazarlığının geliştirilmesi, bireylerin sağlık ve beslenme bilgilerinin doğru kullanımıyla, yalnızca obezite oranlarını azaltmakla kalmaz; aynı zamanda kronik hastalıkların yönetimi, sağlık hizmetlerine gereksiz başvuruların önlenmesi ve genel sağlık düzeyinin iyileştirilmesine de katkıda bulunur. Bu sayede bireylerin yaşam kalitesi artmış olur, aynı zamanda sağlık sistemi üzerindeki yük de hafiflemiş olur. Bu nedenle, gelecekte yapılacak araştırmaların, sağlık okuryazarlığı ve beslenme okuryazarlığını derinlemesine ele alması önemlidir. Ayrıca, bireylerin sağlık ve beslenme okuryazarlığını artırmaya yönelik müdahale çalışmaları ile uzun dönemli izlemler yapılması, bu programların etkisini ölçebilmek için oldukça gereklidir. Literatürde incelenen tüm bu çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında başlıca önerilerimiz şunlardır:

- Toplumun sağlık okuryazarlığını artırmak için sağlık profesyonelleri liderliğinde düzenli eğitim programları düzenlenmelidir. Bu programlar, sağlıklı yaşam biçimi alışkanlıkları kazandırmayı hedeflemeli ve mutlaka beslenme ve egzersiz ile stres yönetimi gibi konuları da içermelidir.

- Beslenme okuryazarlığını artırmak için bireylerin bilgiye erişimini ve bilgi kullanım becerilerini geliştiren eğitim programları oluşturulmalıdır. Bu programlar, okul müfredatlarına entegre edilmeli, çocukluk çağından itibaren sağlıklı beslenme alışkanlıklarını kazandırmayı hedeflemelidir. Ayrıca yetişkinler için sağlık kuruluşları, kamu kurumları ve ilgili sivil toplum kuruluşları tarafından düzenlenecek atölye ve seminerler de teşvik edilmelidir.

- Sağlıklı beslenme konusunda farkındalık sağlayabilmek için tüm iletişim araçları ile özellikle de sosyal medya etkili bir şekilde kullanılmalıdır. Bilimsel temelli bilgiye dayanan, anlaşılır ve çekici içeriklerle bireylerin bilgiye erişimi kolaylaştırılabilir. Özellikle dijital platformlarda interaktif uygulamalar, mobil sağlık çözümleri ve oyunlaştırılmış içeriklerin kullanımı bireylerin öğrenme sürecini destekleyebilir.

- Sağlık çalışanları, bireylerin sağlık okuryazarlık seviyelerini göz önünde bulundurarak, kişiselleştirilmiş sağlık eğitimi ve rehberlik sunmalıdır. Böylece bireylerin doğru bilgiye erişmesi ve sağlıklı davranışlar geliştirmesi sağlanabilir.

- Sağlık okuryazarlığına ve beslenme okuryazarlığına yönelik müdahalelerin etkisini uzun vadede değerlendirmek için prospektif çalışmalar yapılmalıdır. Bu alışmalar, sağlık okuryazarlığı ve beslenme okuryazarlığı ile obezite arasındaki ilişkinin daha iyi şekilde anlaşılabilmesine imkan sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., ... & Cho, Y. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. *The lancet*, 390(10113), 2627-2642.
- Al Tell, M., Natour, N., Alshawish, E., & Badrasawi, M. (2023). The relationship between nutrition literacy and nutrition information seeking attitudes and healthy eating patterns among a group of palestinians. *BMC Public Health*, 23(1), 165.
- Al-Ruthia, Y. S., Balkhi, B., AlGhadeer, ... & Sales, I. (2017). Relationship between health literacy and body mass index among Arab women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(7), 1015-1018.
- Altunkaynak, B. Z., & Özbek, E. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138-142.
- Badawy, A., Elnashar, A., 2011. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int. J. Wom. Health* 3, 25–35.
- Bernhardt, J. M., & Cameron, K. A. (2003). Accessing, understanding, and applying health communication messages: The challenge of health literacy. In T. L. Thompson, A. M. Dorsey, K. I. Miller, & R. Parrott (Eds.), *Handbook of health communication* (pp. 583–605). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Bounds, W., Connell, C., Crook, L., Yadrack, K., and Zollner, J., (2009). Nutrition Literacy Status and Preferred Nutrition Communication Channels Among Adults in the Lower Mississippi Delta. *Prev Chronic Dis*, 6(4):128.
- Carbone, E. T., & Zoellner, J. M. (2012). Nutrition and health literacy: a systematic review to inform nutrition research and practice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(2), 254-265.
- Cesur, B. (2014). Sivas il merkezi yetişkin nüfusta beslenme okuryazarlığı durumu ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sivas.*
- Cooper, A. J., Gupta, S. R., Moustafa, A. F., & Chao, A. M. (2021). Sex/gender differences in obesity prevalence, comorbidities, and treatment. *Current obesity reports*, 10(4), 458–466.
- Çın, A., Akkan, T., Dağdeviren, M., Şengezer, T., & Altay, M. (2022). Obezite hastalarında sağlık okuryazarlığı ile sağlıklı beslenme tutumu ilişkisinin değerlendirilmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 26(4), 154-163.
- Dilsiz, B., & Aktaş, B. (2023). Lise öğrencilerinde beslenme okuryazarlığı ve obezite yaygınlığının değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 32(2), 229-236.

- Döngel, İ. (2024). Beslenme danışmanlık ofisine başvuran bireylerin beslenme okuryazarlığı durumu ve etkili faktörlerin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı, Konya.
- Duman, E., (2017). İlköğretim 7.-8. Sınıfların Beslenme Durumları, Antropometrik Ölçümleri ile Akademik Başarılarının İlişkilendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli.
- Egbert N, Nanna, K. M. (2009). Health literacy: Challenges and strategies. Online Journal of Issues in Nursing, 14(3), E1.
- Erem, S., & Bektaş, Z. (2023). Genç erişkinlerde beslenme okuryazarlığı düzeyi yaşam kalitesi ile ilişkili midir?. Food and Health, 9(2), 129-138.
- Guttersrud, Ø., Dalane, J. Ø., & Pettersen, S. (2014). Improving measurement in nutrition literacy research using Rasch modelling: examining construct validity of stage-specific 'critical nutrition literacy' scales. Public health nutrition, 17(4), 877-883.
- Güneş, F. (2019). Okuryazarlık Yaklaşımları. Sınırsız Eğitim ve Araştırma Dergisi, 4 (3), 224-246.
- Harvey, E. L., Glenney, A. M., Kirk, S. F. L., & Summerbell, C. D. (2002). An updated systematic review of interventions to improve health professionals' management of obesity. Obesity reviews, 3(1), 45-55.
- İbiş, R., & Öztürk, A. (2023). Üniversite öğrencilerinde beslenme okuryazarlığı durumu ve obezite ile ilişkisi: Yozgat Örneği. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 12(2), 700-712.
- İslamoğlu, Y., Koplay, M., Sunay, S., & Açikel, M. (2008). Obezite ve metabolik sendrom. Tıp Araştırmaları Dergisi, 6(3), 168-174.
- Kadioğlu, B. U. (2019). Gıda ve beslenme okuryazarlığı ölçeklerin incelenmesi. Sağlık Bilimlerinde Eğitim Dergisi, 2(1), 13-20.
- Kanellopoulou, A., Notara, V., Antonogeorgos, G., Chrissini, M., Rojas-Gil, A. P., Kornilaki, E. N., ... & Panagiotakos, D. B. (2022). Inverse association between health literacy and obesity among children in Greece: a school-based, cross-sectional epidemiological study. Health Education & Behavior, 49(1), 54-65.
- Karaçor, S., Tuncer, T., & Bulduklu, Y. (2018). Çocuklarda obezite artışı ile yiyecek ve içecek reklamları arasındaki ilişki. PESA Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi, 4(1), 134-141.
- Kozan, E. H. (2019). Fazla kilolu ve obez olan ve olmayan erişkin kadınların beslenme okuryazarlığı ve etkileyen faktörler. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Halk Sağlığı Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul.

- Krause, C., Sommerhalder, K., Beer-Borst, S., ve Abel, T. (2018). Just a subtle difference? Findings from a systematic review on definitions of nutrition literacy and food literacy. *Health Promotion International*, 33(3), 378-389.
- Kulie, T., Slattengren, A., Redmer, J., Counts, H., Eglash, A., Schrager, S. (2011). Obesity and women's health: an evidence-based review. *J. Am. Board Fam. Med.* 24, 75– 85.
- Lam, L. T., & Yang, L. (2014). Is low health literacy associated with overweight and obesity in adolescents: an epidemiology study in a 12–16 years old population, Nanning, China, 2012. *Archives of Public health*, 72(1), 11.
- Lassetter JH, Clark L, Morgan SE. (2015). Health literacy and obesity among native Hawaiian and Pacific Islanders in the United States. *PHN*, 32, 15-23.
- Liu, Y. B., Liu, L., Li, Y. F., & Chen, Y. L. (2015). Relationship between health literacy, health-related behaviors and health status: a survey of elderly Chinese. *International journal of environmental research and public health*, 12(8), 9714-9725.
- Martin, L. T., Ruder, T., Escarce, J. J., & Lurie, N. (2009). Developing predictive models of health literacy. *Journal of general internal medicine*, 24, 1211-1216.
- McNamara, J., Mena, N. Z., Neptune, L., & Parsons, K. (2021). College students' views on functional, interactive and critical nutrition literacy: a qualitative study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1124.
- Mearns, G. J., Chepulis, L., Britnell, S., & Skinner, K. (2017). Health and nutritional literacy of New Zealand nursing students. *Journal of Nursing Education*, 56(1), 43-48.
- Michou, M., Panagiotakos, D. B., & Costarelli, V. (2018). Low health literacy and excess body weight: a systematic review. *Central European journal of public health*, 26(3), 234-241.
- Monteiro, M., Fontes, T., & Ferreira-Pêgo, C. (2021). Nutrition literacy of Portuguese adults- a pilot study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6), 3177.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute.. Expert Panel on the Identification, Treatment of Overweight, Obesity in Adults (US), (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report (No. 98).
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. (2000). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute.
- Özata, M., & Yönm, A. (2006). *Endokrinoloji, metabolizma ve diyabet*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.

- Özenoğlu, A., Gün, B., Karadeniz, B., Koç, F., Bilgin, V., Bembeyaz, Z., & Saha, B. S. (2021). Yetişkinlerde beslenme okuryazarlığın sağlıklı beslenmeye ilişkin tutumlar ve beden kütle indeksi ile ilişkisi. *Life Sciences*, 16(1), 1-18.
- Özüpek, G., Arslan, M. (2021). Popüler diyet uygulama, beslenme okuryazarlığı ve beden kütle indeksi ilişkisinin değerlendirilmesi: beslenme ve diyetetik öğrencileri üzerine bir çalışma. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 5(3), 340- 350.
- Pan, X. F., Wang, L., & Pan, A. (2021). Epidemiology and determinants of obesity in China. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 9(6), 373-392.
- Pasquali, R., Pelusi, C., Genghini, S., Cacciari, M., Gambineri, A. (2003). Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reprod. Update* 9, 359-372.
- Sam, S. (2007). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity Manage.* 3, 69-73.
- Sezgin, D. (2011). Tıbbileştirilen yaşam bireyselleştirilen sağlık. İstanbul: Ayrıntı Yayınları, 1.
- Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, Brand H. (2012); (HLSEU) Consortium Health Literacy Project European. Health literacy and publichealth: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 25;12:80.
- Soylar, P., & Kadioğlu, B. U. (2020). Yetişkin bireylerin sağlık okuryazarlığı ve obeziteyle ilişkili bazı davranışlarının incelenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 10(2), 270-276.
- Spronk, I., Kullen, C., Burdon, C., & O'Connor, H. (2014). Relationship between nutrition knowledge and dietary intake. *British Journal of Nutrition*, 111(10), 1713.
- Strychar, I. (2006). Diet in the management of weight loss. *Cmaj*, 174(1), 56-63.
- Sumner, J. (2013). Food literacy and adult education: Learning to read the world by eating. *Canadian Journal for the Study of Adult Education*, 25(2), 79-92.
- Şahin, Ç. E., Sezerol, M. A., & Atak, M. (2021). Türkiye'deki birinci basamak sağlık merkezlerinde sağlıklı beslenme ve obezite hizmetlerinin değerlendirilmesi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 26(1), 60-69.
- Taggart, J., Williams, A., Dennis, S., & Harris, M. F. (2012). A systematic review of interventions in primary care to improve health literacy for chronic disease behavioral risk factors. *BMC family practice*, 13, 1-12.
- Taleb, S., & Itani, L. (2021). Nutrition literacy among adolescents and its association with eating habits and BMI in Tripoli, Lebanon. *Diseases*, 9(2), 25.
- Toçi, E., Burazeri, G., Kamberi, H., Toçi, D., Roshi, E., Jerliu, N., ... & Brand, H. (2021). Health literacy and body mass index: a population-based study in a South-Eastern European country. *Journal of Public Health*, 43(1), 123-130.

- Truman, E., Bischoff, M., & Elliott, C. (2020). Which literacy for health promotion: health, food, nutrition or media? *Health promotion international*, 35(2), 432-444.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2019). Türkiye sağlık araştırması. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661> (Erişim tarihi: 24.11.2024).
- Türk Dil Kurumu (TDK). (2011). Türkçe sözlük. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları.
- Türkmen, P. B. T., Doğan, M., & Gün, İ. (2023). Sağlık Personelinde Kahvaltı Alışkanlığı İle Beslenme Okuryazarlığı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Maltepe Tıp Dergisi*, 15(2), 38-43.
- UNESCO. (2006). Education for all global monitoring report 2006. Erişim adresi: <https://en.unesco.org/gemreport/report/2006/literacy-life> (Erişim tarihi: 13 Ekim 2024).
- Velardo, S. (2015). The nuances of health literacy, nutrition literacy, and food literacy. *Journal of nutrition education and behavior*, 47(4), 385-389.
- World Health Organization. (1997). Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2022). WHO European regional obesity report 2022.
- World Obesity Federation. (2020). Missing the 2025 global targets. Erişim adresi: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/WOF_Missing_the_2025_Global_Targets_Report_FINAL_WEB.pdf (Erişim tarihi: 7 Ekim 2024).
- World Obesity Federation. (2021). Clinical care for obesity 2021. Erişim adresi: <https://data.worldobesity.org/publications/wofhealth-systems-final.pdf> (Erişim tarihi: 19 Kasım 2024).
- Zoellner, J, Connell, C, Bounds, W, Crook, L. and Yadrick, K. (2009). Nutrition Literacy Status and Preferred Nutrition Communication Channels Among Adults in the Lower Mississippi Delta. *Preventing Chronic Disease*, 6 (4), 1- 11.



BÖLÜM 31

Ruhumun Sesi; Bağlama ve Ebru Sanatı: Özel Annelerle Nitel Bir Çalışma

Filiz Özkan¹

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.
Orcid: 0000-0002-7286-3548

GİRİŞ

Zihinsel engelli bir çocuğa sahip olmak, aileler için duygusal olarak yıpratıcı ve alışılması zaman alan bir durumdur. Teşhisin öğrenilmesiyle birlikte, bu durumu kabullenme ve yeni bir yaşam düzenine uyum sağlama süreci zorlu olabilir. Bu süreç, kaygı ve karmaşa ile başlayıp hayal kırıklığı ve inkâr aşamalarından geçerek en sonunda uyum ve kabullenmeyle sonlanır. (Eracar, 2003). Yaşanan durum duygusal olarak zorlayıcı olması nedeniyle bireylerin yaşam doyumunu ve hayat kalitesini olumsuz etkiler. Bu süreç kabullenme aşamasına gelinmesiyle bitmemekte ailelerin yaşadığı güçlükler devam etmektedir. Bu zorluklar; psikolojik durum, maddi durum, eğitim düzeyi, yaşam tarzı (sosyo-kültürel özellikler ve boş zaman aktiviteleri gibi), aile içi çevre ve sosyal ilişkiler şeklinde gruplandırılabilir. Bu durum, aile üyelerinin yaşamlarını, duygularını, düşüncelerini ve davranışlarını olumsuz etkileyebilmektedir (Kurtoğlu, 2017). Ebeveynler, iletişim kurma zorluğu yaşayan ve ihtiyaçlarını ifade edemeyen bir çocukla ilgilenirken, aynı zamanda aile düzenini sürdürmeye çalışmak zorunda kalmaktadır. Bu süreçte, tehlikeleri fark edemeyen çocuğun sürekli denetlenme gereksinimi nedeniyle bakım verenin kişisel ihtiyaçları genellikle ihmal edilmektedir. Özellikle anne, bu zorlukları aşmada daha aktif bir rol üstlenmekte ve daha fazla çaba göstermektedir. Yapılan araştırmalarda, engelli çocukların bakımını genellikle annelerin üstlendiği, bu annelerde stres, depresyon ve anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu durumun yaşam kalitesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (Dereli & Okur, 2008; Scharer ve diğerleri, 2009; Uğuz, Toros, İnanç & Çolaklıoğlu, 2004; Bumin, Günel & Tükel, 2008). Annelerin ruhsal durumlarının incelendiği diğer bir çalışmada ise özellikle depresyon, somatizasyon, öfke/düşmanlık, paranoid düşünce ve psikotizm yönünden annelerin psikolojik belirtiler gösterdikleri belirlenmiştir (Yıldırım ve ark. 2012). Anneler bu sorunlarını çözmek için farklı yöntemler deneyebilmektedirler.

Engelli çocuğu olan annelerle yapılan bir çalışmada annelerin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının alt faktörlerinden olan “Manevi Gelişim Faktörü” skorumun yüksek olduğu bulunmuştur (Mıdık Özpak A ve ark. 2017). Bu nedenle annelerin bu davranışını geliştirmek önemli hale gelmektedir. Bu anlamda müzikle tedavi, sanat terapileri, psikoterapiler annelerin durumunu iyileştirmede kullanabilecekleri yöntemler arasındadır (Kara, 2008).

Sanatın tedavi amacıyla kullanılması, bireylerin duygusal çatışmalarını çözmelerine, kişisel gelişimlerini desteklemelerine ve sözel olarak ifade edemedikleri duygu ve kaygılarını dışa vurmalarına olanak tanır (Killick ve Schaverien, 2003; Patterson, 2007). Edebiyat, sanat ve müzik alanlarında; şairler ve yazarlar sözcükleri, ressamlar ve ebru sanatçıları renkleri, besteciler ve müzisyenler ise

sesleri bir araya getirir. Hayatın içinde uyumsuzluk gibi görünen durumlar, insanın özündeki uyumu ortaya çıkaran süreçlerle huzura dönüşür. Renklerin musiki olarak adlandırılan ebru sanatı, ruhu rahatlatan ve dinlendiren bir uyum barındırır (Barutçugil, 2010). Geçmişte, İslam coğrafyasındaki hastaneler ve tımarhanelerde ruh hastalarının musiki ve sanatla tedavi edilmesi, bu yaklaşımın olumlu örneklerindendir. Ayrıca ebru sanatı, terapötik etkileriyle estetik duyarlılığı geliştirme, iletişim becerilerini güçlendirme, zamanı verimli kullanma, motivasyonu artırma, yaratıcılık, sabır, disiplin ve uyum sağlama gibi alanlarda fayda sağlamış; stres, dengesizlik ve anksiyete gibi sorunların çözümünde de etkili olmuştur (İçel, 2014). Müzik deneyiminin de fiziksel, duygusal, zihinsel, ilişkisel ve manevi boyutları bulunmaktadır ve her biri farklı tedavi potansiyeline sahiptir. Örneğin, müziğin ilişkisel yönüyle ilgili olarak, birlikte enstrüman çalmak ya da doğaçlama şarkı söylemek gibi aktiviteler, sosyal etkileşim gerektiren etkinliklerdir. Bu tür sosyal aktiviteler, grup bağlılığını güçlendirir, sosyal etkileşimi artırır ve grup içi destek sağlayarak birey üzerinde olumlu etkiler yaratır (Karslı, 2019). Müzik, aynı zamanda semantik hafızayı harekete geçirme yeteneğine sahiptir. Bu sayede, müzik hayalleri canlandırmak ve çatışmaları gidererek düşünceleri yeniden düzenlemeye yardımcı olur. Birçok araştırma, müziğin duygu-durum üzerindeki etkilerini gözler önüne sermiştir (Cassileth et al., 2003; Jones ve Field, 1999; Wilkins ve Moore, 2004; Arlı, 2015; Magill, 2009; Karslı, 2019).

Engelli çocuğu ve sürecin yönetimiyle ilgili birçok sorunu birlikte yaşayan engelli çocuğa sahip özel anneler kendi hayatlarını ve ailelerin hayatlarını güzelleştirmek için çözüm yolları aramaktadırlar. Annelerin sorunlarıyla baş etmede kullandıkları yöntemlerle ilgili çalışmalar bulunmasının yanı sıra özel annelerin bir müzik aletiyle çalıştıkları ya da ebru sanatıyla uğraştıkları ve bir gruba dahil oldukları bir çalışma bulunmamıştır. Özellikle duyguların ve yaşam deneyimlerinin ifadesinde nitel çalışmaların önemli olması nedeniyle bu çalışma, bağlama ve ebru sanatı kurslarına bir yıl devam eden engelli çocuğa sahip özel annelerin stresle başetme, sosyalleşme ve problem çözme ile ilgili hayatlarındaki değişimlerin ortaya çıkarılması amacıyla yapılmıştır.

YÖNTEM

Araştırmanın Deseni

Araştırma bağlama ve ebru sanatı kurslarına bir yıl devam eden engelli çocuğa sahip özel annelerin stresle başetme, sosyalleşme ve problem çözme ile ilgili hayatlarındaki değişimlerin incelenmesi amacıyla fenomenoloji (olgu bilim) deseni olarak yapıldı.

Çalışma Grubu

Görüşmeler, Kayseri’de ilk ve ortaöğretimde devlet bünyesinde eğitim veren Özkar Özel Eğitim ve Uygulama Merkez’inde yapılmıştır. Bu merkeze orta düzeyde zihinsel engelli çocuklar anneleriyle birlikte gelmektedir. Anneler çocukları derse girdiğinde boş bir şekilde oturmakta ve çocuklarını beklemektedirler. Çocukların eğitim süresi çocuğun özelliğine göre belirlenmekte ve haftanın en az üç günü 09.00-15.00 saatleri arasında devam etmektedir.

Bu çalışmaya başlanılmadan önce bu kurumda annelerle pilot çalışma yapılmış ve aile değerlendirme ölçeğinin alt grupları olan; problem çözme, iletişim, roller, duygusal tepki verebilme, gereken ilgiyi gösterebilme, davranış kontrolü, genel fonksiyonlarında annelerin sağlıklı olarak bulunduğu görülmüştür. Bu çalışma sonrası bu merkezde bu durumların iyileştirilmesi için bir kurs açılmak istenmiş annelerin bağlama ve ebru sanatı kursları istemeleri sonucu bu iki kurs açılmıştır. Kurstaki dersler haftada 2 gün ve toplam 8 saat olarak yapılmaktadır. Bu kursa 15 (8 bağlama, 7 ebru sanatı) anne katılmaktadır.

Çalışma 15.02.2020-15.06.2020 tarihleri arasında gerçekleştirilecek şekilde planlanmıştır. Örneklem seçilirken; amaçlı örnekleme yöntemlerinden ölçüt örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Örneklem, kurslara katılan annelerin tümü alınacak şekilde planlanmıştır. Ancak bu kursa başta 15 kişi katılmasına rağmen 5 kişi bir yıl boyunca devam edebilmiş ve araştırma kriterlerine sağlamıştır. Bu sebeple bu çalışma 5 anne ile yapılmıştır. Annenin bir yıldır devam eden kursa aktif bir şekilde katılmış olması, annenin iletişimle ilgili bir sorunun olmaması, annenin mental hastalığının bulunmaması araştırmanın örnekleme alınma kriterlerini oluşturmaktadır.

Veri Toplama Araçları

Kişisel Bilgi Formu; Bu formda; bakım verenlerin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelir düzeyi, çocuklarıyla ilgili bilgiler) yer almaktadır.

Görüşme formu; Araştırmanın verileri derinlemesine görüşmeler ile elde edilmiştir. Yüz yüze gerçekleştirilen görüşmeler için yarı yapılandırılmış görüşme formu ve ses kayıt cihazı kullanılmıştır. Görüşme formunda; ‘Engelli çocuğa bakım vermenin yaşamına ve aile hayatına etkileri, kursun hayatında ne gibi değişimlere neden olduğu; kursun bireyin problem çözme becerisi üzerindeki etkisi, kursun iletişim becerisi üzerindeki etkisi, kursun yaşam biçimi üzerindeki etkisi’ konularını hedef alan sorulardan oluşmaktadır (Kara 2008; Batman 2008; Pargament at al. 1998; Karagöz, 2010; Kaner, 2004). Bu sorular alanında uzman üç

halk sağlığı hemşiresi ve bir metodoloji uzmanının görüşüne başvurularak son hali verilmiştir.

Veri Toplama Sşreci

Derinlemesine görüşmede gözetilecek kurallar:

Derinlemesine görüşme, bir moderatör ve bir raportrden oluşan iki kişilik bir ekip tarafından gerçekleştirilmiştir. Görüşmenin rahat ve etkili bir şekilde yapılabilmesi ve görüşme sırasında rahatsızlık yaşanmaması için, görüşme öncesinde uygun bir fiziksel ortam sağlanmış ve tşm görüşmeler ayrı bir odada yapılmıştır. Görüşmeye başlamadan önce, bireye gşven vermek ve görüşmenin daha rahat geçmesini sağlamak amacıyla, kaydın tamamen bireyin iznine bağlı olduğu, görüşme sonunda paylaşılan bilgilerin rahatsızlık yaratması durumunda tşm kayıtların geri verileceği ve araştırmada kullanılmayacağı belirtilerek gnşllş onam alınmıştır. Elde edilen veriler, ses kaydı ile kayıt altına alınmıştır.

Veri Analizi

Bu araştırmanın veri analizi içerik analizinden faydalanılarak yapılmıştır. İçerik analizi; ilgili kelime gruplarının belirlenmesi ve bağlı olarak araştırmacının kod ve kategori oluşturulması ve yoruma dayalı analizden oluşmaktadır (Bşyşkztşrk ve ark.,2008; Yıldırım ve şimşek, 2013). Bu araştırmanın analizinde de derinlemesine yapılan görüşmeler ile kursların bireyler şzerindeki etkileri incelenmiştir. Veriler NVivo 10 Pro programı kullanılarak yapılmıştır. Betimsel analiz kısmı  araştırmacı tarafından gerçekleştirilerek, %80 uyumluluk sağlanarak tamamlanmıştır.

Araştırmada kullanılan sonuç lşşleri

Araştırmanın inandırıcılığının(i geçerlilik) sağlanması amacıyla görüşme srularına yönelik uzman grüşş alınmış, katılımcıların cevapları teyit edilerek bulgular kısmında cevaplar doğrudan alıntı şeklinde aktarılmış ve katılımcılarla uzun sşreli etkileşim sağlanmıştır. Fakat rnekleme çeşitlemesi sağlanamadığından i geçerliği sınırlanmıştır. Kullanılan rnekleme çeşidi tanımlaması yapılarak veri toplama aracı ve sşreci, çalışma grubu özellikleri, kullanılan yöntem gereķesi, geçerlik-gşvenirlik ve araştırmacı rolş hakkında bilgiye yer verilerek dış geçerlilik(aktarabilirlik) sağlanmıştır. Araştırmada yer alan bulgular olduğu gibi aktarılıp kodlar uzman görüşüne sunulmuştur. Araştırmada ses kayıt cihazı kullanılmıştır (İ gşvenirlik-tutarlık). Dış gşvenirlik (genellenebilirlik) olarak araştırmacı dışında başka bir uzman tarafından kontrol edilmiştir.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için Sosyal ve Beşeri Etik Kurulu'ndan etik izin (No:18/ 25.02.2020), anket ve mülakatlar için annelerden yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

BULGULAR

Tablo.1 Katılımcıların Özellikleri

Katılımcı	Yaş	Eğitim durumu	Meslek	Çocuk sayısı	Engelli çocuğun yaşı
YH	48	Ortaokul	Ev hanımı	1	12
SH	39	Lise	Ev hanımı	2	12
DH	38	Ortaokul	Ev hanımı	2	14
AH	48	İlkokul	Ev hanımı	1	15
BH	45	İlkokul	Ev hanımı	2	14

Katılımcılar 38, 39, 45 ve 48 yaşlarındadırlar. Katılımcıların ikisi ilkök, ikisi ortaokul, biri de lise mezunudur. Katılımcıların tamamı ev hanımı ve ikisinin 1, üçünün 2 çocuğu bulunmaktadır. Katılımcıların engelli çocuklarının ikisinin yaşı 12, ikisinin 14 ve birinin 15'dir.

Tablo.2 Çalışma tema ve alt temaları

Temalar	Kursa yönelme sebebi	Hissettirdiği duygular	Kendini gerçekleştirme ile ilgili hissettirdikleri	Sosyalleşme ile ilgili hissettikleri
Alt temalar	Boş zamanının olması Vakit değerlendirme isteği Kendi için bir şey yapma isteği	Mutluluk Rahatlatma Sakinlik Dinlenme Ruhu tedavi etme Hayatında farklılık oluşturma Kendi ile başbaşa kalma ve herşeyi unutmama	Yaptığı işten haz alma Kendini daha önemli hissetme Kendine yetebilme Kendi için bir şeyler yapabilme	Arkadaşlarla birlikte zaman geçirme Farklı ortamda bulunma

Çalışmada dört ana tema; ‘Kursa yönelme sebebi, hissettirdiği duygular, kendini gerçekleştirme ile ilgili hissettirdikleri ve sosyalleşme ile ilgili hissettikleri’ bulunmuştur. Ana temalardan sonra on altı alt tema bulunmuştur. Kursa yönelme sebebi alt temaları: boş zamanının olması, vakit değerlendirme isteği, kendi için bir şey yapma isteği. Hissettirdiği duygular alt temaları: mutluluk, rahatlatma, sakinlik, dinlenme, ruhu tedavi etme, hayatında farklılık oluşturma, kendinle başbaşa kalma ve herşeyi unutmama. Kendini gerçekleştirme ile ilgili hissettirdikleri alt temaları: yaptığı işten haz alma, kendini daha önemli hissetme, kendine yetebilme, kendi için bir şeyler yapabilme. Sosyalleşme ile ilgili hissettikleri alt temaları: arkadaşlarla birlikte zaman geçirme, farklı ortamda bulunma olarak belirlenmiştir (Tablo.2). Aşağıda temalar ve alt temalara yönelik olarak örnekler bulunmaktadır.

Kursa yönelme sebebi: boş zamanının olması, vakit değerlendirme isteği, kendi için bir şey yapma isteği

‘Hocam şimdi şöyle bir şey var biz sabah 8.30 servisle evlerimizden çıkardık akşam 3-3.30 kadar okuldaydık. Yani kadınları biliyorsunuz nereye gitseler la-kırtıları, konuşmaları çok oluyor. Zamanı geçirmek için örgü örüyorduk ama yinede sıkıcı oluyor. Madem buraya kadar geliyoruz okulda da sağolsun Nihayet hocamız vardı hep öğrencilerimize mi bir şey yaptırıcaksınız hocam bize de yaptırın dedik. Ne yaptıralım diye konuşurken bağlama çalalım dedik sonra resim hocamızdanda rica ettik oda boş vakti varmış oda yardımcı oldu.’ (Y,48)

‘Anne babalara böyle bir kursa katılmayı tavsiye ederim çünkü bizler ne karda mücadele etsek de diğer çocuklarımız farklı istekleri oluyor, 2’ye üçe, dörde bölünüyoruz bir anne olarak. Şimdi eşinin senden farklı beklentisi oluyor, çocuklarının farklı beklentisi oluyor, engellinin farklı beklentisi oluyor, yaşlımda vardı o apayrı beklenti içerisindeydi. İnsan artık biyerden sonra nebileyim bardak taşıyor artık.’ (Y,48)

‘Anne babalara böyle bir kursa katılmayı hem de nasıl tavsiye ederim. Bülent hocamızın (okul müdürü) okulda annelerin boş boş oturmasını hiç sevmiyordu. Çünkü oturuyorduk mutlaka dedikodu yapılıyordu. Hocalarla ne yapsak diye konuşurken bir bağlama öğreten olsa bize diye fikir attım. Hocada olur dedi, şaka yaptığını sandım. Ekibi topla başlayalım dedi. Ekibi topladım bağlamalarımızı aldık başladık.’ (S,39)

‘Biz 4-5 arkadaşız zaten biz dedik neden boş boş oturuyoruz burada nasıl olsa çocukları götürüyoruz okula bizde onlarla birlikte bekliyoruz.’ (D,38)

Hissettirdiği duygular alt temaları: mutluluk, rahatlatma, sakinlik, dinlenme, ruhu tedavi etme, hayatında farklılık oluşturma, kendi ile baş başa kalma ve her şeyi unutmama.

‘İşin içinde saz olunca, bazen oluyor ki evde bile kendi kendime çalmaya çalışıyorum, hani onun verdiği haz bir başka oluyor. Daha mutlu ediyor insanı. sanki Hani insanın birikintisini alıp götürüyor. Ayrıca ruhen rahatlatma oluyor, bakış açısı olarak rahatlatma oluyor.’ (Y,48)

‘O ortama girdiğinde, o müziğe girdiğinde, öyle bir kursa gittiğinde, hangi kurs olursa olsun herşeyi arkada bırakıyorsun sadece ona odaklanıyorsun ya sanki hayatında hiç bir şey olmamış gibi oluyor. Yani o kadar iyi geliyor ki. Yani onu hele yaşadıkça daha iyi anlıyorsun. Hangi kurs olursa olsun. Kendinle başbaşa oluyon, ne bileyim kendini ona veriyon ya daha bir herşeyi arkada bırakıyon.’ (Y,48)

‘Bağlama kursu hayatıma renk kattı desem yalan olmaz yani. Çok güzeldi. Ruhumuzu okşadı, biraz sakinleştirdi. Ha benim ev ortamımda çok güzel eşimde çok destekçi sağolsun bağlama filan aldı bana oda çok mutlu oldu, oda çok sever bağlamayı. Orda da varya onu çaldıkça böyle başladık bir hevesle bir mutlu olduk. Çok güzel birşey. Evet mutluluk verdi ruhumuzu okşadı resmen. Duygusal olarak çok iyi geldi.’ (S,39)

‘Ailelere tavsiye ederim tabi ki. Hani derler ya müzik ruhun gıdasıdır diye. Yapsınlar, çalsınlar. Güzel bir duygu çünkü. Her şeyi unutuyordun, kendinden geçiyordun yani. Kendimi ona veriyordum. Onunla uğraşırken başka bir şey düşünmüyordum. Bizim çocuklarımızı biliyorsunuz bir anlık bile aklımızdan çıkmayan bir şey ama onu bile unutturuyordu yani. Dinlendiriyordu bizi, o stresten şeyden uzaklaştırıyordu.’ (A, 48)

‘Nasıl diyeyim, sesi , duygusu hepsi ayrı bir şey Türküleri bilisiniz. Bildiğimiz eski türküler. Ruhuda tedavi ediyordu mutlaka. Negatif şeyleri düşüneceğimize pozitif şeyleri düşünüyorduk. Hiç o şeyler aklımıza gelmiyor. Eve geliyoruz mesela notaları önümüze koyuyorduk, ona uğraşıyorduk. Eşle kavga etmiş, çocuklar şöyle yapmış hiç aklıma gelmiyordu.’ (S,39)

Kendini gerçekleştirme ile ilgili hissettirdikleri alt temaları: yaptığı işten haz alma, kendini daha önemli hissetme, kendine yetebilme, kendi için bir şeyler yapabilme.

‘Kendini daha bir önemli hissediyorsun. Yani artıları iyi oluyor. Kendin yapıyorsun, kendin üretiyorsun. Herşeyi kendin yapmış oluyorsun. Kimse senden bir şey beklemeden sen kendi kendine birşeyler yapmış oluyorsun. Artık kimse için

değilde kendin için bir şey yapmış oluyorsun onun zevki apayrı. Bu zamana kadar ev hanımı olupta kalkıp bir saz çalmak o kadar zevkli oluyor ki.’ (Y,48)

‘Becerdiğimiz ayrı bir mutluluk verdi.’ (S,39)

‘Orda bir özgüven geldi açıkçası, kendimi daha değerli hissettim hani bir işe yarıyor gibi hissettim. Yani bana öyle hissettirdi. Çok güzeldi ya. Tavsiye ederim. Çok gidemeseler de eşiyle de olsa tek de olsa tavsiye ederim çünkü biz bu boşlukta stresli oluyoruz hani negatif oluyor insan ama o anda herşeyi unutuyorsunuz. Yani unutma değilde farklı bir psikoloji. O anda bir boşluk yaratıp kendinize bir fırsat yaratma oluyor o. Şiddetle ailelere tavsiye ediyorum. Ben o kadar mutluydum ki. Hocalarımız sağolsun çok destek verdiler. En güzel günlerimiz diye bilirim.’ (D,38)

‘İnsan kendini bir önemli gibi hissediyor. Birey olarak İnsan tabi değerlidir. Bizde bir işte yer almak katkıda bulunmak.. mesela bir klip çekildi o klipte azıcıkta olsa bizde yer aldık. O bile bizi müthiş mutlu etti. Bizlerde yapabiliyormuşuz hissi verdi. Mesela bize yeri geliyor oradakiler bilmiyorum diğerlerini neydi ama ben ilkokul mezunuydum. Ortaokulu dışardan okumuştum. Ev hanımı olarak, diğer arkadaşlarımla bir çalışma muhabbetleri olmuştur belki ama hani benim öyle bir deneyimim hiç yoktu. Sürekli bir evde meşagget, telaşe, bu kursa gelince ben çok hoşuma gitti.’ (Y,48)

Sosyalleşme ile ilgili hissettikleri alt temaları: arkadaşlarla birlikte zaman geçirme, farklı ortamda bulunma.

‘Arkadaşlarımızla, hocayla birlikte kafa kafaya verdik. Zevk aldık.’ (Y,48)

‘Hocalarımız da çok iyiydi, ortamımız muhabbetimizde çok güzeldi, diyalogumuz çok iyiydi. Yani hocalarımızla diyalogumuz güzeldi o ayrı bir mutluluk verdi. O kadar güzel bir ortam oluyordu ki. Duygusu olsun, şeyi olsun, oradan çıkmak istemiyorduk mesela. Ortamımız çok şenlikliydi. Ben tabi biraz zor çalışıyordum, çalamayınca gülüşüyorduk, o anda başka şeyler doğuyordu. Hocamız olsun, arkadaşlarımız olsun hani güzeldi.’ (D,38)

‘O kadar güzeldi ki ipele çekiyorduk gelsin diye. Arkadaşlarımızla olmak, hocalarımızla zevkli ve mutlu ediyordu.’ (S,39)

‘Başkalarının da yapmasını tavsiye ederim. Böyle şeyler çoğalsın. Özellikle engelli anneleri. Çünkü bizim sıkıntımızı biliyorsunuz iyi kötü hocam içindesiniz. Çok farklı, koşturmamız, maşagatimiz çok ağır. Böyle bir fırsat buldukça ufak tefek şeyler bizi çok mutlu ediyor. Normal doğan bir çocuk iki yaşından üç yaşından sonra kendi yürüyebiliyor, kendi yiyebiliyor. Benim çocuğum serebral

palsili hem epilepsimiz var. Bizim süreçlerimiz çok sıkıntılı. Böyle ufakta olsa aktiviteler bizim işimize yarıyor. Sosyalleşmemizi sağlıyor.’ (D,38)

TARTIŞMA

Yaşanan travmatik olaylara verdiğimiz tepkiler, başa çıkma stratejilerimizi yansıtmaktadır. Çözumsuz kalmak, boş vermek ve inkâr etmek gibi yaklaşımlar olumsuz başa çıkma yöntemleri olarak değerlendirilirken, çözüm aramak, uygulamak ve iyi hissetmeye çabalamak olumlu başa çıkma yöntemleri arasında yer alır. Yapılan araştırmalar, engelli çocuğa sahip ailelere yönelik olumlu başa çıkma yaklaşımlarının faydalı olduğunu göstermektedir (Şanlı ve ark. 2015; Coşkun ve ark, 2009; Kara, 2018) . Bu çalışmada da kursun; hissettirdiği duygular alt temaları: mutluluk, rahatlatma, sakinlik, dinlenme, ruhu tedavi etme, hayatında farklılık oluşturma, kendinle başbaşa kalma ve herşeyi unutma olarak belirlenmiştir. Ayrıca kendini gerçekleştirme ile ilgili hissettirdikleri alt temaları: yaptığı işten haz alma, kendini daha önemli hissetme, kendine yetebilme, kendi için bir şeyler yapabilme olarak bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde müziğin fiziksel ve psikolojik sağlığa olumlu etkileri olduğu, duygu duruma etki ettiği, müzik dinlemek ve çalmanın kalp sağlığına iyi geldiği, stresi ve strese neden olan hormon düzeylerini azalttığı bulunmuştur (Mert & Gündemir, 2024; Cassileth et al., 2003; Jones and Field, 1999; Wilkins and Moore, 2004; Arlı 2015; Magill 2009; Karslı 2019). Kursa yönelme sebebi alt temaları olarak: boş zamanının olması, vakit değerlendirme isteği, kendi için bir şey yapma isteği’nin belirlenmesi de annelerin hem vakit geçirmek hem de kendini gerçekleştirmek için bir aktiviteye yönelmeye gereksinim duyduklarını düşündürmektedir. Yukarıda belirtilen olumlu temalarda bu aktivitelerin bireylerin hayatlarında olumlu dönüşlere sebep olduğunu göstermektedir.

Bunun yanı sıra, engelli çocuklara sahip ailelerin bir araya gelmesi, annelerin yalnız olmadıklarını ve benzer sorunları yaşayan birçok aile bulunduğunu görmelerini sağlamak açısından önerilmektedir (Batık, 2012). Çalışmada da sosyalleşme ile ilgili hissettikleri alt temaları olarak; arkadaşlarla birlikte zaman geçirme, farklı ortamda bulunma olarak belirlenmiştir. Müzik, sosyal etkileşimleri teşvik eden ve insanlar arasındaki bağları güçlendiren bir araç olarak, toplumsal yaşamda önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde, grup halinde müzik yapmanın veya müzik dinlemenin, bireylerin sosyal bağlarını güçlendirerek stres seviyelerini azalttığı ve bu yolla kardiyovasküler sağlığı desteklediği gösterilmiştir. Özellikle grup müzik terapisi uygulamalarında, bireylerin hem sosyal olarak desteklendikleri hem de kendilerini daha iyi hissettikleri ve genel yaşam kalitesini artırdığı belirtilmektedir (Mert & Gündemir, 2024). Ayrıca müzik çalarken birlikte

yapılan aktiviteler grup bağılılığını, sosyal etkileşimi artırarak ve grup içi sosyal destek sağlayarak birey üzerinde pozitif etkilere yol açmaktadır (Karşı, 2019).

SONUÇ:

Çalışma sonucunda; engelli çocuğu bulunan ebeveynler için zevk alacakları bir etkinliğe katılmalarının duygu durumları, kendini gerçekleştirme ve sosyalleşme ile ilgili duygularını iyileştirdiği görülmüştür. Bu durum özellikle sanatsal etkinliklerin duygu durumunun iyileşmesinde yarar sağlayabileceği ve anneler için kullanılabileceği sonucunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle ebeveynler için etkinlik fırsatlarının arttırılması ve konuya ilişkin büyük ölçekli deneysel çalışmalar yapılması önerilmektedir.

Teşekkür:

Çalışmamıza destek veren Kayseri Özkar Özel Eğitim Okulu öğretmenlerine ve çalışmamıza katılan annelere teşekkür ederiz.

*Bu çalışma 4.Uluslararası Multidisipliner Sosyal Bilimler Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Arlı, K. (2015). Stres ve anksiyete için alternatif ve tamamlayıcı bir model olarak müzik terapi. Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Uygulamalı Psikoloji Yüksek Lisans Programı, İstanbul.
- Barutçugil, H. (2010). Türklerin ebru sanatı. Kültür Bakanlığı Yayınları, Ankara.
- Batık, M. V. (2012). Psikolojik destek programının zihinsel yetersizliği olan çocukların annelerinin umutsuzluk ve iyimserlik düzeylerine etkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 31(1), 64-87.
- Büyüköztürk, Ş., Kılıç Çakmak, E., Akgün, Ö. E., Karadeniz, Ş., & Demirel, F. (2008). Bilimsel araştırma yöntemleri (25. Baskı). Pegem Yayınları.
- Bumin, G., Günal, A., & Tükel, Ş. (2008). Anxiety, depression and quality of life in mothers of disabled children. S. D. Ü. Tıp Fak. Derg., 15, 6-11.
- Cassileth, B. R., Vickers, A. J., & Magill, L. A. (2003). Music therapy for mood disturbance during hospitalization for autologous stem cell transplantation: A randomized controlled trial.
- Coşkun, Y., & Akkaş, G. (2009). Engelli çocuğu olan annelerin sürekli kaygı düzeyleri ile sosyal destek algıları arasındaki ilişki. Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi (KEFAD), 10(1), 213-227.
- Dereli, F., & Okur, S. (2008). Engelli çocuğa sahip olan ailelerin depresyon durumunun belirlenmesi. Yeni Tıp Dergisi, 25, 164-168.
- Eracar, N. (2003). Farklı gelişen çocukların aileleriyle eğitim/sağaltım çalışmaları. İçinde A. Kulaksızoğlu (Der.), Farklı Gelişen Çocuklar (s. xx-xx). Epsilon Yayınları.
- İçel, B. (2014). Renklerin su üstündeki kutsal dansı: Ebru sanatı. Erişim adresi: <http://bahadircel.wordpress.com/2009/01/03/renklerin-su-ustundeki-kutsal-dansi-ebru-sanati>, E.T. 15.05.2014.
- Jones, M., & Field, L. (1999). Music therapy for mood disturbance during hospitalization for autologous stem cell transplantation: A randomized controlled trial.
- Kara, E. (2008). Zihinsel engelli çocukları olan ailelerin çocuklarının durumunu dini açıdan değerlendirmeleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi, 26, 317-331.
- Kara, E. (2018). Engelli çocuğa sahip annelere yönelik manevi destek ile güçlendirme uygulaması. Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi, 11(57).
- Karlı, N. (2019). Manevi bakımı destekleyici bir uygulama: Müzik terapi. Journal of Divinity Faculty of Hitit University, 35(1), 259-286.
- Killick, K., & Schaverien, J. (2003). Sanat, psikoterapi ve psikoz (B. Büyükkal, Çev.). İstanbul: Yelkovan Yayıncılık.

- Kurtoğlu, H. H. (2017). Bir rehabilitasyon kurumundan yardım alan engelli çocuk ailelerinin aile ilgi ve tükenmişlik durumlarının engelli çocuğu bulunmayan ailelerle karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). Gaziantep Üniversitesi.
- Magill, L. A. (2009). The spiritual meaning of pre-loss music therapy to bereaved caregivers of advanced cancer patients. *Palliative and Supportive Care*, 7(1), 97.
- Mıdık Özpak, A., & Ark. (2017). Engelli çocuk sahibi olan ebeveynlerin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının incelenmesi. *Konuralp Tıp Dergisi*, 9(3), 12-19.
- Patterson, S. (2007). Arts therapies for people with schizophrenia: An emerging evidence base. *Evid Based Mental Health*, 10(3), 69-70. <https://doi.org/10.1136/ebmh.10.3.69>
- Scharer, K., & Ark. (2009). A comparison of two types of social support for mothers of mentally ill children. *JCAPN*, 22, 86-98.
- Uğuz, Ş., Toros, F., İnanç, B. Y., & Çolakkadıoğlu, O. (2004). Zihinsel ve/veya bedensel engelli çocukların annelerinin anksiyete, depresyon ve stres düzeylerinin belirlenmesi. *Klinik Psikiyatri*, 7, 42-47.
- Wilkins, M., & Moore, M. (2004). Music intervention in the intensive care unit: A complementary therapy to improve patient outcomes. *Evidence-Based Nursing*, 7, 103-104.
- Yıldırım, A., & Şimşek, H. (2013). Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri (5. Baskı). Seçkin Yayıncılık.
- Yıldırım, A., Hacıhasanoğlu Aşlar, R., & Karakurt, P. (2012). Engelli çocukların annelerinin ruhsal durumlarının belirlenmesi. *İ.Ü.F.N. Hem. Derg.*, 20(3), 200-209.
- Şanlı, E., & Balcı Çelik, S. (2015). Grup rehberliğinin engelli çocuk sahibi annelerin iyimserlik düzeyini artırmaya etkisi. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 8(41), 841-849.



BÖLÜM 32

Endoplazmik Retikulum Strese Girerse Ne Olur?

Sefa Çelik¹

¹ Prof. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-5187-378x

1. Endoplazmik Retikulum Fonksiyonu: Protein Katlama Mekanizması ve Katlanmamış Protein Yanıtına Giden Süreç

Temel fonksiyonu proteinlerin sentezi, olgunlaştırılması ve katlanması olan endoplazmik retikulum (ER), bu yönü ile ökaryotik hücrelerde önemli rolü olan bir organeldir (Braakman ve Bulleid, 2011). ER, proteinlerin doğru çalışmasını sağlayan birçok translasyon sonrası modifikasyonu yürütür ve düzenler (Ellgaard ve Helenius, 2003; Ferri ve Kroemer, 2001). Protein katlanması olayı, ATP, kalsiyum ve oksitleyici ortam gibi çeşitli faktörlerin varlığına bağlıdır (Hetz ve ark., 2011). Hatalı katlanmış veya katlanmamış proteinlerin birikmesini önleyerek doğru bir protein katlanmasını garantilemek için ER, ER Kalite Kontrol (ERKK) Bölmesi mekanizmasına sahiptir (Shen ve ark., 2001; Gaut ve Hendershot, 1994).

Protein kalite kontrolü hücrenin hayatta kalması için kritik bir adımdır. ER, proteinleri kontrol eder ve yanlış katlanma veya açılma durumunda Endoplazmik retikulumla ilişkili protein yıkımı (ERAD) aracılık eder (Benyair ve ark., 2011; Walter ve Ron, 2011; Yan ve ark., 2015). Proteinler ERKK'yı geçemezse ERAD bunları bir proteolitik sistemle belirler ve yok eder (Benyair ve ark., 2011; Brodsky ve Skach, 2011). Ne yazık ki, bazen ERKK işlevleri bozulabilir ve bu durum nörodejeneratif hastalıklar, kalp hastalıkları ve kanser gibi farklı ciddi protein katlama hastalıklarının gelişmesine neden olur (Söti ve Csermely, 2002; Dissemond ve ark., 2004). Sinyal iletimi ve homeostatik değişiklikleri algılamada rol oynayan ilk hücre bileşeni, diğer organellere geri bildirim sağlayan fER'dir. Tipik olarak, proteinler ER'de katlanır (üçüncül veya dördüncül yapı) (Braakman ve Bulleid, 2011). Ancak, ATP seviyesindeki, kalsiyum konsantrasyonundaki veya redoks koşullarındaki değişiklikler ER'nin protein katlama yeteneğini sınırlar ve sonuç olarak, katlanmamış proteinlerin bir araya gelmesi ve birikmesi olur ve bu da ER stresini belirler (Bravo ve ark., 2013).

ER, protein homeostazını yeniden kurmak için adaptif bir tepki mekanizmasını kullanır. Bu mekanizma katlanmamış protein yanıtı (KPY) olarak ifade edilir ve ER stresi tarafından tetiklenir (Kozutsumi ve ark., 1988; Adams ve Rose, 1985). KPY aktivasyonunda rol oynayan üç adet ER proteini IRE1, PERK ve ATF6 mevcuttur. Bu proteinler, normal koşullarda inaktif olan GRP78 adlı bir ER şaperon proteinine bağlı olarak bulunurlar. ER stresi durumunda, GRP78'den ayrılırlar ve aktive olurlar (Yadav ve ark., 2014). KPY esas olarak üç önemli role sahiptir:

1. ER stresini azaltmak ve ER homeostazını yeniden teşekkül ederek adaptif yanıtı sağlamak;
2. ER homeostazı yeniden sağlandığında KPY'yi bloke ederek geri bildirim kontrolünü yapmak;
3. Apoptozu düzenlemek (Oslowski ve Urano, 2011; Oslowski ve Urano, 2010).

2. KPY Yolakları ve Görev Alan Moleküller

ER, yalnızca hücresel proteinlerin üçte birine kadar olanının sentezinden ve katlanmasından sorumlu değildir (Pastor-Cantizano ve ark., 2020) aynı zamanda fosfolipid sentezi ve Ca^{2+} depolaması için önemli bir organeldir (Anelli ve Sitia, 2008). Farklı ER alt bölgeleri, özellikle düz ER olmak üzere hücre içi homeostazı ve hayatta kalma yollarını destekler (Lynes ve Simmen, 211). Lipid sentezi ve metabolizmasından ve kalsiyum depolamasından sorumlu olan düz ER, genellikle plazma ile ilişkili ER ve mitokondri ile ilişkili membran oluşumu, otofagozomlar ve lipid damlacıkları (English ve ark., 2009) dahil olmak üzere belirli alanlara dönüştürülür. Fizyolojik veya patolojik uyarılar veya belirli ilaçların etkisi altında, protein katlanmasına yönelik artan talep, ER içinde yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olabilir ve bu da KPY'yi tetikleyerek ER'nin katlanma kapasitesini genişletir ve sentez yükünü azaltır (Wang ve Kaufman, 2016). ER membranı ile ilişkili ER stres sensörlerine dayalı olarak üç dal tanımlanmıştır (Hayashi ve ark., 2009). Her dal, stres sinyal yollarını başlatan bir transmembran ER-yerleşik sinyal bileşenleri sınıfı tarafından tanımlanır: Protein kinaz ve ribonükleaz, inozitol gerektiren enzim 1 (IRE1), transkripsiyon faktörü (TF), aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6) ve protein kinaz RNA benzeri ER kinaz (PERK) yolları (Walter ve Ron, 2011). Glukozla düzenlenen protein 78 (GRP78)/bağlayıcı immünoglobulin proteini (BIP), agregasyonu önleyen ve protein katlanma oranını azaltan bir tür peptit bağlayıcı proteindir (Wang ve Kaufman, 2016). GRP78/BIP'nin KPY aktivasyonuna yol açan doğrudan bir ER stres sensörü olduğu gösterilmiştir (Adams ve ark., 2019). ER'deki Ca^{2+} seviyelerindeki değişiklikler veya yanlış katlanmış veya mutant proteinlerin birikmesi, GRP78'in sensörlerden (IRE1, PERK ve ATF6) ayrılmasına neden olabilir, böylece ER'de homeostazı yeniden sağlayan bir şekilde transkripsiyonu ve translasyonu düzenleyen aşağı akış sinyal aktivasyonuna izin verir (Hollien ve Weissman, 2006).

2.1. İnozitol gerektiren enzim 1 (IRE1)

IRE1, serin/treonin kinaz aktivitesine sahip bir ER (tip I) transmembran proteindir ve ER stresini N-terminal lümenal alanı aracılığıyla tespit eder ve ayrıca en yaygın KPY sinyal yolunu da başlatır (Urano ve ark., 2000). IRE1'in iki izoformu vardır: IRE1 α ve IRE1 β . IRE1 α en çok çalışılanıdır ve tüm ökaryotik hücrelerde bulunur. Katlanmamış protein birikimi durumunda, IRE1 ER lümeninde oligomerize olur ve otofosforilasyonu başlatır (Shamu ve Walter, 1996).

Aktivasyondan sonra IRE1, XBP1 mRNA'sını keser ve kodon okuma çerçevesinde bir kaymaya neden olur; bu durum, transaktivasyonun aktif bir alanı olan sXBP1'i içeren yeni bir C-terminal alanının oluşumunu tetikler (Yoshida ve ark., 2001; Calfon ve ark., 2002).

sXBP1 ise protein katlanmasında ve ER ve ERAD'a translokasyonda rol oynayan KPY ile ilişkili genlerin yukarı düzenlenmesini tetikler (Lee ve ark., 2002; Scheuner ve ark., 2005).

IRE1, TRAF2'yi devreye sokar ve ASK1'i tetikler (Nishitoh ve ark., 2002). ASK1, JNK ve p38'in, bir MAPK'nın aktivasyonuna neden olur (Nishitoh ve ark., 2002; Nishitoh ve ark., 1998).

Daha sonra, JNK molekülleri mitokondri zarına hareket ederek Bim aktivasyonuna ve Bcl-2 inhibisyonuna yol açar. Öte yandan, p38 MAPK'nın fosforilasyonu bir transkripsiyonel faktör olan CHOP'un aktivasyonunu tetikler ve Bim ve DR5 ekspresyonunun artmasına neden olurken, aynı zamanda Bcl-2 ekspresyonunu azaltır, bu durum apoptozisin başlamasına yol açar (Puthalakath ve ark., 2007; Deng ve ark., 2001).

Bax ve Bak, IRE1'e bağlanabilir ve onu tetikleyebilir, IP 3 R ile etkileşime girerek ER'den Ca²⁺ salınımını başlatabilir (Sano ve Reed, 2013).

Sürekli ve şiddetli ER stresi altında, IRE1 α iki mekanizma yoluyla hücre apoptozunu başlatır (Tablo 1): 1) IRE1 α tümör nekroz faktörü α (TNF α) reseptör ilişkili faktör 2'yi (TRAF2) ve apoptozis sinyal düzenleyici kinaz 1'i (ASK1) işe alır, ardından apoptozu başlatan c-Jun N-terminal kinazı (JNK) aktive eder (Tabas ve Ron, 2011; Chen ve ark., 2014) ve 2) IRE1 α kaspaz-2 ekspresyonunu inhibe etmek için belirli mikroRNA'ları birleştirir, böylece hücre apoptozunu başlatır (Upton ve ark., 2012). Özellikle, IRE1 α ile başlatılan JNK'nın aktivasyonu insan pankreas hücrelerinde apoptozisin başlatılmasında anahtar rol oynar (Brozzi ve ark., 2015; Brozzi ve ark., 2016).

Tablo 1. ER stres ilişkili sinyal yolları.

ER stres ilişkili tümör apoptozu	KPY ara-cıları	ER stres ilişkili sinyal yolları	Referans
Kronik ER Stresi	TRAF2, CHOP, Kaspaz12	PERK/ATF4/C HOP ve ATF6/CHOP	Rozpedek ve ark., 2016; Liu ve ark., 2020; Tang ve ark., 2018
Oksidatif stres uyarıcılı	ATF4	PERK/ATF4/C HOP	Bhardwaj ve ark., 2020; Su ve Kilberg, 2008; Ghosh ve ark., 2012
	JNK	IRE1/JNK	Bhardwaj ve ark., 2020; Su ve Kilberg, 2008; Ghosh ve ark., 2012
Otofaji ve apoptoz	Elf2 α	PERK/Elf2 α	Bhardwaj ve ark., 2020
	XBP1	IRE1 α /XBP1	Bhardwaj ve ark., 2020
		ATF6/DAPK1	Bhardwaj ve ark., 2020
Ferroptoz ba-ğımli	ATF4	PERK/eIF2 α /A TF4/CHOP	Marciniak ve ark., 2004; Ro-uschop ve ark., 2010

2.2. Transkripsiyon faktörü 6'yı aktive eden protein (ATF6)

ATF6, ER'nin (tip II) bir transmembran proteinidir, ER stres koşulları durumunda GRP78'den ayrılır (GRP78'den salınım ATF6'yı etkinleştirir) ve ek proteolitik işleme için golgi aygıtına hareket eder (Johnson ve ark., 2002; Shen ve ark., 2002). Golgi'ye, bölge proteazları-1 ve 2 (S1P-S2P) adı verilen iki enzim, tam uzunluktaki ATF6'nın (90 kDa) proteolitik bölünmesini gerçekleştirir (Shen ve Prywes, 2004).

Daha sonra, 50-kDa sitozolik bazik lösin fermuarı (bZIP)'in bölünmüş N-terminal sitozolik alanı, CRE'ye (ATF/cAMP yanıt elemanları) ve ERSE-1'e bağlanarak çekirdeğe hareket eder ve GRP78, XBP-1 ve CHOP gibi bazı hedef proteinlerin transkripsiyonunu başlatır (Haze ve ark., 1999; Yoshida ve ark., 1998).

Böylece, uzun süreli bir ER stresi sırasında CHOP, IRE1, PERK ve ATF6 tarafından aktive edilebilir ve daha sonra apoptoza yol açar (Zinszner ve ark., 1998; Schröder ve Kaufman, 2005).

Parçalanmış ATF6 çekirdeğe taşınır ve ER katlama kapasitesini (örneğin GRP78 ve GR94 gibi iki şaperon) ve katlama enzimlerini (örneğin PDI) iyileştiren proteinleri yukarı düzenlemek için aktif bir transkripsiyon faktörü olarak çalışır (Li ve ark., 2000; Wu ve Kaufman, 2006; Yoshida ve ark., 2000).

2.3. Glukoz Düzenlemeli Protein 78 (GRP78)

GRP78, BiP olarak da bilinir, HSP70 ailesinin bir üyesidir. Tüm ökaryotların ER membranında yer alır (Brocchieri ve ark., 2008). GRP78, 654 amino asitten oluşur. Katlanmayı ve birleştirmeyi düzenler ve ayrıca yanlış katlanmış proteinlerin (veya alt birimlerinin) taşınmasını önler (Hendershot ve ark., 1994; Haas, 1991; Gething ve Sambrook, 1992). GRP78 ifadesi, ER stresi durumunda artar. Örneğin, GRP78,

- Karbonhidrat yokluğu;
- Belirli reaktifler tarafından indüklenen protein glikozilasyonunun inhibisyonu;
- Hücreler arası kalsiyum depolama bozukluğu (Lee, 1987).

GRP78, suda çözünür ve sadece küçük hidrofobik parçalara sahiptir; ancak bu son bileşenler, örneğin, bozunma veya yeniden katlama mekanizmalarına yönelik katlanmamış proteinleri tanımak için işlevi için gereklidir (Ting ve Lee, 1988). GRP78, N-terminalde bulunan ABD (veya NBD) ve C-terminalde bulunan SBD adı verilen iki alana sahiptir (Lindquist ve Craig, 1988).

GRP78 ile HSP70 ailesi arasında %60 homoloji vardır ve özellikle en çok korunan bölgeler ABD ve SBD'dir. HSP70 ailesinin en çok korunan dizisi ABD bölgesine aittir (Pelham, 1986). Ancak GRP78 protein ekspresyon düzenlemesinde farklılık gösterir, yine de bir HSP70 ailesi A üyesidir ve stres durumunda anormal protein bağlanması özelliklerine sahiptir. Ek olarak, protein sentez inhibitörü sikloheksimid GRP78 üzerinde etkilidir (Resendez ve ark., 1986; Kim ve ark., 1987). Sikloheksimid ökaryotik hücrelerde protein sentezini inhibe edebilir (Müller ve ark., 2000).

ER protein katlanmasının durumu, PERK, IRE1 ve transkripsiyon faktörü ATF6 gibi üç ER-lokalize transmembran KPY sinyal sensörü tarafından kontrol edilir. Homeostatik koşullar altında, bu KPY sensörleri lümenal bölgelerinin GRP78 ile etkileşimi sayesinde inaktif tutulur. ER stresine yanıt olarak, biriken

katlanmamış proteinler, KPY sensörlerinden GRP78'i izole eder; bu da IRE1, PERK ve ATF6'nın aktivasyonunu ve GRP78'in indüklenmesini destekler (Lee ve ark., 2003).

3. KPY ve Apoptozis

KPY, enzim katlanmasının geçişsel (transkripsiyonel düzeyde) zayıflaması, ER şaperonlarının indüksiyonu ve ERAD ile ilgili proteinler yoluyla etki ederek adaptif bir yanıt olarak ER'deki protein agregasyonunu hafifletir.

Önemli ve uzun süreli ER stresi durumunda, KPY bazı apoptotik yolları tetikler (Wu ve Kaufman, 2006). ER stresi, proapoptotik BH3 proteini aracılığıyla ER membranında konformasyonel değişime neden olur; ayrıca, Ca^{2+} 'nin sitozole göç etmesine izin verir, bu da m-kalpainin aktivasyonunu ve ardından prokaspaz 12 ve kaspaz kaskadının kesilmesini ve aktivasyonunu tetikler (Nakagawa ve Yuan, 2000; Scorrano ve ark., 2003; Zong ve ark., 2003).

KPY'nin temel alt akış etkililerinden biri olan CHOP, Bcl-2'yi inhibe ederek büyümenin durmasına ve GADD34 ve ERO1'in aktivasyonuna neden olur ve tüm bu elementler apoptozu destekler (Marciniak ve ark., 2004; McCullough ve ark., 2001).

CHOP tarafından GADD34'ün yukarı düzenlenmesi, eIF2 α fosforilasyonunun geri bildirim inhibisyonuna neden olur; sonuç olarak, hücre ölümü ve sağ kalımında, CHOP'un rolü bağlama bağlı olabilir. Bu fenomen, olumlu olabilecek translasyonun restorasyonuna izin verebilir; ancak, translasyon ER stres koşullarında da devam ederse, anormal proteinlerin birikmesi ER katlama yeteneğini tehlikeye atabilir ve hücrelerin ölümüne neden olabilir.

IRE1 aktivasyonundan sonra JNK, TRAF2'yi işe alan IRE1 tarafından bağlanır; bu durum hem ER'den prokaspaz 12'nin salınmasına hem de apoptozis sinyalini düzenleyen kinaz 1 ve JNK'nın aktivasyonuna neden olur (Yoneda ve ark., 2001). Ek olarak, PUMA ve NOXA ER stresi tarafından aktive edilir ve bu durum BAX ve BAK aktivasyonunu ve apoptozu tetikler (Li ve ark., 2006).

Düşük konsantrasyonlarda kimyasal ER stres indükleyicileriyle tedavi edilen hücrelerde temsili KPY yollarının aktivasyonu ve sürdürülmesi, stres durumunda hayatta kalmanın içsel mRNA dengesizlikleri ve apoptozu indükleyen proteinler aracılığıyla sağlandığını göstermiştir (Rutkowski ve ark., 2006).

Otofaji, özellikle sitozolik, yaşlanan veya yanlış katlanmış proteinlerin ve fazla veya hatalı organellerin parçalanması ve geri dönüştürülmesi gibi çeşitli et-

kilere yol açan bir katabolik süreçtir. ER stresi otofajiyi tetikler ve hücrenin hayatta kalmasını destekler; aslında açlık koşullarında hücre içi kaynakların kullanımını sağlar (Ogata ve ark., 2006).

GRP78'in küçük girişimci RNA (siRNA) tarafından azaltıldığı hücrelerde, ER yapısı tehlikeye girer ve ER stresi veya açlık altında otofagozom oluşumu baskılanır (Li ve ark., 2008).

4. ER Stresinde Kalsiyum Aracılı Apoptozis

ER'da Ca^{2+} azalması protein yanlış katlanmasına ve kronik mitokondriyal Ca^{2+} aşırı yüklenmesine neden olur ve bu da Bcl-2'ye bağlı yol aracılığıyla apoptoza yol açar (Grosskreutz ve ark., 2010). Pro-apoptotik Bcl-2 proteinleri Bax ve Bak'ın lokalizasyonu ve oligomerizasyonu ER stresi tarafından tetiklenir ve IP3R'ler ve RyR'ler (Zong ve ark., 2001) aracılığıyla ER'den sitozole Ca^{2+} salınımını teşvik eder ve bunlar apoptotik sinyal iletim mekanizmasıyla bağlantılıdır (Pan ve ark., 2001; Jayaraman ve Marks, 1997; Andjelic ve ark., 1997).

Ca^{2+} arttığında, hücre döngüsü ilerlemesi, farklılaşma ve sinyal iletimi gibi çeşitli hücre içi süreçlerde rol oynayan Ca^{2+} -bağımlı sistein proteaz m-kalpainin aktivasyonuna yol açar (Hata ve ark., 2001; Sorimachi ve ark., 1997). M-kalpainin, farklılaşmış PC12 hücrelerinde ER stres kaynaklı hücre ölüm yolunda yer alan ER-yerleşik prokaspaz-12'yi (Rao ve ark., 2001) parçalayıp tetiklediği iyi bilinmektedir (Martinez ve ark., 2010). Kaspaz-12'nin aktivasyonu, prokaspaz-9'un aktivasyonuna ve ardından kaspaz-3 apoptotik mekanizmasının aktivasyonuna yol açar (Rao ve ark., 2002).

Sitozolik Ca^{2+} nin artması, mitokondriyal matrikse alınmasına neden olur, bu da iç mitokondriyal membranın depolarizasyonuna ve dış membran geçirgenliğinin bozulmasına yol açar. Bu, sitokrom c salınımına ve apoptozomun Apaf-1 tarafından aktive edilmesine yol açarak apoptoza neden olur (Crompton, 1999).

ER stres kaynaklı apoptozun düzenlenmesinde en önemli aktör CHOP'tur (Liu ve ark., 2015). CHOP, Bcl-2 ekspresyonunu baskılayan ve apoptozu destekleyen birçok genin transkripsiyonunu tetikleyen temel bir lösin fermuarı içeren transkripsiyon faktörüdür (Ma ve ark., 2002). TRAF2'den prokaspaz-12'nin salınması (ve ardından aktivasyonu), IRE1/TRAF2 ve ER stresinin ilişkisi tarafından tetiklenir (Saleh ve ark., 2006; Boya ve ark., 2002). Aktif kaspaz-12, apoptoz aktivasyonu ile sonuçlanır (Yoneda ve ark., 2001).

5. Mitokondriyal Zarlar ve ER Stresi

ER, mitokondri ile ilişkili zarlar aracılığıyla mitokondri ile yakından ilişkilidir ve bu iki organel arasında güçlü bir işlevsel etkileşime yol açar (Wieckowski ve

ark., 2009). Örneğin, akut ER stresi sıçan ve fare kalplerinde mitokondri işlevini bozar, rotenon veya antimisin A kullanılarak mitokondri solunumunun inhibisyonu da ER stresini artırır (Mohsin ve ark., 2020).

ER, hücre içi kalsiyum depolamasının önemli bir yeridir ve ER stresi, kalsiyum homeostazını bozarak hücre içi kalsiyum aşırı yüklenmesine yol açar (Chami ve ark., 2008). ER stresi aracılı kalsiyum aşırı yüklenmesi, mitokondriyal hasara katkıda bulunur. Dahası, Ca^{2+} aşırı yüklenmesine yanıt olarak, ER stresi ayrıca doğrudan NADPH oksidaz 4 aracılığıyla ve ardından mitokondriyal elektron taşımacılığının bozulması yoluyla ROS üretimini artırır (Zhang ve Ren, 2011). Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, mitokondriyal disfonksiyon ile ER stresi arasında pozitif bir geri bildirim döngüsünün varlığına işaret etmektedir. Ayrıca, KPY'nin başlangıç fazının aktivasyonu, yani ER'yi genişleterek, şaperonları yukarı düzenleyerek ve (geçici) bir translayon durmasına neden olarak ER stresini çözme yolları, ER morfolojisinde değişiklikler ve ER ile mitokondri temas noktalarının konsolidasyonu ile birlikte gerçekleşir. Aslında, yeni proteinlerin katlanması en çok enerji gerektiren süreçlerden biri olduğu düşünüldüğünde, temas noktalarının bu şekilde güçlendirilmesi mantıklıdır. Tunikamisin tarafından oluşturulan ER stresinde, önemli sayıda mitokondri perinükleer ER'ye doğru yer değiştirir. Bu mitokondriler, transmembran potansiyel artışı, Ca^{2+} alımında artış, daha yüksek ATP üretimi ve artan oksijen tüketimi sergiler (Bravo ve ark., 2011). Bu nedenle, ER-mitokondriyal temasların sıkılaştırılması, pro-hayatta kalma ER mekanizmasını sürdürmek için gerekli olan hücre içi ATP seviyesindeki artışı destekleyebilir.

Buna karşılık, ER stresi çok şiddetliyse ve KPY tarafından çözülüyorsa, ER stres sensörleri tarafından başlatılan sinyal yolları ölümcül bir sinyali açacak ve sonuçta hücre ölümüne, genellikle apoptotik bir şekilde neden olacaktır. Ayrıca birkaç çalışma, MAM bileşenlerindeki değişiklikler ile düzensiz Ca^{2+} transferi ve ER stresi sırasında apoptotik duyarlılık arasında doğrudan bir ilişki olduğunu doğrulamıştır (Verfaillie ve ark., 2013).

Benzer şekilde, yeni veriler MAM'ın yalnızca Ca^{2+} sinyallerinde değil, aynı zamanda mitokondriye bazı toksik lipid oksidasyon ürünlerinde de rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Bu fenomen çok önemli olabilir çünkü lipid peroksitler ROS sinyallemesini yaymaktan, mitokondriyal Ca^{2+} alımını ve ER stresinden sonra hücre ölüm seçimini kontrol etmekten sorumlu olabilir. Ek olarak, ER stresinde MAM katılımının önemini artırmak için, son çalışmalar ER-mitokondri temaslarının otofagozomların oluşumunda önemli olabileceğini göstermiştir (Hamasaki ve ark., 2013).

KAYNAKLAR

- Adams, CJ., Kopp, MC., Larburu, N., Nowak, PR., and Ali, MMU (2019). Structure and molecular mechanism of ER stress signaling by the unfolded protein response signal activator IRE1. *Front Mol Biosci.* 6:11.
- Adams, GA., and Rose, JK. (1985). Incorporation of a charged amino acid into the membrane-spanning domain blocks cell surface transport but not membrane anchoring of a viral glycoprotein. *Mol. Cell. Biol.* 5, 1442–1448.
- Andjelic, S., Khanna, A., Suthanthiran, M., Nikolic-Zugic, J. (1997). Intracellular Ca²⁺ elevation and cyclosporin A synergistically induce TGF-beta 1-mediated apoptosis in lymphocytes. *J. Immunol.*, 158, 2527–2534.
- Anelli, T., and Sitia, R. (2008). Protein quality control in the early secretory pathway. *Embo J.* 27:315–327.
- Benyair, R., Ron, E., Lederkremer, GZ. (2011). Protein quality control, retention, and degradation at the endoplasmic reticulum. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 292, 197–280.
- Bhardwaj, M., Leli, NM., Koumenis, C., and Amaravadi, RK. (2020). Regulation of autophagy by canonical and non-canonical ER stress responses. *Semin Cancer Biol.* 66:116–128.
- Boya, P., Cohen, I., Zamzami, N., Vieira, HL. (2002). Kroemer, G. Endoplasmic reticulum stress-induced cell death requires mitochondrial membrane permeabilization. *Cell Death Differ.*, 9, 465–467.
- Braakman, I., Buleid, NJ. (2011). Protein folding and modification in the mammalian endoplasmic reticulum. *Annu. Rev. Biochem.*, 80, 71–99.
- Bravo, R., Parra, V., Gatica, D., Rodriguez, AE., Torrealba, N., Paredes, F., Wang, ZV., Zorzano, A., Hill, JA., Jaimovich, E. (2013). Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: Dynamics and metabolic integration. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 301, 215–290.
- Bravo, R., Vicencio, JM., Parra, V., Troncoso, R., Munoz, JP., Bui, M., Quiroga, C., Rodriguez, AE., Verdejo, HE., Ferreira, J. (2011). Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress. *J. Cell Sci.*, 124, 2143–2152.
- Brocchieri, L., de Macario, EC., Macario, AJ. (2008). Hsp70 genes in the human genome: Conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions. *BMC Evol. Biol.*, 8, 19.
- Brodsky, JL., Skach, WR. (2011). Protein folding and quality control in the endoplasmic reticulum: Recent lessons from yeast and mammalian cell systems. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 23, 464–475.
- Brozzi, F., Gerlo, S., Griec FA., Juusol M, Balhuizen, A., Lievens, S., Gysemans, C., Bugliani, M., Mathieu, C., Marchetti, P. (2016). Ubiquitin D regulates

- IRE1 α /JNK-dependent apoptosis in pancreatic beta cells. *J Biol Chem.* 291:12040–12056.
- Brozzi, F., Nardelli, TR., Lopes, M., Millard, I., Barthson, J., Igoillo-Esteve, M., Grieco, FA., Villate, O., Oliveira, JM., Casimir, M. (2015). Cytokines induce endoplasmic reticulum stress in human, rat and mouse beta cells via different mechanisms. *Diabetologia.* 58:2307–2316.
- Calfon, M., Zeng, H., Urano, F., Till, JH., Hubbard, SR., Harding, HP., Clark, SG., Ron, D. (2002). IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature*, 415, 92–96.
- Chami, M., Oulès, B., Szabadkai, G., Tacine, R., Rizzuto, R., Paterlini-Bréchet, P. (2008). Role of SERCA1 truncated isoform in the proapoptotic calcium transfer from ER to mitochondria during ER stress. *Mol. Cell*, 32, 641–651.
- Chen, L., Xu, S., Liu, L., Wen, X., Xu, Y., Chen, J., and Teng, J. (2014). Cab45S inhibits the ER stress-induced IRE1-JNK pathway and apoptosis via GRP78/BiP. *Cell Death Dis.* 5:e1219.
- Crompton, M. (1999). The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem. J.*, 341 Pt 2, 233–249.
- Deng, X., Xiao, L., Lang, W., Gao, F., Ruvo, P., May, WS. (2001). Novel role for JNK as a stress-activated Bcl2 kinase. *J. Biol. Chem.*, 276, 23681–23688.
- Dissemond, J., Busch, M., Kothen, T., Mörs, J., Weimann, TK, Lindeke, A., Goos, M., Wagner, SN. (2004). Differential downregulation of endoplasmic reticulum-residing chaperones calnexin and calreticulin in human metastatic melanoma. *Cancer Lett.*, 203, 225–231.
- Ellgaard, L., Helenius, A. (2003). Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4, 181–191.
- English, AR., Zurek, N., and Voeltz, GK. (2009). Peripheral ER structure and function. *Curr Opin Cell Biol.* 21:596–602.
- Ferri, KF., Kroemer, G. (2001). Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nat. Cell Biol.*, 3, E255–E263.
- Fujiwara, N., Usui, T., Ohama, T., and Sato, K. (2016). Regulation of beclin 1 protein phosphorylation and autophagy by protein phosphatase 2A (PP2A) and death-associated protein kinase 3 (DAPK3). *J Biol Chem.* 291:10858–10866.
- Gaut, JR., Hendershot, LM. (1993). The modification and assembly of proteins in the endoplasmic reticulum. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 5, 589–595.
- Gething, MJ., Sambrook, J. (1992). Protein folding in the cell. *Nature*, 355, 33–45.
- Ghosh, AP., Klocke, BJ., Ballestas, ME., and Roth, KA. (2012). CHOP potentially cooperates with FOXO3a in neuronal cells to regulate PUMA and BIM expression in response to ER stress. *PLoS One.* 7:e39586.

- Grosskreutz, J., Van Den Bosch, L., Keller, BU. (2010). Calcium dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Calcium*, 47, 165–174.
- Haas, IG. (1991). BiP—A heat shock protein involved in immunoglobulin chain assembly. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 167, 71–82.
- Hamasaki, M., Furuta, N., Matsuda, A., Nezu, A., Yamamoto, A., Fujita, N., Oomori, H., Noda, T., Haraguchi, T., Hiraoka, Y., Amano, A., Yoshimori, T. (2013). Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites. *Nature*. 495(7441): 389-93.
- Hata, S., Sorimachi, H., Nakagawa, K., Maeda, T., Abe, K., Suzuki, K. (2001). Domain II of m-calpain is a Ca²⁺-dependent cysteine protease. *FEBS Lett.*, 501, 111–114.
- Hayashi, T., Rizzuto, R., Hajnoczky, G., and Su, TP. (2009). MAM: More than just a housekeeper. *Trends Cell Biol.* 19:81–88.
- Haze, K., Yoshida, H., Yanagi, H., Yura, T., Kazutoshi, M. (1999). Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response multifunctional role of GRP78/BIP 2313 to endoplasmic reticulum stress. *Mol. Biol. Cell*, 10, 3787–3799.
- Hendershot, LM., Valentine, VA., Lee, AS., Morris, SW., Shapiro, DN. (1994). Localization of the gene encoding human BiP/GRP78, the endoplasmic reticulum cognate of the HSP70 family, to chromosome 9q34. *Genomics*, 20, 281–284.
- Hetz, C., Martinon, F., Rodriguez, D., Glimcher, LH. (2011). The unfolded protein response: Integrating stress signals through the stress sensor IRE1 α . *Physiol. Rev.*, 91, 1219–1243.
- Hollien, J., and Weissman, JS. (2006). Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response. *Science*. 313:104–107.
- Jayaraman, T., Marks, AR. (1997). T cells deficient in inositol 1,4,5-trisphosphate receptor are resistant to apoptosis. *Mol. Cell. Biol.*, 17, 3005–3012.
- Johnson, AJ., Hsu, AL., Lin, HP., Song, X., Chen, CS. (2002). The cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib perturbs intracellular calcium by inhibiting endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPases: A plausible link with its anti-tumour effect and cardiovascular risks. *Biochem. J.*, 366, 831–837.
- Kozutsumi, Y., Segal, M., Normington, K., Gething, MJ., Sambrook, J. (1988). The presence of malfolded proteins in the endoplasmic reticulum signals the induction of glucose-regulated proteins. *Nature*, 332, 462–464.
- Lee, AH., Iwakoshi, NN., Glimcher, LH. (2003). XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Mol. Cell Biol.*, 23, 7448–7459.
- Lee, AS. (1987). Coordinated regulation of a set of genes by glucose and calcium ionophores in mammalian cells. *Trends Biochem. Sci.*, 12, 20–23.

- Lee, K., Tirasophon, W., Shen, X., Michalak, M., Prywes, R., Okada, T., Yoshida, H., Mori, K., Kaufman, R.J. (2002). IRE1-mediated unconventional mRNA splicing and S2P-mediated ATF6 cleavage merge to regulate XBP1 in signaling the unfolded protein response. *Genes Dev.*, 16, 452–466.
- Li, J., Lee, B. (2006). Lee, AS Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis: Multiple pathways and activation of p53-up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) and NOXA by p53. *J. Biol. Chem.*, 281, 7260–7270.
- Li, J., Ni, M., Lee, B., Barron, E., Hinton, D.R., Lee, A.S. (2008). The unfolded protein response regulator GRP78/BiP is required for endoplasmic reticulum integrity and stress-induced autophagy in mammalian cells. *Cell Death Differ.*, 15, 1460–1471.
- Li, M., Baumeister, P., Roy, B., Phan, T., Foti, D., Luo, S., Lee, A.S. (2000). ATF6 as a transcription activator of the endoplasmic reticulum stress element: Thapsigargin stress-induced changes and synergistic interactions with NF-Y and YY1. *Mol. Cell Biol.*, 20, 5096–5106.
- Lindquist, S., Craig, E.A. (1988). The heat-shock proteins. *Annu. Rev. Genet.*, 22, 631–677.
- Liu, D.D., Zhang, B.L., Yang, J.B., and Zhou, K. (2020). Celastrol ameliorates endoplasmic stress-mediated apoptosis of osteoarthritis via regulating ATF-6/CHOP signalling pathway. *J Pharm Pharmacol.* 72:826–835.
- Liu, Z., Lv, Y., Zhao, N., Guan, G., Wang, J. (2015). Protein kinase R-like ER kinase and its role in endoplasmic reticulum stress-decided cell fate. *Cell Death Dis.*, 6, e1822.
- Lynes, E.M., and Simmen, T. (2011). Urban planning of the endoplasmic reticulum (ER): How diverse mechanisms segregate the many functions of the ER. *Biochim Biophys Acta.* 1813:1893–1905.
- Ma, J., Liu, J., Lu, C., and Cai, D. (2002). Pachymic acid induces apoptosis via activating ROS-dependent JNK and ER stress pathways in lung cancer cells. *Cancer Cell Int.* 15:782015.
- Marciniak, S.J., Yun, C.Y., Oyadomari, S., Novoa, I., Zhang, Y., Jungreis, R., Nagata, K., Harding H.P., and Ron, D. (2004). CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev.* 18:3066–3077.
- Martinez, J.A., Zhang, Z., Svetlov, S.I., Hayes, R.L., Wang, K.K., Larner, S.F. (2010). Calpain and caspase processing of caspase-12 contribute to the ER stress-induced cell death pathway in differentiated PC12 cells. *Apoptosis*, 15, 1480–1493.
- McCullough, K.D., Martindale, J.L., Klotz, L.O., Aw, T.Y., Holbrook, N.J. (2001). Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol. Cell Biol.*, 21, 1249–1259.

- Mohsin, AA., Thompson, J., Hu, Y., Hollander, J., Lesnefsky, E.J., Chen, Q. (2020). Endoplasmic reticulum stress-induced complex I defect: Central role of calcium overload. *Arch. Biochem. Biophys.*, 683, 108299.
- Müller, F., Ackermann, P., Margot, P. (2000). Fungicides, Agricultural, 3. Toxicology. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Verlag Chemie: Hoboken, NJ, USA.
- Nakagawa, T., Yuan, J. (2000). Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J. Cell Biol.*, 150, 887–894.
- Nishitoh, H., Matsuzawa, A., Tobiume, K., Saegusa, K., Takeda, K., Inoue, K., Hori, S., Kakizuka, A., Ichijo, H. (2002). ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev.*, 16, 1345–1355.
- Nishitoh, H., Saitoh, M., Mochida, Y., Takeda, K., Nakano, H., Rothe, M., Miyazono, K., Ichijo, H. (1998). ASK1 is essential for JNK/SAPK activation by TRAF2. *Mol. Cell*, 2, 389–395.
- Ogata, M., Hino, S., Saito, A., Morikawa, K., Kondo, S., Kanemoto, S., Murakami, T., Taniguchi, M., Tani, I., Yoshinaga, K. (2006). Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol. Cell Biol.*, 26, 9220–9231.
- Osowski, CM., Urano, F. (2011). Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system. *Methods Enzymol.*, 490, 71–92.
- Osowski, CM., Urano, F. (2010). The binary switch between life and death of endoplasmic reticulum-stressed beta cells. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 17, 107–112.
- Pan, Z., Bhat, MB., Nieminen, AL., Ma, J. (2001). Synergistic movements of Ca²⁺ and Bax in cells undergoing apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 276, 32257–32263.
- Pastor-Cantizano, N., Ko, DK., Angelos, E., Pu, Y., and Brandizzi, F. (202). Functional diversification of ER stress responses in Arabidopsis. *Trends Biochem Sci.* 45:123–136.
- Pelham, HR. (1986). Speculations on the functions of the major heat shock and glucose-regulated proteins. *Cell*, 46, 959–961.
- Puthalakath, H., O'Reilly, LA., Gunn, P., Lee, L., Kelly, PN., Huntington, ND., Hughes, PD., Michalak, EM., McKimm-Breschkin, J., Motoyama, N. (2007). ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell*, 129, 1337–1349.
- Rao, RV., Castro-Obregon, S., Frankowski, H., Schuler, M., Stoka, V., del Rio, G., Bredesen, DE., Ellerby, HM. (2002). Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. An Apaf-1-independent intrinsic pathway. *J. Biol. Chem.*, 277, 21836–21842.

- Rao, RV., Hermel, E., Castro-Obregon, S., del Rio, G., Ellerby, L.M., Ellerby, HM., Bredesen, DE. (2001). Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. Mechanism of caspase activation. *J. Biol. Chem.*, 276, 33869–33874.
- Resendez, E., Ting, J., Kim, KS., Wooden, SK., Lee, AS. (1986). Calcium ionophore A23187 as a regulator of gene expression in mammalian cells. *J. Cell Biol.*, 103, 2145–2152.
- Rouschop, KM., Van den Beucken, T., Dubois, L., Niessen, H., Bussink, J., Savelkoul, K., Keulers, T., Mujcic, H., Landuyt, W., Voncken, JW., (2010). The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5. *J Clin Invest.* 120:127–141.
- Rozpedek, W., Pytel, D., Mucha, B., Leszczynska, H., Diehl, JA., and Majsterek, I. (2016). The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress. *Curr Mol Med.* 16:533–544.
- Rutkowski, DT., Arnold, SM., Miller, CN., Wu, J., Li, J., Gunnison, KM., Mori, K., Akha, AAS., Raden, D., Kaufman, RJ. (2006). Adaptation to ER stress is mediated by differential stabilities of pro-survival and pro-apoptotic mRNAs and proteins. *PLoS Biol.*, 4, e374.
- Saleh, M., Mathison, JC., Wolinski, MK., Bensinger, SJ., Fitzgerald, P., Droin, N., Ulevitch, RJ., Green, DR., Nicholson, DW. (2006). Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase-12-deficient mice. *Nature*, 440, 1064–1068.
- Sano, R., Reed, JC. (2013). ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta*, 1833, 3460–3470.
- Scheuner, D., Vander Mierde, D., Song, B., Flamez, D., Creemers, JW., Tsukamoto, K., Ribick, M., Schuit, FC., Kaufman, RJ. (2005). Control of mRNA translation preserves endoplasmic reticulum function in beta cells and maintains glucose homeostasis. *Nat. Med.*, 11, 757–764.
- Schröder, M., Kaufman, RJ. (2005). The mammalian unfolded protein response. *Annu. Rev. Biochem.*, 74, 739–789.
- Scorrano, L., Oakes, S., Opferman, J., Cheng, E., Sorcinelli, M., Pozzan, T., Korsmeyer, S. (2003). BAX and BAK regulation of endoplasmic reticulum Ca²⁺: A control point for apoptosis. *Science*, 300, 135–139.
- Shamu, CE., Walter, P. (1996). Oligomerization and phosphorylation of the Ire1p kinase during intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus. *EMBO J.*, 15, 3028–3039.
- Shen, J., Chen, X., Hendershot, L., Prywes, R. (2002). ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals. *Dev. Cell*, 3, 99–111.
- Shen, J., Prywes, R. (2004). Dependence of site-2 protease cleavage of ATF6 on prior site-1 protease digestion is determined by the size of the luminal domain of ATF6. *J. Biol. Chem.*, 279, 43046–43051.

- Shen, X., Ellis, RE., Lee, K., Liu, CY., Yang, K., Solomon, A., Yoshida, H., Morimoto, R., Kurnit, DM., Mori, K. (2001). Complementary signaling pathways regulate the unfolded protein response and are required for *C. elegans* development. *Cell*, 107, 893–903.
- Sorimachi, H., Ishiura, S., Suzuki, K. (1997). Structure and physiological function of calpains. *Biochem. J.*, 328 Pt 3, 721–732.
- Söti, C., Csermely, P. (2002). Chaperones and aging: Role in neurodegeneration and in other civilizational diseases. *Neurochem. Int.*, 41, 383–389.
- Su, N., and Kilberg, MS. (2008). C/EBP homology protein (CHOP) interacts with activating transcription factor 4 (ATF4) and negatively regulates the stress-dependent induction of the asparagine synthetase gene. *J Biol Chem.* 283:35106–35117.
- Tabas, I., and Ron, D. (2011). Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol.* 13:184–190.
- Tang, YH., Yue, ZS., Zheng, WJ., Shen, HF., Zeng, LR., Hu, ZQ., and Xiong, ZF. (2018). 4-Phenylbutyric acid presents therapeutic effect on osteoarthritis via inhibiting cell apoptosis and inflammatory response induced by endoplasmic reticulum stress. *Biotechnol Appl Biochem.* 65:540–546.
- Ting, J., Lee, AS. (1988). Human gene encoding the 78,000-dalton glucose-regulated protein and its pseudogene: Structure, conservation, and regulation. *DNA*, 7, 275–286.
- Upton, JP., Wang, L., Han, D., Wang, ES., Huskey, NE., Lim, L., Truitt, M., Mcmanus, MT., Ruggero, D., Goga, A. (2012). IRE1 α cleaves select microRNAs during ER stress to derepress translation of proapoptotic Caspase-2. *Science*. 338:818–822.
- Urano, F., Bertolotti, A., Ron, D. (2000). IRE1 and efferent signaling from the endoplasmic reticulum. *J. Cell Sci.*, 113 Pt 21, 3697–3702.
- Verfaillie, T., Garg, AD., Agostinis, P. (2013). Targeting ER stress induced apoptosis and inflammation in cancer. *Cancer Lett.*, 332, 249–264.
- Walter, P., and Ron, D. (2011). The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. 334:1081–1086.
- Wang, M., and Kaufman, RJ. (2016). Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*. 529:326–335.
- Wieckowski, MR., Giorgi, C., Lebiedzinska, M., Duszynski, J., Pinton, P. (2009). Isolation of mitochondria-associated membranes and mitochondria from animal tissues and cells. *Nat. Protoc.*, 4, 1582–1590.
- Wu, J., Kaufman, RJ. (2006). From acute ER stress to physiological roles of the Unfolded Protein Response. *Cell Death Differ.*, 13, 374–384.

- Yadav, RK., Chae, SW., Kim, HR., Chae, HJ. (2014). Endoplasmic reticulum stress and cancer. *J. Cancer Prev.* 2014, 19, 75–88.
- Yan, MM., Ni, JD., Song, D., Ding, M., Huang, J. (2015). Interplay between unfolded protein response and autophagy promotes tumor drug resistance. *Oncol. Lett.*, 10, 1959–1969.
- Yoneda, T., Imaizumi, K., Oono, K., Yui, D., Gomi, F., Katayama, T., Tohyama, M. (2001). Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J. Biol. Chem.*, 276, 13935–13940.
- Yoshida, H., Haze, K., Yanagi, H., Yura, T., Mori, K. (1998). Identification of the cis-acting endoplasmic reticulum stress response element responsible for transcriptional induction of mammalian glucose-regulated proteins. Involvement of basic leucine zipper transcription factors. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 33741–33749.
- Yoshida, H., Matsui, T., Yamamoto, A., Okada, T., Mori, K. (2001). XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell*, 107, 881–891.
- Yoshida, H., Okada, T., Haze, K., Yanagi, H., Yura, T., Negishi, M., Mori, K. (2000). ATF6 activated by proteolysis binds in the presence of NF-Y (CBF) directly to the cis-acting element responsible for the mammalian unfolded protein response. *Mol. Cell Biol.*, 20, 6755–6767.
- Zhang, Y., Ren, J. (2011). Thapsigargin triggers cardiac contractile dysfunction via NADPH oxidase-mediated mitochondrial dysfunction: Role of Akt dephosphorylation. *Free Radic. Biol. Med.*, 51, 2172–2184.
- Zinszner, H., Kuroda, M., Wang, X., Batchvarova, N., Lightfoot, RT., Remotti, H., Stevens, JL., Ron, D. (1998). CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev.*, 12, 982–995.
- Zong, WX., Li, C., Hatzivassiliou, G., Lindsten, T., Yu, QC., Yuan, J., Thompson, CB. (2003). Bax and Bak can localize to the endoplasmic reticulum to initiate apoptosis. *J. Cell Biol.*, 162, 59–69.
- Zong, WX., Lindsten, T., Ross, AJ., MacGregor, GR., Thompson, CB. (2001). BH3-only proteins that bind pro-survival Bcl-2 family members fail to induce apoptosis in the absence of Bax and Bak. *Genes Dev.*, 15, 1481–1486.



BÖLÜM 33

Renal Transplantasyonda Soğuk İskemi-Reperfüzyon Hasarının Rat Harvesting Modeli ile İncelenmesi

Hüseyin Uğur Özkaya¹ & Hasan Anıl Kurt²

¹ Dr., Gümüşhane Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, ORCID: 0000-0001-7311-5739

² Doç.Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji ABD
ORCID: 0000-0001-7292-2248

İskemi-reperfüzyon hasarı, vücuttaki her organda gelişebilen ve yalnızca geliştiği organla sınırlı kalmayan, birçok organa ve sisteme de kötü etki eden anormal bir durumdur (1).

Renal soğuk iskemi ve reperfüzyon sonrası oluşan hasar, renal transplantasyonda en önemli tehlikelerden biri olup hem erken hem de geç allogreft işlevsizliği için spesifik olmayan birincil etmenlerden biridir (2-4). Bu nedenle, renal iskemik hasarın engellenmesi ya da azaltılması transplantasyon başarısı için önemlidir.

Ratlarda organ çıkarma modeli sonrası oluşan böbrekteki soğuk iskemi hasarı, kimyasal maddelerin iskemideki koruyucu etkisi üzerine bir model olarak kullanılmaktadır. Bu kitap bölümünün amacı renal soğuk iskemi-reperfüzyon mekanizmasını açıklamak ve ratlarda modeli açıklamaktır.

Renal Soğuk İskemi ve Reperfüzyon Sonrası Oksidatif Stres

İskemi ve reperfüzyon, harvesting ve renal transplantasyon operasyonlarında gerçekleşen doğal basamaklardır. Transplante edilen organlar, harvesting ameliyatı ve greftin anastomozu sürecinde oluşan sıcak iskemiyi ve greftin organ koruyucu çözeltisi içerisinde saklanması sürecindeki soğuk iskemiyi farklı iskemi aşamalarından geçer (5-9).

Renal iskemi ve reperfüzyon, geçici olarak böbreğin O₂ ve besin desteğini kesintiye uğratır. Bu durum, öncelikle renal tübüler epitel hücrelerinde olmak üzere bir dizi zararlı hücresel ve moleküler yanıtı başlatır. Renal soğuk iskemi ve sonrasında gelişen reperfüzyon hasarının patofizyolojisi, klinik çalışmalarda ve hayvan deneylerinde çalışılmış (10-12) ancak bu iskemi-reperfüzyon hasarının altında yatan düzenekler tam olarak aydınlatılamamıştır.

İskemiye bağlı olarak hücresel enerji üretiminin azalması, ATP bağımlı olan sodyum-potasyum (Na⁺/K⁺) pompasının işlevini yerine getirememesine yol açar. Bu durum, hücre membranındaki iyon dengesinin bozulmasına ve sodyum iyonlarının hücre içine birikmesine neden olur. İzoozmotik prensip gereği, sodyum iyonlarının hücre içinde birikmesiyle birlikte su da hücre içine çekilir, bu da akut hücresel şişme (hidropik dejenerasyon) ile sonuçlanır.

Bunun yanı sıra, iskemi koşullarında hücresel enerji üretimi anaerobik glikoliz yoluyla devam eder. Ancak bu süreç, hücreye sınırlı enerji sağlar ve metabolik yan ürünlerin birikimine neden olur. Ancak anaerobik glikoliz sonucunda laktik asit birikimi gerçekleşir ve bu durum hücre içi pH değerinin düşmesine neden olarak metabolik asidoza yol açar. Hücresel asidoz, iskemi sırasında artan kar-

bondioksitin (CO_2) su ile birleşmesi sonucu oluşan karbonik asit (H_2CO_3) tarafından daha da şiddetlenir. Böylelikle hücresel asit-baz dengesi ciddi şekilde bozulur ve hücre hasarı hızlanır (13).

ATP bağımlı olan bir diğer hücresel pompa, hücre içi ve hücre dışı kalsiyum (Ca^{++}) dengesinin sağlanmasında kritik bir rol oynar. Ancak iskemi koşullarında bu pompanın işlevi bozulur ve hücre içi Ca^{++} düzeyi artar. Hücre içindeki Ca^{++} birikimi, proteolitik enzimlerin ve fosfolipazların aktivasyonuna yol açar. Aktive olan fosfolipazlar, hücresel membran fosfolipitlerinden araşidonik asit oluşumuna neden olur. Araşidonik asit, doğrudan mitokondriyal enzimleri inhibe ederek serbest radikal oluşumunu hızlandırır (14).

Bu sitotoksik süreçlerin ilerlemesiyle birlikte, ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılması gözlenir. Bu durum, polizomların monozomlara ayrışmasına ve buna bağlı olarak protein sentezinin azalmasına ve nihayetinde durmasına neden olur. Eğer iskemi devam ederse, bu aşamadan sonra hücresel hasar geri dönüşü olmayan bir duruma ilerler.

İskemik hasarın ilerleyen evrelerinde, mitokondrilerde ağır vakuolizasyon oluşur ve matrikste Ca^{++} 'dan zengin, biçimsiz yoğunluk artışları gözlenir. Sonuç olarak, hücresel zarar ciddi şekilde hasar görmesiyle birlikte yüksek miktarda Ca^{++} hücre içine girer, bu da hücresel ölüm süreçlerini hızlandırır (15).

İskemi oluştuğunda hücre ATP hipoksantinden sağlanmaktadır. Olağan koşullar altında hipoksantin, ksantin dehidrogenaz ile ksantine yükseltgenir (16). İskemik koşullarda ise ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümü yüzünden, hipoksantin ksantine yükseltgenmesi olmaz ve dokularda yüksek oranda hipoksantin artışı olur (16).

Reaktif oksijen türleri (ROT), hücre zarında neden olduğu lipid peroksidasyonu nedeniyle protein denatürasyonu ve hücre hasarı oluşturur (17).

Reperfüzyon döneminde ortaya çıkan hasarın nötrofil infiltrasyonu ve SOR yükselişi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (18). İskeminin ardından oluşan reperfüzyon, dokuyu iskeminin oluşturduğu hasardan daha çok harabiyete götürür (19). Reperfüzyon hasarı, iskemiyle karşılaşılan dokularda oksijenizasyonun sağlanmasının ardından ortaya çıkan doku hasarı ve ayrıca oluşan nekroz olarak tanımlanmıştır(20). Sonuç olarak iskemi ile oluşan hasar, reperfüzyonun sağlanması ile daha çok belirginleşmektedir (21,22).

Reperfüzyon döneminde alandaki nötrofiller, postkapiller endotele tutunarak vasküler yapılarda ve interstisyumda hasara yol açar (23). İskemi ve sonrasında reperfüzyon ile ortaya çıkan bu sürecin tamamı iskemi-reperfüzyon hasarı olarak

tanımlanmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarında, etkilenen bölgeye nötrofil infiltrasyonunun yanında ROT, reaktif nitrojen türevleri (RNT), nitrik oksit (NO) gibi toksik metabolitler anlamlı derecede artar (20,21). SOR oluşumu ile mitokondride ve hücre zarında oluşan peroksidasyon nedeniyle zarda bozulma, ilerleyen dönemde de protein yıkımı ve sonunda da nükleik asit hasarı oluşur. Sonuç olarak iskemi nedeniyle oluşan hasar derinleşir.

İskeminin duyarlı noktaya ulaşma süresi organa göre değişiklik sergilemektedir. Bu süre iskelet kasında 2,5 saat, testiste yaklaşık 6 saat, böbrekte ise 15-20 dakikadır (25). Son dönemde yapılan çalışmalardan yapılan çıkarımlarda, iskemi-reperfüzyon sürecinde ortaya çıkan deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarını, poli adenozin difosfat-riboz polimeraz (PARP), başka bir adlandırmayla poli adenozin difosfat-riboz sentaz (PARS) enziminin katalizlediği belirtilmiştir (26). Dokularda DNA'nın tamirini asiste eden PARP, SOR'un oluşturduğu hasarda yüksek düzeyde ATP kullanarak enerjinin azalmasına yol açmakta ve ölüm gerçekleştirmektedir. Oluşturulan modellerde PARP inhibitörlerinin iskemi-reperfüzyon hasarını engellediği saptanmıştır (27).

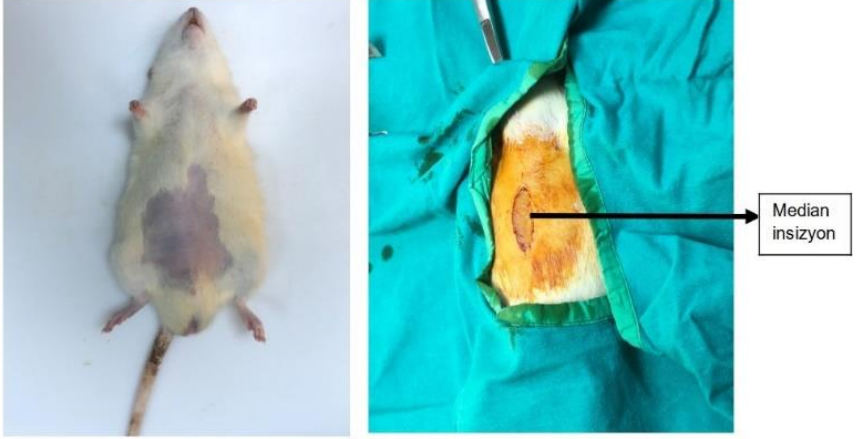
İskemi ve bunu izleyen reperfüzyon döneminde SOR yükselişi, inflamatuvar sitokinlerin üretimi, ilişkili dokuya nötrofillerin gelmesi ve bunun sonucunda lipid peroksit ürünlerinin artışı ile hücrel yapıların hasarlandığı saptanmıştır (28).

Bu kapsamda, organ nakli sırasında oluşan iskemi/reperfüzyona (I/R) bağlı hasarın azaltılması kritik öneme sahiptir. Hipoksinin doğrudan sitotoksik etkilerine ek olarak, renal I/R renal parankim içinde inflamatuvar bir reaksiyona neden olur ve pro-enflamatuvar sitokinlerin böbrekte sentezlendiği görülür. Hücrel faktörler, hipoksi veya reperfüzyona yanıt olarak böbrek hücreleri tarafından aktif olarak sentezlenir ve hücrel hasardan sonra salınır (29). Bu noktada, akut iskemi/reperfüzyonu, pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasıyla başlayan hızlı bir enflamatuvar yanıt takip eder (30).

Harvesting Modelinin Oluşturulması

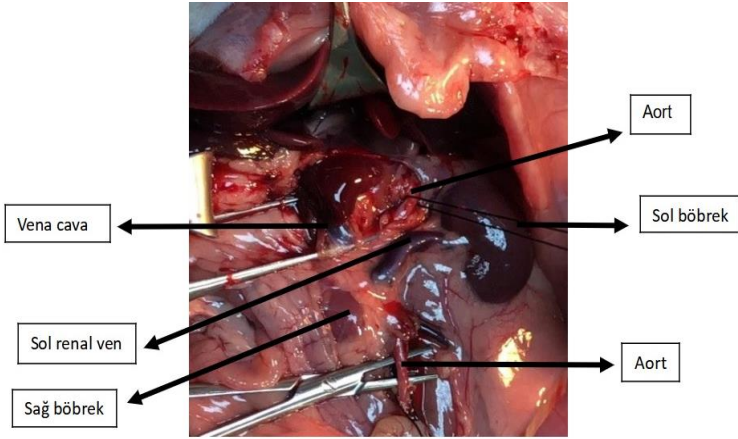
Harvesting modeli, test edilen bir kimyasal veya ilacın biyolojik yapı ve süreçlere verdiği zararların değerlendirilmesinde kullanılan bir modeldir. Çalışmada genellikle Wistar veya Sprague-Dawley türü sıçanlar tercih edilir. Ratlar deney süresince standart yemle beslenerek, sürekli olarak suya ulaşma olanağı sağlanır. Ratların barınma ortamlarının sıcaklığı 21 ± 2 °C'ye ve ışığı 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak biçimde ayarlanır. Ratlar, anestezi öncesi 8 saatlik açlık süresi hariç yem ad libitum olarak verilerek işleme hazırlanır.

Renal transplantasyon modeli için, 15 mg /kg (IP) ksilazin ve 35 mg/kg (IM) ketamin anestezisi ile uyutulur. Deneklerin abdominal bölgeleri tıraş edilip %10 polivinilpirolidon iyot kompleksiyle sterilize edilir (Şekil 1).



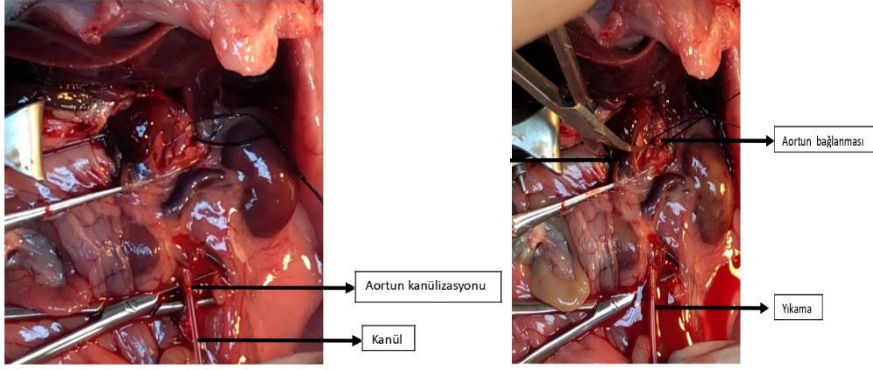
Şekil 1 Deneysel harvesting modeli hazırlığı

Tüm hayvanların batını, median insizyon ile katlar geçilerek açılıp, batına ulaşır (Şekil 2).



Şekil 2 Aortun, vena cavanın, renal venlerin ve böbreklerin ortaya konması

Tüm ratların aortu, renal arterler düzeyinin kaudalinden kanülide edilir ve aort, renal arterler düzeyinin kranialinden bağlanır (Şekil 3).



Şekil 3 Aortun kanülide edilmesi (sol), Aortun bağlanması, kanülide aort bölümünden yıkamanın başlanması ve vena cava insizyonu (sağ)

Teşekkür: Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince, TTU-2020-3433 proje numarası ile desteklenmiştir.

REFERANSLAR:

1. Paltiel, H. J., Connolly, L. P., Atala, A., Paltiel, A. D., Zurakowski, D., & Treves, S. T. (1998). Acute scrotal symptoms in boys with an indeterminate clinical presentation: Comparison of color Doppler sonography and scintigraphy. **Radiology*, 207*(1), 223-231.
2. Halloran, P. F., Aprile, M. A., Farewell, V., Ludwin, D., Smith, E. K., Tsai, S. Y., Bear, R. A., Cole, E. H., Fenton, S. S., & Cattran, D. C. (1988). Early function as the principal correlate of graft survival: A multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporine. **Transplantation*, 46*, 223-228. <https://doi.org/10.1097/00007890-198808000-00007>
3. Nehus, E. J., & Devarajan, P. (2012). Acute kidney injury: AKI in kidney transplant recipients here to stay. **Nature Reviews Nephrology*, 8*, 198-199. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.40>
4. Womer, K. L., Vella, J. P., & Sayegh, M. H. (2000). Chronic allograft dysfunction: Mechanisms and new approaches to therapy. **Seminars in Nephrology*, 20*, 126-147.
5. Collins, G. M., Bravo-Shugarman, M., & Terasaki, P. I. (1969). Kidney preservation for transportation: Initial perfusion and 30 hours' ice storage. **Lancet*, 2*, 1219-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)90753-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)90753-3)
6. Homer-Vanniasinkam, S., Crinnion, J. N., & Gough, M. J. (1997). Post-ischaemic organ dysfunction: A review. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 14*, 195-203. [https://doi.org/10.1016/S1078-5884\(97\)80191-8](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(97)80191-8)
7. Ploeg, R. J., Vreugdenhil, P., Goossens, D., McAnulty, J. F., Southard, J. H., & Belzer, F. O. (1988). Effect of pharmacologic agents on the function of the hypothermically preserved dog kidney during normothermic reperfusion. **Surgery*, 103*, 676-683.
8. Southard, J. H., Rice, M. J., Ametani, M. S., & Belzer, F. O. (1985). Effects of short-term hypothermic perfusion and cold storage on function of the isolated perfused dog kidney. **Cryobiology*, 22*, 147-155. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(85\)90168-3](https://doi.org/10.1016/0011-2240(85)90168-3)
9. Wahlberg, J. A., Love, R., Landegaard, L., Southard, J. H., & Belzer, F. O. (1987). 72-hour preservation of the canine pancreas. **Transplantation*, 43*, 5-8. <https://doi.org/10.1097/00007890-198701000-00002>
10. Saat, T. C., van den Akker, E. K., IJzermans, J. N., Dor, F. J., & de Bruin, R. W. (2016). Improving the outcome of kidney transplantation by ameliorating renal ischemia reperfusion injury: Lost in translation? **Journal of Translational Medicine*, 14*, 20. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0767-2>

11. Salahudeen, A. K. (2004). Cold ischemic injury of transplanted kidneys: New insights from experimental studies. **American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 287*, F181-F187. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00098.2004>
12. Sorensen, I., Rong, S., Susnik, N., Gueler, F., Shushakova, N., Albrecht, M., Dittrich, A. M., von Vietinghoff, S., Becker, J. U., Melk, A., Bohlmann, A., Reingruber, S., Petzelbauer, P., Haller, H., & Schmitt, R. (2011). Bbeta(15–42) attenuates the effect of ischemia-reperfusion injury in renal transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology*, 22*, 1887-1896. <https://doi.org/10.1681/AS.N.2011010031>
13. Turkmen, K., Martin, J., Akcay, A., Nguyen, Q., Ravichandran, K., Faubel, S., Pacic, A., Ljubanovic, D., Edelstein, C. L., & Jani, A. (2011). Apoptosis and autophagy in cold preservation ischemia. **Transplantation*, 91*, 1192-1197. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31821ab9c8>
14. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2013). **Robbins Basic Pathology** (9th ed.). Elsevier.
15. Reilly, P. M., Schiller, H. J., & Bulkley, G. B. (1991). Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. **The American Journal of Surgery*, 161*(4), 488-503.
16. Ünsal, A., Devrim, E., Guven, C., Eroglu, M., Durak, I., Bozoklu, A., & Balbay, M. D. (2004). Propofol attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion. **World Journal of Urology*, 22*(6), 461-465.
17. Cuzzocrea, S., Riley, D. P., Caputi, A. P., & Salvemini, D. (2001). Antioxidant therapy: A new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. **Pharmacological Reviews*, 53*(1), 135-159.
18. Kandilci, H. B., & Gümüsel, B. (2005). Akciğerlerde iskemi reperfüzyon hasarı ve iskemik önkoşullanma. **Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 25*, 35.
19. Granger, D. (1999). Ischemia-reperfusion: Mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. **Microcirculation*, 6*(3), 167-178.
20. Wilhelm Filho, D., Torres, M. A., Bordin, A. L., Crezcynski-Pasa, T. B., & Boveris, A. (2004). Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species, and ischemia-reperfusion injury. **Molecular Aspects of Medicine*, 25*(1), 199-210.
21. Lysiak, J. J., Nguyen, Q. A. T., & Turner, T. T. (2002). Peptide and nonpeptide reactive oxygen scavengers provide partial rescue of the testis after torsion. **Journal of Andrology*, 23*(3), 400-409.
22. Makgür, F., Kilinç, K., Tanyel, E. C., & Büyükpamukcu, N. (1994). Ipsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. **Urology*, 44*(3), 413-418.

23. Zamboni, W. A., Roth, A. C., Russell, R. C., Graham, B., Suchy, H., & Kucan, J. O. (1993). Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. **Plastic and Reconstructive Surgery*, 91*(6), 1110-1123.
24. Filho, D. W., Torres, M. A., Bordin, A. L., Crezcynski-Pasa, T. B., & Boveris, A. (2004). Spermatocord torsion, reactive oxygen and nitrogen species, and ischemia-reperfusion injury. **Molecular Aspects of Medicine*, 25*(1-2), 199-210.
25. Tapuria, N., Kumar, Y., Habib, M. M., Amara, M. A., Seifalian, A. M., & Davidson, B. R. (2008). Remote ischemic preconditioning: A novel protective method from ischemia reperfusion injury - A review. **Journal of Surgical Research*, 150*(2), 304-330.
26. Szabó, C. (1998). Role of poly (ADP-ribose) synthetase in inflammation. **European Journal of Pharmacology*, 350*(1), 1-19.
27. Tentori, L., Portarena, I., & Graziani, G. (2002). Potential clinical applications of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. **Pharmacological Research*, 45*(2), 73-85.
28. Turner, T. T., Bang, H. J., & Lysiak, J. L. (2004). The molecular pathology of experimental testicular torsion suggests adjunct therapy to surgical repair. **The Journal of Urology*, 172*(6), 2574-2578.
29. Thurman, J. M., Royer, P. A., Ljubanovic, D., Dursun, B., Lenderink, A. M., Edelstein, C. L., & Holers, V. M. (2006). Treatment with an inhibitory monoclonal antibody to mouse factor B protects mice from induction of apoptosis and renal ischemia/reperfusion injury. **Journal of the American Society of Nephrology*, 17*, 707-715.
30. Bonventre, J. V., & Zuk, A. (2004). Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? **Kidney International*, 66*(2), 480-485.



BÖLÜM 34

Relaktasyon Süreci ve Ebelik

Sinem Gökçimen¹ & Keziban Amanak²

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın,
Orcid: 0009-0003-4648-3247

² Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Aydın,
Orcid: 0000-0001-8824-084X

Giriş

Emzirme, anne sütünü bebeğe aktaran önemli bir süreç olup hem anne hem de bebek sağlığını destekleyici çok sayıda yararı bulunan bir işlemdir. Anne sütü, bebeklerin büyüme ve gelişmelerini sağlıklı bir şekilde tamamlamaları için en ideal besin kaynağıdır. Bebeklerin ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenmesi, sonrasında ise ek gıda ile birlikte 2 yaşına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, emzirmenin faydaları konusunda bilinçlenme ve emzirme desteği sağlanmasına rağmen, Türkiye’de yapılan 2018 Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre sezaryen doğum oranlarındaki artış nedeniyle süt salınımının gecikmesi ve anne sütü yetersizliği sorunları daha sık görülmeye başlanmıştır. Bu da emzirmenin erken dönemde sona ermesine ve formül mama kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Anne sütü üretiminin yeniden başlatılması gereken bir durumda ise "relaktasyon" süreci devreye girer (Pappu ve Chaudhuri, 2002; Muresan, 2011; De Aquino ve ark., 2013; Cho ve ark., 2010). Relaktasyon, emzirme sürecinin kesilmesinin ardından, bebeğin yeniden emzirilmeye başlanması süreci olarak ifade edilebilir. Evlat edinilmiş bebekleri emzirmek isteyen anneler veya taşıyıcı annelik sonucu doğan bebeğini emzirmek isteyen biyolojik anneler için de relaktasyon süreci uygun bir yöntem olup aynı zamanda bir fırsat olarak karşımıza çıkmaktadır. Laktasyon, anne sütü üretimi ve salınımı anlamına gelir ve anne sütünün bebeğin gelişimi için sağladığı benzersiz yararlar bilinen bir gerçektir. Emzirmenin kesilmeden devam etmesi, bebeklerin sağlıklı gelişim süreçlerinin sürdürülebilmesi ve emzirme oranlarının artırılması açısından çok önemlidir. Emzirme sürecinde yaşanan zorluklar, annelerde mental değişimler, süt üretimindeki yetersizlik, bebeğin emzirmeyi reddetmesi, meme problemleri gibi durumlarla birleştiğinde, relaktasyon ile yeniden emzirmeye başlama süreci önemli bir çözüm sunabilir. Sonuç olarak, anne sütü bebeğin sağlıklı gelişimi için eşsiz bir besin kaynağıdır ve emzirme sürecinin devam ettirilmesi hem bebek hem de anne sağlığı için büyük faydalar sağlar. Bu bağlamda, emzirme desteği sağlanarak bu sürecin kesintiye uğramaması önem arz etmektedir (Pappu ve Chaudhuri, 2002; Mehta, 2018; Cazorla-Ortiz ve ark. 2019; De Aquino ve ark. 2019; Agarwal ve Jain, 2010).

Relaktasyon Süreci

Relaktasyon; laktasyonun yeniden başlatılması veya indüklenmiş laktasyon olarak da tanımlanmaktadır (Pappu ve Chaudhuri, 2002). Relaktasyon; emzirmenin hiç başlamadığı, başlayıp çeşitli sorunlarla ara verildiği ya da bırakıldığı, evlatlık bebeklerin emzirilmesi, taşıyıcı gebeliklerden doğan bebeklerin biyolojik anneleri tarafından emzirilmesinde fizyolojik süt salınımı başlatılmasında kullanılan bir yöntemdir (Da Rocha Lage ve ark. 2014). Doğumdan sonra sekizinci haftada annenin sütünün yeniden gelmesi mümkündür. Eğer anne, emzirmeye dair yüksek motivasyona sahip ve

bu konuda istekli ise, dokuzuncu haftada bile relaktasyon süreci başarılı olabilmektedir. Yapılan vaka analizlerine göre, süt üretimini başlatmanın en etkili yöntemi, sık aralıklarla gece ve gündüz emzirme döngüsünü düzenlemektir. Literatürde yer alan bilgiler, relaktasyon süreçlerinde süt üretiminin başlamasının 8 ile 58 gün arasında değişen bir zaman diliminde gerçekleşebileceğini göstermektedir (Mehta ve ark. 2018). Ülkemizde relaktasyon prevalansı ile ilgili yeterli veri kaydı bulunmamaktadır.

Relaktasyon Başarısını Etkileyen Faktörler

Relaktasyon başarısını annenin istekli olması ve pozitif yaklaşımı, memelerin sık uyarılması, anne ve bebek arasında ten tene temasın sağlanması, ailenin ve sağlık profesyonellerinin desteği önemli ölçüde etkilemektedir (Cazorla-Ortiz ve ark. 2019).

Relaktasyon Sürecinde Kullanılan Teknikler

Anne sütünün üretimi ve salınımı, prolaktin (süt üretimi) ve oksitosin (süt salınımı) hormonlarının salgılanmasına ve memenin otokrin düzenlemesine bağlı olarak gerçekleşen bir süreçtir. Oksitosin ve prolaktin salınımları, meme başının uyarılması, bebeğin emmesi veya meme ucu masajı gibi durumlarda refleks olarak tetiklenir. Bu hormonlar için en güçlü uyaran bebeğin memeyi emmesidir. Memenin otokrin düzenlemesi, sütün memeden boşaltılmaması durumunda "feedback inhibitör of lactation" adlı proteinin etkisiyle süt üretiminin engellenmesiyle gerçekleşir. Bebeğin her 2-3 saatte bir emmesi, memenin elle veya pompa ile boşaltılması durumunda süt inhibe edici hormonların düzeyi düşer, bu da süt üretiminin artmasına ve devamlılığına yardımcı olur (Cazorla-Ortiz ve ark. 2019).

Relaktasyon sürecinde, memelerin farklı yöntemlerle uyarılması, prolaktin ve oksitosin hormonlarını aktive ederek süt üretimi ve salınımının başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Bu süreçte kullanılacak teknikler, her anne ve bebeğin özel ihtiyaçlarına göre dikkatle belirlenmelidir. Relaktasyon sürecinde etkili yöntemler aşağıda verilen ana başlıklardan oluşmaktadır (Muresan, 2011).

1. Meme Başının Uyarılması

Meme başının uyarılması, oksitosin salgısının artmasıyla birlikte laktasyonu başlatan en etkili yöntemlerden biridir. Bebek tarafından yapılan meme başı uyarısı, anne kanındaki oksitosin seviyesinin yükselmesine neden olarak prolaktin üretiminin tetiklenmesini sağlar. Bu hormonların birleşik etkisi, bebek her emzirildiğinde süt üretiminin artmasını destekler. Ancak, meme reddi, tıkanmış süt kanalları veya meme başı sorunları gibi durumlar, meme uyarısının azalmasına yol açarak yetersiz süt üretimi ve emzirmenin sona ermesine neden olabilir (Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, 2015).

Emzirme Destek Sistemi

Bazı durumlarda, bebek emzirme sırasında meme kavramada veya tutmada güçlük yaşayabilir. Bu tür durumlarda, emzirme destek sistemi kullanılabilir. Bu sistemde, bir ucu anne memesine yerleştirilen ve diğer ucu şişe veya kabin içine sabitlenmiş bir plastik tüp (genellikle NG) yardımıyla bebek, sütün memeden geldiğini düşünerek emmeye devam eder. Böylece prolaktin üretimi teşvik edilir ve meme başı bu yöntemle uyarılarak relaktasyon sağlanır (De Aquino ve Osório 2019).

2. Damlatma Yöntemi

Damlatma yönteminde, yenidoğanın ağızına anne sütü veya formül mama damlatılarak alınması sağlanır. Bu yöntemle, bebek aktif olarak emmeye teşvik edilerek, meme başı uyarımı ve prolaktin üretimi artırılır. Damlatma yöntemi, yenidoğanın emme yeteneğini geliştirmesine de yardımcı olabilir (De Aquino RR, ve ark., 2013).

3. Galaktogog Kullanımı

Laktasyonu yeniden başlatmak ve anne sütünün miktarını artırmak amacıyla farmasötik ve bitkisel galaktogoglar kullanılabilir. Türkiye'de galaktogogların kullanımıyla ilgili bilimsel veriler sınırlı olmakla birlikte, geleneksel yöntemlerle doğum sonrası dönemde anne sütünü artırmak için çeşitli bitkilerin kullanıldığı bilinmektedir. Çemen otu, keçisedefi otu, boğa diken, yulaf, fesleğen, anason, muskat ve rezene gibi bitkiler bu amaçla kullanılan bitkiler arasında sayılabilir (Kayıran, 2018). Asztalos ve ark. (2017) tarafından 90 preterm anne örneği ile yapılan çalışmada, annelerin yarısına domperidon verilmiş, diğer yarısına ise plasebo uygulanmıştır. 14. günde ilk grupta anne sütü artışı %50 olarak gözlemlenmiştir. Ancak, 28. günde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Galaktogogların potansiyel yan etkileri göz önüne alındığında, galaktogog dışı alternatif yöntemlerin araştırılması gerektiği ve bilimsel kanıtların yetersizliği nedeniyle doğrudan galaktogog kullanımının önerilmediği ifade edilmiştir (Kayıran, 2018).

Anne ve Bebeğin Ten Tene Teması

Relaktasyon sürecinde, emzirme gözlemi ve danışmanlığı yapan ebeler, her anne ve bebeğin özel ihtiyaçlarına göre uygun yöntemleri seçmeli ve uygulamalıdır. Ten tene temasın, laktasyon üzerinde pozitif etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalarda, başarılı relaktasyon için ten tene temas ve meme başının uyarılmasının en etkili yöntemler arasında olduğu belirtilmiştir (Farhadi ve Philip. 2017). Bu nedenle, relaktasyon sürecinde anne ve bebeğin ten tene teması, sürecin başarısını olumlu yönde etkileyebilir. Bunların yanı sıra annenin yeterli beslenmesi, sıvı alımını artırması ve dinlenmesi de önemlidir. Bebeğe ait faktörler ise yaş, beslenme

deneyimi, emzik ve biberon kullanım geçmişi, emzirilmediği süre ve sağlık durumu gibi unsurlar olarak sıralanabilir. Anneyle ilişkili faktörler arasında ise beslenme durumu, önceki emzirme deneyimi, meme başının durumu, genel sağlık durumu ve motivasyon yer alır. Yapılan çalışmalar, birçok annenin relaktasyon sürecinde karşılaştığı olumsuz faktörlere rağmen tekrar emzirmeye başladığını göstermektedir (Muresan 2011; De Aquino ve ark. 2013; Özkan ve Sakar 2017). Relaktasyon sürecinde süt miktarı arttıkça, bebeklere verilen formül mamaların miktarı yavaşça azaltılmalı ve bebeğin kilo alımı takip edilmelidir (Cho ve ark., 2010).

Relaktasyon Sürecinde Ebelerin Görev ve Sorumlulukları

Doğum sonrası erken dönemde, başarılı bir şekilde emzirmeyi başlatmak ve emzirmenin devamlılığını sağlamak adına ten tene teması sağlamak ve aileyi desteklemek, laktasyon yetersizliğini önlemede profesyonel sağlık çalışanlarının, özellikle ebelerin en önemli görevlerinden biridir. (Özkara ve ark., 2016) Kadınların emzirmeme ya da emzirmeyi bırakma sebeplerinin doğru bir şekilde belirlenmesi ve etkili eğitimlerle laktasyon sürecinin başlatılması büyük önem taşır. (Türkyılmaz, 2016). Çünkü annelere uygun emzirme desteği ve danışmanlık sağlandığında, emzirmeye başlama ve bu süreçte relaktasyon ihtiyacı önemli ölçüde azalacaktır.

Başarılı bir relaktasyon süreci için ilk adım, annenin emzirmenin faydalarını anlaması ve kendi isteğiyle relaktasyon sürecine başlamak için istekli olmasıdır. İkinci aşama ise relaktasyon yöntemlerinin öğretilmesidir. Ebelerin, emzirmenin avantajlarını açıklamaları, relaktasyon tekniklerine hakim olmaları ve her anne-bebeğin ihtiyacına uygun yöntemleri seçip uygulamaları oldukça kritik bir rol oynamaktadır. (Yılmaz ve Göncü Serhatlıoğlu, 2019).

Relaktasyon süreci, fiziksel olarak zorlayıcı olabileceği için anneler, sağlık profesyonellerinin yardımına ihtiyaç duyar. Ancak yapılan çalışmalar, sağlık profesyonellerinin çoğunun relaktasyon ya da indüklenmiş laktasyon süreçlerinden yeterince bilgi sahibi olmadığını ve anneleri bu süreçte yeterince teşvik etmediklerini göstermektedir (Da Rocha Lage ve ark., 2014). Relaktasyon, motivasyon ve eğitilmiş uzman personel gerektiren karmaşık bir süreçtir. Ebeler, relaktasyon yöntemlerini dikkatlice uygulamalı, emzirme sürecini değerlendirmeli, emzirme ile ilgili sorunları çözmeye çalışmalı, yanlış pozisyonları düzeltmeli ve anneleri emzik/biberon kullanımının meme reddine yol açabileceği konusunda uyarmalıdır. (Agarwal ve Jain, 2010). Mehta ve arkadaşlarının (2018) yaptığı araştırmada, relaktasyon süreci %100 başarıyla tamamlanmıştır. Bu başarı, sürekli, sabırlı ve pozitif bir şekilde danışmanlık almanın etkisiyle sağlanmıştır. Araştırma, relaktasyon sürecinde annenin istekliliği ve etkin danışmanlığın önemini vurgulamaktadır. Aynı zamanda bu çalış-

mada emzirme sırasında yaşanan sorunlar, annenin başarısızlık ve umutsuzluk hissetmesine yol açabilileceği belirtilmiş olup ebelerin birinci sorumluluğu, annelere özgüven kazandırmak ve onları, bu süreci başarılı bir şekilde tamamlayabileceklerine inandırmaktır şeklinde belirtilmiştir (Mehta ve ark., 2018).

Sonuç

Relaktasyon bir süreçtir ve eğer annenin emzirme motivasyonu güçlü ise, post-partum dönemde relaktasyon mümkün hale gelir. Bebek ve anne sağlığı açısından emzirmeye her fırsatta ve her koşulda yeniden başlanmalıdır. Annelerin kendilerine duyduğu güven ve inanç, başarılı bir relaktasyonun sağlanmasında kritik bir faktördür. Anne ve yenidoğanın sağlığı, kültürel faktörler, geçmiş deneyimler, alınan profesyonel ve aile desteği, relaktasyon sürecindeki başarının sağlanması için oldukça önemlidir. Ayrıca, biberon ve diğer besleme araçlarının kullanımının sonlandırılması gerekmektedir. Bu nedenle, ebe ve hemşireler, anne sütünün yenidoğan sağlığı için önemini ve emzirmenin sürdürülmesi gerektiğini ya da kesildiyse yeniden başlanması gerektiğini annelere açıklamalıdır. Sonuç olarak, ebe ve hemşirelerin desteğiyle annelerin özgüveni artacak ve bebeklerin mortalite ve morbidite oranlarının azalmasına katkı sağlanacaktır.

Kaynaklar

- Agarwal, A., Jain, A. (2010). Early Successful Relactation in A Case of Prolonged Lactation Failure. *The Indian Journal of Pediatrics*, 77(2), 214-5.
- Asztalos, E. V., Campbell-Yeo, M., da Silva, O. P., Ito, S., Kiss, A., Knoppert, D. (2017). Enhancing human milk production with domperidone in mothers of preterm infants. *Journal of Human Lactation*, 33(1), 181–187. <https://doi.org/10.1177/0890334416680176>
- Cazorla-Ortiz, G., Galbany-Estragués, P., ObregónGutiérrez, N., Goberna-Tricas, J. (2019). Understanding the Challenges of Induction of Lactation and Relactation for Non-Gestating Spanish Mothers. *Journal of Human Lactation*, 1-9.
- Cho, S. J., Cho, H. K., Lee, H. S., Lee, K. (2010). Factors Related to Success in Relactation. *J Korean Soc Neonatol*, 17(2), 232-8.
- Da Rocha Lage, S., Dos Santos, I. M. M., Nazareth, I. V. (2014). Narratives of Lives of Women Who Breastfed Their Adoptive Children. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, 15(2), 249-56.
- De Aquino, R. R., Osório, M. M., Tetik, B., Baydar Artantas, A., Bozcuk Guzeldemirci, G., Üstü, Y., Yilmaz, G. A. (2013). Case Report of Successful Relactation. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 55(6), 641.
- De Aquino, R.R., Osório, M.M. (2019). Relactation, Translactation, and Breast-Orogastic Tube as Transition Methods in Feeding Preterm Babies. *Journal of Human Lactation*, 25(4), 420-6. doi:10.1089/bfm.2016.0112
- Farhadi, R., Philip, R. K. (2017). Induction of Lactation in the Biological Mother After Gestational Surrogacy of Twins: A Novel Approach and Review of Literature. *Breastfeeding Medicine*, 12(6), 373–6.
- Kayran, S. M. (2018). Galaktogoglar. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 10(6):28-31.
- Mehta, A., Rath, A. K., Kushwaha, K.P., Singh, A. (2018). Relactation in Lactation Failure and Low Milk Supply. *Sudanese Journal of Paediatric*, 18(1), 39.
- Muresan, M. (2011). Successful Relactation-A Case History. *Breastfeeding Medicine*, 6(4), 233-9.
- Özkan, H., Sakar, T. (2017). Emzirmenin Yeniden Başlatılması: Relaktasyon. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 7(1), 113-7.
- Özkara, H., Fidancı, B. E., Yıldız, D., Kaymakamgil, Ç. (2016). Emzirme Danışmanlığı. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(6), 551-6.
- Pappu, K., Chaudhuri, S.N. (2002). Initiating The Process of Relactation: An Institute Based Study NC De Bharati Pandit SK Mishra. *Indian Pediatrics*, 39, 173-8.
- Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. (2015). Emzirme danışmanlığı el kitabı. Erişim tarihi: 10.12.2024

Türkyılmaz, C. (2016). Emzirme Danışmanlığı ve Emzirmede Karşılaşılan Sorunlar. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 8(2), 19-33.

Yılmaz, E., Göncü Serhatlıoğlu, S. (2019). Relaksasyon Süreci Farkındalığı. Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(3), 105-110.



BÖLÜM 34

Emzirmenin Sonlandırılması ve Ebenin Sorumlulukları

Beyza Nur Özel¹ & Keziban Amanak²

¹ Ebe, Antalya Şehir Hastanesi, Antalya, Orcid: 0009-0004-5007-6318

² Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Aydın,
Orcid: 0000-0001-8824-084X

Giriş

Anne ve bebek bağlanması önemli rolü olan anne sütü, doğumdan sonra yenidoğanın büyümesi ve gelişmesi için gereken tüm gereksinimleri tek başına karşılamaktadır. Anne sütü bebeğin yaşam süresi ve kalitesini arttırdığı, sağlıklı yaşamın temelini attığı ve yetişkin dönem hastalıklarını da engellediği bilinmektedir (İnce ve ark., 2017). Anne sütü doğum sonrası ilk altı ay boyunca yenidoğanın temel ihtiyaçlarını tek başına karşılayan; sindirilmesi kolay, taze, temiz ve bebek için en kaliteli besindir (Alsaç ve Polat, 2018). Şöyle ki; bebeğin yaşamının ilk 6 ayı boyunca sadece anne sütü ile beslenmesi, sonrasında ek gıda ile anne sütüne devam edilmesi ve 24 ay sonunda anne sütünün sonlandırılması gerektiği önerilmektedir (Altunel ve Özaydın, 2022; Alsaç ve Polat, 2018). Bebek için en sağlıklı beslenme şekli olan emzirmenin, anneye, bebeğe ve aileye birçok faydaları bulunmaktadır. Emzirme süresinin de anne ve bebek sağlığına olumlu etkileri bilinmesine rağmen emzirme oranlarının düşük da olduğu bilinen bir gerçektir (Victoria ve ark., 2016).

Anne sütü ile beslenme; sadece bebeğin beslenme amacıyla gerçekleştirilen bir eylem olmayıp aynı zamanda hem annenin hem bebeğinin sağlığının korunması, geliştirilmesi ve psiko-sosyal açıdan katkısı nedeniyle de yapılması önerilen bir süreçtir. Anne ve bebeğin yeterli ve dengeli beslenmesi, büyüme ve gelişmeyi desteklerken, diğer yandan da hastalıklara karşı mücadele etmeye de yardım etmektedir. Bebeğin ihtiyacı olan tüm besinler sadece kendi annesinin sütünde bulunmaktadır (Dönmez ve Yeygel, 2022).

Bebeğin sağlıklı büyümesi ve gelişmesi için yeterli ve dengeli beslenmesi gerekmektedir. Anne sütü bebek için gerekli olan yiyecek, sağlık ve bakımı karşılamaktadır. Anne sütü bebeğin sağlıklı büyümesi için tüm besin içeriklerinden ve beslenme şekillerinden üstündür. Anne sütü mortalite ve morbidite oranlarını azaltmaktadır (Yılmaz ve Taşpınar, 2016). Anne sütü ekonomik açıdan uygun bir yöntemdir. Her anne sütünün bileşenleri, kendi bebeğinin gereksinimlerine göre uygun miktar ve özelliktedir. Mesela erken doğum yapan bir annenin sütü, diğerlerine göre farklılıklar içermektedir. Diğer yandan da emzirmenin ilk evresinde gelen süt ile daha sonraki evrelerde gelen sütün içeriği de birbirinden farklıdır (Barutçu, 2020). Yeni doğanın yanlış, eksik ya da fazla beslenmesi ileri yaşlarında genel sağlığı üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Bu nedenle annelerin sağlıklı beslenme konusunda bilinçlenmesi ve eğitilmesi toplum sağlığı hizmeti kapsamında yer almaktadır (Şatır ve ark., 2017). Dünyadaki bebeklerin %41'i ilk 6 ay yalnızca anne sütü, %45'i ise iki yaşına kadar anne sütü ile beslendiği bildirilmektedir (World Health Organization, 2018). Ülkemizdeki emzirme verilerine bakıldığında ilk ay yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklerin oranı %41.0

iken, ortanca emzirme zamanı 16.7 ay'dır (TNSA, 2019). Ülkemizde ve dünyada anne sütü ile beslenen bebeklerin oranı istenilen seviyede olmadığı; bu nedenle erken dönem emzirmenin desteklenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (Yeşilçiçek Çalık ve ark., 2027).

Emzirmenin Sonlandırılması

Emzirmeyi sonlandırmak anne ve bebek için zor alınan bir karardır ancak kaçınılmaz bir aşamadır. Bu aşama bebeğin annesinden ilk ayrılma deneyimidir (Cunniff ve ark., 2017). Anneler emzirmeyi başlatma ve sürdürmede birçok problem yaşamalarına rağmen, emzirmeyi kolayca sonlandırmaktadırlar (Gökçay ve Baslo, 2002).

Anneler emzirmeyi sonlandırmak için birçok yönetime başvurmaktadırlar. Örneğin; bebeği başka bir yere bırakmak, meme başlarını kapatmak ya da memeleri bandajlamak, emzirmeyi bir anda son vermek sayılabilir (Dinç ve ark., 2015). Kadının bebeğini fiziksel, zihinsel ya da duygusal olarak hazır hissetmediği zamanda etkin olmayan yöntem ile emzirmeyi sonlandırmaya çalışması bebeğin cezalandırılmış hissi yaşamasına, psikososyal gelişimini zedelenmesine, annenin suçlu ve yetersiz hissetmesine, memede ağrı tarzı birçok sorunların yaşanmasına sebep olabilmektedir (Alsaç ve Polat, 2018). Başarılı bir emzirme başlatılması, sürdürülmesi ve sonlandırılması için kadınların gebelik esnasında ve doğumu takip eden dönemde sağlık profesyonelleri tarafından sağlanan bilgiye ve desteğe ihtiyaçları vardır (Ünsal ve ark., 2005).

Emzirmeyi Sonlandırma Nedenleri

Annenin emzirmeyi sonlandırma nedenleri farklılıklar göstermekle beraber il 6 ayda anne sütünün yetersiz olduğunu düşünmesi, ek gıdaya erken dönem başlaması ve annenin etkili emzirebildiği veya anne sütünün yeterli olup olmadığı kaygısı annenin emzirme öz yeterliliğinin olumsuz etkilenmesi emzirmeyi sonlandırmaya neden olan etkenler arasında sayılabilir (Alsaç ve Polat, 2018).

Emzirme sürecinde yaşanan problemler, emzirmeyi devam ettirmeyi olumsuz etkileyebilmektedir. Literatüre bakıldığında kadınların yaklaşık %40'ının emzirme problemi ile karşılaştığı ve yaklaşık %70,3'ünün emzirme döneminde zorlandığı görülmektedir. Meme ağrısı, meme başı travmaları, süt üretiminin az ya da aşırı olması, meme dolgunluğu, mastit ve tıkanmış süt kanalları annelerin en fazla yaşadığı emzirme problemleri arasında yer almaktadır. Annelerin yaşadığı emzirme problemleri, kadınların bebeklerini sadece anne sütü ile beslemelerine engellemekte ve bir müddet sonra emzirmeyi bırakmalarına neden olmaktadır (Çerçer ve Nazik, 2023).

Emzirmenin Sonlandırılmasına Yönelik Öneriler

Anne sütü ile beslenme bebeğin sağlıklı büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (Gökdemirel ve ark., 2008). Emzirme, annenin ve bebeğin arasında oluşan sevginin kurulup güçlendiği özel bir dönemdir (Gök Uğur ve ark., 2018). Emzirme ideal beslenme özelliğinin yanı sıra annenin ve bebeğinin arasındaki güvenin kurulması, güçlenmesi ve birbirleri için anlamlarını keşfettikleri bir dönemdir (Dinç ve ark., 2015). Sonuç olarak bu dönemi sonlandırmak anne ve bebek için oldukça zor olabilmektedir.

UNICEF ve DSÖ'nün "Emzirme: Sürdürülebilir Kalkınma İçin Bir Anahtar" sloganı ile emzirmenin bebeğin sağlığını sürdürme ve geliştirmenin temeli olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle emzirmeyi sonlandırmak hem anne hem de bebek için sıkıntılı bir süreçtir. Emzirmeyi sonlandırma zamanının ve yönteminin anne ve bebek sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin en aza indirgenmesi için; kadınların emzirmeyi sonlandırma aşamasını erken dönemde gerçekleştirmelerinin önüne geçilmelidir (Çalışkan ve Balcı, 2022).

Dünya Sağlık Örgütü emzirmenin sonlandırılmasını aşamalı olarak uygulanan, anne sütü harici katı ve sıvı gıdaları içermekte olan tamamlayıcı beslenmeye geçiş olarak tanımlamaktadır (WHO, 2009). Günümüzde emzirmenin sonlandırılması yavaş yavaş azaltarak ya da bir anda süttan kesme şeklinde uygulanmaktadır. Bir anda süttan kesme kadının memesinin tat ya da görüntü değiştirilmesi ile yapılan ya da bebeğin başka bir yere gönderilmesini içermektedir (Gök Uğur ve ark., 2018). Bebeğin emzirmesinin sonlandırılması aşamalı yapılmalı ve bebek aniden annesinden ayrılmalıdır (Tanrikulu, 2011). Emzirmenin sonlandırılmasında; başta gündüz emzirmelerinin, daha sonra da gece emzirmelerinin sonlandırılması önerilmektedir. Kadın bu süre zarfında bebeğine olan ilgisini eksik etmemeli ve bebeğin meme ayrılığına destek olmak için bebekten ayrı kalmamalıdır (Abu Hamad ve ark., 2013). Bebeğin zevk alarak emdiği memenin tadının değişmesi için uygulanan yöntemler ve bebeğin birden annesinden ayrılması, aralarında ki güven bağını sarsarak bebekte olumsuz psikolojik etkiler oluşturabilmektedir (Gök Uğur ve ark., 2018).

Emzirmenin Sonlandırılmasında Geleneksel Uygulamalar

Emzirmenin sonlandırılma yöntemleri incelendiğinde yüzyıllardır çeşitli geleneksel yöntemler denenip ve geliştirilmiştir. Bu yöntemler sonucunda iki çeşit süttan kesme yöntemi ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri azaltarak süttan kesme ikincisinin ise birden süttan kesme olduğu bilinmektedir (Dinç ve ark., 2015). Emzirmeyi sonlandırmada bazı annelerin sorunlar yaşadığı, özellikle bebek 2 yaşına kadar anne sütü ile beslenmişse daha çok zorlandığı ve geleneksel yöntemleri

tercih ettiği görülmüştür (Abu Hamad ve ark., 2013). Emzirmenin sonlandırılması için kullanılan geleneksel yöntemler toplumlarda farklılık gösterse de genelde sonlandırma kararını anne almakta ve bu kararı kültürel inançların etkilediği görülmektedir (Gök Uğur ve ark., 2018). Emzirme sonlandırma yöntemlerinin bazıları mantıklı ya da mantık dışı, sonuçları açısından ise sağlığa etkileri olumlu ya da olumsuz olabilmektedir. Bebeğin sağlığını olumsuz etkileyen geleneksel yöntemlerin bilinmesi, önlenmesi ve sürdürülmesi, bebek sağlığı üzerine olumsuz etkileri olan yöntemlerden ise kaçınılması önemlidir (Özyazıcıoğlu ve Öncel, 2012).

Emzirmenin Sonlandırılmasında Ebenin Roller

Anneler emzirmeyi başlatma, yönetme ve sürdürmede emzirme danışmanlığına ihtiyaç duymaktadır. Sağlığın korunması, sürdürülmesi ve geliştirilmesinde önemli sorumlulukları olan ebe ve hemşireler, emzirme danışmanlığında anneye büyük destek sağlamaktadır (Özkara ve ark., 2016). Anne ve bebek için başarılı emzirmeyi başlatmak, sürdürmek ve sonlandırmak için annelere gebelik boyunca ve doğumu izleyen dönemde sağlık profesyonelleri bilgilendirerek destek olmalıdır (Ünsal ve ark., 2005). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), emzirme eğitimi verecek sağlık çalışanlarının en az 18 saat emzirme ile ilgili eğitim alması gerektiğini belirtmiştir. Yapılan bir çalışmada ebelerin ve hemşirelerin emzirme danışmanlığı için gerekli bilgiye sahip olmasının emzirmeye yönelik tutumları olumlu etkilediği bildirilmiştir. Prenatal ve postpartum dönemde alınan emzirme eğitimi, emzirmenin başarısını etkilemektedir. Başarılı şekilde gerçekleşen emzirme danışmanlığı, emzirme oranını artırmaktadır. Kanıt temelli uygulamalar anne ve bebek sağlığına olumlu katkı sağlamaktadır (Öcalan ve ark., 2024).

Ebeler, emzirme sonlandırmayı nasıl gerçekleştirmesi gerektiği hakkında anneye danışmanlık vermelidirler. Emzirmeyi anneler aşamalı şekilde sonlandırmalıdır. Direkt emzirmeyi sonlandırmaları annenin memelerinde sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Dolayısıyla ebelerin, annelere emzirme sonlandırılmasının aşamalı olarak gerçekleştirilmesi gerektiği hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir (Akça ve Yıldız, 2017).

Ebeler, emzirmeyi sonlandırmakta olan kadının fizyolojik takibini yapmalıdır. Anneye sütün birikmemesi için meme sağma ya da enfeksiyon gelişmemesi için soğuk kompres gibi yöntemler önermelidir (Keleş ve Kurt, 2015). Diğer yandan bu sürecin duygusal boyutu da mevcuttur. Ebelerin, anneye duygusal açıdan da destek olmaları gerekmektedir. Ebeler anneye emzirmeyi sonlandırmanın doğal bir süreç olduğunu açıklayarak, süreci sağlıklı atlmasına destek olmalıdırlar

(Taşkın ve Yıldırım, 2014). Ebeler emzirme sonlandırılmasında bebeğin beslenmesi hakkında anneye rehber olmalı ve bebeğin sağlıklı beslenmesini sağlamalıdır (Sağlam, 2019).

Sonuç olarak emzirmeyi sonlandırmak anne ve bebeğin hazır olduğu dönemde gerçekleştirilmelidir. Ebelerin bu dönemde rolleri büyüktür. Bu süreci doğru yönetmek ve danışmanlık sağlamak ebelerin görevleridir.

Kaynaklar

- Abu Hamad, B.A., Sammour, H.K., (2013). Weaning practices of mothers attending United Nations Relief and Works Agency health centres in the Gaza Governorates. JAN, 69,773-781.
- Akça, A., Yıldız, A., (2017). Kadın Sağlığı Hemşireliği. İstanbul: Akademisyen Kitabevi.
- Alsaç, S.Y., Polat, S., (2018). Annelerin emzirmeyi sonlandırma sürecine ilişkin bilgi ve uygulamaları, Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 26(1),11-20.
- Altunel, Ü., Özyayın, T., (2022). Annelerin Emzirmeyi Sonlandırma Yöntemleri ve Sonlandırma Kararlarını Etkileyen Faktörler, STED, 31(4), 271-280.
- Cunniff, A., Spatz, D., (2017). Mothers' weaning practices when infants breastfeed for more than one year. MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing, 42(2),88-94.
- Çerçer, Z., Nazik, E., (2023). Emzirme Sorunları ve Hemşirenin Roller, Sakarya University Journal of Holistic Health ISSN: 2687-6078 / SAUHSD, 6(2), 353-365.
- Dinç, A., Dombaz, İ. ve Dinç, D., (2015). 6-18 ay arası bebeği olan annelerin emzirme ve anne sütüne ilişkin geleneksel uygulamaları. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 4(3), 125-130.
- Donmez, A., Yeygel, C. (2022). Kadın ve Çocuk Sağlığında Anne Sütü ve Emzirmenin Önemi. Artuklu IJ Health Sci., 2(3), 54-58.
- Gök Uğur, H., Şahin, A., Aydın, D., Kabadaş, E., (2018). Annelerin Bebeklerini Anne Sütünden Ayırırken Kullandıkları Geleneksel Yöntemlerin Belirlenmesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 71(3), 217-223.
- Gökçay, G., ve Baslo, G., (2002). Anne sütü ile beslenmede kanıt dayalı uygulamalar: Yetersiz anne sütü, çalışan anne, ilaçlar ve hastalıklar. Çocuk Dergisi, 2, 139-143.
- Gökdemirel, S., Bozkurt, G., Gökçay, G., Bulut, A., (2008). Çalışan annelerin emzirme sürecinde yaşadıkları: niteliksel bir çalışma. Çocuk Dergisi, 8(4), 221-234.
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). 2018 Türkiye nüfus ve sağlık araştırması, temel bulgular. Ankara: Elma Teknik Basım Matbaacılık.
- İnce, T., Aktaş, G., Aktepe, N., Aydın, A., (2017). Annelerin emzirme özyeterlilikleri ve emzirme başarılarını etkileyen özelliklerin değerlendirilmesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2017, 7(3), 183-190.
- Keleş, Y., & Kurt, O. (2015). Obstetrik ve Jinekolojik Hemşirelik. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Öcalan, D., Acar Bektaş, H., Altun, S.N., (2024). Emzirme Danışmanlığı Stratejileri ve Kanıt Temelli Emzirme Uygulamaları.TOGÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 4(1), 2791-8653.

- Özkara, H., Fidancı, B.E., Yıldız, D., Kaymakamgil, Ç., (2016). Emzirme Danışmanlığı. TAF Prev Med Bull, 15(6), 551–555.
- Özyazıcıoğlu, N., Öncel, S., (2012). Kùltürlerarası Hemşirelik. İçinde: Seviğ Ü, Tanrıverdi G, editörler. Çocuk Bakımında Kùltürel (Geleneksel) Yaklaşımlar. 1.Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 207-211.
- Sağlam, Z. (2019). Emzirme ve Bebek Beslenmesi. İstanbul: Nobel Yayınları.
- Şatır, G., Çelik, M., Kemhacıoğlu, M., (2017). Emzirme döneminde olan annelerin bebek besleme alışkanlıkları ve bunları etkileyen faktörler. SDÜ Tıp Fakùltesi Dergisi, 24(3), 60-66.
- Tanrıkulu, P.Ç., (2011). 6-24 Ay Arası Bebeği Olan Annelerin Emzirmeye İlişkin Bilgi Düzeylerinin, Emzirme Sürelerinin ve Bunları Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Taşkın, L., Yıldırım, A. (2014). Aile Sağlığı ve Hemşirelik. İzmir: Nobel Yayın Dağıtım.
- Ünsal, H., Atlıhan, F., Özkan, H., Targan, Ş. ve Hassoy, H., (2005). Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 48, 226-233.
- Victora, C., Bahl, R., Barros, A.J., França, G.V., Horton, S., Krasevec, J., Murch, S., Sankar, M.J., Walker, N., Rollins, N., (2016). The Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, lifelong effect. The Lancet, 387,475-90.
- World Health Organization. (2009). Gaza Strip Initial Health Needs Assessment. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization. (2018).Global breastfeeding scorecard, 2018 enabling women to breastfeed through better policies and programmes. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press;
- Yeşilçiçek Çalık, K., Coşar Çetin, F., Erkaya, R., (2017). Annelerin emzirme konusunda uygulamaları ve etkileyen faktörler. GÜSBD. 2017, 6(3),80-91.
- Yılmaz, C., Taşpınar, A., (2016). Doğum sonrası erken dönemde ebeveynlere verilen emzirme eğitiminin bebeklerin ilk altı ay anne sütü alma durumuna etkisi, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(3),25-34.



BÖLÜM 34

KBRN'de Dekontaminasyon ve Acil Sağlık Hizmetleri

*Sümevra Uçar¹ & Dilek Öztaş² &
Aytunç Ateş³*

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, KBRN Tehditleri Yönetimi, Ankara
ORCID ID: 0009-0008-3768-8028

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D., Ankara,
ORCID ID: 0000-0002-8687-7238

³ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Metalurji ve
Malzeme Mühendisliği Bölümü, Ankara, ORCID ID: 0000-0002-5802-9207

GİRİŞ

Dekontaminasyon, KBRN kontaminasyonuna maruz kalan kişilerin güvenliğinin sağlanması için temel bir adımdır. Kimyasal ve biyolojik ajanlar vücuda girdiğinde ya da temas ettiğinde hızlı müdahale edilmezse ölümcül sonuçlar doğabilmektedir. Bu durumda etkili dekontaminasyon yöntemleriyle vücuda temas eden ajanlar bir an önce uzaklaştırılmalı ve ikincil bulaş riskleri minimize edilmelidir. Özellikle radyolojik ve nükleer vakalarda, radyasyonun daha fazla yayılmasını önlemek için dekontaminasyon hayati bir rol oynamaktadır. Gelişmiş dekontaminasyon süreçleri, yalnızca bireylerin korunmasını sağlamakla kalmayıp aynı zamanda olay sonrası ortamın daha hızlı ve güvenli bir şekilde normale dönmesine de yardımcı olmaktadır.

KBRN vakalarında yaralanan ve etkilenen kişilere yönelik hızlı ve etkili bir ilk müdahale, acil sağlık hizmetleriyle sağlanabilir. Acil sağlık hizmetleri olayın hemen ardından yaralıların tahliyesi, dekontaminasyon süreçlerine dahil edilmesi ve tıbbi destek sağlanması gibi kritik görevleri içermektedir. KBRN olayları sırasında acil sağlık hizmetleri kadar, sağlık çalışanları da, hem tehlikeli ajanlara maruz kalan bireylerin tedavi aşamasında hem de olay yeri risklerinin kontrolünde kilit rol oynamaktadır. Acil sağlık ekiplerinin dekontaminasyon süreçleri ile entegre çalışması, olayın genel olumsuz etkilerini sınırlamak açısından oldukça önemlidir. Özellikle biyolojik ve kimyasal saldırılarda dekontaminasyon ve ilk yardım hizmetlerinin koordinasyonu, hastalık ve ölüm oranlarının düşürülmesine büyük katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak KBRN olaylarında dekontaminasyon ve acil sağlık hizmetleri, toplum sağlığının korunması ve KBRN olaylarının olumsuz etkilerinin sınırlandırılması açısından hayati önem taşımaktadır. Dekontaminasyon süreçlerinin hızlı ve etkin bir şekilde uygulanması, zararlı ajanların yayılmasını engelleyerek hem bireyleri hem de çevreyi koruyacaktır. Yine acil sağlık hizmetlerinin zamanında ve KBRN bilincine sahip personelin etkin müdahalesi olayın olumsuz etkilerini azaltacak ve hayat kurtarmada yine önemli rol oynayacaktır. Bu iki unsurun entegre çalışması KBRN tehditleri karşısında toplumun daha dayanıklı olmasını sağlayacak ve kriz anlarında etkili bir savunma mekanizması oluşturacaktır.

KBRN Olaylarında Hastanelerin Önemi

Hastaneler, tedavi hizmetlerinin en ön safında yer alan ve sağlık hizmeti sunumunun en kritik kurumlarıdır. Afet ve acil durumlar sırasında, hızlı ve etkili müdahaleleriyle ölümleri azaltarak hayatta kalanları artırma potansiyeline sahip ilk birimler arasında bulunurlar. Sağlık sisteminin temel taşları olarak personel

ve hastalar için güvenli ortam sağlarlar. Hastanelerin, kritik durumlarda yaralıların hayatını kurtarmada oynadığı rol oldukça önemlidir ve hazırlıklı olmaları, kriz anında ve yönetiminde başarının ana unsurudur. Afet ve acil durumlar, hastanelerde olağan çalışma düzenini değiştirerek sağlık hizmetleri sisteminde ciddi talepler ile arz-talep dengesizliği yaratır. Bu tür olağandışı durumları yönetme kapasitesini artırmak ve hastaneleri bu tür durumlara hazırlamak, doğal afetlerin etkilerini azaltmada öncelikli hedeflerden biridir.

Hastanelerin olaylar ve afetler açısından değerlendirilmesi, kriz yönetimindeki zayıf yönlerin belirlenerek giderilmesi yönetim etkinliğinin artırılması için önemlidir. Bu doğrultuda, sağlık merkezlerinin yöneticilerinin hazırlıklı olması ve afet yönetimi bilgisine sahip olması, afetler sırasında doğru kararlar alarak görevlerini etkin bir şekilde yerine getirebilmeleri için gerekli planlamayı yapmalarını sağlar. Yetersiz planlama ve yetersiz organizasyon, hastanelerin hazırlıksız oluşu ve personellerin eğitimlerinin eksik olması, sağlık sistemine ve halka ciddi boyutta zararlar verebilir. Olay anında bölgelerdeki hastaneler, afet ve acil durumlarda halkın tıbbi yardım almak için ilk başvurduğu merkezler olacaktır. Deneyimler, sağlık sektörünün afetlere hazırlıklı olmasının kritik olduğunu, etkilenen bölgelerin dışından yardım beklemenin ise her zaman mümkün olmayacağını ve zararın artmasına sebep olabileceğini göstermektedir. Özellikle Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik ve Nükleer (KBRN) olayları gibi durumlar; hükümetler, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve halk için endişe verici olduğundan, hastanelerin bu tür olaylara karşı hazırlıklı olması çok önemlidir.

Hastanelerin, afet tıbbının bir bileşeni olarak kitle yaralanmalarına yönelik planlaması nasıl önem arz ediyorsa KBRN için daha özel bir hazırlık ve planlama gerekmektedir. Bir otobüs kazası, yangın ya da deprem gibi vakalar kitlesel yaralanmalara yol açabilir. Ancak KBRN olaylarının da çok daha geniş çapta yaralanmalara ve zararlara neden olabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

KBRN Olaylarında Hastane Hazırlığı ve Müdahale Yöntemleri

KBRN olayları, yalnızca bireysel sağlık sorunlarına neden olmakla kalmayan, aynı zamanda toplumsal düzeyde sağlık ve güvenlik sistemlerini zorlayan karmaşık ve çok boyutlu krizlerdir. Bu tür olaylarda hastanelerin etkin bir şekilde hizmet verebilmesi, kapsamlı bir hazırlık süreci gerektirmektedir. Triyaj planlarının KBRN durumlarına uygun hale getirilmesi, hastanelerin kapasitesi, güvenlik önlemlerinin alınması, eğitim, iletişim ve dekontaminasyon planlarının önceden geliştirilmiş olması, yaşanabilecek herhangi KBRN olayında hastanelerin hazırlıklı

olmasını sağlayan önemli unsurlardır. Ayrıca yoğun bakım kapasitesinin geliştirilmesi, stok yönetiminin geliştirilmesi ve biyomedikal tedavinin kullanılması bu süreçte hayati önem taşımaktadır.

KBRN'yi Triyaj Planlarına Dahil Etme: Kitlesele yaralanma olaylarında triyaj, sınırlı tıbbi kaynakların en etkin şekilde kullanılmasını ve bu sayede genel hayatta kalma oranının artırılmasını sağlar. KBRN yaralanmaları, mevcut triyaj yönergelerine entegre edilmeli ve KBRN kaynaklı yaralanmalara özgü, özel müdahale adımları oluşturulmalıdır. Askeri tıpta kullanılan KBRN triyaj rehberleri, sivil alanlarda uygulanabilir niteliktedir ve bu bilgiler sivil hastaneler için adapte edilebilir olması dikkate alınmalıdır.

Kapasite ve Yeteneği Anlamak: Her hastane, kendi kapasitesini tam anlamıyla değerlendiremeyebilir. Hasta tedavi kapasitesi, sadece yatak sayısı ile değil, aynı zamanda ilaç, uzman doktor ve ventilatör gibi özel tıbbi cihazların mevcut olmasıyla da doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, hastaneler kapasitelerini anlamak ve güçlendirmek için tatbikatlar yapmalıdır. Genel tatbikatlar yanında KBRN alanında da tatbikatlar da düzenlenmelidir. Örneğin, 2018 yılında İngiltere'de yaşanan Skripal olayında sinir ajanı etkisine maruz kalan hastaların tedavisi için kullanılan atropin stokları kısa sürede tükenmiş ve bu olay hastane kapasitesi ve planlamanın ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Güvenlik Önlemleri: Dekontaminasyon ve temiz-kirli alan ayrımı gerektiren kitle yaralanmaları, hastane güvenliğinden ek destek gerektirir. Olay sırasında kendi kendine başvuran hastalar nedeniyle hastanelerin kapasitelerini aşmaları muhtemeldir ve böyle durumlarda hastane karantinaya alınabilir. Güvenlik desteğinin sağlanması için dış kaynaklardan, örneğin polis veya askeri destekten yararlanılması gerekebilir.

Personel Koruma ve Eğitim: Acil tıbbi ekiplerde olduğu gibi, hastane personelinin de KBRN durumlarında kişisel koruyucu donanıma (KKD) ve özel eğitime ihtiyaçları vardır. Gereken KKD ve eğitim düzeyi, hastanenin yapısına ve KBRN planlarına göre değişebilir. Bu eğitimler, sağlık çalışanlarının KBRN durumlarına daha etkin müdahale etmelerini sağlar ve onları koruma altına alır.

Hastane İçi İletişim: KBRN olayları, normal olaylarla kıyaslandığında hastane içi iletişim ihtiyacını artırır. Özellikle dekontaminasyon alanı olarak kullanılacak alanlarda normalde iletişim sistemlerinin bulunmaması önemli bir engel olabilir. Olay sırasında yakın iş birliği yapması gereken departmanlar arasında telsizler veya koşucular gibi alternatif iletişim yöntemleri oluşturulmalıdır. Planlama sürecinde hangi birimlerin kimlerle iletişim kurması gerektiği netleştirilmeli ve tatbikatlarla test edilmelidir.

Farklı Yaralanma Türlerine Hazırlıklı Olmak: KBRN olaylarında yalnızca bu ajanlara doğrudan maruz kalan yaralanmalar değil, patlama ve kaçış kaynaklı travmalar da görülebilir. Olay yerinden kaçarken ezilme, stres, kaygı, hatta hipotermi gibi çeşitli durumlar da göz önünde bulundurulmalı ve tedavi planlarına bunlarda dahil edilmelidir.

Stoklama İhtiyacı: Hastaneler, KKD, dekontaminasyon malzemeleri ve KBRN ajanları için gerekli ilaçları (örneğin sinir ajanlarına karşı atropin) yeterli miktarda stoklamalıdır. COVID-19 salgınında Hindistan’da yaşanan oksijen tedarik sıkıntısı, bu tür durumlarda stok yönetiminin önemini gözler önüne sermiştir. KBRN olaylarına hazırlıklı olmak için gereken tüm tüketim malzemelerinin düzenli olarak yenilenmesi ve hazır bulundurulması zorunludur.

Hastane Dekontaminasyon Planları: Dekontaminasyon işlemi, mümkün olan en kısa sürede ve çoğu durumda olay yerinde gerçekleştirilmelidir. Bunun için mümkünse olay yerinde dekontaminasyon için uygun bir alan oluşturulmalıdır. Bu eylem sağlık çalışanlarının koruyucu ekipman kullanmak zorunda kalmadan tıbbi müdahalede bulunabilmelerini sağlar ve ambulans gibi taşıma araçlarının kirlenmesini engeller. Ancak olayın kontrol altına alınamaması durumunda hastanelere kontamine olmuş hastalar gelebileceğinden, her hastanenin dekontaminasyon planına sahip olması önemlidir.

Yoğun Bakım Kapasitesinin Önemi: KBRN olaylarında, kimyasal ve biyolojik ajanların çoğunun solunum sistemini etkilediği düşünülürse, bu anlamda yoğun bakım üniteleri kritik bir öneme sahiptir. Sinir ajanları, tahriş edici maddeler ve biyolojik savaş ajanları gibi birçok KBRN ajanı yoğun solunum desteği gerektirir. COVID-19 pandemisinde de olduğu gibi, yoğun bakım kapasitesinin yeterli olup olmadığı, KBRN olaylarına hazırlıkta dikkate alınması gereken bir durumdur. Birden fazla hastanın aynı anda yoğun bakıma ihtiyaç duyabileceği veya bu ihtiyacın günlere yayılabileceği durumlar için gerekli kaynakların önceden belirlenmesi, sistem kapasitesini anlamak açısından önemlidir.

Biyomedikal Gözetim: Biyomedikal gözetim, biyolojik saldırılarda etkili bir erken uyarı sistemi olarak değerlendirilebilir. Hastalarla ilgili verilerin sistematik olarak toplanması ve raporlanması sayesinde beklenmedik semptomlarda artış veya belirli arama terimlerine olan ilgide ani yükselmeler, biyolojik bir saldırının işareti olarak kabul edilebilir. Bu süreçte, sendromik gözetim sistemleri doktorlar, eczacılar, hemşireler ve veterinerlerden elde edilen bilgileri analiz ederek potansiyel bir biyolojik tehdidi erken aşamada tanımlayabilir. Havadaki patojenlerin gözetimi veya atık su analizleri gibi ek yöntemler de biyolojik ajanların izlenmesi için kullanılabilir.

“Worried Well (Endişeli Sağlıklı)” Fenomeniyle Başa Çıkmak: KBRN olaylarında, “worried well” adı verilen, fiziksel olarak etkilenmemiş ancak olaydan etkilenmiş olabileceğinden şüphelenen kişiler sağlık sistemine aşırı yük bindirebilir. Bu kişilerin kaygı düzeyi yükseldiğinden, KBRN ajanlarının belirtilerine benzer semptomlar gösterebilir ve bu durum, gerçek yaralanmalarla sahte semptomları ayırt etmeyi zorlaştırabilir. “Worried Well” grubunun yönetimi için, net ve doğru bilgilendirme yapılmalı, panik yaratabilecek gereksiz önlemlerden kaçınılmalı ve bu kişilere destek sağlayacak ruh sağlığı uzmanları acil durum planlarına dahil edilmelidir. Triaaj esnasında bu tür durumların da olma olasılığı dikkate alınmalıdır.

Halk Sağlığı Düzeyinde Hazırlık: KBRN olaylarına hazırlıklı olmak, hastaneler için kapsamlı bir kriz yönetimi, doğru eğitim programları, teknik altyapı, stok yönetimi ve halk sağlığı düzeyinde gözetim gerektirir. KBRN olaylarında hastane ve sağlık sistemlerinin etkin bir şekilde çalışabilmesi için triyaj planlarından yoğun bakım kapasitesine, dekontaminasyon stratejilerinden halk sağlığı düzeyindeki gözetim yöntemlerine kadar çok yönlü bir hazırlık yapılmalıdır. Sağlık sistemi içinde iş birliği ve net iletişim sağlanarak, toplum sağlığını koruma ve etkili bir müdahale için gerekli koşullar oluşturulmalıdır.

KBRN Olaylarına Karşı Hastane ve Personel Hazırlığının Önündeki Engeller

KBRN olayları, toplum üzerinde geri dönüşü zor etkiler yaratabilecek büyük tehlikeler barındırır. Bu tür olaylar, modern dünyada hem doğal afetler hem de insan yapımı felaketler sonucu meydana gelebilir. Gelişmekte olan ülkelerde afetlere bağlı ölüm oranlarının yüksek olması, bu gibi olaylara hazırlıklı olmanın önemini daha da artırmaktadır. Özellikle hastaneler, kriz anlarında ölümleri azaltmak, hayat kurtarmak ve toplumsal sağlığı güvence altına almak için en kritik sağlık hizmeti sunan kuruluşlar arasında yer alır. Bu nedenle, hastanelerin KBRN olaylarına karşı hazırlıklı olması, afet kontrolünde ve acil müdahalede başarı sağlanması için temel bir gerekliliktir.

KBRN olaylarına karşı hastane hazırlığını engelleyen faktörler çeşitli *organizasyonel* ve *yapısal sorunlar* olarak iki ana başlık altında toplanabilir.

Organizasyonel engellerin başında, birçok hastanede sistematik bir kriz yönetim planının bulunmaması gelir. Etkili bir kriz yönetim sistemi olmadan acil durumlarda hastaneler hızlı, güvenilir ve organize bir müdahalede bulunmakta zorlanabilirler. Eğitim ve denetim süreçlerinin yetersiz olması da hazırlık seviyesini düşüren önemli bir faktördür. Hastanelerde nitelikli ve eğitimli personel eksikliği,

mevcut çalışanların iş yükünün artmasına ve stres seviyelerinin yükselmesine neden olur. Özellikle çalışanların yüksek stres seviyeleri, etkin bir kriz yönetimini daha da zorlaştırır. Ayrıca, personel devir hızı ve yasal boşluklar, sağlık sistemleri içinde sürdürülebilir bir hazırlık planının uygulanmasını güçleştiren diğer engeller arasında yer almaktadır.

Yapısal eksiklikler, hastanelerin KBRN olaylarına karşı hazırlıksız kalmasında büyük rol oynar. KBRN olayları kendi içerisinde ve bir bütün olarak ele alındığında oldukça karmaşık durumlar ortaya çıkabilir. Fiziksel altyapının yetersizliği, özellikle negatif basınç odaları, dekontaminasyon alanları ve diğer özel tesislerin eksikliği, hem hasta hem de personelin güvenliğini tehdit eder. Teknik kaynakların sınırlı olması, ilaç, panzehir ve aşı gibi temel gereksinimlerin yetersizliği, KBRN olaylarına karşı acil müdahaleyi zorlaştırır. Bu eksikliklere ek olarak, departmanlar arası ve kurumlar arası iş birliği yetersizliği, olaylara hızlı ve organize bir yanıt vermeyi engeller. Finansal destek ve önceliklendirme eksikliği de hazırlık sürecini olumsuz etkileyen diğer faktörlerdendir. KBRN hazırlığı gibi yüksek maliyetli yatırımlar, hastane bütçelerinde çoğunlukla yeterince desteklenmemektedir bu durum uzun soluklu bir risk oluşturabilir.

Sağlık profesyonellerinin KBRN olaylarına müdahalesini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde ise bu faktörlerin çeşitli sorunlara yol açabileceği değerlendirilmektedir. Örneğin radyolojik olaylar, doğa ve teknoloji kaynaklı diğer acil durumlara kıyasla oldukça nadirdir. Bu nadiren gerçekleşen olaylar sağlık profesyonellerinin bu tür olaylara yönelik deneyim ve hazırlık eksikliğine yol açar. Radyolojik olaylara karşı yeterli bilgiye, ekipmana ve deneyime sahip olunmaması, müdahale sürecini etkileyen kritik bir faktördür. Özellikle radyasyona maruz kalmış hastalara müdahale ederken gereken özel ekipmanların ve kişisel koruyucu donanımların eksikliği, hastaların tedavi süreçlerini zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda radyolojik olaylar için özel eğitim almamış personelin sayısının fazla olması, tedavi süreçlerinde gecikmelere yol açabilecektir. Radyolojik olaylara müdahale, özel bilgi ve beceriler gerektirmektedir. Ancak birçok sağlık çalışanı radyolojik tehlikeler konusunda yeterli eğitime sahip değildir. Özellikle tıp ve sağlık müfredatında bu konulara yer verilmemesi, müdahale sırasında yaşanabilecek eksikliklere neden olmaktadır. Eğitim eksikliğinin sonucu olarak, sağlık çalışanları olay esnasında kişisel güvenliklerini riske atma korkusu yaşamakta ve bu durum, tedavi sürecinde aksamalara yol açmaktadır. Radyasyonun gözle görülememesi ve erken belirti göstermemesi ise yine sağlık profesyonellerinde kaygı, korku, stres ve panik gibi duygusal tepkilere neden olabilmektedir. Radyolojik olaylarda iletişim, doğru bilgi akışı sağlanması açısından hayati önem taşır. Ancak sağlık çalışanlarının koruyucu giysiler giymek zorunda olmaları ve

olay yerindeki iletişim ağlarındaki yetersizlikler, hızlı ve etkili iletişimi zorlaştırmaktadır. Halkın bilgilendirilmesi sürecinde yaşanan dil ve anlaşılabilirlik sorunları, müdahale etkinliğini azaltan bir diğer faktördür.

Sağlık profesyonellerinin radyolojik olaylara yönelik bilgi, beceri ve deneyimlerini artırmak, bu tür olaylarda daha etkin ve organize müdahaleyi mümkün kılacaktır. Bu doğrultuda, eğitim programlarının genişletilmesi, güçlü bir organizasyonel yapı kurulması ve duygusal destek mekanizmalarının sağlanması, sağlık profesyonellerinin performansını olumlu yönde etkileyecek ve toplumsal sağlık güvenliğini artıracaktır.

KBRN Olaylarına Karşı Hastane Hazırlığını Artırmaya Yönelik Stratejiler

KBRN olaylarına karşı hastane hazırlığını artırmak amacıyla önerilen stratejiler, kriz yönetimi süreçlerinin güçlendirilmesi, personelin eğitimi ve fiziksel alt yapının geliştirilmesini kapsamaktadır. İlk olarak, hastanelerde güçlü bir kriz yönetimi ve sürekli izleme sistemi kurulması, hazırlık düzeyini artırmak için kritik öneme sahiptir. Risk faktörlerinin türü ve kapsamının belirlenmesi, hastanelerin hangi tür tehlikelere karşı nasıl hazırlık yapması gerektiğini daha net bir şekilde ortaya koyabilir. Protokol ve yol haritalarının geliştirilmesi, KBRN olaylarına yönelik müdahale süreçlerinin standartlaştırılmasına katkı sağlar ve müdahale hızını artırır.

Eğitim programlarının düzenlenmesi, KBRN hazırlığında diğer önemli bir adımdır. Eğitim programları ile personelin bilgi seviyesinin artırılması ve psikolojik hazırlıklarının desteklenmesi, kriz anında daha etkin ve dayanıklı bir müdahaleyi mümkün kılabilir. Bu bağlamda, çalışanların olumlu tutumlarının desteklenmesi, motivasyonlarının artırılması, kriz durumlarında hızlı yanıt vermelerini sağlamak açısından faydalı olacaktır.

Yapısal stratejiler kapsamında, KBRN olaylarına özel triyaj sistemlerinin geliştirilmesi, izolasyon ve karantina alanlarının sağlanması, negatif basınç odaları gibi özel teknik donanımlara sahip alanların oluşturulması büyük önem taşır. KBRN olaylarında kullanılacak ilaç, panzehir ve aşılardan düzenli olarak stoklanması ve kolay erişilebilir hale getirilmesi, olası durumlarda hızlı müdahale için gereklidir. Olayın başlangıcında acil müdahale sürelerini kısaltmak adına, sensörler ve uyarı sistemlerinin kurulması ve kesintisiz iletişim sağlamak için güçlü bir iletişim altyapısının oluşturulması da önemlidir.

Gerekli kaynaklara erişim, kapsamlı eğitim programları, kalifiye personel ve teknik altyapı ile desteklenen bir hazırlık süreci, KBRN olaylarında toplum sağlığını koruma ve hızlı müdahale sağlama açısından temel unsurlardır. Ayrıca, hastanelerin KBRN koordinatörü atamaları ve afet yönetim birimleri kurmaları, KBRN olaylarına yönelik hazırlık seviyesini güçlendirecek ve iş birliği içerisinde daha etkili bir müdahaleyi mümkün kılacaktır. Sağlık yöneticileri, bu olayların doğurabileceği komplikasyonları azaltmak için stratejiler geliştirmeli ve yerel acil müdahale birimleri ile düzenli iş birliği içinde olmalıdır.

DEKONTAMİNASYON

Dekontaminasyon (kısaca "dekon"), KBRN ve tehlikeli maddelerle ilgili olaylarda, personel, binalar, ekipman ve hatta halk üzerindeki zararlı maddelerin etkilerini azaltmak için kritik bir prosedürdür. Dekontaminasyon, zararlı maddelerin neden olduğu kontaminasyonu giderme ve/veya etkisiz hale getirme işlemidir. Bahsedilen potansiyel tehditlerin birçoğu, personel, binalar ve ekipman üzerinde kontaminasyona yol açacaktır. Bir yüzeye yerleşen tehdit maddelerine “**kontaminantlar**” denir ve üzerinde veya içinde kontaminantlar bulunan her şey “kontamine” hale gelir. Dekontaminasyonu, kontaminasyonu gidermek ya da yok etmek için kullanılan herhangi bir işlem olarak tanımlayabiliriz.

Dekontaminasyon Gerekliliği

Dekontaminasyon, KBRN tehditlerine maruz kalmış bireylerin, ekipmanların ve alanların güvenliğini sağlamak için kritik bir süreçtir. Kontaminasyonun yayılmasını önlemek, maruz kalanların sağlık risklerini en aza indirmek ve operasyonların güvenli bir şekilde devamını sağlamak için etkili bir dekontaminasyon zorunludur. Bu süreç, hızlı müdahale, uygun ekipman kullanımı ve doğru tekniklerin uygulanmasını gerektirir. Dekontaminasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi, sadece doğrudan temas risklerini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda çevreye olası uzun vadeli etkilerin de önüne geçer.

Sağlık ve Güvenlik İçin Dekontaminasyon: KBRN maddeleri insan sağlığına ciddi zararlar verebilir ve uzun süre ciltte veya giysilerde kalırsa olumsuz etkiler yaratabilir. Bu durum, maruz kalan kişilerin derhal dekontaminasyon işlemlerine tabi tutulmasını zorunlu kılar.

Tehlikeli Maddelerin Yayılımını Engelleme: Dekontaminasyon işlemi, kontaminantların olay yerinden yayılmasını engeller. Olay yerinde yapılan bir dekontaminasyon, kontaminantların ambulanslara, hastanelere ve insanların evlerine ulaşmasını önleyerek olay bölgesindeki tehlikelerin kontrol altına alınmasını sağlar.

Personel ve Ekipmanın Yeniden Kullanılabilirliği: Müdahale ekipleri ve kullanılan ekipman kontamine olmuşsa, bu kişiler ve araçlar tekrar kullanılmadan önce dekontaminasyon işleminden geçmelidir. Bu sayede, sınırlı sayıdaki özel ekipmanın olayda farklı görevlere atanabilmesi sağlanır.

Psikolojik Güvence Sağlama: Dekontaminasyon, bir KBRN olayında halkta oluşan endişeyi azaltmada da etkilidir. "Endişeli Sağlıklı (Worried Well)" denilen, fiziksel olarak etkilenmemiş ancak olaydan zarar gördüğünü düşünen kişilerin psikolojik olarak rahatlamasına katkıda bulunur.

Adli ve Soruşturma Süreçlerine Yardımcı Olma: Dekontaminasyon koridorları, olay yerinden çıkan mağdurların cilt ve giysilerinde olabilecek önemli kanıtların korunmasına yardımcı olur. Olay hakkında bilgi sağlayabilecek tanıkların dekontaminasyon öncesi sorgulanması da olayın soruşturmasına katkıda bulunur.

Kaynak Tasarrufu Sağlama: Kontamine bireylerin hareket ettiği bölgelerde “Sıcak Bölge (Hot Zone)” giderek büyüyeceğinden, dekontaminasyon bu alanları sınırlayarak kaynak kullanımını optimize eder.

Mağdurların Çeşitliliği ve Kapsamı: Genel halkın büyük sayıda etkilendiği olaylar, yaşlılar ve engelliler gibi özel ihtiyaçları olan çok çeşitli insanları içerecektir. Askeri bir dekontaminasyon operasyonunda genellikle kimyasal koruyucu giysiler giymiş, talimatları takip etmeye alışkın sağlıklı askerlerle ilgilenilir. Endüstriyel bir ortamda meydana gelen bir HAZMAT olayında, yalnızca tipik bir iş gücünden gelen “normal” yetişkin mağdurlar olabilir ancak 20.000 kişilik bir topluluk olduğunda, “normal” mağdur profili planlama için yetersiz kalacaktır.

Vaka Deneyim Eksikliği: Dekontaminasyon alanında çalışmak için büyük vaka planlaması yapanların çok fazla tarihsel vaka deneyimleri yoktur. Mükemmel teoriler mevcut olup birçok ürün geliştirilmiş olsa da gerçekte hiç kimse büyük bir olayda dekontaminasyon planlarını uygulamaya koymak zorunda kalmamıştır. Hiç kimse 75.000 kişilik bir stadyumu dekontamine etmek zorunda kalmamıştır, bu yüzden bunun nasıl olması konusunda deneyime ve bilgiye sahip olmamız gerekmektedir.

DEKONTAMINASYON KATEGORİLERİ

Yetkililer, dekontaminasyonu kategorilere ayırma konusunda farklı görüşlere sahiptir. Dekontaminasyonu kategorilere ayırmanın en kullanışlı yolu önceki tecrübelerden faydalanmaktır. Bu hususlar dikkate alındığında;

1-Acil Dekontaminasyon: Müdahale ekipleri olay yerine gelir ve acil bir önlem olarak karşılaştıkları mağdurları ve ekip üyelerini hızlı bir yıkama işlemiyle

dekontamine ederler. Acil dekontaminasyon işlemi olayın çok erken safhalarında veya giriş ekibinin acil tahliyesi durumunda yapılabilir. Genellikle sivil ortamlarda acil dekontaminasyon, yangın söndürme ekipleri tarafından su ile yapılır.

2-Kitle Dekontaminasyonu: Müdahale ekipleri, kazadan veya olaydan etkilenen mağdurları dekontamine eder. Bu da kontaminasyonun yayılmasını sınırlamak ve kontaminantların oluşturduğu sağlık tehditlerini en aza indirmek için hayati bir ilk yardım prosedürü olarak yapılır. Kitle dekontaminasyonunun üç alt kategorisi özellikle önemlidir bunlar:

- a. **Yürüeyebilen Mağdurlar (Ambulatory Decon):** Mağdurların kendi başlarına yürüyebildiği ve basit talimatları takip edebildiği durumlarıdır. Burada mağdurlar yaralanmış olabilir ya da olmayabilir.
- b. **Yürüyemeyen Mağdurlar (Non-Ambulatory):** Sedyede üzerinde olanlar veya bilinci kapalı olanlar gibi, yardıma ihtiyaç duyan mağdurlar için yapılan dekontaminasyon. Bazı kaynaklarda “sedye dekontaminasyonu” veya “hasta dekontaminasyonu” olarak adlandırılır.
- c. **Özel Gerekksinimliler:** Bu kişiler; yaşlılar, fiziksel engelliler, zihinsel engelliler, yerel dili anlamayan kişiler veya çocuklar gibi ek desteğe ihtiyaç duyan mağdurlardır. Unutmayın ki bazı maddeler insanların yetilerini etkileyebilir, bu nedenle birçok durumda birçok mağdurun “özel ihtiyaçları” oluşabilir. Örneğin; küçük miktarlarda sinir gazına maruz kalan insanlar tuhaf veya kafası karışmış bir şekilde davranabilecektir.

3-Müdahale Ekiplerinin Dekontaminasyonu: Müdahale ekipleri, ekip arkadaşlarını sıcak bölgeden çıkarmak ve kişisel koruyucu donanımlarının dış yüzeylerinden tüm kontaminasyonu sistematik olarak temizlemek için resmi bir dekontaminasyon şeridi oluşturur. Müdahale ekiplerinin dekontaminasyonu, daha ayrıntılı bir dikkatle yapılabilmektedir çünkü KKD, daha sonraki girişlerde yeniden kullanılabilir.

4-Ekipman ve Teknik Dekontaminasyon: Müdahale ekipleri, görev açısından kritik ekipmanın yeniden kullanılabilmesi için ayrıntılı temizlik yapar. Bu tür dekontaminasyon, zaman ve emek açısından oldukça kaynak yoğun olsa da birçok durumda gereklidir. Diğer olaylar için gerekebilecek çeşitli müdahale ekipmanlarının yeniden hizmete alınabilmesi için dekontaminasyon yapılması gerekecektir. Ayrıca olay yerinde yapılan incelemeler sırasında, delil bütünlüğünü korumak ve çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla detaylı dekontaminasyonun tekrarlanması gerekebilir.

5-Hassas Ekipman Dekontaminasyonu: Elektronik cihazlar gibi bazı ekipmanlar, standart dekontaminasyon maddelerinin sert yapısına karşı hassastır. Örneğin, bilgisayar ve radyo gibi ekipmanların sıcak sabunlu su ya da çamaşır suyu çözeltilerine dayanması mümkün değildir. Bu nedenle, görev açısından kritik hassas ekipmanın dekontaminasyonu için özel dikkat gerekir. Bu tür dekontaminasyon için özel ürünler üretilmiştir.

6-Hastane Dekontaminasyonu: Bazı kişiler olay yerinden kendiliğinden tahliye olacak ve kendi başlarına tedavi arayabilecektir. Hastane dekontaminasyonu, olay yerinden uzakta bir tıbbi tedavi tesisinde gerçekleşen her türlü dekontaminasyon sürecidir. Bir anlamda, hastane dekontaminasyonu aslında hastane girişinde yapılan kitlesel dekontaminasyon gibidir. Normal şartlarda tüm dekontaminasyon olay yerinde yapılır ancak bunun pek olası olmadığını biliyoruz. Korkuya kapılmış kişiler hastaneye gelebilir ancak uzun bekleme süresi olan maddelerle ağır şekilde kontamine olmuş bireylerin gelme olasılığı da yüksektir.

7-VIP Dekontaminasyonu: Güvenlik gereksinimleri nedeniyle önemli kişiler için ayrı ve özel bir dekontaminasyon gerekebilir. Bir terör olayından sonra koruma ekipleri gergin bir durumda olacaklardır ve halktan uzakta özel bir muameleyle ihtiyaç duyabileceklerdir.

DEKONTAMİNASYON YÖNTEMLERİ

Dekontaminasyonda birçok farklı yaklaşım mevcuttur. Bu farklı yaklaşımların görece avantajları, hedef, kaynaklar ve mevcut zamana bağlı olarak değişir. Başka yöntemler de vardır ancak büyük olaylar için uygun görülen temel kategoriler aşağıdaki gibidir. Bazı durumlarda kategoriler arasında örtüşme olabileceğini unutmamamız gerekir. Örneğin, bazı kimyasallar suda parçalanır (hidroliz süreci), bu nedenle su ile yıkama teknik olarak nötralizasyon olarak sayılabilir. Dekontaminasyon yönteminin seçimi, tehdit maddesi, lojistik koşullar, zaman ve maddur sayısı gibi birçok faktöre bağlı olacaktır.

1- Doğal Yıpranma/Yaşlandırma

Doğal süreçler ve zamanın geçmesi bazı kontaminantları etkiler. Radyoaktif izotopların yarı ömürleri vardır ve bazıları taktiksel açıdan önemli olacak kadar kısadır. Bazı kimyasallar parçalanır, buharlaşır veya difüze olarak artık tehlike oluşturmayacak bir noktaya ulaşır. Birçok biyolojik ajan doğal güneş ışığındaki ultraviyole ışığa duyarlıdır ve uygun koşullar altında nispeten hızlı bir şekilde etkisiz hale gelir. Çoğu durumda doğal yıpranma ve yaşlandırma birincil dekontaminasyon yöntemleri olmasa da büyük bir olayda potansiyel kontaminasyonun

kapsamı çok geniş olabileceğinden, her şeyin hemen dekontamine edilmesi mümkün olmayabilir ve bazı şeylerin zamana bırakılması gerekebilir.

2- Arındırma

En yaygın dekontaminasyon tekniği arındırma yöntemidir. Sabunlu veya sabunsuz olarak su ile, cilt, giysi ve ekipmanlardan kontaminasyonun giderilmesi için yaygın olarak kullanılır. Dünyadaki sivil acil durum hizmetlerinde çoğu dekontaminasyon prosedürü esas olarak su ile yıkama tekniklerine dayanır. Arındırma işlemi yaparken kullanılan su kontaminasyona neden olan bazı ajanları seyreltebilecek ya da hareket ettirebilecektir, her dekontaminasyon sürecinin sağlık ve güvenlik açısından tehlikeleri mutlaka etkisiz hale getiremeyeceğini unutmamak gerekir. Toksik bir kimyasal çıkarmak için kullanılan su, toksik bir kimyasal çözeltisine dönüşebilir. Sabun ve su ile yapılan dekontaminasyon, acil sağlık ve güvenlik sorununu uzun vadeli bir çevresel soruna dönüştürerek hayat kurtarabilir. Bununla birlikte, suyla yapılan dekontaminasyon, büyük kontaminasyon sorunlarına en düşük maliyetli ve lojistik açıdan sürdürülebilir bir yaklaşımdır. Bazı durumlarda su, neredeyse tehdit maddesi kadar sorun yaratabilir çünkü bazı kimyasallar suya tepki verirken, diğer kimyasalların ayrışma maddeleri kimyasalın kendisi kadar sorun yaratabilir. Giysinin dış katmanının çıkarılması, personelin dekontaminasyonu için genellikle en kullanışlı ve etkili adımdır. Arındırma, genellikle radyolojik dekontaminasyon için uygulanabilir bir teknik olarak kabul edilmektedir.

3- Kuru Dekontaminasyon

Her kontaminant sıvı değildir. Radyolojik durumlarda, kontaminasyon kuru toz ve kalıntı şeklinde olabilir. Bu tür durumlarda, kontaminasyon vakum ve fırçalar gibi kuru tekniklerle giderilebilir. Bu tekniğin etkili olabilmesi için vakumlarda yüksek düzeyde filtreleme (örneğin HEPA filtresi) kullanılması gereklidir.

4- Emici - Adsorpsiyon

Bazı dekontaminasyon teknikleri, kontaminantları gidermeye yardımcı olmak için bir emici (kontaminantı emen bir malzeme) veya adsorban (kontaminanta yapışarak çıkarılmasını kolaylaştıran bir madde) eklemeyi hedefler. Klasik bir örnek; sıvıları kolayca emen kil ile benzer bir mineral olan Füller toprağıdır. Bazı emiciler ya da adsorbanlar, malzemenin kimyasal özellikleri nedeniyle bir miktar nötralizasyon etkisine de sahip olabilmektedir.

5- Nötralizasyon - Dezenfeksiyon

Kontaminanta fiziksel veya kimyasal yollarla da müdahale edilebilir. Örneğin; asitler ve bazlar birçok kimyasal veya biyolojik maddeyle reaksiyona girerek tehlikeli maddeyi daha az zararlı hale getiren kimyasal özelliklere sahiptir. Örneğin, ev tipi çamaşır suyunda bulunan klor iyonları mikroorganizmaları öldürmek için etki gösterir. Asitler veya bazlar kimyasallara veya biyolojik maddelere karşı etki gösterebilir. Nötralizasyon yoluyla dekontaminasyon, genellikle kontamine yüzeye bir tür dekontaminasyon çözeltisi uygulanarak gerçekleştirilir. Çok az nötralizasyon tekniği anında etki eder; çoğu belirli bir temas süresi gerektirir. Klor çözeltileri bir zamanlar birçok kimyasal durum için ana dekontaminasyon çözeltisi olarak kabul edilirken, günümüzde birçok amaç için oldukça eski olarak değerlendirilmektedir. Klor çözeltileri cilt için tehlikeli olabilir ve bu nedenle personel dekontaminasyonu için uygun olmayabilir ancak seyreltilmiş çamaşır suyu çözeltileri birçok biyolojik durumda değerli bir rol oynar.

Dekontaminasyonda Dikkat Gerektiren Noktalar

Etkinlik ve güvenliği sağlamak için dekontaminasyonda dikkat gerektiren noktalar kritik öneme sahiptir. Kontaminasyonun türü doğru şekilde tespit edilerek uygun dekontaminasyon yöntemi belirlenmelidir. Kişisel Koruyucu Donanımların (KKD) eksiksiz kullanılması ve güvenlik protokollerine sıkı şekilde uyulması hayati önem taşımaktadır. Dekontaminasyon alanı dikkatle seçilmeli, temiz ve kirli bölgeler net bir şekilde ayrılmalıdır. Ayrıca ekipman ve personelin kontaminasyonunu önlemek için hareketler koordine edilmeli, tahliye ve lojistik ihtiyaçlar planlanmalıdır.

Her Durum Dekontaminasyon Gerektirmez

Maruziyet ile kontaminasyon arasındaki farkı hatırlayalım. Dekontaminasyon, kontaminasyon için bir çözüm sunar ancak maruziyeti düzeltmek için iş yaramaz. Her KBRN durumunun çözümünün bir parçası olarak dekontaminasyonun gerekli olmadığını hatırlamak çok önemlidir. Bazı tehlikeler, personel veya ekipmanın kontaminasyonuna yol açmaz. Örneğin, hidrojen siyanür büyük ölçüde solunum yoluyla alınan bir problemdir. Sıvı halinde son derece uçucudur, bu yüzden sıvı formda karşılaşılsa bile (olası değildir), dekontamine edilmeden önce buharlaşacaktır. Dekontaminasyon bir müdahale operasyonunun en zor lojistik kısmı olabilir ancak her senaryoda gerekli olmayacağını unutmamak gerekir.

Sahada Dekontaminasyon

Askeri dekontaminasyonda en eski operasyonel prensiplerden biri, operasyon bölgesinde mümkün olduğunca ileriye dönük olarak dekontaminasyon yapmaktır. Bu ilke büyük vaka ortamında da geçerlidir. Sivil müdahale bağlamına uyarırsak, olay yerine mümkün olduğunca yakın dekontaminasyon sağlanması anlamına gelir. Dekontaminasyonun bir amacı kontaminasyon yayılımını azaltmaktır. Temiz ambulanslarla teniz hastaları taşımak çok daha iyidir. Kirli hastaların (kontamine olmuş) temiz ambulanslara alınması, kritik hasta nakil araçlarının hizmet dışı kalmasına yol açabilir ve çoğu acil durum planı çok sayıda ambulans kaybını karşılayamaz. Çoğu yerel otorite bunu anlar ve hastanelerde dekontaminasyonu birincil plan olarak görmez ancak bu nokta önemlidir.

Lojistik

Dekontaminasyon, büyük bir olayın KBRN planının en fazla lojistik gerektiren bölümlerinden biri olabilir. Kitle dekontaminasyonu, ekipman, iş gücü, su, dekontaminasyon çözümleri (kullanılıyorsa) ve ilgili kaynaklar açısından önemli bir operasyonel gücü gerektirecektir. Dekontaminasyonda yoğun uzun soluklu çalışmalar olabilir, ekiplerin koruyucu ekipman giymesi ve vardiyalar halinde çalışmaları gerekebilir.

Dekontaminasyon Tehlikeli Olabilir

Dekontaminasyon birçok durumda gerekli olsa da, bazı durumlarda insanlara zarar verebilir. Hava şartları nispeten ılıman olsa bile, insanların kıyafetlerini çıkarıp üzerlerine su döktüğünüzde, özellikle yaşlılar gibi maruziyet açısından daha yüksek risk altında olan grup için hipotermi tehlikesi ortaya çıkabilir. Soğuk bir hava durumunda, buhar basıncı ve uçuculuk bizim lehimize çalışır. Soğuk bir günde, hafif kontamine olmuş kişiler için en iyi yaklaşım, kıyafetlerini hızlıca çıkarıp plastik torbalara koymak ve temiz giysilerle yeniden giydirmek olabilir. Birçok durumda, giysinin dış katmanlarının çıkarılması, dekontaminasyon sürecinin %90'ını sağlar.

Dekontaminasyon Çözümleri ve Su Arasındaki Fark

1990'ların başında personel dekontaminasyonu, büyük ölçüde çamaşır suyu ile saf su veya bazı Avrupa ordularında Fuller Toprağı arasında bir tartışmaydı. O zamandan beri dekontaminasyon konusu daha karmaşık hale gelmiştir. Dekontaminasyon için birçok yöntem ve çeşitli ürünler geliştirilmiştir. Piyasada mevcut birçok ürünün yararlı ve etkili olduğu, çeşitli bilimsel çalışmalarla desteklendiği bilinse de kitle dekontaminasyon durumlarında maliyetin bu ürünlerin kullanımını zorlaştıracak bir gerçektir. Çeşitli dekontaminasyon ürünleri maliyet gerek-

tirir, oysa ılık sabunlu su nispeten ucuzdur. Dekontaminasyon çözümlerinin etkinliğine inanıp inanmamak bir yana, binlerce kişiyi dekontamine etmek için yeterli ürünü stoklamanın pahalı bir girişim olduğu kesindir. Ayrıca mevcut ürünlerin çok azının gerçekten çok yönlü olduğunu, yani her tehlikeye karşı koyabildiğini hatırlamak önemlidir. Tehdit türüne bağlı olarak, üç konteyner dolusu özel ürüne sahip olsanız bile, ılık sabunlu su en iyi çözüm olabilir. Kitle dekontaminasyonu için sabun ve suyun ucuz ve pratik çözüm olacağı nettir. Mevcut çeşitli özel dekontaminasyon maddeleri, üreticinin talimatlarına uygun kullanıldığında yararlı ve etkilidir. Bunların belirli bir rolü vardır ancak yalnızca büyük bir olay için bu maddelerden büyük stoklar yapmak çok pahalıdır ve bunları hızlı bir şekilde doğru yere dağıtmak zor olabilir. Özel ürünleri müdahale ekiplerinin ve ekipmanların dekontaminasyonu için ayırmayı düşünmek daha akılcı olabilir.

Sorunun Büyüklüğü Nedir? Kaç Kişiyi Dekontamine Etmemiz Gerekecek?

Planlama sürecinin en zor kısmı, sorunun kapsamını hesaplamak olacaktır. Birçok kişinin ilk tepkisi, bir mekândaki insan sayısına göre plan yapmaktır. Bu yaklaşım sorunun büyüklüğünü astronomik boyutlara çıkarabilir. Peki, bu durumu nasıl gerçekçi bir şekilde değerlendiririz? Eğer 50.000 kişilik bir stadyumun ortasında bir kimyasal cihaz patlarsa, bu 50.000 kişinin dekontaminasyon gerektireceği anlamına mı gelir? Bu, üç veya dört ordu tümenine eşdeğerdir. Şu anda bu soruların kolay bir yanıtı yoktur ancak yine yanıtın 50.000'den az olduğu açıktır. Kaynaklar olaylarda kontamine olmayanlara oranla kontamine olan mağdurların beşte bir oranında olmasını beklememizi önermektedir ancak bu rakama nasıl ulaşıtları belirsizdir. Şimdilik, her mekân için bir planlama eşiği belirleyip daha fazla insan geldiğinde soğukkanlılığımızı koruyarak çözmeye çalışmalıyız.

Triyaj (Önceliklendirme)

Dekontaminasyon zaman alır ve bazı insanlar diğerlerinden daha çok etkilenmiş olabilir. Birçok kaynak, bir triyaj şeması kullanmayı önerir. Örneğin, Amerikan Ordusu, Ocak 2000'de yönergeler sunarak yürüeyebilen mağdurların dekontaminasyonunun şu sıraya göre yapılmasını önermiştir:

- Yürüeyebilen mağdurlar arasında en yüksek dekontaminasyon önceliği,
- Dekontaminasyon sonlandırma bölgesine en yakın olan, aerosol veya sis halindeki ajanlara maruz kaldığını bildirenlere,

- Giysilerinde veya ciltlerinde sıvı birikintisi olduğuna dair bazı kanıtlar bulunan ya da ciddi tıbbi semptomları (örneğin, nefes darlığı, göğüs sıkışması vb.) olanlara,
- Dekontaminasyon sonlandırma bölgesine yakın olmayan, giysilerinde veya ciltlerinde sıvı birikintisi kanıtı olmayabilecek ancak klinik olarak semptomatik olan yürüeyebilen mağdurlara verilir.
- Geleneksel yaralanmaları, özellikle açık yaraları olan mağdurlar bir sonraki sırada değerlendirilmelidir.
- En düşük dekontaminasyon önceliği, dekontaminasyon sonlandırma bölgesinden uzakta olan ve asemptomatik olan yürüeyebilen mağdurlara verilir.

Alan Seçimi

Alan seçimi önemlidir ancak soyut bir şekilde öneride bulunmak çok zordur. Alan inceleme süreci, ana mekanlarda dekontaminasyon için birincil ve yedek alanları belirlemelidir.

Alan seçerken en önemli faktörler şunlardır:

- **Rüzgar Yönü:** İdeal olarak, dekontaminasyon alanı sorunlu bölgenin yukarısında olmalıdır. Rüzgar değişebileceği için, bu faktör müdahale ekipleri arasında bir dereceye kadar esneklik gerektirir.
- **Kitlesel Tahliye Rotalarına Yakınlık:** Dekontaminasyon alanına tahliye edilenleri yönlendirmek kolay mı yoksa zor mu olacak? Örneğin dekontaminasyon alanı binanın bir tarafında, acil çıkışlar ise diğer tarafındaysa, bu ilginç bir operasyon olabilecektir. Kötü uygulandığında, böyle bir operasyon sahne kontrolünü kaybetme riski taşır çünkü mağdurlar her yöne dağılabilir, bu da kontamine alanın büyüklüğünü artırabilecektir.
- **Zemin:** Zemin çakıl mı? Toprak mı? Asfalt mı? Çim mi? Beton mu? Kirleticiler zemine sızıp daha sonra geri salınabilir mi?
- **Su Kaynağı ve Drenaj:** Çoğu kitle dekontaminasyon planı büyük miktarda su içerecektir. Gereksinimleri karşılayacak bir su kaynağına sahip olmamız ve suyu kullandıktan sonra nereye gideceğini bilmemiz gerekir. Kirli su bir yere gidecek. Bu suyun erişilebilir olması ve kirli suyun nereye akacağını bilmek kritik önemdedir. Drenaj aynı zamanda kendi içinde bir kontaminasyon potansiyeli yaratabilir. Dekontaminasyon çabalarından arta kalan kirli su çevreye zarar verebilir.

Kitle Dekontaminasyonu ve Dekontaminasyon Prosedürleri

Dekontaminasyon alanının nerede kurulacağı konusunda iyi bir fikre sahip olmak çok faydalı olsa da esneklik sahibi olmak önemlidir. Bir yedek planımız olmalı. Olay günü, alan incelemesinin yapıldığı günden çok farklı bir durum olabilir. Bazı planlama toplantılarında, bir yöneticinin rüzgar yönündeki değişiklikleri veya drenajı dikkate almadan "Dekontaminasyon X alanında yapılacak" şeklinde karar verilmemesi gerekmektedir.

Kitle dekontaminasyonu, insanların sırada beklemelerini gerektirebilir. İnsanlar korku ve kaygı içinde olacaklardır. Kalabalık dinamikleri, acil müdahalenin önemli bir faktörü haline gelecektir. Bu nedenle planlamanın bir parçası olarak kitle dekontaminasyonunda güvenlik ve kamu düzeni oldukça önemlidir. Dekontaminasyon alanında düzeni sağlamak için polis ve güvenlik personelinin kullanılması gerekebilecektir. Mağdurların dehşet içinde dekontaminasyon sırasını aşarak kaos çıkartacağı düşünülmese de, herkesin düzenli bir sıraya girip sırasını bekleyeceği düşüncesine de kapılmamak gerekir.

Kamuya iyi, net ve anlaşılır yönergeler sağlamak kolay olmayacaktır. Planlama çalışmaları, dekontaminasyon müdahale ekiplerinin kalabalıkla etkili bir şekilde nasıl iletişim kurabileceğini dikkate almalıdır. Megafonlar ve sesli anons sistemleri gerekebilecektir. Dekontaminasyon prosedürleri, tüm yararlı delillerin yok edildiği bir duruma dönüşmemelidir. Dekontaminasyon işlemlerini en sık gerçekleştiren ilk müdahale birimlerinden olan itfaiye ekipleri olayları adli soruşturma bakımından ele almazlar. Adli soruşturmalar için önem arz eden öğelerin korunmasını sağlamak için gerektiğinde kolluk kuvvetlerine destek olunmalıdır.

Dekontaminasyon hattında bir terörist olabilir. Terör eylemi gerçekleştiren kişilerin, kendi eylemlerinin mağduru olabileceklerini unutmamalıyız. Eylemi gerçekleştiren terörist, KBRN maddelerini kullandıktan sonra kaçamamış veya kaçmak istememiş olabilir. Kullanılan cihaz planlandığı gibi çalışmamış olabilir. Kullanılan maddeler hemen etkisini göstermemiş olabilir. Bu durumda bir failin de mağdur gibi dekontaminasyon için başvurması olasıdır.

Dekontaminasyon prosedürleri kaydedilmeli midir? Bu uygulamanın lehte ve aleyhte güçlü nedenleri vardır. Olayın hemen ardından alınan video kanıtları özellikle faillerin bulunabileceği düşünülüyorsa, olayın soruşturmasında faydalı olabilecektir. Günümüzde birçok kişinin muhtemelen akıllı telefonlarıyla dekontaminasyon sürecini kaydedeceğini göz önünde bulundurmalıyız. Video kaydı çok belirgin bir şekilde yapılırsa, insanların dekontaminasyon sürecinde soyunması gerektiğinden dolayı kamuoyunda endişe ve direnç oluşabilir. Herhangi bir

video kaydında gizlilik ve veri koruma yasaları muhtemelen geçerli olacaktır ve dikkate alınması gerekecektir.

SONUÇ ve ÖNERİ

Bu bölüm, KBRN (Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer) olaylarına karşı sağlık sistemlerinin hazırlık düzeyini ve hastanelerin kitle yaralanmalarına etkin müdahale edebilmesi için gereken planlama, eğitim ve ekipman gereksinimlerini ele almaktadır.

Sağlık çalışanlarının eğitimi, kriz yönetimi kapasitesinin artırılması ve özel dekontaminasyon önlemleri gibi unsurlar, KBRN olaylarında hayat kurtarıcı rol oynamaktadır. Kitlesele dekontaminasyonun önemi, lojistik gereklilikleri ve triyaj süreçlerinin yanı sıra, radyolojik olaylarda sağlık profesyonellerini etkileyen etik ikilemler, psikolojik tepkiler ve iş yükü gibi faktörler de önemlidir.

KBRN olaylarına hazırlık kapsamında, hastanelerin kapasite artırımı ve uluslararası standartlara uygun dekontaminasyon alanlarının oluşturulması kritik öneme sahiptir. Sağlık personelinin KBRN özelinde eğitim alması, triyaj protokollerinin güncellenmesi ve olay yeri yönetimi süreçlerinin iyileştirilmesi, kitle yaralanmalarına etkin müdahaleyi destekleyecektir.

Hastanelerin temel tıbbi malzeme, antidot ve kişisel koruyucu donanım stoklarını güncel tutması ve bu süreçlerde düzenli tatbikatlarla hazırlık seviyelerini test etmeleri, uluslararası kriz yönetimi standartları doğrultusunda gereklidir. Hassas gruplara yönelik doz ve tedavi standartlarının belirlenmesi, KBRN olaylarında toplum sağlığının sürdürülebilir korunmasını sağlayacaktır.

Tüm bu süreçlerin düzenli ve en az düzeyde problemle yönetilebilmesi için koordinasyon oldukça önemlidir. Bu zorlukların üstesinden gelinebilmesi ve iyi bir koordinasyon için kontrol şarttır. Bu koordinasyonun bir noktadan yürütülmesi hem çok önemli hem de daha etkilidir. Bu yüzden KBRN anlamında bir “Ulusal Yönetim Sisteminin“ planlanması ve hayata geçirilmesi büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Kaszeta, D. J. (2023). CBRN and HAZMAT Incidents at Major Public Events: Planning and Response (2nd ed.).
- Feschuk, A. M., Maibach, H. I., & Law, R. M. (2022). Dermal Absorption and Decontamination: A Comprehensive Guide.
- McIsaac, J. (2023). Combined Trauma and CBRN Exposure. *Prehospital and Disaster Medicine*, 38(S1), s129. Cambridge University Press. <https://doi.org/>
- Maciulewicz, T. S., Kazzi, Z., Navis, I. L., Nelsen, G. J., Cieslak, T. J., Newton, C., Lin, A., West, D. J., & Walter, F. G. (2024). Pediatric Medical Countermeasures: Antidotes and Cytokines for Radiological and Nuclear Incidents and Terrorism. <https://www.cambridge.org/dmp>
- Dağ, N., Çalışkan, C., Koçak, H., Demir, G., & Çelebi, İ. (2023). Factors Affecting the Intervention of Health-Care Professionals in Radiological Events: A Systematic Review. <https://www.cambridge.org/dmp>
- Sardarian, A., Givens, M., Schwartz, J. F., Cole, R., & Rudinsky, S. L. (2024). Introduction to Treating Patients Exposed to Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear (CBRN) Threats: A Military Medical Case-Based Curriculum. National Library of Medicine (USA), National Center for Biotechnology Information.
- Baikmohammadi, S., Amirheidari, B., Dehesh, T., Moghadam, M. N., Yazdi-Feyzabadi, V., Hassani, E., & Habibzadeh, H. (2024). A qualitative study on barriers and strategies to hospital preparedness against chemical, biological, radiological, and nuclear incidents. National Library of Medicine (USA), National Center for Biotechnology Information.
- Collins, S., James, T., Carter, H., Symons, C., Southworth, F., Foxall, K., Marczylo, T., & Amlôt, R. (2024). Mass Casualty Decontamination for Chemical Incidents: Research Outcomes and Future Priorities. National Library of Medicine (USA), National Center for Biotechnology Information.
- Gawlik-Kobylińska, M. (2022). Current Issues in Combating Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Threats to Empower Sustainability: A Systematic Review. *Applied Sciences*, 12(16), 8315. <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/16/8315>
- Collins, S., James, T., Southworth, F., Davidson, L., Williams, N., Orchard, E., Marczylo, T., & Amlôt, R. (2020). Human volunteer study of the decontamination of chemically contaminated hair and the consequences for systemic exposure. National Library of Medicine (USA), National Center for Biotechnology Information.



BÖLÜM 35

Türkiye'nin Halk Sağlığı Acil Durumlara Hazırlık ve Yanıt Sisteminin Değerlendirilmesi

Aysun Çelebioğlu¹

¹ Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Gördes Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000 0003 4007 0399

GİRİŞ

Her ülkede acil durumda etkilenen nüfusun ihtiyaçlarını öngörmek ve bunlara etkin bir şekilde yanıt vermek için dayanıklı ve donanımlı bir halk sağlığı acil durumlara yanıt (HSADY) sistemi olması gerekir. Olası afetler ve acil durumlara iyi bir hazırlanılarak, halk sağlığı yanıtı iyileştirilerek ve sağlık sistemi güçlendirilerek kayıp ve zararların en az düzeyde kalmasının sağlanabileceği vurgulanmıştır (Lurie ve ark., 2013; WADEM, 2021).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tüm dünyada afet ve acil durumların sıklığı ile karmaşıklığının arttığı ve daha da artacağı bildirilmektedir (WHO, 2020). Kahramanmaraş merkezli 6 Şubat 2023'te meydana gelen depremler Türkiye'nin HSADHY kapasitesini sorgulamaya ve halk sağlığı yanıtında hazırlık kriterlerinin neler olması gerektiğini de gözden geçirmeye yol açacak bir değerlendirme gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Türkiye'de 2023 yılında arka arkaya meydana gelen iki depremde 53.000'den fazla kişi hayatını kaybetmiş ve 107.000'den fazla kişi de yaralanmıştır (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2024). Bu durum, Türkiye'nin HSADHY sisteminde yetersizlikler veya sorunlar olduğunu düşündürmüştür. Bu nokta bazı yayınlarda da belirtilmiştir (Okur ve ark., 2024; Artantaş ve Gürsoy, 2024; Şenol Balaban ve ark., 2023). Bu durum, literatürde yapılan HSADHY sistemlerinin yeniden tasarlanması gerektiğine ilişkin çağrılarla da uyushmaktadır (Kundu et al., 2023; WHO, 2023a).

Türkiye insani krizler ve afetler bakımından Küresel Risk Yönetim Endeksi'ne göre "yüksek riskli" ülkeler grubundadır. Ülkemiz 191 ülke içinde en riskli 53. ve tehlike/ maruziyet riskli bakımından ise en riskli 10. ülke durumundadır (AFAD, 2020). Japonya ise acil durumlar ile afetlere yanıtta uluslararası alanda liderdir. Japonya'da afetlere hazırlık için risk analizlerine göre sistemde sürekli iyileştirmeler yapılmaktadır. Ayrıca, büyük bir kaynak seferberliği ile çok gelişmiş bir halk sağlığı acil durum yanıt sistemi de oluşturulmuştur (Lurie et al. 2013; OECD, 2019).

LİTERATÜR

Halk sağlığı acil durumları (HSAD), sağlığı bozan, çok sayıda hastalık ve ölümle sonuçlanan, sağlık hizmetlerine aniden aşırı talep oluşturan ve hizmet sunumunu zorlaştıran, sonuçta sağlık sistemi ile sosyo-ekonomik kurumlara ağır ve ani yük getiren sağlıkla ilgili durumlardır (Çebi ve Çöl, 2023). Ayrıca, HSAD bir hastalığın tüm halk için sağlık riski oluşturduğu ve acil yanıt verilmesi gereken olayları ifade eder (WHO, 2005). Bu acil durumlar, ilaçlara, aşılar ve diğer tıbbi malzemelere çok hızlı ve aşırı ihtiyaç doğururlar (Emek, 2021). HSAD, salgın, doğal afet, çevre kirliliği ve insani krizler gibi çok çeşitli faktörler sonucu ortaya

çıkılmaktadır. Ayrıca, “biyoterörizm, epidemi, pandemi, yeni ve ölümcül bulaşıcı hastalıklar veya toksinlerin neden olduğu hastalık veya sağlığı tehdit eden durumlar da HSAD sınıfına girmektedir (WHO, 2019).

HSADHY ise, bu acil durumların olumsuz sağlık etkilerini hafifletmek ve gelecekteki olumsuz etkilerini azaltmak için halk sağlıkçılar tarafından yapılan her türlü müdahaleye denir. Bu yaklaşımının temel amacı, HSAD’nun başlamasından hemen sonra sağlanan kritik yardımın hızını ve hacmini arttırmak ve sorunun en kısa sürede ve en iyi şekilde halledilmesidir (Inter-Agency Standing Committee-IASC, 2015).

DSÖ tarafından HSADHY sisteminin iyileştirilmesinde veriye dayalı müdahale araçları ile araştırma sonuçlarının etkin bir şekilde kullanılması, Uluslararası Sağlık Tüzüğü’nün uygulanması, ulusal eylem planlarının geliştirilmesi ve öncelikli alanlarda kapasitenin artırılması tavsiye edilmiştir (WHO, 2023b). Ayrıca DSÖ Uluslararası Sağlık Tüzüğü, acil durumlara hazırlık ve sağlık güvenliği kapsamında üye ülkelere çok sektörlü koordinasyon çerçevesinin kullanıma sunulmasını önermiştir (WHO, 2021). Türkiye’nin afet risklerine ve bunların halk sağlığı sonuçlarına hazırlıklı olması çok kritik öneme sahiptir ve her açıdan ülke kalkınmasına katkı yapabilir. O nedenle bu çalışmada ülkemizin HSADHY sisteminin sorunlu alanları ve eksiklikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma kıyaslamalı bir sistem analizi/inceleme çalışmasıdır. Bu çalışma da Türkiye’nin HSADHY örgütlenme modeli ile Japonya’nın HSADHY modeli kıyaslanarak ülkemizdeki bu alandaki farklar, eksiklikler veya düzeltilmesi gereken durumlar belirlenmiştir. Bu kıyaslamada temel olarak OECD’nin 2019 yılında yayımladığı Japonya Halk Sağlığı Sistemi yayını temel alınmıştır (OECD, 2019). Bu yayının dördüncü bölümünde Japonya’nın halk sağlığı acillerine hazırlık sisteminin güçlü yönleri belirtilmiştir. Bu alanlardaki Türkiye’nin durumu gözden geçirilerek incelenmiştir.

BULGULAR

Son yıllarda Türkiye’de yaşanan acil durum ve afetlerde HSADHY sisteminin zayıflığı ve kaynak yetersizliği nedeniyle kaç kişinin öldüğünü kestirmek zordur. Ancak ileride olacak afet veya acil durumlarda daha az insanın ölmesini sağlamak bir halk sağlığı sorumluluğu ve gerekliliğidir. Gelecekte gelişmiş bir HSADHY sisteminin oluşturulabilmesi için ülkemizin bu alandaki zayıflıklarını ve eksikliklerini bilmek ve şimdiden hazır olmak planlamalar ve gelecek çalışmalar açısından son derece önemlidir. Bu çalışmada Japonya’nın HSADHY sisteminde ile

yapılan kıyaslamalar sonucu Türkiye'nin HSADHY sisteminde aşağıda listelenen sorunlar, zayıflıklar ve boşluklar saptanmıştır.

1. Türkiye'nin HSADHY sistemi tek merkezden yönetilmektedir. Yerel aktörlerin ve diğer kuruluşların inisiyatif almaları ve müdahale eylemleri güçleşmektedir.

2. Ülkenin HSADHY sistemi proaktif değildir; afet veya acil durum meydana geldiğinde harekete geçilmekte ve müdahaleler o zaman yapılmaktadır.

3. Türkiye'de yerel yönetimlerin acil durumlarla ilgili sorumlulukları sınırlıdır, kaynaklar çok azdır veya alt yapı yetersizdir.

4. Toplumdaki insanlar bireysel olarak nasıl davranacaklarını ve koruyucu önlemler alacaklarını bilmemekte ve eyleme de geçmemektedirler. Bu alanda eğitim ve bilinç eksikliği gözlenmektedir.

5. Acil durum ve afetlerle ilgili herhangi bir erken uyarı sistemi bulunmamaktadır.

6. Türkiye'nin afetlerde teknoloji odaklı HSADHY sistemi sınırlıdır.

7. Deprem ve sel gibi acil durumlara hazırlık için gerçek tepkiyi deneyimlememiş veya simüle etmemiş bireyler nedeniyle yanıt gecikmekte veya uygunsuz olmaktadır.

8. Tüm bu acil durum ve afet risklerine uygun standart bir yanıt prosedürleri oluşturulmamıştır. Çeşitli arazilere veya nüfusa (savunmasız gruplar) özel eylem planları da bulunmamaktadır.

9. Acil durumlara hazırlık için bütçeden yeterli kaynak ayrılmamıştır. Büyük acil durumlar için kurtarma personeli, donanım ve gönüllü çalışan sayısı yetersiz kalmaktadır.

10. Toplum temelli eylem planları ve kamu katmanlarının her düzeyinde hızlı müdahale için ağlar oluşturulmamıştır.

11. Önceki afetlerden veya acil durumlardan hala ders alınmayarak, yeni eylem planları yapılmamıştır ve müdahalelerde gecikmeler yaşanmıştır.

12. Ülke çapında bir koordinasyon ağı kurulmamıştır. Felaketten sonra herkes altüstistik duygularla bir şeyler yapmaya çalışmaktadır. Bu da kargaşaya neden olmaktadır.

13. Yanlış bilgilendirme ve çarpık haberler (sosyal medya araçlarından) acil duruma müdahale aşamasında büyük bir sorun oluşturmaktadır.

14. Afetten sonra gerekli olacak alternatif enerji kaynakları yoktur. Son büyük depremler sonrası elektrik ve su temini gecikmiştir.

15. Afete dayanıklı hastane binaları bir öncelik değildir. Sağlık çalışanları hastalarıyla birlikte iş başındayken hastanelerde yaşamını yitirmiştir.

16. Etkilenen kişilerin ve sağlık çalışanlarının afet sonrası psiko-sosyal ihtiyaçları dikkate alınmamıştır veya öncelikli sorun olarak ele alınmamıştır.

17. Afete müdahale yasaları güncel değildir. Bu açıdan gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir. Örneğin, halk sağlığı hemşirelerinin acil durumlardaki sorumlulukları yasalarda tanımlanmamıştır. Bu alandaki sorumluluklar tanımlanarak rolleri belirlenmelidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, birçok önemli raporda etkili afet yanıtı için bütünlüklük bir sağlık hizmeti yaklaşımının hayati önem taşıdığı vurgulanmıştır. Bu bağlamda, halk sağlığı müdahalelerine öncelik vermek ve önleme için acil durum planları ve hazırlıkları yapmak gerekmektedir. Türkiye'nin HSADHY sisteminin tüm bu eksiklikleri ve açıkları ortadan kaldırmak için acilen geliştirilmesi ve iyileştirilmesi gerekmektedir. Çünkü gelecekte Büyük Marmara (İstanbul) depremi gibi afetlerde binlerce insanın hazırlıksızlık nedeniyle ölmesi kabul edilemez ve bu halk sağlığı açısından etik bir yaklaşım olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. AFAD (Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı). (2020). Afet Yönetimi Kapsamında 2019 Yılına Bakış ve Doğa Kaynaklı Olay İstatistikleri Raporu. https://www.afad.gov.tr/kurumlar/afad.gov.tr/e_kutuphane/kurumsalraporlar/afet_istatistikleri_2020_web.pdf
2. Artantaş, E. & Gürsoy, H. (2024). Depremin yıkıcı ve ekonomik etkilerini azaltmaya yönelik stratejiler ve Türkiye'nin deprem deneyimlerinden çıkarılacak dersler, Kahramanmaraş ve Gölçük depremleri örneği. *Ömer Halisdemir Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 17(2), 192–214. <http://doi.org/10.25287/ohuiibf.1331580>
3. Çebi, E. & Çöl, M. (2023). Acil Durumlar ve Afetlerde Halk Sağlığı Hizmetleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No: 476. <http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2023/08/Acil-Durumlar-ve-Afetlerde-Halk-Sagligi-Hizmetleri.pdf>
4. Emek, M. (2021). Halk Sağlığı Acillerinde Bağışıklama Hizmetleri. 5. Uluslararası, 23. Ulusal Halk Sağlığı Kongre Kitabı, Davetli Konuşma. S:72. https://uhsk.org/2021/uhsk_kongre_kitabi.pdf
5. Inter-Agency Standing Committee (IASC). (2015). Guideline Emergency Response Preparedness, Risk Analysis and Monitoring, Minimum Preparedness, Advanced Preparedness and Contingency Planning. Draft for Field Testing. <https://interagencystandingcommittee.org/sites/default/files/migrated/2020-11/IASC%20Emergency%20Response%20Preparedness%20Guidelines%2C%20July%202015%20%5BDraft%20for%20field%20testing%5D.pdf>
6. Kundu, S., Sana, H., Dutta, R., Gerk, A., Pigeolet, M., & Raykar, N. P. (2023). Call for standardized emergency preparedness and response. *The Lancet*. Vol, 401, June 10, 2023. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2823%2901070-X>
7. Lurie, N., Manolio, T., Patterson, A.P., Collins, F., & Frieden, T. (2013). Research as a Part of Public Health Emergency Response. *The New England Journal of Medicine*, 368; 13. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMs1209510?articleTools=true>
8. OECD. (2019). OECD Reviews of Public Health: Japan a Healthier Tomorrow, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264311602-en>
9. Okur, Ü., Özyayın, T. & Şen, M. (2024). Afetlerde Halk Sağlığı Hizmetlerine İlişkin Hemşirelerin Deneyimleri ve Algıları: Nitel Bir Çalışma. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*; 11(3), S: 207-217. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3727417>
10. Şenol Balaban, M., Çabalar, A. F., Karancı, A. N., Doğulu, C., İkizer, G., Akoğlu, H., Akın, M., Akdede, N., ... & Ünal, Y. (2023). Preliminary Reconnaissance Report on February 6, 2023, Kahramanmaraş-Pazarcık (Mw=7.7)

- and Elbistan (Mw=7.6) Earthquakes, Emergency Response and Community Impact. S: 86-92. https://eerc.metu.edu.tr/en/system/files/documents/DMAM_Report_2023_Kahramanmaras-Pazarcik_and_Elbistan_Earthquakes_Report_final_ENG.pdf
11. T.C. İçişleri Bakanlığı. (2024). Türkiye'nin Birlik ve Dayanışma Gücü Depremle Sınılandı, Asrın Felaketi Asrın Dayanışmasına Dönüştü! 08.02.2024. <https://www.icisleri.gov.tr/turkiyenin-birlik-ve-dayanisma-gucu-depremle-sinandi-asrin-felaketi-asrin-dayanismasina-donustu8>
 12. WADEM. (2021). Role of Primary Care in Disasters. <https://wadem.org/wp-content/uploads/2021/09/Primary-Care-in-Disasters.pdf>
 13. WHO. (2005). Uluslararası Sağlık Tüzüğü, (2005). <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.hssgm.gov.tr%2Fcontent%2Fdocuments%2Fbelgeler%2Fuluslaras%25C4%25B1%2520Sa%25C4%259F%25C4%25B1k%2520T%25C3%25BCz%25C3%25BC%25C4%259F%25C3%25BC%2520%25202005.doc&wdOrigin=BROWSELINK>
 14. WHO. (2019). Humanitarian Health Action: Definitions: emergencies. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/emergencies-humanitarian-health-action>
 15. WHO. (2020). Strengthening Regional Health Security in the Western Pacific. Final Technical Report to the Government of Japan, S:2-36. <https://www.mhlw.go.jp/content/10501000/000672879.pdf>
 16. WHO. (2021). 2021 Mid-Year Report: WHO Strategic Action Against COVID-19. Geneva. <https://www.who.int/publications/m/item/2021-mid-year-report---who-strategic-action-against-covid-19>
 17. WHO. (2023a). Strengthening health emergency prevention, preparedness, response and resilience. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/emergency-preparedness/who_hepr_wha2023-21051248b.pdf
 18. WHO. (2023 b). WHO's work in health emergencies public health emergencies: preparedness and response. Reported by the General-Director. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB148/B148_18-en.pdf



BÖLÜM 36

Hücrel Senesens ve Sasp'ler

Fatma Fırat¹

¹ Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-0027-5138

Giriş

Hücresel yaşlanma, kötü huylu dönüşüm riski taşıyan hücreleri kalıcı olarak durduran bir tümör baskılayıcı mekanizmadır. *Hücresel senesens* yada hücresel yaşlanma olarak kabul edilen kavram, hücrelerin replikasyon döngülerinde sona geldiklerinde, onkogenlerin anormal aktive olması durumlarında veya kemoterapi tedavisi sonrasında hücrede oluşan moleküler hasara karşı hücrenin verdiği stres tepkisidir. Bu stres tepkisi sırasında hücreler yaşamsal olarak aktif olmalarına rağmen fonksiyonel olarak stabildirler ve genellikle yaşlanmayla ilişkilendirilmiş sekrotomları üretirler. Hücresel yaşlanmanın moleküler temelleri bilinse de henüz aydınlatılmamış pek çok noktası bulunmaktadır. Hücresel yaşlanmayı tam anlamıyla anlamış olmak insan oğlunun yaşam kalitesini arttıracak ve belki de yaşam süresini uzatarak ölümsüzlüğü yakalamasına sebep olacaktır. Ölümsüzlük uzak bir kavram olarak görünüyorsa bile, hücresel yaşlanmanın moleküler temellerini çözmek, yaşlanmaya bağlı gelişen pek çok hastalığın tedavisinde, yaşlanmanın kozmetik etkilerinin durdurulması ve geri çevrilmesinde gereklidir.

Hücresel yaşlanmanın moleküler temelleri aydınlatma isteği, 1961'de Hayflick ve Moorhead'in fibroblast hücrelerinin, kültür ortamında belli bir sayıda bölünme geçirdikten sonra çoğalma potansiyellerini yitirdiğini fark etmesi ile başlamış ve hücre bölünmesi sırasında kısalan telomer uzunluğunun hücrelerde duraksamaya sebep olduğunu söyleyerek replikatif senesensden bahsetmişlerdir. Yaşlanan hücreler, uzun süreli ve genellikle geri dönüşü olmayan bir hücre döngüsü durmasıyla karakterizedir. Replikatif senesens, hücreleri hem büyümeyi tetikleyici sinyallere hem de hücre ölüm sinyallerine karşı duyarsız hale getiren kalıcı bir hücre döngüsü durmasıdır. Hücresel yaşlanma, lizozomal aktivitenin artışı, mitokondriyal işlev bozukluğu, kromatin yapısının yeniden düzenlenmesi ve senesensle ilişkili salgı fenotipi (SASP) gibi biyolojik değişimlerle karakterize edilir. Özellikle SASP, yaşlanmanın hem olumlu hem de olumsuz etkilerinin temelinde yer alan başlıca mekanizmalardan biridir.

SASP ve Hücresel yaşlanma

Senesensdeki hücrelerin sitoplazması genişlemiş, lizozomal aktivitesi yüksek ve genellikle çift çekirdekli oldukları gözlenmiştir. Hücrelerde çekirdek boyamalarında doğal olmayan heterokromatik bölgelerin varlığı tespit edilmiştir. Hücresel yaşlanma belirteçlerinden biri de yaşlanma ile ilişkili fenotipin gelişmesi sırasında (SASP) bununla ilgili proteinlerin hücrelerden salgılanmasıdır. SASP, birkaç çözünür ve çözünmez faktör ailesini içerir. Bu faktörler, kanser de dahil olmak üzere birden fazla patolojiye yol açabilen çeşitli hücre yüzeyi reseptörle-

rini ve karşılık gelen sinyal iletim yollarını aktive ederek çevredeki hücreleri etkileyebilir. SASP faktörleri genel olarak şu ana kategorilere ayrılabilir: çözünür sinyal faktörleri (interlökinler, kemokinler ve büyüme faktörleri), salgılanan proteazlar ve salgılanan çözünmez proteinler/hücre dışı matris (ECM) bileşenleri. SASP proteinleri sensentetik hücrelerin belirteçleri olarak kullanılabilir. SASP nin hücrelerden salgılanması ile ilgili görüşler kısa vadede doku onarımı ve hasarını düzenleyici ve iyileştirici yönde olduğu ancak uzun vadede ise kronik inflamasyonu tetiklemesi ve kanser ve hücre yaşlanmasına sebep olduğu yönündedir.

SASP ler çözünebilir faktörler (interlökinler, kemokinler, diğer inflamatuvar faktörler, büyüme faktörleri, proteazlar), çözünebilir reseptörler veya ligandlar, protein dışı çözünür faktörler, çözünmeyen faktörler (ECM) olarak gruplandırılabilir.

Senesansla İlişkili Salgısal Fenotipin Başlıca Bileşenleri

IL-6

SASP nin en belirgin sitokinlerinden biri olan IL-6 nın DNA hasar ve onkogenik stres kaynaklı yaşlanma ile ilişkisi yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir. IL-6 skresyonu sırasında çevrede bulunan diğer IL-6R taşıyan hücreler, hücre yaşlanmadan etkilenebilir.

IL-1

Senesentetik hücrelerde up regüle olan bir diğer intörlökin IL- 1 dir. Hem IL-1 α hem de β nin yaşlanan hücrelerde overeksprese olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yüzeyinde IL-1 R/Toll benzeri reseptörleri bulunduran hücreleri etkiler.

Kemokinler (CXCL ve CCL)

Yaşlanan hücrelerde CXCL-1 ve -2 ve IL-8 in aşırı ekspresyonu görülmüştür. Yaşlı hücrelerde genellikle yukarı düzenlenen CCL ailesi üyeleri arasında MCP-2, -4 ve -1, HCC-4, eotaksin-3, ve makrofaj inflamatuvar proteini (MIP)-3 α ve -1 α bulunur.

IGF

Senesan endotel, epitel ve fibroblast hücreleri, IGFBP-2, -3, -4, -5 ve -6 dahil olmak üzere hemen hemen tüm IGF bağlayıcı proteinlerin (IGFBP'ler) yüksek seviyelerini ifade eder.

SASP ile ilişkili ek çözünür faktörler vardır. Örneğin, koloni uyarıcı faktörler (GM-CSF ve G-CSF dahil CSF'ler) gibi inflamatuvar sitokinler, yaşlı fibroblastlar tarafından yüksek seviyelerde salgılanır. Ek olarak, tümör nekroz faktörü alfa için salgılanan bir tuzak reseptörü olan osteoprotegerin, yaşlı fibroblastların hücre dışı ortamında yüksek seviyelerde bulunur. Yaşlılıkta yukarı düzenlenen diğer moleküller arasında prostaglandin E2 (PGE2) ve PGE2 ve diğer prostaglandinlerin üretiminden sorumlu enzim olan Cox-2 bulunur.

SASP nin Önemli Bir Alt Kümesi Olarak Ekstraselüler Proteazlar

Yaşlanan hücreler, çözünür sinyal sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılamının yanı sıra matris metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi proteazları da salgırlar. Senesenteki hücrelerde upregüle olan MMP ailesi üyeleri MMP-3 ve -10 ve kolajenaz-1'dir (MMP-1).

Hücre Dışı Çözünmeyen Moleküller

Hücre yüzeyi reseptörleri, sitoskelet elemanları, diğer ECM molekülleri dahil olmak üzere çeşitli makromoleküllerle etkileşime giren fibronektin çoklu bir glikoproteindir. Fibronektin, hücre yüzeyi reseptörleriyle, özellikle integrinlerle etkileşimleri yoluyla hücre yapışmasını, hayatta kalmasını, büyümesini ve göçünü etkileyebilir. Fibronektin erken yaşlanan hücrelerde upregüle edilir ve overeksprese olabilir.

SASP dinamik bir gelişimdir. Hücre kültüründe yaşlanan hücrelerde senesens indüksiyonundan 5 gün sonra tam bir SASP geliştir ve hücrelerin büyümesi harsardan 24 saat sonra durur. Tüm SASP faktörleri aynı anda salgılanmaya başlamaz. Bu kademeli fenotipik geçiş, hücre tipleri ve senesans indükleyicileri arasında korunan bir özelliktir. p53 kaybı veya onkojenik RAS kazanımı gibi genetik değişiklikler, SASP' nin daha hızlı edinilmesine yol açar ve SASP' nin genotoksik stres tarafından tetiklenen spesifik bir program olduğunu düşündürür.

KAYNAKLAR

- Acosta, J. C., O'Loughlen, A., Banito, A., Guijarro, M. V., Augert, A., et al. (2008). Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*, 133, 1006–1018. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.038>
- Alimonti A, Nardella C, Chen Z, et al. A novel type of cellular senescence that can be therapeutically targeted. *J Clin Invest*. 2010;120(3):903–913.
- Baker DJ, Alimirah F, Zhang J, et al. Mechanisms linking cellular senescence and age-related diseases. *Cell Cycle*. 2021;20(9):990-999.
- Baker DJ, Perez-Terzic C, Jin F, et al. Opposing roles for p16Ink4a and p19Arf in the initiation of senescence and tumor suppression. *Nature*. 2008;439(7078):721-724.
- Baker DJ, Petersen RC, Sohrabi HR, et al. Replicative senescence in human tissues: is it relevant to aging and disease? *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(2):365-374. doi:10.1111/jgs.14436.
- Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011;479:232-236. doi:10.1038/nature10600.
- Baker DJ, Youssef SA, Laberge RM, et al. Senescent cells in the aging brain: a senescence-inflammatory network. *Aging Cell*. 2017;16(3):4-20. doi:10.1111/acel.12523.
- Blagosklonny MV. Aging and immortality: New insights into the intersection of cancer and aging. *Cell Cycle*. 2018;17(3): 269-277.
- Braig, M., Lee, S., Loddenkemper, C., Rudolph, C., Peters, A. H., et al. (2005). Oncogene-induced senescence as an initial barrier in lymphoma development. *Nature*, 436, 660–665. <https://doi.org/10.1038/nature03841>
- Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729–740. doi:10.1038/nrm2233.
- Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729–740. doi:10.1038/nrm2233.
- Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu. Rev. Physiol*. 2013;75:685–705. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183653.
- Campisi, J., & d'Adda di Fagagna, F. (2007). Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8, 729–740. <https://doi.org/10.1038/nrm2233>
- Chandra A, Kukreja R, Yadav S, et al. Targeting senescence-associated secretory phenotype (SASP) for cancer therapy. *Seminars in Cancer Biology*. 2021;67:10-21. doi:10.1016/j.semcancer.2020.10.003.

- Chen, Z., Trotman, L. C., Shaffer, D., Lin, H., Dotan, Z. A., et al. (2005). Critical role of p53 dependent cellular senescence in suppression of Pten deficient tumourigenesis. *Nature*, 436, 725–730. <https://doi.org/10.1038/nature03918>
- Childs BG, Baker DJ, Kirkland JL, et al. Senescence and apoptosis: dueling or complementary processes? *Cell Death Differ.* 2014;21(1): 65–71. doi:10.1038/cdd.2013.89.
- Chinta SJ, Angley LM, Thiruchelvam M, et al. Cellular senescence and the age-related decline in the immune system. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20(1):2-10.
- Choudhury R, Thompson AM, Coffin RD, et al. Senescence-induced cytokines promote immune escape of senescent cells in ovarian cancer. *Cell Rep.* 2021;35(11):109220.
- Collado, M., Gil, J., Efeyan, A., Guerra, C., Schumacher, A. J., et al. (2005). Tumor biology: Senescence in premalignant tumors. *Nature*, 436, 642. <https://doi.org/10.1038/436642a>
- Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. *Annu. Rev. Pathol.* 2010;5:99–118.
- Coppé JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol.* 2008;6:2853–2868. doi:10.1371/journal.pbio.0060301. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- Coppé, J. P., Boisen, M., Sun, C. H., Wong, B. J., Kang, M. K., et al. (2008). A role for fibroblasts in mediating the effects of tobacco-induced epithelial cell growth and invasion. *Molecular Cancer Research*, 6, 1085–1098. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0062>
- Courtois-Cox, S., Genter Williams, S. M., Reczek, E. E., Johnson, B. W., McGillicuddy, L. T., et al. (2006). A negative feedback signaling network underlies oncogene-induced senescence. *Cancer Cell*, 10, 459–472. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.003>
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420, 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- Davalos AR, Kaushal A, Schaum N, et al. Senescent cells as a therapeutic target for age-related diseases. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2021;20(5):352-370.
- de Visser, K. E., Eichten, A., & Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*, 6, 24–37. <https://doi.org/10.1038/nrc1782>
- Fridman J, Tainsky M, Campisi J. Cellular senescence and cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2007;7:549- 560. doi: 10.1038/nrc2163. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- Gorgoulis VG, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 2019;179(5):813-827. doi:10.1016/j.cell.2019.10.009.
- Goronzy JJ, Weyand CM. Aging and T-cell immunity. *Curr. Opin. Immunol*. 2019;59:60-66.
- Green, M. R. (2008). Senescence: Not just for tumor suppression. *Cell*, 134, 562–564. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.003>
- He S, Sharpless NE. Cellular Senescence and Aging: Implications for Cancer. *Journal of Clinical Investigation*. 2023;133(5): e161072.
- He S, Sharpless NE. Senescence in health and disease. *Cell*. 2017;169(6):1000-1011. doi:10.1016/j.cell.2017.05.022.
- Jiang Y, Liu Y, Zhang Z, et al. Senescence in the tumor microenvironment: Immunosuppressive effects and opportunities for therapeutic intervention. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(14): 2717-2729. doi:10.1007/s00018-020-03594-5.
- Joyce, J. A. (2005). Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 7, 513–520. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.05.024>
- Kang H, Ryu J, Lee J, et al. Depletion of the senescence-associated secretory phenotype impairs the function of the tumor microenvironment in mouse models. *Nature Communications*. 2020;11(1):5636.
- Kirkland JL, Tchkonina T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21-28. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
- Krtolica, A., Parrinello, S., Lockett, S., Desprez, P., & Campisi, J. (2001). Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: A link between cancer and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98, 12072–12077. <https://doi.org/10.1073/pnas.211053698>
- Kuilman, T., Michaloglou, C., Vredeveld, L. C. W., Douma, S., van Doorn, R., et al. (2008). Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell*, 133, 1019–1031. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.039>
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
- Michaloglou, C., Vredeveld, L. C. W., Soengas, M. S., Denoyelle, C., Kuilman, T., et al. (2005). BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human nevi. *Nature*, 436, 720–724. <https://doi.org/10.1038/nature03890>
- Miller JD, Weismann D, Juranek SA, et al. Immunological consequences of senescence and clearance of senescent cells. *Aging Cell*. 2017;16(5): 905-919. doi:10.1111/acel.12657.

- Muller L, Maurer S, Goepfert C, et al. Senescence-associated secretory phenotype contributes to chronic inflammation in aging and aging-associated diseases. *Journal of Immunology*. 2021;207(12):2959-2967.
- Narita M, Nakaoka T, Naemura J, et al. p16INK4a controls immune modulation in aging. *Nature Communications*. 2021;12(1):1428.
- Narita M, Narita M, Krizhanovsky V, et al. A novel role for high-mobility group box 1 in cellular senescence. *Cell*. 2006;129(6):1237-1250. doi:10.1016/j.cell.2007.04.026.
- Ohtani N, Zebrowski J, Hara E. Role of cellular senescence in cancer development. *Ageing Research Reviews*. 2019;56:100902.
- Ovadya Y, Landsberger T, Leins H, et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nature Communications*. 2018;9(1):5435. doi:10.1038/s41467-018-07889-9.
- Palmer AK, Nguyen KY, Kirkland JL. Senescence and aging: the role of the immune system. In: *The Biology of Aging*, Elsevier; 2022.
- Pereira M, Gosselin P, Haibe-Kains B, et al. Aging and Tumor Suppression: A Role for T Cells. *J. Exp. Med*. 2022;219(5):e20221005.
- Rodier F, Coppe JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signaling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat. Cell Biol*. 2009;11(9):973–979.
- Sasaki Y, Matsumoto M, Suzuki K, et al. Inflammation-induced senescence is associated with increased therapeutic resistance. *Nature Communications*. 2019;10(1):1042.
- Schmitt CA. Senescence, apoptosis, and therapy—cutting the lifelines of cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2003;3:286–295. doi:10.1038/nrc1044. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, et al. Oncogenic Ras Provokes Premature Cell Senescence Associated with Accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell*. 1997;88:593–602. doi:10.1016/S0092-8674(00)81902-9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- Shay JW, Roninson IB. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene*. 2004;23(16): 2919-2933. doi:10.1038/sj.onc.1207436.
- Stojanovic N, Nasi M, Ahluwalia R, et al. Senescence and its implications in cancer immunotherapy. *Cell Reports*. 2021;34(4):108610. doi:10.1016/j.celrep.2021.108610.
- Sun Y, Hong J, Wang Q, et al. Senescence-Induced Tumor Suppression via Immune Modulation. *Cell Rep*. 2018;25:3052–3060. doi:10.1016/j.celrep.2018.11.064. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- Tchkonia T, Kirkland JL. Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease: The Inflammation Connection. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018;66:S3-S7. doi:10.1111/jgs.15381. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- Tchkonia T, Zhu Y, van Deursen JM, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2013;123(3): 981–989. doi:10.1172/JCI64098.
- Tominari T, Fujimaki N, Sumiyoshi T. Role of cellular senescence in tumor immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2023;13(1):28–38.
- Vakkila, J., & Lotze, M. T. (2004). Inflammation and necrosis promote tumor growth. *Nature Reviews Immunology*, 4, 641–648. <https://doi.org/10.1038/nri1415>
- van Deursen JM. The role of senescent cells in aging. *Nature.* 2014;509(7501):439-446. doi:10.1038/nature13193.
- Ventura, A., Kirsch, D. G., McLaughlin, M. E., Tuveson, D. A., Grimm, J., et al. (2007). Restoration of p53 function leads to tumor regression in vivo. *Nature*, 445, 661–665. <https://doi.org/10.1038/nature05541>
- Vidal A, Krtolica A, Campisi J. Senescence and Cancer: The Dark Side of Tumor Suppression. *Journal of Clinical Investigation.* 2004;114:1–6. doi:10.1172/JCI22177. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- Xue, W., Zender, L., Miething, C., Dickins, R. A., Hernando, E., et al. (2007). Senescence and tumor clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 445, 656–660. <https://doi.org/10.1038/nature05529>
- Young ARJ, Narita M. SASP reflects senescence. *EMBO Rep.* 2009;10:228–230. doi:10.1038/embor.2009.22
- Youssefian H, Greenstein R, Sancar A. DNA damage and repair mechanisms in senescence. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020;21:14–25. doi:10.1038/s41580-019-0119-0.
- Zhang S, Jiang Y, Li Y, et al. New strategies for targeting senescence in cancer therapy. *Oncology Reports.* 2023;45(3):1689-1701.
- Zhu Y, Tchkonia T, Fuhrmann-Stroissnigg H, et al. The role of cellular senescence in aging and age-related diseases. *Nature.* 2015;532(7598):179-186. doi:10.1038/nature16932.



BÖLÜM 37

Sağlık Kurumları Yeni Tedarik ve Stok Yönetim Yöntemleri

Kurtca Mehmet Uğurlu¹

¹ Öğretim Görevlisi, Artvin Çoruh Üniversitesi, Orcid: 0000-0001-9909-7962

1. GİRİŞ

Küreselleşmenin hızlanması, ülkelerin finansal, fiziki ve teknolojik altyapıları, ekonomik durumlar, kültürel ayrımlar, hizmet kalitesine yönelik artan beklentiler, müşteri talepleri, rekabet ortamı, bilgi ve iletişim teknolojilerindeki ilerlemeler, organizasyonların yeniden yapılandırılması, işbirlikleri ve stratejik ortaklıklar iş dünyasında dönüşümlere yol açmıştır (Özkan ve diğerleri, 2015: 72).

Sağlık sektörü herhangi bir ekonomideki en önemli sektörlerden biri olarak kabul edilmektedir çünkü bir ülkenin refahı vatandaşlarının refahına bağlıdır. Bu da ancak ülkede verimli ve etkili bir sağlık sisteminin var olmasıyla mümkün olabilir. Sağlık ürünlerinin güvenilir şekilde bulunabilirliği, birinci basamak sağlık hizmetlerinde hastalıkların teşhisi ve tedavisi için temel öneme sahiptir.

Hangi amaçla faaliyet gösterirse göstere sin tüm işletmelerin ortak amacı faaliyetlerini devam ettirmektir. Bu faaliyetlerini devam ettirebilmeleri için uygun tedarik zincirine sahip olmaları ve bu zinciri iyi yönetmeleri gerekmektedir. Tedarik zinciri yalnızca ihtiyaç olan ürün veya malzemelerin tedarik edilmesi değil aynı zamanda bilgi ve paranın da akışını ifade eden bir kavramdır.

İşletmelerin performanslarının iyileştirilmesi, gelişen ve değişen küresel pazarda, uluslararası iş rekabetinin artmasında, tedarik zinciri ve stok yönetim yaklaşımları en önemli stratejik yaklaşımlardır. Tedarik zinciri yönetiminin gelecekteki başarısı, hammadde lerimizin nereden tedarik edildiğine ilişkin şeffaflığın artırılmasını, ürün kaynaklarımızın çeşitlendirilmesini ve potansiyel eksiklikleri tahmin edebilecek teknolojimizin geliştirilmesini içermektedir (Okeagu, vd., 2021:369).

Malzeme maliyetlerini en aza indirmenin doğal bir yaklaşımı, fiili satın alma maliyetlerini en aza indirmektir. Sağlık tedarik zinciri, bir sağlık sisteminin düzenli işleyişi ve ulusal ve uluslararası sağlık güvenliği hedeflerinin ilerletilmesi için çok önemlidir. Tedarik zinciri maliyetleri hastanelerin işletme giderlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Volland, vd., 2017: 70).

Sağlık sistemlerinin temel ilaçlara ve sağlık ürünlerine zamanında ve güvenilir erişime ihtiyacı vardır. Sağlık kurumları, hizmet kalitesini artırmak ve maliyetleri düşürmek için sürekli olarak tedarik yöntemlerini gözden geçirmekte ve yenilikçi yaklaşımlar aramaktadır. Sağlık kurumlarında son dönemde uygulanan yeni tedarik yöntemleri incelenmekte, bu yöntemlerin sağlık hizmetleri üzerindeki etkileri tartışılmakta ve gelecek perspektifler üzerine değerlendirmeler yapılmaktadır.

Güvenilir bir ilaç başta olmak üzere sağlık hizmetlerinde kullanılan ürün veya malzeme tedarik sistemi, uygun tedarik ve dağıtımı içermelidir. İyi bir dağıtım sistemi, sağlık sisteminin tüm seviyelerinde kullanılan malzemelerin zamanında temin edilmesini ve stok tükenmesinin önlenmesini sağlar.

Sağlık sektöründe hızla değişen koşullar ve artan rekabet, sağlık kurumlarını tedarik yönetim stratejilerini sürekli olarak gözden geçirmeye ve yenilikçi yaklaşımlar geliştirmeye yönlendirmiştir. Yeni tedarik yöntemleri, daha etkin stok yönetimi, maliyet optimizasyonu, ve hizmet kalitesinin artırılması gibi hedeflere yönelik çözümler sunmayı amaçlamaktadır.

Sağlık kurumlarında etkin stok yönetimi, hasta bakım kalitesini artırmak ve maliyetleri düşürmek için kritik öneme sahiptir. Bu makale, sağlık kurumlarında kullanılan stok yönetim yöntemlerini incelemekte ve bu yöntemlerin etkinliğini değerlendirmektedir.

Sağlık kurumları, hasta bakım hizmetlerinin sürekliliğini sağlamak ve maliyetleri kontrol altında tutmak için etkili stok yönetim sistemlerine ihtiyaç duyar. Stok yönetimi, sağlık kurumlarının ilaçlar, tıbbi malzemeler ve diğer gerekli ürünlerin sürekli ve uygun miktarda tedarik edilmesini sağlamayı hedefler.

2. SAĞLIK KURUMLARINDA YENİ TEDARİK YÖNTEMLERİ

Dünya çapında sağlık harcamalarında maliyet bilincine ilgi artmaktadır. Çeşitli sağlık hizmeti alanlarındaki hızlı ilerlemeler ve şaşırtıcı sağlık harcamalarıyla karşı karşıya kalan dünyanın en zengin ülkeleri bile yeni ilaçlar başta olmak üzere sağlık hizmeti aşamasındaki ürün ve hizmetlerin erişimin sağlanması ve sürdürülmesi konusunda endişelerini dile getirmektedir (Hamad, vd., 2023: 127).

Ürün veya hizmetlerin toplumumuzla olan "arz ve talep" ilişkisi, malların varış noktasına, yani tedarik zincirine ulaşmasını sağlamak için gerçekleşmesi gereken bir olaylar zinciri etrafında şekillenir. Sağlık hizmetleri, dağıtım sürecinin herhangi bir aşamasında malzeme teslimatının aksamasına yönelik tehditler de dahil olmak üzere, tedarik zincirinde ortaya çıkan zorluklardan etkilenebilecek önemli bir kuruluştur (Okeagu, vd., 2021:369).

Tedarik zinciri, üretimde kullanılacak hammadde, yardımcı malzemeler ve üretim ekipmanlarının bir araya getirilerek üretim noktalarına, ardından da nihai müşterilere en uygun maliyet ve en iyi koşullarla ulaştırılması sürecini içermektedir (Timur, 2013: 4).

Tedarik zinciri yönetimi, hammaddenin tedarik edilmesi, üretim süreci ve ürünün dağıtımını, düşük maliyetle yüksek müşteri değeri sunma ve sürdürülebilir rekabet avantajı sağlama amacıyla değer zincirindeki tedarikçi, üretici, dağıtıcı,

perakendeci ve müşteri arasında malzeme/ürün, finans ve bilginin yönetilmesini kapsamaktadır (Özkan ve diğerleri, 2015: 75).

Sağlık tedarik zinciri sistemi, kaliteli Temel İlaçlar ve Sağlık Malzemelerinin (EMHS) ve hastalar için mümkün olan en yüksek bakım standartlarının mevcudiyetini sağlamak için gereklidir. Temel ilaçlar hayat kurtarabilir, acıyı azaltabilir ve sağlık sonuçlarını iyileştirebilir. EMHS'nin kullanılabilirliğini ve sağlık sisteminin genel amacını sağlamak için sağlık tedarik zincirinin etkili bir şekilde yönetilmesi hayati önem taşımaktadır. Etkili ve verimli sağlık tedarik zinciri sistemleri, sağlık sistemi genelinde kaliteli ve uygun fiyatlı EMHS'ye erişimi sağlar. Ayrıca ilaçların bulunabilirliği, sağlık hizmetlerine olan talebin, erişimin ve kullanımının önemli bir belirleyicisidir. Bununla birlikte, ilaç ve malzemelerin sınırlı bulunabilirliği, gelişmekte olan birçok ülkede sağlık sistemlerinde ortak bir özelliktir. Sağlık çalışanları, müşterilere kaliteli bakım sunmak için kaliteli EMHS'nin varlığına bağlıdır. Sağlık tesislerinde ilaç stoklarının olmaması, müşterilerin sağlık hizmetlerinden yararlanmalarını engellemektedir (Lugada, vd., 2022: 17).

Son yıllarda, sağlık kuruluşlarında tedarik yönetimi alanında çeşitli yenilikçi yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında dijital tedarik yönetim sistemleri, yapay zeka tabanlı stok tahmin modelleri, sürdürülebilir tedarik zinciri yönetimi uygulamaları ve tedarikçi ilişkileri yönetimi stratejileri bulunmaktadır. Sağlık tedarik zinciri sisteminin yapısının, sağlık sisteminin tüm seviyelerdeki performansı üzerinde belirleyici etkileri vardır (Biçer ve Özçelikay, 2023: 125).

Sağlık sektöründe hastane lojistiği optimizasyonunun potansiyeli, hem akademik çevreler hem de uygulayıcılar tarafından önemli görülmektedir. Malzeme lojistiğinin optimize edilmesinin en belirgin yararı, maliyet tasarruflarının hasta bakım kalitesini doğrudan etkilememesidir. Etkili bir envanter yönetimi, buna bağlı birçok maliyeti dengeleyebilir. Ayrıca, hastaneler mali değeri yüksek olan çeşitli klinik sarf malzemelerini göz önünde bulundurmalıdır. Hastaneler, aynı ürün için birçok referans ve tedarikçi ile geniş bir ürün yelpazesini stok olarak bulundurmaktadır (Durmuş ve Duğral, 2021: 369).

Sürekli tıbbi malzeme sıkıntısı çeken gelişmekte olan ülkelerde, ilaçların finansmanı, tedariki ve dağıtımına ilişkin temel verilere kolaylıkla erişilebilecek bir süreç bulunmamaktadır. Ayrıca kullanım ve talep verileri sağlanmıyor veya güvenilir değil. Bu tür kritik bilgilere erişimin iyileştirilmesi, sektörler arasındaki iletişimin artırılmasına yönelik ortak bir çaba gerektirir. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerdeki hastanelerde, ilaçları reçete edenlerle ilaçları sipariş edenler arasında genellikle çok az iletişim vardır veya hiç yoktur. Bu aynı zamanda yetersiz veya fazla ilaç tedarikine de yol açabilir. Yetersiz ilaç tedariki, hastaların

çok ihtiyaç duyulan ilaçlara erişememesi ve hekimlerin hastalarına yardım edememesi anlamına gelir. İlaçların fazla miktarda bulundurulması da sorunludur çünkü ilaçların son kullanma tarihi geçmiştir. Zayıf bilgi akışı ve zayıf teşvikler bu tür sonuçlara yol açabilir. Sağlık kurumları ilaç ve tıbbi malzeme tedariği konusunda güncel olmalıdır (Okeagu, vd., 2021:374).

Fiziksel ürünler, ilaçlar, tıbbi sarf malzemeleri, yiyecek, çamaşır, steril ürünler, laboratuvar numuneleri, atıklar vb. gibi hastaların bakımıyla doğrudan bağlantılı tüm öğeleri içerir. İlaçlar, tedarik maliyetlerinin %70 ila %80'ini oluştururken, tıbbi ürünler- cerrahi materyaller %20 ila %25'i oluşturur (Volland, vd., 2017: 70).

Hastanelerde etkin bir tedarik zinciri; talep yönetimi, talep tahmin yöntemleri, planlama, satın alma, stok kontrolü, depo yönetimi ile sevkiyat ve dağıtım işlevlerini yerine getirir (Yoldaş, 2022: 49). Sağlık kurumlarında malzeme/ürün işlem ve tedarik süreçleri şu şekilde ilerler: (Bozdemir, 2019: 118-121)

- Hammadde ve malzeme ihtiyaçlarının belirlenmesi
- Satın alma süreci
- Depolama süreci
- Üretime sevk süreci

Bu süreçleri etkili bir şekilde yürüten işletmeler rekabet avantajı kazanacaktır. İhtiyaç belirleme sistemini iyi bir şekilde kurup tedarik zinciri modelleri geliştirebilen sağlık kuruluşları, maliyet etkinliği açısından başarılı olacaktır. Çünkü bu zincirin her bir halkası doğru bir şekilde yönetilmediğinde, işletmelere ek maliyetler yükleyecektir (Güzel ve Sayan, 2023: 535).

Tedarik zinciri yönetimi, tıbbi malzemelerin stok seviyelerinin, tüketiminin ve dağıtımının izlenmesi ve raporlanmasına yönelik yaklaşımların yanı sıra tıbbi malzemelerin kullanımının analiz edilmesine ve projelendirilmesine yönelik yaklaşımları da içerir. Bu, tıbbi malzemelerin tedarik seviyelerini yönetmek ve raporlamak için kısa mesaj servisi (SMS) ve veri kontrol panelleri gibi iletişim sistemlerinin kullanımını içerebilir. Tedarik zinciri yönetimini geliştirmek için mobil araçların kullanılabileceği bazı spesifik örnekler arasında, sağlık ürünleri envanterinin takip edilmesi, sağlık ürünlerinin stok seviyelerinin bildirilmesi, soğuk zincire duyarlı ürünlerin izlenmesi ve sağlık ürünlerinin dağıtımının yönetilmesi yer almaktadır (Agarwal, vd., 2020).

Sağlık hizmetlerinde tedarik zincirinin bir halkası da hastane içi dağıtımdır. Hastane içi dağıtım, esas olarak hastane içindeki malların, öncelikle merkezi depo

konumundan ilgili bakım birimlerine kadar yönlendirilmesi ve çizelgelenmesinden oluşur. Diğer bir halka ise hastane dışı dağıtımdır. Dış dağıtım, hastaneler arası taşımanın yanı sıra atık yönetimiyle de ilgilidir (Volland, vd., 2017: 70).

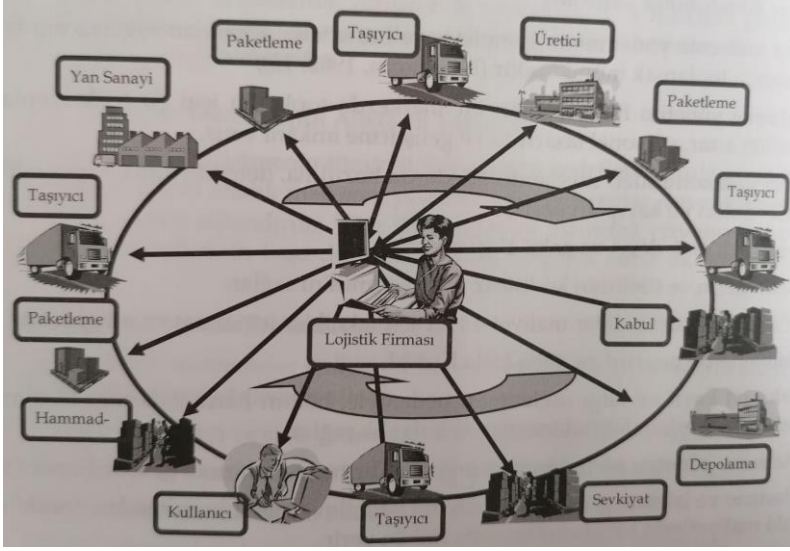
2.1. Sağlık İşletmelerinde Tedarik Süreçleri

Lojistik faaliyetler, tedarik, dağıtım, envanter yönetimi, paketleme ve üretim gibi fonksiyonları desteklemek için bir tedarik zincirindeki malzeme akışlarının planlanmasını, tasarlanmasını, uygulanmasını ve yönetilmesini içermektedir. Lojistik aynı zamanda rekabet avantajı için kritik bir faktör olarak kabul edilmektedir ve kurumsal başarının kolaylaştırıcısıdır (Pan ve Pokharel, 2007: 197).

Sağlık kurumlarında tedarik zinciri yönetiminin temel amacı, hizmet alıcılara en yüksek kalitede hizmeti en düşük maliyet ve en az hata ile sunmaktır. İlgili stok kalemlerine akıllıca yapılan yatırımlar, daha verimli bir nakit yönetimi sağlayacaktır. Stok maliyetlerinin azaltılması ve çevirim sürelerinin optimize edilmesi büyük önem taşımaktadır (Şentürk ve diğerleri, 2020: 12). Son yıllarda teknolojik ilerlemeler ve küresel tedarik zinciri dinamiklerindeki değişiklikler, sağlık kuruluşlarının yeni tedarik yöntemlerini benimsemesini zorunlu hale getirmiştir.

Sağlam planlama ve organizasyonla, temel sağlık hizmetleri nispeten düşük maliyetli ekipman ve malzemelerle güvenilir bir şekilde sağlanabilir. Ancak bu kaynakların kullanılabilirliği, etkili ve verimli bir tedarik zinciri ve iyi stok yönetimi uygulamalarını gerektirir. Tedarik zincirindeki bu süreçler ve işlevler arasında tahmin, yaşam döngüsü planlaması, satın alma, nakliye, depolama ve hastalara dağıtım yer alır. Çeşitli süreç ve işlevlerin etkililiği, sağlık tesisleri genelinde kaliteli temel ilaçlar ve sağlık malzemelerinin genel olarak kullanılabilirliği üzerinde önemli etkilere sahiptir. Sağlık tedarik zinciri sisteminin amacı, en iyi yaşam kalitesini garanti eden halk sağlığını korumak ve geliştirmektir. Bu nedenle, sağlık sistemi genelinde temel ilaç ve sağlık malzemelerinin performansını ve genel kullanılabilirliğini etkileyebilecek zorlukları çözmek için sistemi sürekli olarak değerlendirmek ve müdahaleleri uygulamaya koymak esastır (Lugada, vd., 2022: 18).

Şekil1: Ürün/Malzeme Tedarik Akım Döngüsü (Tedarik Zinciri)



Kaynak: Tengilimoğlu, vd., 2021: 256.

Şekil 1'de tedarik zinciri adım adım gösterilmiştir. İhtiyacın ortaya çıkmasıyla harekete geçen üretici firma, ilk olarak hammadde temini için tedarik zincirini işletir ve bu hammadde paketlenme, taşıma ve gerektiğinde yan sanayi aşamalarından geçerek üretici firmaya ulaşır. Üretici firma ürünü ürettikten sonra, paketlenme ve taşıma aşamalarını tamamlayarak ürünü ihtiyacın ortaya çıktığı firmaya kabul aşamasıyla teslim eder. İhtiyacın doğduğu ana firma ise, kabul aşamasını takiben depolama ve ihtiyaca göre sevkiyat süreçlerini yöneterek bu döngüyü tamamlar.

2.2. Sağlık İşletmelerinde Yeni Tedarik Uygulamaları

Etkin bir hizmetin sağlanmasında arka uç olarak lojistik, hastanelerde önemli bir işlev haline gelmektedir. Tedarik yöntemlerinde modern ve teknolojik araçları kullanmak rekabet avantajı sağlayacaktır. Günümüz küresel dünyasında yapay zeka temelli uygulamaları kullanmak işlemleri hızlandıracak ve hata paylarını minimuma indirebilecektir. Bu bağlamda bazı modern tedarik sürecindeki uygulamalar şunlardır;

Tedarik zincirinde fonksiyonların yerine getirilmesinde BİT kullanımı; Bilgi ve iletişim teknolojisi (BİT), sektörlerdeki lojistik verimliliğin artırılmasında daha büyük bir rol oynamaktadır. Lojistik fonksiyonlarda BİT kullanımının artan bir eğilimini göstermektedir. Hastanelerin lojistik fonksiyonları için bilgisayar ve

internet, extranet ve intranet kullandığını göstermektedir. Kurumsal kaynak planlama sistemleri de kullanılabilir (Pan ve Pokharel, 2007: 200).

Elektronik Tedarik (E-Procurement); Elektronik tedarik, dijital platformlar ve yazılımlar kullanarak malzeme ve hizmetlerin satın alınmasını ifade eder. Bu yöntem, sağlık işletmelerine çeşitli avantajlar sunar: (Volland, vd., 2017: 75)

- Şeffaflık: Tüm tedarik süreçleri dijital olarak izlenebilir ve raporlanabilir.
- Hız: Siparişler ve onay süreçleri hızlanır, tedarik süresi kısılır.
- Maliyet Tasarrufu: Rekabetçi fiyatlandırma ve merkezi satın alma ile maliyetler azaltılır.

Elektronik Lojistik Yönetim Bilgi Sistemini; Tedarik zinciri işlevlerini destekleyecek işlevsel donanımına sahip bir sistem olarak ortaya koyulmuştur. Gerekli yazılımsal donanımlarla sağlık hizmetlerindeki tedarik sistemini uygulama üzerinden yönetmeye olanak sağlayan modern uygulamadır. Sistem üzerinden stok durumu düzenli olarak takip edilmektedir. Bu sistemin, sağlık tesislerinde temel tedarik zinciri işlevlerini desteklemek üzere kullanılmasını sağlamak amacıyla bilgisayarların ve internet bağlantısının kullanılabilirliğini sağlamak kritik öneme sahiptir (Lugada, vd., 2022: 19).

Dijital dönüşüm; bir organizasyonun, teknik ve teknolojik kaynakların elektronik cihazlar aracılığıyla birlikte kullanılmasına dayalı olarak, halkla ilişki kurmak için geniş bir olasılık yelpazesi üreten, ortamındaki değişikliklere tepkisi olarak ortaya konabilir. Dijital dönüşümün özü, seçeneklerin çeşitliliğine ve teknolojiye dayalı çözümlere dayanmaktadır. Bu nedenle dijital dönüşüm, verileri ve dijital bilgileri verimli ve sürdürülebilir bir şekilde yöneterek sürdürülebilir hizmetler ve tedarik zincirleri oluşturmak için uygun bir bağlam oluşturur (Palos-Sanchez, 2023: 12).

Bulut Tabanlı Tedarik Zinciri Yönetimi; Bulut bilişim teknolojisi, tedarik zinciri yönetiminde esneklik ve erişilebilirlik sağlar:

- Veri Entegrasyonu: Farklı departmanlar ve tedarikçiler arasında veri paylaşımı kolaylaşır.
- Mobil Erişim: Yetkililer, tedarik zinciri bilgilerine her yerden erişebilir.
- Esneklik: Bulut tabanlı sistemler, talep değişikliklerine hızlı adapte olabilir.

Kişisel dijital asistanlar; Hastaneler ayrıca lojistikle ilgili verileri kaydetmek ve iletmek için kişisel dijital asistanları kullanmaya başlamıştır (Pan ve Pokharel, 2007: 200). Bu dijital asistanlar uygulaması sayesinde etkin tedarik takibi yapılabilir.

Yapay Zeka ve Makine Öğrenimi: Yapay zeka (AI) ve makine öğrenimi (ML), tedarik zinciri yönetiminde tahmin doğruluğunu artırır: (Palos-Sanchez, 2023: 14)

- Talep Tahmini: AI, geçmiş verileri analiz ederek gelecekteki talebi doğru bir şekilde tahmin eder.
- Optimizasyon: ML algoritmaları, stok seviyelerini ve sipariş zamanlamalarını optimize eder.
- Otomasyon: Tekrarlayan görevler otomatikleştirilerek insan hatası azaltılır.

3. SAĞLIK HİZMETLERİNDE STOK VE STOK YÖNETİM YÖNTEMLERİ

Stok, işletmenin ihtiyaçlarını karşılamak üzere elinde bulundurduğu bitmiş ürünler veya çeşitli tamamlanmamış parçalar, yarı mamuller ya da hammaddeleri ifade eder. Stok kavramı, tekdüzen hesap planında stoklar grubu olarak adlandırılır ve işletmenin üretimde kullanım veya tüketim amacıyla edindiği, ilk madde ve malzeme, yarı mamul, ticari ürün, atık ve hurda gibi bir yıldan kısa sürede kullanılacak veya bir yıl içinde nakde çevrilebilecek varlıkları kapsar (Marşap, 2014: 405).

Stoklar; işletmelerin mal ve hizmet üretim ihtiyaçlarını karşılamak ve işletme faaliyetlerini sürdürebilmek amacıyla depoladıkları ilk madde ve malzemelerden, henüz tamamlanmamış yarı mamullerden, satışa hazır hale gelen ancak henüz satılmamış mamullerden ve satmak amacıyla elde tutulan fiziksel varlıklardan oluşur (Bozdemir, 2019: 122). Sağlık işletmeleri ağırlıklı olarak hizmet üreten kuruluşlar olduklarından, stoklarında yarı mamul ve mamul ürünlere çok az yer verilmektedir (Ağırbaş, 2014: 281).

Stok yönetimi, sağlık hizmetlerinin kesintisiz ve kaliteli bir şekilde sunulabilmesi için hayati öneme sahiptir. İlaçlar, tıbbi malzemeler, ameliyat malzemeleri ve diğer gerekli ürünlerin doğru miktarda ve zamanda temin edilmesi, sağlık kurumlarının verimliliğini doğrudan etkiler. Bu nedenle, etkin stok yönetimi, hem maliyetlerin kontrol altında tutulması hem de hasta bakımının optimize edilmesi açısından kritik bir rol oynar.

Sağlık kurumlarında envanter yönetimi olarak bilinen stok yönetiminin amacı, ihtiyaç duyulan mal veya hizmetin istenilen zamanda, istenilen miktarda, uygun fiyat ve kalitede doğru yerde bulunmasını sağlamaktır. Hastanenin stoklarındaki ürünlerin yıl içerisindeki hareketi stok devir hızı olarak adlandırılır. Stok devir

hızı yüksek olan sağlık kurumlarında ilaç ve tıbbi malzemelerin hareketliliği yüksek olup, bu da tedavi edilen hasta sayısının fazla olduğunu gösterir. Stok yönetiminin etkili bir şekilde yürütülebilmesi için gerekli stok yönetim fonksiyonları; malzemelerin sınıflandırılması, talep tahmini, tedarik ve stok kontrolüdür (Yoldaş, 2022: 51).

Stok kontrolü, bir kuruluş içinde ve dışında sürekli malzeme akışının olmasını sağlayan sistematik bir yaklaşımdır. Bu genellikle herhangi bir zamanda kuruluştaki uygun stok seviyelerinin korunmasını sağlamak amacıyla stokların hareketini kontrol etme sürecini gerektirir. Bu, stokların tükenmesini veya malzeme stoklama organizasyonunun sermayenin kilitlenmesi ve operasyonlar için yetersiz malzeme gibi olumsuz etkilere neden olmasını önlemektedir. Stok kontrol yönetimi ise herhangi bir zamanda bir kuruluştaki tutulan malların toplam değerine ilişkin maliyetlerin düzey ve tutarlarının uygun şekilde planlanmasını, organize edilmesini, yönlendirilmesini ve kontrol edilmesini sağlayan bir yönetim sürecidir (Korir, vd. 2021: 8).

Sağlık işletmeleri, birçok kategoriye ayrıldığından dolayı çeşitli stoklar bulundurlar. Farklı özelliklere sahip ve çok çeşitli stok kalemlerine sahip olan sağlık hizmetlerinde, her bir stok kaleminin bulundurulmasına etki eden faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler şunlardır: (Ağırbaş, 2014: 283-284)

- Planlanan poliklinik ve klinik sayısı
- Planlanan yatan hasta sayısı
- Planlanan ameliyat sayısı
- Planlanan tetkik sayısı
- Planlanan radyolojik tetkik sayısı
- Yoğun bakım gibi birimler için planlanan hasta sayısı
- Emniyet stoku miktarı
- Fiyat iskontolarının çekiciliği
- İlaç ve tıbbi malzeme fiyatları ile ilgili beklentiler

Merkezi ve klinik depoların kapasitesi ile ilgili, malzeme ihtiyaç planlaması ve tam zamanında üretim gibi stok yönetimi stratejilerinin geliştirilmesi, modern sağlık işletmelerinin varlık yapısında stok miktarlarının ve değerlerinin minimum seviyelere düşmesine olanak tanır. Stokların etkin bir şekilde kontrol edilmesi, düzenli ve sistematik stok denetimlerinin yapılması, modern sağlık işletmeleri için kritik önem taşımaktadır. Stokların envanter yönetimi ve değerlendirme süreçlerinin istenen standartlarda ve zamanında gerçekleştirilmesi ile düzeltici ve iyileştirici denetimlerin sürekliliği sağlanmalıdır (Marşap, 2014: 406).

Tablo 1: Sağlık Kurumlarında Stok Türleri

Tıbbi Stoklar	Diğer Stoklar
İlaçlar	Büro Malzemeleri
Ameliyat Malzemeleri	Bilgi İşlem Malzemeleri
Tıbbi Sarf Malzemeleri	Temizlik Malzemeleri
Laboratuvar Malzemeleri	Elektrik Malzemeleri
Radyoloji Malzemeleri	Haberleşme Malzemeleri
Tıbbi gazlar	Isıtma Malzemeleri
Radyoaktif Malzemeler	Akaryakıt ve Yağlar
Diğer Tıbbi Sarf Malzemeleri	Yiyecek Malzemeleri
	Teknik Bakım ve Onarım Malzemeleri
	Diğer Malzemeler

Kaynak: Ağırbaş, 2014: 282-283.

Tablo 1’de, sağlık hizmetlerinde ihtiyaç duyulan ve kullanılan stoklar, iki ayrı kategori altında ele alınarak değerlendirilmiştir. Sağlık işletmelerinin ana faaliyet alanlarıyla ilişkili olarak gereksinim duyduğu malzemeler veya ürünler, tıbbi stoklar kategorisini oluşturmaktadır. Hastaneler için yönetimi en karmaşık ve en kritik olan stok kalemleri ise genellikle tıbbi stoklardan oluşmaktadır.

Öte yandan, stok fazlası, kuruluşların rekabet gücünü ürün maliyetleri üzerinden etkileyebilmektedir. Sağlık sektöründe, depo yetersizliği gibi faktörlerden dolayı ek maliyetlere yol açan fazladan stok bulundurma eğilimi yaygın olarak bilinirken, pandemi gibi belirsizlik yaratan durumlarda hastanelerde kullanılan malzemelerin temini ve kullanım miktarlarının tahmin edilmesi gibi süreçlerdeki belirsizlikler nedeniyle fazladan stok bulundurma gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu dönemlerde, stok yönetimi titizlikle yapılmalı, malzemeler optimum seviyede stoklanmalı ve aşırı stok tutma maliyetlerinden kaçınılmalıdır (Durmuş ve Duğral, 2021: 369).

Finansal yönetim bağlamında stoklarla ilgili alınacak kararlar genellikle stokların maliyetleriyle doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, stokların net maliyetlerinin detaylı bir şekilde bilinmesi, finansal yönetim açısından büyük önem taşır. Stoklara bağlı maliyetler genellikle stok bulundurma ve stok bulundurmama maliyetleri olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. Stok bulundurma maliyetleri, stok bedelleri, tedarik maliyetleri ve stokların depolanmasıyla ilgili maliyetlerden oluşmaktadır (Ağırbaş, 2014: 284-285).

3.1. Sağlık İşletmelerinde Stok Yöntemleri

Sağlık işletmelerinde malzeme ihtiyacının istenilen zaman, miktar, yer, kalite ve ekonomik koşullar doğrultusunda en uygun şekilde karşılanabilmesi, etkili stok yönetimi ile mümkün olmaktadır. Bu hedeflere ulaşabilmek için çeşitli stok kontrol yöntemlerinden faydalanılmaktadır (Ağırbaş, 2014: 285).

Sağlık kurumlarında stok yönetiminin temel amacı, doğru ürünü doğru zamanda ve doğru miktarda bulundurarak, hasta bakımında oluşabilecek stok problemlerini en aza indirmektir. Etkin stok yönetimi aşağıdaki şekillerde katkı sağlar (Durmuş, 2023: 358):

- Maliyetlerin düşürülmesini sağlar.
- İsrafi önler.
- Hasta memnuniyetini artırır.
- Operasyonel verimliliği artırır.

3.1.1. Sağlık İşletmelerinde Stok Kontrol Yöntemleri

Stok kontrolü, işletmelerin tedarik, üretim ve finansal kapasitelerine göre stok miktarını ve çeşitliliğini en etkin ve ekonomik şekilde belirleme sürecidir. Stok kontrolünün temel amacı, işletmenin gereksinim duyduğu stokları gereksiz fazla veya eksik olmadan, uygun miktarda bulundurarak üretim veya hizmet süreçlerinin kesintisiz bir şekilde devam etmesini sağlamaktır (Bozdemir, 2019: 122).

Stok kontrol yöntemleri, stok işlemlerinin miktar, fiyat ve zaman boyutlarıyla yönetilmesi için kullanılan sipariş verme ve bu siparişleri takip etme yöntemlerini içermektedir. Stok kontrol yöntemleri genellikle geleneksel ve modern olmak üzere iki ana kategoride incelenmektedir (Ağırbaş, 2014: 285).

Hastanelerde hastaların teşhis ve tedavisinde kullanılan malzemelerin çeşidinin fazla olması stok düzeyinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Fakat bu durum, malzeme sayısı ve toplam maliyet; Önemlilik, stok devir hızı, teslim süreleri ve mevsimsel kullanım dalgalanmalarına göre sınıflandırılarak daha kolay hale getirilebilir. Literatürde bu durumlara yönelik bazı stok kontrol yöntemleri kullanılmaktadır (Durmuş ve Duğral, 2021: 369). Bunlar:

- ABC: Yüksek, orta ve düşük maliyetli malzemeler,
- VED: Hayati, Temel, İstenilen malzemeler,
- FSN: Hızlı hareket eden, yavaş hareket eden, sabit malzemeler,
- SDE: Arzı sınırlı, temini zor, temini kolay,
- HML: Stok değeri yüksek, orta veya düşük olan malzemeler,
- SOS: Sezonluk ve sezonluk olmayan malzemeler olarak sınıflandırılır.

Tablo 2: Stok Kontrol Yöntemleri

Geleneksel Stok Kontrol Yöntemleri	Modern Stok Kontrol Yöntemleri
Gözle Kontrol Yöntemi	Malzeme İhtiyaç Planlaması (MİP)
Ekonomik Sipariş Miktarı Yöntemi	Tam Zamanlı Üretim (JIT)
ABC Yöntemi	Stoksuz Malzeme Yönetimi
VED Yöntemi	Bilgisayarlı Stok Kontrol Yöntemi
Çift Kutu Yöntemi	Bar-Kod ve Kare-Kod
Sabit Sipariş Yöntemi	Radyo Frekans Kimlik Tanımlama (RFID)
	Birim Doz İlaç Sistemi (PYXIS)

Kaynak: Durmuş ve Duğral, 2021: 370; Ağırbaş, 2014: 285-290; Tengilimoğlu, vd., 2021: 263267; Bozdemir, 2019: 121-125; Marşap, 2014: 412-415.

3.1.1.1. Geleneksel Stok Kontrol Yöntemleri

Ekonomik sipariş miktarı yöntemi; bir şirketin depolama maliyetleri, elde bulundurma maliyetleri ve sipariş maliyetleri gibi stok maliyetlerini en aza indirmek için satın alması gereken optimum stok miktarını ifade eder. Ekonomik sipariş miktarı, en eski klasik üretim planlama modellerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu model, malzeme talebinin belirli bir süre boyunca sabit olduğu durumlarda stok seviyelerinin yönetilmesinde ideal olarak kabul edilir. Stok seviyeleri sıfıra ulaştığında yeni stok siparişi tam olarak teslim edilir. Verilen her sipariş için, sipariş edilen mal miktarına bakılmaksızın sabit bir maliyet çekilir. Sipariş edilen her birim aynı zamanda elde tutma maliyeti olarak bilinen bir depolama birim maliyetini de beraberinde getirir. Bu maliyet çoğunlukla ürünün toplam satın alma maliyetinin bir yüzdesi olarak belirtilir (Korir, vd., 2021: 10).

Gözle kontrol yöntemi; Depo sorumluları tarafından kişisel deneyimlere dayalı olarak stokların gözden geçirilmesi yöntemi, bir yöntemdir. Özellikle hastaneler gibi malzeme çeşidinin çok olduğu işletmelerde, bu yöntemin takibi ve uygulanması zor olabilir ve görevli personel üzerinde ek iş yükü yaratabilir. Ancak bu yöntemin maliyeti düşüktür ve uygulanması pratiktir (Bozdemir, 2019: 123).

ABC Yöntemi; ABC analizi, işletmelerde stok kontrolünde sıkça kullanılan bir yöntemdir. Bu analiz yöntemi, stok kalemlerini önemlerine göre sınıflandırarak etkin bir stok yönetimi sağlamayı amaçlar. ABC analizi, stokların yıllık parasal değer yüzdesine ve yıllık kullanım miktarına göre üç gruba ayırarak gruplandırma yapar (Tengilimoğlu vd., 2021).

İtalyan iktisatçı Vifredo Pareto'dan sonra Pareto analizi olarak da adlandırılan bu yöntemde, malzemenin Pareto ilkesine göre yıllık parasal değer yüzdesi A grubu için yaklaşık %70- 60, B grubu için %30- 20 ve C grubunun ise yıllık kullanım yüzdesi yaklaşık %20- 10, civarındadır (Durmuş ve Duğral, 2021: 370). A grubu için önem derecesi 'yüksek', B grubu için 'orta' ve C grubu için 'düşük' olarak belirlenmiştir. A grubunda yer alan malzeme sayısı genellikle % 5-10 arasında, B grubunda ise % 20-30 arasında değişirken, C grubunda yer alan malzeme sayısı genellikle % 50-60 civarındadır (Ağırbaş, 2014: 288).

A sınıfı kalemler en yüksek değeri temsil ederken, C sınıfı kalemler en düşük değere sahiptir. Bu analiz yöntemi, hangi ürünlerin daha sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerektiğini belirlemeye yardımcı olur. ABC yöntemini uygulamak için aşağıdaki adımlar izlenebilir (Marşap, 2014: 413):

1. Tüm stok kalemleri listelenir ve birim maliyet ile yıllık kullanım değerleri belirlenir.
2. Her bir kalemin birim fiyatı ile kullanım miktarı çarpılarak toplam fiyat bulunur.
3. Ürünler, toplam fiyatlarına göre azalan sırayla listelenir.
4. Listelenen kalemler kümülatif olarak ilerler ve en yüksek toplam fiyata sahip olanlar en üst sıralarda yer alır.
5. Bazı malzemelerin stokta bulunmadığı durumlarda, bu kalemler listenin en sonunda sınıflandırılır, çünkü çarpım sonuçları sıfırdır.

VED Yöntemi; VED yöntemi, malzemelerin önem derecesine göre gruplandırılan bir yöntemdir, ABC yöntemine benzer şekilde. ABC yönteminde önem derecesi parasal açıdan belirlenirken, VED yönteminde ise malzemelerin insan hayatı açısından taşıdığı değer önem derecesini belirler (Ağırbaş, 2014: 288). Bu yöntem özellikle sağlık işletmelerinde ilaç ve tıbbi malzemelerin kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (Bozdemir, 2019: 124). VED yöntemi, ilaç ve sağlık malzemelerini üç farklı önem derecesine göre sınıflandırmaktadır (Durmuş ve Duğral, 2021: 371).

- ✓ V (Vital): Bu gruptaki malzeme ve ilaçlar hastaların tedavisinde hayat kurtarıcı olarak tanımlanır ve her zaman stok bulundurulmalıdır.
- ✓ E (Essential): Hastalıklar açısından önemlidir ancak hastanelerde bulunması gereken hayati önem taşıyan ilaç ve malzemelerle karşılaştırıldığında daha az önemlidir.
- ✓ D (Desirable): Bu gruptaki malzemeler hasta tedavisine göre en düşük kritiklik seviyesine sahiptir ve bu malzemelerin hastanedeki eksiklikleri hastaların tedavisi için gerekli değildir.

Hastanelerde sağlık hizmetlerinin sunumu sırasında meydana gelen hatalar ve eksik işlemler, hastalarda telafisi mümkün olmayan kayıplara ve yaralanmalara yol açabilir. Bu nedenle, hastanelerde hizmet sunumunda etkili bir malzemenin eksikliği veya yokluğu hayati önem taşıyabilir. Örneğin, hastaların damar yolu açılması için gerekli olan malzemenin satın alma maliyeti düşük olabilir ancak hastalar için kritik öneme sahiptir. Hastanelerde bu gibi kritik stok kalemlerinin bulunmaması, hastaların tedavisinde önemli gecikmelere neden olabilir. Bu sebeple, hastanelerde maliyetlerin yanı sıra hastaların sağlık ve güvenliği açısından hayati önem taşıyan envanter kontrol yöntemleri kullanılmalıdır (Karagöz ve Yıldız, 2015: 381).

Sağlık sektöründe pandemi, deprem gibi kriz dönemlerinde ve mevsimsel hastalıklar gibi acil durumlarda, stok kontrolü kararlarının alınabilmesi ve ilgili maliyetlerin en aza indirilmesi amacıyla malzemeler maliyetleri ve önemleri bazında ABC-VED analizi ile sınıflandırılabilir. Bu yöntemle, pandemi gibi kriz zamanlarında kullanılan hayati öneme sahip malzemelerin sık sık denetlenmesi, önemsiz olanların ise daha seyrek denetlenmesi sağlanabilir. Bu yaklaşımla, stok kontrolü için iş gücü planlaması daha akılcı bir şekilde yapılabilecek ve olası aksaklıkların önüne geçilebilecektir (Durmuş ve Duğral, 2021: 371).

Çift Kutu Yöntemi; Stokları oluşturan maddelerden her biri, iki bölmesi olan bir kutuda depolanır. İlk bölme tamamen tüketildiğinde yeni bir sipariş verilirken, ikinci bölme ise sipariş verilip teslim alınana kadar üretim faaliyetleri için yeterli miktarda stok bulundurulmalıdır (Marşap, 2014: 414). Bu yöntem özellikle hastanelerde ilgili birimlerin kendi küçük depolarında kullanabilecekleri pratik bir yöntem olarak değerlendirilebilir (Bozdemir, 2019: 123).

Sabit Sipariş Yöntemi; Sabit sipariş miktarı modelinde elde bulundurulan stok miktarı önceden belirlenmiş stok düzeyine indiğinde toplam stok maliyetlerini göz önünde bulundurarak maliyeti minimum yapacak şekilde sipariş verilir. Her stok kalemi için toplamda stok kontrol maliyetlerini minimize edecek sipariş miktarı ve yeniden sipariş verilecek düzey hesaplanır. Stok süresi her stok kalemi, için farklılık gösterecektir. Verilecek sipariş miktarının sabit olup hangi aralıklarla siparişin verileceğinin belirsiz olması bazı sorunları beraberinde getirmektedir. Bu sorun tüketim hızının sabitlenmiş olduğu varsayıldığı zaman ortadan kalkacaktır (Kobu, 2010, s. 335).

3.1.1.2. Modern Stok Kontrol Yöntemleri

Malzeme İhtiyaç Planlaması (MİP); Üretim süreci içerisinde, herhangi bir anda her bir parça ve malzeme için talebi öngörmeyi amaçlayan bir sistemdir. Bu sistem, tüm üretim, pazarlama, tedarik ve finansman bölümlerinin ortak bir üretim veya hizmet programı üzerinde anlaşmaya vardıkları temele dayanır ve bu doğrultuda yönetilir (Tengilimoğlu vd., 2021: 263). Malzeme ihtiyaç planlaması ise sağlık işletmelerinin ürün veya hizmet üretimi için gerekli parça ve malzemelere, doğru zamanda, doğru yerde ve doğru miktarlarda ulaşmasını sağlamak üzere tasarlanan bir üretim ve planlama sistemidir (Marşap, 2014: 414).

Tam Zamanlı Üretim (Just-in-Time (JIT)); Just in Time (JIT) yöntemi, stok yönetiminde gerektiği zaman ve gerektiği miktarda stok bulundurma stratejisini benimseyerek stok maliyetlerini minimize etmeyi amaçlar. Bu yöntem, sağlık işletmelerinde özellikle ortopedi ve beyin cerrahisi gibi alanlarda kullanılan pahalı greftler, çiviler ve protezler gibi tıbbi malzemelerin sıfır stok ve sıfır hata prensibiyle tam zamanında temin edilmesini sağlar. Böylelikle, bu tür değerli protezler depolanmaz ve dolayısıyla stok maliyetleri ortadan kaldırılır (Şentürk et al., 2020:18)..

Bu sistem, tedarikçilerle karşılıklı güvene dayalı olarak kurulan bir yapı üzerine inşa edilmiştir. Tedarikçiler, gerekli malzeme ve ürünleri sağlık işletmesine tam olarak ihtiyaç duyulduğu anda ve en uygun yerde teslim etmek üzere düzenlenmiştir (Bodemir, 2019:132). Just in Time (JIT) sisteminin modern stok yönetimi sistemleri içindeki önemli özellikleri şunlardır (Tengilimoğlu, vd., 2021: 264):

- Sınırlı sayıda tedarikçi kullanımı,
- Uzun vadeli tedarikçi sözleşmelerinin yapılması,
- Küçük parti boyutlarında malzeme alımı,
- Minimum düzeyde kalite kontrolü,
- Toplu ödemelerin tercih edilmesi.

Just in Time (JIT) sisteminin amacı, stoksuz üretim, israfın önlenmesi ve müşteri hizmetlerine veya üretim çıktılarına katkı sağlamayan tüm faaliyetlerin minimize edilmesidir (Marşap, 2014:415). Tam zamanında üretim kavramı ise gereken ürünlerin doğru miktarda ve doğru zamanda üretimini ifade eder. Bu nedenle, JIT'in sağlık işletmelerinde uygulanmasıyla önemli miktarda maliyet düşüşü sağlanabileceği ve sonuç olarak hizmet sağlama maliyetlerinin azaltılabileceği vurgulanmaktadır (Pan ve Pokharel, 2007:200).

Radio Frekans ile Tanımlama (RFID); RFID (Radio Frequency Identification), bir nesnenin veya canlının belirli özelliklerini radyo dalgaları aracılığıyla tanımlayarak bunları sayısal bir seri numarasıyla ilişkilendirme ve iletimini sağlayan iletişim teknolojisidir (Bozdemir, 2019:130). Bu sistem, tıbbi cihazların ve demirbaşların takibini mümkün kılar ve bu sayede cihazların doğru kullanımını ve kullanım arasında gereken işlemlerin yapılıp yapılmadığını kontrol etmeye olanak tanır. RFID teknolojisi ayrıca hastane içinde bir cihazın anlık konumunu, kullanım durumunu ve kullanıma uygun olup olmadığını izleme imkanı sunar (Tengilimoğlu, vd., 2021: 266-267).

RFID teknolojisi, stok yönetiminde büyük yenilikler sunar. Bu teknoloji, ürünlerin takibini ve envanter yönetimini kolaylaştırır: (Özkan, vd., 2015:86).

- Gerçek Zamanlı İzleme: Stok seviyeleri anlık olarak izlenebilir.
- Azalan Hata Oranı: Manuel veri girişinden kaynaklanan hatalar minimize edilir.
- Güvenlik: Ürünlerin kaybolması veya çalınması riski azalır.

Bar-kod ve Kare-kod Uygulaması; Barkod sistemleri, gıda, otomotiv, tekstil gibi çeşitli endüstrilerde uzun yıllardır başarıyla kullanıldıktan sonra, sağlık sektöründe de giderek yaygınlaşmaktadır. Kare-kod ise Türkçe'de 2 boyutlu bar-kodların adı olarak kullanılmaktadır (Tengilimoğlu, vd., 2021: 266). Özellikle dahili malzeme dağıtımının izlenmesinde kullanılması, işlemleri hızlandırmaktadır. Bazı hastanelerde otomatik yönlendirme sistemleri ile barkod teknolojisinin kullanıldığı bilinmektedir. Barkod sistemleri, bilgisayarlı optik okuyucular aracılığıyla malzemelerin evrensel kodlama sistemine göre tanımlanmasını sağlayan ve stok giriş-çıkışlarını izlemeyi amaçlayan bir sistemdir. Bu sayede stok yönetimi daha etkin, pratik, hızlı ve güvenilir hale gelmektedir (Bozdemir, 2019:130).

Bilgisayarlı Stok Kontrol Yöntemi; Gelişen teknoloji, sağlık işletmelerinin stok yönetiminde çeşitli olanaklar sunmaktadır. Bilgisayarların stok kontrolünde kullanımı, stok yönetim süreçlerini daha hızlı ve güvenilir hale getirmektedir (Marşap, 2014:414).

Birim Doz İlaç Sistemi (PYXIS); Narkotik ilaçların kaybolma ve hırsızlığa karşı en savunmasız olduğu bilinen bir durumdan, zamanla tüm ilaçların hastalara dağıtımında kullanılan modern bir stok kontrol yöntemi olarak geliştirilmiştir. PYXIS yönetimi, ilaçları birim dozluk paketler halinde saklayarak herhangi bir hastane bakım alanında bir hasta için 24 saatten fazla ilaç bulundurulmamasını sağlar (Tengilimoğlu, vd., 2021:267).

3.1.2. Etkin Stok Yönetim Stratejileri:

Sağlık hizmetlerinin istenilen kalitede ve gereken zamanda sunulması, müşteri memnuniyetini sağlamak için etkin stok yönetimi stratejilerinin benimsenmesini gerektirir. Etkin stok yönetimi için önemli bir faktör, stok ve stok hareketleriyle ilgili yöneticilere zamanında bilgi sağlayacak bir sistemdir. Literatürde belirtilen bazı etkin stok yönetimi stratejileri şunlardır (Ağırbaş, 2014:290):

Talep Tahmini: Geçmiş veriler ve mevcut trendler kullanılarak talep tahminleri yapılmalıdır. Bu, stok seviyelerinin doğru şekilde belirlenmesine yardımcı olur.

Envanter Kontrol Sistemleri: Otomatik envanter kontrol sistemleri kullanarak, stok seviyeleri sürekli izlenmeli ve gerektiğinde sipariş verilmelidir.

ABC Analizi: Stok kalemleri, önem derecelerine göre sınıflandırılmalıdır. A sınıfı kalemler en yüksek değere sahipken, C sınıfı kalemler en düşük değere sahiptir. Bu analiz, hangi ürünlerin daha sıkı kontrol edilmesi gerektiğini belirlemeye yardımcı olur.

Just-in-Time (JIT) Yönetimi: Gerektiğinde ve gerektiği miktarda stok bulundurmayı amaçlayan JIT yöntemi, stok maliyetlerini azaltmada etkilidir (Böker ve Çetin: 2020: 182).

Tedarikçi Yönetimi: Güvenilir tedarikçilerle uzun vadeli ilişkiler kurarak, tedarik sürekliliği ve kalitesi sağlanmalıdır.

3.1.3. Etkin Stok Yönetiminde Karşılaşılan Zorluklar:

İster sağlık işletmelerinde, isterse diğer işletmelerde olsun yukarıda açıklanan stok yöntemleri, özellikle tek ürün için kolay uygulanır. Sağlık işletmelerinin verdikleri hizmetin gereği olarak çok çeşitli sarf ve ilaç vb. kalemlere ayrı ayrı stok politikası uygulamaları için güçlü bir bilişim alt yapısına ihtiyaç vardır. İvedilikle stok gruplandırılması yapmak sorunsuz bir depo yönetimi için şarttır. Gruplandırmayı ancak sağlık hizmet alt yapısına hâkim, çok çeşitli sarf ve medikal malları bilen bir yöneticinin yapması gereklidir (Şentürk, vd., 2020: 22). Başlıca zorluklar:

1. Tahmin Hataları: Yanlış talep tahminleri, ya fazla stok maliyetine ya da stok yetersizliğine yol açabilir.
2. Tedarik Zinciri Kesintileri: Tedarik zincirindeki aksaklıklar, stok yönetimini zorlaştırabilir.
3. Teknolojik Eksiklikler: Envanter kontrol sistemlerindeki eksiklikler, stok yönetiminde hatalara neden olabilir.

4. Yönetimsel Sorunlar: Yeterli eğitim ve bilgiye sahip olmayan personel, stok yönetiminde sorunlar yaşanmasına neden olabilir.

4. SONUÇLAR

Yapılan literatür taraması ve vaka analizleri, yeni tedarik yöntemlerinin sağlık kurumlarında çeşitli avantajlar sağladığını göstermektedir. Dijital tedarik yönetimi sistemleri, stok kontrolünü iyileştirerek israfı azaltmakta ve maliyetleri düşürmektedir. Yapay zeka destekli tahmin modelleri, doğru talep tahmini yaparak stok seviyelerini optimize etmekte ve hizmet sürekliliğini sağlamaktadır. Sürdürülebilir tedarik zinciri yönetimi uygulamaları, çevresel etkileri minimize ederek kurumların sürdürülebilirlik hedeflerine katkı sağlamaktadır. Tedarikçi ilişkileri yönetimi stratejileri ise güçlü işbirlikleri kurarak kaliteli ve zamanında tedarik sağlamaktadır.

Genel olarak sağlık sektörü ve özel olarak hastaneler, sürekli artan sağlık bakım maliyetleri nedeniyle önemli zorluklarla karşı karşıyadır. Hastanelerde lojistik kaynaklı maliyetler, personel maliyetlerinden sonra ikinci büyük maliyet bloğudur. Malzemeye ilgili lojistik maliyetlerini azaltmak için sağlık akademisyenleri ve uygulayıcılar niceliksel yöntemlerin uygulanma uygun olacaktır. Bu yöntemlerin potansiyelleri imalat veya hizmet gibi diğer endüstrilerde zaten kanıtlanmıştır.

Sağlık kurumlarında yeni tedarik yöntemlerinin benimsenmesi, sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırma ve kurumsal performansı iyileştirme potansiyeli sunmaktadır. Ancak her bir yöntemin kurumun ihtiyaçları ve koşulları göz önünde bulundurularak dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Gelecek araştırmaların, yeni tedarik yöntemlerinin daha geniş bir yelpazede ve farklı sağlık kurumları bağlamında incelenmesi önerilmektedir. Geleceğin sağlık yöneticileri kriz zamanlarında bilimsel envanter yönetimi yöntemlerini kullanmak zorunda kalacaklar. Verimli bir hastane olabilmek için tedarik zincirini ve lojistik sisteminin yönetiminin rolü artık göz ardı edilemez.

Yapılan literatür taraması ve vaka analizleri, farklı stok yönetim yöntemlerinin çeşitli avantajlar ve dezavantajlara sahip olduğunu göstermektedir. JIT, stok seviyelerini minimize ederek maliyetleri düşürmekte ancak tedarik zincirindeki herhangi bir aksaklık hizmet kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Ekonomik sipariş miktarı modeli, optimal sipariş miktarını hesaplayarak stok maliyetlerini azaltmakta fakat bu modelin uygulanabilirliği büyük ölçüde talep tahminlerinin doğruluğuna bağlıdır. ABC Analizi, kaynakların daha verimli kullanılmasını sağlamakta ancak sınıflandırma hataları kaynakların yanlış tahsis edilmesine yol açar.

bilmektedir. Satıcı tarafından yönetilen envanter ise stok yönetim yükünü tedarikçilere devrederek sağlık kurumlarının iş yükünü azaltmakta fakat tedarikçi bağımlılığı riskini artırmaktadır.

Hastanelerde minimum stok seviyeleri korunmalıdır. Hastanelerin, yönetimin her zaman stok seviyesinden haberdar olmasını sağlayan etkili stok seviyesi takip sistemlerine sahip olması gerekmektedir. Hastane her zaman stokların yenilenmesi için harcanan zamandan emin olmalıdır. Bu, stok seviyelerinin her zaman iyi korunmasını sağlayacaktır. Hastane ayrıca daha iyi maliyet yönetimi için sipariş verme ve bekletme maliyetlerini de periyodik olarak değerlendirmelidir.

Sağlık kurumlarında etkin stok yönetimi, hasta bakım kalitesini artırmak ve maliyetleri kontrol altında tutmak için vazgeçilmezdir. Farklı stok yönetim yöntemleri, çeşitli avantajlar ve dezavantajlar sunmakta olup, her bir yöntemin kurumun ihtiyaçlarına ve koşullarına göre değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın bulguları, sağlık kurumlarının stok yönetimi stratejilerini geliştirmelerine ve optimize etmelerine yönelik değerli bilgiler sunmaktadır. Gelecek araştırmalarda, stok yönetim yöntemlerinin daha geniş bir yelpazede ve farklı sağlık kurumları bağlamında incelenmesi önerilmektedir.

Sağlık işletmelerinde yeni tedarik yöntemlerinin benimsenmesi, verimlilik ve hasta bakım kalitesinde önemli iyileşmeler sağlar. Elektronik tedarik, RFID, bulut bilişim ve yapay zeka gibi yenilikçi yaklaşımlar, tedarik zinciri süreçlerini optimize ederken maliyetleri düşürür ve hata oranlarını azaltır. Başarılı bir uygulama için dikkatli planlama, personel eğitimi ve sürekli iyileştirme süreçleri gereklidir. Bu sayede, sağlık işletmeleri, dinamik ve karmaşık tedarik zinciri ortamlarında rekabetçi kalabilirler.

Sağlık kurumlarında etkin bir stok yönetimi için modern teknolojilerin ve stratejik yaklaşımların kullanılması gereklidir. Tedarik zinciri yönetiminin iyileştirilmesi, personelin eğitimi ve güçlü bir bilgi yönetim sistemi kurulması, karşılaşılan zorlukların üstesinden gelinmesinde önemli rol oynar. Ayrıca, düzenli performans değerlendirmeleri ve iyileştirme çalışmalarının yapılması, stok yönetim süreçlerinin sürekli olarak geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

REFERANSLAR

- Agarwal S, Glenton C, Henschke N, Tamrat T, Bergman H, Fønhus MS, Mehl GL, Lewin S. Tracking Health Commodity Inventory And Notifying Stock Levels Via Mobile Devices: A Mixed Methods Systematic Review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020, 10(10):CD012907. Doi: 10.1002/14651858.CD012907.Pub2. PMID: 33539585; PMCID: PMC8094928.
- Ağırbaş, İ. (2014). Sağlık Kurumlarında Finansal Yönetim Ve Maliyet Analizi. Siyasal Kitabevi, S. 281-290.
- BİÇER, A. E., Ve ÖZÇELİKAY, A. T. (2023). Hastanelerde İlaç Tedarik Zinciri Ve Devlet Malzeme Ofisi. *Eurasian Journal Of Health Technology Assessment*, 7(2), 120-133.
- Bozdemir, E. (2019). Sağlık İşletmelerinde Maliyet Muhasebesi Ve Analizi. Gazi Kitapevi, Ankara.
- Böker, Z., Ve Çetin, O. (2020). Sağlık Sektöründe Abc-Ved Ahp Ve Topsis Yöntemleri Kullanılarak Çok Kriterli Stok Sınıflandırması. *Öneri Dergisi*, 15(53), 178-208.
- Durmuş, A. (2023). Hastanelerde Envanter Yönetimi: Tıbbi Sarf Malzemeleri İçin Abc-Ved-Sde Matris Analizi Uygulaması. *İşletme*, 4(2), 353-372.
- Durmuş, A., Ve Duğral, E. (2021). Stock Management With ABC And VED Analysis İn Hospitals During The Covid-19 Pandemic Process. *J Basic Clin Health Sci*, 1, 204-1006.
- Güznel, L., Ve Sayan, İ. (2023). Toplam Kalite Yönetiminin Tedarik Zinciri Yönetimi Üzerindeki Etkisi. *Verimlilik Dergisi*, 57(3), 533-548.
- Hamad A, Alsaqa'aby M, Alruthia Y, Aldallal S, Elsisı GH. Overview Of Procurement And Reimbursement Of Pharmaceuticals İn Saudi Arabia, United Arab Emirates, Qatar, And Egypt: Challenges And Opportunities. *Glob J Qual Saf Healthc.* 2023 Nov 24;6(4):127-136. Doi: 10.36401/JQSH-23-1. PMID: 38404458; PMCID: PMC10887475.
- Karagöz, Fırat, Yıldız, Selami M. (2015), “Hastane İşletmelerinde Stok Yönetimi İçin ABC Ve VED Analizlerinin Uygulanması”, *Yönetim Ve Ekonomi Araştırmalar Dergisi*, Cilt.13 Sayı.4, (375-396).
- Kobu, Bülent. (2010). Üretim Yönetimi, Beta Yayınları.
- Korir, K. G., Kaitany, P., Ve Sang, H. (2021). Economic Order Quantity Stock Control Technique And Performance Of Selected Level Five Hospitals: An Evidence Of Kenya.
- Lugada E, Ochola I, Kirunda A, Sembatya M, Mwebaze S, Olowo M, Ladwar DO, Komakech H., 2022, Health Supply Chain System İn Uganda: Assessment Of Status And Of Performance Of Health Facilities. *J Pharm Policy Pract.*, 15(1):58. Doi: 10.1186/S40545-022-00452-W. PMID: 36199111; PMCID: PMC9533292.

- Marşap, A. (2014). Sağlık İşletmelerinde Kalite: Sağlıkta Kalite Ve Stok Yönetim Sistemi, Beta Yayıncılık, S.405-425.
- Okeagu CN, Reed DS, Sun L, Colontonio MM, Rezayev A, Ghaffar YA, Kaye RJ, Liu H, Cornett EM, Fox CJ, Urman RD, Kaye AD. Principles Of Supply Chain Management In The Time Of Crisis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021 Oct;35(3):369-376. Doi: 10.1016/J.Bpa.2020.11.007. Epub 2020 Nov 16. PMID: 34511225; PMCID: PMC8428474.
- Özkan, O., Bayın, G., Ve Yeşilaydın, G. (2015). Sağlık Sektöründe Yalın Tedarik Zinciri Yönetimi. *AJIT-E: Academic Journal Of Information Technology*, 6(18), 71-94.
- Palos-Sánchez, P. R., Baena-Luna, P., García-Ordaz, M., Ve Martínez-López, F. J. (2023). Digital Transformation And Local Government Response To The COVID-19 Pandemic: An Assessment Of Its Impact On The Sustainable Development Goals. *Sage Open*, 13(2), 21582440231167343.
- Pan, Z. X., Ve Pokharel, S. (2007). Logistics In Hospitals: A Case Study Of Some Singapore Hospitals. *Leadership In Health Services*, 20(3), 195-207.
- Şentürk, T., İKİZLER, C., Ve AYTEKİN, G. K. (2020). Sağlık Kurumlarında Tedarik Zinciri Yönetimi Kapsamında Stok Yönetiminin İncelenmesi: Bir Alan Araştırması. *Ufuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9(17), 7-46.
- Tengilimoğlu, D., Işık, O., & Akbolat, M. (2021). Sağlık İşletmeleri Yönetimi, Nobel Yayıncılık, S.254-268.
- Timur, M. N. (2013). Tedarik Zinciri-Temel Kavramlar. M. N. Timur & G. S. Çekerol (Edt.), *Tedarik Zinciri Yönetimi İçinde* (S. 2-22). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Yayınları.
- Volland, J., Fügener, A., Schoenfelder, J., Ve Brunner, J. O. (2017). Material Logistics In Hospitals: A Literature Review. *Omega*, 69, 82-101.
- YOLDAŞ, S. (2022). Kamu Hastanelerinde Tedarik Zinciri Ve Satın Alma Yönetim Sürecinde Yaşanan Sorunlara Yönelik Bir Araştırma. *Balkan & Near Eastern Journal Of Social Sciences (BNEJSS)*, 8.



BÖLÜM 38

Endometriozisde Enerji ve Redoks Dengesi: Mitokondriyal Dinamiklerin Önemi

Ömer Faruk Kırlangıç^{1,2} & Cengiz Karakaya²

¹ Öğr. Gör. Ömer Ankara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID: 0000-0003-0219-3312

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-0399-9150

Giriş

Endometriozis, endometrial bezlerin ve/veya stromanın uterin kavite dışında bulunmasıyla tanımlanan, östrojen bağımlı, kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır (Koninckx et al., 2021). Bu hastalık, fiziksel etkilerinin yanı sıra yaşam kalitesini, ruh sağlığını, ilişkileri ve cinselliği olumsuz yönde etkilemektedir. Dünyada kadınların yaklaşık %10'u yaşamlarının bir noktasında endometriozis geliştirmekte olup, genellikle menarş ile menopoz dönemleri arasında etkili olmaktadır (Becker et al., 2022). Türkiye’de ise bu durum, üreme çağındaki her altı kadından birini etkilerken, infertilite sorunu olan kadınların %33,6'sında görülmektedir (Ozgor et al., 2023).

Endometriozis ile ilişkilendirilen risk faktörleri arasında erken menarş (≤ 12 yaş), kısa döngü uzunluğu (≤ 26 gün), yoğun adet kanamaları (yaşam kalitesini etkileyen aşırı kanama), zayıf beden yapısı, nulliparite ve birinci derece akrabada endometriozis öyküsü yer almaktadır (Shafrir et al., 2018).

Tanı için altın standart yöntem olan laparoskopiye duyulan ihtiyaç ve her hastaya laparoskopik tanı konulması imkanının bulunmaması nedeniyle birçok vaka teşhis edilmemektedir. Hastalar kesin tanı ve uygun tedavi alınca kadar, dünya genelinde tanı gecikmelerinin 6 ila 12 yıl arasında olduğu belirtilmektedir (Matsuzaki et al., 2006; Prast et al., 2013). Endometriozisin tanısındaki bu gecikmeler, iş gücü kaybına, üretkenlikte azalmaya ve yüksek maliyetlere yol açmaktadır (Tewhaiti-Smith et al., 2022).

Endometriozisin etiyolojisi karmaşık, çok yönlüdür ve tam olarak anlaşılamamıştır (Czyzyk, Podfigurna, Szeliga, & Meczekalski, 2017). Genetik profil, retrograd menstrüasyon, inflamasyon, hormonal aktivite, immün fonksiyon bozukluğu, organoklorür yükü, oksidatif stres, metaplastik süreçler ve apoptoz baskılanması gibi birçok faktör, risk unsurları arasında yer almaktadır (Krakhotkin, Silkina, Chernylovskiy, & Gayvoronskaya, 2022). Özellikle endometriyal hücrelerin adeziv, invaziv ve proliferatif özellikleri arasındaki dengesizlik, bu hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (Chopyak et al., 2022b). İmmün sistemdeki bozukluklar, endometriyal hücrelerin yabancı doku olarak tanımlanamamasına ve bu hücrelerin ektopik alanlarda yaşamaya devam etmesine olanak sağlamaktadır. Bunun sonucunda, inflamasyon ve oksidatif stres döngüsü ortaya çıkmakta, bu da doku hasarı ve kronik bir inflamatuvar cevabı tetiklemektedir (Chopyak et al., 2022a).

Mitokondri bir hücrenin “güç merkezi” olarak bilinir. Hücresel enerji metabolizması, kalsiyum homeostazı, oksidatif stres, otofaji, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve hücre ölümünün fizyolojik süreçlerinde önemli roller oynarlar

ve birçok hastalığın patofizyolojisinde yer alırlar. Hücresel mitokondri oldukça dinamik ve hücresel faaliyetlerin taleplerini karşılamak için sürekli olarak döngüsel fisyon ve füzyon geçirir. Dengeli mitokondriyal dinamikler, kadınlarda normal üreme fonksiyonunun sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Ayrıca mitokondri, reaktif oksijen türlerinin (ROS) başlıca kaynağıdır (Harlev, Gupta, & Agarwal, 2015). Endometriozis hastalarında mitokondriyal dinamiklerin bozulması; hücre hasarı, hücre ölümü, fibrozis, oosit kalitesinde ve yumurtalık rezervinde azalmayla birlikte hastalık semptomlarının şiddetlenmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur (G. Xue, Jin, & Chichiu, 2024).

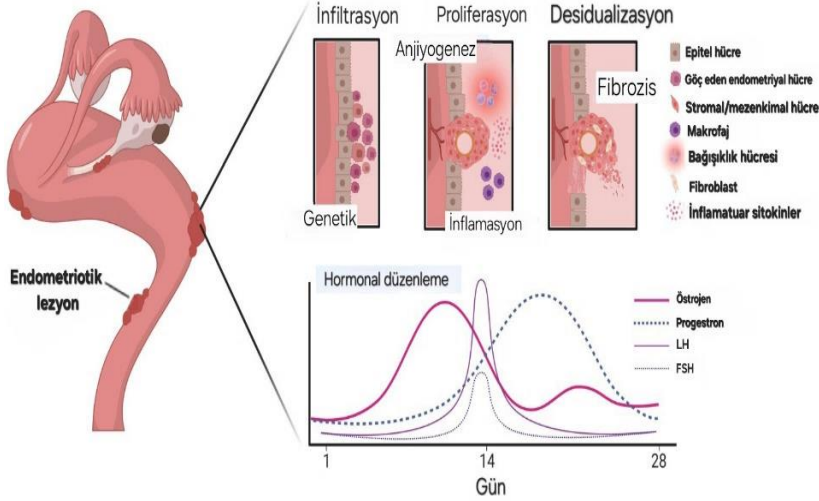
Endometriozisin tanısındaki zorluklar ve gecikmelerin yanı sıra, hastalığın karmaşık etiyojisi de bu süreci daha da zorlaştırmaktadır. Tanı koymada yaşanan gecikmeler, hem bireysel hem de toplumsal düzeyde ciddi sonuçlar doğururken, hastalığın çok yönlü patogenezi, doğru tedavi stratejilerinin belirlenmesini güçleştirmektedir. Bu durum, endometriozisin teşhis ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymakta ve hastalığın mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yönelik araştırmalara olan ihtiyacı artırmaktadır.

Endometriozise Genel Bakış

Endometriozis, vajina, yumurtalıklar, fallop tüpleri, uterosakral ligamentler, periton duvarı, mesane ve bağırsak gibi pelvik organlarda endometriyal dokunun varlığıyla karakterize edilen bir hastalıktır (Chapron, Marcellin, Borghese, & Santulli, 2019). Endometriyal hücrelerin peritona nasıl ulaştığı ile ilgili birçok teori olmasına karşın en çok kabul edilen teori, endometriyal dokunun retrograd menstrüasyon olarak bilinen bir süreçte fallop tüpleri yoluyla taşındığını açıklayan Sampson'un hipotezidir (Sampson, 1940; Saunders & Horne, 2021).

Ancak, adet gören kişilerin %59-90'ında retrograd menstrüasyon görülür, bu da retrograd menstrüasyonun endometriozise neden olmak için tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir (D'Hooghe & Debrock, 2002; Halme, HAMMOND, HULKA, RAJ, & TALBERT, 1984).

Şekil 1. Steroid seviyeleri tarafından kontrol edilen infiltrasyon, proliferasyon ve desidualizasyon evrelerindeki bir endometriotik lezyonun şematik diyagramı (Saunders & Horne, 2021; Teworte & Luciani, 2023)



Pelvik bölgede implantasyon gerçekleştikten sonra, endometriotik hücreler endometriyal kök hücreler, progenitor hücreler, glandüler epitel hücreleri ve stromal hücrelerden oluşan lezyonlar oluşturur (Bulun et al., 2019). Endometriozis, lezyonların görünümüne ve konumuna bağlı olarak üç alt kategoriye ayrılır: overlerde endometrioma, periton duvarında yüzeysel endometriotik nodüller ve genellikle mesane ve bağırsak üzerinde bulunan derin endometriotik nodüller (Bulun et al., 2019; Saunders & Horne, 2021). Lezyonlar, steroid hormon düzeylerindeki döngüsel değişikliklere yanıt olarak proliferasyon ve dökülme göstererek tekrarlayan yaralanma-onarım döngülerine neden olur.

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), Avustralya Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (RANZCOG) ve Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) tarafından yayımlanan endometriozis ile ilgili mevcut üç kılavuza göre (Australia, 2020; ESohRa, 2022; Kuznetsov, Dworzynski, Davies, & Overton, 2017), aşağıdaki klinik özelliklerden biri veya birkaçı ile başvuran bireylerde endometriozisin dikkate alınması gerektiğini belirtmektedir: dismenore, kronik pelvik ağrı, döngüsel gastrointestinal semptomlar (özellikle diskezya), döngüsel üriner semptomlar (özellikle hematüri veya dizüri), disparoni ve infertilite.

Endometriozisde en yaygın kabul gören evreleme sistemi (Tablo 1), Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (rASRM) evreleme sistemidir (Koninckx et al., 2021).

Ancak bu sistem semptomların şiddetini veya prognozu öngöremez. Endometriozisin karmaşıklığı göz önüne alındığında, mevcut sistemler altında evrensel bir şekilde evreleme ve karakterizasyon yapmak zordur. Belirtilerin özgül olmaması, geniş bir ayırıcı tanı listesi, sağlık çalışanlarının farkındalık eksikliği, gereksiz tetkikler ve non-invaziv tanı araçlarının yetersizliği nedeniyle birçok hasta, endometriozis tanısı alana kadar önemli gecikmeler yaşamaktadır (Gao et al., 2006; Kennedy et al., 2005; Nnoaham et al., 2011).

Tablo 1. Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (rASRM) Evreleme Sistemi

Endometriozis Evresi	Lezyonların Tanımı
Evre 1	Minimal - Az sayıda yüzysel implant (Ovaryan periton üzerinde yer alabilir).
Evre 2	Hafif - Daha fazla ve daha derin implantlar (Ovaryan periton üzerinde yer alabilir).
Evre 3	Orta - Çok sayıda derin implant. - Bir veya iki overda küçük kistler. - İnce yapışıklıkların varlığı.
Evre 4	Şiddetli - Çok sayıda derin implant. - Bir veya iki overda büyük kistler. - Çok sayıda yoğun yapışıklık.

Endometriozis için mevcut tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve tedavi hedefinin ağrı yönetimi veya infertiliteye yönelik olup olmamasına bağlı olarak hormon baskılama tedavileri ve cerrahi müdahalelerden oluşur (Becker et al., 2022; Saunders & Horne, 2021). Farmakolojik tedavinin ilk basamağı genellikle semptomlara dayanır ve ağrıyı hafifletmeyi hedefler (Barbara, Buggio, Facchin, & Vercellini, 2021). Hormonal tedaviler arasında kombine oral kontraseptifler, intrauterin cihazlar, transdermal yamalar, gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri/antagonistleri ve aromataz inhibitörleri yer alır; ancak bu tedavilerin tümü yan etkilerle ve fertilitiyi baskılanmasıyla ilişkilidir (Saunders & Horne, 2021; Vercellini et al., 2010). Endometriotik lezyonların çıkarılması için laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda, lezyonların beş yıl içinde %40-50 oranında tekrar ettiği bildirilmiştir (S.-W. Guo, 2009; S.-W. Guo & Martin, 2019).

Endometriozis, oksidatif stres ve kronik inflamasyon ile karakterize edilen kronik bir jinekolojik hastalıktır (Jana et al., 2013). Bu hastalıkta, makrofajlar ve daha az ölçüde lenfositler, endometriozis dokusunu temizlemeye ve hemoglobini uzaklaştırmaya çalışırken ROS üretir (Pirdel & Pirdel, 2014).

ROS üretiminden sorumlu olan mitokondri, hücrel enerji üretiminden sorumlu olmakla birlikte, hücrelerin oksidatif stres yönetimi, apoptoz ve inflamasyon süreçlerinde de kritik bir rol oynar. Endometriozis patofizyolojisinde; mitokondriyal disfonksiyon, endometrial hücrelerin anormal proliferasyonu, invazyon yetenekleri ve inflamatuvar yanıtları üzerinde yapılan araştırmalar dikkat çekmektedir (Jana et al., 2013; Pirdel & Pirdel, 2014; Winterbourn, 2015). Mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının, endometriozisli hastalarda görülen kronik inflamasyon, oksidatif stres artışı ve hücrel enerji dengesizlikleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Mihalyi et al., 2005; Zondervan, Cardon, & Kennedy, 2001). Bu mekanizmalar, hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde kilit bir faktördür.

Endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında, foliküler sıvısında ve periferel dolaşımdaki kanda oksidatif stres belirteçlerinin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Nuñez-Calonge et al., 2016; Santulli et al., 2015; Turkyilmaz et al., 2016). ROS üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki denge bozulduğunda, aşırı ROS birikimi oksidatif strese yol açar. ROS, oksijen içeren reaktif kimyasal türlerdir; süperoksit (O_2^-), hidroksil radikalleri ($\cdot OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi örnekler verilebilir. Yüksek miktarda ROS, peritoneal mezotelyal hücrelere zarar verebilir ve ektopik endometrium implantasyonunu teşvik edebilir (Harlev et al., 2015). Ayrıca, vasküler endotelyal hücrelerin morfolojisini ve işlevini, özellikle geçirgenlik ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirerek inflamatuvar hücreler ile endotelyal hücreler arasındaki yapışmayı artırabilir, bu da kalıcı inflamasyona yol açabilir (Andrisani et al., 2014; Nagata, 2005). İkincil bir haberci olarak ROS, protein kinaz B (Aktas, Kum, & Aksoy) ve NF- κB yollarını aktive ederek endometriozisin gelişimini teşvik edebilir (Donnez, Binda, Donnez, & Dolmans, 2016; McKinnon, Kocbek, Nirgianakis, Bersinger, & Mueller, 2016).

Mitokondrinin Yapısı ve İşlevi

Mitokondri, ökaryotik plazma membranına benzer protein ve fosfolipit bileşimine sahip çift zarla çevrili bir organeldir. Dış zar, mitokondrinin sitozolik bileşenlerle iletişimini, dış zar translokazı ve mitokondriyal içe alım kompleksi gibi çeşitli membran kompleksleri aracılığıyla sağlar (R. Guo, Gu, Zong, Wu, & Yang, 2018; Wiedemann & Pfanner, 2017). İç zar ise, dış zardan daha geniş bir yüzey alanına sahiptir ve basit invaginasyonları, "krista" olarak adlandırılan yapıları oluşturur (R. Guo et al., 2018).

Kristaların morfolojisi, mitokondri içi membran füzyonu ve bölünmesi arasındaki hassas bir denge sonucunda şekillenmekte olup, enerji durumu gibi

değişkenlere bağlı olarak yapısal ve işlevsel bir esneklik kazandırır (R. Guo et al., 2018). Krista organizasyonu, reaksiyon yüzeyini artırmada kritik bir rol oynar; zira solunum zinciri kompleksleri iç zar içine yerleşmiştir. Ayrıca, krista bağlantıları, Mitochondrial Contact Site and Cristae Organizing System (MICOS) olarak adlandırılan bir sistem tarafından yüksek derecede düzenlenen spesifik proteinler aracılığıyla stabilize edilir. MICOS, krista şekli ve dolayısıyla solunum komplekslerinin montajı ve verimliliğini belirler. Bu nedenle, krista organizasyonundaki kusurlar, doğrudan mitokondri işlevselliğinde bir eksiklik ile ilişkilidir (Li et al., 2020; R.-Q. Xue et al., 2019).

Dış ve iç zarlar, zarlar arası boşluk (Mihalyi et al.) ve matriks olarak adlandırılan iki bölmeyi birbirinden ayırır. Zarlar arası boşluk, tüm mitokondriyal proteomun yaklaşık %5'ini içerir ve en dar alt bölme olmasına rağmen, en fazla çeşitlilikte içe alım ile ilgili proteinleri barındırır (Edwards, Eaglesfield, & Tokatlidis, 2021). Zarlar arası boşluk, solunum, metabolik destek ve protein translokasyonu gibi geniş bir hücrel süreç yelpazesini koordine eder. Zarlar arası boşluk, başlıca kimyasal bir proton gradyanının oluşturulmasına bağlı olarak Adenozin Trifosfat (ATP) üretimini destekleyen süreçlerde önemli bir rol oynar (Larosa & Remacle, 2018). Elektron taşıma zinciri, dört proteinli enzimatik komplesten oluşur: (i) NADH ubiquinon oksidoredüktaz kompleksi (kompleks I); (ii) Süksinat-Koenzim Q redüktaz kompleksi (kompleks II); (iii) Koenzim Q-sitokrom c redüktaz kompleksi (kompleks III); ve (iv) sitokrom c oksidaz kompleksi (kompleks IV). Bu kompleksler, NADH (kompleks I için) ve süksinat ile FADH₂ (kompleks II için) gibi spesifik substratları kullanır (Cooper & Adams, 2022; Nath & Villadsen, 2015).

Enerji sağlayan reaksiyonlar tamamlandıktan sonra, zarlar arası boşluk, önceki reaksiyonlardan kaynaklanan hidrojen iyonlarını muhafaza eder. Bu hidrojen iyonları, ATP sentezi için bir serbest enerji kaynağı olarak kullanılır. Her ne kadar ADP'nin ATP'ye dönüşümü sitoplazmada gerçekleşebilse de, ATP moleküllerinin büyük bir kısmı mitokondriyal reaksiyonlardan kaynaklanır (Cooper & Adams, 2022). Bu süreçler, proton gradyanını ve protonların iç zar boyunca yayılmasını içeren bir işlem olan kemiozmoz ile gerçekleşir (Boyer, 1997). Protonlar, iç zara bağlı bir enzim olan ATP sentaz (kompleks V) aracılığıyla mitokondriyal matrikse geri döner. ATP sentaz, hidrojen iyonlarının difüzyonundan kaynaklanan mekanik kuvvetleri kullanarak ADP moleküllerine üçüncü bir fosfat grubunun eklenmesini katalize eder. Bu süreç, ATP üretimi ile sonuçlanır (Boyer, 1997).

Endometrioziste Enerji Metabolizması

Çeşitli çalışmalar, karşılaştırmalı proteomik analizler dahil olmak üzere, endometriozis ve kanser arasında metabolik düzeylerinin yeniden programlama açısından benzerlikler olduğunu ortaya koymuştur (Esfandiari et al., 2021; Kasvandik et al., 2016; Lee, Lin, Wu, & Tsai, 2019).

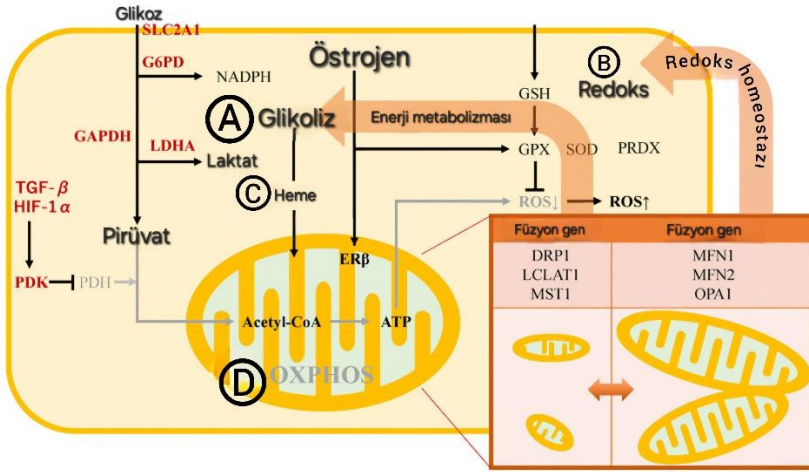
Glikolizle ilişkili moleküllerin (ör., hipoksiye duyarlı faktör 1 alfa alt birimi [HIF-1 α], heksokinaz 2 [HK2], piruvat kinaz M2 [PKM2], piruvat dehidrogenaz kinaz 1 [PDK1], glukoz-6-fosfat dehidrogenaz [G6PD], ve laktat dehidrogenaz A [LDHA]) ekspresyon seviyelerinin, endometriotik lezyonlarda normal ve ötopik endometriumla kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Şekil 2A) (Hou et al., 2022; Lu et al., 2023; Wang et al., 2023; Young et al., 2014). Ancak, pelvik peritoneal endometriozis ve endometriotik doku stromal hücrelerinde artmış glukoz tüketimi ve laktat üretimi gözlemlenmiştir. Pelvik peritoneal endometriozis, kontrol peritonuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek glikoliz seviyeleri, artmış HIF-1 α ve SLC2A1 ekspresyonu, artmış laktat üretimi, azalmış PDH aktivitesi ve düşük mitokondriyal solunum kapasitesi göstermektedir (Horne et al., 2019).

Endometriotik hücreler, Oksidatif fosforilasyondan (OXPHOS) aerobik glikolize bir metabolik geçiş yaparak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini engeller ve bu şekilde proliferasyon ve hayatta kalmayı teşvik eder. Endometrioziste bu tür bir metabolik yeniden programlamayı indükleyen genler de tanımlanmıştır (Horne et al., 2019; Young et al., 2014). HIF-1 α 'ya ek olarak, transformasyon büyüme faktörü-beta (TGF- β) da bu metabolik yeniden programlamada kilit bir rol oynamaktadır (Horne et al., 2019; Young et al., 2014). TGF- β ve HIF-1 α , endometriotik hücrelerin OXPHOS'tan aerobik glikolize geçiş yaparak büyüme gereksinimlerini karşılamalarını sağlar. Örneğin, TGF- β 1, endometriotik lezyonlara yakın peritoneal mezotelyal hücrelerde glikolizle ilişkili genlerin (ör., HIF-1 α , LDHA, PDK1 ve SLC2A1) ekspresyonunu artırmaktadır.

PDK1, PDH'yi inhibe ederek piruvatın asetil-CoA'ya dönüşümünü ve mitokondriyal solunumu baskılar. PDK1 ekspresyonunun baskılanmasının, endometriotik hücrelerde apoptozu indüklediği bildirilmiştir (B.-S. Kim et al., 2021). Bu bulgular, endometriotik hücrelerin hipoksik ortamda hayatta kalmak için aerobik glikolize dahil olan genlerin ekspresyon seviyelerinde artış göstermektedir. Ancak, glikolitik enzimlerin sürekli ekspresyonu, zamanla mitokondriyal biyogenezin azalmasına ve aşırı ROS üretimine neden olmaktadır (Şekil 2B) (Assaf, Eid, & Nassif, 2022; Chen et al., 2019; Qi et al., 2014).

Over endometrioma kist sıvısı, bol miktarda hemoglobin, hem ve demir içermektedir (Yoshimoto, Iwabuchi, Shigetomi, & Kobayashi, 2015). Demir, sürekli oksidatif strese neden olurken, artan hem sentezi, mitokondriyal OXPHOS, elektron taşınımı ve ATP üretimini endometrial stromal hücrelerinde artırmaktadır (Şekil 2C) (Ma et al., 2023). In vitro ve In vivo çalışmalar, hem'in mitokondriyal OXPHOS yolları aracılığıyla endometriotik lezyonların büyümesini teşvik ettiğini ortaya koymuştur (Ma et al., 2023). Mitokondriyal solunum ve glikoliz, hem tarafından sırasıyla pozitif ve negatif olarak düzenlenmektedir (Mense & Zhang, 2006). Dolayısıyla, endometrioziste enerji metabolizması büyük ölçüde çevresel mikroortama, hipoksi derecesine ve hemoglobin yıkım ürünlerinin miktarına bağlı olduğu görülmektedir.

Şekil 2. Endometriotik hücrelerde enerji metabolizması, redoks homeostazi ve mitokondriyal fonksiyonun şematik gösterimi.



Şekil Açıklaması: Sağ alt kutuda mitokondri görüntüleri ve füzyon ve füzyon genlerinin örnekleri gösterilmektedir. Gri çizgiler ekspresyonun azaldığını gösterir. ATP, adenozin trifosfat; DRP1, dinamik ilişkili protein 1; ERβ, östrojen reseptörü-beta; G6PD, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz; GAPDH, gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz; GPX, glutatyon peroksidaz; GSH, glutatyon; HIF-1α, hipoksi indüklenebilir faktör 1 alt ünite alfa; LCLAT1, lizokardiyolipin asiltransferaz 1; LDHA, laktat dehidrojenaz A; MFN1, mitofusin 1; MFN2, mitofusin 2; MST1, memeli STE20 benzeri kinaz 1; NADPH, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat; OPA1, optik atrofi 1; PDH, pirüvat dehidrojenaz; PDK, pirüvat dehidrojenaz kinaz; PRDX, peroksiredoksin; ROS, reaktif oksijen türleri; SLC2A1, çözünür taşıyıcı aile 2 üyesi 1; SOD, süperoksit dismutaz; TGF-β, dönüştürücü büyüme faktörü-beta.

Endometriozisde Redoks Homeostazi

Artan eritrosit lizisi, demir yüklenmesi ve bunu takiben makrofajların indüksiyonu, endometriozisli kadınlarda oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoza yol açmaktadır (Donnez et al., 2016). Oksidatif stres, endometriozisin gelişimi ve ilerlemesi gibi çeşitli patolojik süreçlerde kritik bir rol oynar (Cacciottola, Donnez, & Dolmans, 2021).

Mitokondriler, hücrede süperoksit ve hidrojen peroksit gibi ROS'nin ana kaynağıdır (Cho et al., 2012; Lubos, Loscalzo, & Handy, 2011). ROS, düşük konsantrasyonlarda hücre proliferasyonu, farklılaşması ve sağkalımı ile ilişkili sinyal yollarını düzenleyen fizyolojik moleküller olarak görev yaparken, yüksek seviyelerde hücre içi DNA, lipidler ve proteinler için zararlı moleküller haline gelir (Cacciottola et al., 2021). Antioksidan savunma sisteminin artan tamponlama kapasitesi, oksidatif hasarı azaltır ve sitoprotektif etki göstererek hücre sağkalımını ve proliferasyonunu sağlar.

Endometriotik hücreler, artan mitokondriyal ROS üretimini önlemek için gerekli minimum düzeyde antioksidanlarla donatılmış olmalıdır. Örneğin, hücre içi hidrojen peroksit, baskın antioksidan enzimler (ör., glutatyon peroksidaz [GPX], peroksiredoksin [PRDX] ve katalaz [CAT]) tarafından elimine edilir (Rhee, Yang, Kang, Woo, & Chang, 2005). Enzimatik olmayan antioksidanlar arasında ise indirgenmiş glutatyon (Delorme-Axford et al.) ve çeşitli vitaminler yer alır (Averill-Bates, 2023). GSH, aşırı ROS'a karşı hücreleri doğrudan koruyan ana bileşiklerden biri olmasının yanı sıra, GPX, glutatyon S-transferazlar ve glikosilazlar için bir kofaktör görevi görür (Averill-Bates, 2023).

GPX, organik hidroperoksitleri ve hidrojen peroksiti GSH (indirgenmiş glutatyon) kullanarak indirger ve böylece hücreleri oksidatif hasara karşı korur (Averill-Bates, 2023). Knockout ve transgenik fare modellerini kullanan çalışmalar, GPX1'in ROS'ye karşı biyolojik koruyucu bir rol oynadığını göstermiştir (Lei, Cheng, & McClung, 2007). Birçok raporda, GPX'in endometrioziste down regüle olduğu bildirilmiştir (Amreen, Kumar, Gupta, & Rao, 2019; Ekarattanawong et al., 2017; Szczepańska, Koźlik, Skrzypczak, & Mikołajczyk, 2003). SOD (Süperoksit Dismutaz), zararlı süperoksit radikallerini moleküler oksijen ve hidrojen peroksite dönüştürür. Birçok çalışmada, endometriozisli hastalarda, özellikle infertilite veya ileri evre endometriozis vakalarında, SOD ekspresyonu veya aktivitesinin kontrol gruplarına kıyasla azaldığı bildirilmiştir (Amreen et al., 2019; Averill-Bates, 2023; Ekarattanawong et al., 2017; Szczepańska et al., 2003).

Endometrioziste Mitokondriyal Dinamikler

Endometriotik hücreler, hipoksi ve oksidatif stres gibi zorlu çevresel koşullarda hayatta kalmaya zorlanmaktadır. Hücresel proliferasyon ve invazyon, oksidatif fosforilasyon ve enerji üretimi için gerekli olan metabolik süreçleri desteklemek adına bol miktarda besin gerektirir (Cacciottola et al., 2021; Lubos et al., 2011). Mitokondriler, oksijen varlığında ATP üretimi için ana enerji merkezi olmanın yanı sıra, makromolekül biyosentezi, metabolik ara ürünlerin sentezi, hücresel metabolizma, hayatta kalma ve proliferasyon gibi aktivitelerde kritik roller oynar (Şekil 2D) (Bao et al., 2021; Ghosh, Vidal, Dey, & Zhang, 2020; Ye et al., 2023).

Mitokondriler, yalnızca enerji tedarikinde değil, aynı zamanda metabolizmanın yeniden programlanması, redoks homeostazi, otojenik yıkım (mitofaji), ve yaşlanma gibi birçok biyolojik süreçte rol alır (Jung, Jeong, & Yu, 2020; S.-Y. Kim, 2018; Kobayashi, 2022; Rodrigues & Ferraz, 2020). Enerji metabolizması bölümünde belirtildiği gibi, endometriotik hücreler, biyolojik özellikleri açısından kanser hücreleriyle önemli benzerlikler taşımaktadır. Örneğin, proliferasyon gösteren kanser ve endometriotik hücreler, hücresel büyümeyi desteklemek için mitokondriyal OXPHOS'tan glikolize metabolik bir geçiş yaparlar.

Enerji metabolizması ve redoks homeostazındaki değişikliklerin yanı sıra, endometriotik hücreler hızla mitokondriyal fonksiyonlarını da değiştirerek sürekli değişen çevresel koşullara adapte olurlar. Çeşitli çalışmalar, hücrelerin enerji taleplerini karşılamak ve fonksiyonlarını sürdürmek için mitokondri içeriklerini ve morfolojilerini değiştirebildiklerini göstermektedir (Yang, Li, & Hu, 2021). Endometriotik hücreler, aerobik glikolizi teşvik eder; ancak zamanla enerji substratlarının eksikliği nedeniyle mitokondriyal disfonksiyon gelişir (Assaf et al., 2022; Chen et al., 2019; Qi et al., 2014).

İnsan olmayan primat endometriotik lezyonlarında, oksidatif stres kaynaklı mitokondriyal disfonksiyon (örneğin, mitokondriyal DNA'nın transkripsiyonunda ve protein sentezinde bozulma), DNA ve protein hasarı, ayrıca azalan enerji substratları ve metabolik ara ürünler, mitokondriyal enerji üretiminin düşmesine yol açmaktadır (Atkins et al., 2019). Endometriotik hücreler, hayatta kalmak için gerekli enerjiyi sağlamak adına mitokondriyal morfolojilerini değiştirebilirler (Yang et al., 2021). Bununla birlikte, mitokondriyal fonksiyonun düzenlenmesinde morfolojik ve metabolik değişimlerin önemi yeni anlaşılmaya başlanmıştır.

Hücrel enerji metabolizması ve redoks homeostazı, mitokondri sayısı ve morfolojisine bağlı olarak oldukça dinamik bir yapıya sahiptir (Humphries et al., 2023). Mitokondriler, enerji dengesini ve redoks homeostazını korumak için sürekli olarak fizyon, füzyon, mitofaji ve ROS eliminasyonu arasında bir denge sağlar; bu süreç "**mitokondriyal dinamikler**" olarak adlandırılır. Mitokondriyal morfolojik değişimler, metabolik yeniden programlamayı kontrol ederek hücrel durgunluk veya proliferasyonu indükler (Yang et al., 2021).

Mitokondriyal dinamiklerin anahtar genleri, dinaminle ilişkili GTPazlar ve diğer enzimlerden oluşur. DRP1 (Dynamic-related protein 1), LCLAT1 (Lysocardiolipin acyltransferase 1) ve MST1 (Mammalian STE20-like kinase 1) mitokondriyal fisyon sürecinin düzenleyicileridir (Humphries et al., 2023; Jia et al., 2021). MFN1 (Mitofusin 1), MFN2 (Mitofusin 2) ve OPA1 (Optic atrophy 1) ise mitokondriyal füzyon sürecinin bileşenleridir (Ye et al., 2023).

Ye ve ark, over endometriomasındaki ötopik ve ektopik endometrial stromal hücreler (ESC'ler) arasında fisyon ve füzyon genlerinin ekspresyonunu ve mitokondriyal morfolojiyi karşılaştırmıştır. DRP1 ve LCLAT1 genlerinin ekspresyonu ötopik ESC'lerde upregüle olup, mitokondriyal fisyonu aktive ederek hücre migrasyonu ve yapışmasını düzenleyebilir. Ancak ektopik ESC'lerde DRP1, LCLAT1, OPA1, MFN1 ve MFN2 genlerinin ekspresyonu downregüle edilmiştir. Ayrıca, western blot analizi, ektopik endometriyumda MST1 ekspresyon seviyelerinin normal endometriyuma kıyasla azaldığını doğrulamıştır (Ye et al., 2023).

Ektopik ESC'lerin mitokondrilerinde mitokondri sayısı azalmış ve kontrol gruplarına kıyasla daha fazla lamellar krista gözlenmiştir (Ye et al., 2023), bu durum mitokondriyal fisyonun inhibe edildiğini düşündürmektedir. Lamellar kristalar, mitokondrinin iç zar yüzey alanını artırarak enerji verimliliğini yükseltir. Krista stabilizasyonu, ESC'lerin sağkalımını ve proliferasyonunu desteklerken mitokondriyal solunum verimliliğini artırarak ROS üretimini azaltır (An et al., 2012). Ayrıca, mitokondriyal fisyonun downregülasyonu, ESC migrasyonunu teşvik eder ve apoptozu inhibe eder. Ancak, mitokondriyal fisyon ve füzyonun azalması, mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarını olumsuz etkileyebilir (An et al., 2012). Endometriotik hücrelerde zaman zaman granüler veya kısa çubuk şeklinde mitokondriler gözlenmiştir, bu durum kısmen bozulmuş mitokondriyal fonksiyonu işaret etmektedir (Ni, Williams, & Ding, 2015).

Mitokondriyal füzyon genlerinin (OPA1, MFN1 ve MFN2) aşırı füzyonu kontrol altına almak için downregüle edildiğini ve bu durumun kalite kontrolüne katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, mitokondriyal füzyonun ATP üretimini artırdığı,

fisyonun ise mitokondriyal disfonksiyon yoluyla mtDNA stresi arttırdığı bildirilmiştir (Shen & Zhan, 2022).

Mitokondriyal dinamiklerin dengesizliği, mitokondriyal DNA mutasyonlarına ve delesyonlarına yol açar. Bu anormallikler endometriotik hücrelerde de rapor edilmiştir. Özellikle mtDNA 16 189 varyantının ve 10 398 varyantı ile kombinasyonu, endometriozis ile ilişkili bulunmuştur (Cho et al., 2012). Ayrıca, mtDNA varyantlarının bazı otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (Cho et al., 2012). Mitokondriyal dinamikler, çevresel değişimlere yanıt olarak enerji verimliliğinin düzenlenmesi yoluyla endometriozisin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayabilir. Ancak, mitokondriyal dinamiklerin endometrioziste enerji metabolizması ve redoks homeostazı üzerindeki doğrudan etkisini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Endometriotik hücreler, demir açısından zengin ve hipoksik ortamlarda hayatta kalabilmek için enerji metabolizmasında uyum sağlama yeteneği geliştirirler. Bu hücreler, oksidatif fosforilasyonu (OXPHOS) glikolize kaydırarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini en aza indirirler. HIF-1 α ve TGF- β tarafından aktive edilen piruvat dehidrojenaz kinaz (PDK), piruvatın asetil-CoA'ya dönüşümünü inhibe ederek bu metabolik kaymayı teşvik eder. Oksijen sınırlı koşullar altında, OXPHOS'tan glikolize geçiş, geçici olarak ROS üretimini baskılar ancak ATP seviyelerinin azalmasına neden olabilir. Uzun vadede bu durum, mitokondriyal biyogenezin azalmasına ve ROS birikimine yol açabilir. Normoksik koşullarda ise metabolizmanın OXPHOS'a kaydırılması, enerji üretimini artırabilir ancak aynı zamanda ROS üretimini de artırır. PDK, hücresel enerji üretiminde ve redoks dengesi sağlanmasında önemli bir rol oynar. Mitokondriler, çevresel oksijen seviyelerindeki küçük değişimlere karşı hassasiyet göstererek, hücrelerin sağkalımı ile ölümü arasındaki dengeyi düzenler (Bao et al., 2021; Ghashghaie, Köberle, Mrowietz, & Bernhardt, 2019; Qi et al., 2014; Vander Heiden, Cantley, & Thompson, 2009).

Bu bulgular, endometriotik hücrelerin çevresel koşullara uyum sağlamak için enerji metabolizması ve mitokondriyal dinamikleri nasıl değiştirdiğine dair önemli ipuçları sunmaktadır. Endometriozis tedavisi için yeni terapötik stratejiler geliştirilmesi adına değerli bilgiler sağlamaktadır.

Kaynakça

- Aktas, S., Kum, C., & Aksoy, M. (2020). Effects of boric acid feeding on the oxidative stress parameters in testes, sperm parameters and DNA damage in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 58, 126447.
- Amreen, S., Kumar, P., Gupta, P., & Rao, P. (2019). Evaluation of oxidative stress and severity of endometriosis. *Journal of human reproductive sciences*, 12(1), 40-46.
- An, J., Shi, J., He, Q., Lui, K., Liu, Y., Huang, Y., & Sheikh, M. S. (2012). CHCM1/CHCHD6, Novel Mitochondrial Protein Linked to Regulation of Mitofilin and Mitochondrial Cristae Morphology. *Journal of Biological Chemistry*, 287(10), 7411-7426. doi:10.1074/jbc.m111.277103
- Andrisani, A., Donà, G., Brunati, A. M., Clari, G., Armanini, D., Ragazzi, E., . . . Bordin, L. (2014). Increased oxidation-related glutathionylation and carbonic anhydrase activity in endometriosis. *Reproductive biomedicine online*, 28(6), 773-779.
- Assaf, L., Eid, A. A., & Nassif, J. (2022). Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis. *Life sciences*, 306, 120805.
- Atkins, H. M., Bharadwaj, M. S., O'Brien Cox, A., Furdui, C. M., Appt, S. E., & Caudell, D. L. (2019). Endometrium and endometriosis tissue mitochondrial energy metabolism in a nonhuman primate model. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17, 1-10.
- Australia, R. (2020). New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG). *Advice to Obstetricians and Gynaecologists*, RANZCOG, Melbourne, Australia.
- Averill-Bates, D. A. (2023). The antioxidant glutathione. In *Vitamins and hormones* (Vol. 121, pp. 109-141): Elsevier.
- Bao, X., Zhang, J., Huang, G., Yan, J., Xu, C., Dou, Z., . . . Zhang, H. (2021). The cross-talk between HIFs and mitochondrial dysfunctions in cancer development. *Cell death & disease*, 12(2), 215.
- Barbara, G., Buggio, L., Facchin, F., & Vercellini, P. (2021). Medical treatment for endometriosis: tolerability, quality of life and adherence. *Frontiers in Global Women's Health*, 2, 729601.
- Becker, C. M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A., Jansen, F., Kiesel, L., . . . Petersen, K. (2022). ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*, 2022(2), hoac009.
- Boyer, P. D. (1997). The ATP synthase—a splendid molecular machine. *Annual review of biochemistry*, 66(1), 717-749.
- Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., . . . Wei, J. (2019). Endometriosis. *Endocrine reviews*, 40(4), 1048-1079.
- Cacciottola, L., Donnez, J., & Dolmans, M.-M. (2021). Oxidative stress, mitochondria, and infertility: Is the relationship fully established? *Fertility and sterility*, 116(2), 306-308.

- Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B., & Santulli, P. (2019). Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(11), 666-682.
- Chen, C., Zhou, Y., Hu, C., Wang, Y., Yan, Z., Li, Z., & Wu, R. (2019). Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 136, 22-34.
- Cho, S., Lee, Y.-M., Choi, Y. S., Yang, H. I., Jeon, Y. E., Lee, K. E., . . . Lee, B. S. (2012). Mitochondria DNA polymorphisms are associated with susceptibility to endometriosis. *DNA and Cell Biology*, 31(3), 317-322.
- Chopyak, V. V., Koval, H., Havrylyuk, A., Lishchuk-Yakymovych, K., Potomkina, H., & Kurpysz, M. K. (2022a). Immunopathogenesis of endometriosis—a novel look at an old problem. *Central European Journal of Immunology*, 47(1), 109-116.
- Chopyak, V. V., Koval, H., Havrylyuk, A., Lishchuk-Yakymovych, K., Potomkina, H., & Kurpysz, M. K. (2022b). Immunopathogenesis of endometriosis—a novel look at an old problem. *Central European Journal of Immunology*, 47(1).
- Cooper, G. M., & Adams, K. (2022). *The cell: a molecular approach*: Oxford University Press.
- Czyzyk, A., Podfigurna, A., Szeliga, A., & Meczekalski, B. (2017). Update on endometriosis pathogenesis. *Minerva Ginecologica*, 69(5), 447-461.
- D'Hooghe, T. M., & Debrock, S. (2002). Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Human reproduction update*, 8(1), 84-88.
- Delorme-Axford, E., Donker, R. B., Mouillet, J.-F., Chu, T., Bayer, A., Ouyang, Y., . . . Morelli, A. E. (2013). Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(29), 12048-12053.
- Donnez, J., Binda, M. M., Donnez, O., & Dolmans, M.-M. (2016). Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertility and sterility*, 106(5), 1011-1017.
- Edwards, R., Eaglesfield, R., & Tokatlidis, K. (2021). The mitochondrial intermembrane space: the most constricted mitochondrial sub-compartment with the largest variety of protein import pathways. *Open biology*, 11(3), 210002.
- Ekarattanawong, S., Tanprasertkul, C., Somprasit, C., Chamod, P., Tiengtip, R., Bhama-rapravatana, K., & Suwannarurk, K. (2017). Possibility of using superoxide dismutase and glutathione peroxidase as endometriosis biomarkers. *International Journal of Women's Health*, 711-716.
- Esfandiari, F., Chitsazian, F., Jahromi, M. G., Favaedi, R., Bazrgar, M., Aflatoonian, R., . . . Shahhoseini, M. (2021). HOX cluster and their cofactors showed an altered expression pattern in eutopic and ectopic endometriosis tissues. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19(1), 132.

- ESoHRA, E. (2022). Endometriosis: Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. In: Oxford University Press on behalf of European Society of Human Reproduction
- Gao, C., Outley, J. K., Botteman, M., Spalding, J., Simon, J. A., & Pashos, C. L. (2006). The economic burden of endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 107(4), 22S.
- Ghashghaieina, M., Köberle, M., Mrowietz, U., & Bernhardt, I. (2019). Proliferating tumor cells mimic glucose metabolism of mature human erythrocytes. *Cell Cycle*, 18(12), 1316-1334.
- Ghosh, P., Vidal, C., Dey, S., & Zhang, L. (2020). Mitochondria targeting as an effective strategy for cancer therapy. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3363.
- Guo, R., Gu, J., Zong, S., Wu, M., & Yang, M. (2018). Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomedical journal*, 41(1), 9-20.
- Guo, S.-W. (2009). Recurrence of endometriosis and its control. *Human reproduction update*, 15(4).
- Guo, S.-W., & Martin, D. C. (2019). The perioperative period: a critical yet neglected time window for reducing the recurrence risk of endometriosis? *Human Reproduction*, 34(10), 1858-1865.
- Halme, J., HAMMOND, M. G., HULKA, J. F., RAJ, S. G., & TALBERT, L. M. (1984). Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 64(2), 151-154.
- Harlev, A., Gupta, S., & Agarwal, A. (2015). Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 19(11), 1447-1464.
- Horne, A. W., Ahmad, S. F., Carter, R., Simitsidellis, I., Greaves, E., Hogg, C., . . . Saunders, P. T. (2019). Repurposing dichloroacetate for the treatment of women with endometriosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(51), 25389-25391.
- Hou, S., Lei, S., Peng, H., Weng, L., Lv, S., Li, M., & Zhao, D. (2022). Downregulating HK2 inhibits proliferation of endometrial stromal cells through a noncanonical pathway involving phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 1 in endometriosis. *Biology of Reproduction*, 107(2), 488-499.
- Humphries, B. A., Zhang, A., Buschhaus, J. M., Bevoor, A., Farfel, A., Rajendran, S., . . . Luker, G. D. (2023). Enhanced mitochondrial fission inhibits triple-negative breast cancer cell migration through an ROS-dependent mechanism. *Isience*, 26(6).
- Jana, S. K., Dutta, M., Joshi, M., Srivastava, S., Chakravarty, B., & Chaudhury, K. (2013). ¹H NMR based targeted metabolite profiling for understanding the complex relationship connecting oxidative stress with endometriosis. *BioMed research international*, 2013(1), 329058.
- Jia, D., Zhang, J., Nie, J., Andersen, J.-P., Rendon, S., Zheng, Y., . . . Shi, Y. (2021). Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links hypoxia to coronary artery disease

- by promoting mitochondrial dysfunction. *Molecular Therapy*, 29(12), 3498-3511.
- Jung, S., Jeong, H., & Yu, S.-W. (2020). Autophagy as a decisive process for cell death. *Experimental & molecular medicine*, 52(6), 921-930.
- Kasvandik, S., Samuel, K. I., Peters, M., Eimre, M., Peet, N. d., Roost, A. M., . . . Salumets, A. (2016). Deep quantitative proteomics reveals extensive metabolic reprogramming and cancer-like changes of ectopic endometriotic stromal cells. *Journal of proteome research*, 15(2), 572-584.
- Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., . . . Saridogan, E. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction*, 20(10), 2698-2704.
- Kim, B.-S., Chung, T.-W., Choi, H.-J., Bae, S.-J., Cho, H.-R., Lee, S.-O., . . . Ha, K.-T. (2021). Caesalpinia sappan induces apoptotic cell death in ectopic endometrial 12Z cells through suppressing pyruvate dehydrogenase kinase 1 expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(4), 1-1.
- Kim, S.-Y. (2018). Cancer energy metabolism: shutting power off cancer factory. *Biomolecules & Therapeutics*, 26(1), 39.
- Kobayashi, H. (2022). Recent advances in understanding the metabolic plasticity of ovarian cancer: A systematic review. *Heliyon*, 8(11).
- Koninckx, P. R., Fernandes, R., Ussia, A., Schindler, L., Wattiez, A., Al-Suwaidi, S., . . . Tahlak, M. (2021). Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 745548.
- Krakhotkin, D. V., Silkina, M. N., Chernylovskiy, V. A., & Gayvoronskaya, S. A. (2022). The dienogest-related cystitis in women with endometriosis: A prospective, controlled, comparative study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 42(6), 2492-2497.
- Kuznetsov, L., Dworzynski, K., Davies, M., & Overton, C. (2017). Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *Bmj*, 358.
- Larosa, V., & Remacle, C. (2018). Insights into the respiratory chain and oxidative stress. *Bioscience reports*, 38(5), BSR20171492.
- Lee, H.-C., Lin, S.-C., Wu, M.-H., & Tsai, S.-J. (2019). Induction of pyruvate dehydrogenase kinase 1 by hypoxia alters cellular metabolism and inhibits apoptosis in endometriotic stromal cells. *Reproductive Sciences*, 26(6), 734-744.
- Lei, X. G., Cheng, W.-H., & McClung, J. P. (2007). Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annu. Rev. Nutr.*, 27(1), 41-61.
- Li, S., Wu, Z., Li, Y., Tantray, I., De Stefani, D., Mattarei, A., . . . Lu, B. (2020). Altered MICOS morphology and mitochondrial ion homeostasis contribute to poly (GR) toxicity associated with C9-ALS/FTD. *Cell reports*, 32(5).
- Lu, J., Ling, X., Sun, Y., Liu, L., Liu, L., Wang, X., . . . Yu, Z. (2023). FDX1 enhances endometriosis cell cuproptosis via G6PD-mediated redox homeostasis. *Apoptosis*, 28(7), 1128-1140.

- Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities.
- Ma, X.-Q., Liu, Y.-Y., Zhong, Z.-Q., Chen, S.-M., Hu, W.-T., Sheng, Y.-R., . . . Zhu, X.-Y. (2023). Heme induced progesterone-resistant profiling and promotion of endometriosis in vitro and in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1869(7), 166761.
- Matsuzaki, S., Canis, M., Pouly, J.-L., Rabischong, B., Botchorishvili, R., & Mage, G. (2006). Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility*, 86(5), 1314-1316.
- McKinnon, B. D., Kocbek, V., Nirgianakis, K., Bersinger, N. A., & Mueller, M. D. (2016). Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. *Human reproduction update*, 22(3), 382-403.
- Mense, S. M., & Zhang, L. (2006). Heme: a versatile signaling molecule controlling the activities of diverse regulators ranging from transcription factors to MAP kinases. *Cell research*, 16(8), 681-692.
- Mihalyi, A., Mutinda, K. C., Simsa, P., Debrock, S., Mwenda, J. M., & D'Hooghe, T. M. (2005). Role of immunologic and inflammatory factors in the development of endometriosis: indications for treatment strategies. *Clinical Practice*, 2(4), 623.
- Nagata, M. (2005). Inflammatory cells and oxygen radicals. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 4(4), 503-504.
- Nath, S., & Villadsen, J. (2015). Oxidative phosphorylation revisited. *Biotechnology and Bioengineering*, 112(3), 429-437.
- Ni, H.-M., Williams, J. A., & Ding, W.-X. (2015). Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox Biology*, 4, 6-13.
- Nnoaham, K. E., Hummelshoj, L., Webster, P., d'Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., . . . Study, W. E. R. F. G. (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and sterility*, 96(2), 366-373. e368.
- Nuñez-Calonge, R., Cortés, S., Gonzalez, L. M. G., Kireev, R., Vara, E., Ortega, L., . . . Tresguerres, J. (2016). Oxidative stress in follicular fluid of young women with low response compared with fertile oocyte donors. *Reproductive biomedicine online*, 32(4), 446-456.
- Ozgor, B. Y., Azamat, S., Berkay, E. G., Türeli, D., Ozdemir, I., Topaloğlu, S., & Kocaturk, A. (2023). Epidemiology of endometriosis awareness in Turkey. *Cureus*, 15(4).
- Pirdel, L., & Pirdel, M. (2014). Role of iron overload-induced macrophage apoptosis in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Reproduction*, 147(6), R199-R207.
- Prast, J., Oppelt, P., Shamiyeh, A., Shebl, O., Brandes, I., & Haas, D. (2013). Costs of endometriosis in Austria: a survey of direct and indirect costs. *Archives of gynecology and obstetrics*, 288, 569-576.

- Qi, X., Zhang, Y., Ji, H., Wu, X., Wang, F., Xie, M., . . . Cui, Y. (2014). Knockdown of prohibitin expression promotes glucose metabolism in eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *Reproductive biomedicine online*, 29(6), 761-770.
- Rhee, S. G., Yang, K.-S., Kang, S. W., Woo, H. A., & Chang, T.-S. (2005). Controlled elimination of intracellular H₂O₂: regulation of peroxiredoxin, catalase, and glutathione peroxidase via post-translational modification. *Antioxidants & redox signaling*, 7(5-6), 619-626.
- Rodrigues, T., & Ferraz, L. S. (2020). Therapeutic potential of targeting mitochondrial dynamics in cancer. *Biochemical pharmacology*, 182, 114282.
- Sampson, J. A. (1940). The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 40(4), 549-557.
- Santulli, P., Chouzenoux, S., Fiorese, M., Marcellin, L., Lemarechal, H., Millischer, A.-E., . . . Chapron, C. (2015). Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Human Reproduction*, 30(1), 49-60.
- Saunders, P. T., & Horne, A. W. (2021). Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, 184(11), 2807-2824.
- Shafir, A. L., Farland, L., Shah, D., Harris, H., Kvaskoff, M., Zondervan, K., & Missmer, S. (2018). Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 51, 1-15.
- Shen, L., & Zhan, X. (2022). Mitochondrial dysfunction pathway alterations offer potential biomarkers and therapeutic targets for ovarian cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 5634724.
- Szczepańska, M., Koźlik, J., Skrzypczak, J., & Mikołajczyk, M. (2003). Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertility and sterility*, 79(6), 1288-1293.
- Tewhaiti-Smith, J., Semprini, A., Bush, D., Anderson, A., Eathorne, A., Johnson, N., . . . Armour, M. (2022). An Aotearoa New Zealand survey of the impact and diagnostic delay for endometriosis and chronic pelvic pain. *Scientific Reports*, 12(1), 4425.
- Teworte, S., & Luciani, P. (2023). Endometriosis, the Silent Disease: Molecular Targets, Active Principles, and Drug Delivery Systems. *Helvetica Chimica Acta*, 106(1), e202200132.
- Turkylmaz, E., Yildirim, M., Cendek, B. D., Baran, P., Alisik, M., Dalgaci, F., & Yavuz, A. F. (2016). Evaluation of oxidative stress markers and intra-extracellular antioxidant activities in patients with endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 199, 164-168.
- Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324(5930), 1029-1033.

- Vercellini, P., Barbara, G., Somigliana, E., Bianchi, S., Abbiati, A., & Fedele, L. (2010). Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertility and sterility*, 93(7), 2150-2161.
- Wang, M., Fan, R., Jiang, J., Sun, F., Sun, Y., Wang, Q., . . . Yang, T. (2023). PIM2 promotes the development of ovarian endometriosis by enhancing glycolysis and fibrosis. *Reproductive Sciences*, 30(9), 2692-2702.
- Wiedemann, N., & Pfanner, N. (2017). Mitochondrial machineries for protein import and assembly. *Annual review of biochemistry*, 86(1), 685-714.
- Winterbourn, C. C. (2015). Are free radicals involved in thiol-based redox signaling? *Free Radical Biology and Medicine*, 80, 164-170.
- Xue, G., Jin, H., & Chichiu, W. (2024). Research Progress in the Role of Mitochondrial Dysfunction in Endometriosis-Associated Infertility. *JOURNAL OF SICHUAN UNIVERSITY (MEDICAL SCIENCES)*, 55(3), 521-526.
- Xue, R.-Q., Zhao, M., Wu, Q., Yang, S., Cui, Y.-L., Yu, X.-J., . . . Zang, W.-J. (2019). Regulation of mitochondrial cristae remodelling by acetylcholine alleviates palmitate-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Free Radical Biology and Medicine*, 145, 103-117.
- Yang, H., Li, Y., & Hu, B. (2021). Potential role of mitochondria in gastric cancer detection: Fission and glycolysis. *Oncology Letters*, 21(6), 1-7.
- Ye, C., Chen, P., Xu, B., Jin, Y., Pan, Y., Wu, T., . . . Wu, R. (2023). Abnormal expression of fission and fusion genes and the morphology of mitochondria in eutopic and ectopic endometrium. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 209.
- Yoshimoto, C., Iwabuchi, T., Shigetomi, H., & Kobayashi, H. (2015). Cyst fluid iron-related compounds as useful markers to distinguish malignant transformation from benign endometriotic cysts. *Cancer Biomarkers*, 15(4), 493-499.
- Young, V. J., Brown, J. K., Maybin, J., Saunders, P. T., Duncan, W. C., & Horne, A. W. (2014). Transforming growth factor- β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 99(9), 3450-3459.
- Zondervan, K. T., Cardon, L. R., & Kennedy, S. H. (2001). The genetic basis of endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 13(3), 309-314.



BÖLÜM 39

Kedi ve Köpeklerde Endodontik Hastalık ve Standart Kök Kanal Tedavisi

Doğukan Polat¹ & Kürşad Yiğitarıslan²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye ORCID: 0000-0001-8430-6282

² Doç. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye ORCID: 0000-0003-4416-1597

1. Giriş

Endodontik olarak hastalıklı dişler klinik uygulamada yaygın bir bulgudur ve tedavi hasarın süresine, dişin gelişim aşamasına ve dişin türüne göre değişir. Endodontik tedavi ağız ağrısını ortadan kaldırır, dişin işlevselliğini korur ve çekime kıyasla cerrahi komplikasyonları azaltır. Veteriner hekimlerin bu tedavinin farkında olması ve müşterilerine evcil hayvanlarının dişlerinin neden tedavi edilmesi gerektiği ve mevcut tedavi seçenekleri hakkında tavsiyelerde bulunabilmesi önemlidir.

2. Dişin Yapısı ve Anatomisi

Diş temel olarak üç sert doku ve bir yumuşak doku olmak üzere dört dokudan oluşur. Sert dokular mine, sement ve dentin iken yumuşak doku pulpadır. Pulpa dokusu, diş boşluğu olarak bilinen diş içindeki odada bulunur. Bu boşluk ayrıca pulpa odasına (kökteki bölüme) ve kök kanalına (kök içindeki bölüme) ayrılır. Pulpa odasının alt kısmı, pulpa boynuzlarının bulunduğu oda ve en koronal kısım olarak adlandırılır (Lemmons ve Beebe, 2019).

Modifiye Triadan sistemi, veteriner hekimliğinde en yaygın numaralandırma sistemidir (Floyd, 1991). Sözlü veya yazılı iletişim için hızlı bir yöntemdir. Her çeyrek daire aşağıdaki gibi numaralandırılmıştır:

- Sağ üst çeyrek = 100 (süt dişler söz konusu olduğunda 500).
- Sol üst çeyrek = 200 (süt dişler söz konusu olduğunda 600).
- Sol alt çeyrek = 300 (süt dişler söz konusu olduğunda 700).
- Sağ alt çeyrek = 400 (süt dişler söz konusu olduğunda 800).

Evcil kedilerde kronların uç kısmı köpeklere göre daha sivridir (Özer, 1999). Birkaç kalıcı premolar ve molar dişleri evrimsel olarak kaybolmuştur. Bu yüzden, Triadan numaralandırma sisteminin kedi diş hekimliğinde kullanımı biraz daha karmaşıktır. "04 ve 09" kuralı, dişleri numaralarken ileri veya geri saymaya izin vermek için köpek dişinin (diş 04) ve ilk moların (09) referans dişler olarak mevcut olduğu anlamına gelir (Floyd, 1991). Örneğin, alt birinci (05) ve ikinci (06) kalıcı premolar kedide yoktur ve bu nedenle kanin dişine en yakın premolar yanlışlıkla 05 diş olarak numaralandırılabilir. Alt birinci molar (09 diş) çene kemiğinin en büyük bukkal dişi olduğunu bilmek, kişinin geriye doğru saymasına ve kanin dişine en yakın alt premoların 07 dişi olarak tanımlanmasına izin verir. Örnek olarak, sağ mandibular üçüncü premolar diş 407'dir. Sol maksiller ikinci premolar diş 206'dır (Lewis ve Ryan, 2010).

2.1. Mine

Mine vücudun en sert ve en yüksek oranda mineral madde içeren dokusudur (Lewis ve Ryan, 2010; Özer, 1999). Sinir innervasyonu ve damar ağı yoktur (Gorrel ve ark, 2013). Alt yarısı saydam beyaz bir renge sahiptir, ancak altta yatan dentinin kırılması nedeniyle başka renklerde de görülebilir. Minede ekstrinsik lekeler ve renk değişiklikleri yaşla birlikte ortaya çıkabilir. Mine bileşiminin yaklaşık % 96'sı inorganiktir. Bu inorganik kısım hidroksiapatit kristalleri formundaki kalsiyum fosfattan meydana gelmektedir (Bellows, 2019; Lewis ve Ryan, 2010). Florür, magnezyum, stronsiyum ve kurşun da bulunabilir. Mine bileşiminin geri kalan %4'ü ise su ve lifli organik malzemedir (Gorrel ve ark, 2013; Lewis ve Ryan, 2010). Dişin yüzeyine göre mine kalınlık oranı uçta en kalın ve sementomine kavşağındaki sement ile sınırında en incedir (Beebe ve Lemmons, 2019). Sertliğine rağmen, mine dış yüzeylerinin sürtünmesinden kaynaklı aşınmaya maruz kalır. Florlu mine, bakteriyel aktiviteden üretilen asitler tarafından bozunmaya karşı geliştirilmiş bir direnç sahiptir. Mine avaskülerdir ve hasar gördüğünde kendini yenileme kabiliyeti yoktur. Ancak; mineralizasyonda değişikliklere uğrayabileceği için statik bir doku değildir (Bellows, 2010; Lewis ve Ryan, 2010). Köpek ve kedi dişlerinin mine kalınlığı insan dişlerinden daha incedir. Genellikle bu kalınlık kedide 0.2 mm ve köpeklerde ise 0.5 mm'dir. Dişlerin ucunda ise; nadiren 1 mm'yi geçen kalınlığa sahiptir (Özer, 1999; Bellows, 2010).

Mine temel yapı taşı mine çubuktur. Her çubuk, dentinomine kavşaktan dişin koronal yüzeyine uzanan bir mine kolonudur. Bu çubuklar genellikle hem dentinomine kavşağa hem de yüzeye diktir. Her çubuk, çubuk çekirdeği ve çubuk kılıfı olmak üzere iki parçadan oluşur. Çubuk çekirdeği hidroksiapatit kristallerinden oluşur (Bellows, 2010). Çubuk çekirdeğinin sütun tarafını çevreleyen çubuk kılıfı, çoğunlukla organik lifli maddeden oluşur. Interrod mine adı verilen çubuk kılıflar arasında kristaller bulunur. Bu kristaller, çubuk mine ile aynı yönde hizalanmamıştır. Çubuk kılıf, çubuk ve interrod mine arasında temasa izin verecek şekilde bulunur. Mine içindeki çubukların şekli, iç tabakada dörtlü ve mine dış tabakasında altıgen şeklinde yuvarlaktır. Mine çubukları kedide yuvarlak bir şekle sahiptir (Beebe ve Lemmons, 2019).

Kedi ve köpekte yüzeyde prizmatik olmayan bir katman, düzenli bir prizmatik katman ve çubukların çok yönlü yönelimini gösterebilen belirgin Hunter ve Schreger bantlarına sahip bir iç katman olmak üzere üç kat mine tanımlanmıştır. Hunter ve Schreger bantları gerçek bir yapı değil, çubuk grupları arasındaki yön değişiklikleriyle üretilen optik bir yanılsamadır. Retzius striaları veya şeritleri, mine içindeki dentinomine kavşaktan bir eğri şeklinde yayılan daha koyu çizgilerdir.

Bunlar çubukların kristal içeriğinde hafif değişiklik gösteren bölgelerdir. Ameblast döngüsünde yaklaşık her 4 günde 1, çubuk gelişiminde veya dinlenme döngüsünde bu çizgilere veya strialara neden olan bir değişiklik olduğu görülmektedir. Retzius bu striaları açıkta kalan yüzey minesinde görülebildiğinden, minede hafif yatay çizgiler veya dalgalanmalara neden olurlar. Bunlar, imbrikasyon veya perikymata çizgileri olarak bilinir. Bu perikymata, muhtemelen Retzius strialarının dış yüzeyine neredeyse paralel olması nedeniyle köpek veya kedi dişlerinin yüzeyinde mevcut değildir (Beebe ve Lemmons, 2019).

2.2. Dentin

Dentin, mine ve sement ile kaplanmış olgun diş kütlelerinin çoğunu oluşturan sert sarı bir maddedir (Özer, 1999, Bellows, 2019, Bellows, 2010). Yaklaşık % 70 inorganik hidroksiapatit kristalinden (mukopolisakarit ögütülmüş madde) ve yaklaşık % 30 organik (kollajen lifleri ve su) maddelerden oluşur (Lewis ve Ryan, 2010; Gorrel ve ark, 2013; Bellows, 2019; Bellows, 2010). Dentin sert bir yapı gibi görünmekle birlikte üzerinde çok sayıda açıklık bulunur (Lewis ve Ryan, 2010). Dentin tübüler yapıdadır. Dentin tübülleri dentin hacminin %20-30'unu oluşturmaktadır (Özer, 1999). Koronal dentinde milimetre kare başına yaklaşık 45.000 dentin tübülü bulunur (Bellows, 2019; Bellows, 2010; Lewis ve Ryan, 2010; Gorrel ve ark, 2013). Tübül genişliği köpekte 2.2 ile 2.5 µm çapında ve kedide 1-2 µm olarak ölçülmüştür. Köpek maksiller kanin dişlerinde dentin başına yaklaşık 29.000 ile 52.000 dentin tübülü vardır (Bellows, 2010). Dentin tübülü sayısı hayvanın boyutu arttıkça ve pulpaya yaklaştıkça artar (Beebe ve Lemmons, 2019).

Birincil ve ikincil dentin iki normal dentin türüdür. Dişin çıkmasından önce mineye bitişik primer dentin formları ve süt dişlerinin dökülmesinden sonra ikincil dentin formları oluşur (Bellows, 2019; Lewis ve Ryan, 2010). Birincil dentin, kabuk dentin ve Tomes'un granüler tabakasını içerir. Kabuk dentin mineye bitişik olarak bulunur ve birleşimi primer dentinden farklıdır. Tomes'un granüler tabakası, semente bitişik birincil dentin bölgesidir. Bu tabaka, dentin'e göre daha az mineralize madde içerir. İçerdiği yüksek organik içeriğin PDL yoluyla iletilen kuvveti dağıtmak için hareket edebileceği varsayılmıştır (Beebe ve Lemmons, 2019). İkincil dentin, pulpa sağlıklı olduğu sürece yaşam boyunca pulpa boşluğu içindeki katmanlara dağılır ve bu da pulpa boşluğunun yaşla birlikte çapının yavaş yavaş azalmasıyla sonuçlanır (Lewis ve Ryan, 2010). Üçüncül dentin travmatik uyarılara yanıt olarak oluşur. Bu tip dentin, çok yoğun ve organize olmamış gibi görüldüğü için, histolojik olarak normal dentinden farklıdır (Lewis ve Ryan, 2010). Travmatik nedenin hemen altında oluşur ve normal pulpa boşluğu

anatomisinin değişmesine neden olabilir. Üçüncül dentin oluşum miktarı, yaralanma sonrası kalan sekonder dentin miktarı ile ilişkilidir ve oluşum hızı travmanın türüne bağlı olduğu düşünülmektedir. Üçüncül dentin gerici ve onarıcı olarak alt gruplara ayrılabilir (Beebe ve Lemmons, 2019).

Dentin, odontoblast adı verilen hücreler tarafından üretilir (Bellows, 2010; Bellows, 2019; Lewis ve Ryan, 2010). Odontoblastlar, pulpa boşluğunun çevresinde sıralanır ve sitoplazmik uzantıları dentin tübüllerine uzanır. Her tübül sıvı içerirken, bazı tübüller pulpadan uzanan sinir demetlerini içerir. Diş ağrısı, tübüller alandaki sıcaklık, kuruluk veya ozmotik değişiklikler (örn. yüksek şeker içeriği olan gıdalar) nedeniyle sıvı kaymaları ve sinir stimülasyonundan kaynaklanabilir (Bellows, 2010; Lewis ve Ryan, 2010).

2.3. Pulpa

Dişin merkezinde bulunan pulpa, dişin ömrü boyunca dentin oluşturan bağ dokusu, sinirler, lenf ve kan damarları, kollajen ve odontoblastlardan oluşur. Pulpa boşluğu, tepede bulunan bir pulpa odasında ve kökte bir kök kanalından oluşur. Tamamen olgun bir dişte, kökün apeksinde damarların ve sinirlerin geçişine izin veren çok küçük açıklıkları içeren apikal bir delta bulunur. Bazen, maksiller dördüncü premolar ve diğer çok köklü dişlerin furkasyonunda iletişim kanalları bulunur (Bellows, 2010; Gorrel ve ark, 2013).

Pulpa dört bölgeye ayrılır:

- Odontoblastik tabaka - Yaralanma ve tahrişe yanıt olarak dişin hayati bölgesini korur ve dentin üretiminden sorumludur.
- Hücresiz Weil bölgesi - Raschkow'un subodontoblastik sinir pleksusunu içeren aselüler alan.
- Hücre bakımından zengin bölge - Farklılaşmamış mezenkimal hücreler ve fibroblastlar içerir.
- Vital Pulpa - Büyük damarlar, sinirler ve bağ dokusu içerir. Pulpanın doğrudan stimülasyonu, miyelinli A-delta liflerinin uyarılması ile ilişkili keskin, lokalize olabilen ağrı ile sonuçlanır. Donuk zonklama ağrısı, miyelinsiz C liflerinin uyarılmasıyla oluşur (Lewis ve Ryan, 2010).

Kedinin pulpa odaları, mine yüzeyine köpeklerden daha yakındır. Bu nedenle, kedideki herhangi bir diş kırığı ciddi yaralanma olarak görülmeli ve endodontik tedavi veya ekstraksiyon yoluyla agresif bir şekilde tedavi edilmelidir (Bellows, 2019).

2.4. Sement

İnnervasyonsuz bir avasküler doku olan sement, yaklaşık %45-50 mineralize (hidroksiapatit) ve % 50-55 bağ dokusundan oluşur. Sementoblastlar tarafından üretilir (Lewis ve Ryan, 2010). Sementin organik matriksi çoğunlukla tip I (%90) ve tip III (% 5) kollajenden oluşur (Beebe ve Lemmons, 2019). Sement, kökün dentin yüzeyine yapışmaktadır. Sementte bulunan kemik sialoprotein, kök yüzeyinde hücreleri korumak ve mineral oluşumunu başlatmak için bir yapışma molekülü olarak görev yapar. Spesifik bir sement bağlama proteini (semente özgü bir kollajen) ve sement için benzersiz bir sement türevi büyüme faktörü olduğu düşünülmektedir (Stepaniuk ve Hinrichs, 2013). Sement, sementomine kavşağında en ince ve apikale doğru ilerledikçe kalınlaşmaktadır. Sement kalınlığı apikal olarak arttığı halde, PDL'nin genişliği sabit kalır. Aselüler sement, kökün üçte birinde koronal kısımda bulunur. Hücresel sement, kökün apikal üçte ikisinde bulunur. Oluşumu, yıkımı ve onarımı hücresel sement yapar. Ayrıca PDL için bağlanma yeridir (Stepaniuk ve Hinrichs, 2013; Bellows, 2010). Semental aplazi, hipoplazi, semental hiperplazi ve hipersementoz gibi klinik durumlar ortaya çıkabilir. Sement ve PDL kayb olduğunda, diş alveolar kemik ile birleşerek ankilozan hale gelir. Bunun sonucunda; propriosepsiyonu ve oklüzal kuvvetlerin direnci kaybolur (Beebe ve Lemmons, 2019; Stepaniuk ve Hinrichs, 2013).

2.5. Periodontal Ligament

PDL, gingival dokularla iç içedir, diş çeneye tutturur, amortisör görevi görür ve periodontun bakımında göre alır (Bellows, 2010; Harvey, 2005; Lewis ve Ryan, 2010). PDL üç bölgeye ayrılır bunlar; hücreler ve damarlar açısından zengin alveolar kemikle temas eden bölge, daha az hücreli ve daha ince kollajen fibrilleri olan bir orta bölge ve yoğun kollajen demetleri ile semente temas eden bir bölgedir. Fibroblastlar, osteoblastlar ve sementoblastlar için öncü hücreler PDL'de bulur. PDL ortadan kalkarsa dentoalveoler ankiloz oluşur ve periodontun adaptasyonu kaybedilir (Stepaniuk ve Hinrichs, 2013).

PDL'nin ana kollajen lifleri, sement ve alveolar kemiğe giren Sharpey lifleri olarak adlandırılan demetlerdir. Tip I kollajen, bu ana liflerin birincil bileşenidir. Bu liflerin gerilme mukavemetinin çelikten daha fazla olduğu bildirilmektedir. PDL'nin ana lifleri, kökün koronal kısmında enine ve daha tepeye doğru oblik olarak hareket eder (Lewis ve Ryan, 2010). Bu lifler, sement ve alveoler kemiğe girdiklerinde mineralleşirler. Sharpey liflerinin alveolar duvara tutunduğu taraf PDL'nin gerilim kuvveti olan tarafıdır. Sharpey lifleri kemiğin derinliklerine doğru ilerledikçe, sert dokulara nüfuz etme uzunluğu PDL'den çok daha fazla olabilir. PDL bir amortisör görevi görür ve viskoelastik yapıdadır. Ek olarak,

PDL'de mekanik alıcılar, serbest sinir uçları, basınç ve titreşim sensörleri bulunur (Stepaniuk ve Hinrichs, 2013).

2.6. Alveolar kemik

Alveolar kemik alveolar kreti çevreler (Lewis ve Ryan, 2010). Alveolar kemik % 67 inorganik madde (hidroksiapatit) ve % 33 organik maddeden oluşur (Beebe ve Lemmons, 2019). Kollajen, kemiğin organik bileşeninin % 80-90'ını oluşturur. % 95'ten fazlası tip I kollajen ve % 5'ten azı tip III, V, VI, XII kollajenidir. (Stepaniuk ve Hinrichs, 2013). Alveolar kemik dört katmandan oluşur. Tüm kemiklerde bulunan periosteum, yoğun kompakt kemik ve süngerimsi kemiğin bulunduğu üç tabakaya ek olarak, alveolar kretleri sıralayan cribriform plaka adı verilen dördüncü bir tabaka vardır. Radyografik olarak, bu lamina dura adı verilen tabaka ince bir radyopak hat olarak görünür. Alveolar kemiğin tepesi normal olarak sementomine kavşağının yaklaşık 1 mm altında bulunur (Gorrel ve ark, 2013). Osteon, merkezi bir Haversian kanalına ve Volkmann kanallarını birbirine bağlayan yapısal kemik birimidir. Histolojik olarak, eski ve yeni oluşan kemik arasında bir sement hattı görülebilir. Alveolar kemiğin (cribriform plaka) apikal ve koronal yönleri, kemik iliğini Volkmann kanallarından PDL'ye bağlayan açıklıklara sahiptir. Kan damarları ve sinirler Volkmann kanallarından geçerek periodontal ligamenti innerve eder (Gorrel ve ark, 2013).

3. Endodontik Hastalık

Endodontik hastalık tipik olarak pulpa iltihabı veya nekrozu ve ardından patojenik bakterilerin istilası nedeniyle ortaya çıkar. Pulpa bu yaralanmalara diğer yumuşak dokulara benzer bir reaksiyonla yanıt vererek iltihaplanma ve şişme ile sonuçlanır. Ancak, pulpanın içinde bulunduğu sert doku nedeniyle, bu inflamatuvar reaksiyon genellikle iskemik nekrozla sonuçlanarak pulpanın ölmesine ve dişin canlılığını kaybetmesine neden olur. Nekrotik, enfekte veya iltihaplı pulpa, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerinin aktivasyonuna neden olarak inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açacaktır. Bu da apikal periodontitis ile sonuçlanır. Patolojik değişikliklere genellikle doğrudan bakterilerin kendileri değil, toksinleri, zararlı metabolik yan ürünleri ve kök kanalındaki parçalanmış pulpa dokusu neden olur. Endodontik tedavinin amaçlarından biri, bu periradiküler dokuların onarılmasına ve/veya yenilenmesine olanak tanıyan bir ortam yaratmaktır (McFadzean, 2022).

3.1. Pulpitis

Pulpa, sınırlı kan kaynağına sahip katı ve esnek olmayan bir odacık içinde yer alır. Dişler künt kuvvetle akut travmaya uğrayabilir; sarsıntı, agresif veya uzun

sürekli ultrasonik diş taşı temizliği ve uzun süreli cilalamadan kaynaklanan hipertermi. Diğer vücut bölgelerinde iyileşme yanıtında faydalı olan enflamatuvar süreç, pulpa boşluğunun sert çevresi ve dişin pulpal ödemi barındıramaması nedeniyle pulpal ölüm ve nekroza yol açan şişlik yaratabilir. Pulpa şiştikçe kan akımı sıkışır ve iskemi ortaya çıkar. Pulpa dokusunun parçalanması sırasında açığa çıkan pigmentler ve dentine geçen kan ürünlerinin neden olduğu yaralanmadan haf-talar veya aylar sonra diş genellikle renksizleşir. Çoğu durumda renklenmiş bir diş hayati değildir. Radyografik olarak rezorpsiyon veya ilerlemiş periodontal hastalık bulguları olmayan renklenmiş bir dişe kanal tedavisi uygulanabilir ve olumlu bir prognoz elde edilebilir. Kaninler dışındaki dişlerde, pulpitisten pulpal nekroza ve periapikal hastalığa ilerlemeye ikincil olarak ortaya çıkan ağrıyı hafifletmek için çekim endikasyonu vardır. (Bellows, 2022)

3.2. Abrasyon ve Atrasyon

Kendini temizlemeden kaynaklanan kronik aşınma ve hizasız karşıt dişlerden kaynaklanan aşınma, pulpaya aşırı aşınma ve doğrudan veya dolaylı travmaya neden olabilir. Tekrarlayan düşük dereceli travma, odontoblastları onarım ve koruma için üçüncül (onarıcı) dentin üretmeye teşvik eder. Üçüncül dentin genellikle aşınmış yüzeyin ortasında parlak bir nokta veya sırt olarak görünür. Aşınma oranı kademeli olduğu sürece, onarıcı dentin üretimi genellikle diş yapısının kaybıyla başa çıkacak ve pulpanın açığa çıkmasını önleyecektir. Aşınma oranı onarıcı dentin üretim oranından daha hızlı olduğunda, pulpa açığa çıkar ve bakteriyel istilaya, pulpitise ve sonunda pulpa nekrozuna yol açar. Aşınmış bölgeyi bir eksplorasyon cihazı kullanarak araştırmak ve radyografiler elde etmek, tedavinin endodontik ve periodontal tutulumunu değerlendirerek aşınmış dişlerin endodontik ve periodontal tutulumunu değerlendirecektir. Pulpanın açığa çıkması durumunda, genellikle ağrı ve enfeksiyon meydana geldiğinden tedavi (kanal tedavisi veya çekim) endikedir (Bellows, 2022).

3.3. Komplike Olmayan Kron Kırıkları

Komplike olmayan bir taç kırığı, diş sert dokusunun kaybı pulpayı açığa çıkarmadan dentine uzandığında meydana gelir. Yaralanma yeniyse ve kırık bölgesinde pembe (pulpa kızarıklığı) bir nokta belirirse, pulpaya yakın bir maruziyet mevcuttur. Bu, ısıya, soğuğa ve basınca karşı hassasiyete neden olabilir. Ek olarak, bakteriler dentin tübülleri aracılığıyla pulpaya dolaylı bir yol elde eder. Tedavi edilmezse, pulpa nekrotik hale gelebilir ve sonunda ince dentinden kahverengi veya siyah bir nokta olarak görünebilir. Komplike olmayan diş kırıkları ayrıca mine ve taç kırıkları olarak sınıflandırılır. Mine kırığı, mine ile sınırlı taç

maddesinin kaybı olduğunda, dentin veya pulpa açığa çıkmadığında meydana gelir. Ek kök kırıkları ve diş desteğinde hasar olup olmadığını kontrol etmek için intraoral radyografiler incelenmelidir. Mine kırıklarının tedavisi, dudakları ve dili potansiyel olarak travmatize eden keskin kenarları gidermek için su soğutmalı yüksek hızlı bir el aleti üzerinde beyaz bir taş veya ince elmas frez kullanılarak taç yüzeyinin düzeltilmesini ve konturlanmasını içerir. Dentin açığa çıkmış taç kırıkları için, kök kanal tedavisi veya çekim önerilir (Bellows, 2022).

Komplike olmayan kron-kök kırıklarında (UCCFC), kırık, pulpayı açığa çıkarmadan krondan subgingival olarak köke uzanan mine, dentin ve sementi içerir. Tedavi, yaralanan subgingival bölgeye ek dikkat gösterilerek komplike olmayan kron kırığına benzerdir. En az 2 mm yapışık gingivayı koruyarak önemli periodontal cepleri çıkarmak için gingivektomi yapılabilir veya mukogingival cerrahi gerekebilir. Cep çıkarılamıyorsa, en az 2 mm yapışık gingivanın çıkarılması endikedir (Bellows, 2022).

3.4. Komplike Kron Kırıkları

Komplike diş kırıklarında pulpa açığa çıkar. Açığa çıkan pulpa yoluyla bakteriyel istila, geri dönüşümsüz pulpitis, pulpa nekrozu, apikal granülom, periapikal apse ve rahatsızlığa yol açabilir. Süreç bir ay içinde gerçekleşebilir veya yıllarca devam ederek uzayabilir. Açığa çıkan pulpa genellikle kırık bölgesinde kırmızı (yakın zamanda meydana gelen canlı pulpa) veya siyah/kahverengi bir nokta (daha eski yaralanma) olarak görülür. Köpek dişleri için endodontik tedavi genellikle yapılabilir ve pulpanın açığa çıktığı vakalarda mükemmel bir prognoza sahiptir. Alternatif tedavi yöntemi çekimdir. Periapikal patoloji radyografik olarak kapalı apeksle belirgin olduğunda ve hasta bir yıldan büyük olduğunda, kök kanal tedavisi tercih edilen tedavi yöntemidir ve bunun sonucunda korunmuş, işlevsel, ağrısız bir diş elde edilir. Periapikal patolojinin radyografik olarak teşhis edildiği ve açık apeks olduğu durumlarda (kırık hasta 9-12 aylık olmadan önce meydana gelmiştir), çekim tercih edilen tedavi yöntemidir. Karmaşık taç-kök kırıkları (CCRF), diş sert dokusu taç ve kökten kaybolduğunda ve pulpa açığa çıktığında meydana gelir. CCRF'ler için tedavi, CCF'ler için tedaviyle aynıdır, ancak kırık subgingival olarak uzandığında var olan periodontal defekti azaltmak veya ortadan kaldırmak için ek dikkat gösterilir (Bellows, 2022).

4. Endodontik Muayene

Endodontik muayenenin amacı, sorunun kaynağını bulmak ve tedavi planlaması için uygun bir tanı elde etmek için öznel bilgi ve nesnel veri toplamaktır. Belirsiz ağrı, rahatsızlık, uyuşukluk, iştahsızlık ve oyuncaklarla oynama isteksiz-

liğini gösteren öznel bilgiler sınırlı bir yardım sağlarken, belirli bir bölgedeki ağrıyla ilgili bilgiler faydalıdır. Sahibinden alınan nesnel bilgiler, uygun bir tanıya varmada yardımcı olabilir. Bunlar genellikle sahibinin kolayca fark edebileceği, anında ağrıya, rahatsızlığa, yüz şişmesine, akan fistüle veya ağız kanamasına neden olan travmatik yaralanmalardır. Bununla birlikte, endodontik olarak tehlikeye atılmış birçok diş bu kadar belirgin belirtilerle sunulmaz ve belirli bilgiler için nesnel bir muayene gerektirir. Nesnel oral muayene, görsel muayene, dokunsal keşif, palpasyon, perküsyon, termal duyarlılık testi, transillüminasyon ve diş radyografisini içerir (Boyd, 2019).

4.1. Klinik Muayene

Görsel muayene en basit olanıdır, ancak birçok vakada ilk tanı için en bilgilendirici olabilir. Bir dişin endodontik olarak tehlikeye girdiğini gösteren en belirgin bulgu, diş eti tarafından tutulan çatlaklar ve levha kırıkları dahil olmak üzere taç kırığıdır. Kanal açıksa tanı basittir, ancak kanal açığa çıkmadan kısmi taç kaybı da geri döndürülemez pulpitis'e yol açabilir. Yaralanmalar yeni olduğunda, pulpada belirgin kanama olabilir ve ağrılı olabilir. Zamanla iltihaplı pulpa nekrotik hale gelir, diş genellikle ağrı açısından asemptomatik hale gelir ve kırmızı veya pembe açığa çıkan pulpa bölgesi kahverengi, gri veya siyaha döner. Geri döndürülebilir veya geri döndürülemez pulpitis'e bağlı diş renk değişikliği, pembeden mora, griye veya beje doğru ilerleyen bir dizi renk tonu gösterebilir. Akut apikal apsenin sonraki aşamalarında mukoza şişebilir veya renk değiştirebilir ve yüzde şişme veya hatta fistülleşme keşfedilebilir (Boyd, 2019).

Palpasyon, perküsyon, transillüminasyon ve dokunsal değerlendirme, görsel muayenenin uzantıları olan tanı testleridir. Hasar gördüğünden şüphelenilen dişlerin üzerindeki mukozanın dijital palpasyonu, rahatsızlık belirtileri ortaya çıkarabilir veya şişliği ortaya çıkarabilir. Uygun dişin palpasyonu ve perküsyonu, fistüllü bir yoldan süpüratif bir akıntıya neden olabilir veya diş hareketliliğini veya hassasiyetini ortaya çıkarabilir. Diaskopi olarak da bilinen transillüminasyon, muayene amacıyla vücut dokularından güçlü bir ışığın geçirilmesidir. Bir ışık kaynağına maruz kalan hayati dişlerin kronları, buzlu camdan geçen ışığa çok benzeyen yarı saydam bir görünüme sahiptir. Dişin içine nüfuz eden ışık, koronal çatlakların veya diğer kusurların tanımlanmasına da yardımcı olabilir. Zamanla, hayati olmayan dişler, pulpa odasındaki hemoglobinin parçalanması nedeniyle daha opak hale gelir ve ışık kronlardan kolayca geçemez (Boyd, 2019).

4.2. Radyolojik Muayene

Radyografi, veteriner endodontide kullanılan en önemli tanı, prognoz ve tedavi değerlendirme aracıdır. Dijital radyografi, birçok veteriner diş hekimi tarafından kullanılır çünkü yalnızca zamandan tasarruf sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hastanın radyasyona maruz kalmasını büyük ölçüde azaltır. Tanısal olarak, radyografiler pulpa kanalının açığa çıkmasını, pulpa kanalı morfolojisini, radiküler ve kron kırıklarını, iç veya dış rezorpsiyonu, kanal kalsifikasyonunu veya tıkanıklıklarını (endolitler dahil), alveolar kırıkları, kök anormalliklerini, dilasasyonları, periapikal ve periodontal hastalığı doğrulayabilir. Prognostik olarak, radyografiler kök kırıkları nedeniyle oluşan yapısal hasarın derecesini ve periodontal ve periapikal periodontal hastalık nedeniyle oluşan destekleyici yapı kaybının derecesini belirler. Açık görsel veya radyografik bulgular haricinde, tek bir tanı yöntemine tamamen güvenilmemelidir. Kesin tanıyı doğrulamak için iki veya daha fazla tanı aracı veya yöntemi kullanılmalıdır. Subjektif ve objektif muayeneler prognozun temelini oluşturacak bilgiler sağlamanın yanı sıra, uygulanacak tedaviyi de belirler (Boyd, 2019).

5. Endodontik Tedavide Kullanılan Alet ve Materyaller

Endodontik tedavi çeşitli aletler ve malzemeler gerektirir. Gereken ekipmanlar arasında tirnefler, kanal eğeleri, törpüler, irigasyon iğneleri, karıştırma levhası (veya kağıt pedi), spatula, tıkaçlar ve yayıcılar bulunur (Holmstorm, 2019).

5.1. Tirnefler

Tirnef , yumuşak bir demir telde derin kesikler yapılarak ve genişletilmiş dikenler oluşturularak üretilir. Bu alet güçlü değildir, ancak sağlam pulpayı çıkarmakta faydalıdır. Ayrıca kök kanalından emici noktaları, pamuk peletlerini, ayrılmış ege uçlarını ve kir, çakıl ve çimen gibi diğer yabancı maddeleri çıkarmak için de kullanılabilir (Holmstorm, 2019).

5.2. Kanal Eğesi

K-eğeleri, üretim şekilleri nedeniyle Hedstrom eğelerinden boyuta göre daha sert ve daha güçlüdür. K-eğeleri oluşturmak için kare, eşkenar dörtgen veya üçgen bir çubuk bükülerek kesme kanalları oluşturulur. K-eğesi, bir raybaya benzer tasarıma sahiptir ancak daha sıkı bir bükülmeye sahiptir ve itme ve çekme hareketi yaparak veya saat yönünde 90 derece döndürerek ve koronal olarak çekerek çalıştırılır. Kanala sıkıca yerleştirilirse ve ardından onu çıkarmak için saat yönünün tersine döndürülürse kolayca kırılır. K-eğeleri temiz, pürüzsüz bir kanal duvarı oluşturur ve tasarımları nedeniyle kanalın apikal kısmını temizlemek ve şekillendirmek için en iyi şekilde kullanılır (Holmstorm, 2019).

Bir Hedström eğesi, çubuğa spiral bir oluk açıldığında oluşturulur. Bir K-eğesinden daha zayıftır çünkü çekirdeği makine tarafından çapı küçültülmüştür. Bir Hedström eğesinin şekli, iç içe yığılmış konilerdir. Taşıyıcı etkisi, eğenin düz bir şekilde çekilmesiyle üretilir. Hedström eğeleri temiz ancak silindirik veya pürüzsüz olmayan bir duvar üretir. Kanalin koronal veya kesici kısmını temizlemek ve şekillendirmek için kullanılırlar (Holmstorm, 2019).

Eğeler, boyutlarına göre tanımlanabilmeleri için renk kodludur. Ancak sayılar tekrarlanır, bu nedenle benzer renkte ancak farklı boyuttaki dosyaların karıştırılmasını önlemek için dikkatli olunmalıdır. Renk kodlama sistemi şu şekildedir (Holmstorm, 2019):

Gri: 08

Mor: 10

Beyaz: 15, 45, 90, 150

Sarı: 20, 50, 100

Kırmızı: 25, 55, 110

Mavi: 30, 60, 120

Yeşil: 35, 70, 130

Siyah: 40, 80, 140

5.3. Endodontik Durdurucu

Endodontik durdurucular, aletin uzunluğunu işaretlemeye yardımcı olmak için eğe veya raybaya yerleştirilen kauçuk malzeme parçalarıdır. Apikal çalışma derinliğini bulmak için kanala daha küçük eğeler yerleştirilir, durdurucu eğenin dişe girdiği noktaya hareket ettirilir ve bir radyografi çekilir. Değerlendirildikten sonra, durdurucunun yerleşimi, durdurucu erişim noktasına tam olarak dokunduğunda eğenin ucu apekse ulaşacak şekilde ayarlanır (Holmstorm, 2019).

5.4. İrrigasyon Solüsyonları

Kanala 27 gauge, künt uçlu endodontik iğne vasıtasıyla sulama solüsyonları verilir. Sodyum hipoklorit organik materyalin parçalanmasına ve uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Bir törpü daha büyük bir törpüyle değiştirildiğinde (veya kanal kuru düşünüldüğünde), kanal %1,5'lik bir sodyum hipoklorit solüsyonuyla yıkanır. Bu solüsyon 1 kısım sodyum hipokloritin 3 kısım suyla karıştırılmasıyla yapılır (Holmstorm, 2019).

5.5. Pamuk Penseti

Pamuk penseti kabı veya uçları kirletmeden kağıt uçlarını veya gutta-perkayı almak için kullanılır (Holmstorm, 2019).

5.6. Endodontik Materyaller

Emici uçlar, pulpa kanalı hazırlandıktan (debride edildikten) ve yıkandıktan sonra kurutulması için kullanılır. Emici uçlar, 15 ila 80 boyutlarında, dosya boyutlarına karşılık gelen, sıkıca sarılmış, konik kağıtlardır. 25 mm, 31 mm ve 55 mm uzunluklarında mevcuttur. Emici uçlar tek kullanımlıktır. Her boyut 200 veya daha az noktadan oluşan partiler halinde satın alınabilir veya uygun şekilde düzenlenmiş paketlerde çeşitli boyutlarda sipariş edilebilir (Holmstorm, 2019)..

Kök kanalı, bakterilerin kanala girmesini önlemek için kapatılır. Kökün apikal üçte birini, kanal duvarlarından yayılan dentin tübüllerini ve apikal deltayı kapatmak için çimentolar veya macunlar kullanılır. Birkaç kök kanalı dolgu maddesi kategorisi vardır, ancak veteriner hekimlikte en sık iki tür kullanılır. Birincisi çinko oksit-öjenolden (ZOE) yapılmış bir dolgu maddesidir. Standart kök kanalı prosedürlerinde yaygın olarak kullanılır, uzun çalışma süresi sağlaması ve iyi, tahriş etmeyen bir antimikrobiyal madde olmasıyla bilinir. Bazı diş hekimleri, ZOE çimentolarının ağız boşluğunda 5 ila 8 yıl sonra parçalanması nedeniyle bunu geçici bir dolgu maddesi olarak eleştirir. Ancak çoğu amaç için, bir köpeğin veya kedinin yaşam süresi bir insanınkinden çok daha kısa olduğundan veterinerlik kullanımı için oldukça yeterlidir. Dolgu maddesi, sekiz rakamı karıştırma hareketiyle karıştırılır (Holmstorm, 2019).

Karıştırma işlemi cam levha veya kağıt karıştırma pedi üzerinde yapılmalıdır. Nogenol, Sealapex, AH Plus, Tubliseal ve MTA gibi öjenol içermeyen sızdırmazlık maddeleri ZOE yerine kullanılır. Bu sızdırmazlık maddeleri iki parçalı sistemler halinde gelir. Genellikle parçalar bir kağıt pedi üzerinde eşit şekilde karıştırılır. Malzemeyi karıştırmak için 8 rakamı hareketi kullanılır. Karışım gutta-perka noktasına yerleştirilebilir ve ardından gutta-perka ile kanala taşınabilir (Holmstorm, 2019).

Gutta-perka, veteriner hekimler tarafından kullanılan en popüler çekirdek materyalidir. Periapikal dokuları tahriş etmez ve oldukça yoğunlaşabilir. Kanal sızdırmazlık maddesindeki boşlukları gidermeye ve kanal duvarlarından yayılan dentin tübüllerine apeks ve açıklıkların daha iyi kapatılmasını sağlamaya yardımcı olmak için kullanılır. Gutta-perka uçları, emici uçlar gibi, 15 ila 100 boyutlarında ve törpü boyutlarına karşılık gelen 30 mm ve 55 mm uzunluklarında tedarik edilir. Gutta-perka, kauçuk türü bir ağaçtan hasat edilir ve daha esnek ve

doğal alfa formundan daha az kırılğan olan yumuşatılmış beta formunda daha yaygın olarak kullanılır (Holmstorm, 2019).

5.7. Tıkaçlar

Dikey (apikal) yoğunlaşma elde etmek için bir tıkaç kullanılır. Tıkaçların uçları körelmiştir. Gutta-perkayı dikey olarak sıkıştırmak için kullanılırlar. Veterinerlik tıbbı için özel olarak tasarlanmış olanlar da dahil olmak üzere çeşitli uzunluklar ve çaplar mevcuttur. Yayıcılar sivri uçlu konik, yuvarlak bir shafta sahiptir. Gutta-perkayı yanal olarak sıkıştırmak ve dolgu maddesini dentin tübüllerine zorlamak için kullanılırlar. Gutta-perkayı yanal olarak yayarak ek gutta-perka için yer açarlar. Tıkaçla karşılaştırıldığında yayıcının sivri bir ucu vardır. Kombinasyon tıkaç yayıcılar mevcuttur. Isıtmalı tıkaçlar gutta-perkayı pulpa odasına daha iyi uyum sağlaması için kesmek ve yumuşatmak için kullanılır (Holmstorm, 2019).

6. Standart Kök Kanal Tedavisi

Standart kök kanal tedavisi, dişin işlevini hasta için korurken endodontik hastalığın ağrısını ve enfeksiyonunu kontrol etmenin oldukça etkili bir yoludur. Herhangi bir diş endodontik olarak tedavi edilebilir. Kök kanal tedavisi ile çekim arasındaki karar, dişin hayvan (stratejik dişler [köprü dişi ve karnasiyal dişler]) ve müşteri (estetik dişler [kesici dişler]) için göreceli önemine göre etkilenmelidir. Çekim prosedürleri yalnızca köpeklerde ve kedilerde köpek dişleri ve üst dördüncü küçük azı dişi ve alt birinci azı dişi (karnasiyal dişler) için bir kurtarma prosedürü olarak düşünülmelidir. Mümkün olduğunda çekimden kaçınılması gereken birkaç neden vardır. Veteriner hastalarımızın kök boyutları nedeniyle çekim çok daha ağırlı bir seçenektir (örneğin, köpek dişinin kökü daha geniştir ve taçtan yaklaşık iki kat daha uzundur). Bunlar basit çekimler değildir. Genellikle dişeti kesisi ve kemik çıkarma ve dikiş atma yoluyla cerrahi bir yaklaşım gerektiren karmaşık oral operasyonlardır; bu nedenle cerrahi komplikasyonlar açısından doğal bir risk taşırlar. Sonuç olarak çekim, çoğu durumda hastanın hem dişinin hem de karşısındaki dişin fonksiyonunu kaybetmesine neden olur (Niemec 2005).

Kök kanal tedavisinin üç düzenli bileşeni vardır: erişim, temizleme ve şekillendirme ve obtürasyon. Bunlar ayrı adımlardır, ancak her biri bir önceki adıma dayanır, böylece biri doğru şekilde gerçekleştirilmezse bir sonraki adım imkansız olmasa bile daha zordur. Bu nedenle, her adımı bir sonraki bileşen adımının ihtiyaçlarını öngörerek gerçekleştirmek uygulamanın doruluğu açısından önemlidir (Niemec 2005). Endikasyonlar arasında geri döndürülemez pulpitis (pulpa açığa çıkmış veya çıkmamış), komplike kron (ve bazen kron-kök) kırıkları ve kısmi diş

rezeksiyonu yer alır. Uygun şekilde gerçekleştirildiğinde, düşük tedavi başarısızlığı oranıyla stratejik ve işlevsel olarak önemli dişlerin (veya dişlerin bölümlerinin) bakımına izin verebilir (Kuntsi-Vaatovaara ve diğerleri, 2002).

6.1. Koronal Erişim

Pulpa açığa çıktığında, apekse doğrudan ve kısıtlanmamış bir yol sağlıyorsa aynı açığa çıkma yeri pulpa boşluğuna erişim için kullanılabilir. Aksi takdirde, yeni bir erişim oluşturulmalı ve tercihen restorasyondan sonra yumuşak doku tahrişini önlemek için gingival marjın 2 mm'den daha koronale yerleştirilmelidir. Erişim deliği, koronal bütünlüğü en az düzeyde etkileyecek kadar küçük ancak aletlerin kolayca yerleştirilmesine izin verecek kadar büyük olmalıdır. Büyük pulpa boşlukları olan dişlerde, daha büyük aletlerin serbestçe hareket etmesine izin vermek için daha büyük bir erişim deliği yapılması gerekebilir. Çok köklü dişlerde, tüm kök kanallarına bir veya daha fazla erişim deliğinden erişilmelidir. Bu nedenle diş anatomisi ve morfolojisi bilgisi zorunludur. Köpek dişleri için erişim yerleri tanımlanmıştır.

Minenin kırılmasını önlemek için, mine ilk olarak diş yüzeyine dik tutulan küçük yuvarlak bir karbür frezle oyuk açılır. Daha sonra daha büyük bir frez, pulpa boşluğuna ulaşılan kadar dentin duvarlarının gerçek delinmesi için kullanılır ve pulpa boşluğuna ulaşana kadar kök apeksine yönlendirilir. Daha sonra erişim deliği istenen boyuta genişletilir ve dentin duvarları, giderek daha büyük Gates Glidden matkapları, el törpüleri veya kesmeyen uçlu bir frez kullanılarak genişletilir ve tüm dentin çıkıntıları giderilir. Her bir alet kullanıldıktan sonra, alan yıkanmalı ve artıklar temizlenmelidir. Gates Glidden matkapları ayrıca, geri adım tekniği (yani, giderek daha büyük matkaplar kullanılarak kanalın apiko-koronal yönde daraltılması) kullanılarak düz kök kanallarının koronal üçte ikisini hazırlamak için de kullanılabilir (Reiter ve Gracis, 2018).

6.2. Debridman, Şekillendirme ve Dezenfeksiyon

Kök kanal tedavisinin temel amaçları arasında enfekte, iltihaplı ve nekrotik dokuları tamamen çıkarmak için pulpa boşluğunun kapsamlı debridmanı ve sıkı contalı bir obturasyon yerleştirilmesi yer alır (Baugh ve Wallace, 2005). Tüm pulpa odasının debridmanının gerekli olup olmadığı veya kök kanal obturasyonu ve koronal restorasyondan sonra bir miktar koronal pulpanın gömülmesinin kabul edilebilir olup olmadığı (örn. sağlam bir köpek dişinde) hala tartışmalıdır. Pulpa odasında bulunan doku çıkarılacaksa, erişim delikleri buna göre değiştirilmelidir (Reiter ve Gracis, 2018).

İdeal olarak, kök kanalının temizlenmesi ve tıkanması daha kolay olan, %10'luk düzgün ve sürekli bir konikliğe şekillendirilmesi gerekir. Ancak, köpeklerde ve kedilerde diş anatomisi her zaman istenen şeklin elde edilmesine izin vermez. Pulpa boşluğunun koronal yönünün genişletilmesinden sonra ve pulpa nispeten sağlamsa, yumuşak dokunun çoğu başlangıçta direnç hissedilene kadar kök kanalının apikal kısmına yerleştirilen dikenli broşlarla eksize edilebilir. Broşların geri çekilmeden önce birkaç kez dikkatlice saat yönünde döndürülmesi, pulpayı aletin dikenlerinde dolaştıracaktır. Broşlar çok zayıf ve hassas aletlerdir ve bükülmüş haldeyken kök kanalı içinde kilitlenirse kırılma mümkündür. Bu nedenle, dikenli uçların dentin duvarlarıyla temas etmesini önlemek için broşun çapı kök kanalının çapından önemli ölçüde daha küçük olmalıdır. Aynı nedenle, kanalın bir sulama solüsyonu veya jel ile yağlanması da önerilir (Reiter ve Gracis, 2018).

Kavisli kök kanallarının preparasyonu sırasında en sık görülen prosedürel hatalar çıkıntı, fermuar, taşıma, sıyırma ve delmedir. Çıkıntı, eğenin önceden kıvrılmaması veya kanala aşırı zorlanması nedeniyle kanalın dış eğriliğinde ayrı bir yol oluşturulmasıdır. Fermuar, kavisli bir kanalın içinde düzleşme eğiliminde olan esnek bir eğeden kaynaklanır ve eğriliğin dış tarafı boyunca kanalın aşırı genişlemesine ve apikal uç noktasında eğriliğin iç yönünün yetersiz hazırlanmasına neden olur. Periapikal dokulara perforasyon, çok büyük bir aletle sürekli törpüleme veya sürekli fermuar nedeniyle meydana gelebilir. Taşıma, apikal segmentteki kavisli bir kanalın dış duvarından dentinin aşırı çıkarılmasıdır. Sıyırma, kavisli kanalın aşırı hazırlanması ve kazara düzeltilmesi nedeniyle kanalın iç eğriliğindeki dentinin incelmesidir ve perforasyona yol açabilir (Reiter ve Gracis, 2018).

El eğeleri için standart teknikte, apekse ince bir eğe yerleştirilmeli ve çalışma uzunluğunu (taçtaki bir referans noktasından apikal durdurucuya kadar olan mesafe) belirlemek için konumu radyografik olarak doğrulanmalıdır. Bundan sonraki her bir alet benzer şekilde kullanılır, uçtan aynı mesafede alet shaftı boyunca bir kauçuk durdurucu yerleştirilir ve endodontik bir cetvelle ölçülür. Apekse ulaşabilen son eğeye (son eğe veya ana apikal eğe) kadar giderek daha büyük boyutlarda eğeler kullanılır. Eğenin kök kanalının apikal kısmına uyduğunu doğrulamak için bir radyografi alınır. Her bir alet kullanıldıktan sonra, kök kanalının bol miktarda irrigasyonu, apeksten birkaç milimetre kısa konumlandırılmış ve içeri ve dışarı hareketiyle hareket ettirilen bir endodontik iğne aracılığıyla 3–5 ml tam güçte (%5,25) veya seyreltilmiş sodyum hipoklorit (NaOCl) ile yapılmalıdır. Solüsyonun akışına karşı bir direnç hissedilirse, iğne çekilmeli ve daha ince bir iğne

kullanılmalıdır. Tıkanıklığı önlemek için sık sık tekrarlama yapılmalı ve her törpüden sonra ince aletler kullanılarak apikal alandan tüm dentin talaşlarının çıkarılması sağlanmalıdır. Her kullanımdan sonra törpüler %5,25'lik NaOCl banyosunda temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Aletler temiz beyaz dentin talaşları toplayana kadar törpüleme ve şekillendirme devam eder. Apeks ayrıca obtürasyon için aletlerin ve malzemelerin kolayca yerleştirilmesine izin verecek bir boyuta genişletilmelidir. Veteriner hastalarda minimum kök kanal boyutunu değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır ancak insanlarda kanalın çapının en az 0,35 mm'ye (eğe #35) genişletilmesi, döküntülerin çıkarılmasını kolaylaştırmak ve apikal üçte birinin yeterli şekilde irrigasyonunu sağlamak için önerilmektedir. Nispeten ince kök kanallarında obtürasyonu kolaylaştırmak için, ana apikal törpüden daha büyük törpüler azalan çalışma uzunluklarına ayarlanarak, geri adım tekniği kullanılarak kanal konikliği hafifçe artırılabilir (Reiter ve Gracis, 2018).

Kök kanalı debride edilip şekillendirildikten sonra bol miktarda tuzlu su ile yıkanır. Alternatif olarak, 5-10 ml NaOCl kullanılabilir, ardından yaklaşık 1 dakika boyunca smear tabakasını (törpüleme sırasında üretilen, kök kanal duvarlarını kaplayan ve dentin tübüllerinin deliklerini tıkayan dentin artıkları) çıkarmak için yerinde bırakılan %17 etilendiamintetraasetik asit (EDTA) solüsyonu uygulanır. Daha sonra NaOCl son durulama olarak kullanılır veya kök kanalının kurumasını desteklemek için obtürasyondan önce %95'lik bir etanol durulaması yapılır. Kök kanalı ayrıca uygun boyutlardaki kağıt uçların yardımıyla kurutulur. Son kağıt uç kuru ve beyaz renkte olmalıdır. Uçtaki herhangi bir renk değişikliği, kök kanalında veya apikal deltada nekrotik doku veya kanın varlığını gösterebilir ve daha fazla enstrümantasyon veya gecikmeli obtürasyonla geçici bir pansuman ve restorasyon uygulanmasını gerektirebilir. Gerektiğinde, spiral dolgu veya kağıt koni yardımıyla kök kanalına geçici bir CaOH pansumanı yerleştirilebilir ve obtürasyona geçilmeden önce 2-4 hafta yerinde bırakılabilir (Reiter ve Gracis, 2018).

6.3. Obtürasyon

Bakteriyel mikro sızıntı ve tedavi başarısızlığı olasılığını azaltmak için tüm kök kanalının düzgün ve yoğun bir şekilde kapatılması gerekir. Kök kanalı apikal, lateral ve koronal olarak kapatılmalıdır. Kök kanalının en apikal 3 mm'lik kısmının debridmanı, şekillendirilmesi, dezenfekte edilmesi ve sıvı geçirmez bir şekilde kapatılması özellikle önemlidir. Bu konumda az miktarda hastalıklı pulpa veya kan bulunması ve periradiküler dokulardan endodontik sisteme sızıntıya izin veren boşlukların bulunması başarısızlığa yol açabilir. Obtürasyon için tercih edilen malzeme gutta-perkadır (GP), soğuk nokta veya termoplastik malzeme olarak mevcuttur. GP, bitkisel kökenli kauçuksu bir maddedir. Endodontide kullanılan

malzeme GP (matris, yaklaşık %20), çinko oksit (dolgu maddesi, yaklaşık %66), ağır metal tuzları (radyoaktif maddeler, yaklaşık %11) ve mum veya reçinelerin (platisizatörler, yaklaşık %3) bir karışımıdır. Birkaç kök kanal obtürasyon tekniği kullanılabilir, bunlar şunlardır: soğuk lateral kondansasyon tekniği, sıcak dikey sıkıştırma veya Schilder tekniği (GP'nin küçük kısımları ısıyla yumuşatılır ve artımlı katmanlar halinde apikal olarak yoğunlaştırılır), sürekli dalga sıkıştırma tekniği (GP ana konisi, tıkaç olarak tasarlanmış elektrikli bir ısı taşıyıcısı yardımıyla apikal olarak ısıtılır ve sıkıştırılır) ve sıcak lateral sıkıştırma tekniği (soğuk GP ana konisi ve aksesuar noktaları ısıtılmış bir uçla lateral olarak kademeli olarak yoğunlaştırılır). Ayrıca, GP'yi dışın dışında ısıtan ve daha sonra kök kanalına enjekte eden bir dizi termoplastik enjeksiyon sistemi de vardır. Taşıyıcı tabanlı sistemler, kök kanalına yerleştirilmek üzere GP kaplı plastik veya titanyum taşıyıcılar kullanır. Daha yakın zamanda üretilen taşıyıcı tabanlı sistemler, GP yerine yumuşak bağlanmış reçine kullanır. Dahası, GP'nin termo-mekanik sıkıştırılması, GP'yi sürtünmeyle yumuşatmak ve apikal olarak hareket ettirmek için düşük hızlı bir el parçası üzerinde çalıştırılan bir alet (McSpadden sıkıştırıcı) kullanır. Son olarak, GP parçacıklarıyla karıştırılmış soğuk akışkan silikon bazlı bir kapatıcı yakın zamanda tanıtıldı. Kapatıcı doğrudan kök kanallarına enjekte edilebilir ve ardından tek bir GP ana konisi yerleştirilebilir. Bu tekniklerden bazıları kombinasyon halinde kullanılabilir (Reiter ve Gracis, 2018).

Termoplastik GP ve taşıyıcı bazlı GP veya reçine sistemleri daha hızlı obtürasyona izin verip apikal sızdırmazlığı iyileştirebilse de, soğuk lateral kondansasyon çok yönlü bir tekniktir. Çalışma uzunluğundaki kök kanalı çapına (ve dolayısıyla kök kanalının apikal kısmını temizlemek ve şekillendirmek için kullanılan son eğeye) karşılık gelen çapta bir ana GP koninin kullanılmasını gerektirir. Ancak, eğeler ($\pm 0,02$ mm) ve GP koniler ($\pm 0,05$ mm) için bir üretim boyutu toleransı olduğundan, ana koninin boyutu ve son eğenin boyutu her zaman eşleşmeyebilir. Bu nedenle, ana koniyi seçmeden önce farklı boyutlardaki GP koniler denenmelidir. Koni, apekte sıkıca oturmalı ve kök kanalından çekildiğinde bir 'geri çekilme' hissi (yer değiştirmeye karşı küçük bir direnç) sağlamalıdır. Ana koninin konumu ve boyutu da radyografik olarak değerlendirilmelidir. Etrafında görünür boşluklar olmadan, kök kanalının apikal kısmına ulaşip onu tamamen dolduruyor gibi görünmelidir. Ana koni daha sonra diş tacındaki bir referans noktasının yanındaki uçtan tekrarlanabilir bir mesafede bir çift kolej pense ile kavranarak işaretleir. Elde edilen ölçüm çalışma uzunluğuyla eşleşmelidir (Reiter ve Gracis, 2018).

GP kök kanalını tamamen dolduramayıp dentin duvarlarına bağlanamayabileceğinden, bununla birlikte az miktarda endodontik dolgu maddesi kullanılır. Ana

koni seçildikten sonra, dolgu maddesi çok düşük hızda saat yönünde çalıştırılan bir spiral dolgu maddesi yardımıyla boş kök kanalına sokulur ve böylece dentin duvarları kaplanır. Spiral dolgu maddesinin çapı kök kanalının çapından daha küçük olmalıdır, çünkü spiral dolgu maddeleri zayıftır ve yüksek hızda çalıştırıldığında veya kök kanalında tıkanıklık olması durumunda kırılmaya eğilimlidir. Ana koni ince bir dolgu maddesi tabakasıyla kaplanır, çalışma uzunluğunda kanala sokulur ve uygun uzunluk ve çapta bir yayıcı ile apikal ve lateral olarak sıkıştırılır. Ardışık aletlerin ve GP uçlarının daha kolay yerleştirilmesine izin vermek için, fazla GP, su soğutması olmadan düşük hızlı veya yüksek hızlı bir el aletinde ısıtılmış bir alet veya frezle erişim deliğinin hafifçe apikalinden çıkarılabilir ve ana koniyi koronal yönde çekmekten dikkatlice kaçınılmalıdır. Döner aletler kullanılırken operatör ve hastanın gözleri korunmalıdır, çünkü ısıtılmış GP'nin küçük parçaları bir miktar uzağa fırlatılabilir. Azalan boyutlardaki sızdırmazlık maddesi kaplı aksesuar GP uçları ardışık olarak eklenir ve giderek daha ince ve daha kısa yayıcılar ve tıkaçlar tarafından boşaltılan boşluğa yerleştirilir, ta ki kök kanalı tamamen tıkalı görününe kadar. GP uçları son olarak koronal erişimde kesilir ve pulpa boşluğunun içindeki GP apikal olarak tıkalı hale getirilir. Son olarak, uygun obtürasyon radyografik olarak doğrulanır, ancak iki boyutlu radyografik değerlendirmenin sınırlı bilgi sağlayabileceği akılda tutulmalıdır. Mümkün olduğunda, obtürasyon kusurlarını tespit etme olasılığını en üst düzeye çıkarmak için iki ortogonal görünüm elde edilmelidir. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi-nin (CBCT), endodontik olarak tedavi edilen dişlerin kök dolgusundaki boşluk-ları tespit etmede geleneksel radyografiden üstün olduğu gösterilmiştir (Lian ve ark., 2011).

6.4. Restoratif Materyaller ve Defekt Hazırlama

Herhangi bir endodontik prosedür, tedavi edilen dişin bakteriyel istilasını ön-leyen iyi kapatılmış bir restorasyonun yerleştirilmesiyle tamamlanmalıdır. Koronal mikro sızıntı, tedavi başarısızlığının bir nedeni olabilir. Taç bütünlüğü ilk travma tarafından ciddi şekilde tehlikeye atılmadığı ve/veya hayvan özel aktivi-teler için kullanılmadığı (örn. polis köpekleri) ve potansiyel olarak dişin kaybolan kısmının yeniden yapılandırılmasını gerektirmediği sürece, genellikle doğrudan kompozit restorasyon kullanılır. İlk olarak, pulpa odasındaki kalan GP ve sızdır-mazlık maddesi, yüksek hızlı veya düşük hızlı bir el aletinde ısıtılmış bir ekska-vatör ve bir frezle çıkarılır ve ardından restorasyon uygulanır. Çok sayıda resto-ratif materyal mevcuttur (Colmery, 1998). Seçim, defektin boyutu ve konumu (örn. oklüzal veya interproksimal), estetik ihtiyacı (bazı durumlarda diş rengin-deki malzemeler tercih edilebilir, kozmetik sonuç hayvanlarda insanlardan daha az endişe verici olsa bile), gerçekleştirilen endodontik prosedürün türü ve kök

kanal obturasyonu için kullanılan endodontik malzemenin türü dahil olmak üzere bir dizi faktöre dayanmalıdır. Veteriner hastalarda kullanılan en yaygın restoratif malzeme, asit aşındırma/dentin koşullandırma ve yapıştırıcı bağlama ile birlikte sıkıştırılabilir veya akışkan kompozittir (Reiter ve Gracis, 2018).

6.5. Standart Kök Kanal Tedavisinin Prognozu ve Takibi

Kök kanal tedavisinin prognozunu etkileyen bir dizi faktör vardır. Bunlar arasında uygun tanı, diş anatomisi ve kök morfolojisi bilgisi, kapsamlı kanal debridmanı ve dezenfeksiyonu, sıvı geçirmez conta obturasyonu ve koronal restorasyon bulunur. Çoğu endodontik alet, uygun şekilde kullanılmadığında kırılabilir. Kök kanalı içinde kırılırlarsa, ardışık adımlar karmaşık hale gelebilir veya gerçekleştirilmesi imkansız hale gelebilir ve ayrıca çekim gerekebilir. Çok genç (geniş pulpa boşluğu ve ince dentin duvarları) veya yaşlı (çok dar pulpa boşluğu ve kalın dentin duvarları) dişleri veya kavisli köklere sahip dişleri başarıyla tedavi etmek özellikle zor olabilir. Endodontik tedavinin komplikasyonları genellikle önceden var olan radyografik periapikal şeffaflık veya önceden var olan kök rezorpsiyonu ile ilişkilidir ve tedavi edilen köklerin yaklaşık %6'sında başarısızlık oranı vardır (Kuntsi-Vaatoara ve ark., 2002). Başarısızlık ayrıca hatalı preparasyon veya obturasyon, kalitesiz malzemelerin kullanımı veya dental malzemelerin yanlış kullanımı nedeniyle de meydana gelebilir. Üreticinin talimatlarına uyulması zorunludur ve kullanım endikasyonlarında hiçbir zaman değişiklik yapılmamalıdır. İnsanlarda, kalıcı intraradiküler veya ekstraradiküler enfeksiyonlar hem iyi tedavi edilmiş hem de kötü tedavi edilmiş dişlerin endodontik başarısızlığının başlıca nedenidir (Siqueira, 2001). Bu nedenle, enfeksiyon kontrolü ve önlenmesini sağlamak için her türlü çaba gösterilmelidir (yani aseptik tekniklerin kullanımı, kapsamlı debridman, uygun irrigantların kullanımı, yeterli obturasyon ve restorasyon) (Siqueira, 2001). Görünüşte iyi tedavi edilmiş dişler için bile, radyografik yeniden değerlendirme kök kanal tedavisinden 3 ay sonra ve ideal olarak 1 yıl sonra ve bundan sonra yıllık olarak yapılmalıdır (özellikle önceden var olan periapikal radyolüsen si takipte devam ediyorsa) (Kuntsi-Vaatoara ve ark., 2002). İdeal olarak, zamanla herhangi bir preoperatif periapikal radyolüsen si azalmalı ve muhtemelen çözülmeli, periodontal ligament boşluğu görünür olmalı ve normal genişlikte olmalı ve önceden var olan herhangi bir kök rezorpsiyonu sona ermiş olmalıdır (Reiter ve Gracis, 2018).

Kaynaklar

- Bellows J (2019). Oral Anatomy for General Practitioner. In: Small Animal Dental Equipment, Materials and Techniques, 2nd Edition. New Jersey: Wiley-Blackwell,87-112.
- Bellows J (2022): Chapter 9 Oral Cavity Trauma. In: Feline Dentistry. John Wiley & Sons., 366-409.
- Boyd R.C. (2019). Basic Endodontic Therapy. Wiggs's Veterinary Dentistry: Principles and Practice, 311-334.
- Colmery, B. H. (1998). Composite restorative dentistry. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 28(5), 1261-1271.
- Floyd MR (1991). The modified Triadan system: nomenclature for veterinary dentistry. Journal of Veterinary Dentistry 8(4):18–19.
- Gorrel C, Andersson S, Verhaert L (2013). Anatomy of the teeth and periodontium. In: Veterinary Dentistry for the General Practitioner, 2nd Edition. London: Elsevier Saunders, 37-42.
- Holmstrom, S. E. (2019). Advanced Veterinary Dental Procedures: Periodontal Surgery, Endodontics, Restorations, and Orthodontics Veterinary Dentistry: A Team Approach 3rd Edition. Elsevier Health Sciences. 292-323.
- Kuntsi-Vaattovaara, H., Verstraete, F. J., & Kass, P. H. (2002). Results of root canal treatment in dogs: 127 cases (1995–2000). Journal of the American Veterinary Medical Association, 220(6), 775-780.
- Lemmons M, Beebe D (2019). Oral Anatomy and Physiology. In: Wiggs's Veterinary Dentistry, Principles and Practice, 2nd Edition. New York: Lipincott-Raven Co. Philadelphia, Pp:1-24.
- Lewis JR, Ryan MJ (2010). Chapter 1: Anatomy and Physiology. In: Niemiec BA, Small Animal Dental, Oral and Maxillofacial Disease. A Color Handbook. American Veterinary Dental College. London: Manson Publishing Ltd., 10-38.
- Liang, Y. H., Li, G., Wesselink, P. R., & Wu, M. K. (2011). Endodontic outcome predictors identified with periapical radiographs and cone-beam computed tomography scans. Journal of endodontics, 37(3), 326-331.
- McFadzean, A. (2022). Introduction to endodontic diseases and their treatment in companion animals. In *Practice*, 44(6), 328-339.
- Niemiec, B. A. (2005). Fundamentals of endodontics. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 35(4), 837-868.
- Özer K. (1999). Genel Diş Anatomisi. Küçük Hayvan Diş Hekimliği. İstanbul: Teknik Yayınları, 9-13.

- Reiter, A. M., & Gracis, M. (2018). Management of dental and oral trauma. In BSAVA manual of canine and Feline dentistry and oral Surgery (pp. 196-244). BSAVA Library.
- Siqueira Jr, J. F. (2001). Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *International endodontic journal*, 34(1), 1-10.
- Stepaniuk K, Hinrichs JE (2013). The structure and function of the periodontium. In: Niemec BA, *Veterinary Periodontology*. San Diego: Wiley-Blackwell, 3-18.



BÖLÜM 40

Buzağ ıların Solunum Sistemi Hastalık Kompleksi (BRD)'nde Klinik Sk orlama

Bilge Kaan Ünal¹ & Ersoy Baydar²

¹ Araş. Gör., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A. D., ORCID: 0000-0002-7755-9190

² Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A. D., ORCID: 0000-0002-2565-1796

1. Giriş

Tarım ve hayvancılık, insanlık tarihi boyunca hem gıda temini hem de geçim kaynağı olarak önemli bir ekonomik faaliyet alanı oluşturmıştır. Küresel ısınma ve pandemi gibi faktörlerle stratejik bir unsur haline gelen gıda ve gıdaya olan talep, dünya nüfusunun artışıyla birlikte sürekli olarak yükselmektedir. Hayvancılık sektörü, insanların dengeli ve yeterli beslenmesine katkı sunarken, aynı zamanda artan bu gıda talebini karşılamaya yönelik üretim yapma sorumluluğunu da üstlenmektedir (Alpan ve Aksoy, 2012). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2020, 2021 ve 2022 yılları verilerine göre toplam sığır varlığımız sırasıyla 17 milyon 965 bin 482 baş, 17 milyon 850 bin 543 baş ve 16 milyon 851 bin 956 baş olarak tespit edilmiştir. TÜİK 2023 yılı verilerine göre ise toplam sığır varlığımızın 16 milyon 421 bin 256 baş olduğu bildirilmiştir. (TÜİK, 2024). TÜİK verileri değerlendirildiğinde ülke genelinde sığır varlığımızda son 3 yıla bakıldığında her yıl bir önceki yıla göre azalma olduğu gözlenmektedir. Sığır sayısındaki azalış birçok nedenden kaynaklanmakla birlikte bu azalışın en önemli nedenleri arasında buzağı ölümleri yer almaktadır. Türkiye Ziraat Odaları Birliği (TZOB) 2016 yılında her yıl 450-480 bin buzağı ve dana ölümünün gerçekleştiğini ve bunun sonucunda her yıl 1,6 milyar TL'si et, 1,7 milyar TL'si damızlık düve ve 600 milyon TL'si süt olmak üzere yaklaşık 3,9 milyar TL'yi kaybettiğimizi açıkladı. 2023 yılına gelindiğinde ise Birlik her yedi buzağıdan birini yaşatamadığımızı bildirmiştir (Baydar, 2023). Ölümlere bağlı kayıpların yanı sıra, tedavi ve profilaksi için yapılan masraflar, ileriki dönemlerde buzağılarda ortaya çıkabilecek büyüme ve gelişme gerilikleri ve hayvanların satış fiyatlarındaki düşüşler buzağı ishallerinin olası ekonomik kayıpları içerisinde sayılabilir (Yanar, 2022).

2. Sığırların Solunum Sistemi Hastalığı (BRD)

Dünya genelinde neonatal dönemde buzağılarda gözlenen hastalıklar içinde en fazla ölümlere yol açan hastalıklardan biri solunum sistemi hastalıklarıdır. Süt emen veya süttan kesilmiş buzağılarda ve yetişkin sığırlarda görülen solunum problemleri sığırların solunum sistemi hastalık kompleksi (BRD) olarak adlandırılmaktadır (Maden, 2020).

2.1. Etiyoloji

BRD ciddi ekonomik kayıplara yol açmasından dolayı sığır endüstrisinin en önemli sağlık sorunlarından birisidir (Griffin, 2010). Her yaşta grubundaki sığırlarda görülmesine rağmen en çok süttan kesilmiş genç besi danaları hastalığa yatkındır (Şentürk, 2011). Sığırlarda, BRD'nin oluşumunda çok sayıda etiyolojik faktör rol oynamaktadır. BRD oluşumunda, birden fazla faktör ve patojenin tek

başına ya da birlikte etkili olduğu tespit edilmiştir. Araştırmalar, BRD insidansının büyük ölçüde çevresel faktörler, stres unsurları, konakçı özellikleri ve çiftliğe özgü koşullardan etkilendiğini göstermektedir. *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* ve *Trueperella pyogenes* hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca bakteriyel patojenler arasında yer alırken *Bovine herpesvirus-1* (BHV-1), *Bovine parainfluenza virus 3* (BPIV3), *Bovine respiratory syncytial virus* (BRSV), *Bovine viral diarrhea virus* (BVDV) ve *Bovine coronavirus* (BoCV) başlıca viral patojenler arasında yer almaktadır (Radostis, 2007; Hilton, 2014; Smith ve ark, 2020).

2.2. Prevalans

Buzağılardaki BRD prevalansı ölüm oranları, coğrafi bölgeler, işletme yönetim uygulamaları ve çevresel koşullar gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tokgöz ve arkadaşlarının (2013) Adana ilinde 20 baş ve üzeri hayvana sahip çiftliklerde (Montofon, Holstein, yerli ırk) gerçekleştirdikleri bir çalışmada, 513 yeni doğan buzağı incelenmiştir. Çalışmada, buzağılarda en sık görülen hastalıkların solunum sistemi (%6,9) ve sindirim sistemi (%22,9) hastalıkları olduğu, ölüm oranının ise %5,5 olduğu rapor edilmiştir. Konya ilinde Holstein, Simental, Esmer, melez ırklarının bulunduğu işletmelerde yapılan bir çalışmada buzağuların %80,1'inin ishal, %14,3'ünün pnömoni, %5,6'sının diğer sebeplerden dolayı öldüğü bildirilmiştir. Ölen buzağuların yaş ortalamasının 23,9 gün olduğu belirtilmiştir. Iğdır ilindeki süt sığırcılığı işletmelerinde buzağı hastalıkları üzerine yapılan çalışmada işletmelerde ishallerli buzağuların %17,9'unun, pnömonili buzağuların %17,9'unun, ishallerli ve pnömonili buzağuların ise %64,2'sinin öldüğü rapor edilmiştir (Zor, 2019). Dünyada buzağılarda solunum sistemi enfeksiyonlarından kaynaklanan ölüm oranları ile ilgili çalışmalara bakıldığında; Hossain ve arkadaşlarının Bangladeş'te yapmış oldukları bir çalışmada, buzağuların ölüm nedenlerinin %58,8'ini solunum sistemi hastalıkları oluştururken %16,7'sinin sindirim sistemi hastalıklarından kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Hossain ve ark, 2013). Kore'de 1361 buzağı üzerinde yapılan çalışmada buzağı ölüm nedenlerinin sindirim sistemi hastalıkları (%53,4), solunum sistemi hastalıkları (%17,1), kas-iskelet sistemi hastalıkları (%8,2) ve sistemik hastalıklardan (%8,2) kaynaklandığı, buzağı ölümlerinin ana nedeninin ishal ve pnömoni olduğu sonucuna varılmıştır (Hur ve ark, 2013). Hawkins ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada süttan kesime kadar olan dönemde (65 günlük yaş) ishal vakalarının sıklığı %21,4, solunum sistemi vakalarının sıklığı %12,7 ve ölüm oranının %5 olduğunu bildirirken, aynı zamanda ishale bağlı ortalama maliyetin \$5.39±14.42, solunum sistemine bağlı hastalıkların buzağı başına maliyetinin \$0.7±7.33, koruyucu hekimlik maliyetinin ise \$9.2 olduğunu bildirmişlerdir (Hawkins ve ark,

2019). Amerika'nın Kaliforniya eyaletinde buzağılar üzerinde yapılan bir çalışmada buzağının yaklaşık %22,8'inin sütten kesilmeden önce BRD teşhisi konularak tedavi edildiği ve sütten kesme işlemi yapılmadan önce ölüm vakalarının %19'unun BRD kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (Dubrovsky ve ark, 2019). Buzağının solunum sistemi hastalıkları maliyetinin buzağı başına \$42,15 olduğu bildirilmiştir. Gomes ve arkadaşlarının Brezilya'da bulunan bir süt sığırcılık işletmesinde yaptıkları bir çalışmada 145 günlük yaşa kadar ki zamanda 600 buzağıda ölüm ve hastalık oranları incelenmiştir. Buzağının 60 günlük yaşa kadar %47,7'sinde ishal, %73'ünde solunum sistemi hastalığı, %83,3'ünde omphalit meydana geldiği bildirilmiştir. Ölümlerin %57,1'i solunum sistemi hastalığına bağlı gerçekleşirken, %37,5'i ishale, %7,2'si de göbük enfeksiyonlarına bağlı gerçekleşmiştir. Çalışmanın sonucunda iyi yönetim uygulamasına sahip çiftliklerde erken yaşta daha çok ishallerin, geç yaşta ise solunum sistemi hastalıklarının görüldüğü tespit edilmiştir (Gomes ve ark, 2021).

2.3. Klinik Bulgular

BRD'nin erken evrelerinde klasik bulgular arasında letarji ve ateş (40-41°C) mevcuttur. Bunun yanı sıra serözden mukopurulente kadar değişen nazal akıntı, yaş veya kuru öksürük, dispne ve yüzeysel solunum görülebilmektedir. Bakteriyel pnömonilerde toksemi de bu klinik bulgulara eşlik etmektedir. Kranioventral akciğer loplalarının perkütasyonunda artmış bronşiyal sesler, ral ve hırıltılar duyulabilmektedir. Şiddetli vakalarda hayvanlarda plörit meydana gelebilmektedir. Bu durum düzensiz solunum ve ekspirasyon sırasında inleme ile karakterizedir. Kronikleşen pnömonilerin sonucunda hayvanın kondisyonu bozulur ve akciğer apseleri gelişebilmektedir (Renaud ve Abuelo, 2024). Viral pnömonilerde non-spesifik klinik bulgu olarak ateş, öksürük, nazal akıntılar ve anormal solunum hızları görülmektedir. Farklı olarak BRSV'nin ileri evrelerinde ağız açık solunum, akciğer dokusunun yırtılmasına bağlı olarak subkutan amfizem, BHV-1'de ise konjuktivit, burun deliklerinde lezyonlar ve bazı durumlarda abortta görülebilmektedir (Renaud ve Abuelo, 2024).

2.4. Tanı

BRD'ye bağlı kayıpların azaltılmasına yönelik olarak günümüzde geleneksel ve yenilikçi yöntemler birlikte uygulanmakta, bu doğrultuda fiziksel ve laboratuvar muayenelerden yararlanılarak BRD'nin erken teşhisi amaçlanmaktadır. BRD'nin erken belirtileri arasında solunum frekansında artış, ateş, seröz burun akıntısı, hafif depresyon ve iştahsızlık yer almaktadır. Hastalığın erken teşhisi tedavi başarısızlığını önleyen en önemli faktör olduğundan erken teşhis prognoz

ve tedavi maliyetleri açısından da önemlidir. Akciğerlerin oskültasyon ve perküsyon muayeneleriyle yapılan tanısal tekniklerin bazı sınırlamaları olsa da günümüzde BRD'nin teşhisinde geleneksel tanı yöntemi olarak kullanım yeri bulmaktadır (Baydar, 2023). Son yıllarda bu muayenelerin belirli bir eğitim ve deneyim gerektirmesinden dolayı akciğerlerde tespit edilen patolojik seslerin kaydedilip dijital ortamda analiz edilmesine yönelik yenilikçi sistemler geliştirilmiştir. X ışını radyografisi akciğer dokusundaki patolojileri ortaya koyan geleneksel yöntemler arasında yer almakta fakat çekim esnasında yüksek oranda radyasyona maruz kalınması, özel ekipmanlara gerek duyulması gibi sorunlar nedeniyle pratikte bir teşhis prosedürü olarak kullanılamamaktadır (Witte, 2022). Akciğer ve plevradaki patolojileri değerlendirmede gün geçtikçe daha fazla kullanım alanı bulan ultrasonografi ise sadece sürü içindeki hasta hayvanların belirlenmesine yönelik değil aynı zamanda sürü içine yeni ilave edilecek sığırların da sağlıklarının değerlendirilmesine ve bu sayede sürünün hastalık öncesinde korunmasına da olanak sağlamaktadır. Yakın zamanda akciğerlerin içeriden endoskopik ve dışarıdan torakoskopik tanısına yönelik görüntüleme teknikleri de kullanılmaya başlanmış fakat bu cihazların hassas ve pahalılıklarından dolayı kullanımları sınırlı kalmıştır. Buzağılarda BRD'nin erken tanısında "Wisconsin buzağı sağlık skorlaması", California pnömoni skorlama sistemi (CALIF) ile "klinik davranış/görünüm skorlaması (CAS)" buzağı solunum skorlama sistemi olarak kullanılmaktadır (University of California at Davis Division of Agriculture and Natural Resources & USDA National Institute of Food and Agriculture, 2016; Poulsen ve McGuirk, 2009). Yetişkin sığırların klinik skorlamasında ise vücut sıcaklığı, depresyon ve solunumun şiddeti daha ön planda olduğundan dolayı "kümülatif klinik skorlama sistemi" geliştirilmiştir (Batmaz, 2021). Yüksek riskli dönemlerde vücut sıcaklığının günlük olarak izlenmesi, büyük ölçüde çiftliklerin barınma ve bakım sistemlerinin olanaklarına bağlıdır. Rektal sıcaklık, tedaviye başlama kararı için önemli bir gösterge olduğundan, besi sığırlarında 40-40,3°C ve buzağılarda 39,7°C'nin eşik değer olarak kabul edilmesi önerilmektedir (Statham, 2018). Vücut sıcaklığının düzenli olarak ölçülmesi mümkün değilse, erken teşhis ve tedavi başarısı hayvan bakıcılarının dikkatli gözlemlerine dayanır. Ayrıca, hayvanların vücut ısını sürekli izleyen, solunum hızını ve öksürüğü sayan ve fizyolojik durumdaki hafif sapmaları dahi tespit edebilen ileri sistemler de geliştirilmiştir (Gibbs, 2001). BRD'li hayvanların erken tespitinde kızılötesi teknoloji kullanılarak ısı değişimlerinin izlenmesi, suluklara her erişim anında termografi verilerinin su içme sıklığıyla birleştirilerek analiz edilmesi, BRD riski taşıyan hayvanları izlemek için geleneksel yöntemlere göre daha hassas, spesifik ve maliyet açısından uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, BRD

riski altındaki hayvanları belirlemek için sıcaklığa duyarlı retikülo-ruminal boluslar da kullanılmaktadır (Baydar, 2023). Bu teknoloji, bolus uygulanan hayvanların retiküler sıcaklığını uzaktan ve sürekli olarak izlemeye olanak tanır. Besi sığırlarında, beslenme davranışlarının elektronik olarak (CUSUM) analizi ve/veya radyofrekans teknolojisi ile kaydedilmesi, BRD morbiditesini tespit etmede avantaj sağlamıştır. Entansif hayvancılık için inşa edilen modern beton ve kapalı ahırlar, içeride biriken gazların yeterli şekilde atılmasına imkân tanımaktadır. Solunum sistemi patojenlerinin yayılması genellikle damlacık enfeksiyonu yoluyla gerçekleştiğinden, ahırların hava kalitesi, nem oranı, sıcaklık ve temizlik koşulları ideal seviyelerde tutulmalıdır. Bu amaçla, belirli aralıklarla bu parametreleri ölçen dijital sensör sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler, özellikle amonyak gibi solunum yollarında tahrişe neden olarak patojenlerin yerleşmesini ve alt solunum yollarına geçişini kolaylaştıran gazların ortamda ne kadar bulunduğunu takip edebilmektedir (Radostis ve ark., 2007).

3. BRD’de Klinik Skorlama

Buzağılarda BRD’nin tanımlanması için pratik, pahalı ekipman gerektirmeyen ve objektif bir skorlama sistemi geliştirilmesinin çiftlik çalışanları, veteriner hekimler ve araştırmacılar için son derece faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte pratikte ölçümü zor olan, yeterli doğrulukta sonuç vermeyen, pahalı ve zaman alıcı yöntemlerin skorlama sistemine dahil edilmemesi bu sistemin önemli bir avantajı olarak değerlendirilmektedir (Sullivan, Massaro ve D’Agostino, 2004). Veteriner hekimlikte klinik skorlama, klinik bulgulara puanlar verilerek elde edilen toplam skor ile hastalık riski/olasılığının ilişkilendirilmesine göre yapılmaktadır (Champion ve ark., 1981; Champion ve ark., 1989; Sullivan, Massaro ve D’Agostino, 2004; Tollner, 1982).

BRD’nin teşhisinde geçmiş araştırmalarda birçok skorlama sistemi tanımlanmıştır. İlk skorlama sistemi Thomas ve arkadaşları tarafından deneysel olarak BRSV veya BVDV ile enfekte edilen buzağılarda BRD’nin şiddetini kantitatif olarak sınıflandırmak için bir araştırma aracı olarak geliştirilmiştir. Bu skorlamada hematolojik veriler dışında 17 farklı belirleyici faktör dikkate alınmasına rağmen bu skorlamanın saha çalışmaları için uygun olmadığı belirlenmiştir (Thomas ve ark., 1977). Son yıllarda yapılan bir araştırmada Wisconsin Üniversitesi’ndeki veteriner hekimler tarafından beş klinik bulguya dayalı bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem, BRD tedavisi gerektiren buzağıların belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Wisconsin skorlama sistemi öksürük, nazal akıntı, oküler akıntı, kulak ve kafanın tutuluşu ile rektal sıcaklık gibi klinik bulgulara puan verilerek yapılmaktadır. Toplam solunum skoru ≥ 5 olan, iki veya daha fazla

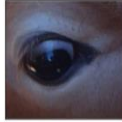
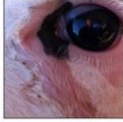
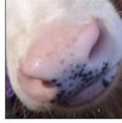
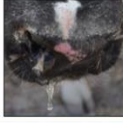
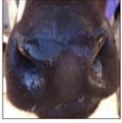
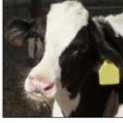
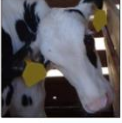
parametrede 2 ya da 3 puan alan buzağların BRD’ ye sahip olduğu kabul edilmektedir (Poulsen ve McGuirk, 2009). Wisconsin buzağı klinik pnömoni skorlama sistemi Tablo 1 ‘de verilmiştir.

Tablo 1. BRD şüpheli hayvanlarda buzağı klinik pnömoni skorlama sistemi (Poulsen ve McGuirk, 2009).

Klinik Bulgular	Skor			
	0	1	2	3
Öksürük	Yok	Bazen	Ara sıra spontan öksürük	Tekrarlayan spontan öksürük
Nazal akıntı	Yok	Tek taraflı az miktarda bula-nık akıntı	Çift taraflı bula-nık veya aşırı mukuslu akıntı	Bol miktarda çift taraflı mu-kopurulent akıntı
Oküler akıntı	Yok	Az miktarda oküler akıntı	Orta miktarda çift taraflı akıntı	Fazla miktarda oküler akıntı
Kulak ve kafa-nın tutuluşu	Normal duruş	Kulak veya kafa sallama	Tek taraflı kulak sarkması	Baş eğme veya iki taraflı kulak sarkması
Rektal sıcaklık (°C)	<38.3	38.3-38.8	38.9-39.4	>39.4

California BRD skorlama sistemi (CALIF), Kaliforniya’daki süt çiftlikleri ve buzağı çiftliklerinde geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Bu sistem, 6 klinik bulguya dayanmakta olup, toplamda 5 veya daha yüksek bir skor, buzağının BRD hastası olabileceğini göstermektedir (University of California at Davis Division of Agriculture and Natural Resources & USDA National Institute of Food and Agriculture, 2016). CALIF buzağı skorlama sistemi Resim 1’de gösterilmiştir.

Resim 1. CALIF buzağı BRD skorlama sistemi.

Sütten kesilmiş buzağılar için BRD skorlama sistemi					
Klinik Bulgular	Klinik Bulgular		Skor anormal ise		
Göz akıntısı	0		2	 Or  Or 	
Burun akıntısı	0		4	 Or  Or 	
Kulak düşmesi veya Baş eğme	0		5	 Or  Or 	
Öksürük	0	yok	2	Spontan öksürük	
Solumun	0	Normal	2	Hızlı veya zor nefes alma	
Ateş	0	< 39,2 °C	2	> 39,2 °C	

Total skor > 5'in üzerinde ise buzağı BRD için pozitif olabilir.

Total skor > 5'in üzerinde ise buzağı BRD için pozitif olabilir.

Ball ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da BRD teşhisinde klinik davranış skoru (CAS) geliştirilmiştir. CAS skoruna göre, 0 (normal) ile 4 (ölümcül derecede hasta) arasında puanlama yapılarak BRD'nin şiddetini belirlemede kullanılmıştır. CAS'a göre 0 puan normal, BRD'ye ilişkin herhangi bir klinik belirti yok; buzağı parlak, uyanık ve yaklaşıldığında tepki veriyor. CAS'a göre 1 puan hafif BRD, buzağı uzaktan bakıldığında BRD'li hasta gibi görünür; ancak yaklaşıldığında canlanır, kolayca hareket eder ve normal görünür. Buzağı hafif derecede depresif olabilir ve az miktarda nazal veya gözyaşı akıntısı mevcut olabilir. CAS'a göre 2 puan orta şiddette BRD, buzağı BRD nedeniyle belirgin şekilde hastadır; yaklaşıldığında canlanmaz ve yavaş hareket eder. Buzağı, orta derecede depresif bir durumda olup dispne (nefes darlığı), belirgin miktarda nazal veya gözyaşı akıntısı ve öksürük belirtileri gösterebilir. CAS'a göre 3 puan şiddetli BRD, Buzağı ciddi şekilde hastadır; yaklaşıldığında sendeleyerek yürür veya ancak yoğun bir zorlama ile hareket eder. Buzağı şiddetli depresyon belirtisi gösterir, genellikle anorektik olup öksürük ve bol miktarda nazal akıntı gözlenir. CAS'a göre 4 puan ölümcül derece hasta durumdadır. CAS skorlaması Tablo 3'te verilmiştir. Yaşam fonksiyonları ciddi şekilde azalmıştır. Genellikle tepkisizdir, çevresine hiçbir yanıt vermez ve hayatta kalma ihtimali çok düşüktür. Bu durumda acil müdahale gereklidir (Ball ve ark, 2019). Bu skorlama sistemi bazı araştırmacılar (2007) tarafında modifiye edilerek yeniden değerlendirilmiştir. Bu

değerlendirmede, CAS kriterlerine ek olarak vücut sıcaklığı parametresi değerlendirmeye ilave edilmiştir (Schunicht ve ark, 2007, Batmaz, 2021). Modifiye CAS skorlama sistemi Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Buzağılarda Klinik görünüm skorlama (CAS) sistemi (Ball ve ark, 2019)

Klinik Skor	Klinik Bulgular
0	Sığır solunum hastalığı (BRD) klinik bulgusu yoktur; buzağı sağlıklı ve yaklaşıldığında canlı, dikkatli ve tepki verir durumda.
1	Buzağı hasta görünür ancak skorlamayı yapan kişi tarafından yaklaşıldığında buzağı canlanır ve normal görünür. Skorlamayı yapan kişi buzağıyı gözden geçirip tekrar ahırı kontrol ettiğinde hasta buzağıyı kolayca tanımlayamaz. Hafif depresyon; hareketlerde yavaşlık ancak zayıflık belirtisi yok, az miktarda seröz burun akıntısı; hafif göz akıntısı gözlemlenir. Buzağı “1” olarak değerlendirilirse rektal sıcaklık alınmalıdır.
2	Buzağın BRD’den açıkça hasta olduğu görülür; skorlamayı yapan kişi buzağıya yaklaştığında buzağının görünümünde bir değişiklik olmaz (canlanma olmaz). Skorlamayı yapan kişi buzağıyı gözden geçirip tekrar kontrol ettiğinde hasta buzağıyı kolayca tanıyabilir. Orta derecede depresyon; zayıflık veya “çökme” belirtileri; buzağı ayakta durmakta veya kalem içinde hareket etmekte isteksizdir; bazı durumlarda sol yan bölgede şişkinlik gözlemlenir. Çok miktarda seröz burun akıntısı veya orta derecede mukopurülent burun akıntısı bulunur; dispne veya artmış solunum hızı, öksürük veya öksürük atakları mevcuttur. Rektal sıcaklık alınmalıdır.
3	Buzağı BRD’den ciddi şekilde hasta; anormal solunum veya depresyon mevcuttur ve buzağı, önceki muayenede muhtemelen “2” olarak puanlanır. Şiddetli depresyon; aşırı çökme ile hareket eder veya şiddetli çok yavaşça yürür; sol yan bölgede dolgunluk eksikliği açıkça gözlemlenir; anoreksi, baş çökmüş ya da solunumu kolaylaştırmak için uzatılmış durumda. Belirgin şekilde ağızdan solunum; ciddi sesli soluma (ekspiratuar homurtular, inilti); bol mukopurülent ya da purulent burun akıntısı; öksürük veya öksürük atakları bulunur. Tedavi rektal sıcaklıktan bağımsız olarak uygulanmalıdır.
4	Buzağı komatöz ve ölüme yakın durumdadır. Tedavi önerilmez; ötanazi en uygun seçenek olarak düşünülmelidir

Tablo 2. Besi sığırlarının pnömonilerinde skorlandırma (Batmaz, 2021)

Klinik Skor	Klinik Bulgular	T (°C)
0	Normal: Canlı, çevre ile ilgisi iyi, iştahı normal	<39.4
1	Hafif depresif, iştahta azalma Solunum frekansında artış Öksürük deneyi ile oluşturulabilen tek öksürük Seröz burun akıntısı Kendiliğinden hareket etmeme, rahatsız edildiğinde ya da kaldırıldığında hareket etmesi	>39.5
2	Orta-belirgin depresyon İştah azalma-kaybolma Hafif-orta dispne Spontan öksürük veya öksürük deneyi ile oluşturulabilen birkaç öksürük Serö-müköz veya müköz burun akıntısı Rahatsız edildiğinde ya da kaldırıldığında cevap vermede azalma	>39.8
3	Şiddetli depresyon İştahın tamamen kaybolması Şiddetli dispne Tekrar eden spontan öksürük Mukopurulent burun akıntısı Rahatsız edilmedikçe ya da kaldırılmadıkça ayağa kalkmama	>40
4	Ölümcül	>39.5 veya <37.7

2014 yılında yapılan bir çalışmada süten kesilmemiş buzağılarda BRD'yi değerlendirmek için 3 farklı skorlama sistemi belirlenmiştir. Bu sistemler, değerlendirilen klinik parametre sayısı (1. ve 3. skorlamada 6, 2. Skorlama 7 parametre) ve her parametre için verilen puanlar (1 veya 2 puan) açısından farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte BRD tanısı koymak için gerekli minimum toplam skorlarda sistemler arasında farklılık göstermektedir (1. Sistem için 4, 2. sistem için ≥ 4 , 3. sistem için ≥ 5 puan). Birinci, ikinci ve üçüncü sistemler için duyarlılık sırasıyla %95,4, %89,3 ve %89,4; özgüllük ise sırasıyla %88,6, %92,8 ve %90,8 olarak tespit edilmiştir. Önerilen bu sistemlerin her biri, BRD'li sütçü buzağılarının saha koşullarında tanısı için farklı düzeylerde doğruluk sunduğu fakat bu sistemlerin hiçbirinin, farklı tedavi yaklaşımları arasında seçim yapmak için bir kriter olarak kullanılabileceği düşünülmemiştir (Love ve ark, 2014). Maier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada öksürük (2 puan), anormal solunum (1 puan), düşük vücut kondisyonu (5 puan), enoftalmus (4 puan) ve 24

saatlik ortam sıcaklığı aralığının $>15^{\circ}\text{C}$ olması (1 puan) parametrelerine dayalı bir skorlama sisteminin uygulanabilirliğini test etmiştir. BRD şüphesi için 2 puanlık bir eşik değer kullanılan bu skorlama sistemi sütten kesilmiş buzağılarda test edilmiş ve tarama duyarlılığı, tanı duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %77,0, %100 ve %61,9 olarak tespit edilmiştir. Alternatif bir modelde, 24 saatlik ortam sıcaklığı aralığı değişkeni çıkarılmış ve 1 puanlık bir eşik değer kullanılmıştır. Bu modelin sonuçları tarama duyarlılığı, tanı duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %84,2, %100 ve %45,7 olarak tespit edilmiştir. Rektal sıcaklık ($\geq 39,2^{\circ}\text{C}$ veya $102,5^{\circ}\text{F}$) ikinci aşama bir parametre olarak skorlama sistemine eklendiğinde, her iki modelde de özgüllük artmış, ancak tarama duyarlılığı ve tanı duyarlılığının azaldığı belirlenmiştir.

Subtropikal yetiştirme koşullardaki 17 ticari süt çiftliğinde yaşayan, 30 günlük ile sütten kesilme yaşları arasındaki 482 Holstein süt buzağısında BRD'yi teşhis etmede Wisconsin solunum skoru (WISC; ≥ 2 puanlı ≥ 2 kategori) ile California solunum skoru (CALIF; toplam skor ≥ 5 ise pozitif)'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada WISC için duyarlılık (Se; %95 güvenilirlik aralığı) ve özgüllük (Sp) %77,9 (64,8-90,2) ve %81,9 (76,3-88,2) olarak buna karşılık CALIF için Se %67,1 (53,6-80,1) ve Sp %79,1 (73,9-84,6) olarak tespit edildi. Çalışma sonunda Wisconsin solunum skorlamasının ile California solunum skorlamasına göre daha yüksek duyarlılık (Se) ve özgüllüğe (Sp) sahip olduğu bulundu. Diğer bir skorlama sistemi olan DART (Depresyon, İştah, Solunum ve Sıcaklık), besi sığırlarında BRD tedavisine ihtiyaç duyan hayvanları belirlemek için geliştirilmiştir (Panciera ve Confer, 2010). Bireysel klinik skorlamanın yanı sıra besi sığırları için de ayrı bir sınıflandırma sistemi olan kümülatif skorlama sistemi solunum sistemi hastalıklarının teşhisinde daha anlamlı olabilmektedir. Klinik gözlemlere göre beden sıcaklığı, depresyon ve solunum daha önemli parametreler olduğu için her bir parametre için puan aralığı 1 olarak belirlenmiştir. Burun akıntısı ve öksürük tek başlarına anlamlı olmayıp, diğer parametreler ile daha anlamlı olduğu düşünüldüğü için puan aralıkları 0.5 alınmıştır. Parametrelerin toplamından oluşan skor kümülatif klinik skorlama sisteminde > 3 olduğunda her bir sığır pnömوني olarak kabul edilmektedir. Bu hayvanların skorları tespit edildikten sonra > 3 üzerinde ise tedavisine hızlı bir şekilde başlanmalıdır (Batmaz, 2021). Kümülatif klinik skorlama sistemi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kümülatif klinik skorlama sistemi (Batmaz, 2021)

Klinik Bulgular	Skor				
	0	1	2	3	4
Beden sıcaklığı (°C)	<39.5	39.5-39.9	40.0-40.4	40.5-40.9	> 41
Depresyon	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Solunum	Normal	Taşıpne	Hafif dispne	Belirgin dispne	
	0	0.5	1	1.5	
Burun akıntısı	Yok	Seröz	Sero-müköz/müköz	Mukopurulent	
Öksürük	Yok	Oluşturulan tek	Spontan/oluşturulan birkaç	Tekrar eden spontan	

4. Sonuç

Literatürdeki bu çalışmalar, BRD'nin teşhis ve yönetiminde farklı skorlama sistemlerinin pratikte etkili bir şekilde uygulanıp kullanılabileceğini göstermektedir. Hem saha koşullarında uygulanabilirlik hem de duyarlılık ve özgüllük açısından bu sistemlerin BRD'li buzağuların erken teşhisine yönelik avantaj sağlayarak hastalık yönetimine önemli katkı sunabileceği, aynı zamanda pahalı ve gereksiz tedavileri azaltarak hem klinisyenlere hem de çiftliklere fayda sağlayabileceği düşünülmüştür.

5. Kaynaklar

- Alpan O, Aksoy AR. Sığır Yetiştiriciliği ve Besiciliği. 6. Baskı 2012.
- Ball, J. J., Kegley, E. B., Sarchet, J., & Powell, J. G. (2019). Comparison of treatment protocols for bovine respiratory disease in high-risk, newly received beef calves. *Applied Animal Science*, 35(3), 278-283.
- Batmaz, H. (2021). *Sığırlarda sürü sağlığı ve yönetimi*. Nobel Kitabevi.
- Baydar, E. 2023. “BRD’ye bağlı ekonomik kayıpları en aza indirmeliyiz”. İnföVet. <https://infovetdergi.com/zoetis-akademi-ileri-donusum/>, Son erişim tarihi: 20 Aralık 2024.
- Champion et al. (1981). *Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. Critical Care Medicine. 1981; 9:672–676. doi: 10.1097/00003246-198109000-00015.*
- Champion et al. (1989). *Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the Trauma Score. The Journal of Trauma. 1989; 29:623–629. doi: 10.1097/00005373-198905000-00017.*
- Dubrovsky SA, Van Eenennaam AL, Aly SS, Karle BM, Rossitto PV, Overton MW, Fadel JG. Preweaning cost of bovine respiratory disease (BRD) and cost-benefit of implementation of preventative measures in calves on California dairies: The BRD 10K study. *Int J Dairy Sci*, 2020; 103(2): 1583-1597.
- Gibbs, A. (2001). Practical approach to the control of pneumonia in housed calves. *In Practice*, 23(1), 32-39.
- Gomes, V., Pinheiro, F. A., Silva, K. N. D., Bosco, K. A., Morita, L. M., Minervino, A. H. H., & Madureira, K. M. (2021). Morbidity and mortality in Holstein calves from birth to 145 days of age on a large dairy farm in Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 73(05), 1029-1038.
- Griffin, D., Chengappa, M. M., Kuszak, J., ve McVey, D. S. (2010). Bacterial Pathogens of the Bovine Respiratory Disease Complex. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 26(2), 381-394. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.04.004>.
- Hawkins, A., Burdine, K., Amaral-Phillips, D., & Costa, J. H. (2019). An economic analysis of the costs associated with pre-weaning management strategies for dairy heifers. *Animals*, 9(7), 471.
- Hilton, W. M. (2014). BRD in 2014: Where have we been, where are we now, and where do we want to go? *Animal Health Research Reviews*, 15(2), 120-122. <https://doi.org/10.1017/S1466252314000115>.
- Hossain, M. M., Kamal, A. H. M., & Rahman, A. A. (2013). Retrospective study of calf mortality on Central Cattle Breeding and Dairy Farm (CCBDF) in Bangladesh. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 29(3), 121-125.

- Hur, T. Y., Jung, Y. H., Choe, C. Y., Cho, Y. I., Kang, S. J., Lee, H. J., ... & Suh, G. H. (2013). The dairy calf mortality: the causes of calf death during ten years at a large dairy farm in Korea. *Korean Journal of Veterinary Research*, 53(2), 103-108.
- Love, W. J., Lehenbauer, T. W., Kass, P. H., Van Eenennaam, A. L., & Aly, S. S. (2014). Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. *PeerJ*, 2, e238.
- Maden M. Sütçü sığır işletmelerinde buzağı kayıplarının analizi, nedenleri, risk faktörleri ve hedefler. Erdem H, Çiftçi E, Işık K, Yorgancılar Ü, Yaralı C, editörler. Buzağı Kayıplarının Önlenmesinde Buzağı Sağlığı ve Yetiştiriciliği. 1. Baskı. Ankara, Medisan Kitapevi; 2020.p. 139-145.
- Maier, G. U., Rowe, J. D., Lehenbauer, T. W., Karle, B. M., Williams, D. R., Champagne, J. D., & Aly, S. S. (2019). Development of a clinical scoring system for bovine respiratory disease in weaned dairy calves. *Journal of dairy science*, 102(8), 7329-7344.
- Panciera & Confer (2010).Panciera RJ, Confer AW. Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2010;26:191–214. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.04.001.
- Panciera, R. J., & Confer, A. W. (2010). "Pathogenesis and Pathology of Bovine Respiratory Disease in Feedlot Cattle." *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 26(2), 191-214.
- Poulsen, K. P., & McGuirk, S. M. (2009). Respiratory disease of the bovine neonate. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 25(1), 121-137
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. Veterinary medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 10th ed. London, Philadelphia, Saunders; 2007.
- Renaud, D., & Abuelo, A. (2024). Viral infections associated with bovine respiratory disease complex in cattle. *Merck Veterinary Manual*. <https://www.merckvetmanual.com/respiratory-system/bovine-respiratory-disease-complex/viral-infections-associated-with-bovine-respiratory-disease-complex-in-cattle>. Erişim Tarihi: 15.12.2024
- Schunicht, O. C., Booker, C. W., Guichon, P. T., Jim, G. K., Wildman, B. K., Pittman, T. J., & Perrett, T. (2007). An evaluation of the relative efficacy of tulathromycin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in Nebraska. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 48(6), 600–606.
- Smith, B. P., Van Metre, D. C., ve Pusterla, N. (Ed.). (2020). *Large animal internal medicine* (Sixth edition). Elsevier.
- Statham, J. (2018). Respiratory disease in cattle—a practical approach. *Livestock*, 23(5), 206-213.

- Stegner, J. E., Lucas, M. J., McLaughlin, C. L., Davis, M. S., Alaniz, G. R., Weigel, D. J., ... & Szasz, J. I. (2013). Comparative effects of therapeutic programs on bovine respiratory disease, performance, carcass, and profitability of high-risk fedlot heifers. *The professional animal scientist*, 29(3), 208-218.
- Sullivan, Massaro & D'Agostino (2004). *Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB., Sr Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. Statistics in Medicine. 2004; 23:1631–1660. doi: 10.1002/sim.1742.*
- Thomas, L. H., Stott, E. J., Collins, A. P., Jebbett, N. J., & Stark, A. J. (1977). Evaluation of respiratory disease in calves: comparison of disease response to different viruses. *Research in Veterinary Science*, 23(2), 157-164.
- Tokgöz BS, Özdemir R, Turut N, Mirioğlu M, Ğnce H, Mahanoğlu B, Tuzcu N. Adana Bölgesinde görülen neonatal buzağı enfeksiyonlarının morbidite ve mortalite-leri ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *AVKAE Derg*, 2013; 3(1): 7-14.
- Tollner (1982). *Tollner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. European Journal of Pediatrics. 1982; 138:331–337. doi: 10.1007/BF00442511.*
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). “Hayvancılık İstatistikleri”. <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=tarim-111&dil=1>. Son erişim tarihi: 20 Eylül 2024.
- University of California at Davis Division of Agriculture and Natural Resources & USDA National Institute of Food and Agriculture. (2016). *Bovine Respiratory Disease: Clinical Appearance Scores (CAS)*. Retrieved from https://www.vmtc.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk5141/files/local_resources/pdfs/BRD_ANR_Brochure_Nov%202016%20FINAL.PDF. Erişim tarihi: 20.12.2024.
- Witteck, T. (2022). Sığır solunum sistemi hastalıklarında klasik, yardımcı ve modern tanı yöntemleri? 7. Ulusal & 3. Uluslararası Sürü Sağlığı ve Yönetimi Kongresi: Kongre Bildiri Özetleri Kitabı (20-23 Ekim, Antalya). Antalya, Türkiye. <https://www.surusagligi2022.org>.
- Yanar KE. Yenidoğan buzağı ishallerinin nedenleri, tedavileri ve korunma yöntemleri. *PASTE*, 2022; 1(1): 54-59.
- Zor A. Konya ili süt sığırcılığı işletmelerinde buzağı kayıplarının analizi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya 2019.



BÖLÜM 41

Gıda Kaynaklı Hepatit A Virüsü Enfeksiyonları

Duygu Arslanhan¹ & Bilge Kaan Tekelioğlu^{2a}

¹ Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye
ORCID: 0009-0005-8547-6917

² Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji, Anabilim Dalı, 01330,
Sarıçam/Adana, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6727-3175

^a Çukurova Üniversitesi Ceyhan Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, 01930, Ceyhan/Adana, Türkiye

GİRİŞ

Hepatit A virüsü, ilk kez 1973'te Feinstone tarafından keşfedildi. Hepatit A hastalarının dışkılarında immün elektron mikroskobunda görülen 27 nanometrelik küresel bir parçacıktır (Koff vd., 2002). HAV parçacığının ilk keşfi, hastalığın birçok klinik özelliğini belirleyen ve HAV'ın dışkı yoluyla bulaşma şeklini belirleyen önceki araştırmaları takip etti. Enfeksiyonun, homolog serum sarılığı olarak da bilinen hepatit B'den farklı olduğu da ortaya konuldu. Hepatology dergisinin ilk sayısının yayımlanmasından önce, kültürlenmiş memeli hücrelerinde HAV replikasyonunun mümkün olduğu gösterildi. Daha sonra, virüsün RNA genomu ters transkribe edildi ve moleküler olarak klonlanmış bir cDNA kopyası elde edildi. 1987'de, genomun cDNA klonundan elde edilen RNA transkriptlerinin kültürlü hücrelere transfekte edildiğinde bulaşıcı olduğu gösterildi (Cohen vd., 1987). Bu süreçte, HAV'ın hücre kültüründe çoğalmasıyla ilgili ilerlemeler ve virüsün etkili bir şekilde inaktive edilmesi için yöntemlerin geliştirilmesi, 1990'ların başlarında HAV'ın önlenmesi için güvenli ve etkili aşılardan üretimi ve lisanslanmasına yol açtı (Werzberger vd., 1992; Innis vd., 1994). HAV zoonotik olmayan bir patojendir. Bu nedenle, yalnızca insanlarda bulunur ve fekal-oral bulaşma yoluyla yayılır (FAO, 2011).

İlk hepatit A aşılardan lisanslanmasından bu yana, hastalık ve ona neden olan virüse karşı ilgi azaldı. Çünkü rafta etkili bir aşı bulunmakta ve hastalıktan neredeyse %100 koruma sağlanmaktadır. Bu nedenle, ulusal finansman kuruluşları hepatit A araştırmalarına daha düşük öncelik vermiştir. Bunun yerine, hepatit alanındaki araştırma çabaları giderek daha fazla kronik enfeksiyonlara neden olan ve daha acil bir kamu sağlığı sorunu olarak kabul edilen yeni tanımlanan hepatit C virüsü (HCV) üzerinde yoğunlaşmıştır. HAV kronik karaciğer hastalığına dönüşmeyen sadece akut hepatit'e neden olan bir hastalıktır. Aşıların tanıtılmasından bu yana hepatit A'nın insidansı dramatik bir şekilde azalmış olsa da, HAV, Amerika Birleşik Devletleri'nde hala ciddi bir sağlık sorunudur. 2004 yılında neredeyse 6.000 vaka rapor edildi ve ülke genelinde yaklaşık 60.000 vaka tahmin ediliyor. Hepatit A virüsü, zaman zaman çığır açan hastalık salgınlarına neden olabilir ve sağlıklı yetişkinlerde bile ölümcül sonuçları olan nadir ama ciddi fulminant hepatit vakalarına yol açabilir (Martin vd., 2006). HAV kaynaklı akut viral hepatitler, genellikle kendini sınırlayan enfeksiyon hastalıkları olup, dünya çapında sıkça görülen bir sağlık sorunudur (Hadler vd., 1991). Bu virüs, başlıca karaciğerde çoğalan bir türdür (Venter vd., 2007). Çocukluk döneminde daha yaygın olsa da, yaş ve cinsiyet ayrımı gözetmeksizin her yaş grubunda sıkça görülür (Hadler vd., 1991). HAV enfeksiyonları, kronikleşmeme özelliğinden do-

layı genellikle hafife alınır ve toplumda ciddi bir hastalık olarak düşünülmez. Ancak aslında en yaygın viral hepatit türlerinden biri olarak, önemli oranda ölüm ve hastalık yüküne neden olur (Çetinkol vd., 2011). Her yıl dünya genelinde bildirilen hepatit A vakası sayısı 1,5 milyon civarındadır; fakat gerçek insidansın bu sayının yaklaşık 10 katı kadar olduğu varsayılmaktadır (Hadler vd., 1991). Dünyada görülme oranlarına göre yüksek, orta, düşük olmak üzere, üç farklı endemite paterni göstermektedir. Ülkemiz orta grup endemisite bölgesindedir (Dökmetaş vd., 2007).

HAV yoğun miktarda gaita ile atıldığı için, temel olarak fekal-oral yolla ve ev içinde bulaş yoluyla kişiden kişiye geçer (Alberer vd., 2015). Bugünün koşullarında dışarıda yemek yeme alışkanlığının artması, hazır gıdaların tüketiminin yaygınlaşması, küçük yaşlardaki çocukların kreş ve yuvalara gönderilmesi, seyahat edenlerin sayısının artması gibi faktörler, bu eski hastalığın hala önemli olmasına neden olmaktadır (Kurugöl vd., 1994).

Beş yaşın altındaki çocukların %80-95'i virüse maruz kaldıklarında hastalığı belirtisiz atlattırken, buna karşın erişkinlerin %75-90'ı semptomatik hastalık geçirir. Hastalığın semptomatik seyri genellikle iki aydan daha kısa sürer. Bununla birlikte, vakaların %10-15'inde hastalık persistans gösterebilir veya nüksedebilir (Alberer vd., 2015). Nadir durumlarda, mortalite oranları %80'lere kadar çıkabilen fulminan hepatit gelişebilir. Ancak, geçirilen enfeksiyon kalıcı bağışıklık sağlar ve kronikleşmez (Nainan vd., 2006; Cao vd., 2006).

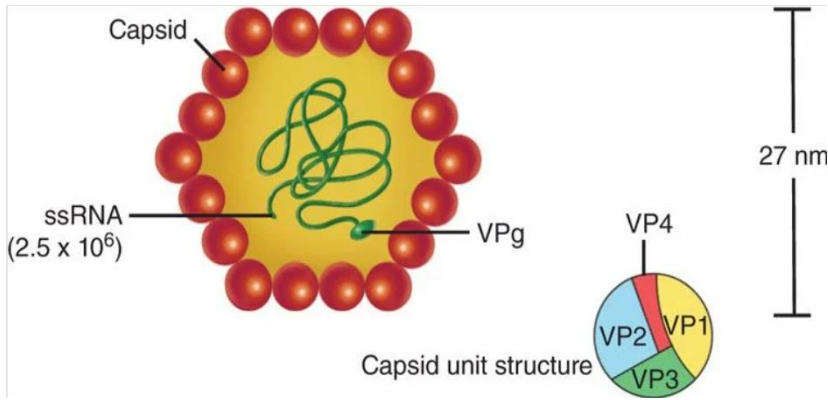
Yüksek endemisite bölgelerinde, hepatit A virüsüne karşı antikor prevalansının 10 yaşından önce %100'lere yaklaştığı bilinmekte; orta ve düşük endemisite bölgelerinde, genellikle ergenlik çağının ortalarına kadar bu oran %10 civarındadır (Alhan vd., 2009). Hastalığın morbidite ve mortalitesi yaşla birlikte arttığından, erişkinlerde hepatit A enfeksiyonu ciddi tedavi maliyetlerine ve iş gücü kaybına neden olabilir. Dolayısıyla, orta ve düşük endemisite bölgelerinde çocuklarda asemptomatik enfeksiyon uzun süreli bağışıklık sağladığı için aşılama önerilmemektedir. Orta endemisite bölgelerinde, evrensel aşılama altındaki çocukların enfekte olmasını ve hastalık geliştirmesini önlemek için etkili bir kontrol önlemi olabilir. Düşük endemisite bölgelerinde ise genellikle yüksek riskli grupların aşılama önerilmektedir (Jacobsen vd., 2010).

ETİYOLOJİ

Hepatit A virüsü, zarfsız, tek iplikli küçük RNA'lı bir virüsdür. Termostabil ve asitlere dayanıklıdır. İlk olarak bir enterovirüs olarak sınıflandırılmıştır. 1991'de Picornaviridae ailesinin Hepatovirus cinsine dahil edilmiştir. HAV, hepatositlerde çoğalır ve karaciğer yangısına yol açar (Koff vd., 2002). HAV'ın ana rezervuarı insanlardır (Mısıtık vd., 2010). HAV genomunun G+C oranı diğer picornavirüslerle göre daha düşüktür (%38) ve diğer picornavirüslere kıyasla daha dayanıklıdır (Mısıtık vd., 2010; Yoldaş vd., 2012).

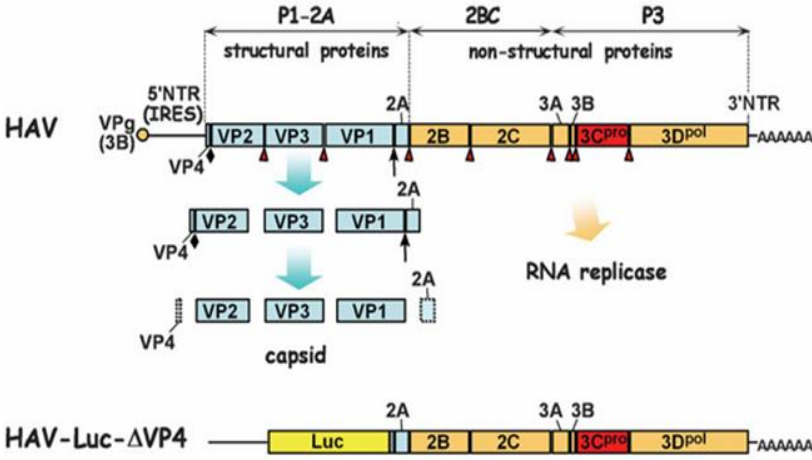
Doğal olarak meydana gelen suşlar, insan dışı primatlara bulaşan üç genotip içerirken, insan bulaşıcı virüsler dört farklı genotipe sahiptir. Her genotipe ait suşlar genellikle %85 veya daha fazla nükleotid benzerliğine sahiptir. Genellikle insan suşları, ya genotip I ya da III'e aittir. Prototip laboratuvar suşları arasında, Melbourne, Avustralya'dan izole edilen HM175 ve Costa Rica'dan CR326 olmak üzere, yakından ilişkili I genotipi suşları bulunur (Lemon vd., 1992). Diğer Picornaviridae ailesinin üyelerinden farklı olarak, HAV, daha önce belirtildiği gibi, pH 1'de stabil, ısıya dayanıklı (56°C'de 30 dakika) ve enterovirüsler, rinovirüsler veya diğer picornavirüslerle çapraz hibridizasyon göstermez (Costa-Mattioli vd., 2003).

HAV virüsü, standart bir pikornavirüs ile böcek pikorna benzeri virüslerin özelliklerine sahiptir. HAV'ın (Şekil 1) yaklaşık 27 nm çapında ikosahedral bir kapsidi vardır. Bu kapsid dikkate değer derecede pürüzsüzdür ve kanyonlara sahip değildir. Bu özellik, yüksek sıcaklık ve düşük pH ortamlarına direnciyle uyumludur (Stuart vd., 2019). HAV'ın 7.5 kb'lık genomu, bir 5'untranslated bölge (UTR), büyük bir açık okuma çerçevesi, bir 3'untranslated bölge (UTR) ve ardından bir poli(A) kuyruğundan oluşan artı iplikli tek RNA'yı içerir (Stuart vd., 2019; Debing vd., 2014). Açık okuma çerçevesi, VP1–VP4 olan olgun yapısal proteinler; 2A–2C, 3A–3D olan yapısal olmayan proteinler ve birçok işlevsel öncüyü oluşturmak için viral ve hücrel proteazlar tarafından işlenen yaklaşık 250 kDa boyutunda büyük bir poliprotein kodlar (Debing vd., 2014). HAV 2A; diğer pikornavirüslerdeki gibi bir proteaz değil, VP1in bir parçasıdır (Jia vd., 1993). HAV'ın 3C ve 3ABC proteinleri ise çoğu işleme adımında görev alan proteazlardır (Kusov vd., 1999).



Şekil 1. Hepatit A virüsü (Dienstag vd., 1975)

Hücre kültürüne ilk kez 20 yıl önce başarıyla adapte edilmesine rağmen (Provost vd., 1979), protein bileşenleri hala tam olarak tanımlanmamıştır (Costa-Mattioli vd., 2003). Enfekte hücrelerde virüs sadece düşük miktarlarda bulunur, bu sebeple protein kimyası kısıtlıdır. P1 bölgesi, viral kapsidin üç ana proteini VP1, VP2 ve VP3'ü kodlar (Probst vd., 1999). Olgun viral partiküllerde tespit edilmeyen dördüncü bir viral kapsid proteini olan VP4, virion oluşumu için kritiktir. Her bir kapsid proteini, viral proteaz 3C tarafından öncü poliproteinlerden kesilir ve P3 bölgesinde kodlanır. VP1 ve VP3'ün doğal konformasyonu, viral kapsid üzerinde tek bir baskın serolojik epitop oluşturur ve nötralize edici antikor yanıtını başlatır. P2 ve P3 bölgelerinde kodlanan yapısal olmayan proteinlerin, RNA sentezi ve virion oluşumunda etkili olduğu düşünülür. VPg (virion protein, genom bağlantılı) P3 bölgesinde kodlanır, 5' genom terminusuna kovalent olarak bağlanır ve RNA sentezinin başlatılmasında görev alır (Şekil 2) (Cuthbert vd., 2001).



Şekil 2. HAV Luc-VP4; HAV genom organizasyonu ve poliprotein işlenmesi. Olgun yapısal (mavi) ve yapısal olmayan (bej ve kırmızı) proteinler, 3Cpro (kırmızı). VP4'ün 4 N-terminal kodonu, VP1'in 13 C-terminal kodonu. (Yi vd., 2002).

Mevcut veriler, tam olarak alınan virionların hemen sonrasında ne olduğu konusunda eksiktir. İnsan hepatit A virüsü ile yapılan deneysel enfeksiyonlar, baykuş maymunlarında viral antijenin immünofloresans yöntemiyle mide, ince bağırsak ve kalın bağırsakta, sadece başlangıçtaki oral inokülasyondan sonra değil, hastalığın ilerleyen aşamalarında da tespit edildiğini göstermektedir. Bağırsak kript hücrelerinde viral antijenlerin immünofloresans kullanılarak tespit edilmesi, viral replikasyonun bağırsakta gerçekleşebileceği ihtimalini düşündürmektedir (Asher vd., 1995). Muhtemelen, virüslerin portal dolaşım yoluyla karaciğere ulaştığı ve daha sonra hepatositler tarafından alındığı düşünülmektedir. HAV için bir bağlanma reseptörü, karaciğer dışı primat hücrelerinde tanımlanmıştır (Ashida vd., 1997; Feigelstock vd., 1998; Kaplan vd., 1996); ancak, bu muhtemelen sınıf I integral membran glikoprotein, virüsün hepatositler tarafından nasıl alındığı net değildir. HAV karaciğerde çoğalmaya başladıktan ve safra ile atıldıktan sonra, gastrointestinal alım ve karaciğere transferin enterohepatik döngüsü, nötralize edici veya diğer antikorlar döngüyü kesene kadar devam edebilir (Cuthbert vd., 2001).

Mevcut kanıtlar, HAV replikasyonunun büyük olasılıkla hepatositlerde ve gastrointestinal epitelyal hücrelerde eksklüzif olduğunu göstermektedir; ancak hücre kültürü enfeksiyonu ve replikasyonu, hepatosit dışı hücre hatlarında iyi belgelenmiştir (Costa-Mattioli vd., 2003). Virüs tarafından kodlanan proteinler,

RNA genomunu negatif iplik aracılığıyla kopyalar ve kendi genomik pozitif ipliklerinden sentezlenirler. Tüm virionlar, RNA genomunu, kovalent olarak bağlı VPg proteini ve ikosahedral simetrisi olan VP1, VP2 ve VP3 kapak proteinlerini içeren bir kapsid içerir. Virüs partikülleri safra ve kanda belirgin haldedir, büyük olasılıkla hepatositin apikal membranından biliyer kanaliküle ve bazolateral membranından kan dolaşımına salınır. Viral yayılma ve salgının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak belirgin bir şekilde hücre tahribatı ile ilişkilendirilmemektedir. Hepatositlerin nekrozu belirtilmeden önce dışkıda yüksek viral miktarlar tespit edilmektedir (Coulepis vd., 1980; Krugman vd., 1962; Ticehurst vd., 1987).

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde, hepatit A virüsü enfeksiyonunun endemik yaygınlığı (Şekil 3), bölgesel hijyen standartlarına göre değişir; en yüksek enfeksiyon oranları genellikle en düşük sosyoekonomik seviyelere sahip bölgelerde gözlemlenir (Bell vd., 2002; Hadler vd., 1991). Amerika Birleşik Devletleri genelinde hepatit A virüsü enfeksiyonunun düşük endemisitesi vardır, ancak belirli popülasyonlarda yüksek enfeksiyon oranlarına rastlanır (Bell vd., 1998; Nelson vd., 2020; Hershey vd., 2005). Her on yılda bir, Amerika Birleşik Devletleri'nde hepatit A salgınları meydana gelmiştir; sonuncusu 1995 yılında gerçekleşti. Son on yıl içinde, hepatit A vakalarının insidansı, çoğunlukla hepatit A aşısının yaygın kullanımı nedeniyle azalmış olmasına rağmen (Davis vd., 2005; Bialek vd., 2004; Bulkow vd., 1993; McMahon vd., 1996; Vong vd., 2005; Wasley vd., 2005) hala sıkça rapor edilen bir hastalıktır. 2003 yılında, CDC'ye 7,653 hepatit A vakası rapor edilmiştir (Nainan vd., 2006). Bu rakam, eksik bildirilen vakalar ve semptomsuz enfeksiyonlar göz önüne alındığında (Armstrong vd., 2002; Wasley vd., 2005) tahmini 36,700 vaka ve 79,600 enfeksiyonu temsil eder (Nainan vd., 2006).



Şekil 3. Hepatit A virüsü enfeksiyonunun küresel yayılımı. (CDC, 2020).

Orta ve Güney Amerika'daki Latin Amerika ülkeleri, kırsal bölelerden şehir-
lere göçle birlikte düşük gelirli ve sosyal yoksunluk içindeki kentsel bölgelere
doğru yoğun bir göç akınına sahiptir. Bu durum, birçok gelişmekte olan ülkenin
özelliklerini yansıtmaktadır. Gelişen kamu sağlığı programları ve artan hijyen
standartları, gelişmekte olan ekonomilerde hepatit A virüsü enfeksiyonlarının
epidemiolojik desenlerini değiştirmiştir. Bu nedenle, Latin Amerika'nın önceki
çalışmalarla belirlenen yüksek endemik bölge olduğu ve neredeyse evrensel en-
feksiyonun 10 yaşından önce görüldüğü sonucu artık geçerliliğini yitirebilir. An-
cak, yüksek oranda subklinik enfeksiyon ve semptomsuz hastalık nedeniyle he-
patit A'nın kesin insidansını tahmin etmek zordur. Gerçek insidansın, bildirilen-
den 10 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Tanaka vd., 2000; Gentile
vd., 2008). Asya'da, hepatit A virüsü seroprevalans oranları ülkeler arasında
önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bazı ülkeler hala yüksek seroprevalans
oranlarına sahipken diğerleri ılımlı veya düşük insidansa geçiş yapmaktadır. Son
yıllarda, Japonya gibi düşük endemik bölgeler ve Tayvan gibi diğer bazı ülkeler,
prevalansın belirgin bir şekilde azaldığı yerler arasında yer alıyor. 1970'lerde ye-
tişkinler arasında hepatit A virüsüne karşı bağışıklık yayginken, sonraki çalışma-
lar Taipei metropol alanında bu bağlamda neredeyse sıfır prevalans olduğunu,
kırsal bölgelerde ise sadece çok az sayıda ergen ve genç yetişkinin önceki enfek-
siyon belirtileri gösterdiğini ortaya koymuştur (Chen vd., 2010).

Kore, Endonezya, Tayland, Sri Lanka ve Malezya gibi ılımlı iklimlere sahip endemik ülkelerde, güncel veriler en azından şehir bölgelerinde enfeksiyon insidansının düştüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, enfeksiyon yaşının erken çocukluktan gecikmiş çocukluğa doğru kayması, salgın riskini artırabilir. Son birkaç on yılda Kore'de yetişkin hepatit A vakalarının sayısı sürekli olarak artmıştır. Ekonomik büyüme ile anti-HAV'ın yaşa özgü seroprevalans deseni değişmektedir. Son üç yılda, 10-50 yaş aralığındaki anti-HAV prevalansında hızlı bir azalma gözlenmiştir. Bu durum, söz konusu yaş grubunun hepatit A virüsü enfeksiyonu açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Klinik olarak açıkça ortaya çıkan hepatit A vakaları, ergenlik dönemindeki gençlerde ve yetişkinlerde artmaktadır (WHO, 2010; Kim vd., 2010; Moon vd., 2010).

Son yıllarda, Çin ve Hindistan gibi dünyanın en kalabalık iki ülkesinde, hızlı bir sosyo-ekonomik gelişme yaşanmaktadır. Bu ülkelerde, HAV enfeksiyonu için birçok yüksek endemik bölge, diğerleriyle birlikte ılımlı insidansa geçiş yapmaktadır (WHO, 2010; Jacobsen vd., 2010; Barzaga vd., 2000).

Afrika'da HAV enfeksiyonuna dair bilgi sınırlıdır. Ancak mevcut veriler, Güney Afrika'daki beyaz insanlar gibi bazı alt popülasyonların istisnası dışında, Afrika'nın çoğunun hala yüksek endemiklik bölgesi olduğunu göstermektedir. 1990'larda Güney Afrika'da, neredeyse tüm siyah çocuklar 12 yaşına geldiğinde anti-HAV pozitif bulunuyordu ve siyah yetişkinlerin neredeyse %100'ü 20 yaşına gelmeden önce HAV'ye karşı antikorlara sahipti. Ancak, beyaz yetişkinlerin %30-40'ı 20 yaşına geldiklerinde anti-HAV pozitifken, bu oran 40-49 yaşına geldiklerinde yaklaşık %60'a yükseliyordu (Tufenkeji, 2000; Johnston, 2010). Kuzey Afrika, orta düzeyde bir hepatit A virüsü antikor yaygınlığına sahiptir. 1980'lerden gelen çalışmalar, birçok ülkede neredeyse evrensel bağışıklık gösterdiğini ortaya koymuştur. Örneğin, Cezayir'de 10 yaşındaki çocukların %100'ünde bağışıklık bulunmuş ve Fas'ta neredeyse tüm yetişkinler anti-HAV pozitif olarak tespit edilmiştir. Yeni verilere göre, genel olarak, kentsel bölgelerde hepatit A enfeksiyonlarında bir azalma yaşanmaktadır. Ancak, kırsal bölgelerdeki enfeksiyon oranlarının hala yüksek olduğu ve genellikle daha yüksek sosyal sınıflarda prevalansın daha düşük olduğu görülmektedir (WHO, 2010).

HEPATİT A'NIN BULAŞMA YOLLARI

En sık rapor edilen enfeksiyon kaynağı, enfekte bir kişiyle ev veya diğer yakın temasın olmasıdır (Bell vd., 1998; Nelson vd., 2020; Hershey vd., 2005). Enfeksiyonun diğer olası kaynakları arasında erkekler arası cinsel ilişki (MSM), HAV'ın endemik olduğu ülkelere seyahat ve yasadışı uyuşturucu kullanımı bulunmaktadır. Kirlenmiş gıda ve su, enfeksiyon kaynağı olarak nadir görünse de,

salgınlarla ilişkilendirilir. Nadiren, HAV enfeksiyonunun kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu yoluyla bulaşması da rapor edilmiştir (Lemon vd., 1992; Soucie vd., 1998).

Kişisel Temas: Çoğu enfeksiyon, evde ve büyük aile ortamlarında yakın temas yoluyla bulaşır; bu yol, enfeksiyonların en az %25'inden sorumludur. Tanımlanamayan kaynaklara sahip enfeksiyon vakalarının %40 ila %50'si için belirlenebilir bir kaynak rapor edilmemekte ve muhtemelen bu vakaların çoğunu açıklayan, HAV salgını yayma potansiyeline sahip belirlenemeyen bir kaynakla kişisel temasın olduğu düşünülmektedir. Salt Lake City, Utah'ta yapılan bir araştırma, 167 enfekte vakadan oluşan ve tanımlanmış bir enfeksiyon kaynağı olmayan vakaların %25'ini oluşturan 390 ev içi temasın, HAV enfeksiyonunun yakın zamandaki serolojik kanıtlarını gösterdiğini belirtti (Staes vd., 2000). Enfeksiyon oranları en yüksek olan grup genellikle çocuklardır ve enfekte olmuş küçük çocuklar, daha az dikkatli hijyen alışkanlıklarıyla muhtemelen bulaşın önemli bir kaynağı haline gelirler (Hadler vd., 1991; Smith vd., 1997). Ayrıca Çocukların, yetişkinlere göre virüsü daha uzun süre taşıdıkları gözlenmiştir (Inoue vd., 1996; Rosenblum vd., 1991; Sjogren vd., 1987; Yotsuyanagi vd., 1996).

MSM: Erken çalışmalar, erkekler arasında HAV enfeksiyonunun daha yüksek bir yaygınlığına işaret etmedi (Szmunness vd., 1976), ancak geleceğe yönelik çalışmalar, yüksek bir enfeksiyon insidansını ortaya koydu (Corey vd., 1980; Coutinho vd., 1983). Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da MSM'ler arasında hepatit A salgınları rapor edilmiştir (Bruisten vd., 2001; Henning vd., 1995; Nainan vd., 2006). MSM'ler arasında meydana gelen birkaç salgında ve farklı coğrafi konumlarda, benzer nükleotid dizilerine sahip HAV izolatları gözlemlenmiştir (Bruisten vd., 2001; Henning vd., 1995; Nainan vd., 2006; Sundkvist vd., 2001).

Uyuşturucu kullanımı: Kuzey Amerika ve İskandinavya'da enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullanan bireyler (IDU'lar) arasında hepatit A virüsü enfeksiyonlarında salgınlar rapor edilmiştir (Grinde vd., 1997; Harkess vd., 1989; Leino vd., 1997). Düşünülen enfeksiyon yollarının birden fazlasının etkili olduğu ve bunların kişiden kişiye bulaşma ile perkütan yayılmanın bir kombinasyonunu içerdiği gözlemlenmektedir. Uyuşturucu enjeksiyonu genellikle gruplar halinde gerçekleştiğinden, kişisel hijyen eksikliği, uyuşturucuların veya enjeksiyon ekipmanlarının HAV ile kontamine olması, doğrudan kişiden kişiye bulaşmanın yanı sıra birer bulaşma kaynağı olabilir. Dışkı ile kontamine uyuşturucuların rektal taşıma yoluyla bulaşma vakaları bildirilmiş olmakla birlikte, bu enfeksiyonun muhtemelen nadir bir kaynağıdır (Leino vd., 1997). 2001 ve 2002 yıllarında Polk

County, Florida'da yaşanan bir salgın, metamfetamin kullananlar ve temas ettikleri kişiler arasında hepatit A'nın bulaşma karmaşıklığını ortaya koymuştur. Bu durum, hem enjekte eden hem de enjekte etmeyen uyuşturucu kullanıcılarını kapsamaktadır (Vong vd., 2005). Vaka hastalarının yasadışı uyuşturucu kullanımını itiraf etmeye istekli olmadığı için enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullananların rolü genellikle göz ardı edilmiştir. Ancak, HAV dizilim analizi, vakalar arasında benzerlik veya neredeyse benzerlik olduğunu gösterdi. Bu vakalar birbiriyle doğrudan ilişkili değildi ve hastalık başlangıçları zaman içinde farklılık gösteriyordu. Bu bulgular, sınırlı HAV girişinin olduğunu ve bunun ardından enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullanan ağlar ve temas ettikleri kişiler arasında kişiden kişiye bulaşımın gerçekleştiğini gösteriyordu (Grinde vd., 1997; Nainan vd., 2006). İskandinav'da yapılan benzer çalışmalar, salgınlara karışan enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullananların HAV suşlarının, enfekte olmuş uyuşturucu kullanan nüfustan önemli ölçüde farklı olduğunu ortaya koymuştur (Grinde vd., 1997; Leino vd., 1997; Stene-Johansen vd., 1998).

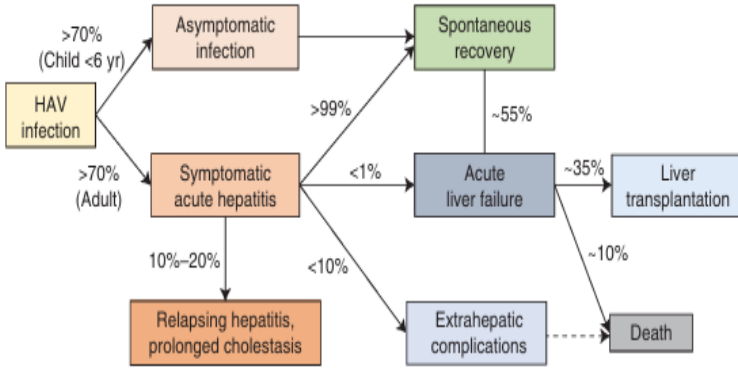
Uluslararası seyahat: Yüksek HAV endemik bölgelere seyahat eden düşük endemik bölgelerden gelen kişilerin enfeksiyon riski oldukça yüksektir (CDC, 1999; Sobsey vd., 1985). Yaklaşık olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde tespit edilen hepatit A vakalarının %10'u, son zamanlarda yalnızca ülke dışına seyahat etmeyi enfeksiyon kaynağı olarak belirtmiştir (Bell vd., 1998; Hershey vd., 2005; Nainan vd., 2005). Seyahat geçmişi olan hastalardan alınan hepatit A virüsü dizileri, seyahat edilen ülkelerde izole edilen virüs suşlarının dizi desenleri ile sıkı bir şekilde ilişkilidir (Nainan vd., 2005; Stene-Johansen vd., 1998).

Gıda ve su: Hepatit A virüsünün yayılması, kontamine gıda ve suyla ilişkilendirilmiştir (Wheeler vd., 2005; Hutin vd., 1999; Niu vd., 1992; Yao vd., 1991). Midye (Dienstag vd., 1976) kontamine marul (Rosenblum vd., 1990), buzlu içecekler, çiğ ıstiridye (Desenclos vd., 1991), donmuş çilek (Hutin vd., 1999; Niu vd., 1992), yaban mersini (Calder vd., 2003), ahududu (Ramsay vd., 1989), yeşil soğan (Amon vd., 2005; Wheeler vd., 2005) ve diğer salata malzemeleri (Hooper vd., 1977; Lowry vd., 1989; Niu vd., 1992). Şangay kentindeki kanalizasyonla kirlenmiş midyelerle ilişkilendirilen ve 300.000 kişiyi etkileyen, kaydedilmiş en büyük hepatit A salgını gibi vakalar, hepatit A virüsüyle kontamine olmuş gıdanın geniş çapta dağıtımıyla birden fazla eyalete yayılan salgınlara potansiyel hastalık bulaşma riskini vurgulamıştır (Amon vd., 2005; Hutin vd., 1999; Wheeler vd., 2002). Gıda ve su kaynaklı salgınlar genellikle haber değeri taşırlar, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen toplam vakaların yalnızca %2'sini oluşturlar (Nelson vd., 2020; Hershey vd., 2005).

Hastanelerde Hepatit A Bulaşması: Hastanede çalışan personelin, bilinmeyen bir hastalığı olan hastalardan hepatit A bulaşma riski iyi bilinir (Goodman, 1985). Örneğin, elektif bir kolesistektomi sonrası ishal gelişen yetişkin bir hasta (Goodman vd., 1982) , uzun süre viral atılım gösteren prematüre bebekler (Klein vd., 1984; Rosenblum vd., 1991), hastanede HAV inkübasyonu olan yanık hastaları (Doebbeling vd., 1993) ve HAV antikorları negatif olan immün yetmezlikli bir hasta (Burkholder vd., 1995), bunların tümü hastanede bulaşan enfeksiyonların kaynağı olmuştur. Dikey bulaşma ise nadirdir (Erkan vd., 1998).

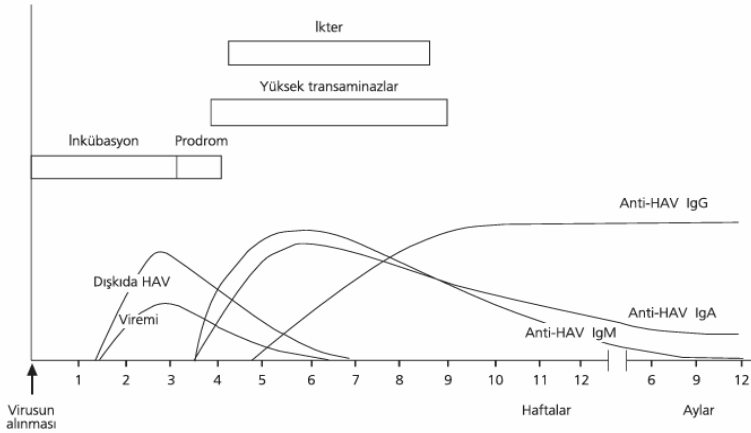
KLİNİK BULGULAR

Akut hepatit A, üç klinik formda görülür: Asemptomatik form, bu formda anti-HAV IgM pozitifliği tesadüfi olarak tespit edilir. Subklinik Hepatit A, transaminaz yüksekliği ile ilişkilendirilir. Semptomatik hepatit A ise sarılıklı veya sarıksız seyreden formdur (Çetinkol vd., 2011; Mıstık vd., 2010; Yoldaş vd., 2012). HAV enfeksiyonu (hepatit A) nedeniyle ortaya çıkan hastalık genellikle ani bir başlangıç gösterir. Bu durum ateş, halsizlik, iştah kaybı, bulantı, karın ağrısı, koyu idrar ve sarılığı içerebilir (Kruman vd., 1970). Nadiren, kaşıntı, ishal, eklem ağrısı veya cilt döküntüsü gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Hastanın tıbbi yardım aradığı zaman, genellikle ateş düşmüş olur (Shin vd., 2018). Sarılık ise birkaç hafta devam eder ve iyileşme dönemiyle sonuçlanır (Franco vd., 2012). Fiziksel muayenede, hepatomegali (%78) ve sarılık (%40-%80) sıklıkla tespit edilir (Shin vd., 2018). Belirtiler, maruz kalma sonrasında yaklaşık olarak 15-50 gün içinde gelişir. Ama bu süreç genellikle ortalama 28 gündür (Kruman vd., 1970). Genellikle 6 yaşın altındaki çocukların yaklaşık %70'i semptomsuzdur (Hadler vd., 1980). HAV enfeksiyonu olan genç çocuklar ve yetişkinler genellikle semptomatiktir ve hastaların %70'inden fazlasında sarılık belirtileri gözlemlenir (Şekil 4) (Lednar vd., 1985). Semptomsuz kişilerde, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyleri bile 1,000 IU/litrenin üzerine çıkabilir. Bununla birlikte, bazı semptomsuz bireyler normal alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerine sahip olabilir Belirtiler genellikle 2 aydan kısa sürer, ancak semptomatik kişilerin %10-15'i, 6 ay boyunca devam eden uzun veya tekrarlayan hastalık yaşayabilir (Poovorawan vd., 2005).



Şekil 4. Hepatit A virüsü (HAV) enfeksiyonunun klinik etkileri (Shin vd., 2018).

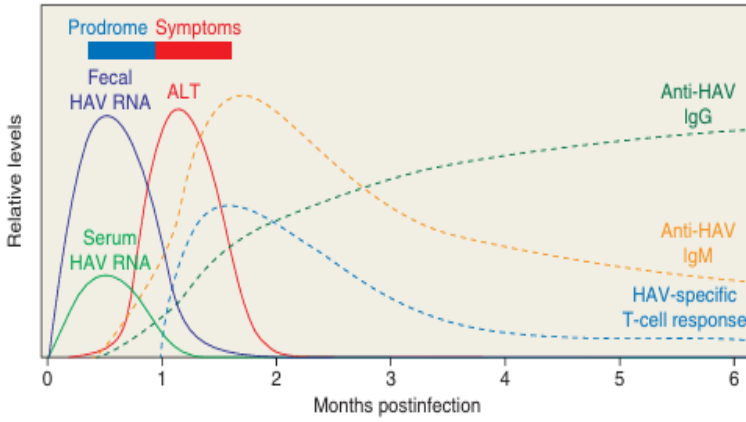
Enfeksiyondan sonra bağışıklık ömür boyu devam eder. Hepatit A için özel bir tedavi yoktur. Hepatit A'lı çoğu kişi, sonrasında karaciğer hastalığı olmadan tamamen iyileşir, ancak, ölümle sonuçlanan veya karaciğer nakli gerektiren akut karaciğer yetmezliği vakaları %1'den azdır. Gözetim verilerine göre, akut hepatit A vakaları arasındaki genel ölüm oranı %0.6'dır; 60 yaşın üzerindeki kişiler için ise bu oran %1.5'tir (Wasley vd., 2006). Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde, akut karaciğer yetmezliği riski de artar (Vento vd., 1998; Akriviadis vd., 1989). Akut hepatit A vakaları, kronik hepatite ilerleme eğiliminde değildir (Shin vd., 2018). Bulaşıcılık pik noktası, sarılığın başlamasından veya karaciğer enzim düzeylerinin yükselmesinden iki hafta önce, dışkıda viral konsantrasyonun en yüksek olduğu zamandır (Şekil 5). Sarılık geliştiğinde, dışkıdaki viral konsantrasyon azalır ve çoğu hastanın bir hafta sonra bulaşıcı olmadığı gözlemlenir (Koff vd., 1998; Wasley vd., 2006).



Şekil 5. HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularının ilerleyişi (Kara vd., 2007).

Akut hepatit A belirtileri diğer viral hepatitlerinkine benzer ve doğru tanı için hepatit A virüsüne karşı immünoglobulin M (IgM) antikorlarının (anti-HAV) serolojik testlerle saptanması gereklidir. IgM anti-HAV genellikle semptomlar belirgin hale geldiğinde saptanabilir ve çoğu hastada konsantrasyonlar 6 ay içinde normale döner. Ancak, enfeksiyondan sonra 1 yıl veya daha uzun süre IgM anti-HAV pozitif olan vakalar bildirilmiştir. İmmünoglobulin G (IgG) anti-HAV ise enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkar ve kişinin yaşamı boyunca tespit edilebilir kalır. (Şekil 6) Toplam anti-HAV testleri genellikle epidemiyolojik araştırmalarda veya hepatit A virüsüne karşı duyarlılığı belirlemek için kullanılır, ancak akut enfeksiyonu teşhis etmezler. 1990'ların başından bu yana var olan aşılarda henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır, bu nedenle çoğu birey anti-HAV bağışıklığını enfeksiyon yoluyla kazanmıştır (Wasley vd., 2006). **PATOGENEZ**

HAV, ince bağırsak mukozasını geçtikten sonra portal ven yoluyla karaciğere yayılır. Virüs partikülleri daha sonra çoğalarak safra kanalcıklarına salgılanır, oradan safra kanalları boyunca ince bağırsağa geri döner ve dışkı ile atılır. Vücut, uygun immün reaksiyonla antikor üretilene kadar HAV enterohapatik döngüsü devam eder. İnsan lökosit antijen kısıtlaması, HAV'a özgü CD8+ T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin enfekte hepatositlerde hasara ve yıkıma katıldığı belirtilmektedir (Baba vd., 1993; Vallbracht vd., 1993).



Şekil 6. Hepatit A'nın olağandışı seyri (Shin vd., 2018)

HEPATİT A ve ZOONOZ ENFEKSİYONLAR

Hepatit A virüsünün laboratuvar hayvanı tesisi ortamında önemli bir zoonotik patojen olduğu kanıtlanmıştır (Fox vd., 2015). İnsanlarda görülen 100'den fazla HAV enfeksiyonu vakasının yeni ithal edilen şempanzelerle ilişkilendirildiği görülmüştür (Dienstag ve ark., 1976; Hinthorn ve ark., 1974). Makak ve Afrika yeşil maymunu kolonilerinde HAV salgınları sporadik olarak meydana gelir, genellikle kontamine yemler veya koloniler içindeki fekal-oral yolla bir koloniye girer. Genel olarak HAV, NHP'lerde hafif veya subklinik bir hastalıktır ve bireysel hücre nekrozu veya apoptozis ile tipik periportal inflamasyon üretir. Daha şiddetli veya kalıcı vakalarda, genellikle karaciğer enzim analizlerinde değişiklikler olur ve daha şiddetli kronik inflamasyona ve karaciğerin portal veya köprüleme fibrozuna doğru ilerleme olabilir. Çalışmada, enfekte hayvanlara immünomodülatör ajanlar veya hepatik yönlendirilmiş test maddeleri uygulandığında çok daha şiddetli hepatit yaşanabilir. Aşılama programları, koloniler içindeki HAV'ı ortadan kaldıracaktır veya kontrol altına alabilir (Harvey & Bradley, 2024). Hepatit A'nın çeşitli laboratuvar hayvanlarına bulaştırılma girişimleri yapılmış olmasına rağmen (Paul vd., 1954), başarılı bulaşım sadece insanlar ve insan olmayan primatlarda (NHP) gerçekleşmiştir. Ancak, NHP'lerde hepatit A'nın bulaşma yeteneği oldukça sınırlıdır. Bu sebeple, hepatit A'yı araştırmak için en uygun türleri tanımlamak ve özelliklerini belirlemek zaman alıcı, maliyetli ve bazı durumlarda ön-görülemez olmuştur.



Şekil 7. *Saguinus fuscicollis*, *S. oedipus* (iNaturalist, 2024)

Yıllar boyunca, hepatit A'nın kontrolüne yönelik ilerlemeleri kısıtlayan iki engel, virüsün hücre kültüründe izole edilememesi ve laboratuvar hayvanlarına bulaştırılamamasıdır. İlk raporlardan biri, 1967'de beyaz dudaklı tamarinlara (*Saguinus fuscicollis*) ve pamuk tepeli tamarinlara (*Saguinus oedipus*) (Şekil 7) hepatit bulaştırılmasıyla ilgilidir (Deinhardt vd., 1967). Küçük hayvan grupları, hepatit A geçirdikleri düşünülen hastaların serumlarına dayalı olarak klinik ve epidemiyolojik kriterlere göre aşılanmıştır. Bir genç cerrahın (B.G. - GB1-) geliştirdiği ve bilinen bir maruziyeti olmayan bir akut hepatit vakasından alınan serum örneğinde bulunan bulaşıcı ajan, ilave çalışmalar için seçildi. Sonrasında, bu çalışmaları doğrulamak için yapılan diğer denemelerin sadece birinde, normal olarak aşılanmamış tamarinlerden benzer bir virüsün izole edilmesiyle sonuçlandı. Parks ve Melnick, Deinhardt tarafından tanımlanan bulaşıcı ajanın aslında bir tamarin virüsü olduğunu iddia etti. Ayrıca, virüsün hepatit A virüsünden farklı fiziksel özelliklere sahip olabileceğine dair kanıtlar da sundular (Parks vd., 1969). Sonraki çalışmalar, GB ajanının biyofiziksel ve serolojik özelliklerine ilişkin olarak, bunun hepatit A virüsüyle ilişkili olmadığını doğruladı. Ancak, GB ajanının sırrı ancak 1995 yılında çözülebildi. Abbott Laboratuvarları'ndaki bilim adamları, tamarinlerin serumlarında GB ajanı ile enfekte olmuş tamarinlerin dondurulmuş orijinal aktarım serilerinden GB ajanını canlandırdılar ve serumda bir değil, iki bulaşıcı ajanı tanımladılar (Schlauder vd., 1995). Bunlardan ilkinin "GB virüs-A" ve ikincisini "GB virüs-B" olarak adlandırdıkları virüsler Flaviviridae virüs ailesine aittir. Muhtemelen hem A hem de B virüslerinin, Deinhardt'ın grubu tarafından tamarin virüslerinden en erken geçişlerde yakalandığı düşünülmektedir.

Deinhardt'ın ekibi daha sonra insan gönüllülerinden elde edilen ve titizlikle seçilen serum örnekleriyle tamarinlara hepatit A bulaştırdı. Farklı laboratuvarlardan çeşitli tamarin türlerinin hepatit A'ya duyarlılığı doğrulandı. Hepatit çalışmalarında, ilk olarak Hillis tarafından önerilen *Saguinus mystax* da dahil olmak üzere farklı bir tamarin türü kullanıldı. Provost daha sonra *S. "rufiventer"* (muhtemelen *S. labiatus* ile aynı) türünün HAV enfeksiyonuna duyarlı olduğunu bildirdi; *S. mystax* ve *S. labiatus*'un *S. nigricollis*, *S. fuscicollis* veya *S. oedipus*'tan daha hassas olduğu görüldü. Hepatit A çalışmaları için (Provost vd., 1977) 1970'lerin ortalarına kadar, hepatit A'nın şempanzelere bulaştırılması için birçok girişim bildirilmesine rağmen, çoğunun negatif veya belirsiz sonuçlar verdiği kaydedildi. Ancak, Deinhardt, Belçika Kongo'sunda vahşi yaşamdan yakalanan ve hemen klinik materyallerle aşıl原因 37 şempanzenin üçte ikisinde hepatit bulguları olduğunu rapor etti. Muhtemelen hayvanların hepatit virüslerine önceden maruz kalma durumlarını tarama imkanının olmaması nedeniyle; maalesef, sonuçlar düzenli olarak çoğaltılamadı. Şempanzelerin hepatit'e olan duyarlılığıyla ilgili epidemiyolojik kanıtlar, yeni yakalanan şempanzelerle ilgilenen hayvan bakıcılarının hepatit geliştirmesinden elde edildi (Zuckerman vd., 1976). HAV (anti-HAV1) antikorlarını belirlemek için duyarlı serolojik testlerin geliştirilmesi, esaret altındaki şempanzeler ve diğer primatların HAV'ye önceden maruz kalma durumlarını taramak için bir fırsat yarattı. Ormanlardan yakalanan şempanzelerin ve kolonide doğan hayvanların taranması, eski türlerin çoğunun hepatit A virüsüne karşı antikor taşıdığını, ancak sonraki türlerin antikor bakımından negatif olduğunu gösterdi (Kessler vd., 1982; Purcell vd., 1978). Seronegatif şempanzelere HAV bulaştırma denemeleri başarılı oldu, bu da önceki başarısız girişimlerin muhtemelen bağışıklık kazanmış hayvanları enfekte etmeye çalışmakla ilişkili olduğunu gösterdi (Dienstag vd., 1975; Maynard vd., 1975). Ayrıca Yapağı maymunlarıyla temas halinde olan hayvan bakıcılarında rapor edilen bir Hepatit A benzeri hastalık ve bir hayvanat bahçesinde görünüşte bulaşıcı bir şempanze ile temas ettikten sonra iki yapağı maymununun HAV ile enfekte olduğu gösterilmişti. Ancak, yapağı maymunlarına hepatit A virüsü bulaştırma denemeleri, tamarinleri ve şempanzeleri enfekte etme çabalarına kıyasla daha az başarılı oldu (Purcell vd., 2001).

LABORATUVAR TEŞHİSİ

Hepatit A virüsü enfeksiyonunun belirtileri veya biyokimyasal laboratuvar bulguları spesifik olmadığı için, tanı için serolojik doğrulama önemlidir (Jung vd., 2013). Serumda Hepatit A virüsüne karşı spesifik antikorlar (anti-HAV) bulunabilir. Tanı, immünoglobulin (Ig) M anti-HAV'ın varlığıyla teyit edilir. Bu

antikorlar genellikle semptomların başlangıcında tespit edilir. Serum IgM seviyeleri akut enfeksiyon sırasında en yüksek seviyeye ulaşır ve semptomların başlamasından itibaren ortalama olarak 4 ay boyunca pozitif kalır (Liaw vd., 1986). Genellikle, bağışıklık seviyeleri hepatit A virüsüne (HAV) karşı toplam antikor testiyle değerlendirilir. Bu test, bir kişinin doğal olarak HAV ile temas etmiş olup olmadığını veya aşılama ikincil bağışıklık kazanıp kazanmadığını belirlemek için kullanılır (Lemon vd., 1990). IgM antikorlarının varlığı, klinik semptomlar olmaksızın, geçmişteki HAV enfeksiyonunu, kalıcı antikorları, semptomsuz enfeksiyonu veya yanlış pozitif bir test sonucunu gösterebilir (CDC, 2005). Salgın araştırmalarında bir tarama aracı olarak kullanılabilen tükürük anti-HAV IgM testi, serum testine kıyasla daha düşük duyarlılığa sahiptir, Ancak hala önemli bir değer sunabilir (Amado vd., 2015).

Günümüzde HAV'ı tespit etmek için çeşitli immünolojik ve moleküler teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikler arasında radyoimmunoassay (RIA), DNA-RNA hibridizasyonu (Ticehurst vd., 1987) ve ters transkriptaz PCR (RT-PCR) amplifikasyonu bulunmaktadır. Özellikle RT-PCR amplifikasyonu, virüsün ana hat ile ilişkilendirilen belirli viral süşların tanımlanmasında etkilidir (CDC, 1996; Mannucci vd., 1994). Ayrıca, HAV RNA'sı, enfeksiyonun akut evresinde çoğu kişinin kanında ve dışkılarında nükleik asit amplifikasyon yöntemleri kullanılarak tespit edilebilir. Epidemiyolojik araştırmalar da HAV izolatlarının ilişkisini belirlemek için nükleik asit dizilimi kullanılmıştır. Bir salgın sırasında, vakalar arasındaki ilişkileri belirlemek için dondurulmuş serumlar daha sonra RNA genotipleme için saklanabilir (Kemmer vd., 2000; Atkinson vd., 2006; Fiore vd., 2006).

TEDAVİ

Özel bir HAV tedavisi mevcut değildir ve genellikle semptomlara yönelik destekleyici tedavi uygulanır (CDC, 2020). Ayrıca, gerektiğinde uygun dinlenme ve sindirim rahatsızlığına neden olabilecek yağlı yiyeceklerden kaçınma gibi diyet önerilir. Fakat eskiden, semptomlar tamamen ortadan kalkana kadar sıkı yatak istirahati önerilirdi. Hoagland ve Shank, semptomların ortaya çıkmasından hastaneye yatışa kadar geçen sürenin ve hastalığın ortalama süresi arasındaki ilişkiyi inceledi (Hoagland vd., 1946). 30 günden fazla gecikmeli hastaneye yatışın, hastalığın ortalama olarak 81 gün sürdüğünü ortaya koydu. Öte yandan, hastanın ilk 14 gün içinde yatırılması durumunda, hastalığın ortalama olarak 46 gün sürdüğü gözlemlendi. Bu bulgular, hızlı hastaneye yatışın ve faaliyetten uzak kalmanın önemli olduğunu ortaya koymaktadır (Repsher vd., 1969). Ayrıca, alkol gibi hepatotoksik maddelerden kaçınılması da önemlidir. Şu anda spesifik bir antiviral tedavi de bulunmamaktadır (Elinav vd., 2006). Akut viral hepatitli hastalarda,

protrombin zamanı (PTZ) kolestaz ve fulminan seyir sırasında artabilir. PTZ yüksekliği, kolestaza bağlı olarak meydana gelirse, üç gün üst üste 10 mg K vitamini intramusküler olarak verilir. İştah azalması, bulantı ve kusması olan hastalarda ise sodyum potasyum klorürlü glukoz solüsyonları kullanılabilir. Hastaların zorunlu olmadıkça ilaç kullanmamaları önerilmektedir (Yoldaş vd., 2012).

KORUMA KONTROL

Hepatit A'nın önlenmesinde immün globulin hala önemli bir rol oynamaktadır (Nelson vd., 2020). İmmünoglobulin, hepatit A'dan 1-2 ay kadar kısa süreli olarak koruma sağlar. İmmünoglobulin, virüsleri etkisiz hale getiren bir şekilde işlenmiş insan plazmasından elde edilen konsantre antikorları içeren steril bir preparattır. İntramusküler hazırlık (0.02 mL/kg), genellikle seyahat planlayan ve hızlı bir şekilde koruma sağlamak gereken kişilerde veya aşı için uygun olmayan bireylerde kullanılır. Aşı lisansı olmayan 2 yaş altındaki seyahat edenler için de immünoglobulin önerilir (Kroger vd., 2006; Nelson vd., 2020). Ayrıca bireylerin son 2 hafta içinde virüse maruz kaldığı belirlendiğinde de immünoglobulin kullanılabilir (Nelson vd., 2020). İmmün globulin, hepatit A'nın önlenmesinde %85'in üzerinde etkilidir. Bu etkinlik, immün globulinin hastalığın kuluçka döneminin erken aşamalarında uygulandığında en yüksektir. Ancak kuluçka döneminin daha ileri aşamalarında uygulandığında, immün globulin bazen HAV enfeksiyonunu engellemez sadece klinik belirtilerini hafifletebilir (Stokes vd., 1945).

ABD'de kullanıma lisanslı iki tek antijenli hepatit A aşısı mevcuttur: HAV-RIX (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belçika) ve VAQTA (Merck & Company, Inc., Whitehouse Station, New Jersey). Her iki aşı da inaktive edilmiş hepatit A virüsünden üretilmiştir. İmmünojenite ve etkinlik bakımından ikisi de eşdeğerdir (Ashur vd., 1999). Aşağıdaki tabloda, bu aşılarda uygulama dozajları ve programları gösterilmektedir. Hem HAVRIX hem de VAQTA aşılarda artık 12 ay veya daha büyük çocuklarda kullanılabilir. TWINRIX (GlaxoSmithKline) adlı kombine aşı, inaktive edilmiş hepatit A ve rekombinant hepatit B antijenlerini içerir. Bir aşı serisine başladıktan sonra diğer aşıyla seriyi tamamlamak, immünojeniteyi azaltmaz. Diğer aşıyla seriyi tamamlamak, başlanan aşı serisinin immünojenitesini azaltmaz (Bryan vd., 2000; Conner vd., 2001). Diğer ülkelerde hala bulunan bazı inaktive edilmiş aşılarda AVAXIM (Aventis Pasteur, Lyon, Fransa) bulunmaktadır. Bu aşı, ABD'de onaylanmış tek antijenli aşılarla benzer şekilde üretilmiştir (de Febres vd., 1999). Hepatit A antijeni, fosfolipidler ve influenza virüsü yüzey glikoproteinlerinden oluşan bir virozom içine yerleştirilmiş olan EPAXAL'de (Berna Biotech Ltd., Berne, İsviçre) bir hepatit A aşısıdır (Riedemann vd., 2004; Ambrosch vd., 1997). İmmünogenite. Aşılama, bazı ticari olarak mevcut tanı testlerinin tespit seviyelerinin altında bulunan anti-HAV

konsantrasyonlarını oluşturabilir. Bu konsantrasyonlar, doğal enfeksiyondan sonra üretilen anti-HAV seviyelerinin altında olabilir. İmmünogenite çalışmaları, genellikle ticari testler kullanılarak yapılan testlerin tespit limiti yaklaşık olarak 10–33 mIU/ml arasında değiştirilmiştir. HAV enfeksiyonunu önlemek için gerekli minimum antikor seviyesi henüz belirlenmemiştir (Lemon vd., 1993). Ancak anti-HAV gelişimi limitinin üzerinde olan kişilerin, HAV enfeksiyonundan korunduğu kabul edilir (Nalin vd., 1993; Clemens vd., 1995). ABD'de lisanslı tüm aşılar son derece immünogeniktir. Araştırmalar, HAVRIX veya VAQTA'nın ilk dozunu alan yetişkinlerin %94-100'ünde koruyucu anti-HAV seviyelerinin 1 ay sonra geliştiğini ve ikinci dozdan sonra koruyucu antikor seviyelerinin yüksek geometrik ortalama antikor konsantrasyonları ile %100'e ulaştığını göstermiştir (Ashur vd., 1999; McMaon vd., 1995). Üç doz TWINRIX aldıktan sonra, yetişkinlerin %99'dan fazlasının koruyucu anti-HAV seviyeleri geliştirdiği bulunmuştur (Knöll vd., 2000; Czeschinski vd., 2000). 1-18 yaş arası çocuklarda, aşırı ilk doz aldıktan bir ay sonra %97 ile %100 arasında koruyucu antikor seviyeleri gelişmiş ve ikinci dozdan bir ay sonra %100'ünde yüksek geometrik ortalama antikor konsantrasyonları ile koruyucu seviyeler gelişmiştir (Balcarek vd., 1995; Horng vd., 1993). Hepatit A aşısı, maternal antikorları olmayan 1 yaşın altındaki çocuklarda da son derece etkili bir şekilde bağışıklık oluşturur (Letson vd., 2004; Dagan vd., 2000). Çalışmalar, AVAXIM ve EPAXAL'ın ABD'de onaylı aşılarla benzer bağışıklık tepkisi oluşturduğunu göstermektedir (de Febres vd., 1999; Ambrosh vd., 1997).

Aşıya gecikmiş ikinci doza verilen yanıtla ilgili sınırlı veriler bulunmaktadır. Ancak, birkaç küçük çalışma, 2 ila 6 yıl arasındaki gecikmelerin bağışıklık tepkisini azaltmadığını göstermiştir (Williams vd., 2003; Iwarson vd., 2004). Hepatit A aşıları, diğer aşıların immünogenite veya reaktogenite üzerinde herhangi bir etkisi olmadan aynı anda uygulanabilir (Dagan vd., 2000; Usonis vd., 2005).

Aşılama sırasında önceden veya aynı anda immün globulin uygulanması, anti-HAV düzeylerinde düşüşe neden olabilir, ancak koruyucu anti-HAV seviyelerine ulaşan kişilerin oranı önemli ölçüde azalmaz (Wagner vd., 1993; Walter vd., 1999). Bu durumda, aşılama endikasyonları olan kişiler, hem ön maruziyet hem de son maruziyet profilaksisi için immün globulin verildiği zaman hepatit A aşısını alabilirler (Herrein et al., 2009; Wasley vd., 2006).

Aşı	Yaş Grubu (Yıl)	Doz	Hacim (ml)	Doz Sa- yısı	Program (Ay)
HAVRIX	1-18	720 ELISA bi- rim y	0.5	2	0, 6-12
VAQTA	19	1,440 ELISA birim	1.0	2	0, 6-12
TWINRIX	1-18	720 ELISA bi- rim	0.5	3	0,1,6

Tablo 1. Hepatit A virüsü aşıları ve uygulama kriterleri (Wasley vd., 2006).

Klinik çalışmalarda, en sık rapor edilen yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı ve halsizlik bulunur (Fiore vd., 2008). Bu semptomlar genellikle 48 saatten daha kısa bir sürede geçer. Dünya çapında 188 milyondan fazla doz hepatit A aşısı satılmıştır; bu miktarın Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 milyondan fazlası bulunmaktadır. Hiçbir resmiyet kazanmış hepatit A aşısı, geniş çaplı ön lisans veya pazarlama sonrası çalışmalarda ciddi bir advers olayla bağlantılı bulunmamıştır (McMahon vd., 1995; Niu vd., 1998; Black vd., 2004). Hepatit A aşısı, önceki dozda şiddetli bir reaksiyon geçirmiş olan veya aşı bileşenlerine aşırı duyarlılığı olan kişilere uygulanmamalıdır (Wasley vd., 2006). Serum veya plazmanın saklama koşulları; +40 °C'de bir haftadan kısa süreli saklama için, daha uzun süreli saklama için -200 °C (IgG için) veya -850 °C (IgM ve IgG için) olmalıdır (Akdur vd., 2004). Hepatit A bulaşının kontrolünde, su ve gıdaların kirlenmesinin önlenmesi en temel adımdır. El yıkamanın önemi, güvenli su ve gıdaların kullanımı, kullanma sularının dezenfeksiyonu ve atık su kontrolü gibi tedbirler korunmayı sağlar (Çetinkol vd., 2011; Yoldaş vd., 2012).

KAYNAKLAR

1. Koff, R. S. (2002). Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness [Science 1973; 182: 1026–1028]. *Journal of hepatology*, 37(1), 2-6.
2. Cohen, J. I., Ticehurst, J. R., Feinstone, S. M., Rosenblum, B. E. T. S. Y., & Purcell, R. H. (1987). Hepatitis A virus cDNA and its RNA transcripts are infectious in cell culture. *Journal of virology*, 61(10), 3035-3039.
3. Werzberger, A., Mensch, B., Kuter, B., Brown, L., Lewis, J., Sitrin, R., ... & Nalin, D. (1992). A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *New England journal of medicine*, 327(7), 453-457.
4. Innis, B. L., Snitbhan, R., Kunasol, P., Laorakpongse, T., Poopatanakool, W., Kozik, C. A., ... & Boslego, J. W. (1994). Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *Jama*, 271(17), 1328-1334.
5. Martin, A., & Lemon, S. M. (2006). Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*, 43(S1), S164-S172.
6. Hadler, S. C. (1991). Global impact of hepatitis A virus infection-changing patterns. *Viral hepatitis and liver disease*.
7. Venter, J. M. E., Van Heerden, J., Vivier, J. C., Grabow, W. O. K., & Taylor, M. B. (2007). Hepatitis A virus in surface water in South Africa: what are the risks?. *Journal of water and health*, 5(2), 229-240.
8. Çetinkol, Y., & Yıldırım, A. A. (2011). The Seroprevalence of Viral Hepatitis A in Patients Who Had Been Consulted at Ünye State Hospital. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 12(1), 18-22.
9. Dökmetaş, İ. (2007). HAV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve patogenezi. *Viral hepatit*, 1, 52-60.
10. Alberer, M., Burchard, G., Jelinek, T., Reisinger, EC, Meyer, S., Forleo-Neto, E., ... ve Arora, AK (2015). Sağlıklı yetişkinlerde kombine hepatit A / B aşısı ve dört değerlikli meningokok konjuge aşısının eşzamanlı uygulanmasının immünojenitesi ve güvenliği. *Seyahat hekimliği dergisi* , 22 (2), 105-114.
11. Kurugöl, Z., & Aslan, A. (1994). Hepatit A aşısı ülkemiz rutin aşı takvimine alınmalı mı. *Klinik Gelişim Dergisi*, 25(1), 30-1.
12. Nainan, O. V., Xia, G., Vaughan, G., & Margolis, H. S. (2006). Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clinical microbiology reviews*, 19(1), 63-79.
13. Cao, J., Wang, Y., Song, H., Meng, Q., Sheng, L., Bian, T., ... & Bi, S. (2009). Hepatitis A outbreaks in China during 2006: application of molecular epidemiology. *Hepatology international*, 3, 356-363.
14. Alhan, E. (2009). Hepatit A aşısı rutin kullanıma girmeli mi? 45. *Türk Pediatri Kongresi*, 16-21.

15. Jacobsen, K. H., & Wiersma, S. T. (2010). Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*, 28(41), 6653-6657.
16. Mıstık, R. (2010). Viral Hepatitler. *Ed. Altındış M. Hemşireler İçin Mikrobiyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri*, 268-269.
17. Yoldaş, Ö., Bulut, A., & Altındış, M. (2012). Hepatit A Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. *Viral Hepatitis Journal/Viral Hepatit Dergisi*, 18(3).
18. Lemon, S. M., Jansen, R. W., & Brown, E. A. (1992). Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus. *Vaccine*, 10, S40-S44.
19. Costa-Mattioli, M., Ferré, V., Casane, D., Perez-Bercoff, R., Coste-Burel, M., Imbert-Marcille, B. M., ... & Cristina, J. (2003). Evidence of recombination in natural populations of hepatitis A virus. *Virology*, 311(1), 51-59.
20. Stuart, D. I., Ren, J., Wang, X., Rao, Z., & Fry, E. E. (2019). Hepatitis A virus capsid structure. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(5), a031807.
21. Debing, Y., Neyts, J., & Thibaut, H. J. (2014). Molecular biology and inhibitors of hepatitis A virus. *Medicinal research reviews*, 34(5), 895-917.
22. Jia, X. Y., Summers, D. F., & Ehrenfeld, E. (1993). Primary cleavage of the HAV capsid protein precursor in the middle of the proposed 2A coding region. *Virology*, 193(1), 515-519.
23. Kusov, Y., & Gauss-Müller, V. (1999). Improving proteolytic cleavage at the 3A/3B site of the hepatitis A virus polyprotein impairs processing and particle formation, and the impairment can be complemented in trans by 3AB and 3ABC. *Journal of virology*, 73(12), 9867-9878.
24. Dienstag, JL, Feinstone, SM, Purcell, RH, Hoofnagle, JH, Barker, LF, London, WT, ... ve Kapikian, AZ (1975). Şempanzelerin hepatit A virüsü ile deneysel enfeksiyonu. *Bulaşıcı hastalıklar dergisi* , 132 (5), 532-545. <https://microbe-notes.com/hepatitis-a-virus/>
25. Provost, P. J., & Hilleman, M. R. (1979). Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 160(2), 213-221.
26. Probst, C., Jecht, M., & Gauss-Müller, V. (1999). Intrinsic signals for the assembly of hepatitis A virus particles: role of structural proteins VP4 and 2A. *Journal of Biological Chemistry*, 274(8), 4527-4531.
27. Cuthbert, J. A. (2001). Hepatitis A: old and new. *Clinical microbiology reviews*, 14(1), 38-58.
28. Yi, M., & Lemon, S. M. (2002). Replication of subgenomic hepatitis A virus RNAs expressing firefly luciferase is enhanced by mutations associated with adaptation of virus to growth in cultured cells. *Journal of virology*, 76(3), 1171-1180.

29. Asher, L. V. S., Binn, L. N., Mensing, T. L., Marchwicki, R. H., Vassell, R. A., & Young, G. D. (1995). Pathogenesis of hepatitis A in orally inoculated owl monkeys (*Aotus trivirgatus*). *Journal of medical virology*, 47(3), 260-268.
30. Ashida, M., & Hamada, C. (1997). Molecular cloning of the hepatitis A virus receptor from a simian cell line. *Journal of general virology*, 78(7), 1565-1569.
31. Feigelstock, D., Thompson, P., Mattoo, P., & Kaplan, G. G. (1998). Polymorphisms of the hepatitis A virus cellular receptor 1 in African green monkey kidney cells result in antigenic variants that do not react with protective monoclonal antibody 190/4. *Journal of virology*, 72(7), 6218-6222.
32. Kaplan, G., Totsuka, A., Thompson, P., Akatsuka, T., Moritsugu, Y., & Feinstone, S. M. (1996). Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *The EMBO journal*, 15(16), 4282-4296.
33. Coulepis, A. G., Locarnini, S. A., Lehmann, N. I., & Gust, I. D. (1980). Detection of hepatitis A virus in the feces of patients with naturally acquired infections. *Journal of Infectious Diseases*, 141(2), 151-156.
34. Krugman, S., Ward, R., & Giles, J. P. (1962). The natural history of infectious hepatitis. *The American journal of medicine*, 32(5), 717-728.
35. Ticehurst, J. R., Feinstone, S. M., Chestnut, T., Tassopoulos, N. C., Popper, H., & Purcell, R. H. (1987). Detection of hepatitis A virus by extraction of viral RNA and molecular hybridization. *Journal of clinical microbiology*, 25(10), 1822-1829.
36. Bell, B. P. (2002). Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies. *Viral hepatitis and liver disease*.
37. Bell, B. P., Shapiro, C. N., Alter, M. J., Moyer, L. A., Judson, F. N., Mottram, K., ... & Margolis, H. S. (1998). The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States—implications for vaccination strategies. *The Journal of infectious diseases*, 178(6), 1579-1584.
38. Nelson, NP (2020). Amerika Birleşik Devletleri'nde hepatit A virüsü enfeksiyonunun önlenmesi: Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'nin tavsiyeleri, 2020. *MMWR. Öneriler ve Raporlar*, 69.
39. Hershey, J. H., Schowalter, L., & Bailey, S. B. (2005). Public health perspective on vaccine-preventable hepatitis: integrating hepatitis A and B vaccines into public health settings. *The American journal of medicine*, 118(10), 100-108
40. Davis, J. P. (2005). Experience with hepatitis A and B vaccines. *The American journal of medicine*, 118(10), 7-15.
41. Bialek, S. R., Thoroughman, D. A., Hu, D., Simard, E. P., Chattin, J., Cheek, J., & Bell, B. P. (2004). Hepatitis A incidence and hepatitis A vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990–2001. *American journal of public health*, 94(6), 996-1001.

42. Bulkow, L. R., Wainwright, R. B., McMahon, B. J., Midthaugh, J. P., Jenkerson, S. A., & Margolis, H. S. (1993). Secular trends in hepatitis A virus infection among Alaska Natives. *Journal of Infectious Diseases*, 168(4), 1017-1020.
43. McMahon, B. J., Beller, M., Williams, J., Schloss, M., Tantiila, H., & Bulkow, L. (1996). A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 150(7), 733-739.
44. Vong, S., Fiore, A. E., Haight, D. O., Li, J., Borgsmiller, N., Kuhnert, W., ... & Bell, B. P. (2005). Vaccination in the county jail as a strategy to reach high risk adults during a community-based hepatitis A outbreak among methamphetamine drug users. *Vaccine*, 23(8), 1021-1028.
45. Wasley, A., Samandari, T., & Bell, B. P. (2005). Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *Jama*, 294(2), 194-201.
46. Armstrong, G. L., & Bell, B. P. (2002). Hepatitis A virus infections in the United States: model-based estimates and implications for childhood immunization. *Pediatrics*, 109(5), 839-845.
47. Tanaka, J. (2000). Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine*, 18, S57-S60.
48. Gentile, A. (2008). The need for an evidence-based decision-making process with regard to control of hepatitis A. *Journal of viral hepatitis*, 15, 16-21.
49. Chen, J. Y., Chiang, J. C., Lu, S. N., Hung, S. F., Kao, J. T., Yen, Y. H., & Wang, J. H. (2010). Changing prevalence of anti-hepatitis A virus in adolescents in a rural township in Taiwan. *Chang Gung Med J*, 33(3), 321-6.
50. World Health Organization. (2010). The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review.
51. Kim, Y. J., & Lee, H. S. (2010). Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology*, 53(1), 10-14.
52. Moon, H. W., Cho, J. H., Hur, M., Yun, Y. M., Choe, W. H., Kwon, S. Y., & Lee, C. H. (2010). Laboratory characteristics of recent hepatitis A in Korea: ongoing epidemiological shift. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 16(9), 1115.
53. Barzaga, N. G. (2000). Hepatitis A shifting epidemiology in South-east Asia and China. *Vaccine*, 18, S61-S64.
54. Tufenkeji, H. (2000). Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa. *Vaccine*, 18, S65-S67
55. Johnston, L. (2010). Hepatitis A and B-a brief overview. *SA Pharmaceutical Journal*, 77(6), 40-44.

56. Soucie, J. M., B. H. Robertson, B. P. Bell, K. A. McCaustland, and B. L. Evatt. 1998. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 38:573-579.
57. Staes, C. J., Schlenker, T. L., Risk, I., Cannon, K. G., Harris, H., Pavia, A. T., ... & Bell, B. P. (2000). Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics*, 106(4), e54-e54.
58. Smith, P. F., Grabau, J. C., Werzberger, A., Gunn, R. A., Rolka, H. R., Kondracki, S. F., ... & Morse, D. L. (1997). The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Epidemiology & Infection*, 118(3), 243-252.
59. Inoue, K., Yoshiba, M., Yotsuyanagi, H., Otsuka, T., Sekiyama, K., & Fujita, R. (1996). Chronic hepatitis A with persistent viral replication. *Journal of medical virology*, 50(4), 322-324.
60. Rosenblum, L. S., Villarino, M. E., Nainan, O. V., Melish, M. E., Hadler, S. C., Pinsky, P. P., ... & Margolis, H. S. (1991). Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *Journal of Infectious Diseases*, 164(3), 476-482.
61. Sjogren, M. H., Tanno, H., Fay, O., Sileoni, S., Cohen, B. D., Burke, D. S., & Feighny, R. J. (1987). Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Annals of Internal Medicine*, 106(2), 221-226.
62. Yotsuyanagi, H., Koike, K., Yasuda, K., Moriya, K., Shintani, Y., Fujie, H., ... & Iino, S. (1996). Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology*, 24(1), 10-13.
63. Szmunes, W., Dienstag, J. L., Purcell, R. H., Harley, E. J., Stevens, C. E., & Wong, D. C. (1976). Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations. *New England Journal of Medicine*, 295(14), 755-759.
64. Corey, L., & Holmes, K. K. (1980). Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men: incidence and mechanism. *New England Journal of Medicine*, 302(8), 435-438.
65. Coutinho, R. A., Albrecht-van Lent, P., Lelie, N., Nagelkerke, N., Kuipers, H., & Rijdsdijk, T. (1983). Prevalence and incidence of hepatitis A among male homosexuals. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 287(6407), 1743-1745.
66. Bruisten, S. M., van Steenbergen, J. E., Pijl, A. S., Niesters, H. G. M., van Doornum, G. J., & Coutinho, R. A. (2001). Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Amsterdam, the Netherlands. *Journal of medical virology*, 63(2), 88-95.

67. Henning, K. J., Bell, E., Braun, J., & Barker, N. D. (1995). A community-wide outbreak of hepatitis A: risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Am Jour Med*, 99(2), 132-136.
68. Sundkvist, T., Aitken, C., Duckworth, G., & Jeffries, D. (1997). Outbreak of acute hepatitis A among homosexual men in East London. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 29(3), 211-212.
69. Grinde, B., Stene-Johansen, K., Sharma, B., Hoel, T., Jensenius, M., & Skaug, K. (1997). Characterisation of an epidemic of hepatitis A virus involving intravenous drug abusers—infection by needle sharing?. *Journal of medical virology*, 53(1), 69-75.
70. Harkess, J., Gildon, B., & Istre, G. R. (1989). Outbreaks of hepatitis A among illicit drug users, Oklahoma, 1984-87. *American Journal of Public Health*, 79(4), 463-466.
71. Leino, T., Leinikki, P., Hyypiä, T., Ristola, M., Suni, J., Sutinen, J., ... & Rostila, T. (1997). Hepatitis A outbreak amongst intravenous amphetamine abusers in Finland. *Scand Jour Infect Dis*, 29(3), 213-216.
72. Stene-Johansen, K., Skaug, K., Blystad, H., Grinde, B., & Hepatitis A Study Group. (1998). A unique hepatitis A virus strain caused an epidemic in Norway associated with intravenous drug abuse. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 30(1), 35-38.
73. Centers for Disease Control and Prevention. 1999. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 48(RR-12):1-37.
74. Sobsey, M. D., Oglesbee, S. E., & Wait, D. A. (1985). Evaluation of methods for concentrating hepatitis A virus from drinking water. *Applied and Environmental Microbiology*, 50(6), 1457-1463.
75. Wheeler, C., Vogt, T. M., Armstrong, G. L., Vaughan, G., Weltman, A., Nainan, O. V., ... & Bell, B. P. (2005). An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *New England Journal of Medicine*, 353(9), 890-897.
76. Hutin, Y. J., Pool, V., Cramer, E. H., Nainan, O. V., Weth, J., Williams, I. T., ... & Margolis, H. S. (1999). A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. *New England Jour Med*, 340(8), 595-602.
77. Niu, M. T., Polish, L. B., Robertson, B. H., Khanna, B. K., Woodruff, B. A., Shapiro, C. N., ... & Margolis, H. S. (1992). Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *Journal of Infectious Diseases*, 166(3), 518-524.
78. Yao, G. (1991). Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in Shanghai epidemic. *Viral hepatitis and liver disease*, 76-78.

79. Desenclos, J. C., K. C. Klontz, M. H. Wilder, O. V. Nainan, H. S. Margolis, and R. A. Gunn. 1991. A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters. *Am. J. Public Health* 81:1268–1272.
80. Calder, L., Simmons, G., Thornley, C., Taylor, P., Pritchard, K., Greening, G., & Bishop, J. (2003). An outbreak of hepatitis A associated with consumption of raw blueberries. *Epidemiol Infect*, 131(1), 745-751.
81. Ramsay, C. N., & Upton, P. A. (1989). Hepatitis A and frozen raspberries. , Reid, T. M. S., & Robinson, H. G. (1987). Frozen raspberries and hepatitis A. *Epidemiology & Infection*, 98(1), 109-112.
82. Amon, J. J., Devasia, R., Xia, G., Nainan, O. V., Hall, S., Lawson, B., ... & Fiore, A. (2005). Molecular epidemiology of foodborne hepatitis A outbreaks in the United States, 2003. *The Journal of infectious diseases*, 192(8), 1323-1330.
83. Hooper, R. R., Juels, C. W., RoutenberG, J. A., Harrison, W. O., Kilpatrick, M. E., Kendra, S. J., & Dienstag, J. L. (1977). An outbreak of type A viral hepatitis at the Naval Training Center, San Diego: epidemiologic evaluation. *Am Jour Epidemiol*, 105(2), 148-155.
84. Lowry, P. W., Levine, R., Stroup, D. F., Gunn, R. A., Wilder, M. H., & Konigsberg JR, C. H. A. R. L. E. S. (1989). Hepatitis A outbreak on a floating restaurant in Florida, 1986. *American journal of epidemiology*, 129(1), 155-164.
85. Goodman, R. A. (1985). Nosocomial hepatitis A. *Annals of Internal Medicine*, 103(3), 452-454.
86. Goodman, R. A., Carder, C. C., Allen, J. R., Orenstein, W. A., & Finton, R. J. (1982). Nosocomial hepatitis A transmission by an adult patient with diarrhea. *The American journal of medicine*, 73(2), 220-226.
87. Klein, B. S., Michaels, J. A., Rytel, M. W., Berg, K. G., & Davis, J. P. (1984). Nosocomial hepatitis A: a multinursery outbreak in Wisconsin. *JAMA*, 252(19), 2716-2721.
88. Doebbeling, B. N., Li, N., & Wenzel, R. P. (1993). An outbreak of hepatitis A among health care workers: risk factors for transmission. *American Journal of Public Health*, 83(12), 1679-1684.
89. Burkholder, B. T., Coronado, V. G., Brown, J., Hutto, J. H., Shapiro, C. N., Robertson, B., & Woodruff, B. A. (1995). Nosocomial transmission of hepatitis A in a pediatric hospital traced to an anti-hepatitis A virus-negative patient with immunodeficiency. *The Pediatric infectious disease journal*, 14(4), 261-266.
90. Erkan, T., Kutlu, T., Cullu, F., & Tümay, G. T. (1998). A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatrica*, 87(9), 1008-1009.
91. Shin, E. C., & Jeong, S. H. (2018). Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(9), a031708.

92. Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D., & Zaratti, L. (2012). Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World journal of hepatology*, 4(3), 68.
93. Lednar, W. M., Lemon, S. M., Kirkpatrick, J. W., Redfield, R. R., Fields, M. L., & Kelley, P. W. (1985). Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *American journal of epidemiology*, 122(2), 226-233.
94. Poovorawan, Y., Theamboonlers, A., Chongsrisawat, V., Jantaradsamee, P., Chutsirimongkol, S., & Tangkijvanich, P. (2005). Clinical features and molecular characterization of hepatitis A virus outbreak in a child care center in Thailand. *Journal of clinical virology*, 32(1), 24-28.
95. Vento, S., Garofano, T., Renzini, C., Cainelli, F., Casali, F., Ghironzi, G., ... & Concia, E. (1998). Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *New England journal of medicine*, 338(5), 286-290.
96. Akriviadis, E. A., & Redeker, A. G. (1989). Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Annals of internal medicine*, 110(10), 838-839.
97. Kara, İ. H. (2007). Acute viral hepatitis A. *Turkish Journal of Family Practice*, 11(4), 177-184.
98. Baba, M., Hasegawa, H., Nakayabu, M., Fukai, K., & Suzuki, S. (1993). Cytolytic activity of natural killer cells and lymphokine activated killer cells against hepatitis A virus infected fibroblasts. *Journal of clinical & laboratory immunology*, 40(2), 47-60.
99. Vallbracht, A., Fleischer, B., & Busch, F. W. (1993). Hepatitis A: hepatotropism and influence on myelopoiesis. *Intervirology*, 35(1-4), 133-139.
100. Paul, J. R. (1954). Proceedings of a Symposium on the Laboratory Propagation and Detection of the Agent of Hepatitis (Publication 322: 1-115) at the National Academy of Sciences.
101. Herrine, S.K., Rossi, S., Navarro, V.J. (2009). *Infectious Hepatitis*, Elsevier BV.
102. iNaturalist. <https://www.inaturalist.org/taxa/147804-Saguinus-fuscicollis-weddelli>. Erişim Tarihi: 04.12.2024.
103. iNaturalist. https://www.researchgate.net/figure/A-Cotton-top-Tamarin-Saguinus-oedipus_fig1_282661914. Erişim Tarihi: 04.12.2024.
104. Deinhardt, F., Holmes, A. W., Capps, R. B., & Popper, H. (1967). Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys: I. Transmission of disease, serial passages, and description of liver lesions. *The Journal of experimental medicine*, 125(4), 673-688.

105. Parks, W. P., & Melnick, J. L. (1969). Attempted isolation of hepatitis viruses in marmosets. *The Journal of Infectious Diseases*, 539-547.
106. Schlauder, G., Pilot-Matias, T., Gabriel, G., Simons, J., Muerhoff, A. S., & Dawson, G. (1995). Origin of GB-hepatitis viruses.
107. Zuckerman, A. J. (1976). Twenty-five centuries of viral hepatitis. *Rush-Presbyterian-St. Luke's Med. Bull*, 15, 57.
108. Kessler, H., Tsiquaye, K. N., Smith, H., Jones, D. M., & Zuckerman, A. J. (1982). Hepatitis A and B at the London Zoo. *Journal of Infection*, 4(1), 63-67.
109. Purcell, R. H., & Dienstag, J. L. (1978). Experimental hepatitis A virus infection. *Hepatitis viruses*. University Park Press, Baltimore, Md, 3-12.
110. Maynard, J. E., Bradley, D. W., Gravelle, C. R., Ebert, J. W., & Krushak, D. H. (1975). Preliminary studies of hepatitis A in chimpanzees. *The Journal of Infectious Diseases*, 131(2), 194-197.
111. Purcell, R. H., & Emerson, S. U. (2001). Animal models of hepatitis A and E. *ILAR journal*, 42(2), 161-177.
112. Jung, H. A., Jin, S. E., Ahn, B. R., Lee, C. M., & Choi, J. S. (2013). Anti-inflammatory activity of edible brown alga *Eisenia bicyclis* and its constituents fucosterol and phlorotannins in LPS-stimulated RAW264. 7 macrophages. *Food Chem Toxicol*, 59, 199-206.
113. Liaw, Y. F., Yang, C. Y., Chu, C. M., & Huang, M. J. (1986). Auftreten und Persistenz des Hepatitis-A-IgM-Antikörpers bei der akuten, klinisch manifesten Hepatitis A. Untersuchung anlässlich einer Epidemie. *Infection*, 14, 156-158.
114. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2005). Positive test results for acute hepatitis A virus infection among persons with no recent history of acute hepatitis--United States, 2002-2004. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 54(18), 453-456.
115. Amado Leon, L. A., de Almeida, A. J., de Paula, V. S., Tourinho, R. S., Villela, D. A. M., Gaspar, A. M. C., ... & Pinto, M. A. (2015). Longitudinal study of hepatitis A infection by saliva sampling: the kinetics of HAV markers in saliva revealed the application of saliva tests for hepatitis A study. *PLoS One*, 10(12), e0145454.
116. Mannucci, P. M., Gdovin, S., Gringeri, A., Colombo, M., Mele, A., Schinaia, N., ... & Italian Collaborative Group*. (1994). Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Annals of internal medicine*, 120(1), 1-7.
117. Kemmer, N. M., & Miskovsky, E. P. (2000). Hepatitis a. *Infectious disease clinics of North America*, 14(3), 605-615.

118. Atkinson, W. (2006). *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
119. Fiore, A. E., Wasley, A., & Bell, B. P. (2006). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 55(RR07), 1-23.
120. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Widespread person-to-person outbreaks of hepatitis A across the United States. *Centers for Disease Control and Prevention*. <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/2017March-HepatitisA.htm>.
121. Hoagland, C. L., & Shank, R. E. (1946). Infectious hepatitis: a review of 200 cases. *JAVMA*, 130(10), 615-621.
122. Repsher, L. H., & Freebern, R. K. (1969). Effects of early and vigorous exercise on recovery from infectious hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 281(25), 1393-1396.
123. Elinav, E., Ben-Dov, I. Z., Shapira, Y., Daudi, N., Adler, R., Shouval, D., & Ackerman, Z. (2006). Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*, 130(4), 1129-1134.
124. Kroger, A. T., Atkinson, W. L., Marcuse, E. K., & Pickering, L. K. (2006). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 55(RR-15), 1-48.
125. Stokes, J., & Neefe, J. R. (1945). The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin: preliminary note. *Journal of the American Medical Association*, 127(3), 144-145.
126. Ashur, Y., Adler, R., Rowe, M., & Shouval, D. (1999). Comparison of immunogenicity of two hepatitis A vaccines—VAQTA® and HAVRIX®—in young adults. *Vaccine*, 17(18), 2290-2296.
127. Bryan, J. P., Henry, C. H., Hoffman, A. G., South-Paul, J. E., Smith, J. A., Cruess, D., ... & de Medina, M. (2000). Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine*, 19(7-8), 743-750.
128. Connor, B. A., Phair, J., Sack, D., McEniry, D., Hornick, R., Banerjee, D., ... & Kuter, B. (2001). Randomized, double-blind study in healthy adults to assess the boosting effect of Vaqta or Havrix after a single dose of Havrix. *Clinical infectious diseases*, 32(3), 396-401.
129. de Febres, O. C., de Petrola, M. C., de Escalona, L. C., Naveda, O., Naveda, M., Estopinan, M., ... & Dumas, R. (1999). Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4 to 15 year old children. *Vaccine*, 18(7-8), 656-664.

130. Riedemann, S., Reinhardt, G., Ibarra, H., & Frösner, G. G. (2004). Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal®) in healthy toddlers and children in Chile. *Acta Paediatrica*, 93(3), 412-414.
131. Ambrosch, F., Wiedermann, G., Jonas, S., Althaus, B., Finkel, B., Glück, R., & Herzog, C. (1997). Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine*, 15(11), 1209-1213.
132. Nalin, D. R., Kuter, B. J., Brown, L., Patterson, C., Calandra, G. B., Werzberger, A., ... & Ryan, J. L. (1993). Worldwide experience with the CR326F-derived inactivated hepatitis A virus vaccine in pediatric and adult populations: an overview. *J Hepatol*, 18, 51-55.
133. Clemens, R., Safary, A., Hepburn, A., Roche, C., Stanbury, W. J., & André, F. E. (1995). Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis*, 171(Supplement_1), 44-49.
134. Knöll, A., Hottenträger, B., Kainz, J., Bretschneider, B., & Jilg, W. (2000). Immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy young adults. *Vaccine*, 18(19), 2029-2032.
135. Czeschinski, P. A., Binding, N., & Witting, U. (2000). Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines. *Vaccine*, 18(11-12), 1074-1080.
136. Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *J Infect Dis* 1995;171(suppl 1):S70-2.
137. Horng, Y. C., Chang, M. H., Lee, C. Y., Safary, A., Andre, F. E., & Chen, D. S. (1993). Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *The Pediatric infectious disease journal*, 12(5), 359-361.
138. Letson, G. W., Shapiro, C. N., Kuehn, D., Gardea, C., Welty, T. K., Krause, D. S., ... & Margolis, H. S. (2004). Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants. *The Journal of pediatrics*, 144(3), 327-332.
139. Dagan, R., Amir, J., Mijalovsky, A., Kalmanovitch, I., Bar-Yochai, A., Thoelen, S., ... & Ashkenazi, S. (2000). Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *The Pediatric infectious disease journal*, 19(11), 1045-1052.
140. Williams, J. L., Bruden, D. A., Cagle, H. H., McMahon, B. J., Negus, S. E., Christensen, C. J., ... & Fox-Leyva, L. K. (2003). Hepatitis A vaccine: immunogenicity following administration of a delayed immunization schedule in infants, children and adults. *Vaccine*, 21(23), 3208-3211.
141. Iwarson, S., Lindh, M., & Widerström, L. (2004). Excellent booster response 4 to 8 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine.
142. Usonis, V., Meriste, S., Bakasenas, V., Lutsar, I., Collard, F., Stoffel, M., & Tornieporth, N. (2005). Immunogenicity and safety of a combined hepatitis A

- and B vaccine administered concomitantly with either a measles–mumps–rubella or a diphtheria–tetanus–acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine mixed with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in infants aged 12–18 months. *Vaccine*, 23(20), 2602-2606.
143. Wagner, G., Lavanchy, D., Darioli, R., Pécoud, A., Brulein, V., Safary, A., & Frei, P. C. (1993). Simultaneous active and passive immunization against hepatitis A studied in a population of travellers. *Vaccine*, 11(10), 1027-1032.
 144. Walter, E. B., Hornick, R. B., Poland, G. A., Tucker, R., Bland, C. L., Clements, D. A., ... & Nalin, D. R. (1999). Concurrent administration of inactivated hepatitis A vaccine with immune globulin in healthy adults. *Vaccine*, 17(11-12), 1468-1473.
 145. Black, S., Shinefield, H., Hansen, J., Lewis, E., Su, L., & Coplan, P. (2004). A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA®, Merck) in children and adults. *Vaccine*, 22(5-6), 766-772.
 146. Akdur, R., Aktaş, F., Altıntaş, K., Aycan, S., Balık, İ., Beyazova, U., & Safran, A. (2004). Bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi standart tanı, sürveyans ve laboratuvar rehberi.
 147. Harvey, W., Bradley, A.E. (2023). Infectious diseases of non-human primates Primate, in *Spontaneous Pathology of the Laboratory Non-Human Primate*.
 148. Fox, J.G, Otto, G, Colby, L.A. (2015). Selected Zoonoses, In: *Laboratory Animal Medicine, Third Edition*, Elsevier Inc. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00028-6>
 149. Hinthorn, D.R., Foster, Jr., M.T., Bruce, H.A., Aach, R.D., (1974). An outbreak of Chimpanzee associated hepatitis. *J. Occup. med.* 16, 388-391.
 150. Dienstag, J.L., Davenport, F.M., McCollum, R.W., Hennessy, A.V., Klatskin, G., Purcell, R.H. (1976). Nonhuman Primate-Associated Viral Hepatitis Type A: Serologic Evidence of Hepatitis A Virus Infection. *JAMA*. ;236(5):462–464. doi:10.1001/jama.1976. 03270050018021
 151. FAO. (2011). Prevention and control of Hepatitis A Virus (HAV) and Norovirus (NoV) in ready-to-eat semi-dried products. EMPRES, No:1



BÖLÜM 42

Nükleer KBRN Olaylarına Müdahale Süreçleri

***Hasan Can Keskin¹ & Güven Çankaya² &
Dilek Öztaş³ & Aytunç Ateş⁴***

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, KBRN Tehditleri Yönetimi, Ankara
ORCID ID: 0009-0001-6674-8703

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, Ankara ORCID: 0000-0003-2932-1695

³ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D, Ankara
ORCID ID: 0000-0002-8687-7238

⁴ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, Ankara ORCID ID: 0000-0002-5802-9207

GİRİŞ

KBRN olayları sıklıkla görülen problem olup; savaş, terörist saldırısı, sabotaj eylemleri ve kundaklama olayları gibi yıkıcı toplumsal olaylarda kasten görülebilir. Savaşlarda çok eski zamanlardan bu yana biyolojik ajanlar kitle imha ve etkisizleştirme aracı olarak kullanılmıştır. Özellikle 20. yy da birinci ve ikinci dünya savaşlarında çeşitli ülkelerin kullandıkları biyolojik, kimyasal ve nükleer ajanlarla milyonlarca kişi hayatını kaybetmiş ve milyarlarcası KBRN olaylarından etkilenmiştir. Bu KBRN olaylarından önemli hususlardan biri de Nükleer KBRN Olaylarıdır. Nükleer KBRN ile ilgili olayların diğer KBRN Olaylarına nispeten etkileri çok daha büyük olup etkisi geniş bir alana yayılır, etkinin dağılımı öngörülemez, kalıcıdır ve uzun yıllar sürüp ciddi sağlık ve yaşam sorunlarına yol açar. Bir olaya Nükleer KBRN Olayı dememiz için iki atomun birleşmesi veya atomun parçalanmasından dolayı açığa çıkan yüksek miktarda enerjinin kaza ile ya da kasten yıkıcı etkisi ile canlı cansız tüm varlıkları etkilemesi olayıdır. Bu olayın ciddi bir sorunun örneği olarak, dünyada 1957 den beri bulunan nükleer santrallerde bugüne kadar birçok kaza oluşmuş ve meydana gelmiştir. Oluşan kazalardan akıllardan silinmeyecek olan 3 tanesi sadece ülke içi değil ülke sınırını aşmış durumdadır. Bunlar, 1979 Amerika Üç Mil Adası, 1986 Ukrayna Çernobil ve 2011 Japonya Fukuşima kazasıdır...

Bu olaylar halkta panik ve kargaşa oluşturur. Bu nedenle Nükleer KBRN olayına müdahale zor, zaman alıcı ve sağlık hizmetlerine aşırı yük oluşturur. Türkiye’de Nükleer KBRN durumu ve olayı; gerek jeopolitik, gerekse faaliyet gösterilen alanların konumundan dolayı çokça karşılaşma ihtimali olan afetler ve olayıdır.

Sonuç olarak insanların afet veya Nükleer KBRN olayı meydana gelmeden önce sağlığını korumak ve doğru yönetmek için ne yapılması gerektiğini bilmesi oldukça önem arz etmektedir. Bireysel ve toplumsal olarak Nükleer KBRN Olaylarına Müdahale Sürecinin bilgi seviyesinin artırılmasında vatandaşların da olduğu, fakat en önemli ilgili sağlık personellerine düşmektedir. Bireylerin istenilen sağlık bilgisi ve müdahalenin üst seviyesine ulaşması için Nükleer KBRN Olaylarına Müdahale konusunun mutlaka ülkelerin eğitim programlarına dahil edilmesi gerekmektedir.

Nükleer KBRN olaylarına karşı dirençli ve müdahale edebilecek bir toplum olması için Nükleer KBRN olaylarına müdahalelerinin geliştirilmesine, her zaman katkıda bulunmak ve bireysel farkındalık kazandırmaya yönelik literatüre katkı sağlamak her zaman amaçlanır. Bu yüzden KBRN olayları yaşanmadan gerekli ekipmanların hazırlanması, iş bölümünün yapılması ve afet planının hazır

bulunması önemlidir. Bu kapsamda gerekli hazırlığın yapılması ve eğitim planlarının oluşturulması, gerekli kurum ve kuruluşların bilgilendirilmesi ve eğitilmesi, hastanelerin fiziki yapılarının planlanması, personelin periyodik eğitim programının oluşturulması önem arz etmektedir.

AMAÇ VE TANIMLAR

Nükleer KBRN Nedir?

Nükleer KBRN'nin kısaca tanımını yapılırsa nükleer maddeler veya cihazların yaymış olduğu radyasyon nedeniyle oluşan büyük tehlikelerdir. Biyolojik, kimyasal ajanların kullanımı ve görülmesi günümüzden MÖ 6. yy ya kadar dayanmaktadır. Nükleer patlamalar ise nispeten günümüzde daha çok rastlanmaktadır.

İlk olarak MÖ 6.yy başlarında Asurlular, düşmanlarının kuyularını ve cesetleri zehirlenme yoluna başvurmuşlardı. MÖ 190, General Kartacalı Hannibal, Bergamalı kendilerine saldıran ve düşman gemilerini bertaraf ve alt etmek için yılan zehri yanında birçok zehir kullandığı iddia edilmektedir.

MS 346 yılında Kefe saldırısında, Moğollar tarafından salgın oluşturmak ve kolaylıkla şehri kuşatmak için vebadan ölmüş insan cesetlerini mancınkla Kefe şehrinin içine atmışlardır. MS 1756-1763 yılları arasında İngilizler Kızılderi ayakanmasını önlemek amacıyla çiçek hastalığına yakalanmış bireylerden aldıkları battaniyeleri, onlara vermişlerdir.

Almanlar, 1. Dünya Savaşı sırasında düşmanlarına karşı klorin ve hardal gazı kullanmışlardır. Aynı zamanda 1980 yılında yine hardal gazı, Irak tarafından Irak-İran savaşında aktif olarak kullanılmıştır.

Nükleer kazalara örnek olarak ise yılında Ukrayna'daki Çernobil bölgesinde meydana gelen reaktör kazası (1986) ve Japonya'daki 9 büyüklüğündeki deprem sonrası Fukushima'daki nükleer santralde meydana gelen kaza (2011) sonrası oluşan radyoaktivite sızıntısı verilebilir.

Nükleer Tehlikeler

Nükleer Tehlike, radyoaktif maddelerin veya nükleer enerjini yanlış kullanımı, kaza, savaş veya terör saldırısı gibi nedenlerle çevreye yayılması ve bu durumun insan ve çevre sağlığına ciddi zararlar verme potansiyelini ifade etmektedir. Nükleer tehlike santral kazaları, nükleer silah kullanımı, radyoaktif atıkların uygunsuz şekilde depolanması veya taşınması ve nükleer maddelerin yasadışı yollarla ele geçirilmesiyle adlandırılmaktadır.

Nükleer Silahlar

Dünya tarihine bakıldığında kullanılan ilk olarak adlandırılan nükleer silah ABD tarafından II. Dünya Savaşı'nda Japonya'ya atılan atom bombasıdır. Bir yerde meydana gelen nükleer bir patlama 11 km çaptaki yerde 150-300 km/saatlik kasırgalar oluşturur. Nükleer bir silahta milyarlarca atom aynı anda parçalandığı veya birleştiği için ortaya büyük bir miktarda enerji açığa çıkar. Bu da astromik rakamlar olarak ifade edilir.

Nükleer silahın kullanımı sonrasında ortaya çok büyük yaptırımlar olacaktır. 6 Ağustos 1945 Hiroşima'yı hedef alan atom bombası sonucunda 300.000 can kaybı ve 9 Ağustos 1945 Nagazaki 100.000 can kaybı buna örnek olarak verilebilir.

Nükleer Silahların Etkileri

Atom ve hidrojen silahları, patlamaya müteakip aynı etkiyi gösterir. Nükleer silahların etkileri; *kalıntı ve ani etkiler* olmak üzere ikiye ayrılır. Patlamadan sonraki ilk 1dk içerisinde meydana gelen etkiler ani etki; patlamadan 30-60 dakika sonra başlayan ve hemen sonra radyoaktif maddelerin mantara benzeyen biçimdeki bulutla yükselip birkaç dakika sonra da yerçekiminin etkisiyle yere dökülmesi olayına ise kalıntı etki denir.

Ani Etkiler

- **Işık (nükleer şimşek):** Patlama esnasında meydana gelen, güneşten daha parlak olan ışık olduğu için güneşli bir günde bile fark edilebilir. Ancak, hiçbir korunma olmadan bakıldığı takdirde 15dk ile başlayan 45 dk arasında biten geçici bir körlük yaşanır. Ölümcül değildir.

- **Isı (Termal Radyasyon):** Patlama esnasında güneşten 2-3 kat daha fazla yoğunlukta ve ışık hızında bir enerji ısı meydana gelir. Bu da çevre ısısının ani olarak yükselmesine sebep olur. Canlı veya cansız tüm varlıkları yakacak düzeyde olan bu sıcaklık, geniş bir çapta yangına aynı zamanda deri yanığına neden olur. Bu yarıklar termal enerjinin emilmesi sonucunda oluşan deri yarıklarından daha tehlikelidir.

- **Ani Nükleer Radyasyon:** nükleer bir patlama sırasında kısa sürede açığa çıkan yüksek enerjili radyasyon türüdür. Bu radyasyon, patlama anında veya hemen sonrasında meydana gelene nükleer tepiklemelerden kaynaklanır ve gama ışınları ve nötronlardan oluşur. Ani nükleer radyosun patlama anında çok hızlı bir şekilde çevreye yayılır ve genellikle patlama yakınında bulunan insanlar ve canlılar üzerinde çok ciddi sağlık sorularına neden olur. Ani nükleer radyasyon daha kısa süre içinde yayıldığı için patlama anında çevre üzerinde belirgin rol oynar.

- **Basınç (Blast Etki):** Patlamadan hemen sonra meydana gelen ısının genişleyerek havayı itmesiyle basınç dalgaları oluşur. Buna blast etki denir. Basınç dalgalarının oluşturduğu rüzgarlar insanları ve nesneleri havaya uçurabilecek kadar güçlüdür ve canlı sağlığında büyük etkiler bırakır.

- **Elektromanyetik Pals:** Ani nükleer enerji salınımının sonucunda oluşan güçlü ve kısa süreli elektromanyetik radyasyon dalgasıdır. Elektronik cihazlar, elektrik şebekeleri, trafolar, uydular, radyo sistemleri, uçak navigasyonu ve askeri iletişim hatları, sistemleri üzerinde de kalıcı ve geçici olumsuz etkilerde yol açar.

Kalıntı Etkiler (Radyoaktif Serpinti)

Radyoaktif serpinti, patlamanın olduğu yere olur. İnsan sağlığı üzerinde başlıca kanser, radyasyon hastalığı, genetik hasar ve doğum kusurları ve organ hasarları örnek olarak gösterilebilir. Çevresel olarak ise toprak ve bitkiler, hava kirliliği ve su örnekler olarak gösterilebilir.

Nükleer Kazalar

Bir nükleer tesis veya nükleer teknolojiyle çalışılan bir ortamda kontrolsüz bir şekilde radyasyonun yayılması veya radyoaktif maddelerin çevreye sızmasıyla sonuçlanan ciddi bir olaydır. Nükleer kazalar nükleer reaktörlerde radyoaktif atık depolama alanlarında, nükleer silah testlerinde veya radyoaktif metallerin taşınması sırasında meydana gelebilir ve insan, çevre sağlığı üzerinde geçici veya kalıcı etkilere sebep olur.

Nükleer kazalar etkilerine göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir:

- 1- Reaktör kazaları
- 2- Radyoaktif madde sızıntıları
- 3- Nükleer silah kazaları
- 4- Radyoaktif atık kazaları

Nükleer kazalar insan hataları, teknik arızalar, doğal afetler veya bakım yapılmaması nedeniyle olur. Nükleer santrallerde güvenlik sistemleri çok önemlidir. Olası bir kazada radyasyonun çevreye ulaşmasını engellemek için dışta iki katman halinde koruma kabuğu bulunmalıdır. Bu kabuk radyoaktif sızıntının çevreye ulaşmasını önler. Çernobil'deki santral kazasının yaşanan olumsuz olayların ve etkilerinin başlıca en önemli sebebi koruma kabuğunun olmamasıdır.

Nükleer Kaza Durumunda Yapılacaklar

Bir nükleer kaza durumunda bilinçli ve hızlı hareket edilmesi çok önemlidir.

Başlıca alınması gereken bazı önlemler

- 1- Yetkili talimatları takip edilmeli
- 2- Risk alanından uzak durulmalı
- 3- Kapılar ve pencereler kapatılmalı
- 4- Kalın duvarlı iç bölümlere geçilmeli
- 5- Havalandırma kapatılmalı
- 6- Vücut kapatılmalı
- 7- Maske veya bez kullanılmalı
- 8- Tahliye yolları izlenmeli
- 9- Hızlı hareket edilmeli
- 10- Açık kaynaklardan su içilmemeli, salım sonrası dışarıda bulunan meyve ve sebzeler yenmemeli

Nükleer Radyasyona Maruz Kalındığında Yapılacaklar

- 1- Giysiler çıkarılmalı ve temizlenmeli
- 2- Radyoaktif tozlar temizlenmeli
- 3- Kapalı gıdalar kullanılmalı
- 4- Kirli gıdalar tüketilmemeli
- 5- Tıbbi destek alınmalı
- 6- Daha uzun dönemde ise kanser taraması ve genetik testler yaptırılmalı.

Radyasyon

Enerjinin uzayda bir noktadan başka bir noktaya yayılmasıdır. Bu enerji elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar şeklinde olabilir.

Bir maddenin bölünebilen ve tüm özelliklerini taşıyan en küçük parçaya atom denir. Atomlar proton nötron ve elektrondan oluşur. Artı ya da eksi elektrik yüklü atom, atom grubu ya da parçacık İyon olarak adlandırılır. İyonlar, kararsızdır ve kararlı yapıya dönüşebilmek için sahip olmuş olduğu fazla enerjiyi ışıma yoluyla parçalar. Etrafına bu şekilde ışın saçarak ayrılan ve parçalanana maddelere, *radyoaktif madde* denir.

Atomun kararlı hale dönüşme sürecine radyoaktivite denir. Radyoaktivite dışarıdan kontrol edilemeyen bir olaydır; durdurulamaz ve yavaşlatılamaz. Zayıflayan ve yavaşlayan bir hareket ile tükeninceye kadar devam eder.

Radyasyon Işınları

Radyoaktif madde atomu parçalanırken aynı zamanda da kendisi yeni bir atoma dönüşürken etrafına *alfa (a)*, *beta (P)* ve *gama (Y)* ışınları yayar.

Alfa Parçacığı: Alfa ışınları havada büyük ve yavaş hareket eden parçacıklardır. Cilde zararları yoktur ancak vücut içine girme durumunda ciddi iç zararlara neden olabilirler.

Beta Parçacığı: Elektronlardan oluşan hızlı parçacıklardır. Cilt üzerinde hasara neden olurlar ancak daha derine nüfuz edemezler. Beta ışınlarından kalın kıyafetlere korunulabilir.

Gama Işını: Çok yüksek enerjili ışınlardır, dokulara derinlemesine nüfuz edebilir ve ciddi hasarlara yol açar. Genellikle nükleer reaktörlerde veya tıbbi radyasyon tedavilerinde yayılır. Gama ışınları, genelde radyasyon hastalığının en temel nedenidir.

Gama ışınına karşı, çelik veya kurşun gibi yoğunluğu kalın ve çok olan materyaller korunma sağlar.

X Işını (röntgen ışını): Tıbbi görüntüleme cihazlarında kullanılan, gama ışınlarına benzeyen elektromanyetik radyasyonlardır. Vücuttan kolayca geçebilir. X ışını atom kaynaklı bir radyasyondur.

Radyasyon Dozu

Radyasyon dozu, bir varlığın belli bir sürede aldığı radyasyon miktarını ifade eder. Bu radyasyonun etkilerinin belirlenmesinde önemli bir parametredir. Bu sayede maruz kalma durumunda edilebilecek müdahale hakkında bize bilgi verir.

Radyasyon Hastalıkları

Radyasyonun ses, ısı ve ışık etkisi yoktur. Gözle görülmez, duyulmaz ve hissedilemez fakat yüksek enerjisi ve nüfuz etme yeteneğinden dolayı canlı organizmaya kolaylıkla girer veya nüfuz eder.

Nükleer radyasyon vücutta bulunan hücrelerin ölümüne veya kontrolsüz çoğalmasına neden olur. Aynı zamanda genleri de olumsuz etkiler. Bu etkiler aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

- *Vücutta birikmiş olan doz,*
- *Radyasyona maruz kalma süresi,*
- *Şahsın dozun alınırken veya alındığındaki sağlık durumu, yaşı ve cinsiyeti,*
- *Radyasyondan etkilenme şekli (ani, süreli),*
- *Vücudun herhangi yerinde açık bir yaranın olması.*

Akut radyasyon hastalığı (ARS), kronik radyasyon hastalığı, lösemi ve diğer kan hastalıkları, cilt hastalıkları, saç dökülmesi, zayıf bağışıklık sistemi, bazı zihinsel hastalıklar radyasyon hastalıklarına örnek olarak verilebilir. Bir seferde alınan yüksek doz, gün içinde ölüme neden olabilir.

Radyasyon, düşük dozlarda bile yıllar sonra ortaya çıkan genetik veya kanser etkilere neden olabilir.

Alınan doza bağlı olarak;

- Kaşınma ve yanma,
- Kızarıklık,
- Radyasyon yanığı
- Su kabarcıkları,
- Kıl ve deri dökülmesi görülür.

Radyoaktif Zehirlenme

Nükleer radyasyon dalgaları vücut içine nefes yoluyla ciğerlere, bulaşmış yiyecekler yoluyla sindirim sistemine, derideki açık yaralardan dolaşım sistemine girebilir. Bu duruma radyoaktif zehirlenme oluşur

Bu kişilerde:

- Yüksek ateş ve halsizlik,
- Baş ağrısı-baş dönmesi,
- Kusma ve mide bulantısı,
- Kanlı ishal olma olasılığı yüksektir.

Nükleer Radyasyona Maruziyette Acil Yardım

Ani nükleer radyasyona maruz kalındığında çoğu kişi kontamine olur. Kontamine yaralı demek değil, vücudunda enfeksiyon izi taşıyan kimse anlamına gelir. Burada ilk olarak uygulanacak adım; radyasyona giren ve kalan kişilerin hızlıca

bölgeden uzaklaştırılmasıdır. Daha sonra arındırma, panik yönetimi ve kamuoyu bilgilendirilmesi işlemleri gerçekleştirilir.

Radyasyon ortamında çalışan sağlık personelinin korunması, olay yerinde kontamine kişilerin nakli esnasında ve hastaneye kirliliğin yayılmaması için;

- Herkes eldiven, maske, başlık ve koruyucu giysi kullanmalıdır.
- Sadece sağlık personeli değil tüm personel nöbetleşe çalışmalıdır.
- İlgili Personel, radyasyon ölçüm cihazı kullanmalıdır.
- Sağlık personeli ve kurtarıcılar işlemler bittikten sonra taramadan geçi-rilmelidir.
- Hastanede radyasyon tedavi, korunma ve izolasyon odası bulunmalı, hava sirkülasyonu engellenmelidir.

Radyasyona maruziyette **yanık tedavisi, arındırma ve iyot kullanımı** önemlidir.

Arındırma:

Arındırma işlemi sırasında sabun, ılık su, fırça, sünger, bant, plastik örtü (su geçirmeyen), çarşaf, havlu kullanılır. Temiz malzemelerin akışı, temizden bölge-den kirli bölgeye doğru olmalıdır. Arındırma işlemi başlamadan açık yara olduğu kontrol edilip, varsa açık yaradan başlanır, sonra kirli alana geçilir.

Maruziyet Durumunda:

Alanda bulunan herkesin radyasyon ölçümü yapılmalı. Acil servisin dışında ayrı bir tıbbi triyaj alanı ve kontaminasyon triyaj alanı oluşturulmalıdır. Radyas-yona maruz kalan kişinin giysileri komple çıkarılıp korunan plastik torba ya da bidona koyulur, emniyetli biçimde ağzı kapatılır ve depolanmalıdır. Bu, konta-minasyonun %95 oranında azalmasını sağlayacaktır. Kontaminasyonu indirmek için sakal saç tıraş edilir. Hayati tehlike bulunmayan hastalara duş aldırılmalı. Ciddi yaralanması olanlara sedye veya operasyon masasında banyo yaptırılmalı. Kirli bölgede kullanılan sedyeler, hep bulunduğu kirli bölgede kullanılır. Konta-mine olan alanlar belirlenmeli, işaretlenmeli ve arındırma yapıncaya kadar üzeri örtülmeli. Vücut yüzeyinde açık yara varsa serum ile birkaç defa yıkanmalı. Ku-lak ve Gözler serum ile nazıkçe yıkanmalı. En yoğun kontamine olan bölgeden başlamak üzere vücut, sabunlanmalı ve durulanmalı. Her sabunlama 2-3 dakika-dan az olmalı, şiddetle ovulmamalıdır. Pansumanı yapılmış yaralar ve temizlen-miş su geçirmez malzeme ile kapatılır. Yaralının el ve ayaklarının terletilmeli bunun için cerrahi eldiven, poşet vb. giydirilmeli.

Arındırma İşleminin Sonra

Arındırma işleminden sonra radyasyon ölçümü tekrardan yapılır. Radyoaktif maddenin nüfuzu ve aktivitesi, tespit edilemez veya azalmış olmalıdır.

Arındırılan kişiler, istirahat yerine alınmalıdır. Her yaralıdan sonra arındırma yeri bol su ile yıkanmalı ve dış eldivenlerin değiştirilmesi gerekir.

Kullanılan tıbbi malzemeler, hepsinin ağzı kapalı olan torbalarda olmalı, dışarıyla temasından kaçınılmalıdır.

Yanık Tedavisi: Radyasyon yanığı için yanık tedavisi uygulanır. Soğuk kompres, nemlendirici kullanımı, ağrı kesiciler alma, yarayı güneşten ve diğer etkenlerden her zaman korunması ve bol su içme önerilir.

İyot Tableti: Radyoaktif iyot maruziyeti korumasına karşı yapılan, hazırlanan ve kullanılan tıbbi üründür. Yayılımdan hemen önce, o anda veya sonrasında vücuda alınan tablet şeklindeki Potasyum İyodin, zararlı radyoaktif iyodinin tiroit bezlerine nüfuz etmesini, birikmesini ve vücuda girip zarar vermesini önler. Radyasyon ortamında zarar görmesi muhtemel, çalışanlara ve yaşayanlara mutlaka dağıtılmalıdır.

Nükleer Radyasyondan Korunma

Nükleer radyasyondan korunma maruz kalınana radyasyonun miktarına ve türüne bağlı olarak çeşitli yöntemlerle sağlanabilir.

Radyoaktif serpinti, radyoaktivite bitinceye kadar sürer ve devam eder. Bu süreçte korunmak gerekir. Radyasyondan korunmanın temel ilkesi 3 tanedir:

1- ***Mesafe:*** Radyasyonun etkisini en aza indirmek için kaynakla aradaki mesafeyi olabildiğince arttırmak gerekir.

Bu süreçte kapalı alanlarda bulunmak açık alanda bulunmaktan daha faydalı olacaktır çünkü bina duvarları radyasyonun içeriye girişini bir miktar engelleyebilir.

2- ***Engel (siper):*** Canlı ve Radyoaktif kaynak arasında bir engelin bulunması tehlikeyi azaltacak, duvar ve pencerelerden uzak durmak daha fazla koruma sağlayacaktır.

Bu anlamda koruyucu giysiler giymek, maske ve eldiven takmak da radyasyonun vücuda nüfuz etmesini önemli ölçüde azaltacaktır.

3- ***Zaman (süre):*** İlk anlarda çok hızlı olan Radyoaktivite, zamanla hızını kaybeder ve en son sona erer.

Nükleer Saldırı

Bir hedefe karşı nükleer silahlar kullanmak suretiyle yapılan saldırıya nükleer saldırı denir. Bu tür saldırılar büyük yıkım, yüksek can kaybı ve çevre ve atmosfere zarar açısından önemli yaptırımlar doğurmaktadır.

Nükleer saldırılar sadece halkın kendi ülkesi için değil küresel çapta yıkıcı sonuçlar doğurmaktadır. Bu konuda uluslararası kuruluşlar tarafından nükleer silah kullanımını önlemeye yönelik anlaşmalar yapılmıştır.

Nükleer Saldırı Esnasında

Bombanın patladığı, kuvvetli ışıktan anlaşılır. Patlama ışığı görülür görülmez, hemen duvar dibine veya kuytu bir yere ya da çukur bir yere ; bina içindeyse sıra, ranza, masa altına yatılır. Yakınlarda cam varsa sırt cam tarafına dönük olur.

Kollar, başın üstünde gözler ışığı görmeyecek şekilde kapalı olur. Dizler, karna doğru çekik bir pozisyonda durulmalı. Vücudun açıkta kalan çıplak yerler giysi ile örtülmeli. Yetkililerin talimatına göre hareket edilmelidir. Bu pozisyonda ışık ve yakıcı hava hareketleri bitene kadar durulmalıdır. Bölge boşaltılarak yerleşime geçici veya sürekli kapatılmalıdır.

Nükleer Bir Saldırıya Karşı Alınabilecek Tedbirler:

Nükleer saldırının yıkıcı sonuçları olabileceğinden, doğru hazırlık ve acil durum önlemleri almak oldukça faydalı olacaktır.

İç Mekanlarda Kalmak: Olası bir nükleer saldırıda iç mekanlarda kalmak doğrudan temas etmeme açısından çok önemlidir.

Acil Durum Sığınakları Oluşturmak: Yer altı sığınakları, bodrum veya güçlü beton yapılar tür ani nükleer felaketten korunma sağlar.

Kapı Ve Pencereleeri Kapalı Tutmak: Binalarda hava akışını sağlayacak kapı ve pencerelerin kapatılması gerekmektedir.

Koruyucu Kıyafetler Giymek: Radyoaktif serpintilere doğrudan temas etmemek açısından koruyucu kıyafet, eldiven ve maske giymek önemlidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Nükleer reaktörler, insan yapımı radyasyonun temel kaynakları olarak enerji, askeri veya araştırma amaçlıdır. Bir radyasyon radyoaktivitesinden milyonlar kat daha fazla olan varsa oda reaktör kalbinde bulunan radyoaktivitedir. Nükleer güç santrallerinin her zaman yapılması ve işletimi yakından takip edilmeli ve düzenlenmelidir. Her ne kadar önlemler devam etse ve alınsa da mutlaka bir kaza meydana gelmektedir. Bir nükleer kaza olduğunda personeller ve insanlar çevreye yayılan radyonüklitlerden kaynaklı radyolojik riske maruz kalacaktır. Bu olaylarda herkesin korunması önemlidir. Radyoaktif materyalin reaktörden havaya salınması bulut şeklinde görülür. Bu olayların büyüklüğü, olay yerinden radyoaktif maddenin miktarı, rüzgar hızına, ve iklime veya hava koşuluna göre etki gösterir. Kötü hava koşulları buna daha elverişlidir. Kar, yağmurlu havalarda materyal daha hızlı yere çöker. Riskli seviyedeki kontaminasyon olay yerinden 30 km ye kadar olan alanları etkiler. Özellikle çocuk ve genç yaşlardaki bireyler hedef alınarak tüm vatandaşların nükleer tehlike konularında bilgilenmesi ve eğitilmesi gerekir.

Bir Nükleer Acil Durumda Koruma Eylemleri Aşağıdaki Hususları İçermektedir:

Bu eylemin oluşması ve başlatılması için kazadan sonra birkaç saat içinde başlatılması gerekmektedir. Acil koruyucu eylemler tahliye, iyot tabletlerinin kullanımı (iyot profilaksisi) ve sığınak sağlanması konularını içermektedir; Daha uzun vadeli koruyucu eylemler ise, olaydan birkaç gün sonraki uygulanacak tedbirlere girer. Bunlar: kirli gıda ve su kullanımının kısıtlanması, tahliye, yeniden yerleşme hususlarını içerir.

Tahliye, bireylerin kabule edilemeyecek ölçüde radyasyona maruz kaldığı alandan acil olarak uzaklaştırılmasını ifade etmektedir. Radyoaktif maddelerin havadan bulaşma ve taşınan gazları engellemeye yönelik çalışma en etkili koruyucu eylemdir. Ancak bu hususta zorluk hat safhadadır. Öncelik, bu tedbirle halkın bilgisi dahilinde olması gerekir. Olay esnasında vatandaşa tahliye ile ilgili net mesaj ve işaret verilmesi gerekir. Tüm insanların Hastane ve hapishanelerdeki insanlar da dahil ulaşımı sağlanmalıdır. Ayrıca, oluşabilecek fazla trafik ve karmaşa engellenmelidir. İnsanlar olay alanında kontamine olmuş kirli kıyafetleri değiştirmeli ve cilt, saçlardaki kirlilikleri yıkayarak temizlemeleri gerekmektedir. Ekleme ve son olarak tahliyesi gerçekleştirilen insanların nerede konaklayacağı sorunu buna bağlı olarak kalınacak sürenin 7 günden fazla kalınmaması gerektiği önemlidir. Ayrıca, tahliye zaman alan eylem olduğundan göz ardı edilmemelidir. Bu sebeple acil durum planlaması ve müdahale iyi planlanmalıdır.

İyot Profilaksisi: Radyoaktif iyot maruziyetine karşı korunmak amacıyla vücuda iyot takviyesi yapılmasına denir. Özellikle nükleer kazalar gibi radyoaktif iyotun çevreye yayıldığı durumlarda tiroit bezinin radyoaktif iyotu emmesini engellemek için potasyum iyodür tabletler kullanılır. Bu tabletler ‘doyurarak’ koruma sağlar çünkü emme olasılığı azalır. Bu iyot çoğunlukla havadan, sebzelerde, bitkilerde ve hayvanların sütlerinde olmaktadır. Yüksek miktarda tiroit dozu tiroit bezlerini parçalayıp, özellikle çocuklarda tiroit kanserini arttırır. İnsanların iyot dozundan korunması radyonüklit salımı öncesi ya da sonrasında tiroit bezinin korunması gerekir. İyotun alınmasının engellenmesi sadece tiroit bezinin korur, fakat reaktör kazasından ölüm olayının yaşanması, yüksek dozda iyodun tüm vücuda nüksetmesi sebebidir.

Sığınma, havadan kaynaklanan radyoaktif materyalin maruziyetini düşürmek için kapalı alan veya bina ve evlerin içinde vatandaşın tutulmasına denir. Sığınmanın süresi 48 saati geçmemesi önerilir. 48 saatten fazla süre sığınmanın sürdürülmesi tavsiye edilmemektedir. Buna bağlı olarak sıcak iklimlerde düşük çatılı evler, çok iyi bir koruma sağlamaz. Radyoaktif havaıyla temas edildiğinde ve su ve deterjan kullanarak cildinizden ve saçınızdan kontaminasyonu yıkanarak temizlenmesi gerekir.

Uzun süreli koruyucu eylemler aşırı pahalı ve karışıktır. Yüksek nüfus için alternatif yaşam düzenlemesini ve gıda ihtiyacını karşılamak gerekmektedir. Bu olaylarla açığa çıkan psikolojik sorunlar ortaya çıkar. Çernobil kazasında da görüldüğü gibi kırsal kesimdeki nüfusun kentlere yerleştirilmesi, bununla beraber sağlık sorunlarından dolayı yaşam süresinin azalması...

Geçici Yer Değiştirme olay yerinden hemen hemen 7 gün boyunca uzak tutmak gerektiği fakat uzun aylar sürmemelidir. Bu tedbirin etkili olması geçici fakat büyük tesislerin bu olaydan etkilenen vatandaşlar için sağlanması gereklidir. Gerekli süre zarfı sonrası yerleri değiştirilmiş insanların evlerine geri dönmesi beklenir.

Tarım ve Gıdayla İlgili Koruyucu Eylemler;

Olayın yaşandığı ve etkilendiği alanda yetiştirilen ve yapılan tarım ürünleri ve gıdaların hemen yasaklanması gerekir; açık olan su kuyuları, hayvanlar ve hayvanların yemleri kapalı yerde muhafaza edilerek, tüketilen gıda ve su kaynaklarının yaşanılan kaza sonrası belli periyodik aralıkla radyonüklit kontaminasyonu bakımından test edilmelidir. Süt çocukların beslenmesinde önemli rol oynadığından iyot ve sezyum gibi önemli radyonüklitleri bünyesinde barındırabildiğinden özellikle önemlidir.

Eğer Radyoaktif Serpentinin Olduğunuz Yere Gelmesine Zaman Varsa;

- Bahçe, tarla ve yemler örtülmeli,
- Hayvanlar kapalı alana götürülmeli,
- Olmuş mahsulü hasat edilip üzeri örtülmeli,

Radyoaktif Serpinti Sonrasında;

- Yerel süt veya sebzeler yerine kapalı olanlar tüketilmeli,
- Hayvanların dışarıyla bağı kesilmeli kapalı yemler verilmeli,
- Avlanma, balık tutma, mantar toplama gibi faaliyetler bir süre yasaklanmalıdır.

Acil Durumun Amacı,

Meydana gelebilecek kazaların yerel seviyede tutulması ve kazanın halkın sağlığı, canlı cansız tüm mallar dahil olmak üzere çevre üzerindeki zararlı etkilerinin en az dereceye indirilme olmalıdır. Acil durum hazırlık planı, acil durum hazırlığının en önemli ve başlangıcıdır. Acil durum müdahalesi, tüm tedbirlerin belirlenmesi ve açık bir şekilde belirtilmesi ve tanımlanması gerekmektedir. Acil Durum Hazırlık Planında vatandaşların ve özellikle sağlık personelinin görev ve sorumlulukları tanımlanır. İlgili personel arasında emir komuta zinciri, iletişim ve koordinasyonun yöntemleri belirtilir.

Acil Durum Planlaması

Olası kazada Acil durum planlanması etkilenecek veya etkilenen insanlara şu hususları sağlamalıdır:

- Tamamlanan veya Planlanan hali hazırda bulunan nükleer santrallerle ilgili kazalar hakkında bilgiler sağlanmalıdır. Sağlanan bilgiler doğayı, insan sağlığını ve çevreye olan etkisini içerir.
- Zamanında doğru bilgi çok önemlidir. Radyonüklit veya diğer tehlikeli maddeleri içeren bir kaza durumunda insanların uygun davranış ve hareket sergilemesi güvenlik açısından bilgi verilmeli ve önem arz eder.

KAYNAKÇA

- Dökmeci, A. H., & Deniz, E. (2023). Kimyasal, biyolojik, radyolojik, nükleer (KBRN) olaylarında sağlık okuryazarlığı. *Afet ve Risk Dergisi*, 6(1), 273-293.
- Smith, R., & Jones, T. (2019). Preparedness for nuclear and radiological emergencies: A review. *International Journal of Disaster Risk Reduction*, 34, 25-31.
- Tercan, B. (2020). Biyolojik afetler ve COVID-19. *Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1(1), 41-50.
- Yıldız, A., & Köse, E. (2020). Nükleer santrallerde iş kazaları. *EJON International Journal of Mathematics, Engineering and Natural Science*, 13, 9-111.
- Cummings, D. (2020). The role of incident command in KBRN events. *Journal of Emergency Management*, 18(3), 145-152.
- Kenar, L., & Sezigen, S. (2019). Afet yönetimi ve tıbbi uygulamalar: Temel başvuru kitabı. İçinde EMA Tıp Kitapevi (ss. 177-182). EMA Tıp Kitapevi.
- Lukey, B. J., Romano Jr, J. A., & Salem, H. (Eds.). (2019). *Chemical warfare agents: Biomedical and psychological effects, medical countermeasures and emergency response* (3rd ed.). CRC Press.
- Okan, O., Bauer, U., Levin-Zamir, D., Mpinheiro, P., & Sørensen, K. (2019). *International handbook of health literacy*. Policy Press.
- Sezigen, S. (2019). Harp cerrahisi perspektifleri: Muharebe sahasından yaralılara güncel tıbbi yaklaşımlar Rol 1. İçinde Akademisyen Yayınevi (ss. 197-205). Akademisyen Yayınevi.
- Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı. Nükleer santral ve tesis kazaları: Nükleer santrallerle ilgili olaylar.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO). (2021). *Public health response to biological and chemical weapons: A guide for public health and emergency response authorities*.
- Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA). (2022). *Emergency preparedness and response for nuclear and radiological emergencies*.
- Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi. (2021, Mart). Nükleer santrallerde iş kazaları.



BÖLÜM 43

KBRN Terörizminde Risk Değerlendirmesi ve Yönetimi

***Yusuf Elbasan¹ & Ahmet Çarhan² &
Dilek Öztaş³ & Aytunç Ateş⁴***

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, KBRN Tehditleri Yönetimi, Ankara
ORCID ID: 0009-0008-3887-3399

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji
ORCID: 0000-0003-1584-0072

³ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D, Ankara
ORCID ID: 0000-0002-8687-7238

⁴ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Metalurji ve
Malzeme Mühendisliği Bölümü, Ankara ORCID ID: 0000-0002-5802-9207

1. TERÖR SALDIRISI ARACI OLARAK KULLANILABİLECEK KBRN AJANLARI

1.1. Kimyasal Ajanlar

Kitle imha silahları arasında yer alan kimyasal savaş ajanları, insanlık tarihindeki en vahşi silahlar arasında kabul edilmektedir. Bu ajanlar, öldürme veya yaralama amacıyla kullanılan yüksek derecede toksik maddelerden oluşur. Bunun yanı sıra, hedeflerini etkisiz hale getirme, ekonomik açıdan kritik unsurların işlevselliğini bozma, bitkisel ve hayvansal gıda kaynaklarını kirleterek besin stoklarını yok etme gibi çeşitli amaçlarla da kullanılabilirler. Kimyasal ajanlar, sivil-ler ve askeri personel üzerinde koruyucu ekipman kullanma zorunluluğu yaratarak hareket kabiliyetini kısıtlar ve toplumsal kaosa yol açar (Sezigen 2009).

Kimyasal ajanlar, solunum ya da deri yoluyla insan vücuduna girdikten sonra, özellikle merkezi sinir sistemi başta olmak üzere çeşitli organların işlevlerini bozar. Fiziksel etkileri sayesinde kısa sürede ölüme neden olmak veya kişiyi geçici olarak etkisiz hale getirmek amacıyla genellikle gaz veya aerosol formunda kullanılırlar. Solunum yoluyla daha hızlı ve güçlü etkiler gösterdikleri için, terör saldırılarında genellikle kapalı alanlarda tercih edilirler (Öztürk, 2012; Takafuji ve Kok, 1997:112).

1.1.1 Sinir Ajanları

Sinir gazları, en ölümcül kimyasal savaş ajanları arasında yer alır ve geçmişte terör amaçlı da kullanılmıştır. Gaz formunda olduklarında havadan hafif olmaları nedeniyle geniş bir alanı tehdit ederler. Hızla buharlaştıkları için genellikle kısa süreli bir tehlike oluştururlar. Ancak, sinir ajanlarının diğer kimyasal maddelerle birleştirilmesi durumunda saldırının etki süresi uzatılabilmektedir. Bu ajanlar, doğal ortamda bulunmayıp, üretimler laboratuvar şartları gerektirir (Kenar ve Karayılanoğlu, 2007:1257). Etkileri oldukça güçlü ve kısa sürede kendini gösterir. Düşük dozlarda, tükürük salgısında ve burun akıntısında artış, göğüste baskı hissi gibi belirtiler ortaya çıkar. Dozun artması durumunda ise daha ciddi bulgular görülür. Tükürük salgısındaki artış ve solunum gücü belirginleşir; kas-iskelet sisteminde kas zayıflığı ve kasılmalar oluşur. Yüksek dozlara maruz kalındığında ise solunum kaslarında felç meydana gelir ve sinir gazları beyin solunum merkezini etkileyerek ölüme yol açar (Ashcroft vd., 2002:10).

1.1.2. Yakıcı (vezikan) Ajanlar

Terör amacıyla kullanılabilecek kimyasal ajanlar arasında sülfür hardalı, nitrojen hardalı ve arsenik lewisite bulunmaktadır. Bu ajanlar ölümcül etkiler yara-

tabilmelerine rağmen esas amaçları, işlev ve kapasiteyi bozucu etkiler göstermeleridir. Gaz ya da sıvı formda kullanılabilirler. Hardal gazı olarak bilinen mustard, gaz halinde kullanıldığında solunum, deri ve göz teması yoluyla insanlara zarar verebilme potansiyeli taşımaktadır. Ayrıca, yiyecek ve içeceklere bulaştırılarak sindirim yoluyla da etkili olabilir. Gaz formunda kullanıldığında geniş alanlara yayılabilir ve bulunduğu ortamda birkaç gün boyunca tehlike oluşturabilir. Doğada bulunmadığından, üretimi için laboratuvar ortamı gereklidir. Ciltte yanık oluşumuna ek olarak, ilerleyen dönemlerde başka ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Ortaya çıkan belirtiler arasında nefes almada güçlük, bulantı, kusma, ishal ve görme kaybı sayılabilir. Görme kaybı, maruz kalınan dozun etkisine bağlı olarak tam ve kalıcı hale gelebilir. Ölüm ise ağırlıklı olarak gazın solunması sonucunda oluşan akciğer hasarı neden olur (Ashcroft vd., 2002:10; Kenar ve Karayılanoğlu, 2007:1258). Arsenik bileşiği içeren ve bir ağır metal zehri olan lewisite ise gaz ya da sıvı olarak gıda maddelerine bulaştırılarak kullanılabilir. Gaz formunda havadan ağır olduğu için geniş yayılım göstermez ancak alçak bölgelerde birikerek risk oluşturur ve vücuda girerek ani tansiyon düşüklüğüne yol açabilir (Takafuji ve Kok, 1997:113).

1.1.3. Kan Zehirleyici Ajanlar

Bu ajanlar metabolik enzimleri inhibe ettikleri için sistemik etkiler gösteren maddeler olarak da tanımlanmaktadır (Ganesan ve diğ. 2010). En yaygın kullanılan kan zehirleyici ajanlar arasında siyanür bulunmaktadır. Siyanür, oldukça hızlı etki eden ve ölümcül özellikte bir kimyasal ajandır. Vücuda, içilerek, ciltle temas ve gaz formunda solunarak girebilir. Siyanür tuzları, güçlü asitlerle (örneğin sülfürik asit) temas ettiğinde hidrojen siyanür gazı açığa çıkar. Bu gaz, havadan daha hafif olup atmosferde hızla yayılır ve geniş bir alanda etkili olur. Ancak kapalı alanlarda kullanıldığında öldürücülük düzeyi daha da artar. Siyanür gazı düşük dozda solunduğunda huzursuzluk ve endişe yaratır, yoğun şekilde maruz kalındığında ise genellikle üç dakikadan uzun süre solunması durumunda solunumun durmasına neden olur. Sindirim sistemi yoluyla alındığında da ölümcül etkiler gösterebilir (Kenar ve Karayılanoğlu, 2007:1258). 1994 ve 1995 yıllarında Japonya'da teröristler tarafından sinir gazı ile saldırılar gerçekleştirmiştir. Bu olay kimyasal ajan içeren terörizme ait örnek bir olaydır.

1.2. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar, doğada yaygın olarak bulunur ve gezegen üzerindeki yaşamın önemli bir kısmını oluştururlar. Suda, havada, toprakta, bitkilerde, hayvanlarda ve kaplıcalar veya derin okyanuslar gibi geniş yaşam alanlarında yer alırlar. Bu ajanların büyük kısmı hastalık oluşturmazken , bazıları patojenik veya toksik özellikler gösterirler (Türkeri 2022).

Bu ajanların temel amacı, insanlarda hastalık oluşturmak ve bu hastalığın etkisiyle ölüme yol açmaktır. Doğada doğal olarak bulunabilen bu ajanlar, doğal riskler taşır. Ancak saldırı amaçlı kullanıldıklarında ise hastalık yapma yetenekleri, bulaşıcılıkları ve mevcut ilaçlara karşı dirençleri artırılmaktadır. Biyolojik ajanlar üç ana kategoriye ayrılmıştır. Kategori A, şarbon, botulinum toksini ve veba gibi kolaylıkla yayılabilen ve ciddi kitlesel ölümlere yol açabilecek ajanları içerir. Bu tür ajanların kullanımı, toplumda büyük korku ve panik yaratır. Kategori B’de ise Brusella, Salmonella türleri ve Q humması gibi hastalık yapıcı ajanlar yer alır; bunlar genellikle daha sınırlı yayılım gösterir ve daha az ölüme neden olur. Kategori C ise Nipah virüsü ve Hanta virüsü gibi, şu anda bioterörizm açısından doğrudan bir tehdit oluşturmayan, ancak gelecekte hastalık yapma ve yayılma kapasitelerinin artırılabilmesi veya kolaylaştırılabilmesi ve kitlesel ölümlere neden olma potansiyeline sahip ajanları kapsamaktadır (Hooker, 2011).

1.2.1. Şarbon

Şarbon sporları, doğal olarak toprakta bulunan ve hayvanlarda hastalığa neden olabilen bir bakteri türüdür. Bu bakterinin hastalık yapıcı etkisinin ve ilaçlara karşı direncinin artırılmasıyla yayılım sağlanarak kitlesel ölümlere yol açabilecek saldırılar düzenlenebilir. Ajan genellikle kitlesel zarar vermektan ziyade, kamu hizmetlerine zarar verme toplumsal endişe oluşturma amacıyla kullanılmaktadır. İnsanların bakteriyle doğrudan temas etmesi, yiyecek ve içeceklere karıştırılması ya da aerosol formunda solunması yoluyla saldırılar gerçekleştirilebilir. Bulgular genellikle maruz kalınmasından altı gün sonra ortaya çıkmaktadır (CIA, 2003:4; CDC, 2013).

1.2.2. Botulismus Toksini

Kas felcine yol açarak özellikle solunum kaslarını etkileyen ve ölüme neden olabilen etkileriyle bilinen bir bakteridir. Sindirim yoluyla meydana gelen bir gıda zehirlenme türü olarak rutin acil sağlık vakalarında da görülebilmektedir. Botulismus bakterisinin insandan insana bulaşmadığı bilinmesine rağmen, küçük dozlarının bile ciddi düzeyde kitlesel ölümlere neden olabilmesi, bu bakteriyi te-

rörizm aracı olarak cazip hale getirmektedir. Çeşitli terör örgütlerinden, bu bakterinin üretimine dair eğitim notları ele geçirilmiştir. Terör grupları tarafından gıda ve içeceklere karıştırılarak saldırılarda kullanılabilmektedir. Ancak, zamanında teşhis konulduğunda, uygulanacak antidot ve destek tedavileri ile belirtilerin hafifletilmesi ve hastanın iyileşmesi söz konusudur (Arnon, 2001:1063).

1.2.3. Veba

Doğada kemirgenler ve pirelerin konakçı olarak kullanan *Yersinia pestis* adlı bakterinin sebep olduğu bir hastalıktır. Aerosol formunda solunduğunda, insanlarda bir tür zatürreye de yol açabilmektedir. Ayrıca, veba etkeni insandan insana bulaşabilme özelliğine sahiptir. İlk belirtileri ateş, halsizlik, öksürük ve balgam olup, bu belirtileri şiddetli nefes darlığı izler. Eğer hastalık zamanında teşhis edilip tedaviye başlanılmazsa, solunum yetmezliği nedeniyle ölümle sonuçlanmaktadır (Carus, 2001:12).

1.3. Radyasyon

Radyoaktif maddeler, alfa, beta veya gama parçacıkları yayarak kendiliğinden bozunan çekirdeklerden oluşur ve çözelti ya da bileşik olarak bulunurlar. Doğada bulunan bazı elementlerin atomları kararlı çekirdeklere sahipken, bazıları ise kararsız çekirdeklerle yapılandırılmıştır. Kararsız atomlar, ağır çekirdekleri nedeniyle daha fazla enerjiye sahiptir. Bu tür çekirdekler "radyoaktif çekirdek" ya da "radyoizotop" olarak adlandırılır. Zamanla, kararsız çekirdekler fazla enerjilerini, parçacık ya da dalga formunda ışınlar yayarak atar ve sonunda kararlı hale gelirler. Bu süreç, "radyoaktivite" ya da "radyoaktif bozulma" olarak tanımlanır (Dökmeçi 2018).

Bir nükleer santral kazasında ortaya çıkabilecek en önemli tehlike, radyasyona maruz kalmadır. Bu maruziyet, santralin çevresine radyoaktif maddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Salınım genellikle radyoaktif gazlar ve parçacıklarla oluşan bir bulut şeklinde görülür. En büyük risk, radyasyon bulutunun yakınında bulunan kişilerin vücutlarına radyasyon girmesidir. Bu maruziyet, tıpkı radyoaktif maddelerin solunması veya yiyeceklerle vücuda alınması gibi, bulutlardaki veya yerde biriken radyoaktif parçacıklardan kaynaklanabilir. Radyoaktif maddeler, solunum yolu ile alınabileceği gibi, deri yoluyla da emilebilir ya da su ve gıda yoluyla sindirim sistemine karışabilir. Nükleer santrallerle ilgili kazaların meydana gelme olasılığı, diğer radyasyon olaylarına göre daha düşük olsa da, etkileri daha geniş bir alanı etkileyebilir (Dilbilmez 2019).

Radyoaktif materyalin konvansiyonel patlayıcılara entegre edilerek patlatılması sonucu dağıtılması, "kirli bomba" olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntemin

amacı, patlama veya ardından meydana gelebilecek yangınla radyoaktivitenin atmosfere yayılmasını sağlayarak çevre ve insan sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratmaktır. Gıda endüstrisinde kullanılan gıda ısınlama kaynağı veya hastanelerde radyoterapi cihazında bulunan radyoaktif materyal öldürücü bir kirli bomba üretmek için kullanılabilme potansiyeli taşımaktadır Ancak en büyük tehlike, yasa dışı yollarla yüksek dereceli uranyum veya plütonyumun ele geçirilip kullanılması durumunda ortaya çıkmaktadır (Rosoff ve Winterfeldt, 2007:540). Radyasyona maruz kalma, doğrudan etkilenme yoluyla olabileceği gibi, hava yoluyla taşınan radyoaktif partiküllerin solunması, bu maddelerin yüzeylerde veya toprakta birikerek cilde ya da giysilere bulaşması yoluyla da gerçekleşebilir. Yüksek dozda radyasyona doğrudan maruziyet sonucu hücre ölümleri, organ fonksiyonlarının bozulması ve büyük yanıklar gibi etkilerle birkaç saat içinde ölüme yol açabilir. Bunun yanı sıra, kirli bomba sonucu atmosfere yayılan radyoaktif gazlar, solunum yoluyla veya gıda zinciri üzerinden insanlara bulaşarak daha geniş bir alanda tehlike oluşturabilir. Çok düşük dozlarda radyasyon alındığında ise hücre ölümü yerine hücrelerde modifikasyonlar gelişebilmektedir. Bu düşük dozların etkileri, yıllar içinde çeşitli hastalıklar olarak kendini gösterebilir (Özcan ve Topçuoğlu, 2008:34; Bora, 2001:94).

1.4. Nükleer

Nükleer silahlar, temel olarak bir atom çekirdeğinin parçalanması (filyon) veya iki atom çekirdeğinin birleşmesi (füzyon) yoluyla ortaya çıkan yüksek enerjinin silah olarak kullanılmasıdır. Atom bombası, nükleer filyonla, hidrojen bombası ise nükleer füzyonla üretilen bir tür nükleer silahtır. Patlama sonrası atom bombası ile hidrojen bombasının oluşturduğu etkilerin özellikleri arasında fark bulunmadığı için her ikisi de nükleer silah olarak kabul edilmektedir (Ayvazoğlu 2015).

Nükleer tehditlerin ortaya çıkma olasılığı ve görülme sıklığı, radyasyon tehlikelerine göre çok daha düşüktür; ancak bu tehditlerin olası sonuçları ve yol açabileceği zararlar çok daha büyüktür. Nükleer maddeleri hammadde olarak kullanan tesislerdeki kazalar ve nükleer silahların yaydığı serpintiler, bu tür riskleri ortaya çıkaran faktörlerdir (Ekici 2021).

Terörist gruplar, nükleer terör eylemlerini çeşitli yollarla gerçekleştirebilirler: Nükleer silahı doğrudan edinerek veya yapabilme kapasitesine sahip olarak; bir nükleer tesise saldırı düzenleyerek, ya da bir nükleer reaktörün düzgün çalışmasını sağlamak için gerekli olan soğutma ve elektrik gücü gibi sistemlere sabotaj yaparak gerçekleştirebilmektedir (Ferguson ve Potter, 2004:42).

2. KBRN TERÖRİZM RİSKİ

2.1. Risk Değerlendirmesi

KBRN saldırılarına karşı tüm güvenlik ve tehlike risklerini tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir. Özellikle sanayi sektöründe malzemelerin sürekli denetlenmesi ve bir satın almada girdi kontrol sisteminin oluşturulması oldukça zordur. Bazı terör örgütleri, KBRN ajanlarının saklandığı, depolandığı ya da endüstriyel amaçlarla kullanıldığı yerlere veya nakliye sırasında bu maddelere yönelik saldırıları bir strateji olarak tercih edebilir. Bu çerçevede, riskin sanayileşmiş ülkelerde daha yüksek olduğu değerlendirilebilir. Ayrıca, demokratik ülkelerde bireysel özgürlükler, kamu otoritesinin saldırı aracı olarak kullanılabilirlik ajanları kontrol altına almasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, bir ülkenin KBRN terörizmi riski doğrudan rejim yapısıyla ilişkilendirilemez. Risk seviyesi; ülkedeki potansiyel KBRN terör ajanlarının yoğunluğu, bu ajanların yayılma ve öldürücülük kapasiteleri, hedef alınabilecek depolama ve üretim alanlarının varlığı, saldırıyı gerçekleştirebilecek terör örgütlerinin mevcudiyeti, bu örgütlerin kitlesel ölümler için taşıdığı motivasyon ve elbette güvenlik açıkları ile doğrudan ilişkilidir (Shea ve Gottron, 2004:49).

Günümüzde bazı terör örgütleri, modern iletişim teknolojilerini kullanarak küresel ağlar kurmakta, bilimsel ve teknik kapasitelerini geliştirmekte ve dünyanın farklı bölgelerinden militan ve sempatizan temin edebilmektedir. Bazı devletler, belirli konularda terör örgütleriyle çıkarlarını birleştirerek stratejik ortaklıklar kurabilmektedir. KBRN terörizmi risk analizlerinde, küresel terör örgütlerinin teknik altyapı ve eğitim bakımından ya da bu tür ajanlara doğrudan satın alma yoluyla veya bir devlet desteği sayesinde daha kolay erişim sağlayabileceği kabul edilmektedir (Pellerdi ve Tamas, 2009:163-167).

KBRN terörizmi üzerine yapılan akademik araştırmaların ortak bulgularından biri, hedeflerin rastgele seçilmediğidir. Genellikle hedef olarak doğrudan kamu otoritesi seçilmekte ve saldırılar güvenlik güçlerine, kamu binalarına ya da kamu görevlilerine yöneltilmektedir. Eğer hedef bir kamu hizmeti veya altyapıysa, saldırılar doğrudan hizmetin verildiği alanlara ya da bu hizmetten faydalanan kişilere yapılmaktadır. Kitlesel ölüm amacı güdüüyorsa, saldırılar için hedef olarak insanların kalabalık olduğu yerler, örneğin metro istasyonları, havaalanları ve alışveriş merkezleri seçilebilmektedir (Ivanova ve Sandler, 2006:445).

KBRN terörizmi risk analizlerinde, her bir ajan için ayrı ayrı değerlendirme yapmak, tüm ajanlara yönelik genel bir analizden daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Bunun nedeni, terör örgütlerinin stratejilerinin ve imkanlarının bazı ajanları öne çıkarabilmesi ve her bir ajan için yerel veya bölgesel risk faktörlerinin

farklılık gösterebilmesidir. Kimyasal ajanların laboratuvar ortamında üretilmesi, terör örgütleri için genellikle zor bir süreç değildir; bu nedenle birçok terör örgütü bu ajanları üretebilir. Ancak, bu ajanların saklanması, taşınması ve yayılmasının sağlanması kendi içinde ciddi zorluklar barındırmaktadır. Kimyasal ajanlar gaz ya da aerosol formunda kullanıldığında, açık havada geniş alanlarda tehlike oluşturabilir. Fakat, bu durumda ajanın etki alanı geniş olsa da öldürücü etkisi aynı oranda yüksek olmayabilir. Bu nedenle, terör örgütleri kitlesel ölümlere neden olmayı hedeflediklerinde, genellikle daha ciddi sonuçlar almak için kapalı mekanları tercih eder. Kimyasal ajanlarla gerçekleştirilen saldırılarda, terör gruplarının hedefi genellikle kalabalıkların bulunduğu kapalı alanlar olmaktadır (Hoo-ker, 2011).

Biyolojik saldırılar çoğunlukla gizli bir şekilde gerçekleştirilir. Biyolojik ajanlar, sansasyonel eylemlerden çok, kamu hizmetlerini hedef alarak kamu güvenliğini zayıflatmayı ve toplumsal endişe oluşturmayı amaçlar. Biyolojik saldırıların tespiti oldukça zordur ve genellikle fark edilmesi zaman alır. Terör örgütleri biyolojik ajanlarla gerçekleştirdikleri saldırılarda, tespit edilme süresini olabildiğince uzatmaya yönelik stratejiler geliştirir. Çünkü saldırının tespit edilmesi ne kadar gecikirse, etkilenmiş kişi sayısı da o derece artar. Özellikle insandan insana bulaşabilen ajanlar kullanıldığında, hastalık belirtilerlerinin ortaya çıkmasından önce kuluçka süresi olarak adlandırılan bir dönem geçer ve bu süre boyunca enfekte olan bireyler hastalığı diğer kişilere yayabilir (Vicar ve Vicar, 2011:21).

Biyoteknoloji ve moleküler biyolojinin hızla geliştiği günümüzde, biyoterörizm daha büyük bir tehdit olarak değerlendirilmelidir. Biyolojik ajanlarla gerçekleştirilebilecek saldırıların etkisi, nükleer saldırılar kadar büyük olabilir. Örneğin, yalnızca 10 gram şarbon bakterisiyle yapılan bir saldırı binlerce kişinin ölümüne yol açabilir (Sweijts ve Kooroshy, 2010:17).

Herhangi Terörist grubunun nükleer saldırı gerçekleştirme kapasitesi, halen tartışmalı bir konudur. Günümüzde bazı risk analizlerinde, belirli terörist örgütlerinin nükleer seçeneği kullanma kapasitesine ulaşabileceği öngörülmektedir. Teröre Karşı Uluslararası Politika Enstitüsü'nün veri tabanına göre, 1990 ile 2010 yılları arasında Avrupa ve Amerika'da nükleer tehdit oluşturabilecek 150'den fazla olay gerçekleşmiştir. Bu olaylar arasında, nükleer tesislere yönelik saldırılar, tesislere sızma girişimleri, nükleer uzmanlara yapılan saldırılar ve kaçırma olayları, ayrıca nükleer atıklar ve kitle imha silahlarının üretimi için gerekli malzemelerin çalınması yer almaktadır (Demirci, 2009; Ekşi, 2012:35).

Nükleer enerji tesisleri, dünya genelinde en güvenli ve fiziksel olarak en sağlam yapılar arasında yer almaktadır. Ancak 11 Eylül 2001 saldırıları, terörizmle

ilgili önceden bilinen çok sayıdaki yaklaşımları değiştirdiği gibi, nükleer terörizmle ilgili risk analizlerini de etkilemiştir. Bugün birçok uzman, 11 Eylül benzeri bir saldırının nükleer enerji tesislerine düzenlenmesi durumunda yalnızca yerel ya da bölgesel değil, çok daha büyük küresel felaketlere yol açabileceğini kabul etmektedir. 11 Eylül saldırılarının ardından, teröristlerin hedefleri arasında bir nükleer enerji tesisi olabileceğinin ifade edilmesi, bu riskin büyüklüğünü ortaya koymaktadır. Risk analizlerinde, kirli bomba riski daha az karşılaşılan bir durum olmasına rağmen, nükleer saldırı riskine göre daha yüksek bir tehdit olarak değerlendirilmektedir. Ruff'a göre, "kısa vadede terörist grupların nükleer silah edinmeleri pek mümkün gözükmemekle birlikte, radyoaktif malzeme içeren bir kirli bombanın kullanımı kaçınılmaz olarak öngörülmektedir" (Ruff, 2006). Kirli bomba tehdidinin yüksek görülmesinin sebepleri arasında, gelişmiş ülkelerde sanayi ve medikal sektörlerde yaygın olarak kullanılan radyasyon kaynakları, artan radyasyon atıkları ve kirli bombaların yapımı ile taşınmasının nispeten daha kolay olması yer almaktadır (Mazzone, 2013:27).

Radyolojik ya da nükleer terör saldırılarında, terör örgütünün hedefe ulaşması için saldırıyı fiilen gerçekleştirmesi gerekmez. Özellikle nükleer olaylarla ilgili ortaya çıkacak spekülasyonlar, başlı başına bir saldırı aracı olarak kullanılabilir. Bu tür saldırılarda, toplum için büyük bir tehdit oluşturan unsur radyasyondur. Görünmeyen, kokusuz ve renksiz olan radyasyon, canlılar üzerinde oldukça yıkıcı etkilere sahiptir. Şimdiye kadar yaşanan tecrübeler, radyasyon içeren olaylarda, saldırılar başarısız olsa dahi halk arasında büyük bir korku ve kaygı yarattığını göstermiştir. Bunun nedeni, büyük nükleer kazaların gizlenmeye çalışılması, şeffaflık ilkelerinin ihlali ve nükleer olaylar sonrası yayılan bilgi kirliliğidir. Örneğin, bir ülkenin turizm sektörüne yönelik bir terör saldırısı için, turizm bölgelerinde bulunan nükleer enerji tesisleriyle ilgili yayılan yanlış haberler, stratejik anlamda etkili olabilir. Ayrıca nükleer terörizm sonrası radyoaktif maddelerin yayılmasıyla ilgili yayılan abartılı ya da gerçek dışı bilgiler, toplumsal huzursuzluğu artırabilir (Ekşi, 2012:39).

KBRN terörizmi ile ilgili yapılan risk değerlendirmeleri oldukça tartışmalı bir konudur. Bu değerlendirmeler, iki farklı görüş doğrultusunda şekillenmektedir. İlk görüş, geçmişteki saldırıları da göz önünde bulundurarak, terör örgütlerinin uygun bir teknik altyapıya sahip olmaları halinde büyük çaplı saldırılar gerçekleştirebileceklerini savunmaktadır. Bu görüşü benimseyenler, bilim ve teknoloji-deki ilerlemelerin KBRN ajanlarının üretimini ve kullanımını kolaylaştıracağını, ancak güvenlik ve savunma tedbirlerinin bu hızla gelişemeyeceğini, dolayısıyla gelecekteki senaryolarda KBRN terörizminin çok daha büyük bir tehdit olarak

değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmektedir. İkinci görüş ise, geçmişteki saldırılara dayanarak, terör örgütlerinin saldırı sayısı ve kitlesel zarar yaratma konusunda başarılı olmadıklarını ileri sürmekte ve bu riskin abartıldığını düşünmektedir (MacDonald, 2005:36-38).

Risk değerlendirmelerinde, geçmişteki olayların analiz edilmesi ve çıkarılan derslerin gelecekteki stratejilere dönüştürülmesi son derece önemli bir adımdır. Günümüzde KBRN terörizmi riskinin arttığı gerçeği kaçınılmazdır. Bunun sebepleri şu şekilde sıralanabilir:

- Teknik bilgilere erişimin kolaylaşması,
- KBRN ajanlarının denetiminde karşılaşılan zorluklar,
- KBRN ajanlarına sahip ülkelerdeki siyasi istikrarsızlıkların, bu ajanların terörist grupların eline geçmesini kolaylaştırması,
- Günümüzde bazı KBRN ajanlarının üretiminin ve taşınmasının kolaylaşması,
- Bazı terör gruplarının finansal olarak KBRN ajanlarını satın alabilecek durumda olmaları,
- Bazı terör örgütlerinin kitle imha silahları edinme isteğindeki artış,
- KBRN ajanları ve bu alandaki uzmanların dünya genelindeki hareketliliklerinin artması şeklinde sıralanabilir (Hooker, 2011).

KBRN terörizmi riskinin aşırı abartıldığını savunanların temel tartışma alanı, bu tür saldırıların kitlesel zarar hedeflerine yeterince ulaşamamış olmasıdır. Risk analizlerinde, KBRN terörizminin başlıca amacının büyük ölçekli ölümler yaratmak olduğu öne sürülmektedir. Ancak bugüne kadar gerçekleşen saldırılarda bu hedef tam anlamıyla elde edilememiştir, bu da terör grupları için bir başarısızlık olarak yorumlanabilir. Başarısızlıkların sebeplerinden biri, KBRN ajanlarının temin edilmesi, saklanması ve yayılması konusunda yaşanan teknolojik ve lojistik zorluklardır. Bununla birlikte, terör örgütlerinin KBRN saldırılarındaki esas stratejisi her zaman kitlesel kayıp yaratmak mıdır? Bazen bu saldırıların amacı, kitlesel kayıplardan çok, kamu otoritesine olan güveni zayıflatmak, hükümetlerin savunma bütçelerini artırmak ve toplumda korku ile anksiyete oluşturmaktır. Terör örgütlerinin bu tür bir stratejiyi izlemeleri için KBRN saldırılarında tam anlamıyla başarılı olmaları gerekmebilir (Thornton, 2012:8).

KBRN saldırılarıyla ilgili yapılan akademik incelemeler, bu tür tehdit ve saldırıların toplum sağlığı üzerindeki psikososyal etkilerinin, fiziksel etkilerden

daha yaygın ve uzun süreli olduğunu ortaya koymuştur. 1995'teki Japonya sarin gazı saldırısı ve 2001'deki ABD şarbon saldırıları sonrası yapılan araştırmalar, etkilenen topluluklarda davranışsal bozukluklar, sosyal çöküş ve kamu otoritesine olan güvensizlikte belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Bu durumu tetikleyen unsurlar arasında, ölüm korkusunun yanı sıra, insanların yaşam alanlarını kaybetme kaygısı, kullanılan ajanın tespitindeki zorluklar ve ajanın etkilerinin ne kadar geniş bir alanda ve ne kadar şiddetli hissedileceği konusundaki belirsizlikler yer almaktadır. KBRN riskinin abartılması ve sürekli gündemde tutulması, toplumda psikososyal etkilerin daha da derinleşmesine yol açabilir (Lemyre vd., 2005:317).

2.2. Risk Yönetimi

KBRN terörizmi, saldırı sayısı ve kitlesel ölümler açısından sınırlı bir düzeyde kalsa da güvenlik politikaları bakımından oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu tür saldırılara yönelik stratejiler geliştirilirken, risk yönetimi, hazırlık, müdahale ve iyileştirme süreçlerinin bir bütünlük içinde ele alınması gerekmektedir. Risk yönetimi sürecinde, önleme, tarama ve tespit çalışmalarının taşıdığı önem büyüktür. Bu önem, KBRN saldırılarında kullanılan ajanın ilk anda tespit edilmesinin zorlukları, acil müdahale ve korunma için sınırlı zaman, birden fazla ajanın aynı anda kullanılabilme ihtimali, etkilerin uzun vadeli olma riski ve özel ekipman gereksinimleri gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır (Hooker, 2011). Teröristlerin saldırılarını beklenmedik zaman, hedef ve yerlerde gerçekleştirmesi, KBRN saldırılarında korunmasız ve eğitimsiz halk üzerinde daha büyük bir etki yaratabilir. Ayrıca, konvansiyonel silahların aksine, bazı KBRN ajanlarının etki süreleri ve mekanizmaları konusunda hâlâ belirsizlikler bulunmaktadır. Bu ajanların insan vücudu üzerindeki etkileri ile gözlemlenen zarar arasında ciddi farklılıklar görülebilir. Bu sebeplerle, KBRN terörizmi ile mücadelede risk yönetimi süreçlerinin sıfır tolerans anlayışıyla yürütülmesi gerekmektedir (Vicar ve Vicar, 2011:21).

KBRN ajanlarının denetimi ve tespiti, sürekli gelişen bir alan olması ve potansiyel hedeflerin giderek genişlemesi nedeniyle risk yönetimini karmaşık hale getirmektedir. Ancak, doğru bir risk yönetim mekanizması oluşturulduğunda, bu riskler etkili bir şekilde yönetilebilir. Risk değerlendirmelerinde temel yaklaşım, sürekli bir iyileştirme sürecinin yönetilmesi olmalıdır. Başarılı bir strateji için güçlü bir altyapı oluşturulmalı ve bu altyapı, bilimsel ve teknolojik gelişmelerle uyumlu şekilde sürekli güncellenmelidir (UNESCO, 2010: 54; Mazzone, 2013: 27). Riskler, güvenlik açıkları da dikkate alınarak tüm yönleriyle tanımlanmalı, etki büyüklüğü ve olasılıklarına göre sınıflandırılmalı, uygun yönetim araçları belirlenerek zamanında hayata geçirilmelidir. Bununla birlikte, riskler düzenli

olarak gözden geçirilmeli, yeni ortaya çıkabilecek riskler hızlı bir şekilde tanımlanmalı ve mevcut risklerin olasılık ve etkilerindeki değişimler anında değerlendirilmelidir (Beren, 2013:93; Treasury Board of Canada, 2010; EPM, 2011).

Şimdiye kadar gerçekleştirilmiş KBRN saldırıları güvenlik uzmanları tarafından incelendiğinde, birçoğunun aslında engellenebilir olaylar olduğu söylenebilir. Çünkü saldırıyı düzenleyecek örgütün, ilk olarak eğitim alması, gerekli belgeleri temin etmesi, hammadde ve teknik altyapıyı sağlaması, ardından da ajanı bir yerden başka bir yere taşıması gerekmektedir. Bu süreçlerde, örgütler güvenlik güçlerine çeşitli zafiyetler oluşturur. Saldırının engellenebilmesi, bu zafiyetlerin ne ölçüde doğru ve etkili şekilde değerlendirildiğiyle bağlantılıdır. Terör örgütlerinin değerlendirilmesi sırasında, saldırı stratejilerinde kitlesel zararın hedeflenmesi, kamu kurumlarının ve hizmetlerinin potansiyel hedefler arasında yer alması, KBRN ajanlarının üretimi veya temini için fırsatlar, diğer terör örgütlerinden veya devletlerden alınan lojistik destek, üyelerin ve sempatizanların KBRN konusunda sahip olduğu eğitim ve deneyimler gibi faktörler, riski artıran unsurlar olarak göz önünde bulundurulmalıdır (Vicar ve Vicar, 2011:24; MacDonald, 2005:40-44).

Terörizmin tehdit alanı, sivilleri de kapsayan oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. KBRN ajanlarının kullanıldığı durumlarda, bu tehdidi klasik güvenlik yaklaşımlarıyla yönetmek oldukça zordur. Bu nedenle, güvenlik çalışmalarının mutlaka sivil savunma yöntemleriyle entegre edilmesi gerekmektedir. Ayrıca, risk iletişimi uygulamaları, kamuoyunun endişelerini ve beklentilerini önceden tahmin edebilmek ve bunlara etkin bir şekilde yanıt verebilmek açısından önemlidir. Risk iletişimi, saldırı sonrasında toplumda ortaya çıkabilecek panik ve spekülasyonların yönetilmesine de yardımcı olacaktır (Kadioğlu, 2011: 127; Canada Foundation for Innovation, 2008: 24).

KBRN risk yönetimi, uluslararası bir tehdit olarak ele alınmalı ve küresel kamuoyunun koordinasyonu ile iletişimi sağlanmalıdır. Özellikle, küresel terör örgütlerinin oluşturduğu tehditlerin büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda, uluslararası toplumun bu konuda daha fazla çaba sarf etmesi önemlidir. Küresel terörizmle mücadelede ulusal veya bölgesel çabalar genellikle yetersiz kalmaktadır, bu yüzden küresel iş birliği büyük bir öneme sahiptir. İstihbarat ve KBRN ajanlarının hareketliliğiyle ilgili bilgilerin anlık paylaşımı, birçok saldırının engellenmesine katkı sağlayabilir. Son dönemde artan risklerle birlikte, uluslararası düzeyde bu alanda önemli adımlar atılmaktadır (U.S. Mission to the European Union, 2013; Mukhopadhyay, 2009).

Risk yönetimi ne kadar mükemmel bir şekilde yapılsa da KBRN alanındaki birçok bilinmeyen nedeniyle terör saldırılarının tamamen engellenmesi mümkün değildir. Bu nedenle, kamu ve tüm kurumlar, bu tür saldırılara karşı hazırlıklı olmalıdır. KBRN saldırılarında ilk müdahale ekiplerinin önemi büyüktür. İş birliğini sağlamanın en etkili yolu, müdahaleye katılacak tüm kurumların, zaman zaman halkın da yer alacağı eğitim ve tatbikatların düzenli olarak yapılmasıdır. Eğitimlerin bir diğer önemli yönü, müdahale personeline kendilerini nasıl koruyacaklarının öğretilmesidir. Terör saldırılarında, doğru koruma önlemleri almayan müdahale personeli de zarar görebilir (Stone, 2007:18-19; Pellerdi ve Tamas, 2009:163-167).

Bir devlete başka bir devletin kitle imha silahları ile tehditte bulunması durumunda, diplomaside kullanılan yöntemlerden biri de caydırıcılıktır. Caydırıcılığın temelinde, sadece saldırı kapasitesini artırmak değil, aynı zamanda savunma gücünü de güçlendirmek yatar. Bu yaklaşımla bakıldığında, KBRN terörizmine karşı yapılan hazırlıklar, risk yönetiminde caydırıcılık aracı olarak kullanılabilir. Tehdit altındaki bir devletin, saldırılara karşı aldığı önlemleri, tespit ve engelleme yöntemlerini, geliştirdiği teknolojileri ve yürüttüğü eğitim ile tatbikatları halkla paylaşması, yani gücünü sergilemesi, terörist gruplar için caydırıcı bir etki yaratabilir. Bu durum ayrıca, KBRN saldırılarının toplumsal psikolojik etkilerini hafifletebilir, kamu ile toplum arasındaki güveni pekiştirebilir ve kriz sonrası yönetimi destekleyebilir (Vicar ve Vicar, 2011:26; Sönmezoğlu, 2005:438).

SONUÇ

Tarihsel olarak, bazı KBRN ajanları terörist saldırıların aracı olarak kullanılmıştır. Ancak, teknolojinin ilerlemesi ve bilgilere erişimin kolaylaşmasıyla, gelecekte daha fazla ajanın daha büyük tehditler oluşturabileceği öngörülmektedir. KBRN terörizmi riski, bu ajanların kontrol ve denetimindeki zorluklar, KBRN ajanlarını elinde bulunduran bazı ülkelerdeki siyasi istikrarsızlıklar, terör örgütlerinin KBRN konusunda eğitilmiş militan ve sempatisan bulmalarının kolaylaşması, ayrıca ajanların küresel hareketliliğinin artması gibi etkenlerle yükselmektedir.

KBRN terörizmi bağlamında, hedefler genellikle sıradan alanlar değildir. Eğer amaç kitlesel zarar vermekse, en kritik hedefler halkın yoğun olarak bulunduğu kapalı ve açık mekanlardır. Günümüzde kitlesel zarar verme potansiyeline sahip olan ajanlar genellikle kimyasal maddeler olarak değerlendirilmektedir. Kısa vadede, kitlesel zarar amacıyla nükleer terörizmin gerçekleşmesi beklenmemekle birlikte, terör örgütlerinin kirli bomba kullanma olasılığı daha yüksek gö-

rülmektedir. Biyolojik ajanlar ise kitlesel zarar vermektense, daha çok kamu kurumları veya kamu hizmetlerine yönelik doğrudan saldırılar için kullanılmaktadır.

Bugüne kadar büyük çaplı KBRN saldırılarının ger ekle memi  olması, risk değerlendirmelerinin abartıldığına dair bir argüman olarak görülebilir. Ancak, KBRN ter rizminde hedeflerin, kamu güvenini sarsmak ve toplumsal endişe yaratmak olduğu bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, KBRN riskinin aşırı vurgulanması ve sürekli gündemde tutulması, toplum üzerindeki psikososyal etkilerin daha da güçlenmesine yol açabilir. Yine de riskin abartılması, risk yönetiminde gerekli temkinli yaklaşımın göz ardı edilmesi anlamına gelmemelidir. KBRN terörizmine yönelik risk yönetimi, geleneksel güvenlik yaklaşımlarıyla yapılması mümkün olmayan bir süreçtir. Makine  ğrenmesi gibi yaklaşımların risk değerlendirmesidne kullanılması güncel bir çalışma alanıdır. Araştırmalar, yerel, ulusal ve uluslararası paydaşlarla i  birliğini ve toplumla etkin iletişimi son derece önemli kılmaktadır. Bu şekilde proaktif bir risk yönetimi stratejisi geliştirilebilir ve güvenlik açıkları giderilebilir. Hazırlık sürecinde, müdahale ekiplerinin eğitiminin yanı sıra halkın bilinçlendirilmesi de göz ardı edilmemelidir. Kamuoyuna yönelik hazırlık çalışmalarının duyurulması, bu çalışmaların bir caydırıcı etki yaratmasının yanı sıra, olası saldırıların toplumsal psikososyal etkilerini de azaltabilir.

KAYNAKÇA

- ARNON, Stephen S., SCHECHTER, Robert, INGLESBY, Thomas V., HENDERSON, Donald A., BARTLETT, John G., ASCHER, Michael S., EITZEN, Edward, FINE, Anne D. (2001). Botulinum Toxin as a Biological Weapon, JAMA, C.285, S.8, ss.1059-1071
- ASHCROFT, John, DANİELS, Deborah J. and HART, Sarah V. (2002). Guide for the Selection of Personal Protective Equipment for Emergency First Responders, National Institute of Justice, Washington, USA.
- AYVAZOĞLU, G. (2015). KBRN için hazırlılık ve gönüllülük düzeyi belirleme çalışması: Gümüşhane ili örneği. Yüksek Lisans Tezi, Gümüşhane Üniversitesi, Gümüşhane.
- BEREN, Fatih (2013). Terörle Mücadelede Risk Yönetimi: 15 Şubat Eylemleri Örnek Olayı, Polis Bilimleri Dergisi, C.15, S.1, ss.89-107. BLAIR, Bruce G. (2001). What If The Terrorists Go Nuclear? The Center for Defense Information, <http://www.cdi.org/terrorism/nuclear.cfm>
- BORA, Hüseyin (2001). Radyasyon Güvenliği, Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Yıllığı, C.2, S.1, ss.91-98. Canada Foundation for Innovation. (2008). Performance, Evaluation, Risk, and Audit Framework. Glossary of Key Terms, http://www.innovation.ca/docs/accountability/peraf/2008_peraf_e.pdf
- CARUS, Seth W. (2001). Bioterrorism and Biocrimes, Center for Counterproliferation Research, National Defense University, Washington, D.C. USA. CIA (Central Intelligence Agency) (2003). Terrorist CBRN: Materials and Effects, https://www.cia.gov/library/reports/general-reports-1/CBRN_threat.pdf
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2013). Bioterrorism, <http://www.cdc.gov anthrax/bioterrorism/threat.html>
- CRONIN, Audrey K. (2003). Terrorist Motivations for Chemical and Biological Weapons Use: Placing the Threat in Context, Congressional Research Service, The Library of Congress. USA.
- Daily Telegraf (2011). Dünyayı Bekleyen Yeni Tehlike: Nükleer Terör, <http://www.amerikaliturk.com/manset/7546-duenyay-bekleyen-yeni-tehlike-nuekleerteroer.html>
- DEMİRCİ, Saadat R. (2009). Nükleer Terörizm Tehdidi, Türk Asya Stratejik Araştırmalar Merkezi, http://www.tasam.org/trTR/Icerik/1014/nukleer_terorizm_tehdidi
- DENOON, Daniel J. (2005). Biological and Chemical Terror History, Medicine, <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=52011>
- DİLBİLMEZ, S. G. (2019). KBRN (Kimyasal, Biyolojik, Radyasyon, Nükleer) Tehditlerine Karşı Koruyucu Malzemelerin Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fizik Anabilim Dalı, Muğla. DÖKMECİ, A. H.

- (2018). Toksikolojik Çevresel ve Endüstriyel Afetler. Tekirdağ: Nobep Tıp Kitabevleri. EKŞİ, Ali (2012). Türkiye’de Nükleer Terörizm Riski, Acil ve Afet Dergisi, C.1, S.2, ss.33-45.
- EKİCİ, M. (2021). KBRN Tehditlerinin Bilinç ve Korunma Tedbirleri Üzerine 9-12 Yaş Grubu Çocuklara Yönelik Örnek Animasyon Senaryolarının Hazırlanması. Yüksek Lisans Tezi, İskenderun Teknik Üniversitesi, KBRN Tehditler Anabilim Dalı. EPM (Expert Program Management) (2011). Risk Management, <http://www.expertprogrammanagement.com/2009/06/risk-management>
- ERGİL, Doğu (1992). Uluslararası Terörizm. Ankara Üniversitesi Siyasal Bilgiler Fakültesi Dergisi, C.47, S.3, ss.139-143.
- FERGUSON, Charles D. and POTTER William C. (2004). The Four Face of Nuclear Terrorism, California, USA.
- GANESAN, K., RAZA, S., VİJAYARAGHAVAN, R. (2010). Chemical warfare agents. J Pharm Bioall Sci, 23, 166-178. [https://www.jpbonline.org/text.asp?2010/2/3/166/68498] adresinden alındı
- GENÇTÜRK, Tuğçe (2012). Terör Kavramı ve Uluslararası Terörizme Farklı Yaklaşımlar, Başkent Üniversitesi Stratejik Araştırmalar Merkezi, Ankara.
- HOOKE, Edmond (2011). Bioterrorism, Medicine, http://www.medicinenet.com/bioterrorism/article.htm#what_are_the_biological_agents_that_can_be_utilized_for_bioterrorism
- IVANOVA, Kate and SANDLER, Todd (2006). CBRN Incidents: Political Regimes, Perpetrators, and Targets, Terrorism and Political Violence, C.18, S.3, ss.423-448.
- KADIOĞLU, Miktat (2008). Modern, Bütünleşik Afet Yönetimin Temel İlkeleri; Afet Zararlarını Azaltmanın Temel İlkeleri (ss. 1-34), JICA Türkiye Ofisi Yayınları No: 2, Ankara.
- KADIOĞLU, Miktat (2011). Afet Yönetimi Beklenilmeyeni Beklemek, En Kötüsünü Yönetmek, T.C. Marmara Belediyeler Birliği Yayını, İstanbul.
- KENAR, Levent ve KARAYILANOĞLU, Turan (2007). Kimyasal Silahlar, Afet Tıbbı C.II. (Ed; Eryılmaz M ve Dizdar U), Ünsal Yayınları. Ankara.
- LOUISE, Louise, MÉLANIE, Clément, WAYNE, Corneil, LORRAINE, Craig et al (2005). A Psychosocial Risk Assessment and Management Framework to Enhance Response to CBRN Terrorism Threats and Attacks, Biosecurity And Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice and Science, C.3, S.4, ss.316-330.
- MACDONALD, Michael (2005). Mitigation of CBRN Incidents for HVAC Systems in Federal Facilities, U.S. Department of Energy, Oak Ridge, USA.
- MAZZONE, Andrea (2013). The Use of CBRN Weapons by Non-State Terrorists, Global Security Studies, C.4, S.4, ss.23-30.

- MONTGOMERY, Braden (2010). Understanding the threat of Nuclear terrorism, Center for Strategic and Budgetary Assessments, Washington DC, USA, MUKHOPADHYAY, Alok R. (2009). European Union Policy on CBRN security: A Primer. Journal on Chemical and Biological Weapons, 2(4). http://www.idsa.in/cbwmagazine/EuropeanUnionPolicyonCBRNsecurity_armukhopadhyay_0909#.Uotgl2Iepc1
- ÖZCAN, Muhit ve TOPÇUOĞLU, Pervin (2008). Akut Radyasyon Sendromu, Nükleer Kaza veya Terörist Atakta Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyon Stratejisi (ss.31-67), Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi.
- ÖZTÜRK, İlhan (2012). KBRN Riski, Ulusal Yapılanma ve Genel Durum Değerlendirmesi, <http://www.acilafet.org/yazar.asp?yaziID=1725>
- PELLERDI, Rezs and BEREK, Tamas (2009). Redefining the CBRN risk assessment, AARMS, C.8, S.1, ss.159–172.
- ROSOFF, H. and WINTERFELDT, Van D. (2007). A Risk and Economic Analysis of Dirty Bomb Attacks on the Ports of Los Angeles and Long Beach, Risk Analysis, C.27, S.3, ss.533-545.
- RUFF, Tilman (2006). Nuclear Terrorism, Energy Science, November 2006. <http://www.energyscience.org.au/FS10%20Nuclear%20Terrorism.pdf>
- SEZİGEN, S. (2009). Sağlık Kurumlarında Kitleli NBC (KBRN) Yaralanmalarına Yönelik Davranış Modelinin Oluşturulması. Doktora Tezi, Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı, Ankara.
- SHEA, Dana A. and GOTTRON, Frank (2004). Small-scale Terrorist Attacks Using Chemical and Biological Agents: An Assessment Framework and Preliminary Comparisons, Congressional Research Service, The Library of Congress, USA.
- SIDELL, Frederick R, TAKAFUJI, Ernest T. and FRANZ, David R. (1997). Field Management of Chemical Casualties, Medical Aspects of Chemical And Biological Warfare (Ed. Russ Zajtchuk), Walter Reed Army Medical Center, Washington, USA.
- STONE, Fred P. (2007). The “Worried Well” Response to CBRN Events: Analysis and Solutions, Air University, Alabama.
- SWEIJS, Tim and KOOROSHY, Jaakko (2010). The Future of CBRN, The Hague Centre for Strategic Studies, The Netherlands.
- TAKAFUJI, Ernest T. and KOK Allart B. (1997). The Chemical Warfare Threat and The Military Healthcare Provider, Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Walter Reed Army Medical Center, Washington, USA.
- THORNTON, Mike (2012). The CBRN Centers of Excellence A comprehensive approach towards CBRN risk mitigation, International Meeting on Chemical Safety and Security, Tarnow, Poland, 8-9 November 2012.

- TMIA (Three Mile Island Alert) (2011). Nuclear Terrorism, <http://www.tmia.com/old-website/sabter.html>, (erişim tarihi: 28.11.2013). Treasury Board of Canada (2010). Integrated Risk Management Framework, <http://www.tbs-sct.gc.ca/pol/doc-eng.aspx?section=text&id=12254>
- TÜRKERİ, B. N. (2022). Dünya’da ve Türkiye’de Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer (KBRN)-Toksikolojik Afetlere Karşı Oluşturulmuş Kurumsal Yapılanmaların Mevzuat ve Uygulamalar Bağlamında Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Acil Yardım ve Afet Yönetimi Anabilim Dalı Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer (KBRN) ve Toksikolojik Afetler Programı, Tekirdağ.
- UNESCO (2010). Risk Management Training, Scientifi and Cultural Organization, Paris, France.
- U.S. Mission to the European Union, (2013), United States and European Union Convene CBRN Risk Mitigation Dialogue, http://useu.usmission.gov/cbrn_061214.html
- VIČAR, Duřan and VIČAR, Radim (2011). CBRN Terrorism: A Contribution to The Analysis of Risks, Journal of Defense Resources Management, C.2, S.2, ss.21-28.



BÖLÜM 44

Arseniğin Epigenetik Üzerine Etkileri

Emrah Tümer¹

1. Giriş

Arsenik, dünyamızda doğal olarak bulunan bir element olmasına rağmen, insan aktiviteleri sonucu çevreye aşırı miktarda salınarak ciddi bir kirlilik tehdidi oluşturmaktadır. Bu yarı metalik element, toprakta, suda ve havada kolayca birikme özelliğine sahiptir. Normalde yer kabuğunda sülfür ve demir mineralleri ile bulunur ve bu minerallerin ayrışmasıyla yeraltı sularına karışır. Ancak insan kaynaklı faaliyetler, arsenik kirliliğinin tehlikeli boyutlara ulaşmasına neden olmaktadır. Madencilik, kömür ve fosil yakıtların yakılması, tarımda kullanılan pestisitler ve gübreler gibi etkenler, arseniğin çevreye yayılmasında başlıca rol oynamaktadır. Bu durum, insan sağlığı ve ekosistemler üzerinde ciddi riskler oluşturmaktadır (Smedley & Kinniburgh, 2002).

2. İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Arsenik, insanlar üzerinde hem akut hem de kronik toksisiteye neden olabilir. Akut maruziyet, mide-bağırsak sistemi ve sinir sistemi üzerinde ciddi hasarlara yol açarken; kronik maruziyet, deri lezyonları, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve akciğer, cilt, mesane gibi kanser türlerinin gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (Abdul, Jayasinghe, Chandana, Jayasumana, & De Silva, 2015). Geleneksel olarak genetik mutasyonların kanser oluşumundaki temel etmen olduğu düşünülse bile, son yıllarda epigenetik değişikliklerin bu süreçte kritik bir rol oynayabileceği keşfedilmiştir.

3. Arseniğin Epigenetik Üzerine Etkileri

Epigenetik mekanizmalar, genetik materyalin dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu düzenleyen değişiklikleri içerir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve RNA tabanlı düzenlemeler, arsenik maruziyetine yanıt olarak gen ifadesinde değişikliklere yol açabilir.

3.1 Arsenik ve DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, epigenetik modifikasyonlar arasında en yaygın ve en iyi anlaşılanıdır. Bu doğal süreç, CpG dinükleotidleri bağlamında sitozin halkasının 5. pozisyonuna bir metil grubunun eklenmesiyle 5-metilsitozin (5-MeC) oluşumunu içerir. Genellikle, bir genin promotör bölgesindeki metilasyon, transkripsiyonunun baskılanmasına yol açar. DNA metilasyonunun temel rolü, gelişim süreçlerinde, dokuya özgü gen ekspresyonunda, baskılanmış genlerin ifadesinde ve hareketli genetik elementlerin susturulmasında kendini gösterir (Singal & Ginder, 1999).

Arsenik, DNA'mızın düzenlenmesinde önemli rol oynayan DNMT enzimlerini etkileyerek DNA hipometilasyonuna sebep olabilir. Bu durum, genlerin yanlış çalışmasına ve hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına yol açar. Zhao ve arkadaşlarının çalışması, düşük seviyede arsenik maruziyetinin bile bu etkiye neden olabileceğini göstermiştir. DNA hipometilasyonu özellikle kanser oluşumunun erken evrelerinde etkilidir ve genomik kararsızlığı artırarak kanser riskini yükseltir (Zhao, Young, Diwan, Coogan, & Waalkes, 1997). Arsenik maruziyeti aynı zamanda DNA hipermetilasyonuna da neden olabilir. Özellikle tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde görülen hipermetilasyon, bu genlerin susturulmasına ve kanser gelişimine yol açabilir. Örneğin, yapılan çalışmalar, arsenik maruziyeti sonrası bazı tümör baskılayıcı genlerin metilasyon düzeylerinin arttığını göstermiştir (Zhong & Mass, 2001).

Marsit ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada, arsenik maruziyetinin p16INK4A, RASSF1A ve PRSS3 gibi tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde hipermetilasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum, özellikle ileri evre tümörlerle ilişkilendirilmiş özellikle mesane kanseri riskini artırdığı bulunmuştur (Marsit et al., 2005). Cui ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında, arsenik maruziyetinin, p16INK4a ve RASSF1A gibi tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde hipermetilasyona yol açtığı tespit edilmiştir. Bu epigenetik değişiklikler, genlerin susturulmasıyla sonuçlanmış ve farelerde akciğer kanseri gelişimine neden olmuştur (Cui, Wakai, Shirai, Hatakeyama, & Hirano, 2006). Hipermetilasyon, DAPK gibi tümör baskılayıcı genlerin susturulmasıyla sonuçlanabilir. Arsenik maruziyeti, bu tür epigenetik değişikliklerle ürotelyal hücrelerde kanserojen süreçleri destekleyebilir (Chai, Huang, Hung, Kang, & Chen, 2007).

Sonuç olarak, arsenik maruziyeti, DNA metilasyonundaki dengesizliklere yol açarak gen ekspresyonunu ve genetik düzenlemeyi bozabilir. Bu epigenetik değişiklikler, kanser ve diğer kronik hastalıklarla ilişkili olabilir ve arsenik toksisitesinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik araştırmalar için kritik bir odak noktasıdır.

3.2 Arsenik ve Histon Modifikasyonu

Histonlar, DNA'ya yapısal destek sağlayarak nükleozom adı verilen birimlerde düzenlenmesine yardımcı olan proteinlerdir. Her bir nükleozom, dört histon proteininden (H2A, H2B, H3 ve H4) oluşan iki özdeş alt birim içerir. Ayrıca, doğrudan nükleozomun bir parçası olmayan ancak nükleozomlar arasındaki DNA'nın stabilizasyonunu sağlayan H1 adlı bir histon da bulunmaktadır (Okitsu & Hsieh, 2007).

Histonlar üzerinde meydana gelen post-translasyonel modifikasyonlar, DNA'nın diğer bileşenlerle olan etkileşimlerini belirler. Örneğin, histon ve DNA arasındaki etkileşimi zayıflatan modifikasyonlar, DNA'nın transkripsiyonel mekanizmalar için erişilebilir olduğu gevşek bir kromatin yapısı (ökromatin) oluşturur ve gen aktivasyonuna olanak tanır. Buna karşılık, histon ve DNA etkileşimini güçlendiren modifikasyonlar sıkı bir kromatin yapısı (heterokromatin) meydana getirir, bu da DNA'nın transkripsiyonel mekanizmalar tarafından erişilemez hale gelmesine ve gen susturulmasına yol açar (Berger, 2002; Rice & Allis, 2001).

Histonlar üzerinde genellikle bu proteinlerin kuyruk bölgelerinde gerçekleşen çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar bulunur. En bilinen histon modifikasyonları metilasyon, fosforilasyon, asetilasyon ve ubikitinasyon olarak sıralanabilir. Her bir modifikasyon, histon amino asit kalıntılarına özgü enzimler tarafından eklenir veya kaldırılır. Histon modifikasyon enzimlerindeki düzensizlikler, modifikasyon desenlerinin bozulmasına ve kanser gibi çeşitli hastalıkların gelişimine yol açabilir. Bu nedenle, histon modifikasyonlarını düzenleyen enzimler, hastalıkların teşhis ve prognozu için umut verici biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir (Geiman & Robertson, 2002).

İnsan mesane epitel hücreleri (UROtsa) üzerinde yapılan çalışma arseniğin, histon H4'ün lizin 16 (H4K16) pozisyonundaki asetilasyon seviyelerini azaltarak gen ekspresyonunu ve kromatin yapısını etkiler, bu da arsenik toksisitesine ve kanser gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Jo et al., 2009). Farelerde prenatal arsenik maruziyetinin, histon H3'ün lizin 9 (H3K9) pozisyonundaki global hipoasetilasyonu tetiklediği ve beyin bölgelerinde epigenetik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir; bu durumun, uzun vadeli bilişsel ve davranışsal bozukluklarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu epigenetik değişikliklerin, transkripsiyonel baskılanma ve heterokromatin oluşumunu destekleyen mekanizmalar üzerinden nörolojik gelişim süreçlerini olumsuz etkilediği belirlenmiştir (Cronican et al., 2013).

Arsenik maruziyetinin histon modifikasyonlarını, özellikle asetilasyon ve metilasyon süreçlerini değiştirerek gen ekspresyonunu etkilediği ve bu epigenetik mekanizmalar yoluyla kanser, nörolojik bozukluklar ve diğer kronik hastalıklara yol açabileceği gösterilmiştir.

3.3 Arsenik ve Kodlamayan RNA'lar

MikroRNA'lar (miRNA'lar), genellikle 18-25 nükleotid uzunluğunda, kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir ve çoğalma, farklılaşma ve bağışıklık tepkisi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde kritik roller üstlenirler. Fonksiyonlarını, gen ekspresyonunu genellikle post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyerek gerçekleştirirler (Fabbri & Calin, 2010) .

İnsan lenfoblastoid hücrelerinde yapılan çalışmalarda, arsenik maruziyetinin bazı miRNA'ların global seviyelerinde artışa yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu durum, hücresel strese verilen epigenetik yanıtların bir parçası olarak değerlendirilmiştir (Marsit, Eddy, & Kelsey, 2006)

Arsenik, oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırır. Bu süreç, epigenetik değişikliklerle birlikte gen ekspresyonunun kontrol edilmesini etkiler ve uzun vadeli toksik etkilerle ilişkilidir. Çalışmalarda, arsenik maruziyetinin H3K18ac ve H3K36me3 gibi histon modifikasyonlarını değiştirdiği, bunun oksidatif stresle ilişkili genlerin transkripsiyonel regülasyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu değişiklikler, özellikle arsenik maruziyetiyle ilişkili oksidatif hasarın etkilerini düzenlemektedir (Ma et al., 2016).

Kronik arsenik maruziyeti, miR-199a-5p'nin epigenetik olarak baskılanmasına yol açarak HIF-1 α ve COX-2'nin aşırı ekspresyonunu tetiklemiş ve anjiyogenez ile tümör büyümesini artırmıştır. Reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla miR-199a-5p'nin DNA metilasyonu yoluyla susturulması, arsenik kaynaklı kanserojen mekanizmaların önemli bir bileşeni olarak gösterilmiştir (He et al., 2014).

Arsenik maruziyeti, miRNA ekspresyon profillerinde değişikliklere neden olarak gen ekspresyonunu epigenetik düzeyde düzenler ve bu değişiklikler kanserojen süreçler ile kronik hastalıkların gelişiminde rol oynar. Özellikle, miR-21 gibi onkogenik miRNA'ların artışı ve tümör baskılayıcı miRNA'ların baskılanması, arsenik toksisitesinin kanserle ilişkilendirilmesinde önemli bir mekanizmadır (Aalami, Hoseinzadeh, Hosseini Manesh, Jiryai Sharahi, & Kargar Aliabadi, 2022).

Sonuç

Arseniğin epigenetik değişiklikler üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar, bu metalin DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'ların düzenlenmesi gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiştir. Örneğin, DNA metilasyonu düzenleyicilerini bozarak gen susturulmasına veya aktivasyonuna neden olabilir. Histon asetilasyonu ve metilasyonu üzerindeki etkileriyle de kromatin yapısını değiştiren bu metal, nörotoksisite ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

Arseniğin epigenetik değişiklikler üzerindeki etkilerini anlamak, çevresel maruziyetlerin kansere, nörolojik bozukluklara ve diğer hastalıklara nasıl katkıda bulunduğunu açıklayarak erken teşhis ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Ayrıca, bu etkiler biyobelirteç geliştirme, çevre sağlığı politikalarını iyileştirme ve epigenetik mekanizmalara yönelik tedavi yaklaşımları sunma açısından faydalıdır.

Kaynaklar

- Aalami, A. H., Hoseinzadeh, M., Hosseini Manesh, P., Jiryai Sharahi, A., & Kargar Aliabadi, E. (2022). Carcinogenic effects of heavy metals by inducing dysregulation of microRNAs: A review. *Molecular biology reports*, 49(12), 12227-12238.
- Abdul, K. S. M., Jayasinghe, S. S., Chandana, E. P., Jayasumana, C., & De Silva, P. M. C. (2015). Arsenic and human health effects: A review. *Environmental toxicology and pharmacology*, 40(3), 828-846.
- Berger, S. L. (2002). Histone modifications in transcriptional regulation. *Current opinion in genetics & development*, 12(2), 142-148. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893486>
- Chai, C.-Y., Huang, Y.-C., Hung, W.-C., Kang, W.-Y., & Chen, W.-T. (2007). Arsenic salts induced autophagic cell death and hypermethylation of DAPK promoter in SV-40 immortalized human uroepithelial cells. *Toxicology letters*, 173(1), 48-56.
- Cronican, A. A., Fitz, N. F., Carter, A., Saleem, M., Shiva, S., Barchowsky, A., . . . Lefterov, I. (2013). Genome-wide alteration of histone H3K9 acetylation pattern in mouse offspring prenatally exposed to arsenic. *PLoS One*, 8(2), e53478.
- Cui, X., Wakai, T., Shirai, Y., Hatakeyama, K., & Hirano, S. (2006). Chronic oral exposure to inorganic arsenate interferes with methylation status of p16INK4a and RASSF1A and induces lung cancer in A/J mice. *Toxicological Sciences*, 91(2), 372-381.
- Fabbri, M., & Calin, G. A. (2010). Epigenetics and miRNAs in human cancer. *Advances in genetics*, 70, 87-99.
- Geiman, T. M., & Robertson, K. D. (2002). Chromatin remodeling, histone modifications, and DNA methylation—how does it all fit together? *Journal of cellular biochemistry*, 87(2), 117-125.
- He, J., Wang, M., Jiang, Y., Chen, Q., Xu, S., Xu, Q., . . . Liu, L.-Z. (2014). Chronic arsenic exposure and angiogenesis in human bronchial epithelial cells via the ROS/miR-199a-5p/HIF-1 α /COX-2 pathway. *Environmental health perspectives*, 122(3), 255-261.
- Jo, W. J., Ren, X., Chu, F., Aleshin, M., Wintz, H., Burlingame, A., . . . Zhang, L. (2009). Acetylated H4K16 by MYST1 protects UROtsa cells from arsenic toxicity and is decreased following chronic arsenic exposure. *Toxicology and applied pharmacology*, 241(3), 294-302.
- Ma, L., Li, J., Zhan, Z., Chen, L., Li, D., Bai, Q., . . . He, Z. (2016). Specific histone modification responds to arsenic-induced oxidative stress. *Toxicology and applied pharmacology*, 302, 52-61.

- Marsit, C. J., Eddy, K., & Kelsey, K. T. (2006). MicroRNA responses to cellular stress. *Cancer research*, 66(22), 10843-10848.
- Marsit, C. J., Karagas, M. R., Danaee, H., Liu, M., Andrew, A., Schned, A., . . . Kelsey, K. T. (2005). Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis*, 27(1), 112-116.
- Okitsu, C. Y., & Hsieh, C.-L. (2007). DNA methylation dictates histone H3K4 methylation. *Molecular and cellular biology*, 27(7), 2746-2757.
- Rice, J. C., & Allis, C. D. (2001). Histone methylation versus histone acetylation: new insights into epigenetic regulation. *Current opinion in cell biology*, 13(3), 263-273.
- Singal, R., & Ginder, G. D. (1999). DNA methylation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 93(12), 4059-4070.
- Smedley, P. L., & Kinniburgh, D. G. (2002). A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Applied geochemistry*, 17(5), 517-568.
- Zhao, C. Q., Young, M. R., Diwan, B. A., Coogan, T. P., & Waalkes, M. P. (1997). Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(20), 10907-10912.
- Zhong, C. X., & Mass, M. J. (2001). Both hypomethylation and hypermethylation of DNA associated with arsenite exposure in cultures of human cells identified by methylation-sensitive arbitrarily-primed PCR. *Toxicology letters*, 122(3), 223-234.



BÖLÜM 45

Sürdürülebilir Beslenmede Alternatif Besin: Yenilebilir Böcekler

Serap İncedal Irgat¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karaman, Türkiye, ORCID: 0000-0002-6458-5568

GİRİŞ

Dünya, nüfusunun katlanarak büyümesi ve refahının artması nedeniyle et ve balık ürünlerinden elde edilen protein kaynaklarına olan artan talebi karşılama zorluğuyla karşı karşıyadır. Hayvancılık sektörü, tüm tarım arazilerinin %70'ini işgal etmesi ve antropojenik kaynaklı iklim değişikliğinin önde gelen nedenlerinden biri olarak görülmesi nedeniyle bu talebi karşılaması neredeyse imkansızdır. Bu nedenle, dünya çapında alternatif protein kaynakları arayışı vardır. Araştırmacılar bu soruna çözüm olarak besin içeriği bakımından protein, yağ, mineral ve vitamin içeriği yüksek olan ve kolay çoğalabilen, sürdürülebilir ve yenilebilir gıda kaynağı olan böcekleri alternatif bir çözüm olarak önermişlerdir (İpçak ve ark., 2018; Pippinato ve ark., 2020). Geleneksel hayvancılıkla karşılaştırıldığında böcekler, daha az sera gazı ve amonyak yaydıkları, yüksek gıda ve yem dönüşüm verimliliğine sahip oldukları, daha az arazi ve suya ihtiyaç duydukları ve düşük değerli organik yan ürünleri yüksek kaliteli gıdaya veya yeme dönüştürebildikleri için en sürdürülebilir alternatiflerden biri olarak kabul edilmektedir.

Gıda güvenliği zorluklarıyla karşı karşıya kalındığında, maliyet etkinliği ve besinsel avantajları nedeniyle böcekleri yeni bir gıda kaynağı olarak keşfetmeye yönelik girişimlerde artış görülmektedir. FAO tarafından savunulan bu tür girişimler, insan karbon ayak izini en aza indirdiği ve kaynak kullanımını optimize ettiği, insanlığın protein kaynakları tedarikini yenilemek için umut verici bir seçeneği vurgulamaktadır (Meshulam-Pascoviche et al., 2022).

Böceklerin Besin Olarak Kullanımı

Tropikal ülkelerde bu yaygın bir uygulamadır ve yaklaşık 2000 böcek türü yenmektedir. Batı dünyasında böceklere insan gıdası olarak duyulan ilgi, giderek diğer protein kaynaklarına uygulanabilir bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Böcekler düşük seviyelerde sera gazı yaymaktadır. Sınırlı tarım arazisine ve az suya ihtiyaç duymaktadır. Protein içerikleri geleneksel ete benzer, doymamış yağ asitleri seviyesi yüksektir ve çinko ve demir gibi B vitamini ve minerallerin iyi bir kaynağıdır. Böcek tüketimini teşvik etmek, böceklerin çiftçiliğini gerektirir. Batı dünyasında, tüketici kabul edilebilirliği fiyatlandırma, algılanan çevresel faydalar ve kriket barları gibi lezzetli böcek kaynaklı protein ürünlerinin geliştirilmesiyle ilgili olacaktır. Deniz ürünleri gibi ana gıda güvenliği sorunu, etiketleme ile ele alınabilen alerjiler gibi görünüyor. Böcekler yakın zamana kadar gıda olarak kabul edilmediğinden, mevzuat geride kalıyor ve acil ilgi gerektiriyor. Yenilebilir böcekler, daha sürdürülebilir ve sosyal olarak daha adil bir küresel gıda güvenliğine katkıda bulunma konusunda yüksek potansiyele sahiptir (Dunkel & Van huis, 2024).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), sarı un kurdunun (*Tenebrio molitor* böceğinin larva formu) yeni besin olarak insanların tüketmesine izin vermiştir (Kaldırım& Keser,2023). Böcekler çok farklı şekillerde ihtiyaca ve isteğe göre hazırlanıp tüketilebilirler. Böcekler kurutulabilir, öğütülebilir, un haline getirilerek daha sonra ekmek, makarna ve sosis olarak tüketilebilmektedir (Elhassan ve ark., 2019).

Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından da savunulan bu tür girişimler, insan karbon ayak izini en aza indirirken ve kaynak kullanımını optimize ederken, insanlığın protein kaynakları tedarikini yenilemek için umut verici bir seçeneği vurgulamaktadır (Meshulam-Pascoviche et al., 2022). Böceklerin üreme bakımından hayvanlara göre daha hızlı çoğalması kısa zamanda daha fazla bireylerin protein ihtiyacını karşılamaktadır (Candoğan ve Özdemir, 2021). Böceklerin doğadan yüksek oranda toplanması ekolojik açıdan diğer hayvanlar arasında rekabete sebep olup ekolojik dengenin bozulmasına sebep olabilir bu yüzden yenilebilir böcek türleri için gıda fabrikaları önem arz etmektedir (Lange ve Nakamura, 2021).

Her ne kadar entomofaji birçok kültürde (çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde) yaygın olsa da bunların güvenliği, tekno-işlevselliği ve sindirilebilirliği konusunda kanıta dayalı bilgi hala azdır. Ayrıca böceklerin tüketici tarafından kabul edilebilirliği sosyal etkiler, tiksinti, kültürel tabular ve alışkanlıklar nedeniyle düştür (Sun-Waterhouse ve ark., 2016).

Tüketicilerin yenilebilir böceklere yönelik tutumlarını inceleyen çoğu çalışma böcekleri geniş bir kategori olarak ele aldı, örneğin genel olarak böcekleri tatma/yeme/satın alma isteği açısından. Ancak, her büyük gıda kategorisi içinde, duyuşal özellikler açısından ilgili farklılıklar farklı tüketim tepkilerinden sorumlu olabilir. Örneğin, kırmızı et kategorisi için lezzet, farklı etler arasında ayırım yapan ve kabulü yönlendiren önemli duyuşal özelliktir (Popoola ve ark., 2022). Tüketici tercihleri hayvan türlerine göre önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden, tek böcek türlerinin tüketicilerin kabul edilebilirliği üzerindeki etkisine ilişkin bilgiyi artırmak takdire şayan olacaktır. Gerçekten de, türlerin etkisi önceki çalışmalarda derinlemesine araştırılmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Chow ve ark., 2021), geleneksel bir Danimarka atıştırmalığına dahil edilen iki farklı böcek türünü (çekirgeler ve un kurtları) analiz ederek türlerin bir grup çocuk üzerindeki etkisi araştırıldı. Un kurtlarıyla yapılan yulaf ezmesi topları, çekirgelerle yapılanlardan daha yüksek hedonik derecelendirmeler aldı. Tuccillo, Marino ve Torri (2020) araştırmasında, böceklerin tür odaklı araştırılmasının gerekliliği de vurgulandı: Aslında, altı böcek türüne ve ilgili varsayımsal gastronomik ürünlere

yönelik tutum analiz edildi. Böcekleri ve böcek bazlı ürünleri ve yemekleri tatma isteği için türlerin önemli bir etkisi ortaya çıkmıştır.

2000'den fazla yenilebilir böcek türü bilinmesine rağmen, bunların yalnızca küçük bir kısmı gerçekten tüketilmektedir. Özellikle Avrupa Birliği'nde, şu anda yalnızca dört yenilebilir böcek türünün pazara sunulmasına izin verilmektedir: *Tenebrio molitor* larvası (sarı un kurdu), *Locusta migratoria* (göçmen çekirge), *Acheta domesticus* (ev cırcır böcekleri), *Alphitobius diaperinus* Larva (bizon kurdu). Çekirgeler, ağustos böcekleri ve cırcır böcekleri en çok tüketilen böcek türleri olmasına rağmen (Hobbi ve ark., 2022), dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde çok sayıda böcek türü yenir: örneğin, Kanada'nın kuzeybatısında ve Quebec'te geleneksel olarak sığır sineği larvaları, kara karıncalar ve marangoz karıncalar tüketilirken, Meksika mutfağında geleneksel olarak 500'den fazla yenilebilir böcek türü kullanılmaktadır (Halloran ve ark., 2018). Son yıllarda, özellikle kırsal kesimlerde, yemek pişirmede böceklerin kullanımı artmış ve çok çeşitli tarifler ortaya çıkmıştır (Halloran vd., 2018). Bunları gastronomide kullanmanın yolu: kızartılmış, haşlanmış, pişirilmiş, buharda pişirilmiş, kaynatılmış veya kavrulmuş, uygun şekilde ısıtılma tabi tutulmuş ve baharatlarla tatlandırılmış şekilde olabilmektedir.

Yenilebilir böcekler, küresel gıda güvenliği ve gıda sektörünün sürdürülebilirliği zorluklarına potansiyel bir çözüm olarak kabul edilmiştir (Van Huis ve diğerleri, 2013). Böcekler bazı kültürlerde yaygın bir gıda olmasına rağmen, bu makalede özetlendiği gibi, endüstriyel işleme, sindirilebilirlik ve güvenlikleri hakkında yetersiz veri bulunmaktadır. Dahası, böcekler, farklı ülkeler arasında değişen düzenleyici ve tüketici kabulü de dahil olmak üzere, modern tabağı etkilme yolunda çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır (Meshulam-Pascoviche et al., 2022).

Türkiye'de yenilebilir böcek tüketimine ilişkin çalışma sayısının az olmasına rağmen üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada, erkeklerin kadınlara kıyasla böcek tüketmeye daha olumlu baktıkları, genel olarak böcekleri besin olarak tüketme isteğinin %20 olduğu belirlenmiştir. Böcek tüketimine olumsuz bakan bireylerin, %47'si böcekleri "iğrenç" olduğu, %19'u "olumsuz tat beklentisi" ve %16'sı "dini nedenler" ile tüketmeyi reddettiğini belirtmiştir (Yüksel&Canhilal, 2018).

Genellikle her yıl yerel pazarlarda satılan taze ve dondurulmuş yenilebilir böceklerin temsili bir görüntüsü

(a) Afrika cırcır böceği yetişkinleri (*Gryllus bimaculatus*)

(b) Köstebek böceği yetişkinleri (*Gryllotalpa africana*)

(c) Dev su böceği yetişkinleri (*Lethocerus indicus*)

(d) Kısa kuyruklu cırcır böceği yetişkinleri (*Brachytrupes portentosus*)

(e) Kara cırcır böceği yetişkinleri (*Teleogryllus mitratus*)

(f) Böcek yetişkinleri (*Xylotrupes gideon*)

(g) Yer altı karınca yumurtaları (*Carebara castanea*)

(h) Kırmızı karınca/

dokumacı karınca larvaları ve pupaları (*Oecophylla smaragdina*)

(i) Bambu tırtıl larvaları (*Omphisa fuscidentalis*)

(j) Kağıt eşek arısı larvaları ve kovanları (*Vespa affinis*)

(k) İpek böceği pupaları (*Bombyx mori*)

(l) Bal arısı larvaları ve kovanları (*Apis dorsata*)

(m) Gübre böceği (*Paragymnopleurus aethiops*)

(n) Ağustosböceği (*Meimuna opalifera*)

(o) Yer altı karıncası (*Carbara castanea*).

(Krongdang S, Phokasem P, Venkatachalam K, Charoenphun N. 2023).



Yenilebilir Böceklerin Besin Değerleri

Yenilebilir böceklerin çoğu, insan diyetinde yeterli enerji ve protein alımını sağlamakta ve amino asit gereksinimlerini karşılamaktadır. Böcekler ayrıca yüksek miktarda tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerine sahiptir; bakır, demir, magnezyum, mangan, fosfor, selenyum ve çinko gibi eser elementler ve bazı durumlarda riboflavin, pantotenik asit, biotin ve folik asit gibi vitaminler açısından da zengin kaynaklardır (Aykut & Bayram, 2022).

Tablo 1. Diğer Yüksek Proteinli Gıdalarla Bazı Yenilebilir Böcek Türlerinin Besin Değerleri

Böcek veya gıda maddesi ortak adı	Bilimsel ad	Protein (g/kg)	Yağ (g/kg)	Kalori (kkal/kg)	Tiamin (mg/kg)	Riboflavin (mg/kg)
Siyah asker sineği (larva)	<i>Hermetia illucens</i>	175	140	1994	7.7	16.2
Ev sineği (yetişkin)	<i>Musca domestica</i>	197	19	918	11.3	77,2
Evcil kriket (yetişkin)	<i>Acheta domesticus</i>	205	68	1402	0,4	34.1
Morio kurdu (larva)	<i>Zophobas morio</i>	197	177	2423	0,6	7.5
Un kurdu (larva)	<i>Tenebrio molitor</i>	187	134	2056	2.4	8.1
Un kurdu (yetişkin)	<i>Tenebrio molitor</i>	237	54	1378	1	8.5
Dev un kurdu (larva)	<i>Tenebrio molitor</i>	184	168	2252	1.2	16.1
Balmumu güvesi (larva)	<i>Galleria mellonella</i>	141	249	2747	2.3	7.3
İpek böceği (larva)	<i>Bombyx mori</i>	93	144	674	3.3	9.4
Biftek	-	256	187	2776	0,5	1.8
Süt tozu	-	265	268	4982	2.6	14.8

(Kaynak:Aykut & Bayram, 2022).

GIDA GÜVENLİĞİ SORUNLARI

Yenilebilir böceklerin gıda kaynağı olarak kullanımı dünya çapında giderek artan bir ilgi görürken ve Batı ülkelerinde hafif bir artış görülürken, gıda güvenliği sorunları ve böcek tüketiminin potansiyel tehlikeleri endişe kaynağı haline gelmiştir. Böceklerin gıda üretiminde kullanımına ilişkin gıda güvenliği bilgisi sınırlıdır ve bunun Batı ülkelerinde insan diyetlerinde böcek kullanımının tanıtılması ve teşvik edilmesinin önünde bir engel olması muhtemeldir. Diğer hayvansal ve bitkisel gıdalarda olduğu gibi, yenilebilir böcekler de alerjenler ve kimyasal ve biyolojik tehlikeler de dahil olmak üzere insan sağlığı için çeşitli risk faktörleriyle ilişkilendirilebilir. Yenilebilir böceklerdeki kirleticilerin yaygınlığı ve konsantrasyonu böcek türlerinden, hasat aşamasından, kullanılan yem substratından ve üretim yöntemlerinden etkilenir. Özellikle, tehlikesiz yem substratının kullanımı yenilebilir böceklerin gıda güvenliğini iyileştirmede esastır (Lange ve Nakamura, 2021).

SONUÇ

Yenilebilir böceklerin insanlar için bir gıda kaynağı olarak kullanımı, küresel nüfus artışı, hayvansal proteine olan talebin artması ve maliyetinin yükselmesi, dünyanın bazı bölgelerindeki gıda güvensizliği ve artan çevresel baskılar nedeniyle dünya çapında ilgi gören bir konu haline gelmiştir. Çevresel olarak sürdürülebilir gıda güvenliğini sağlamak şu anda en büyük küresel zorluklardan biridir. Mevcut kanıtlar, gıda güvensizliğini gidermede entomofajinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yenilebilir böcekler, yüksek kaliteli protein, mikro besinler, biyoaktif maddeler ve lif içeren gıda sağlayabilir. Yenilebilir böceklerin besin kalitesi, kuşlara ve memelilere dayalı gıdalara eşdeğer ve bazen daha üstün görünmektedir. Domuzlar ve sığırlarla karşılaştırıldığında, yenilebilir böcekler daha hızlı bir büyüme oranına, daha yüksek bir yemden gıdaya dönüşüm verimliliğine, daha düşük arazi ve su gereksinimlerine ve daha düşük sera gazı ve amonyak emisyonlarına sahiptir. Bu nedenle, entomofaj tarımsal kaynakları koruyabilir ve hayvansal gıdanın ekolojik etkisini azaltabilir. Bu avantajlar, yenilebilir böceklerin yalnızca düşük gelirli ülkelerde değil, aynı zamanda yüksek kaynaklı ortamlarda da çekici bir gelecek gıda kaynağı olduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Ayktut, M. K., & Bayram, B. (2022). Sürdürülebilirlik Alanında Yeni Gıda Arayışları: Yenilebilir Böcekler. İçin Multidisipliner Çalışmalar-I, 63.
- Candoğan, K., & Özdemir, G. (2021). Sürdürülebilir Et Üretimi İçin Yenilikçi Yaklaşımlar. Gıda, 46(2), 408-427.
- Ceyhun Sezgin, A., Eroğlu, F. E., & Şanlıer, N. (2023). Evaluation of Sustainable Nutrition Models. Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology, 11(3), 603-616.
- Chow, C. Y., Riantiningtyas, R. R., Sørensen, H., & Frøst, M. B. (2021). School children cooking and eating insects as part of a teaching program—Effects of cooking, insect type, tasting order and food neophobia on hedonic response. Food Quality and Preference, 87, 104027.
- Dunkel, F. V., & Van Huis, A. (2024). Edible Insects: a Neglected and Promising Food Source. In Sustainable Protein Sources (pp. 515-537). Academic Press.
- Elhassan, M., Wendin, K., Olsson, V., & Langton, M. (2019). Quality Aspects of Insects as Food—Nutritional, Sensory, and Related Concepts. Foods, 8(3), 95
- Halloran, A., Flore, R., Vantomme, P., & Roos, N. (Eds.). (2018). Edible insects in sustainable food systems (Vol. 10, pp. 978-3). Cham: Springer.
- Hobbi, P., Bekhit, A. E. D. A., Debaste, F., Lei, N., & Shavandi, A. (2022). Insect-Derived Protein as Food and Feed. In Alternative Proteins (pp. 85-132). CRC Press.
- İpçak, H. H., Özüretmen, S., Alçiçek, A., & Özelçam, H. (2018). Alternatif protein kaynaklarının hayvan beslemede kullanım olanakları. Hayvansal Üretim, 59(1), 51-58.
- Kaldırım, Ş. N., & Keser, A. (2023). Besin Kaynağı Olarak Yenilebilir Böcekler. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 10(1), 54-59.
- Lange, K. W., & Nakamura, Y. (2021). Edible insects as future food: chances and challenges. Journal of future foods, 1(1), 38-46.
- Meshulam-Pascoviche, D., David-Birman, T., Refael, G., & Lesmes, U. (2022). Big opportunities for tiny bugs: Processing effects on the techno-functionality and digestibility of edible insects. Trends in Food Science & Technology, 122, 265-274.
- Pippinato, L., Gasco, L., Di Vita, G., & Mancuso, T. (2020). Current scenario in the European edible-insect industry: a preliminary study. Journal of Insects as Food and Feed, 6(4), 371-381.
- Popoola, I. O., Soladoye, P. O., Gaudette, N. J., & Wismer, W. V. (2022). A Review of sensory and consumer-related factors influencing the acceptance of red meats from alternative animal species. Food Reviews International, 38(sup1), 266-285.

- Sun-Waterhouse, D., Waterhouse, G. I., You, L., Zhang, J., Liu, Y., Ma, L., ... & Dong, Y. (2016). Transforming insect biomass into consumer wellness foods: A review. *Food Research International*, 89, 129-151.
- Tuccillo, F., Marino, M. G., & Torri, L. (2020). Italian consumers' attitudes towards entomophagy: Influence of human factors and properties of insects and insect-based food. *Food Research International*, 137, 109619.
- Yüksel, E., & Canhilal, R. (2018). A survey of public opinion about entomophagy in Erciyes University. *Uluslararası Tarım ve Yaban Hayatı Bilimleri Dergisi*, 4(2), 203-208.



BÖLÜM 46

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı İçin Oral Glukoz Tolerans Testinin Analiz Dışı Süreçlerinin Değerlendirilmesi

Müjgan Ercan Karadağ¹ & Esin Avcı²

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

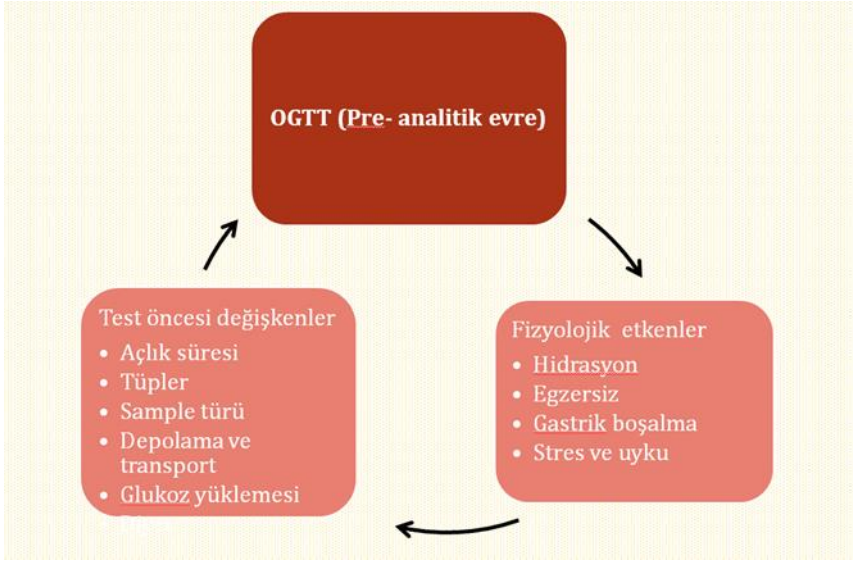
Giriş

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan, glukoz intoleransı olarak tanımlanır (1). Gestasyonel diyabetin (GDM) prevalansı, üreme çağındaki kadınlar arasında obezite oranlarının artışı, anne yaşının yükselmesi gibi epidemiyolojik faktörler ve GDM için revize edilen Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları'nın (IADPSG) kriterleri ile tanı prosedürlerinin uygulanması nedeniyle uluslararası düzeyde artmaya devam eden ve anne ve bebek sağlığını olumsuz etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1). GDM, gebeliğin en yaygın komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (1). GDM tanısının konulması sadece hamilelik ve doğumla ilgili kısa dönemde olumsuz sonuçları değil aynı zamanda, hayatın ilerleyen döneminde, tip 2 diyabet gelişimi, obezite, metabolik, kardiyovasküler, nörolojik ve psikiyatrik sorunlar gibi olumsuz sonuçlara da yol açabilmektedir (2-3). GDM taramasının temel amacı GDM vakalarının tespit edilmesi ve böylece yaşam tarzına erken müdahale ve tedavinin kolaylaştırılmasıdır (2). Randomize klinik çalışmalar, GDM'nin yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik müdahaleler yoluyla tedavisinin, olumsuz perinatal sonuçlarda bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (2). Bu nedenle gebeliğin 24-28. haftaları arasında tarama ve tanı testleri yapılmaktadır. Tanı ve tarama için oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmaktadır. OGTT, gebede oluşan hiperglisemiye erken dönemde tespit etmek ve fetüs üzerindeki zararlı etkileri engellemek için iyi bir adımdır (4).

4A. OGTT'de pre-analitik süreçte bakış

Toplam test sürecinde analiz öncesi aşamanın önemi genellikle göz ardı edilmekte olup, laboratuvar hatalarının %46-68'ini oluşturmaktadır (5). Standart zaman noktalarına uyulmadan yapılan numune alma sonucu yanlış glukoz ölçümü, GDM tanısının atlanmasına veya GDM'li bir hastanın yanlış yönetilmesine yol açabilir, bu da olumsuz sonuçların ve sağlık bakım maliyetlerinin artmasına neden olabilir.

OGTT'de glukoz sonuçlarını etkileyen pre-analitik değişkenler Şekil 1'de gösterilmiştir (4).



Şekil 1. Oral glukoz tolerans testini (OGTT) etkileyen analiz öncesi değişkenler.

1. Fizyolojik Faktörler

1.1. Hidrasyon;

Hidrasyon durumunun glisemik düzeyler üzerindeki etkisine ilişkin araştırmalarda, su alımının azalması (hipohidrasyon) nedeniyle OGTT’de glukoz düzeylerinin artmasına neden olduğu belirtilen kısıtlı çalışmalar mevcuttur (4,6-7)

Mevsimsel hidrasyon değişiminin OGTT ve GDM prevalansı üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda, özellikle yaz mevsiminde GDM prevalansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Artan sıcaklıkta yeterli sıvı alımının gerçekleşmediği durumlarda, hipohidrasyona, hipovolemiye ve artan glikoz düzeylerine yol açabileceği yönünde açıklanmalar bulunmaktadır (4,8-9).

1.2. Egzersiz;

Yapılan araştırmalarda, egzersizin glikoz intoleransı ve diyabetin yönetimi ve önlenmesine yönelik kan glukoz düzeyleri, düşük, orta ve yüksek yoğunluktaki antrenman yoğunluğuna göre değişen derecelerde azaldığı gösteren çalışmalar mevcuttur (4).

1.3. Gastrik boşalma ;

Çalışmalar, glukoz yüklemesinden sonra gastrik boşalma ne kadar hızlı olursa, yemek sonrası glukoz seviyelerinin de o kadar yüksek olacağını göstermiştir. Mide boşalma hızının bireyler arası değişkenlik gösterdiği ve bireyler arası değişkenliği kontrol etmek zordur. Kılavuzlar glukoz yüklemesinin 5 dakikalık bir süre boyunca yavaşça içilmesini önermektedir (4).

1.4. Stres ve uyku;

Artan açlık kan glukoz düzeyleriyle en çok ilişkilendirilen değişkenler arasında, artmış stres ve kısa uyku süresi yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda stresin kan glukoz düzeylerinin artmasına neden olduğu, psikolojik stresin hipotalamus-hipofiz adrenokortikal sistemini değiştirdiği ve kortizol salınımını uyarak glikoz seviyelerini artırdığı bulunmuştur. Uyku süresinin kısa olması, OGGT'de yüksek glukoz düzeyleri ile ilişkili olduğu çalışmalarda vurgulanmıştır. Her bir saat uyku süresinin kısalması, kan glukoz seviyelerinde %4'lük bir artışa neden olur ve ayrıca 5 saatten az uyuyan gebelerden alınan rastgele kan glukoz düzeylerinin daha yüksek olduğunu rapor eden çalışmalar da mevcuttur (4).

Stres, yalnızca hormonal tepkiler yoluyla değil, aynı zamanda aşırı yeme, sigara içme, artan alkol alımı gibi sağlıksız yaşam tarzı davranışlarının gelişebileceği yoluyla da glisemik durumu etkileyebilir. Strese verilen glukoz tepkisi ve uyku süresi/kalitesindeki azalma dikkate alındığında, hamile kadınlara OGTT kullanılarak yanlışlıkla GDM tanısı konulması mümkün görünmektedir (4).

2. Test Öncesi Değişkenler

2.1. Açlık süresi;

OGTT, bir gecelik açlıktan sonra yapılır. Ancak, açlık süresi standardize edilmemiştir ve 8 saat ile 16 saat arasında değişir (10). ADA kılavuzu glukoz örneğinin en az 8 saatlik açlıktan sonra sabah alınmasını ve bu süre zarfında hastanın tüketebileceği su miktarı konusunda herhangi bir kısıtlama olmamasını önermektedir(4).

2.2. Tüpler;

İn vitro serum/plazma glukoz seviyelerinin ölçümünde önemli preanalitik hata kaynaklarından biri glikolizdir. Glikolizin oda sıcaklığında saat başına %5-7 oranında glukoz seviyelerinde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (10).

Glikolizi engellemek için iki ana yaklaşım vardır. Birincisi, analizden önce plazma/serumun (örneklemekten sonraki 30 dakika içinde) kan hücrelerinden derhal ayrılması gerekir. İkinci yaklaşım, venöz tam kanın, glikolitik inhibitör içeren numune tüplerine toplanmasını gerektirir (4).

Sodyum florür, glikolitik bir inhibitördür ve uzun dönemde saklama koşullarında glikoz seviyelerini stabilize ederek enolaz aktivitesini inhibe etme görevi görür (11) Ancak enolaz, numune alındıktan sonraki ilk saatlerde halen glikoliz sürecine devam etmektedir. Sodyum florür içeren katkılı tüplerin kullanılması, ilk saatlerde glukoz seviyelerinde 5 ila 7 mg/dL arasında değişen ve 20 mg/dL kadar yüksek olabilen bir hataya yol açabilir (12). Bu durumda in vitro glukoz bütünlüğünü korumanın en iyi yaklaşımı, tam kanın derhal santrifüj edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (4). Bu sorunu aşmak için yapılan çalışmalarda, asidifikasyonun heksokinaz ve fosfofruktokinaz inhibisyonu yoluyla glikolizi hızla engellediğini ileri sürülmüştür (4).

2.3. Glukoz yüklemesi;

Postprandial glisemik yanıtın, yalnızca karbonhidrat türünden değil aynı zamanda hacim dozundan da etkilenebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4).

2.4. Örneklem alanı;

Glukoz sonuçlarının yorumlanması için, örneğin alındığı bölgelerin bilinmesi önemlidir (kapiller plazma, kapiller tam kan, venöz plazma veya venöz tam kan). Plazma glukoz seviyelerinin tam kandaki seviyelerden %11 daha yüksek olduğu bilinmektedir. OGTT sırasında alınan kapiller ve venöz glukoz seviyelerinde açlık veya rasgele zamanda alınan örneklerde nispeten daha uyumlu olduğunu, ancak yükleme sonrası kapiller örneğin venöz olana kıyasla önemli ölçüde daha yüksek glukoz seviyelerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (4)

2.5. Depolama ve Transport;

Dünya sağlık örgütü, glikolizi önlemek veya geciktirmek için plazmanın hemen ayrılmasını veya numunenin 30 dakika içinde ayrıştırılınca kadar buzlu su bulamacına yerleştirilmesini önermektedir. Ancak, bu yöntem rutinde genellikle pratik değildir, çünkü kan sıklıkla laboratuvarından uzakta, numunelerin santrifüjlenmesi veya alikotlanması için ekipmanları olmayan alanlarda alınır. 2011'den beri, Amerikan Klinik Kimya Derneği (AACC) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzu, numunenin buzlu su bulamacına yerleştirilmesi sağlanamıyorsa, sitrat tamponu gibi hızlı etkili bir glikoliz inhibitörü içeren bir tüpün kul-

lanılmasını önermektedir. Güncellenmiş ADA kılavuzunda, sitrat tamponu içeren bir tüpün kullanımı, Sodyum florür tüpünün buzlu suya konulması ve 15 ila 30 dakika içinde santrifüjlenmesine tercih edilmektedir (4).

B. OGTT’de post-analitik sürece bakış

Klinik laboratuvarlarda post-analitik süreç, test sonucunun hasta test raporuna aktarıldığı ve istek yapan klinisyenin hasta test sonucunu birey yararına kullandığı evre olarak tanımlanabilir (13)

Laboratuvar bilgi sistemine ve ona entegre olan hastane bilgi sistemine her bir teste dair referans aralıkların tanımlanmış olması gerekmektedir. OGTT sonuçları, hem gebelik dönemi hem de diğer diyabetes mellitus (erişkin, çocuk vs) klinik durumları için klinisyene aktarılan raporda referans aralıkları ya da kestirim değerleri ile birlikte verilmelidir.

GDM tanısı iki stratejiden biriyle gerçekleştirilebilir (14) (Tablo 1)

1. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği çalışmasına göre tek basamaklı yaklaşıma göre 75 gr OGTT
2. İki basamaklı yaklaşıma göre 50 gr glukoz solüsyonu ile taramanın sonucunda yüksek çıkan bireylere 100 gr OGTT yapılması

TEK BASAMAKLI YAKLAŞIM
DM tanısı olmayan gebelerde 24-28. gebelik haftalarında 75 g OGTT yapın. OGTT en az 8 saatlik bir gece açlığından sonra sabah yapılmalıdır. 1. ve 2. saatlerde plazma glukoz ölçümü yapılmalıdır.
Aşağıda verilen değerlerden birinin aşılması GDM tanısı koydurur. ✓ Açlık: 92 mg/dl (5.1 mmol/L) ✓ 1 saat: 180 mg/dl (10.0 mmol/L) ✓ 2 saat: 153 mg/dl (8.5 mmol/L)

İKİ BASAMAKLI YAKLAŞIM
Birinci basamak: Daha önce DM tanısı olmayan gebelerde 24-28. gebelik haftalarında, 50 g glukoz solüsyonu ile OGTT uygulanır. Açlık gerektirmez.
Birinci saatte kan glukoz düzeyi ölçülür. Yüklemeden 1 saat sonra ölçülen plazma glukoz düzeyi ≥ 130, 135 veya 140 mg/dL (sırasıyla 7,2, 7,5 veya 7,8 mmol/L) ise 100 g OGTT'ye geçin.
İkinci basamak: 100 gr OGTT en az 8 saatlik gece açlığından sonra yapılmalıdır.
GDM tanısı, aşağıdaki dört plazma glikoz düzeyinden (açlık ve OGTT sırasında 1, 2 ve 3. saatlerde ölçülen) en az ikisinin aşılmasıyla konur (Carpenter-Coustan kriterleri) • Açlık: 95 mg/dL (5.3 mmol/L) • 1 saat: 180 mg/dL (10.0 mmol/L) • 2 saat: 155 mg/dL (8.6 mmol/L) • 3 saat: 140 mg/dL (7.8 mmol/L)

Yaşa, cinsiyete ve sirkadyen ritme uygun referans aralık ya da kestirim değeri tanımlanması çok önemlidir. R Güncel tanı kılavuzları takip edilerek değişen aralıkların ve kestirim değerlerinin güncellenmesi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Post-analitik süreçte bir diğer önemli nokta panik/kritik değer bildirimidir. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü'nün 08.02.2018 ta-

rihli ve 95966346-40.99-E.324 sayılı yazısına istinaden Tıbbi Biyokimya Laboratuvarları LBS'ye bazı testlerin panik/kritik değerlerini tanımlamakla yükümlüdür. Aynı genelgede "kritik (panik) değer" hasta için risk oluşturabilecek durumlarda en kısa zamanda hastanın hekiminin bilgilendirilmesini ve ileri tanısı, terapötik ve/veya koruyucu tıbbi müdahalenin yapılmasını gerektiren sonuç değerleri olarak tanımlanmıştır (15)

Glukoz düzeyi; serum ya da plazmada yaşı < 4 hafta olan bireylerde; $\leq 40\text{mg}$ ya da $\geq 400\text{ mg/dL}$ ise, yaşı ≥ 4 hafta bireylerde serum ya da plazma düzeyleri $\leq 50\text{ mg/dl}$ ya da $\geq 400\text{ mg/dL}$ ise panik/kritik değer olarak tanımlanır. Bu durum LBS/HBS'ye farklı bir renk ile tanımlanmalı laboratuvarcı ve klinisyeni anlık olarak uyarılmalıdır. Genelgeye göre; tıbbi laboratuvarlar tarafından kritik değerlerin zamanında ve etkin bir şekilde ilgili hekime bildirimi sağlanmalıdır. Bunun için LBS/HBS'de bilgi işlemciler tarafından bir sekme oluşturulmalıdır. Hastanın kritik değeri telefon ile aranarak bildirilmeli, kime bildirildi ise açılan bu sekmeye ayrıntılı bir şekilde kişinin ismi yazılmalıdır. Örneğin Dr. XXXX'e ya da hemşire YYY'ye sonuç bildirildi gibi. Eğer o anda hasta ile ilgilenen bir sağlık çalışanına ulaşılmadı ise en az 2 kez daha aranmalı, eğer hala ulaşılamıyorsa LBS/HBS sistemine not düşülmelidir. Bazı sağlık kurumlarında hasta ile ilgili sağlık çalışanının telefonuna SMS gönderme uygulamaları da bulunmaktadır.

Post-analitik süreçte bir diğer değinilmesi gereken nokta ise sonuç verme süresidir. Turnaround time (TAT) olarak laboratuvar literatürüne giren bu terim, test sonuçlarının tamamlanması için gereken zaman aralığını ölçen bir gösterge olup, toplam test süreci içinde bir kalite belirteci olarak kullanılmaktadır. Her bir tıbbi laboratuvar, test rehberlerine her testin TAT'larını girmek zorundadır. Bu zaman diliminde, hastadan örneğin istenmesi, örneğin alındığı saat gün, laboratuvara kabulünün yapıldığı an ve sonuçların onaylanması bulunur. Her bir adımın zamanının anlık tanımlanması numune güvenliği açısından azami önem taşımaktadır.

Post-analitik süreçte refleks /reflektif test istemi son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte önem kazanmaktadır. Buna göre; refleks Test, hasta numunesindeki ilk sonuçlara göre belli algoritmalar kapsamında yeni test(ler)in otomatik olarak eklenmesi işlemi refleks test uygulamasıdır. Refleks test, ilgili kurum/kuruluş yönetiminin bilgisi dâhilinde uygulanır. Reflektif test ise hasta numunesindeki sonuçlara göre, hastanın diğer klinik ve laboratuvar bilgileri de değerlendirilerek, klinisyenin bilgisi dâhilinde, aynı hasta numunesinde yeni testlerin çalışılmasıdır (16) OGTT için uygulamada; 50 gr ile glukoz solüsyonu ile yapılan uygulamada, verilen kestirim değerleri aşıldığında (Tablo 1) refleks olarak 100 gr test isten-

mesi klinisyenin iş yükünü hafifletecektir. Uygulamada henüz zorunluluk olmamakla birlikte, ilerleyen teknoloji ile bu testlerin uygulanması gelecekte kaçınılmaz olacaktır.

Post-analitik süreçteki bir diğer önemli nokta, örnek analizindeki uyumsuzluklar nedeni ile örnek retlerinin uzman ya da teknisyen tarafından gerçekleştirilmesidir. Bu konu pre-analitik süreçte ayrıntılı olarak verilmiştir. Klinisyen-numune alan sağlık personeli/laboratuvar teknisyeni/laboratuvar uzmanı arasındaki iletişim ne kadar sağlıklı olursa ret oranları o derecede düşecek ve hasta yararlılığı da artacaktır.

Kaynaklar

- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2022 Sep 26;43(5):763-793.
- Landon, M.B.; Spong, C.Y.; Thom, E.; Carpenter, M.W.; Ramin, S.M.; Casey, B.; Wapner, R.J.; Varner, M.W.; Rouse, D.J.; Thorp, J.M., Jr.; et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 1339–1348.
- Crowther, C.A.; Hiller, J.E.; Moss, J.R.; McPhee, A.J.; Jeffries, W.S.; Robinson, J.S. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 2477–2486.
- Bogdanet D, O’Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F. The Oral Glucose Tolerance Test—Is It Time for a Change?—A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(11):3451.
- Plebani, M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann. Clin. Biochem.* **2010**, *47*, 101–110
- Carroll, H.A.; Johnson, L.; Betts, J. Effect of hydration status on glycemic control: A pilot study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016, *48*, 745.
- Carroll, H.A.; Templeman, I.; Chen, Y.C.; Edinburgh, R.M.; Burch, E.K.; Jewitt, J.T.; Povey, G.; Robinson, T.D.; Dooley, W.L.; Jones, R.; et al. Effect of acute hypohydration on glycemic regulation in healthy adults: A randomized crossover trial. *J. Appl. Physiol.* 2019, *126*, 422–430
- Moses, R.G.; Wong, V.C.; Lambert, K.; Morris, G.J.; Gil, F.S. Seasonal Changes in the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2016, *39*, 1218–1221.
- Molina-Vega, M.; Gutiérrez-Repiso, C.; Muñoz-Garach, A.; Lima-Rubio, F.; Morcillo, S.; Tinahones, F.J.; Picón-César, M.J. Relationship between environmental temperature and the diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus: An observational retrospective study. *Sci. Total Environ.* 2020, *744*, 140994
- Sacks, D.B.; Arnold, M.; Bakris, G.L.; Bruns, D.E.; Horvath, A.R.; Kirkman, M.S.; Lernmark, A.; Metger, B.E.; Nathan, D.M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin. Chem.* 2011, *57*, e1–e47
- Qin, J.; Chai, G.; Brewer, J.M.; Lovelace, L.L.; Lebioda, L. Fluoride inhibition of enolase: Crystal structure and thermodynamics. *Biochemistry* **2006**, *45*, 793–800.
- Gambino, R. Sodium fluoride: An ineffective inhibitor of glycolysis. *Ann. Clin. Biochem.* 2013, *50*, 3–5.
- Emekli ve ark, Klinik Laboratuvarlarda Analitik Süreç Değerlendirilmesi: Altı Sigma Metodolojisi, *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2016; 14(2): 79-86

O'Sullivan, JMahanC, Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy, Diabetes 1964;13:278–285

<https://kayittescil.saglik.gov.tr/TR-34401/10042018-karar-siniri-esik-deger-kritik-deger-panik-deger-ve-olcum-birimlerinin-harmonizasyonu-hakkinda-tum-sbys-ureticilerine.html>.

<https://shgmtetikikdb.saglik.gov.tr/TR-32788/akilci-laboratuvar-kullanimi-refleks-test-ve-reflektif-test-uygulamalari-hakkinda-duyuru.html>.



BÖLÜM 47

Meme Kanserinde Sağ Kalanların Bakımı: Sağ Kalım Bakım Planı ve Hemşirelerin Eğitimi

Selda Rızalar¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, ORCID: 0000 0002 1592 9926

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2018 yılında kanser hastalarının sayısı 18 milyona yükselmiş, 2030 yılında 27 milyon yeni kanser vakasının olacağı ve önlem alınmaması halinde 2040 yılında kanseri olan birey sayısının 40 milyona ulaşacağı öngörülmüştür (Bray ve ark., 2018). Kanser, günümüzde insan sağlığını tehdit eden önemli bir hastalık olma özelliğini sürdürmektedir.

Günümüzde teknolojik gelişmeler ile erken tanı konulması, tedavideki gelişmeler ve bakım kalitesinin yükselmesi kanserden sağ kalanların sayısının artmasını beraberinde getirmiştir. Kanserde sağ kalım dönemi (survivor) “Kanser tedavilerinin sonlandırılmasından itibaren en az beş yıl boyunca herhangi bir kanser türü ile karşılaşmayan dönem” şeklinde tanımlanmıştır (Düger ve ark, 2019). Amerika Birleşik Devletleri’nde hastaların tanı konulmasından itibaren meme kanserinde beş yıllık sağ kalım oranları meme kanseri için %80 olarak bildirilmiştir (Kıyak ve Özkaraman, 2017). Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Merkezi’nin kanser kayıt verilerinden elde edilen sonuçlar incelendiğinde ülkemizde beş yıllık sağ kalım oranlarında meme kanseri tiroid kanserini izleyen ikinci sıradadır (Haydaroğlu ve ark, 2019). Bir araştırmada, karma kanserli bir popülasyonda web tabanlı SKBP müdahalesini inceledi ve kullanıcıların %45’inin meme kanseri olan kadınları (Fang et al, 2020).

Kanser tedavisi sonrası hastaların genellikle hastalığın nüksü, yorgunluk, ağrı, cinsel fonksiyonlarda bozulma, infertilite, kardiyak problemler, cilt problemleri, tat duyusunda azalma, periodontal hastalıklar, sekonder kanserler ve psikososyal problemlerle karşılaştığı bildirilmektedir (Ganz, 2009; Ellegaard ve ark, 2017). Meme kanserinden sağ kalanların %82.6’sının karşılanmamış ihtiyaçlarının olduğu bildirilmiştir (Santin ve ark, 2015).

Yapılan çalışmalarda meme kanserinden sağ kalan bireylerin kanser nüksü korkusuna bağlı olarak yaşam kalitesinde azalma, beden imgesinde değişiklik, güç kaybı, hafıza ve konsantrasyon sorunları, depresyon ve anksiyete düzeylerinde artış ve cinsel fonksiyonlarda bozulma gibi karşılanmayan ihtiyaçları belirtilmiş, yaklaşık %90’ının en az bir karşılanmayan ihtiyacının olduğu saptanmıştır (Lo ve ark, 2018; Koch ve ark, 2014; Rosenberg ve ark, 2014; Simard ve ark, 2013; Thewes ve ark, 2012).

Literatürden elde edilen bilgiler değerlendirildiğinde tedavi sonrası sağ kalanların fiziksel, psiko-sosyal ve ekonomik sorunlar yaşadığı ve bu sorunlara yönelik bakım gereksinimlerinin karşılanmadığı belirlenmiştir (Lo ve ark, 2018; Koch ve ark, 2014; Rosenberg ve ark, 2014; Simard ve ark, 2013; Thewes ve ark, 2012). Rizalar ve ark. (2024)’nın Türkiye’deki meme kanseri olan kadınlarda cerrahi

sonrası destekleyici bakım gereksinimi incelenmiş orta düzeyde destekleyici bakım gereksindikleri belirlenmiştir. Genç yaş grubunun, yüksek eğitimli olanların, kemoterapi veya radyoterapi gören kadınların daha fazla destek gereksindiği görülmüştür. Kemoterapi ve radyoterapi alanların fiziksel ihtiyaçları, daha genç ve çalışmayan kadınların psikolojik ihtiyaçları ve daha genç ve daha eğitimli kadınların cinsel ihtiyaçlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hastalarla en yoğun ve uzun süreli ilişkide olan hemşireler, hastaları bakım ihtiyaçları konusunda bütünsel olarak değerlendirmeli ve desteklemelidir (Rizalar ve ark., 2024).

Sağ Kalım Bakım Planının Tarihsel Gelişimi

Tıp Enstitüsü'nün "Kanser Hastasından Kanserden Sağ Kalana: Geçiş Sürecinde Kayıp" (Institute of Medicine report "From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition) raporu 2006 yılında yayınlandı. Bu aşamada kanserden sağ kalanlara yönelik bakım planları onkolojide yaygın olarak tanıtıldı. Kanserden sağ kalanlar için bakım olanları birincil kanserin tekrarlamasına yönelik gözetimle sınırlıydı. Tıp Enstitüsü (IOM) raporunun önemli bir noktası, sağ kurtulanlara yönelik bakım planlarının, kanserin kronik etkilerini ele alan, geç etkileri izleyen ve sağlıklı yaşam tarzlarını teşvik eden planlardan daha kapsamlı olması gerektiği (IOM, 2006).

Sağ kalanlara yönelik bakım planları başlangıçta, bir tedavi özeti ve takip bakım planlarını içermektedir. Tedavi özeti, tanı tarihi ve kanser türü, yeri, evresi ve histolojisi de dahil olmak üzere kanser tanısının ayrıntılarını ve tedavi sağlayıcılarının kurum adları ve iletişim bilgileri ile uygulanan tedaviler hakkında bilgiler de dahil olmak üzere uygulanan tedavilerin bir listesini içerir. Takip planı, devam eden bakım ve sağlık tanıtım stratejileri için mevcut olduğunda yayınlanmış kılavuzlara dayalı olması gereken belirli öneriler içerir. 2015 yılında, Amerikan Cerrahlar Koleji Kanser Komisyonu'nun sağ kalım bakımı için akreditasyon kriterleri tanıtıldı. Komisyonun kriterleri, kanser merkezlerinin birincil kanser tedavisini küratif amaçla tamamlayan hastalara sağ kalım bakım planlarının oluşturulmasını gerektirmektedir.

Sağ Kalım Bakım Planının Amacı

Bu planların amacı, giderek artan sayıda kanserden sağ kalan kişinin kanserden sağ kurtulmayla ilişkili zorluklarla başa çıkmasına yardımcı olmaktır. Sağ Kalım Bakım Planları, öncelikle kanser tekrarının gözetimi ve tedavinin olumsuz etkilerinin yönetimine odaklanan onkoloğun standart takibi ile başlamış ardından kanser tedavisinin hemen sonrasındaki ve uzun vadeli etkilerini, kanser teşhisinin devam eden psikososyal yükünü ve tedavinin geç dönem potansiyel sonuçlarını ele alacak şekilde geliştirilmiştir. Sağ kalım bakım planı, bakımın disiplinler arası

koordinasyonunu kolaylaştırmaktadır. Tahmini onkoloji uzmanları sayısı ile artan hasta sayıları arasındaki beklenen fark göz önüne alındığında, bu giderek daha önemli hale gelecektir. Son olarak, IOM raporunda tartışıldığı üzere, sağ kalanlara yönelik bakım planlarının kritik bir unsuru, hastaya yazılı ve sözlü formatta belirli tanı ve evre, hangi tedavilerin alındığı, tedavinin olası geç sonuçları ve tedavilerin hastanın geleceği üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerinin iletilmesi gerekliliğini içerir. Ayrıca, gelecekte iyileşmeyi, sağlığı ve refahı teşvik edecek stratejileri de içerir (Ganz, 2008). Sağ kalım bakım planının birincil amacı, birey ve sağlık ilişkili çıktıların iyileştirilmesidir. Kanser sonrası sağ kalım bakım planının etkin sunulması ve uygulanması için başarılı bir model geliştirilmesi ve paydaşların sürece dâhil edilmesi gerekmektedir (Palmer ve ark, 2015, Maaren ve ark., 2022). Geçerli ve güvenilir bir bakım planı oluşturulmadan önce sağ kalanların ihtiyaçlarının kapsamlı olarak belirlenmesi önerilmektedir.

Sağ Kalım Bakım Planının Tanımı ve Bileşenleri

“Sağ Kalım Bakım Planı (SKBP)”, meme kanseri hastalarına hayatta kalma sürecinde sürekli destek ve yönetim sağlamak için tasarlanmış kapsamlı, bireyselleştirilmiş bir plandır. Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra bakımın koordinasyonunu geliştirmeye yönelik planlanan hasta merkezli bakım modelidir. Birçok uluslararası kanser kuruluşu meme kanseri sonrası sağ kalanlarda bakım planı kullanımını önermektedir. Bu planlar, her hastanın spesifik tıbbi, psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarını karşılamak üzere uyarlanır ve tipik olarak şu bileşenleri içerir:

- ✓ **Tıbbi Öykü ve Tedavi Özeti:** Hastanın teşhisi, aldığı tedaviler ve devam eden tıbbi sorunlarının ayrıntılı dokümantasyonudur. Meme kanseri tedavi özeti, meme kanserinin evresi, patoloji ve biyobelirteçler (hormon reseptörleri, HER2 durumu) ameliyat türü, planlanan kemo-terapi ve alınan miktar, tedavi komplikasyonları ve ek tedavi (endokrin, trastuzumab) planı, uzun süren ayaktan tedavinin önemli noktaları, hekim iletişim bilgileri not edilmelidir. Sağ kalım bakım planı bileşeni, deneyimlenen toksisiteleri yansıtmalı ve tedavinin geç etkilerini belirlemelidir.
- ✓ **Takip Bakımı:** Kanser nüksünü veya ikincil kanserleri izlemek için fizik muayeneler, görüntüleme testleri ve laboratuvar testleri dahil olmak üzere planlanmış takip randevularıdır.
- ✓ **Yan Etkilerin Yönetimi:** Lenfödem, yorgunluk ve nöropati gibi kanser tedavilerinin hem kısa vadeli hem de uzun vadeli yan etkilerini yönetme stratejileridir.

- ✓ Psikososyal Destek: Takipte psikososyal ve destekleyici bakım ihtiyaçları ele alınmalıdır. Kanserın duygusal ve psikolojik etkilerini ele almak için ruh sağlığı desteği, danışmanlık ve sosyal hizmetler için kaynaklar ve yönlendirmeleri içerir. Psikososyal endişeler yönünden genç kadınlar özellikle savunmasızdır ve meme kanseri tedavilerinden sonra devam eden psikolojik sıkıntı ve sosyal bozulma riski altındadır (Ganz, 2008).
- ✓ Sağlığın Geliştirilmesi ve Hastalıkların nlenmesi: Genel sağlığı iyileştirmek ve kanserin tekrarlama riskini azaltmak için diyet, egzersiz ve sigarayı bırakma gibi sağlıklı yaşam tarzı seçimleri konusunda rehberliği içerir. Plan birinci derece akrabalar için gerekiyorsa genetik test ve taramaları da içermelidir.
- ✓ Bakımın Koordinasyonu: Hasta için uyumlu ve kapsamlı bakım sağlamak amacıyla sağlık hizmetini verenler arasında iletişim ve işbirliği kurulmasıdır. Bakımın devamını koordine edecek olanlar belirlenir. .

Sağ Kalım Bakım Planının Faydaları

Hayatta kalanlara bakım planlaması bakım kalitesini artırabilir ve iş gücü sınırlamalarının zorluklarıyla başa çıkmaya yardımcı olabilir (Ganz, 2008; Fang et al, 2020). Uzmanlar ve birincil bakım verenler arasında daha iyi iletişimin yanı sıra entegre sağlık hizmeti sistemleri ve ortak bir tıbbi kayıt olabilecek dünyanın diğer bölgelerinde bu doğru olmayabilir. Ancak benzersiz olan, hastanın bu uygulamaya planın öznesi olarak dahil edilmesidir ve bu, herhangi bir sağlık hizmeti sisteminde değerli olabilir. Hastaya bir tedavi zeti verilmekte ve hasta, bakımı iyileştirmek üzere eğitilmekte, böylece hastanın bakıma katılımı sağlanmaktadır (Ganz, 2008). Meme kanseri hastalarına yönelik sağ kalım bakım planları sunan web tabanlı bilgiler faydalı bulunmuştur. Meme kanseri olan kadınlar için bir bilgi web sitesi uygulaması yolu ile bakım planı uygulaması sonrası 6 ve 12 aylık izlemede karşılanmamış ihtiyaçları ve kanser tekrarlama korkusunu azaltılabileceği, yaşam kalitesini iyileştirilebileceği üzerinde durulmuştur.

Sağ Kalım Bakım Planı Uygulama Zamanı

Meme kanseri tedavi sürecinde, Sağ Kalım Bakım Planının ilk kez sunulabileceği veya gncellenebileceği birkaç olası zaman noktası vardır. Bunlardan ilki, kemoterapi uygulanmamışsa, ameliyat ve radyasyon tedavisinin tamamlanmasıdır. Bu, küçük çaplı, olumlu prognozlu meme kanseri veya duktal karsinoma in situ olan ve başka tedavi planlanmayan veya yalnızca endokrin tedavi planlanan bir birey için geçerli olabilir. Meme kanseri için lokal tedavileri ve ilerideki 5-10

yıl içinde gerçekleşecek endokrin tedavinin gerekçesini özetlemek, tedavi yörüngesinde doğal bir noktadır. Buna karşılık, neoadjuvan veya standart ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi alan bir kadın için, sağ kalım bakımının planlaması, doğal olarak kemoterapi ve sonrası radyasyon tedavisini takip edecektir.

Sağ Kalım Bakım Planı Uygulayıcıları

Kanser tedavisinin akut evresinde bakımın nasıl organize edildiği birçok ülkede ve küresel olarak önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Meme kanseri hastaları, çoğu entegre meme klinik programında çalışmayan onkoloji uzmanının takibinde olduğundan sağ kalım bakım planlaması, öncelikle onkologlar tarafından geliştirilmiş olup sadece ameliyat olan hastalar için cerrah da sağ kalım bakım planlaması yapabilmektedir.

Birçok klinik ortamda yıllar boyu hekim, geçmiş meme kanseri tedavisi, tedavinin etkileri, kanser tekrarını izlemek için gereken sağlıklı yaşam ve hastalık önleme stratejileri konusunda eğitim ve danışmanlık yetkisine sahip uygulayıcı olmuştur. Bu konuların, hastaya verilebilecek, dosyasına eklenebilecek ve birincil bakım hekimine iletebilecek bir Tedavi Özeti ve Sağ Kalım Bakım Planında özetlenmesi istendiktir. Kanserli bireylerin sayısının onkologların sayısına oranla yüksek oranda artış göstermesi ilerleyen zamanda işgücü yetersizliğini gündeme getireceğinden onkologların sağ kalanları diğer klinisyenlerin bakımına devretmek için stratejiler uygulamak zorunda kalacakları öngörülmüştür. Çünkü mevcut bakım modelini sürdürebilmek için onkolog sayısı kısıtlıdır, işgücü yetersizdir. Özellikle meme kanseri sağ kalanlarının izleminde, endokrin tedavinin uzun sürmesi nedeniyle mevcut bakım modelinin sürdürülmesinde güçlükler bildirilmiştir (Ganz, 2008). Onkoloji hemşire uzmanlarının veya ileri düzey uygulama hemşirelerinin hastaların bakımına katıldığı daha büyük uygulamalarda, sağ kalım bakım planlama ziyaretinin bazı veya tüm bileşenlerinin hemşireye devredilebildiği ibaresi yer almaktadır (Ganz, 2008). Meme kanserinde sağ kalım bakımının tüm paydaşlar ile paylaşımına vurgu yapılması önem kazanmaktadır ASCO Meme Kanseri Tedavi Özeti ve Bakım Planı'nın veya kendi uygulama ortamlarına uygun diğer şablonların benimsenmesi üzerinde durulmuştur. Tedavi edilen meme kanseri hastalarının da, sağ kalanların bakımını üstlenmeleri için eğitilmesi ve güçlendirilmesi de öneriler arasındadır (Ganz, 2008). Tedavi özeti ve sağ kalan bakım planı, bakımda yol haritası sağlayabilir ve sağlık ekibinin diğer üyeleri tarafından takip sağlanabilir. Tedavi özeti ve sağ kalım bakım planı, meme kanseri sağ kalanını ve diğer bakım verenleri, gerektiğinde onkoloğa danışarak gelecekteki bakımın sorumluluğunu üstlenmeye yönlendirebilir (Ganz, 2008).

Meme kanseri hastalarına yönelik sağ kalım bakım planları sunan web tabanlı bilgiler oldukça faydalıdır. Kanserden sağ kalanlar için önemli bir sağlık yönetimi bilgisi kaynağı haline gelmiş olan internet, geniş çapta erişilebilirdir ve sağlık bilgisi edinmek isteyen çoğu meme kanseri hastası için ulaşılabilir. Kanserden sağ kalanların istedikleri bilgileri edinmelerine olanak tanıyan bir navigasyon işlevine sahip bir tasarım kullanılarak bireysel ihtiyaçlar da dikkate alınabilir (Fang et al, 2020). Yapılan son çalışmalar, hastaları takip bakımını kendi kendilerine yönetmeleri ve hasta-sağlık hizmeti verenler ile iletişimi geliştirmeleri için güçlendiren ve harekete geçiren sağ kalım bakım müdahalelerinin özellikle umut verici olabileceğini öne sürmektedir (Kvale ve ark,2016; Maly ve ark, 2017).

Dünyada Sağ Kalım Bakım Planları Konusunda Hemşirelerin Eğitimi

Geçmişte, meme kanserinden kurtulanların bakım planları konusunda hemşirelere yönelik eğitim genellikle parçalı ve tutarsızdı. Hem Avrupa'da hem de ABD'de, uzun vadeli sağ kalımdan ziyade öncelikle akut bakıma odaklanılmıştır.

Meme kanseri eğitimi tipik olarak genel onkoloji eğitimine entegre edilmiş, hayatta kalanların özel ihtiyaçlarına sınırlı vurgu yapılmıştır. Hemşireler başlangıç eğitimleri sırasında meme kanseri konusunda temel eğitim almışlardır, ancak sağ kalım bakımı konusunda özel eğitim genellikle eksiktir. Sürekli eğitim ve mesleki gelişim fırsatları da kısıtlıydı ve bu da kapsamlı sağ kalım bakımı için gerekli bilgi ve becerilerde eksikliklere yol açıyordu.

Sağ kalım bakım planlarının uygulanması standart bir uygulama haline gelmiştir. Hemşireler, takip bakımını, geç etkilerin yönetimini ve hayatta kalanlar için psikososyal desteği özetleyen bu planları geliştirmek ve uygulamak üzere eğitilirler. Avrupa'ya benzer şekilde, ABD'de de disiplinler arası işbirliğine güçlü bir vurgu yapılmaktadır. Hemşireler, meme kanseri sağ kalanlarına koordineli ve bütüncül bir bakım sağlamak için diğer sağlık uzmanları ile yakın bir şekilde çalışmak üzere eğitilmektedirler (ACS; ONS). Teknoloji kullanımı ve araştırmaya katılım, modern eğitim programlarının temel bileşenleridir. Hemşireler, özellikle de sağ kalanların bakımını takip etmek ve sağ kalım sonuçlarını iyileştirmeye yönelik araştırma girişimlerine katılmak için elektronik sağlık kayıtlarını kullanma konusunda eğitilmektedir. Meme kanserinden sağ kalanların bakım planları konusunda hemşirelerin eğitimi ve yetiştirilmesi hem Avrupa'da hem de ABD'de önemli ölçüde gelişmiştir(EONS; ESMO). Geçmişte parçalı bir yaklaşımdan günümüzde daha yapılandırılmış ve kapsamlı bir sisteme geçilmiş olup, hemşireler artık meme kanserinden sağ kalanlara bütüncül ve birey merkezli bakım sağlamak için daha iyi donanıma sahiptir. Bu ilerlemeler, hayatta kalanların

tedavilerinin ardından sağlıklı ve tatmin edici bir yaşam sürmeleri için gerekli destek ve bakımı almalarını sağlamaktadır.

Dünya çapında, hemşirelerin meme kanseri sağ kalım bakımına ilişkin eğitimi giderek daha fazla standartlaştırılıyor ve resmileştiriliyor. Hemşireler, kanser sağ kalımlarının fiziksel, duygusal ve psikososyal ihtiyaçlarını karşılamada önemli bir rol oynuyor. Eğitim programları genellikle kemoterapi ve radyasyon gibi kanser tedavilerinin uzun vadeli ve geç etkileri hakkında ileri düzey bilgi sağlamaya ve kardiyovasküler sorunlar veya lenfödem gibi tekrarlar ve ikincil durum risklerini ele almaya odaklanmaktadır. Amaç, hemşirelere kişiselleştirilmiş bakım planları oluşturmak, rutin taramalar yapmak ve sağ kalımların uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştirmek için yaşam tarzı önerileri sağlamak için gerekli becerileri kazandırmaktır (Sinclair Nursing School)

ABD'de, Onkoloji Hemşirelik Derneği (Oncology Nursing Society-ONS) gibi kuruluşlar kanıta dayalı yönergeler sağlar ve ileri düzey kayıtlı hemşireler (APRN'ler) genellikle klinik rotasyonlar, web seminerleri ve sürekli eğitim programları aracılığıyla eğitilir. Resmi programlar semptom yönetimi, diyet rehberliği, düzenli taramalar ve hem yeni kanserler hem de meme kanserinin tekrarlama için izleme üzerine odaklanmaktadır (Onkoloji Hemşirelik Derneği | ONS | ons.org).

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada' da, meme kanserinden kurtulanların bakımı konusunda hemşirelerin eğitimi ve yetiştirilmesinde de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Odak noktası, hayatta kalanların uzun vadeli ihtiyaçlarını ele alan kanıta dayalı, hasta merkezli bakım planlarına doğru kaymıştır. Uzmanlaşmış Eğitim Programları: Birçok hemşirelik okulu ve kurumu artık hayatta kalma bakımı konusunda kapsamlı eğitim içeren özel onkoloji hemşireliği programları sunmaktadır. Onkoloji Hemşireliği Derneği (ONS) sağ kalım bakım planlaması konusunda kılavuzlar ve sertifikalar sağlamaktadır.

1. Uzmanlaşmış Eğitim Programları: Hemşirelik okulları, meme kanseri bakım planları üzerine eğitim içeren özel onkoloji hemşireliği programları sunmaktadır. ABD'deki Onkoloji Hemşireliği Derneği (ONS) ve Kanada Onkoloji Hemşireleri Derneği (CANO) gibi kuruluşlar kılavuzlar ve sertifikalar sağlamaktadır.

2. Sürekli Eğitim: Hemşireler, meme kanseri bakımı ve hayatta kalmaya odaklanan atölye çalışmalarına, seminerlere, çevrimiçi kurslara ve sertifika programlarına erişebilmektedir.

3. Disiplinler Arası Eğitim: Kapsamlı bakım sağlamak üzere onkologları, birinci basamak hekimlerini, psikologları ve sosyal hizmet uzmanlarını içeren multidisipliner ekipler içinde çalışmaya vurgu yapılmaktadır.

4. Teknoloji Kullanımı: Eğitim, bakım planlarını belgelemek ve yönetmek için elektronik sağlık kayıtlarının (EHR) kullanımının yanı sıra bakım uygulamalarını iyileştirmek için araştırmalara katılımı da içermektedir.

Birleşik Krallık, Almanya ve Fransa gibi Avrupa ülkelerinde, meme kanserinden kurtulanların bakımında hemşirelerin eğitimine yönelik yaklaşım önemli ölçüde gelişmiştir. Günümüzde bütüncül ve hasta merkezli bakıma daha fazla vurgu yapılmaktadır. Meme kanserinden kurtulanların benzersiz ihtiyaçlarını karşılamak için özel eğitim programları geliştirilmiştir. Eğitim Programları: Birçok Avrupa ülkesi artık onkoloji hemşireliği alanında, özellikle sağkalım bakımına adanmış modüller içeren özel lisansüstü kurslar ve sertifikalar sunmaktadır. Bu programlar tedavinin geç etkileri, psikososyal destek ve yaşam tarzı müdahaleleri gibi konuları kapsamaktadır.

1. Eğitim Programları: Onkoloji hemşireliği alanında uzmanlaşmış lisansüstü kurslar ve sertifika programları mevcuttur. Avrupa Onkoloji Hemşireliği Derneği (EONS) eğitim kaynakları ve eğitim fırsatları sunmaktadır.

2. Holistik Yaklaşım: Eğitim, fiziksel, duygusal ve sosyal ihtiyaçları ele alan bütünsel, hasta merkezli bakımı vurgulamaktadır.

3. Mesleki Gelişim: EONS ve ulusal hemşirelik kuruluşları tarafından desteklenen atölye çalışmaları, seminerler ve çevrimiçi kurslar aracılığıyla sürekli mesleki gelişim sağlanmaktadır.

4. Multidisipliner İşbirliği: Hemşireler, kapsamlı bakım sağlamak için bir dizi sağlık uzmanıyla işbirliği içinde çalışmak üzere eğitilmektedir. Onkologlar, birinci basamak hekimleri, psikologlar ve sosyal hizmet uzmanları ile işbirliği vurgulanmaktadır.

Japonya, Güney Kore ve Hindistan Asya'da uzmanlık programları geliştirilmekte, kanser bakımında psikososyal destek farkındalığı güçlemekte, mesleki gelişim ve teknolojik entegrasyona önem verilmektedir.

1. Gelişmekte Olan Uzmanlaşmış Programlar: Hayatta kalma bakımına giderek daha fazla odaklanan yapılandırılmış onkoloji hemşireliği programları geliştirilmektedir.

2. Psikososyal Destek: Eğitim, zihinsel ve duygusal refahın kültürel önemini ele almak için psikososyal destek sağlamaya güçlü bir vurgu içermektedir.

3. Mesleki Gelişim: Asya-Pasifik Onkoloji Hemşireliği Derneği (APONS) gibi kuruluşlar tarafından desteklenen sürekli eğitim ve mesleki gelişime erişimin artırılmasına önem verilmektedir.

4. Teknoloji Entegrasyonu: Bakım planlaması ve yönetimini geliştirmek için dijital araçların ve elektronik sağlık kayıtlarının kullanımı konusunda eğitim verilmektedir.

Türkiye’de tarihsel olarak, hemşirelik eğitimi, onkoloji alanında sınırlı uzmanlaşma ile genel sağlık ve akut bakım ihtiyaçlarına odaklanmıştır. Ülkede meme kanseri sağ kalım bakımı da gün geçtikçe daha fazla tanınmaya başlamıştır. Ancak, hemşireler için eğitim Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelere kıyasla daha az standartlaştırılmıştır. Eğitimin çoğu, hemşirelerin iş başında pratik bilgi edindikleri hastanelerin onkoloji bölümlerinde gerçekleşmektedir.

Bazı üniversiteler ve kurumlar uzmanlaşmış onkoloji hemşireliği programları sunmaya başlamış olsa da, hemşireleri meme kanseri sağ kalımını etkili bir şekilde yönetme becerileriyle tam olarak donatmak için resmi, sistematik eğitimde daha fazla gelişmeye ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, farkındalık artışı sürmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre gelecekte daha fazla eğitim programının ortaya çıkması muhtemeldir. Son yıllarda Türkiye’de meme kanseri bakım planları konusunda hemşirelerin eğitim ve öğretiminde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Vurgu, sağ kalım bakımının öneminin giderek daha fazla kabul görmesini yansıtan daha uzmanlaşmış ve kapsamlı eğitim programlarına doğru kaymıştır.

1. Uzmanlaşmış Onkoloji Hemşireliği Programları: Türkiye’deki birçok üniversite artık hem lisans hem de lisansüstü düzeyde uzmanlaşmış onkoloji hemşireliği programları sunmaktadır. Bu programlar, meme kanseri ve sağ kalım bakımına adanmış özel modüller ile kanser bakımı konusunda kapsamlı eğitim içermektedir.

2. Sürekli Eğitim ve Mesleki Gelişim: Sürekli eğitim, Türkiye’deki hemşirelik uygulamalarının kritik bir bileşenidir. Türk Onkoloji Hemşireliği Derneği (Turkish Oncology Nursing Association) gibi çeşitli meslek örgütleri, meme kanseri bakımına odaklanan çalıştaylar, seminerler ve çevrimiçi kurslar sunmaktadır. Dernek bünyesinde uzun yıllardır çalışmalarını sürdüren “Meme Bakım Hemşireliği Komisyonu” hemşire eğitime yönelik kurs programları düzenlemektedirler ve “Meme Kanseri Hemşireliği” adlı bir kitap yayınlamışlardır. Bu programlar, hemşireleri meme kanseri tedavisi, bakım planları ve sağ kalım yönetimindeki en son gelişmeler konusunda güncellemeyi amaçlamaktadır.

3. Ulusal Kılavuzlar ve Protokoller: Sağlık Bakanlığı ve profesyonel hemşirelik kuruluşları, meme kanseri de dahil olmak üzere kanser bakımı için ulusal kılavuzlar ve protokoller geliştirmiştir. Bu kılavuzlar, bakım planlarının geliştirilmesi ve uygulanması için bir çerçeve sağlar. Hemşireler, meme kanseri hastaları için standartlaştırılmış ve kanıta dayalı bakım sağlamak amacıyla bu kılavuzları takip etmek üzere eğitilmektedir.

4. Disiplinlerarası İşbirliği: Hemşireler onkologlar, radyologlar, cerrahlar, psikologlar ve sosyal hizmet uzmanları ile yakın bir şekilde çalışmak üzere eğitilirler. Bu işbirlikçi yaklaşım, bir hastanın bakımının tüm yönlerinin etkili bir şekilde yönetilmesini sağlar.

5. Psikososyal Destek ve Hasta Eğitimi: Hemşireler meme kanseri hastalarına ve ailelerine psikososyal destek sağlama konusunda eğitim alırlar. Bu eğitim, danışmanlık becerilerini, iletişim tekniklerini ve kanserin duygusal ve psikolojik etkilerini ele almaya yönelik stratejileri içerir. Hasta eğitimi de önemli bir odak noktasıdır ve hemşireler hastaları tedavi seçenekleri, yan etki yönetimi ve iyileşmeyi ve hayatta kalmayı desteklemek için yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilgilendirmek üzere eğitilirler.

6. Teknoloji Kullanımı: Teknolojinin sağlık hizmetlerine entegrasyonu Türkiye'de giderek yaygınlaşmaktadır. Hemşireler, bakım planlarını belgelemek ve yönetmek için elektronik sağlık kayıtlarını ve diğer dijital araçları kullanmak üzere eğitilmektedir. Teknoloji ayrıca çevrimiçi kaynaklara, sürekli eğitime ve araştırma fırsatlarına erişimi kolaylaştırarak hemşirelerin meme kanseri bakımındaki en iyi uygulamalar konusunda güncel kalmalarına yardımcı olmaktadır.

Meme kanseri bakım planları hayatta kalanlara kapsamlı, bireyselleştirilmiş bakım sağlamak için hayati önem taşımaktadır. Meme kanseri bakım planları konusunda hemşirelerin eğitim ve öğretimi yıllar içinde önemli ölçüde gelişmiştir. Geçmişte sınırlı uzmanlaşma varken, günümüzde kapsamlı, uzmanlaşmış eğitim programlarına, sürekli eğitime, disiplinler arası işbirliğine ve teknoloji kullanımına güçlü bir şekilde odaklanılmaktadır. Bu çabalar, hemşirelerin meme kanseri hastalarına ve hayatta kalanlara yüksek kaliteli, hasta merkezli bakım sağlamak için üst düzeyde donanımlı olmalarını ve genel hasta sonuçlarını ve yaşam kalitelerini iyileştirmelerini sağlamaktadır.

Sonuç

Meme kanseri sağ kalım bakım planı, kanser tedavisi tamamlandıktan sonra bakımın koordinasyonunu geliştirmeye yönelik planlanan birey merkezli bakım modelidir. Birçok uluslararası kanser kuruluşu meme kanseri sonrası sağ kalanlarında bakım planı kullanımını önermektedir. Geçerli ve güvenilir bir bakım planı oluşturulmadan önce sağ kalan bireylerin ihtiyaçlarının kapsamlı olarak belirlenmesi önerilmektedir. Sağ kalım bakım planının birincil amacı, birey ilişkili ve sağlık ilişkili çıktıların iyileştirilmesidir. Kanser sonrası sağ kalım bakım planının etkin sunulması ve uygulanması için tüm paydaşların sürece dahil edilmesi gerekmektedir. Hemşirelerin, sağ kalanların takibinde ve bakım sürecinde aktif olarak rol alması gerekmektedir. Hemşireler gerek örgün eğitimde gerekse çalışma hayatında görev içi eğitimlerle kanserden sağ kalanların bakımında rol almak üzere eğitilmelidir.

KAYNAKLAR

American Cancer Society (ACS):<https://www.cancer.org>)

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal, A. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal For Clinicians. 2018;68(6):394-424.

Düger T, Atasavun Uysal S, Yıldız Kabak V. Onkolojik fizyoterapi ve rehabilitasyonda egzersizin kanıt düzeyi. F.G. Yazıcıoğlu Şener (ed) Fizyoterapi ve rehabilitasyonda kanıta dayalı yaklaşımlar (p.71-8.) 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. 102

European Oncology Nursing Society (EONS):(<https://www.cancernurse.eu>)

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Fang SY, Wang YL, Lu WH, Lee KT, Kuo YL, Fetzer SJ. Long-term effectiveness of an E-based survivorship care plan for breast cancer survivors: A quasi-experimental study. Patient Educ Couns. 2020 Mar;103(3):549-555. doi: 10.1016/j.pec.2019.09.012. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31558323.

Ganz PA. Survivorship: adult cancer survivors. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2009;36(4):721-741. 7. Ellegaard MBB, Grau C, Zachariae R

Ellegaard MBB, Grau C, Zachariae R, Bonde Jensen A. Fear of cancer recurrence and unmet needs among breast cancer survivors in the first five years. a cross-sectional study. Acta Oncologica. 2017;56(2):314-320-

Haydaroğlu A, Sert F, Caner A. Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki kanser olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikler. Ege Tıp Dergisi. 2019;58:1-9.

Institute of Medicine (IOM) Report on Cancer Survivorship: (<https://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition>)

Istanbul University, Florence Nightingale Faculty of Nursing: (<https://nursing.istanbul.edu.tr>)

Kıyak ve Özkaraman, Sağ kalanların gereksinimleri 4. Weir HK, Stewart SL, Allemani C, White MC, Thomas CC, White A, et al. Population-based cancer survival (2001 to 2009) in the united states: findings from the concord-2 study. Cancer. 2017;123:4963-4968.

Koch L, Bertram H, Eberle A, Holleczer B, Schmid-Höpfner S, Waldmann A, et al. Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors—still an issue. results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and depression from the cancer survivorship—a multi-regional population-based study. Psycho- Oncology. 2014;23(5): 547-554.

Kvale EA, Huang CS, Meneses KM, Demark-Wahnefried W, Bae S, Azuero CB, Rocque GB, Bevis KS, Ritchie CS. Patient-centered support in the survivorship care

- transition: Outcomes from the Patient-Owned Survivorship Care Plan Intervention. *Cancer*. 2016 Oct 15;122(20):3232-3242. doi: 10.1002/cncr.30136. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27387096.
- Lo WT, Yates P, Chan RJ. Unmet supportive care needs and symptom burden in Taiwanese cancer survivors who have completed primary treatment. *European Journal of Oncology Nursing*. 2018;35:79-84.
- Maaren, MCV., The effectiveness of personalised surveillance and aftercare in breast cancer follow-up: a systematic review *Supportive Care in Cancer* (2024) 32:323. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08530-2>
- Maly RC, Liang LJ, Liu Y, Griggs JJ, Ganz PA. Randomized Controlled Trial of Survivorship Care Plans Among Low-Income, Predominantly Latina Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1814-1821. doi: 10.1200/JCO.2016.68.9497. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28418767; PMCID: PMC5455593. Ministry of Health, Turkey:<https://www.saglik.gov.tr>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN):<https://www.nccn.org>
- Palmer SC. Et al. Outcomes and Satisfaction After Delivery of a Breast Cancer Survivorship Care Plan: Results of a Multicenter Trial. *Journal of Oncology Practice* 2015 11(2): e222 - e229PubMed: 25784579
- Rizalar S, Hamarat E, Goktas S. Supportive care needs after surgery in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2024 Aug 7;32(9):576. doi: 10.1007/s00520-024-08745-3. PMID: 39107432; PMCID: PMC11303463.
- Rosenberg SM, Tamimi RM, Gelber S, Ruddy KJ, Bober SL, Kerekoglow S, et al. Treatment-related amenorrhea and sexual functioning in young breast cancer survivors. *Cancer*. 2014;120(15):2264-2271.
- Santin O, Murray L, Prue G, Gavin A, Gormley G, Donnelly M. Selfreported psychosocial needs and health-related quality of life of colorectal cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing*. 2015;19(4):336-342.
- Simard S, Thewes B, Humphris G, Dixon M, Hayden C, Mireskandari S, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *Journal of Cancer Survivorship*. 2013; 7(3):300-322.
- Thewes B, Butow P, Bell ML, Beith J, Stuart Harris R, Grossi M, et al. Fear of cancer recurrence in young women with a history of early-stage breast cancer: a cross-sectional study of prevalence and association with health behaviours. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(11):2651- 2659.
- Turkish Oncology Nursing Association (TONA): [TONA](<http://www.onkohem.org.tr>).



BÖLÜM 48

Monogastrik Hayvanlarda Probiyotik Kullanımı

***Ergün Demir¹ & Muhittin Zengin² &
Mehmet Akif Özcan³ & Hakan Tavşanlı⁴***

¹ Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ABD.
Orcid: 0000-0001-8350-3479

² Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ABD.
Orcid: 0000-0003-4596-9061

³ Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Mudurnu Sureyya Astarci Yüksekokulu Bitkisel ve Hayvansal Üretim B. Orcid: 0000-0001-7632-830X

⁴ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Halk Sağlığı ABD. Orcid: 0000-0002-5124-3702

Giriş

Günümüzde yem katkı maddeleri hayvanlarda sağlık, büyüme, verim ve bağışıklık sistemi gibi parametrelere fayda sağladığı için yaygın olarak kullanılmaktadır [1]. Probiyotikler prebiyotikler, enzimler ve organik asitler gibi kümes hayvanları, balık ve domuz yemlerine eklenen birçok yem katkı maddesi vardır. Bu maddeler hayvanlarda yem tüketimini, yemden yararlanmayı artırmak veya bağışıklık sistemini etkileyerek büyüme veya gelişmeye katkıda bulunmaktadır [21].

Probiyotikler, konakçı hayvanlarda bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirerek faydalı etkilere sahip canlı yem katkı maddeleri olarak tanımlanmıştır [25]. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (USFDA) ve Amerikan Yem Kontrol Yetkilileri Birliği, probiyotikler yerine "Doğrudan Kullanılan Mikroorganizmalar-DFM" teriminin kullanılmasını zorunlu kılmıştır.

1. Hayvan Beslemede Probiyotik Kullanımı

2.1. Hayvancılıkta en sık kullanılan probiyotikler

DFM'ler canlı mikrobiyal kültürleri, kültür ekstraktlarını, enzim preparatlarını, spesifik ve spesifik olmayan mayaları, mantarları, bakterileri ve hücre fragmanlarının çeşitli kombinasyonlarını içerebilir [14]. DFM'ler ayrıca laktik asit üreten bakteriler, laktik asit kullanan bakteriler, maya ve mantarlar ve diğer mikroorganizmalar olarak sınıflandırılabilir. Hayvan beslemede probiyotikler, sindirim kanalında fermentasyonu düzenleyen, hayvanların verim performansını artıran ve antibiyotik büyüme faktörlerine alternatif olarak kullanılan yem katkı maddeleri olarak büyük ilgi görmektedir [22].

2.2. Probiyotiklerin etki mekanizması

Probiyotiklerin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber genel olarak probiyotiklerin etkilerine bakıldığında:

Gastrointestinal sistemin mikrobiyal popülasyonunun modifikasyonu: Probiyotikler, faydalı mikroorganizmaların popülasyonunu artırabilir ve ardından inhibitör kimyasallar oluşturarak ve bağlanma bölgeleri için rekabet ederek zararlı bakterilerin büyümesini kısıtlayabilir.

Patojenik mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonu önlemek için sindirim sisteminin duvarına yapışma: Çoğu enterik patojen, bağırsak epitelinde kolonize olarak bunun sonucunda hastalığa neden olabilir. Probiyotikler, bağırsak

epiteline yapışabilir ve glikokonjugatlar (amino asitlere, proteinlere, lipidlere kovalent olarak bağlanan karbonhidratlar ve glikozitler gibi diğer küçük moleküllere) gibi yapışma reseptörleri için patojenlerle rekabet edebilir.

Epitel bariyerinin güçlendirilmesi: Bağırsak epitelinin mezenterik lenf düğümlerine geçirgenliğini azaltarak bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirebilir.

Besinlerin sindiriminde ve emiliminde artış: Spor oluşturan bakteriler, besin madde sindirimini kolaylaştırarak hücre dışı enzimlerin üretimini artırabilir.

Bağırsaktaki besinler için patojenik bakterilerle rekabet: Probiyotik bakteriler, enerji kaynaklarını hızla kullanarak besin ve absorpsiyon bölgeleri için patojenik bakterilerle rekabet edebilir ve potansiyel olarak bakteri büyüme fazını kısıltabilir.

Antimikrobiyal maddelerin üretimi: Laktik ve asetik asit gibi organik madde üreten bazı probiyotik bakteriler, zararlı mikroorganizmaları baskılama özelliğine sahiptir.

Patojenik mikroorganizmalarda gen ekspresyonundaki değişiklik: Probiyotikler, patojenik bakterilerin çekirdeklenme tespitini etkileyerek patojenitelerini değiştirebilirler.

Bakteriyel antagonezm: Probiyotik mikroorganizmalar bağırsaklara yerleştikten sonra organik asitler, hidrojen peroksit, laktoferrin, bakteriyosin gibi bakterisidal veya bakteriyostatik özellik gösterebilen maddeler üretebilirler.

Bakterisidal aktivite: Lactobacillus gibi bazı probiyotikler, laktozu laktik aside dönüştürerek aktivite gösterir ve pH seviyesini patojenik bakterilerin yaşayamayacağı bir seviyeye düşürür.

İmmünomodülasyon: Probiyotikler, makrofaj aktivitesini ve laktik asit bakterilerinin lokal antikor seviyelerini artırarak, interlökin (IL)-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin üretimini indükleyerek bağışıklık modulatorleri olarak hareket edebilir.

2.2. Probiyotiklerin hayvanlardaki etkileri

Bağışıklık sistemi

Canlı hücrelerde oksidatif metabolizma sonucu oluşan peroksidasyonda, oksidatif hasara neden olan reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller oluşur [57]. Bu hücreler, metal katalizörlerle reaksiyona girerek daha reaktif bileşiklerin oluşumunu önlemek için peroksitleri ve süperoksitleri uzaklaştıran süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidanlar ve hücre içi enzimler

tarafından korunur [42]. Oksidatif hasarı önlemek için probiyotiklere geniş bir yelpazede antioksidan enzim aktiviteleri sergileme kapasiteleri ve antioksidan potansiyelleri açısından önem verilmektedir. Antioksidatif kapasitesi yüksek lak-tik asit bakterilerinin probiyotik olarak kullanıldığı çalışmalarda, yüksek antiok-sidan aktivite sergiledikleri bildirilmiştir [60]. Probiyotikler, IL-10 ve TGF- β gibi antiinflamatuvarların miktarını arttırırken proinflamatuvar sitokinleri dengeleme yeteneğine sahiptir.

Gastrointestinal sistem ve mikrobiyota

Bir probiyotiğin etkinliğini değerlendirmek için en önemli kısımlardan biri bağırsaktır. Bunun için bağırsakta bakılan en önemli parametreler villusun kalitesini, uzunluğunu, yoğunluğunu iyileştirmenin yanı sıra kriptleri arttırma, besin emilimini arttırma ve bakterilerin uygun kolonizasyonunu sağlamaktır [34].

Bazı çalışmalarda probiyotik kullanımının karbonhidrat metabolizması üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir. Collington ve ark. [17], domuzlarda *Lactobacillus plantarum* L. *acidophilus*, L. *casei* ve *Streptococcus faecium* gibi karışık probiyotiklerin kullanılmasının, mukoza zarında önemli karbonhidrat aktiviteleri ile sonuçlandığını bildirmiştir. Ayrıca gastrointestinal sistemdeki mikrobiyota dengesini iyileştirmek ve etkinliğini arttırmak için probiyotikler antibiyotiklere daha uygun bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Uyeno ve ark. [62], laktik asit bakterileri içeren probiyotiklerin (DFMs) kullanımının bağırsakta patojenlerin kolonizasyonunu azalttığı bildirilmiştir.

Kanatlı hayvanlarda gastrointestinal sistemin bağırsak içeriğindeki bakteri sayısının 10^{10} ile 10^{11} CFU/g arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu bakteriler arasında en yaygın olanları *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Clostridium* spp. ve *Bacteroides* spp. Bu mikroorganizmaların işlevleri vücutta homeostazı sürdürmek için genelleştirilebilir. Bağırsak bakterilerinin bireysel işlevleri çok farklıdır. Tavuklar *Lactobacillus* gibi probiyotiklerle işlenmiş yemlerle beslendiğinde dışkılarındaki *Enterobacteriaceae* sayısı azalabilir. Ayrıca *Lactobacillus plantarum*'un sekumda *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* spp.'yi artırır ve *E. coli* ve *Salmonella* spp.'yi azaltır.

Probiyotikler, yararlı ve zararlı mikroplar dengesindeki bir değişime bağlı olarak sonunda daha uygun bir mikrobiyal popülasyon oluşturarak sindirim sistemindeki mikrobiyal popülasyon dinamiklerini değiştirebilir. Sindirim sistemindeki patojenik mikroorganizmalardaki azalma, bakteriyosinler gibi antimikrobiyal maddelerin üretimine [59] ve probiyotik mikropların bağırsak epiteline yapışmasına, böylece patojenlerin rekabetçi bir şekilde dışlanması veya bağışıklık

sistemini indüklemesine bağlanabilir. Sindirim sistemindeki mikroflorasının probiyotikler tarafından (örneğin tavuklarda) en yaygın modülasyonu, *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* popülasyonlarındaki artış [32] ve koliform popülasyonları özellikle *Escherichia coli* [32] ve *Clostridium spp.*'deki azalmadır [69].

Genel anlamda probiyotikler sindirim sistemi için:

- Hayvanların bağırsak mikrobiyotasının önemi, hayvan sağlığındaki hayati rolü nedeniyle yaygın olarak kabul edilmektedir.
- Gastrointestinal sistemi kolonize eden karmaşık mikrobiyota toplulukları vardır.
- Bağırsak mikrobiyotası, hayvan sağlığı ve konakçı bağışıklık sisteminin gelişimi için iletkendir.
- Probiyotikler, konakçıya bağırsak homeostazını modüle etme ve bağırsak sağlığını geliştirme gibi birçok faydalı fonksiyon sağladıkları için yaygın olarak kullanılan yem katkı maddeleridir. Probiyotiklerin bu faydalı etkileri, patojenik bakterilerin çoğalmasının engellenmesinden ve gastrointestinal kanalda faydalı floranın büyümesinin teşvik edilmesinden kaynaklanabilir.
- Probiyotik kolonizasyonu ve bunun bağırsak mikrobiyota üyeleri üzerindeki etkisi oldukça türe özgüdür. Farklı probiyotiklerin, önemli ölçüde farklı modülasyon fizyolojik fonksiyon kapasitelerine sahip olduğu gösterilmiştir.

Stres

Stres, özellikle kanatlı hayvanların büyüme performansını bozar ve büyük ekonomik kayıplara neden olur. Bazı çalışmalarda ısı stresi etiyojisi, bağırsaktaki iltihaplanmaya bağlı olabilir [15, 54]. Sıcaklık stresi, bağırsak epitelinde hasara yol açarak bağırsak sağlığının bozulmasına, mukozal yapı ve bütünlüğün kaybolmasına ve sonuç olarak besinlerin emiliminin bozulmasına neden olur [6, 54]. Bu nedenle ısı stresinde probiyotik kullanımı bağırsak sağlığını ve mukozal yapıyı düzelterek etkili bir strateji oluşturabilir. Canlılarda stres altında artması beklenen kortizolün antikor üretimi üzerinde immunsupresif etkisi ve bunun da sağlık durumu ile açık bir bağlantısı vardır. Rollo ve ark. [56], tarafından yapılan bir çalışmada çipura larvalarının stres oluşturmak üzere uyarıldığı, *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus fructivorans* probiyotik uygulamasının yapıldığı ve plazma kortizol düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde, Carnevali ve

ark. [16], LAB *Lactobacillus delbrueckii delbrueckii* verilen *Dicentrarchus labrax*'ta daha düşük kortizol seviyeleri bildirmiştir.

Hastalık

Hayvansal üretimde, patojenik bakteri yükünü azaltmaya yönelik müdahaleler arasında gelişmiş hijyenik yöntemler, aşılama ve antimikrobiyal ajanların kullanımı yer alır. Bununla birlikte, çoklu antibiyotiğe dirençli zoonotik bakteriyel patojenlerin artması, hayvansal üretimde çok çeşitli antibiyotiklerin kullanımını azaltma baskısını artırmıştır. Bu durumun aksine, Antibiyotik Büyüme Destekçilerinin (AGP) yasaklanmasından sonra bakteriyel hastalıklarda probiyotik kullanımı daha yaygın hale gelmiştir. Örneğin, La Ragione ve ark. [36], *B. subtilis* PY79'un genç tavuklarda *Salmonella enterica* serotipi Enteritidis ve *Clostridium perfringens*'e karşı etkinliğini test etmek için yaptıkları çalışmada, *B. subtilis* sporlarının kuş hastalıkları ve gıda kaynaklı patojenlerin kontrolünde etkili ajanlar olabileceğini bildirmişlerdir. Higgins ve ark. [29], 10^6 veya 10^8 CFU'da verilen *Lactobacillus* bazlı probiyotik kültürün *S. enteritidis*'i önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir.

Verim

Probiyotiklerin kullanımı aslında et ve yumurta kalitesini iyileştirebilir, bu da dünya nüfusu arttıkça et ve yumurta talebi artmaya devam ettiği için faydalıdır. Kanatlı, domuz ve su ürünleri yetiştiriciliğinde temel amaç sağlıklı ve güvenli ürünler üretmektir. Probiyotikler, hayvanların ürün kalitesini ve üretkenliğini artırarak alternatif büyüme destekleyicileri haline gelmiştir. Probiyotikler, karın yağını azaltarak genel karkas ağırlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olup bu da kanatlı karkas kalitesinin artmasını sağlar. Probiyotik yem katkı maddelerinin varlığı, doku oluşturmak için gerekli amino asitler de dahil olmak üzere besinlerin emiliminin artmasıyla sonuçlanarak karkas ağırlığının artmasına neden olur [11]. *Bacillus licheniformis*'in etlik piliç rasyonlarına ilave edildiği bir çalışmada, bu probiyotiklerin büyümeyi teşvik edici ve et kalitesini artırıcı etkileri olduğu bildirilmiştir [38]. Zengin ve ark. [70], etlik piliçler üzerinde yaptıkları çalışmada, rasyonlara *Bacillus subtilis* ile fermente edilmiş yem kullanılan gruplarda yemden yararlanma oranının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

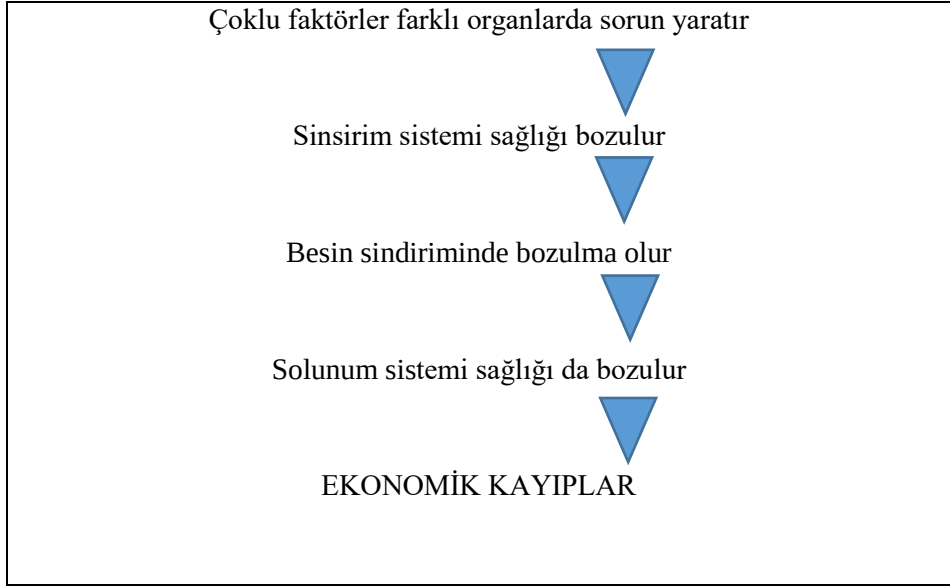
3. Kanatlı Hayvan Beslemede Probiyotik Kullanımı

Kanatlı yemlerinde probiyotiklerin uygulanması performansı, besin sindirilebilirliğini iyileştirebilir ve kanatlılarda bağışıklığı artırabilir. Probiyotikler bağırsaktaki faydalı mikroflorayı korur. *Campylobacter* ve *Salmonella* türleri gibi enterik patojenlere karşı direnci artırır. Bu bağırsak fonksiyonunu, yem kullanımını

ve kanatlıların üreme performansını iyileştiren sağlıklı bir gastrointestinal sistem ile sonuçlanır. Bu faydalı etki, bağırsakta lipaz, amilaz ve proteaz gibi besinlerin sindirimine yardımcı olan enzimlerin salgılanmasından kaynaklanabilir [46].

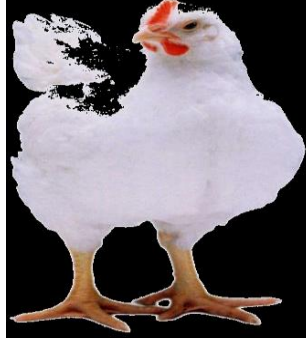
Kanatlılarda probiyotiklerin rolü [7]:

- Büyüme performansında iyileşme,
- Yumurta ve et üretiminde artış,
- Bağırsaktaki mikrobiyal topluluğu iyileştirir,
- Enfeksiyon ve hastalıkların azaltılması,
- Yararlı bağışıklık yanıtlarının uyarılması.

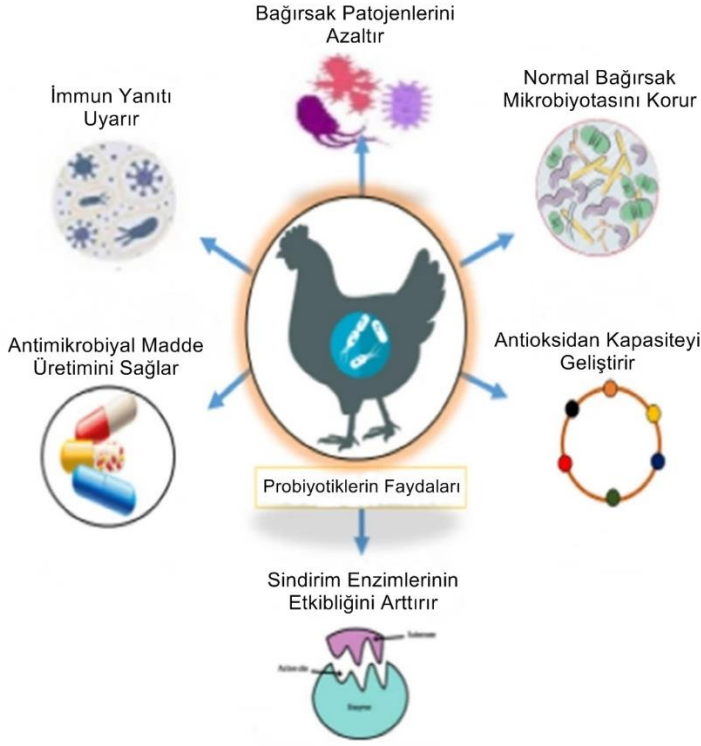


Kanatlılarda kullanılmak üzere seçilen probiyotikler;

1. Sindirim sisteminin doğal florası olmalıdır.
2. Düşük mide pH'sı, bağırsakta safra asidi varlığı, bağırsak yolundaki diğer mikroorganizmalarla rekabet gibi potansiyel engelleri aşabilmek için bağırsak epiteline bağlanabilmelidirler.
3. Probiyotikler, kullanımlarında gıda kullanımını ve bağışıklık yanıtını artırma gibi olumlu etkilerini geliştirmelidir.



Probiyotiklerin kanatlı yetiştiriciliğinde en yaygın kullanımı, aşı veya damla, sprey, granül, tablet veya kaplanmış kapsüller kullanılarak yemlere eklenmesidir. Ayrıca bazı yetiştiriciler su ilave ederek uygulayabilirler. Her uygulamanın ortak amacı patojenlere karşı savaştır.



Şekil 1. Probiyotiklerin kanatlılardaki etkileri [55].

Etlik piliçler

Yemlerde Antibiyotik Büyüme Uyarıcıların (AGP) kullanımının yasaklanmasından sonra ticari kanatlı üretiminde büyüme performansını artırmak için probiyotikler kullanılmıştır. AGP, bağırsak inflamatuvar hücreleri tarafından katabolik mediatörlerin üretimini ve atılımını engelleyerek çalışır; bu da bağırsak mikrobiyotasının azalmasına neden olur. Probiyotiklerin kullanımında artan probiyotik bakteri popülasyonu ile birlikte mikrobiyal enzimlerin aktivitesini geliştirerek besinlerin sindirilebilirliği ve emilimi artmaktadır. Sonuç olarak, besinlerin daha iyi emilmesi nedeniyle performans artar.

He ve ark. [28], Arbor Acres tavukların yemine antibiyotik yerine *B. subtilis*, *B. licheniformis* ve *S. cerevisiae* probiyotiklerinin eklenmesinin etkisini araştırmışlardır. Sonuçlar incelendiğinde, *Bacillus subtilis* ile beslenen tavukların 0-21 günlük dönemde yemden yararlanma oranının, 21-42 günlük dönemde ise ortalama günlük canlı ağırlık kazancın arttığı belirlenmiştir. Ayrıca probiyotik takviyesinin bağırsak bariyerinin işlevini iyileştirdiğini ve villus yüksekliğinin kript derinliğine oranını artırdığını ve bunun bağırsakta daha yüksek bir absorpsiyona yol açtığını belirtmişlerdir. Awad ve ark. [10], etlik piliç kullanarak *L. salyarius*

ve *L. reuteri*'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Sonuçlar, probiyotiklerin bi-tirme aşamasında piliçlerin vücut ağırlığında bir iyileşmeye yol açtığını göster-miştir. Flores ve ark. [24], bir DFM karışımının ve bir multienzim kombinasyo-nunun (ksilanaz, amilaz ve proteaz) tek başına AGP ile aynı multienzim kombi-nasyonu ile beslenmesinin etkilerini karşılaştırmıştır. DFM takviyesinin, negatif kontrol grubuna göre 10. günde ortalama canlı ağırlığını arttırdığını bulmuşlardır.

Ahmat ve ark. [3], etlik pililerle yaptıkları çalışmada, karma yemlere *Bacillus amyloliquefaciens* LFB112 ilavesinin piliçlerin büyüme performansı, karkas özellikleri, bağışıklık ve serum biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Araştırmanın hayvan materyalini 1 günlük yaşta toplam 396 ti-cari Ross 308 karışık cinsiyet civciv oluşturmuştur. Deneme grupları; katkı mad-desi içermeyen temel karma yemle beslenen grup, kontrol (CON), AB (antibiyoti-k) grubu (bazal diyet + 150 mg aureomisin/kg), C+M grubu (bazal diyet + 5 x 108 CFU/kg *B. amyloliquefaciens* LFB112 tozu), Grup C (bazal diyet + 5 x 108 CFU/kg *B. amyloliquefaciens* LFB112), grup M (bazal diyet + 5 x 108 CFU/kg *B. amyloliquefaciens* LFB112) ve CICC grubu (bazal diyet + 5 x 108 CFU/kg *Bacillus subtilis*) CICC 20179) katılımlıyla oluşturulmuştur. Araştırmacılar, de-neme sonunda 39. günde C+M, C ve M gruplarındaki etlik piliçlerin kontrol gru-buna göre daha yüksek canlı ağırlığa ve daha iyi yemden yararlanma oranına sa-hip olduğunu bildirmişlerdir. Serum IgA ve IgG düzeyleri CON grubuna göre C+M, C ve M gruplarında düşerken AB grubunda artmıştır. Sonuç olarak, araş-tırmacılar broyler karma yemlerine *B. amyloliquefaciens* LFB112 eklenmesinin tavukların büyüme performansını etkileyebileceğini bulmuşlardır.

Molnr ve ark. [43], broyler karma yemlerine farklı seviyelerde ilave edilen *Bacillus subtilis*'in etlik piliçlerin performans, karkas kalitesi, bağışıklık tepkisi ve bağırsak mikroflorası üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla bir çalışma yürütmüşlerdir. Civcivler biri kontrol 5 deneme grubu olmak üzere 6 gruba (280 adet/grup) ayrılmıştır. Deneme sonunda rasyonlarına probiyotik eklenen deney gruplarında canlı ağırlık artışı daha fazla olmuştur. Ayrıca, araştırmacılar, diyet-lerde *B. subtilis* kullanımının seviyesi arttıķa ileum veya sekumdaki *Lactobacil-lus* düzeylerinin değişmediğini, *E. coli* popülasyonunun önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir.

Abdelqader ve ark. [2], ısı stresi altında yetiştirilen etlik piliçlerde *Bacillus subtilis* probiyotik kullanımının, büyüme performansı, iskelet kemik özellikleri, iskelet kası boyutu, bağırsak villus-kript yapısı, bağırsak bakterileri, büyüme hor-monu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF- 1) kolesterol ve glukoz değerleri üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Toplam 1200 adet bir günlük Ross

308 erkek piliç kullanılarak yapılan çalışmada 2×2 faktörlü deneme düzeni kullanılmış ve ana faktörler çevre sıcaklığı termonötral (21 °C) veya kronik ısı stresi (30 °C) ve diyet (kontrol veya kontrol + *B. subtilis*; 3×10^7 kob/kg yem). Sonuçlar, *B. subtilis*'in canlı ağırlık artışı, yem dönüşüm oranı, villus yüksekliği, kript derinliği, villus yüzey alanı, emici epitel hücre alanı ve bağırsakta yararlı bakteri sayıları üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. *B. subtilis*'in serum GH ve IGF-1 düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Ek olarak, ısı stresi koşulları altında *B. subtilis* ile beslenen tavukların, kontrollere kıyasla daha yüksek iskelet kası boyutuna ve gelişmiş tibia özelliklerine ve daha düşük abdominal yağ depolarında birikime sahip olduğu bildirilmiştir.

Yumurtacı tavuklar

Yumurtacı tavuklarda probiyotik uygulanmasında hedef yumurtlamayı ve yumurta verimi ve ağırlığı, artan mukavemet ve kabuk kalınlığı gibi parametreleri de iyileştirmektir. Ayrıca probiyotik ilavesi ile sürülerde yumurta veriminin ve kuluçka randımanının artması beklenmektedir.

Peralta-Sánchez ve ark. [51], yumurta tavuklarında yaptıkları bir çalışmada, diyetle 10^8 CFU/g *Enterococcus faecalis* UGRA10 probiyotik ekleyerek verim düzeylerini incelemişlerdir. Deney periyodunun ikinci yarısında (40 ila 76 gün), *E. faecalis* UGRA10 ile beslenen tavukların yumurta üretimini sürdürdüğü, kontrol hayvanlarının ise yumurta üretiminin azaldığı belirlenmiştir.

Mazanko ve ark. [41], basil probiyotik preparatlarının yumurta tavuğu ve horozların fizyolojisi üzerindeki etkisini aydınlatmayı amaçlayan çalışmalarında *Bacillus subtilis* Katmira1933 ve *Bacillus amyloliquefaciens* B-1895 tarafından fermente edilmiş soya fasulyesi ürünlerini kullanmışlardır. Çalışmada, birinci günden 39 haftalık olana kadar *B. subtilis* Katmira1933 veya *B. amyloliquefaciens* B-1895 veya bu suşların bir karışımına dayalı probiyotikler kullanılmıştır. Bu preparatların kontrol grubuna göre yumurta üretimi, sperm üretim kalitesi ve yumurta kalitesi üzerinde olumlu etkisi olmuştur. Bu sonuçlar probiyotik kullanımının yumurta üretimi üzerinde faydalı etkileri olabileceğini göstermektedir.

Sharma ve ark. [58], Hy-Line W-36 yumurta tavuklarında sekumda *Aspergillus niger* kullanımının verim performansı, yumurta kalitesi ve *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp ve *Escherichia coli* üzerindeki rolünü araştırmışlardır. Toplam 72 adet, 45 haftalık Hy-Line W-36 yumurta tavuğu, altı tekerrürlü üç diyet uygulamasına tabi tutulmuştur. Gruplar, 495 mg/kg basitrasin metilen disalisilat (BMD) (Pozitif Kontrol) veya 220 mg/kg *Aspergillus niger* (Probioist®) (Probiyotik) ile desteklenmiş Kontrol (C) bazal diyeti olarak oluşturulmuştur.

Yumurta tavuğu diyetine probiyotiklerin eklenmesi, Pozitif Kontrol ile karşılaştırıldığında 3. ve 6. haftalarda yumurta üretimini önemli ölçüde artırmıştır. Yumurta kalitesinin bir ölçüsü olan Haugh birimi, 10. haftada probiyotik diyetle beslenen yumurta tavuklarında Kontrol veya Pozitif Kontrole kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca probiyotik verilen gruplarda sekum mikrobiyal patojenik bakteri yüklerinin (*Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp. ve *Escherichia coli*) kontrol ve pozitif kontrol gruplarına göre sayısal olarak daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, *Aspergillus niger*'in yumurta tavuğu performansını ve yumurta kalitesini iyileştirmek için probiyotik olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Pan ve ark. [49], 32 haftalık yumurta tavukları (Hyline Brown) için bazal diyet ve bazal diyet 200 g/t *B. licheniformis* (3.2×10^9 CFU/kg) ekleyerek yumurta tavuklarında *Bacillus licheniformis* DSM5749'u incelemişlerdir. Toplam 8 hafta süren çalışmada, *B. licheniformis* DSM5749'un yumurta üretim hızında ve günlük ortalama yumurta üretiminde artış ve yem-yumurta oranında azalma dahil olmak üzere yumurtlama performansını önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmişlerdir. 8 haftalık deney süresinde *B. licheniformis* DSM5749'un karaciğerde süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerini artırdığını ve serumdaki IL-1 düzeyini azalttığını, sekumda *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını azalttığını belirlemişlerdir.

Lv ve ark. [40], yumurta tavuklarında farklı probiyotiklerle fermente edilmiş diyetlerin etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, toplam 360 adet 22 haftalık tavuk dört gruba ayrılmıştır. Çalışmada rasyonlar bazal diyet (CON); % 6 *Clostridium butyricum* fermente edilmiş yem (CB); % 6 *Lactobacillus crispatus* fermente edilmiş yem (LC) ve % 6 *Lactobacillus salivarius* fermente edilmiş yem (LS) şeklinde oluşturulmuştur. Toplam 8 hafta süren çalışmada, CON grubu LC ve LS grupları ile karşılaştırıldığında yem dönüşüm oranının önemli ölçüde iyileştiği ve Haugh biriminin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, fermente yem takviyesi, jejunumun villus yüksekliğini ve villus yüksekliğinin ileumun kript derinliğine (VH/CD) oranını önemli ölçüde iyileştirmiştir. CON grubu ile LC grubu ve LS grupları karşılaştırıldığında, aile düzeyinde *Rikenellaceae* ve *Methanobacteriaceae* bolluğu önemli ölçüde azalırken *Ruminocaceae* bolluğu önemli ölçüde yüksek olmuştur.

Hindi

Hanuszewska ve ark. [27], hindi yemlerine *Bacillus subtilis* ve *Bacillus licheniformis* sporları içeren probiyotiklerin eklenmesinin 84 gün boyunca yetiştirilen dişi hindilerin büyüme performansına etkisini araştırmışlardır. Toplam 300 adet

günlük yaşta Hybrid Converter dişi hindiler rastgele 20 bölmeye ayrıldıkları kafeslerde rastgele iki deney grubuna ayrılmış, birinci grup bazal (T1) ve ikinci grup (T2) probiyotik (1.28×10^6 CFU/g yem) eklenen bazal yem ile beslenmiştir. Probiyotik takviyeli grupta probiyotiğin büyüme performansı üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğu ve dişi hindilerin nihai vücut ağırlıklarına ve ortalama günlük kazançlarına önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir.

Czech ve ark. [19], hindilerde *Saccharomyces cerevisiae* yerine alternatif bir maya türü olan *Yarrowia lipolytica* kullanımının büyüme performansı ve bağırsak histolojisi üzerine etkisini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışmada ayrıca *Yarrowia lipolytica* veya *Saccharomyces cerevisiae* mayasına probiyotik eklenmesinin etkilerinin sonuçlarını da gözlemlemişlerdir. Çalışmada 480 hindi rastgele altı gruba ayrılmış; bazal yemle beslenen kontrol grubu (C) ve kontrol yemine probiyotik (%0.05) eklenen grup (P), kontrol yemine *Yarrowia lipolytica* mayası (%3) eklenen grup (Y), kontrol yemine probiyotik (%0.05) katkılı maya eklenen grup (YP) ile benzer şekilde kontrol yemine (%3) *Saccharomyces cerevisiae*'ye eklenen (S), S grubuna probiyotik (%0.05) eklenen grup (SP) olmak üzere deney grupları oluşturulmuştur. Hindi yemine %3 *Yarrowia lipolytica* eklenmesinin, hindilerde yaygın olarak kullanılan *Saccharomyces cerevisiae* mayasına bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca *Yarrowia lipolytica*'nın büyüme performansını iyileştirdiğini ve bağırsak histolojisi üzerinde faydalı etkileri olduğunu belirlemişlerdir.

Balıklarda Probiyotik Kullanımı

AB su ürünleri sektörü 1,2 milyon ton ürüne ve 4,1 milyar Euro ciroya ulaşmıştır. AB Su Ürünleri Sektörü – 2020 Ekonomik Raporu, AB'de sektörde 69.000 kişiye istihdam sağlayan yaklaşık 15.000 şirket olduğunu göstermektedir. Veriler, AB su ürünleri üretiminin dört ülkede yoğunlaştığını göstermektedir: İspanya (%27), Fransa (%18), İtalya (%12) ve Yunanistan (%11). Bu ülkeler birlikte satışların %69'unu ve cironun %62'sini oluşturmaktadır.

Geçtiğimiz on yıllar boyunca, küresel su ürünleri üretimi her on yılda bir neredeyse iki katına çıkmıştır ve bu da gıda üretim sektöründeki en hızlı büyümeyi yansıtmaktadır. Su ortamı, balıkları her yerde bulunan patojenlere karşı özellikle duyarlı hale getirdiğinden, endüstrinin sürdürülebilir gelişimi, ileri hastalık ve sağlık yönetimi gerektirir. Bununla birlikte, antibiyotikler gibi ilaçların uygulanması insan sağlığı sorunları ile ilişkilidir ve profilaktik alternatiflerin kullanımı oldukça arzu edilir.

Bakteriyel patojenler, sucul hastalık kontrolünde ve yüksek üretim artışında kullanılan antimikrobiyal ilaçlara, pestisitlere ve dezenfektanlara karşı giderek

daha dirençli hale gelmektedir. Bu nedenle, su ürünleri yetiştiriciliğinde probiyotik çalışması, antibiyotiklere alternatif olarak çevre dostu sürdürülebilir su ürünleri yetiştiriciliği sağlamak için artan bir taleptir [31].

Yoğun balık yetiştiriciliğinde besleme maliyetlerinin büyük bir kısmı protein açısından zengin bileşenlerdir. Geçmişte balık unu balık beslenmesinde ana protein kaynağıydı; ancak günümüzde kıt ve maliyetli bir bileşen haline geldi. Ne yazık ki, bitki bazlı bileşenlerin balık beslenmesi üzerinde çeşitli olumsuz etkileri bulunmaktadır [45]. Balık yemindeki balık unu ve balık yağının yerini alacak yeni protein ve lipid kaynaklarının araştırılması için su ürünleri yetiştiriciliği endüstrisinin gereksinimlerini karşılamaya ihtiyaç vardır [44].

Probiyotikler, patojenik mikropları ortadan kaldırarak ve optimal büyüme ve sağlık için gerekli besinlerin sindirilebilirliğini ve biyoyararlanımını artırarak bağığın gastrointestinal sisteminin mikrobiyal popülasyonunu stabilize eder [48]. Balıkların diyetini probiyotiklerle desteklemek, yemde antibiyotik ve sentetik kimyasalların kullanımını azaltabilir [25].

Sucul ortamlarda probiyotik kavramı, yalnızca konakçıyı kolonize ederek değil, aynı zamanda suda bulunarak da yararlı bir etki gösteren mikroorganizmaları içerir.

Bakteriler, mayalar ve algler, su ürünleri yetiştiriciliğinde yaygın olarak probiyotik olarak kullanılmaktadır. Probiyotiklerin etkileri tedavi amacına göre iki gruba ayrılabilir [44];

1) Balık büyümesi ve yem dönüşüm parametreleri, bağırsak mikrobiyotası ve anatomisi, bağışıklık ve patojenlere karşı direnç üzerindeki etkiler dahil olmak üzere balık büyüme ve refah parametreleri.

2) Balık havuzları ve/veya tanklar dahil çevresel parametreler (su kalitesi, suda yaşayan mikrobiyota çeşitliliği).

Probiyotik uygulamalarının balıklar üzerinde besinsel, metabolik ve sağlık etkileri bulunmaktadır. Bu özellikle şunları içerir [48, 61, 68]:

- Büyüme performansını ve iştahı artırır,
- Karma yemlerde bulunan antibesinsel faktörlerin ön sindirimi,
- Çözülmüş organik materyalin alımını uyarır (bakteri aracılı)
- Besin dönüşümünü artırır (örneğin, sindirime enzimatik katkı ile),
- Yem değerini iyileştirir,

- Patojenik mikroorganizmaların inhibisyonu (bağlanma ve kolonizasyon),
- Bağırsak rahatsızlıklarının önlenmesi,
- Bağışıklık sistemini uyarır,
- Stres direncini artırır,
- Daha yüksek üreme çıktısı,
- Malformasyonları azaltır,
- Daha yüksek et kalitesi,
- Su kalitesini artırır
- Yem maliyetlerini düşürür.

Su ürünleri yetiştiriciliğinde probiyotiklerin başlıca rolleri şunlardır [7]:

- Kilo alımında önemli artış,
- Patojenleri inhibe etmek için faydalı enzimleri arttırmak,
- İmmünoglobulin üretimini arttırmak,
- Besin sindiriminde iyileşme,
- Su kalitesinde iyileşme.

Uygulama yöntemleri

FAO ve WHO kılavuzlarına göre probiyotikler, mide salgılarına ve safraya direnmenin yanı sıra bağırsaktan geçerken hayatta kalma yeteneğine sahip olmalıdır. Genellikle probiyotikler, doğrudan yem bileşenlerine eklenerek veya hazırlanan yemin içine püskürtülerek kullanılır. Probiyotikler, enjekte veya daldırma yoluyla da uygulanabilir. Havuzlarda ve tank suyunda doğrudan probiyotik uygulaması, su ve tortuların mikrobiyal bileşimini ve su kalitesini değiştirerek balık sağlığı üzerinde de faydalı etki göstermiştir [64].

Su ve yem katkı maddeleri: Probiyotiklerin peletlenmiş yemlere doğrudan dahil edilmesi, probiyotiklerin en önemli ve yaygın olarak uygulanabilen uygulamalarından biridir [9]. Probiyotiklerin eklenmesi sırasında, balıkta koruyucu gelişmiş bağışıklığı doğrulamak için canlılık sürekli olarak kontrol edilmelidir. Yemde üst pansuman olarak lipidlerle karıştırılabilen dondurularak kurutulmuş kültürler olarak eklenebilirler [20].

Tek ve kombinasyon: Şu anda çoğu çalışmada tek tür probiyotikler değerlendirilmekte; ancak birçok uygulama alanında multistrain probiyotikler önerilmektedir.

Mikrokapsülleme: Yaygın olarak kullanılan yönetim stratejisi kapsüllemedir. Kapsülleme, besin değerlerini iyileştirerek ve probiyotiğin konakçıya uygun şekilde iletilmesini sağlayarak yardımcı olur. Bu süreçte probiyotik suşlar, mikro-organizmaları korumak için aljinat, kitosan, karboksimetilselüloz veya pektin kullanılarak kolloidal bir matris içinde kapsülленir [9].

Canlı yemlerin kapsülleme olarak probiyotiklerle zenginleştirilmesi: Probiyotiklerin canlı yem üzerinde canlı kalabilmesi ve hatta çoğalabilmesi ilginç bir fikirdir. Burada, pelet beslemede veya beslemede probiyotik hücrelerin zenginleştirilmesi en yaygın uygulamadır [63, 68].

Hareketsizleştirilmiş probiyotikler: Süt ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan, Lactobacillus türlerine uygulanan yeni bir teknolojidir. Ayrıca hücre immobilizasyonu, serbest hücre sistemlerine kıyasla biyokütle ve metabolit üretimi için birçok avantaj sunmaktadır [9, 20].

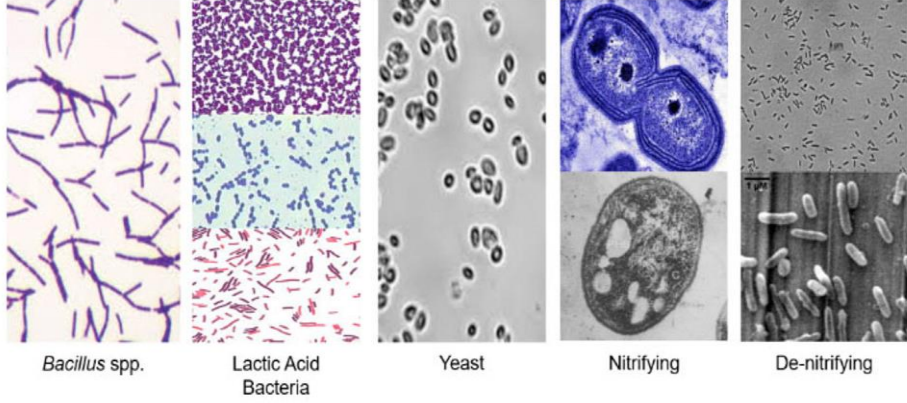
Canlı ve ölü/inaktive probiyotikler: Su ürünleri yetiştiriciliğinde canlı ve ölü probiyotiklerin etkinliği tartışmalı bir konudur. Canlı probiyotikler, gökkuşağı alabalığı *Oncorhynchus mykiss*'te *V. harveyi* enfeksiyonlarına karşı çapraz reaktif antikorlar üretme yeteneğine sahiptir [8]. Canlı probiyotikler (canlı sprey ve dondurularak kurutulmuş) içeren diyetler, ısıyla öldürülen probiyotiklere göre bağırsıklık genlerinin (TNF, TGF-b, IFN ve Ig) daha yüksek ekspresyonunu indüklemiştir [50].

Larvalarda probiyotikler tipik olarak yetiştirme suyuna eklenir veya biyolojik vektörler olarak canlı yemlere dahil edilir [53]. Larvalarda, özellikle belirgin metamorfoza sahip olanlarda, pH genellikle daha yüksektir. Yumurtadan çıktıktan sonraki 24. güne kadar GIT boyunca bir alkali pH rapor edilmiştir [30].

Probiyotik, dağıtım sistemi içinde tutulmalı ve sistem, belirli bir dizi çevresel koşula (en önemlisi pH, safra tuzları ve enzim aktiviteleri) maruz kalana kadar stabil olmalıdır. Sonuç olarak, kullanılan biyomateryaller midede asidik koşullar altında stabil olmalı ve bozunma ancak ince bağırsağın pH'ına veya pankreas enzimlerine maruz bırakıldıktan sonra gerçekleşmelidir.

Su ürünleri yetiştiriciliğinde doğru ticari probiyotik seçimi

Su ürünleri türlerinin bulaşıcı hastalıklarının önlenmesi ve kontrolünde su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılmak üzere birçok probiyotik mikroorganizma izole edilmiş ve değerlendirilmiştir.



Su ürünleri yetiştiriciliğinde probiyotiklerin uygulanması umut vericidir; ancak önemli araştırma çabalarına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, bir dizi probiyotik ürün kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanımının mümkün olduğunu ortaya konulmuştur.

Tablo 1. Balıklarda kullanılan probiyotikler

Etki	Probiyotik
Büyüme uyarıcı	<i>Bacillus</i> spp.
	<i>Lactobacillus helveticus</i>
	<i>Streptococcus thermophilus</i>
Patojen inhibisyonu	<i>Vibrio alginolyticus</i>
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Besin madde sindirilebilirliği	<i>Bacillus</i> NL 110, <i>Vibrio</i> NE17
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Su kalitesi	<i>Bacillus</i> sp. 48
Stres toleransı	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>
	<i>Alteromonas</i> sp.
Üreme	<i>Bacillus subtilis</i>

Daha da önemlisi, probiyotikler, patojenik mikropları ortadan kaldırarak ve optimal büyüme ve sağlık için gerekli besinlerin sindirilebilirliğini ve biyoyararlanımını artırarak balığın sindirim sisteminin mikrobiyal popülasyonunu stabilize eder.

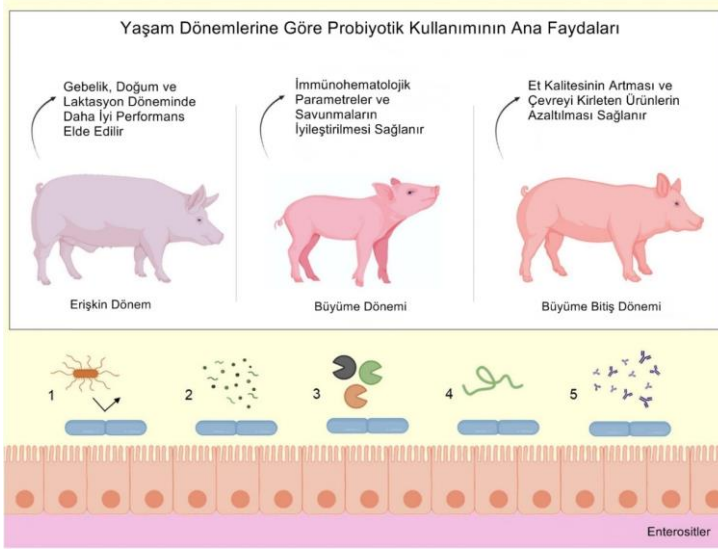
Akbari Nargesi ve ark. [5], probiyotiklerin dişi gökkuşağı alabalığı anaçları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, benzer canlı ağırlıkta toplam 60 anaç 3 tekerrürlü 4 gruba ayrılmıştır. Balıklar, yumurtlama mevsiminden önce 8 hafta boyunca günde iki kez 0 (kontrol), 1×10^9 (P1), 2×10^9 (P2) ve 4×10^9 (P3) CFU probiyotik içeren diyetlerle beslenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, diyetle daha yüksek düzeyde probiyotik (P3) içeren grupta protein verimlilik oranının arttığı ve yemden yararlanma oranının iyileştiği belirlenmiştir. Reprodüktif parametreler üzerinde yapılan gözlemlerde, P3 grubunda yüksek yumurta çapı, çalışma ve nispi doğurganlıklar, döllenme ve kuluçka oranları, gözlü yumurtaların hayatta kalma oranları ve alevinlerin sarı absorpsiyonuna kadar hayatta kalma oranları saptanmıştır. Ayrıca, P3 uygulamasında yumurtadan çıkma ve yumurta sarı kesesi absorpsiyon aşamaları diğer muamelelere göre daha erken olmuştur.

El-Kady ve ark. [23], karışık probiyotiklerin Nil tilapiası (*Oreochromis niloticus*) üzerindeki etkisini görmek için yaptıkları çalışmada dört deney grubu oluşturmuştur. Bunlar: probiyotiksiz kontrol grubu, AquaStar® 0,0015 g/ m³/gün, EM® m³/gün içinde 10 ml, MicroPan® 0.002 g/m³/gün olarak oluşturulmuştur. Toplam amonyak azotu ve amonyak düzeyinin probiyotik takviyeli gruplarda özellikle EM® grubunda kontrole göre önemli düzeyde azaldığını belirlemişlerdir. Probiyotik uygulanan gruplarda, özellikle EM® grubunda, kontrol grubuna kıyasla büyüme performansının, balık biyokütlesinin ve yemden yararlanmanın önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir.

4.Domuzlarda Probiyotik Kullanımı

Yem fiyatları, toplam domuz üretimi giderlerinin neredeyse üçte ikisine katkıda bulunur; bu nedenle domuz endüstrisinde karlılığı sağlamak için yemi domuz vücut kütlesine dönüştürmede verimlilik esastır. Ayrıca, diyet besinlerinin iyileştirilmiş metabolik kullanımı öncelikle sağlıklı bir bağırsağa bağlı olup sağlıklı bağırsak da artan yem sindirimini ve besin emilimini sağlar [35]. Sağlıklı bir bağırsağı korumak, bir domuzun diyet besinlerini verimli bir şekilde sindirmesi ve emilimi için kesinlikle anahtardır. Dengeli bir mikrobiyota (yani sağlıklı bir mikro ekosistem), sağlıklı bir bağırsağın vazgeçilmez bir bileşenidir. Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında konakçı bağışıklık sistemini iyileştirip bağırsak mikrobiyal popülasyonunu yenilemek için kullanılabilen bir yem katkı maddesi kategorisidir. Antitoksin ve ishali azaltma etkilerinin yanı sıra, probiyotiklerin diyet takviyesi bağırsak sağlığını, besin sindirilebilirliklerini iyileştirebilir ve bu nedenle domuzların yemden yararlanması ve büyüme performansına fayda sağlayabilir [37].

Domuz beslemede, hayvan performansını iyileştirmek amacıyla büyümeyi desteklemek ve/veya hastalıkları tedavi etmek için antibiyotikler kullanılır. Bununla birlikte, bakteriyel patojenler arasında antibiyotik direnci için çapraz seçici baskı potansiyeli riski nedeniyle, yeni besin katkı maddelerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bunlar arasında probiyotikler, bağışıklık tepkisini iyileştirebildikleri, hayvan bağırsak sağlığını koruyabildikleri ve beslenme verimliliğini artırabildikleri için büyük ilgi görmektedir [52].



Şekil 2. Yaşam döngüsünün farklı aşamalarında domuz üretiminde probiyotik kullanımının genel etkileri [52].

Domuzlarda probiyotiklerin etki şekli

Genel olarak, probiyotiklerin eklenmesinden sonra, bağırsakta bulunan probiyotik suşlarının sayısında sürekli bir artış olur ve bu da bağırsaktaki patojenlerin varlığını azaltabilen diğer mikroorganizmalarla yer ve besinler için rekabette bir artışa yol açar. Bu azalma, probiyotiklerin bakteriyosinler ve organik asitler gibi antimikrobiyal potansiyele sahip moleküller üretme kabiliyeti ile de ilişkilendirilebilir. Probiyotiklerin kullanımı, vitaminleri ve sindirim enzimlerini sentezleme yeteneğine sahip olduklarından, domuzların beslenme durumunu da iyileştirebilir. Ayrıca probiyotikler, hastalığa neden olmadan bağışıklık sistemini uyardıkları için immünomodülatör etkilere sahiptir [37, 52].

Domuz endüstrisinde probiyotiklerin ana uygulamaları

Gastrointestinal sistem, farklı metabolik kapasitelere sahip çok sayıda mikro-organizma içeren karmaşık bir ekosistendir. Bağırsak mikrobiyomunun modülasyonu, domuzlarda büyümeyi sağlığı iyileştirebilir. Diyet ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki karışma, potansiyel olarak çeşitli fonksiyonlara sahip birkaç metabolitin üretimi yoluyla konağın sağlığını etkileyebilir. Kısa zincirli ve dallı zincirli yağ asitleri, ikincil safra asitleri, poliaminler, indoller ve fenolik bileşikler, bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen metabolitlerdir. Bağırsak mikrobiyomu ayrıca nörotransmitterler (y-aminobütirik asit, katekolaminler ve serotonin gibi), bunların öncüllerini ve vitaminlerini de üretebilir. Domuzlarda yapılan birkaç çalışma, büyüme performansını ve yem verimliliğini artırmada, stresi azaltmada ve patojenlerden koruma sağlamada bağırsak mikrobiyomu ve metabolitlerinin önemini göstermiştir. Probiyotiklerin kullanımı, domuzların bağırsak mikrobiyomunu hedefleyen stratejilerden biridir. Domuz üretimini optimize etmede probiyotiklerin kullanımı konusunda umut verici sonuçlar bulunmaktadır [65].

Probiyotiklerin çeşitli patojenik suşlar üzerindeki antimikrobiyal etkileri bulunmaktadır. Probiyotik araştırmalarındaki umut verici gelişmeler göz önüne alındığında, probiyotiklerin domuz üretiminin tüm aşamalarında sağlığı modüle etme ve performansı iyileştirme kapasitelerini vurgulamak gerekir. Spesifik olarak, probiyotikler dişi domuzlarda gebelik, doğum ve emzirme sırasında performansı iyileştirir, büyüme aşamasında immünohematolojik parametreleri geliştirir, bitirme aşamasında etin kalitesini etkileyebilir ve ayrıca çevresel kirleticilerin azaltılmasına yardımcı olabilir [52].

Büyüme performansı, besin sindirilebilirliği, dışkı mikrobiyal ve dışkı zararlı gaz emisyonu üzerinde büyüyen domuzların düşük besin yoğunluklu diyetinin (LD) probiyotik kompleksi ile desteklenmesinin etkisini değerlendirmek için bir çalışma Wang ve ark. [66] tarafından planlanmıştır 42 günlük bir denemede 54 günlük dişi ve kastre edilmiş erkek domuzlara probiyotik (%0.05 ve %0.10) içeren diyetler verilmiştir. Sonuçta, vücut ağırlığı, ortalama günlük kazancı ve yemden yararlanma LD muamelesine kıyasla HD uygulamasında daha yüksek olmuştur. LD diyetine probiyotik kompleksinin eklenmesi, probiyotik eklenmeyen LD diyetine kıyasla fekal *Lactobacillus* sayısını artırmış ve NH₃ gazı emisyonunu azaltmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, probiyotik kompleksi takviyesinin büyüme performansı, fekal *Lactobacillus* konsantrasyonu ve LD diyetinde fekal NH₃ emisyonu üzerinde faydalı etki göstermiştir.

Probiyotik karışımı ilavesinin süttten kesilmiş domuzlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için 42 günlük bir deneme yürütülmüştür. Domuzlar dört diyet

uygulamasından birine rastgele dağıtılmış: CON, bazal diyet, T1, CON + %0.1 probiyotik karışımı, T2, CON + %0.2 probiyotik karışımı ve T4, CON + %0.3 probiyotik karışımı. Probiyotik karışım düzeylerinin artırılması, 0-7. günlerde ortalama günlük canlı ağırlık kazancını ve ortalama günlük yem tüketimini ve ayrıca 8-21. günlerde canlı ağırlık kazancını ve yemden yararlanma oranını doğrusal olarak artırmıştır. Ek olarak, probiyotik düzeylerinin rasyonda artması, lineer olarak kuru madde, azot, enerji sindirilebilirliği ve fekal *Lactobacillus* sayılarını arttırmış ve *Escherichia coli* sayıları ile amonyak emisyonunu azaltmıştır. Sonuç olarak, probiyotik karışımının %0,3'e kadar arttırılması, 0-7. günlerde ve 8-21. günlerde büyüme performansını doğrusal olarak iyileştirmiştir. Probiyotik takviyesi besin madde sindirilebilirliğini, fekal bakteri sayımını iyileştirip amonyak emisyonunu azaltmıştır [67].

Multisuslu probiyotikler büyüme performansını, yemden yararlanmayı ve besin madde sindirilebilirliğini artırabilir. Ayrıca bağırsak mikrobiyal florasındaki dengenin korunmasında, bağışıklığın uyarılmasında, altlık iyileştirmede, canlı ağırlığın arttırılmasında ve domuzlarda dışkıda zararlı gaz emisyonunun azaltılmasında da etkili olmuştur [35]. Çoklu tür probiyotikler, sinerjik etkiler nedeniyle monostrain probiyotiklerden daha etkili olabilir ve birçok çalışma, probiyotik takviyesinin domuzlar üzerinde büyümeyi teşvik edici etkileri olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, pratikte kompleks probiyotiklerin etkisi her zaman tutarlı olmayıp probiyotiğin etkisi suş bileşimi, dozaj, yem formülü ve hayvanların yaşından etkilenebilir [39].

Domuz yavrularında, DFMs olarak *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri* (VB4), *Lactobacillus reuteri* (ZJ625) ve *Streptococcus salivarius* içeren bakteri probiyotiklerinin bir karışımını kullanan bir çalışma, bu kombinasyonun büyüme performansı ve kan profili üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Kombine uygulama, sütten kesilmiş domuz yavrularında ortalama günlük canlı ağırlık kazancını arttırmış, yem dönüşüm oranını, ileal enterik bakteri popülasyonunu azaltıp immünoglobulin G'yi aktive ederek, sütten kesim sonrası diyare bozukluklarını önlemedeki etkinliğini göstermiştir [4].

Domuz endüstrisinde probiyotiklerin uygulama amaçları Tablo'da özetlenmiştir.

Tablo 2. Domuz endüstrisinde probiyotiklerin ana uygulamaları [13].

Damızlık sürü	- Rahim ve/veya meme hastalığının klinik belirtilerinde azalma - Gebeliğin son aşamalarında veya emzirme döneminde yem tüketimini artırma - Laktasyon sonunda vücut kondisyonunun iyileştirilmesi - Enerji mobilizasyonu nedeniyle süten kesim-östrus aralığının azaltılması - Kolostrum kalitesinin, süt kalitesinin ve miktarının iyileştirilmesi - Domuzlarda ve/veya domuz yavrularında bağırsak patojenlerinin azaltılması - Altlık bağışıklığının modülasyonu - Domuz yavrularının büyüme oranlarının artırılması - Domuz yavrularında klinik ishal belirtilerinin azaltılması - Probiyotiklerin domuz yavrularına verilmesi - Stres tepkisinin modülasyonu
Gebe	- Domuz yavrusunun bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu - Patojenik bakterilere, mide-bağırsak rahatsızlıklarına ve ishale karşı koruma - Bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi - Bağışıklık modülasyonu - Sindirilebilirliğin iyileştirilmesi, gelişmiş büyüme ve yem dönüşüm oranı - Domuz yavrularında verim parametrelerinin iyileştirilmesi - Hedeflenen besinlerin takviyesi
Besi domuzları	- Et kalitesinin iyileştirilmesi - Sindirilebilirliğin iyileştirilmesi - Fekal NH₃-N'nu azaltarak kontaminasyonun azaltılması - Subklinik patojenik enfeksiyonların veya zoonozların azaltılması - Mortalitenin azaltılması - Kilo alımının iyileştirilmesi - Bağırsak sağlığının iyileştirilmesi

Domuzlarda probiyotik kullanımına bağlı riskler

Domuz diyetlerinde probiyotik olarak kullanılması düşünülen herhangi bir mikroorganizma aşağıdaki risklere karşı değerlendirilmelidir [12]:

- Probiyotiklerle beslenen domuzların gastrointestinal veya sistemik enfeksiyonu.
- Domuzların ve/veya domuz yeminin işleyicilerinin gastrointestinal veya sistemik enfeksiyonu.

- Probiyotik işleyicilerin cilt, göz ve/veya mukus zarlarının hassaslaşması.
- İnsan gıdası “kontaminasyonu” ve probiyotiklerle beslenen domuzlardan üretilen domuz ürünlerini tüketen insanların enfeksiyonu (gastrointestinal veya sistemik).
- Domuz üretim sisteminden çevreye bulaşıcı mikroorganizmaların veya zararlı maddelerin salınması.
- Domuzun bağışıklık sistemlerinin aşırı uyarılması.
- Antibiyotik direncinin probiyotiklerden diğer patojenik mikroorganizmalara aktarılması.
- Probiyotik mikroorganizmalar tarafından toksin üretimi nedeniyle konakçı üzerinde zararlı metabolik veya toksik etkiler.

Hayvan yemlerinde probiyotiklerin oluşturduğu en ciddi riskler şunlar olabilir: birincisi, bazı probiyotik bakterilerde bulaşıcı antibiyotik direnç genlerinin/belirleyicilerinin varlığı nedeniyle antibiyotik direncinin transferi; ikincisi, probiyotik mikroorganizmalardan kaynaklanan enfeksiyonlar ve probiyotik bakterilerde enterotoksinler ve emetik toksinlerin varlığı [12].

Sonuç

Sonuç olarak Avrupa Birliği mevzuatı ve artan tüketici bilinci ile hayvansal ürün ıslahında geleneksel antimikrobiyal tedavilerin ortadan kaldırılmasına yönelik uygulamalar yapılmaya başlanmıştır. Probiyotikler, patojenik bakterilerin ve antibiyotiğe dirençli bakterilerin yayılmasını azaltmak için mükemmel bir müdahale aracı haline gelmiştir. Rasyonlarda Probiyotiklerin kullanımı başlangıçta canlı ağırlık artışını artırmayı amaçlasa da, daha sonra bağırsaktaki floranın üzerine olan etkisinin anlaşılmasıyla çoğalmıştır. Şu anda yetiştiriciler, patojenik mikroorganizmaların yayılmasını kontrol etmeye ve önlemeye odaklanmaktadır. Gelecekte, yem katkı endüstrisi, normal mikrofloranın korunması veya daha kesin suş ve doz seçimi gibi faydalara odaklanabilir. Ancak bu, hayvancılık koşulları değiştikçe ve hastalık paterni değiştikçe daha zor bir süreç olabilir. Probiyotikler üzerine gelecekteki araştırmalar, her bölge veya hayvan çiftliği için faydalı bakteri suşu bulmaya, spesifik bakteri suşları arasındaki etkileşime odaklanmalıdır.

Kaynaklar

- [1] Abd El-Hack, M. E., El-Saadony, M. T., Shafi, M. E., Qattan, S. Y., Batiha, G. E., Khafaga, A. F., Abdel-Moneim, A. E & Alagawany, M. (2020). Probiotics in poultry feed: A comprehensive review. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 104(6), 1835-1850.
- [2] Abdelqader, A., Abuajamieh, M., Hayajneh, F., & Al-Fataftah, A. R. (2020). Probiotic bacteria maintain normal growth mechanisms of heat stressed broiler chickens. *Journal of thermal biology*, 92, 102654. doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102654
- [3] Ahmat, M., Cheng, J., Abbas, Z., Cheng, Q., Fan, Z., Ahmad, B., Hou, M., Osman, G., Guo, H., Wang, J., & Zhang, R. (2021). Effects of *Bacillus amyloliquefaciens* LFB112 on Growth Performance, Carcass Traits, Immune, and Serum Biochemical Response in Broiler Chickens, *Antibiotics*, 10, 1427. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111427>.
- [4] Aiyegoro, O., Dlamini, Z., Okoh, A., & Langa1, R. (2017). Effects of probiotics on growth performance, blood parameters, and antibody stimulation in piglets. *South African Journal of Animal Science*, 47(6), 766-775.
- [5] Akbari Nargesi, E., Falahatkar, B., & Sajjadi, M. M. (2020). Dietary supplementation of probiotics and influence on feed efficiency, growth parameters and reproductive performance in female rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) broodstock. *Aquaculture Nutrition*, 26(1), 98-108.
- [6] Alhenaky, A., Abdelqader, A., Abuajamieh, M., & Al-Fataftah, A.R. (2017). The effect of heat stress on intestinal integrity and *Salmonella* invasion in broiler birds. *Journal of thermal biology*. 70, 9–14.
- [7] Anee, I.J., Alam, S., Begum, R.A., Shahjahan, R.M., & Khandaker, A.M., (2021). The role of probiotics on animal health and nutrition. [*The Journal of Basic and Applied Zoology*](#) volume 82 (52): 1-16.
- [8] Arijo, S., Brunt, J., Chabrilón, M., Díaz-Rosales, P., & Austin, B. (2008). Subcellular components of *Vibrio harveyi* and probiotics induce immune responses in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), against *V. harveyi*. *Journal of Fish Diseases*, 31(8), 579-590.
- [9] Assefa, A., & Abunna, F. (2018). Maintenance of fish health in aquaculture: review of epidemiological approaches for prevention and control of infectious disease of fish. *Veterinary medicine international*, 2018.
- [10] Awad, W. A., Ghareeb, K., & Böhm, J. (2010). Effect of addition of a probiotic micro-organism to broiler diet on intestinal mucosal architecture and electrophysiological parameters: Addition of probiotic micro-organism to broiler diet. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 94, 486–494.
- [11] Aziz, N. H., Khidhir, Z. K., Hama, Z. O., & Mustafa, N. A. (2020). Influence of probiotic (Miaclost) supplementation on carcass yield, chemical composition

- and meat quality of broiler chick. *Journal of Animal and Poultry Production*, 11(1), 9-12.
- [12] Bajagai, Y.S., Klieve, A.V., Dart, P.J., & Bryden, W.L., (2016). Probiotics in animal nutrition e production, impact and regulation. In: Makkar HPS, editor. FAO animal production and health paper No. 179. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nation; 2016.
- [13] Barba-Vidal, E., Martin-Orue, S.M, & Castillejos, L., (2019). Practical aspects of the use of probiotics in pig production: A review: A review, *Livestock Science*, 223:84-96.
- [14] Beharka, A. A., Nagaraja, T. G. & Morrill, J. L. (1991). Performance and ruminal function development of young calves fed diets with aspergillus oryzae fermentation extract. *Journal of dairy science*, 74, 4326-4336
- [15] Bouchama, A., Roberts, G., Al Mohanna, F., El-Sayed, R., Lach, B., Chollet-Martin, S., & Eldali, A. (2005). Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke. *Journal of Applied Physiol.* 98 (2), 697–705.
- [16] Carnevali, O., de Vivo, L., Sulpizio, R., Gioacchini, G., Olivotto, I., Silvi, S., & Cresci, A. (2006). Growth improvement by probiotic in European sea bass juveniles (*Dicentrarchus labrax*, L.), with particular attention to IGF-1, myostatin and cortisol gene expression. *Aquaculture*, 258(1-4), 430-438.
- [17] Collington, G. K., Parker, D. S., & Armstrong, D. G. (1990). The influence of inclusion of either an antibiotic or a probiotic in the diet on the development of digestive enzyme activity in the pig. *British Journal of Nutrition*, 64(1), 59-70.
- [18] Crespo-Piazuelo, D., Gardiner, G. E., Ranjitkar, S., Bouwhuis, M. A., Ham, R., Phelan, J. P., Marsh, A., & Lawlor, P. G. (2022). Maternal supplementation with *Bacillus altitudinis* spores improves porcine offspring growth performance and carcass weight. *The British journal of nutrition*, 127(3), 403–420. <https://doi.org/10.1017/S0007114521001203>
- [19] Czech, A. N. N. A., Sembratowicz, I. W. O. N. A., & Zieba, G. R. Z. E. G. O. R. Z. (2020). Effect of the use of *Yarrowia lipolytica* and *Saccharomyces cerevisiae* yeast with a probiotic in the diet of turkeys on their gut microbiota and immunity. *Veterinární medicína*, 65(4), 174-182.
- [20] De Cicco, F., Porta, A., Sansone, F., Aquino, R. P., & Del Gaudio, P. (2014). Nanospray technology for an in situ gelling nanoparticulate powder as a wound dressing. *International journal of pharmaceutics*, 473(1-2), 30-37.
- [21] Demir, E., Sarica, S., Ozcan, M. A., & Sui Mez, M. (2003). The use of natural feed additives as alternatives for an antibiotic growth promoter in broiler diets. *British Poultry Science*, 44(S1), 44–45. <https://doi.org/10.1080/713655288>

- [22] Elghandour, M. M. Y., Salem, A. Z. M., Castañeda, J. S. M., Camacho, L. M., Khoulif, A. E., & Chagoyán, J. C. V. (2015). Direct-fed microbes: a tool for improving the utilization of low quality roughages in ruminants. *Journal of integrative agriculture*, 14:526–33. doi: 10.1016/S2095-3119(14)60834-0.
- [23] El-Kady, A. A., Magouz, F. I., Mahmoud, S. A., & Abdel-Rahim, M. M. (2022). The effects of some commercial probiotics as water additive on water quality, fish performance, blood biochemical parameters, expression of growth and immune-related genes, and histology of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquaculture*, 546, 737249.
- [24] Flores, C., Williams, M., Pieniazek, J., Dersjant-Li, Y., Awati, A., & Lee, J. T. (2016). Direct-fed microbial and its combination with xylanase, amylase, and protease enzymes in comparison with AGPs on broiler growth performance and foot-pad lesion development. *J. Appl. Poult. Res.* 25, 328–337.
- [25] Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of applied bacteriology*, 66(5), 365-378.
- [26] Gaggia, F., Mattarelli, P., and Biavati, B. (2010). Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *International journal of food microbiology*, 141, S15-S28.
- [27] Hanuszewska, M. A., Kozłowski, K., Rouault, M. I. C. K. A. Ę. L., & Blanch, A. L. F. R. E. D. (2018). Effect of *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* inclusion in turkey diets on growth performance. *Annals of Warsaw University of Life Sciences-SGGW. Animal Science*, 57.
- [28] He, T., Long, S., Mahfuz, S., Wu, D., Wang, X., Wei, X., & Piao, X. (2019) Effects of Probiotics as Antibiotics Substitutes on Growth Performance, Serum Biochemical Parameters, Intestinal Morphology, and Barrier Function of Broilers. *Animals*, 9, 985.
- [29] Higgins, S. E., Higgins, J. P., Wolfenden, A. D., Henderson, S. N., Torres-Rodriguez, A., Tellez, G., & Hargis, B. (2008). Evaluation of a *Lactobacillus*-based probiotic culture for the reduction of *Salmonella enteritidis* in neonatal broiler chicks. *Poultry Science*, 87(1), 27-31.
- [30] Hoehne-Reitan, K., Kjørsvik, E., & Reitan, K. (2001). Development of the pH in the intestinal tract of larval turbot. *Marine Biology*, 139(6), 1159-1164.
- [31] Hosain, M. A., & Liangyi, X. (2020). Impacts of probiotics on feeding technology and its application in aquaculture (2020) *Journal of Aquaculture. Fisheries & Fish Science*, 3(1), 174-185.
- [32] Hung, A. T., Lin, S. Y., Yang, T. Y., Chou, C. K., Liu, H. C., Lu, J. J., ... & Lien, T. F. (2012). Effects of *Bacillus coagulans* ATCC 7050 on growth performance, intestinal morphology, and microflora composition in broiler chickens. *Animal production science*, 52(9), 874-879.

- [33] Jin, L.Z., Ho, Y. W., Abdullah N., & Jalaudin, S. Influence of dried *Bacillus subtilis* and *Lactobacilli* cultures on intestinal microflora and performance in broilers. *Asian-Australas J Anim Sci.* 1996;9(4):397- 404. doi:10.5713/ajas.1996.397
- [34] Krysiak, K., Konkol, D. & Korczynski, M. (2021) Overview of the Use of Probiotics in Poultry Production. *Animals*, 11-1620. [https:// doi.org/10.3390/ani110616](https://doi.org/10.3390/ani110616)
- [35] Lambo, M. T., Chang, X., & Liu, D. (2021). The recent trend in the use of multistrain probiotics in livestock production: an overview. *Animals*, 11(10), 2805.
- [36] La Ragione, R. M., & Woodward, M. J. (2003). Competitive exclusion by *Bacillus subtilis* spores of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis and *Clostridium perfringens* in young chickens. *Veterinary microbiology*, 94(3), 245–256. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(03\)00077-4](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(03)00077-4)
- [37] Liao, S.F., & Nyachoti, M. 2017. Using probiotics to improve swine gut health and nutrient utilization. *Anim Nutr.* 2017 Dec; 3(4): 331–343.
- [38] Liu, X., Yan, H., Lv, L., Xu, Q., Yin, C., Zhang, K., Wang, P., & Hu, J. (2012). Growth Performance and Meat Quality of Broiler Chickens Supplemented with *Bacillus licheniformis* in Drinking Water. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 25(5), 682–689. <https://doi.org/10.5713/ajas.2011.11334>
- [39] Liu, W. C., Ye, M., Liao, J.H., Zhao, Z.H., Kim, I.H., & An, L.L. (2018). Application of complex probiotics in swine nutrition –a review. *Ann. Anim. Sci.*, 18(2): 335–350.
- [40] Lv, J., Guo, L., Chen, B., Hao, K., Ma, H., Liu, Y., & Min, Y. (2022). Effects of different probiotic fermented feeds on production performance and intestinal health of laying hens. *Poultry Science*, 101(2), 101570.
- [41] Mazanko, M. S., Gorlov, I., Prazdnova, E.V., Makarenko, M.S., Usatov, A.V., Bren, A.B., Chistyakov, V.A., Tutelyan, A.V., Komarova, Z.B., Mosolova, N.I.; et al. (2018). *Bacillus* Probiotic Supplementations Improve Laying Performance, Egg Quality, Hatching of Laying Hens, and Sperm Quality of Roosters. *Probiotics Antimicrob. Proteins*, 10, 367–373.
- [42] Miller, J. K., Brzezinska-Slebodzinska, E., & Madsen, F. C. (1993). Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *Journal of dairy science*, 76(9), 2812-2823.
- [43] Molnár, A. K., Podmaniczky, B., Kürti, P., Tenk, I., Glávits, R., Virág, G. Y., & Szabó Z S. (2011). Effect of different concentrations of *Bacillus subtilis* on growth performance, carcass quality, gut microflora and immune response of broiler chickens, *British Poultry Science*, 52, 6, 658-665.
- [44] Nathanailides, C., Kolygas, M., Choremi, K., Mavraganis, T., Gouva, E., Vidalis, K., & Athanassopoulou, F. (2021). Probiotics Have the Potential to Significantly Mitigate the Environmental Impact of Freshwater Fish Farms. *Fishes*, 6(4), 76.

- [45] Nielsen, T. B., Würtz, A. M. L., Tjønneland, A., Overvad, K., & Dahm, C. C. (2022). Substitution of unprocessed and processed red meat with poultry or fish and total and cause-specific mortality. *British Journal of Nutrition*, 127(4), 563-569.
- [46] Nour, M. A., El-Hindawy, M. M., Abou-Kassem, D. E., Ashour, E. A., Abd El-Hack, M. E., Mahgoub, S., Aboelenin, S. M., Soliman, M. M., El-Tarabily, K. A., & Abdel-Moneim, A.M.E., (2021). Productive performance, fertility and hatchability, blood indices and gut microbial load in laying quails as affected by two types of probiotic bacteria. *Saudi J Biol Sci*. 28(11): 6544–6555.
- [47] Nguyen, D.H., Nyachoti, J.M., & Kim, I.H., (2019). Evaluation of effect of probiotics mixture supplementation on growth performance, nutrient digestibility, faecal bacterial enumeration, and noxious gas emission in weaning pigs. *Italian Journal of Animal Science*, 18(1): 466–473.
- [48] Oscar, E. V., Joshua, E. O., Felix, E., & Eyerituvie, A. F. (2020). A Review on the Application and Benefits of Probiotics Supplements in Fish Culture. *Oceanography & Fisheries Open Access Journal*, 11(4), 62-65.
- [49] Pan, X., Cai, Y., Kong, L., Xiao, C., Zhu, Q., & Song, Z. (2022). Probiotic Effects of *Bacillus licheniformis* DSM5749 on Growth Performance and Intestinal Microecological Balance of Laying Hens. *Frontiers in nutrition*, 9, 868093. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.868093>
- [50] Panigrahi, A., Viswanath, K., & Satoh, S. (2011). Real-time quantification of the immune gene expression in rainbow trout fed different forms of probiotic bacteria *Lactobacillus rhamnosus*. *Aquaculture Research*, 42(7), 906-917.
- [51] Peralta-Sánchez, J. M., Martín-Platero, A. M., Ariza-Romero, J. J., Rabelo-Ruiz, M., Zurita-González, M. J., Baños, A., Ruano, S.M.R., Maqueda, M., Valdivia, E., & Martínez-Bueno, M. (2019). Egg Production in Poultry Farming Is Improved by Probiotic Bacteria. *Frontier Microbiology*, 10, 1042.
- [52] Pereira, W. A., Franco, S. M., Reis, I. L., Mendonça, C. M. N., Piazentin, A. C. M., Azevedo, P. O. V., Tse, M. L. P., De Martinis, E. C. P., Gierus, M., & Oliveira, R. P. S. (2022). Beneficial effects of probiotics on the pig production cycle: An overview of clinical impacts and performance. *Veterinary Microbiology* 269 (2022):1-12.
- [53] Puvanendran, V., Rud, I., Breiland, M. S. W., Arnesen, J. A., & Axelsson, L. (2021). Probiotic *Carnobacterium divergens* increase growth parameters and disease resistance in farmed Atlantic cod (*Gadus morhua*) larvae without influencing the microbiota. *Aquaculture*, 532, 736072.
- [54] Quinteiro-Filho, W.M., Gomes, A.V.S., Pinheiro, M.L., Ribeiro, A., Ferraz-de-Pa-ula, V., Astolfi-Ferreira, C.S., & Palermo-Neto, J., (2012). Heat stress impairs performance and induces intestinal inflammation in broiler chickens infected with *Salmonella* Enteritidis. *Avian Pathol*. 41 (5), 421–427.
- [55] Rajput, D. S., Zeng, D., Khalique, A., Rajput, S. S., Wang, H., Zhao, Y., Sun, N., & Ni, X. (2020). Pretreatment with probiotics ameliorate gut health and necrotic

- enteritis in broiler chickens, a substitute to antibiotics. *AMB Express*, 10(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01153-w>
- [56] Rollo, A., Sulpizio, R., Nardi, M., Silvi, S., Orpianesi, C., Caggiano, M., ... & Carnevali, O. (2006). Live microbial feed supplement in aquaculture for improvement of stress tolerance. *Fish Physiology and Biochemistry*, 32(2), 167-177.
- [57] Schogor, A. L. B., Palin, M. F., dos Santos, G. T., Benchaar, C., Lacasse, P., & Petit, H. V. (2013). Mammary gene expression and activity of antioxidant enzymes and oxidative indicators in the blood, milk, mammary tissue and ruminal fluid of dairy cows fed flax meal. *British journal of nutrition*, 110(10), 1743-1750.
- [58] Sharma, Milan K., Dima L. White, Amit K. Singh, Haijun Liu, Zhigang Tan, Xianfeng Peng, & Woo K. Kim. (2022). Effect of Dietary Supplementation of Probiotic *Aspergillus niger* on Performance and Cecal Microbiota in Hy-Line W-36 Laying Hens. *Animals* 12, no. 18: 2406. <https://doi.org/10.3390/ani12182406>
- [59] Shim, Y. H., Ingale, S. L., Kim, J. S., Kim, K. H., Seo, D. K., Lee, S. C., Chae, S. C., & Kwon, I. K. (2012). A multi-microbe probiotic formulation processed at low and high drying temperatures: effects on growth performance, nutrient retention and caecal microbiology of broilers. *British poultry science*, 53(4), 482-490.
- [60] Tang, W., Li, C., He, Z., Pan, F., Pan, S., & Wang, Y. (2018). Probiotic properties and cellular antioxidant activity of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from Tibetan kefir grains. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10(3), 523-533.
- [61] Tuan, T. N., Duc, P. M., & Hatai, K. (2013). Overview of the use of probiotics in aquaculture. *International Journal of Research in Fisheries and Aquaculture*, 3(3), 89-97.
- [62] Uyeno, Y., Shigemori, S., & Shimosato, T. (2015). Effect of probiotics/prebiotics on cattle health and productivity. *Microbes and environments*, ME14176.
- [63] Van Hai, N. (2015). Research findings from the use of probiotics in tilapia aquaculture: a review. *Fish & shellfish immunology*, 45(2), 592-597.
- [64] Venkateswara Rao, J., Kavitha, P., Jakka, N. M., Sridhar, V., & Usman, P. K. (2007). Toxicity of organophosphates on morphology and locomotor behavior in brine shrimp, *Artemia salina*. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 53(2), 227-232.
- [65] Vasquez, R., Oh, J.K., Song, J.H., & Kang, D-K., (2022). Gut microbiome-produced metabolites in pigs: a review on their biological functions and the influence of probiotics. *J Anim Sci Technol* 2022;64(4):671-695
- [66] Wang, H., Ha, B.D., & Kim, I.H., (2020). Effects of probiotics complex supplementation in low nutrient density diet on growth performance, nutrient digestibility, faecal microbial, and faecal noxious gas emission in growing pigs. *Italian Journal of Animal Science*. 20 (1):163–170.

- [67] Wang, H., & Kim, I. H. (2021). Evaluation of Dietary Probiotic (*Lactobacillus plantarum* BG0001) Supplementation on the Growth Performance, Nutrient Digestibility, Blood Profile, Fecal Gas Emission, and Fecal Microbiota in Weaning Pigs. *Animals*, 11(8), 2232. <https://doi.org/10.3390/ani11082232>
- [68] Wuertz, S., Schroeder, A., & Wanka, K. M. (2021). Probiotics in fish nutrition—long-standing household remedy or native nutraceuticals?. *Water*, 13(10), 1348.
- [69] Yang, C. M., Cao, G. T., Ferket, P. R., Liu, T. T., Zhou, L., Zhang, L., Xiao, Y. P., & Chen, A. G. (2012). Effects of probiotic, *Clostridium butyricum*, on growth performance, immune function, and cecal microflora in broiler chickens. *Poultry science*, 91(9), 2121-2129.
- [70] Zengin, M., Sur, A., İlhan, Z., Azman, M. A., Tavşanlı, H., Esen, S., Bacaksız, O.K., & Demir, E. (2022). Effects of fermented distillers grains with solubles, partially replaced with soybean meal, on performance, blood parameters, meat quality, intestinal flora, and immune response in broiler. *Research in Veterinary Science*, 150, 58-64.