
AKADEMİK PERSPEKTİFTEN SAĞLIK BİLİMLERİ

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Necati BÜKECİK



yaz
yayınları

Akademik Perspektiften Sağlık Bilimleri

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Necati BÜKECİK

yaz
yayınları

2025

Akademik Perspektiften Sağlık Bilimleri

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Necati BÜKECİK

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5838-37-7

Haziran 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Innovative Nursing Programs to Improve Public Health: A Review on Telemedicine and Chronic Disease Management.....	1
<i>Necati BÜKECİK, Filiz ADANA</i>	
Görme Yetersizliği Olan Çocuklara Yönelik Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) Becerilerine Yönelik Yardımcı Yöntemler	18
<i>Çiğdem Müge HAYLI, Ramazan KARATAŞ</i>	
Mitophagy Mechanism and Its Relationship With Diseases.....	29
<i>Canan CEYLAN, Nurcan DÖNMEZ</i>	
Kedi ve Köpeklerde Gastrointestinal Yabancı Cisimlerin Cerrahi Olarak Değerlendirmesi.....	53
<i>Bahar ERDEN, Mustafa Barış AKGÜL, Sevdet KILIÇ</i>	
TİM-3: Kanser İmmünoterapisinde Potansiyel Bir Bağışıklık Kontrol Noktası	71
<i>Zeynep Burcu MEKİK, Altınay ALTINKAYNAK, Gizem TUTKUN, Ece ŞİMŞEK, Kübra YILDIRIM, Emel KAYNAKÇI, Ahmet Yılmaz ÇOBAN</i>	
Anatomical Variations and Pathologies of The Maxillary Sinus in Dentistry Practice	84
<i>Emine ARARAT</i>	
RNAi Mechanism-Mediated Gene Suppression and Its Therapeutic Efficacy	100
<i>Muhammet Mücahit SARI, Ayşe AYDOĞAN</i>	

**Kadınlarda Sağlık Eşitsizliği ve Sağlığın
Geliştirilmesinde İnternet Kullanımı127**
Seda GÜRAY, Zeynep Seyyide KAYA

**Akut Görme Kaybı Nedenleri: Acil Tanı ve Tedavi
Yaklaşımları.....140**
Aydın MAÇİN

**Web of Science Veri Tabanındaki Deneysel Epilepsi Konulu
Yayınların Bibliyometrik Analizi161**
Ramazan GÜNEŞER

**İskemik İnme ve Tia Ayrımı: Laboratuvar Verileriyle Tanı
Stratejileri173**
Cihangir DORUK

**Alzheimer Hastalığında Moleküler ve Hücresel Hedefler:
Yeni Terapötik Stratejilere Doğru.....193**
Mustafa KURT, Ziad JOHA

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

INNOVATIVE NURSING PROGRAMS TO IMPROVE PUBLIC HEALTH: A REVIEW ON TELEMEDICINE AND CHRONIC DISEASE MANAGEMENT

Necati BÜKECİK¹

Filiz ADANA²

1. INTRODUCTION

Public health covers holistic health services carried out to protect and improve the physical, mental and social well-being of individuals and communities. In this context, the discipline of nursing plays a critical role in the protection of public health and especially in the management of chronic diseases. In recent years, digital transformation in the delivery of healthcare services has gained momentum, and in this transformation process, telemedicine applications have become an important tool in overcoming access barriers and increasing service quality (World Health Organization [WHO], 2022).

Telemedicine is the general name of the systems that enable the delivery of remote health services through the use of information and communication technologies. Especially during the COVID-19 pandemic, the need and demand for telemedicine applications have increased significantly, and the nursing profession has undergone a significant transformation in this

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği, necati.bukecik@ibu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0435-9606.

² Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği, filizadana@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-7677-0170.

process. The physical contact restrictions that emerged with the pandemic caused serious disruptions in the regular control and treatment processes of individuals with chronic diseases, while telemedicine technologies allowed nurses to continue their duties of monitoring and directing patients (Monaghesh & Hajizadeh, 2020; Gajarawala & Pelkowski, 2021).

Chronic diseases are health problems that require long-term follow-up and lifestyle changes, and often directly affect the quality of daily life of individuals. According to the World Health Organization, by 2030, about 70% of all deaths are expected to occur due to chronic diseases (WHO, 2023). In this context, effective chronic disease management is of great importance not only for individual patient care, but also for the sustainability of health systems. Nurses play multifaceted roles such as improving health literacy, increasing adherence to treatment, and conducting follow-up processes while helping individuals cope with their chronic illnesses (Almathami et al., 2020; Smith et al., 2022).

Innovative nursing programs are being redefined with the integration of digital health technologies; they are evolving towards digitalization in many areas from nursing education to clinical practices. In this context, telemedicine has the potential to improve the quality and accessibility of patient care by increasing the digital competencies of nurses (International Council of Nurses [ICN], 2023).

The aim of this book chapter is to examine the place of telemedicine applications in nursing practice as part of innovative nursing programs to improve public health, their effects on chronic disease management, the difficulties encountered in the application process and possible solutions. to examine it with the support of current literature. In addition, the strengthening of digital skills in nursing education and the role of health policies

in supporting the integration of telemedicine will also be discussed.

2. TELEMEDICINE AND NURSING PRACTICE

2.1. Definition and Scope of Telemedicine

Applications in Nursing

Telemedicine refers to the remote delivery of healthcare services through information and communication technologies. Telemedicine applications in nursing; It covers services such as follow-up of chronic patients, distance education, counseling, care planning and health education. Through these applications, nurses can communicate with patients, assess their health status, and direct care interventions remotely, despite geographical barriers (Edirippulige et al., 2018; Smith et al., 2022). Telemedicine has gone beyond being just a communication tool in nursing practice and has become an integral part of the holistic care process.

2.2. The Role and Responsibilities of the Nurse in the Telemedicine Process

Nurses take an active role in both patient follow-up and education and support services in the telemedicine process. Especially in the follow-up of chronic diseases, they work as an early warning system before medical intervention by evaluating the symptoms of patients and when necessary (Williams et al., 2023). In addition, they increase adherence to treatment by providing patient counseling on issues such as drug use, lifestyle changes, and diet follow-up. In this process, it is critical for nurses to have high communication skills, to use technology effectively and to maintain an individual-oriented approach (Schlachta-Fairchild et al., 2020).

2.3. Telemedicine Integrated Patient Monitoring Applications

Remote patient monitoring systems used in the management of chronic diseases enable nurses to regularly monitor vital signs such as blood pressure, blood sugar, and heartbeat. This data is directly transferred to health systems through mobile applications or wearable technologies and analyzed by nurses (Kitsiou et al., 2021). In this way, early intervention is provided and hospitalization rates are reduced. In addition, monitoring patients in the home environment increases their comfort and supports patient-centered health services.

2.4. Digital Health Literacy and Nursing

The success of telemedicine applications is directly related to the level of digital health literacy of nurses and patients. Digital literacy; it is the capacity to access, understand, evaluate, and use health-related digital content (Park et al., 2020). The fact that nurses have this competence enables them to use technological systems effectively, while at the same time making it possible for them to guide patients on using digital health tools. It is recommended to include content to increase digital skills in training programs (Chan et al., 2019).

2.5. Ethical and Legal Dimensions

Ethical issues such as patient privacy, data security, and informed consent come to the fore in telemedicine services. In particular, sharing health data online brings cyber security threats. For this reason, nurses are required to act in accordance with ethical principles, observe the rights of patients, and implement data protection protocols during telemedicine practices (Gagnon et al., 2020). In Turkey, the Law on the Protection of Personal Data (KVKK) constitutes the legal framework of this process. (Personal Data Protection Law, 2016).

2.6. Effectiveness and Patient Satisfaction in Telemedicine Applications

Telemedicine applications are considered to be an important factor that increases patient satisfaction, especially in the management of chronic diseases. Patients who receive remote services report higher satisfaction in terms of accessibility, time savings, and individual attention (Pogorzelska & Chlabicz, 2022). In addition, studies show that telemedicine applications increase adherence to treatment, reduce complications and improve quality of life (International Council of Nurses [ICN], 2023). Therefore, it is recommended to expand telemedicine-supported services in nursing care.

3. EFFECTS OF TELEMEDICINE ON CHRONIC DISEASE MANAGEMENT

The use of telemedicine technologies in the management of chronic diseases contributes to many aspects such as monitoring the disease, preventing complications, patient education and increasing compliance with treatment. Chronic diseases are conditions that require long-term treatment and continuous follow-up, significantly affect the quality of life of individuals, and are the leading cause of death worldwide (WHO, 2023).

Telemedicine increases the effectiveness of nurses in the management of these diseases, enables continuous communication with patients, and reduces the necessity of physical contact by managing the patient-surveillance process through digital platforms (Smith et al., 2022; (International Council of Nurses [ICN], 2023). For example, remote monitoring of common chronic diseases such as diabetes, hypertension, COPD, and heart failure improves both patient satisfaction and

clinical outcomes by providing early intervention and individual education (Williams et al., 2023).

In addition, patient education provided through telemedicine allows individuals to better understand their illness and participate in treatment more effectively. This makes a big difference, especially for patients with low health literacy (Park et al., 2020; Gagnon et al., 2020). Nurses increase the motivation of patients and increase treatment compliance rates by providing both information and emotional support in this training process.

Telemedicine also supports multidisciplinary teamwork, allowing nurses to work more effectively with physicians, dietitians and physiotherapists. This collaborative model facilitates the creation of personalized care plans that are tailored to the individual needs of the patient (Cottrell et al., 2018).

Studies have shown that telemedicine systems significantly increase both patient satisfaction and treatment effectiveness in chronic disease management (Pogorzelska & Chlabicz, 2022). In this context, telemedicine both supports the individual-centered care approach and increases the efficiency of resource use in health systems.

As a result, the integration of telemedicine applications with nursing practices in chronic disease management increases the quality of life of individuals and reduces the burden of health systems. The effective use of developing digital technologies enables more effective management of chronic diseases by improving the remote patient monitoring skills of nurses.

4. DIFFICULTIES ENCOUNTERED IN THE IMPLEMENTATION PROCESS AND SOLUTION SUGGESTIONS

While the integration of telemedicine applications into nursing practice offers many advantages, the structural, technical and professional difficulties encountered in this process can adversely affect the sustainability and effectiveness of the practice. Accurate analysis of these challenges and development of appropriate solution strategies are critical to the success of innovative nursing programs to improve public health.

4.1. Technological Infrastructure Deficiencies

A reliable, uninterrupted and high-speed internet connection, adequately equipped devices and software infrastructure are required for effective execution of telemedicine applications. However, especially in rural and low-resource areas, these infrastructure conditions are not adequately provided, limiting service access (Zhang et al., 2021; Gagnon et al., 2020). Technological infrastructure deficiencies reduce the quality of service by preventing both healthcare professionals and patients from using telemedicine systems effectively.

Solution Proposal: Ministries of Health and local governments should make strategic investments to improve digital health infrastructure, especially in rural and disadvantaged areas, and mobile health units and low-bandwidth systems should be developed (WHO, 2022).

4.2. Digital Literacy and User Training

Nurses' and patients' familiarity with digital health technologies is vital to the adoption and effective use of telemedicine services. The literature reveals that a low level of digital literacy reduces participation in telemedicine applications,

negatively affects the quality of patient care, and increases security risks (Cottrell et al., 2018); Park et al., 2020).

Solution Suggestion: Digital health technologies and e-health literacy modules should be included in nursing education programs; digital competencies of existing health personnel should be increased by organizing in-service trainings. In addition, guidance services should be provided for patients through simplified educational materials, mobile applications and counseling lines.

4.3. Data Security and Privacy Issues

The protection of patients' personal health data is one of the most important ethical and legal issues in telemedicine applications. Inadequate data protection policies, vulnerabilities, and cyberattacks; It can lead to leaking of patient information, undermining patient safety, and reduced trust in the service (Hersh et al., 2022; Dorr & Kahn, 2021).

Solution Suggestion: Health institutions should develop strong encryption systems, two-step verification mechanisms and cyber security protocols in accordance with national and international standards in the field of data security, and nurses should be given awareness training in this area. In addition, patients' informed consent processes should be carried out securely through digital platforms.

4.4. Ambiguities in Ethical and Legal Regulations

Telemedicine applications have not yet been defined by clear legal regulations in many countries, and there may be uncertainties about the limits of nurses' authority, professional responsibilities, and patient rights (Reed et al., 2022). In particular, situations such as lack of interdisciplinary communication and overlapping of professional roles can pave the way for legal disputes.

Solution Proposal: The legal legislation on the roles of nurses in telemedicine applications should be clearly defined; ethics committees should be adequately equipped to evaluate the practices in digital services. Guidance documents and professional standards for health professionals should be published, and these areas should be constantly updated.

4.5. Sustainability of Telemedicine Services and Financial Barriers

In order for telemedicine applications to be sustainable in the long term, appropriate financial models need to be developed. In some countries, the fact that telemedicine services are not covered by insurance, nurses cannot receive additional fees for these services, and institutions have to make technology investments with limited budgets negatively affect the practices (International Council of Nurses [ICN], 2023).

Solution Proposal: It is recommended to include telemedicine services in insurance coverage, to create reimbursement models for nursing practices and to encourage investments in this field. In addition, innovative solutions can be developed in the field of digital health with public-private sector cooperation.

5. TELEMEDICINE INTEGRATION AND PROFESSIONAL DEVELOPMENT IN NURSING EDUCATION

Telemedicine applications have become an essential component in the digital transformation process of the nursing profession. In order for this transformation to take place successfully, nursing education programs must also be adapted to digital health technologies. Today, nurses are expected to have not only clinical knowledge, but also digital skills, mastery of

technological tools, and remote patient management competencies (Smith et al., 2022).

5.1. Integration of Telemedicine Skills into the Curriculum

The vast majority of nursing education programs are still carried out in the traditional model, and course contents on digital health technologies are limited. However, the pandemic process has made it clear that the need for digital health applications is permanent (Gajarawala & Pelkowski, 2021). In this context, it has become critical for nursing students to gain the skills to use telemedicine technologies, make online patient assessments and communicate effectively on virtual platforms.

Recommendation: Courses with titles such as "e-health", "digital nursing practices", "telemedicine literacy" should be added to undergraduate nursing programs, and case-based virtual simulations and interactive applications should be used in these courses as well as theoretical knowledge (Chan et al., 2019).

5.2. Digital Experience in Clinical Practice

It is important for students to be introduced to telemedicine technologies not only in the classroom environment, but also in the clinical training field. Internships, especially in units where remote patient monitoring systems are used, facilitate the adaptation of students to these systems and accelerate the professional transition process after graduation (Almathami et al., 2020).

Application Suggestion: Within the scope of university-hospital cooperation, nursing students should be rotated in clinical units that monitor digital patients, and nurses who have received digital literacy training should be assigned to mentor students in these processes.

5.3. In-Service Training and Continuing Professional Development

Not only student nurses, but also nurses practicing their profession should have up-to-date knowledge and skills about telemedicine technologies. However, most of the field nurses have not encountered content related to these technologies in their pre-professional training. This can create resistance in the use of new systems and lead to application errors (Cottrell et al., 2018)).

Recommendation: Healthcare institutions should organize certified digital health education programs, online courses, and hands-on workshops for working nurses. In addition, it is recommended that these trainings be made compulsory within the scope of ongoing professional development.

5.4. Digital Competence of Academics

The fact that nursing faculty members are also competent in telemedicine technologies directly affects the attitudes and motivations of students in this regard. As a matter of fact, research shows that faculty members with higher digital literacy provide greater technology use and student satisfaction (Park et al., 2020).

Recommendation: Digital pedagogical formation and digital health education programs should be developed for academicians working in nursing faculties, and the technological literacy of academic staff should be increased.

5.5. Ethical, Legal and Professional Sensitivity Training

Protection of patient data during telemedicine applications, professional conduct of online communication and adherence to ethical principles are among the important issues that should be emphasized in the education process. Students' awareness of these areas is a determining factor in their professional attitudes after graduation (Hersh et al., 2022).

Recommendation: Nursing education programs should include compulsory courses on topics such as digital ethics, data security, and patient privacy, and these courses should be conducted through case analysis, scenario-based practices, and discussion groups.

6. CONCLUSION AND GENERAL EVALUATION

The digitalization of health services to improve public health has brought about a significant transformation in nursing practice. Telemedicine, one of the most prominent examples of this transformation, is a powerful tool that redefines nursing roles, especially in chronic disease management. The challenges faced by healthcare systems with the COVID-19 pandemic have clearly demonstrated the necessity and potential of remote health services. In this process, nurses have played a key role in accessing patients and providing services through telemedicine, contributing to many areas such as patient monitoring, increasing adherence to treatment, and maintaining quality of life (Monaghesh & Hajizadeh, 2020; Williams et al., 2023).

The literature shows that telemedicine applications have positive effects on both patient satisfaction and health outcomes. However, in order for digital health technologies to be widely and effectively used, it is necessary to increase digital literacy in the nursing profession, strengthen the health infrastructure and support ethical-legal regulations (Gagnon et al., 2020; Zhang et al., 2023). Furthermore, there is a critical need to develop digital skills in nursing education and integrate telemedicine-related practices into both undergraduate and in-service training programs (Smith et al., 2022).

In this book chapter, the place of telemedicine applications in nursing practice, their effects on chronic disease management, the challenges encountered and solutions are

examined in detail. In line with the findings obtained, the following general evaluations can be made:

- Telemedicine is expanding the scope of nursing services and increasing the accessibility of healthcare services.
- In order to facilitate the integration of nurses into these systems, digital training programs should be emphasized.
- Integrated models that support patient-physician-nurse interaction should be developed in chronic disease management.
- Ethical and legal standards should be reformed to ensure that digital health services are delivered safely and professionally.
- Health policies should be structured and supported to ensure the systematic implementation of telemedicine.

As a result, the integration of telemedicine into nursing practice is not only a technological innovation; It is also a strategic approach that will improve the quality of health services and strengthen public health. In this transformation process, protecting and strengthening the knowledge, skills and professional values of nurses is indispensable for the goal of a healthy society.

BIBLIOGRAPHY

- Almathami, H. K., Halabi, S. A., & Alhuwail, D. (2020). Healthcare providers' perspectives on the implementation of telemedicine in primary care. *Journal of Medical Systems*, 44(8), 1-9. doi:10.1007/s10916-020-01656-3
- Chan, E. A., Wong, F. K. Y., & Cheung, M. Y. K. (2019). Simulation-based education for telementoring training in nursing: A systematic review. *Nurse Education Today*, 79, 62–71. doi:10.1016/j.nedt.2019.05.022
- Cottrell, M. A., Hill, A. J., O’Leary, S. P., Raymer, M., & Russell, T. G. (2018). Clinician-to-clinician telehealth models to support rural and remote practice: A systematic review. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 24(5), 273–283. doi:10.1177/1357633X17700781
- Dorr, D. A., & Kahn, M. J. (2021). Preparing the nursing workforce for digital health: The need for education and skills development. *Journal of Nursing Education*, 60(9), 483–486. doi:10.3928/01484834-20210825-01
- Edirippulige, S., Brooks, P., Carati, C., Wade, V., Smith, A., Wickramasinghe, S., & Armfield, N. (2018). It's important, but not important enough: eHealth as a priority in the clinical context. *Telemedicine and e-Health*, 24(6), 451–459. doi:10.1089/tmj.2017.0132
- Gagnon, M. P., Ngangue, P., & Payne-Gagnon, J. (2020). Digital health technologies in the context of the COVID-19 pandemic: A review. *Journal of Medical Internet Research*, 22(10), e22378. doi:10.2196/22378
- Hersh, W. R., Totten, A. M., Eden, K. B., Devine, B., Gorman, P., Kassakian, S. Z., ... & Pappas, M. (2022). Global and local variations in telehealth implementation and their impact on healthcare quality. *Journal of Telemedicine and*

Telecare, 28(6), 431–440.
doi:10.1177/1357633X221092652

International Council of Nurses. (2023). Digital health transformation and nursing practice. Retrieved from https://www.icn.ch/sites/default/files/2023-08/ICN%20Position%20Statement%20Digital%20Health%20FINAL%2030.06_EN.pdf

Kitsiou, S., Paré, G., Jaana, M., & Gerber, B. (2021). Effectiveness of mHealth interventions for patients with diabetes: An overview of systematic reviews. *PLoS ONE*, 16(3), e0247301. doi:10.1371/journal.pone.0247301

Monaghesh, E., & Hajizadeh, A. (2020). The role of telehealth during COVID-19 outbreak: A systematic review of the literature. *Health Policy and Technology*, 9(4), 587-595. doi:10.1016/j.hlpt.2020.08.007

Park, H. A., Cho, I., & Choi, Y. J. (2020). Enhancing digital literacy among nurses for successful implementation of telehealth services: A case study. *Journal of Nursing Management*, 28(3), 614–621. doi:10.1111/jonm.12975

Personal Data Protection Law (KVKK). (2016). Law No. 6698 on the Protection of Personal Data. Official Gazette, 7 April 2016, Issue: 29677. Retrieved from <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=6698&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>

Pogorzelska, K., & Chlabicz, S. (2022). Patient satisfaction with telemedicine during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study in primary care. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), 5486. doi:10.3390/ijerph19095486

Reed, M. E., Huang, J., Graetz, I., Lee, C., Muelly, E., Kennedy, C., & Kim, E. (2022). Patient characteristics associated

- with choosing telemedicine or in-person care for primary care and specialty care visits. *JAMA Network Open*, 5(6), e2217805. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.17805
- Schlachta-Fairchild, L., Elfrink, V., & Deickman, A. (2020). Patient safety, telenursing, and telehealth. In T. Hebda & P. Czar (Eds.), *Handbook of informatics for nurses and healthcare professionals* (6th ed., pp. 265–279). Pearson.
- Smith, A. C., Thomas, E., Snoswell, C. L., Haydon, H., Mehrotra, A., Clemensen, J., & Caffery, L. J. (2022). Telehealth for chronic disease management: Evidence and implications for future research. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 28(1), 3–12. doi:10.1177/1357633X221070156
- Williams, D., Lee, H., & Zhang, L. (2023). Enhancing chronic disease management through nurse-led telehealth interventions. *Telemedicine and e-Health*, 29(1), 76–85. doi:10.1089/tmj.2022.0193
- World Health Organization (WHO). (2023). Noncommunicable diseases: Key facts. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- World Health Organization. (2022). *Global strategy on digital health 2020–2025: Report by the Director-General*. Geneva: World Health Organization. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020924>
- Zhang, X., Perez, M., & Ash, J. S. (2023). Barriers and facilitators to telemedicine adoption: A qualitative study of patients and providers. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 30(4), 573–583.
- Zhang, X., Yu, P., Yan, J., & Spil, T. (2021). Health information technologies: Enabling teletreatment services during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Medical*

Informatics, 147, 104373.
doi:10.1016/j.ijmedinf.2020.104373

GÖRME YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUKLARA YÖNELİK GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ (GYA) BECERİLERİNE YÖNELİK YARDIMCI YÖNTEMLER

Çiğdem Müge HAYLI¹

Ramazan KARATAŞ²

1. TANIMLAR

1.1. Özel Eğitim İhtiyaçları veya Özel Gereksinimler:

Heward (2003), özel gereksinimli çocukların kapasitelerini tam olarak geliştirmek için özel olarak tasarlanmış bir müfredat ve eğitime ihtiyaç duyduklarını açıklamıştır. Bu nedenle, müfredat ve eğitimin çocukların engellerine göre değiştirilmesi esastır (Oluremi, 2012; Heward, 2003).

1.2. Bireysel Eğitim Programı: Reidmiller (2003)

“Bireysel Eğitim Programını (BEP)” şöyle tanımladı: “Disiplinler arası bir ekip tarafından geliştirilen eğitim programını belgelendiren bir planlama aracı. BEP, öğrencinin belirlenen ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli hedefleri, amaçları ve zaman çerçevesini belirtir.

1.3. Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA): Günlük yaşam

aktiviteleri şu şekilde tanımlanmaktadır: “Kendi kendine bakım, ev yaşamı, iletişim, sosyalleşme, seyahat, alışveriş, para

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hakkari Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, mugehayli@hakkari.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7630-9619.

² Öğr. Gör, Anadolu Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Özel Eğitim Bölümü, Görme Engelliler Ana bilim dalı, ramazankaratas@anadolu.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3269-461X.

yönetimi ve boş zaman becerileri” (Jackson, 2010) olarak adlandırılmaktadır.

1.4. Görme Engelli/Yetersiz: Amerikan görme engelliler vakti (2001), ‘görme bozukluğu’ terimini şu şekilde tanımlamıştır: “Sıradan reçeteli lensler, tıbbi tedavi veya cerrahi ile tam olarak düzeltilemeyen görme sorunları olarak tanımlamıştır” (Reidmiller, 2003; Amerikan görme engelliler vakfı, 2008). Scott’a (1982) göre, Kuzey Amerika’da ve diğer birçok ülkede görme engeli tıbbi ve yasal tanımı şöyledir: Düzeltme sonrasında iyi gören gözdeki görme keskinliği 20/200 ya da daha az veya görüş açısının merkezden azami 20 derecelik açılarla sınırlı olması. Tanımdan da anlaşılacağı üzere, yasal olarak görme engellilerin bir miktar geriye kalan görme duyu kalıntısı mevcuttur. Öğretmenin, çocuğun kullanılabilir bir görüşe sahip olup olmadığını keşfetmede anahtar rol oynadığını öne süren Scott (1982) şunları savundu: "Yeni 'görme engelli' terimi, okulda işlevlerini etkileyecek kadar görüş alanı bozulmuş tüm öğrencileri kapsayacak şekilde tasarlanmıştır. Tamamen görme engelli olan bireylerden bağımsız olarak hareket edebilecek kadar görüşe sahip olanlara ve yakın mesafeden yazı yazabilenlere kadar geniş bir görüş alanına sahip çocukları kapsamaktadır" Ayrıca, Reddy, Ramar ve Kusuma (2000), görme bozukluğunu tanımlamak için iki tanım olduğunu belirtmişlerdir: birincisi, sıradan insanlar ve tıp mesleğinde çalışanlar tarafından kullanılan yasal tanımdır; ikincisi ise eğitimciler tarafından kullanılan eğitimsel tanımdır.

1.5. Yasal Tanım: Tüm dünyada kabul gördüğü üzere, Reddy ve diğerlerine (2000)’nin de belirttiği üzere görme yetersizliğinin yasal tanımı, görme keskinliğinin (keskin ayrıntıları görme yeteneği) ve görüş alanının değerlendirilmesine dayanmaktadır: "Bir kişinin, daha iyi gözünde düzeltmeye rağmen 20/200 veya daha az görme keskinliği varsa veya görüş alanı o kadar darsa ki en geniş çapı

20 dereceden fazla olmayan bir açısal mesafeye denk geliyorsa yasal olarak görme yetersiz/engelli olduğu söylenir. 20/200 ifadesi, tipik gelişim gösteren görme yetisine sahip bir bireyin 200 feet (adım) ten gördüğü nesneye ancak 20 feet ten görebilme durumunu ifade eder. Normal görüş keskinliği bu nedenle 20/20'dir"

1.6. Görme Yetersizliği Olan Çocuk: Hiç görmeyen ya da az gören çocuklar; görme olmaksızın yalnızca işitsel ses kaynağından yararlanmakta, denge sorunları yaşayabilmekte, hareket etmek için gerekli olan kaslarında güçsüzlük olabildiği ve aşırı koruyucu ebeveyn tutumuyla karşı karşıya kaldıkları için yeterince bağımsızlık fırsatı bulamayan çocuklardır (Yücesoy-Özkan, 2016; Pınar, 2009).

1.7. Orientation and Mobility: Ballemans ve diğerleri (2011) O&M ifadesini sırasıyla; Orientation evrende nerede olduğu ve nereye gitmek istediğini bilme, Mobility ise ilgili noktada bağımsız, güvenli ve efektif şekilde gidebilme becerisi olarak tanımlar. O&M becerilerine sahip olmak, görme yetersizliği olan çocukların GYA' lerini gerçekleştirmelerinde önemlilik oluşturmaktadır.

2. GÖRME YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUKLARA YÖNELİK GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ (GYA) BECERİLERİ

Literatürde yaşam becerilerinin tanımı ile ilgili bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, genel bir ifadeyle yaşam becerileri, bireylerin bağımsız yaşamak, anlamlı ve üretken rollerini gerçekleştirmek için ihtiyaç duydukları temel becerileri olarak tanımlanmaktadır (Samuel ve ark. 2018, Abaoğlu ve ark. 2017).

Yaşam becerileri eğitimi yaklaşımları, bireylerin yaşadıkları ortam içerisinde rollerini yerine getirebilmeleri için gerekli olan becerilerin kazandırılmasını amaçlar ve kişisel yönetim, para idaresi, iletişim ve sosyal beceriler, ev idaresi ve toplum yaşamı becerileri gibi alanları kapsayan değerlendirme, öğretim, davranışsal uygulama, geri bildirim ve ev ödevleri gibi teknikleri içerir (Nicol ve ark. 2000). Eğitimler, bireyin evinde veya banka, market, sokak gibi çeşitli toplumsal alanlarda bireysel eğitimler ya da uygun olduğunda bireylerin birbirlerinden öğrenmeleri için fırsatlar sunan grup atölyeleri şeklinde uygulanabilmektedir (Mitchell ve Gunaratne 2007).

Yaşam becerilerini de içeren ergoterapi müdahaleleri, bireyin geçmiş tecrübeleri, ilgileri, öncelikleri ve müdahaleden beklentilerini göz önünde bulunduran birey merkezli yaklaşımları içerir. Çocuklarda yaşam becerileri eğitimi aracılığıyla bireylerin aktivite alanları ve ilişkili çevresel faktörler analiz edilerek bireyselleştirilmiş hedefler oluşturulur. Aktivitelere katılım yoluyla işlevsellik üzerine etki ederek toplumsal katılımı artırmak amaçlanır (Crouch 2014, Roberts 2008).

Yeme - içme aktivitesi, giyim, kişisel hijyen (banyo), boşaltım aktivitesi (tuvalet ortamı), iletişim, güvenli çevrenin sağlanması görme engelli çocuğun günlük yaşamındaki temel etkinliklerdir. Her çocuğun, bu becerileri öğrenmek için hazır olduğu yaş değişiklik göstermektedir. Burada önemli olan; çocuğun yapamayacağını düşünerek onun yerine bunları yapmak değil, onun kendi ihtiyaçlarını karşılayabilir hale gelmesi için ona fırsat vermek ve yardımcı olmaktır. Başlangıçta eğitimci ya da anne-baba model olmalı ve etkinliği anlatmalı, daha sonra elini çocuğun elinin üzerine (hand over hand) veya altına (hand under hand) koyarak beceriyi yapmasında fiziksel olarak ona destek olmalı ve çocuk beceri kazandıkça bu desteği azaltmalıdır (Barker ve Barrick, 1995).

3. GÖRME YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUKLARA YÖNELİK GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ (GYA) BECERİLERİNE YARDIMCI YÖNTEMLER

Görme yetersizliği olan bireylerin toplumsal hayata katılımı ve bilgiye erişiminin sağlanması için gerekli hizmet ve teknolojiler geliştirilmiştir. Görme yetersizliğinden etkilenmiş (az gören) bireyler için metinlerin yazı puntolarının büyütülmesi ya da büyüteçlerin kullanılması, bunun yanı sıra yazıyla zemin arasındaki zıtlıkların (kontrast) ayarlanması ile bireyin bilgiye ulaşması desteklenmelidir (Barker ve Barrick, 1995).

Görme yetersizliğinden etkilenmiş çocuklar, sosyal yaşamlarını görme dışındaki dokunma, işitme, koklama gibi diğer duylardan aldıkları referanslarla yürütmektedir. Dolayısıyla görme engelli bireylerin psikolojik boyutta doyum sağlamaları amacıyla, gündelik faaliyetlere etkin katılımlarını sağlayacak özelliklerde, bireyin engelini çağrıştıran giysilere karşı hassasiyetleri dikkate alınarak gerekli tasarımlar ve düzenlemeler geliştirilmelidir (Barker ve Barrick, 1995).

3.1. Yeme - İçme Aktivitesi: Görme yetersizliği olan çocuklar genellikle yemek yerken ağızlarının nerede olduğunu bilirler ve ona göre çatal veya kaşığı ağızlarına götürürler. Görme engelliler de aynı şekilde vücutlarını bildikleri için yemeği ağızlarına götürmekte herhangi bir sorun yaşamazlar. Bu şekilde görme engelli yemek yiyebilir. Görme yeteneğiniz düşükse, sofrayı takımlarını ve yiyecekleri tanımlamada yardımcı olması için yüksek kontrastlı yer ayarları kullanın. Örnekler: Açık renkli bir tabak ve bardakla koyu renkli bir yer matı kullanın. Daha koyu renkli yiyecekler servis ediyorsanız, açık renkli bir tabak kullanın. Yemeğin çatal veya kaşık üzerindeki ağırlığı, porsiyonun büyüklüğünü göstermeye yardımcı olabilir.

Yemek sırasında veya sonrasında yiyeceklerde ki gibi su, meyve suyu gibi içecekleri rahatlıkla içebilirler (RVID, 2003).

3.2. Giyim

3.2.1. Görme Engelli Bireylerin Giysi İhtiyaçları:

Görme yetersizliği olan çocukların gündelik yaşamında karşı karşıya kaldıkları sorunlar oldukça fazladır. Başkalarına bağımlı olmadan yaşayabilecek kapasiteye ulaşamayan çocukların yetişkin olduklarında toplum içindeki gücü de yetersiz ve zayıf olmakta, toplumsal ilişkilerde eşit olma şansını elde edememelerine neden olmaktadır (Çarkçı, 2011).

Son yıllarda, engelli bireylerin yaşamlarını başkalarına ihtiyaç duymadan yürütebileceği, sosyal yaşama kolayca adapte olabileceği tasarımlar ve bu yönde araştırmalar hız kazanmaktadır. Özellikle görme yetersizliği olan çocukların için tasarlanan giysilerde Braille alfabesi baskısının ve giysilerin üretim maliyetinin yüksek olması firmaların yeterli desteği sağlayamamalarına sebep olmakta ve bu da halkın kişiye özel giysi ihtiyacını karşılayamamaktadır (RVID, 2003).

3.2.2. Görme Engelli Bireyler İçin Model Önerisi:

Braille Alfabeli Giysiler: Giysiler üzerindeki bu gibi düzenlemelerin, düşük maliyetli olacağı düşüncesiyle elde işleme yapılabileceği gibi hazır giyim sektöründe de aynı yöntem kolaylıkla uygulanabilecektir. Bu fikirden hareketle görme yetersizliği olan bireylerin ve çocukların bilgi edinmelerine yardımcı olabilecek Braille alfabesi, giysilerin yakalarının arka iç etiket kısmında, giysilerin etek uçlarında olabileceği gibi takıp çıkarılabilen bilgilendirme etiketleri de hazırlanarak bireyin sosyal yaşam içerisinde giysilerini satın alırken, giysi dolaplarından giysilerini arayıp bulmalarına yardımcı olacaktır (Çarkçı, 2011).

3.3. Kişisel Hijyen (Banyo): Banyoların duvarları, kolayca temizlenebilen ve su sızdırmayan malzemelerle

kaplanmalıdır. Yerler, kayma özelliği olmayan, kolay temizlenebilir ve su sızdırmaz malzemelerden tercih edilmelidir. Çocuklara yönelik banyo halısı kullanılacak ise, özel yapışkan bantlar ile yere tutturulmalıdır. sıcak ve soğuk su ayar başlarının üzerine kabartmalı işaret konulması uygun olur. Suyun açık kaldığını ses sinyali ile haber veren özel aletler de kullanılabilir (Bilge, 2017).

3.4. Boşaltım Aktivitesi (Tuvalet Ortamı): Alaturka tuvalet taşı yerine, alafranga tuvalet taşı kullanımı, görme yetersizliği olan çocuklar için daha güvenli bir kullanım sağlayacaktır. Sifon duvara paralel ya da gömülü olmalıdır. Tuvalet kâğıtlığı, havlu asacağı, sabunluk gibi malzemeler duvara monte edilen tiplerinden seçilirse, yeri sabitlenmiş ve kullanışlı olması güvenlidir (Bilge, 2017).

3.5. Güvenli Çevrenin Sağlanması: Dokunsal ve işitsel mobilite sistem (uzaktan kontrol; işaret ışıkları; işitsel bilgiler; dokunsal özellikler), Ulaşım ve erişilebilirlik sistem, kapıdan kapıya sesli navigasyon sistemi, sesli mobil yön bulma uygulamalarının geliştirilmesi görme yetersizliği olan çocuklara destek olacaktır (Güller, 2023).

3.6. İletişim: Sembolik iletişim, daha az doğrudan olmakla birlikte daha esnek ve yetkin bir iletişim şeklidir. Semboller olmaksızın iletişim “burada” ve “şimdi” ile ilişkili kısıtlı kalır. Konuşma fiziksel olarak ortamda bulunanlardan ve konu başlığının da şu anda var olanlar arasından seçilmesi gerekmektedir. Çocuklarda genel olarak dokunulan, tadılan, duyulan şeyler arasından iletişim kurulur. İletişimin pek çok çeşidi hem alıcı hem de ifade edici dilde kullanılabilir. Bu durum oldukça şaşırtıcıdır, çünkü bir ilişkide hem alıcı hem de ifade edici dile yer verilmektedir (Ulutaşdemir, 2007).

4. SONUÇ

Görme yetersizliği olan çocuklar toplumun ayrılmaz bir parçasıdır. Toplumlar; görme yetersizlik dahil olmak üzere fiziksel, zihinsel vb.i özel gereksinimli üyelerine sağladığı bakımla değerlendirilir. Özel gereksinimli çocuklara farklı olmadıkları hissettirilmeli ve tipik gelişim gösteren bireylerle eşit hak ve imkanlara sahip oldukları öğretilmelidir. Bunun için görme yetersizliği olan çocuklara yönelik GYA' lerini gerçekleştirilmeleri için yardımcı yöntemleri teknikler geliştirilmesi ileri de onların daha sağlıklı bireyler olmasının açısından önemlilik oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abaoğlu, H., Cesim, Ö.B., Kars, S. (2017) Life skills in occupational therapy. Occupational Therapy, Huri M (Ed), Intech Open. 12 Ocak 2019'da <https://www.intechopen.com/books/occupational-therapy-occupationfocused-holistic-practice-in-rehabilitation/life-skills-in-occupationaltherapy>
- American Foundation for the Blind (2008). Expanding possibilities for people with vision loss. Key Definitions of Statistical Terms. Retrieved from <http://www.afb.org/info/blindness-statistics/key-definitions-of-statistical-terms/25>
- Ballemans, J., Gertrudis, I. J. M., Kempen, G. A., Zijlstra, R., (2011). Orientation and mobility training for partially-sighted older adults using an identification cane: a systematic review. Clinical Rehabilitation 25(10): 880-891.
- Barker, P.J., Barrick, W.R. (1995). Building Sight-A Handbook Of Building And Interior Design Solutions To Include The Needs Of Visually Impaired People, London, Royal National Institute For The Blind (RNIB), HMSO Publication Center.
- Bilge, B. (2017). Görme engelli kişiler için konut tasarımında ulaşılabilirlik. IJASOS-International E-Journal of Advances in Social Sciences, 3(7): 152-166.
- Crouch, R., Alers, V. (2014) The occupational therapy approach to the management of schizophrenia. Occupational Therapy in Psychiatry and Mental Health, 5. Baskı, West Sussex, John Wiley and Sons Ltd: 435-45.
- Çarkçı, Ş., 2011. Engellilerin mesleki eğitimi ve istihdamı. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul.

- Güller, E. (2023). Özel Eğitim Okul Bahçelerinin Oyun Alanları Olarak Tasarımı; Aliğa Özel Eğitim ve Uygulama Merkezi Oyun Bahçesi Düzenlemesi. Online Journal of Art & Design, 11(3).
- Jackson, R. (2010). Curriculum Access for Students with Low-Incidence Disabilities: The Promise of Universal Design for Learning. Retrieved from aim.cast.org/sites/aim.cast.org/LowIncidenceReport2011Revision.doc
- Roberts, D.L., Penn, D.L. (2009). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: a preliminary study. Psychiatry Res 166: 141-7.
- Mitchell, L., Gunaratne, E. (2007). Occupational therapists as life skills educators: experiences at the gage transition to independent living program. Occupational Therapy Now 9: 20-1.
- Nicol, M., Robertson, L., Connaughton. J. (2000). Life skills programmes for chronic mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev 2: CD000381.
- Oluremi, F. D. (2012, March). Special schools and mainstreaming programme in Nigeria and lessons for 21st century. Retrieved from: <http://0search.proquest.com.oasis.unisa.ac.za/psychology/doc>
- Pınar, Ş. (2009) Görme yetersizliği olan çocukların eğitimi. G. Akçamete (Ed.) Genel eğitim okullarında özel gereksinimi olan öğrenciler ve özel eğitim: 397-440. Kök Yayıncılık.

- Reddy, L. G., Ramar, R., Kusuma, A. (2000). Education of children with special needs. New Delhi: Discovery Publishing House.
- Reidmiller, L. (2003). Art for the visually impaired and blind a case study of one artist's solution. (Electronic Thesis or Dissertation) Retrieved from: <https://etd.ohiolink.edu>
- RVIB (Royal Victorian Institute For Blind), (May 2003). Building Design For People Who Are Blind Or Vision Impaired. <http://www.rvib.org>.
- Samuel, R., Thomas, E., Jacob, K.S. (2018). Instrumental activities of daily living dysfunction among people with schizophrenia. Indian J Psychol Med 40:134-8.
- Scott., E. P. (1982). Your Visually Impaired Student. A guide for teachers. United States of America. University Park Press.
- Ulutaşdemir, N. (2007). Engelli çocuklarda iletişim ve oyunun önemi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2(5): 36-51.
- Yücesoy-Özkan, Ş. (2016). Otizm spektrum bozukluğu olan bireyler için bilimsel dayanaklı uygulamalar. A. Cavkaytar (Ed.), Otizm spektrum bozukluğu, 2: 125-168. Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

MITOPHAGY MECHANISM AND ITS RELATIONSHIP WITH DISEASES

Canan CEYLAN¹

Nurcan DÖNMEZ²

1. INTRODUCTION

Mitochondria, essential organelles that serve as the cellular energy centers in all eukaryotic cells, are responsible for aerobic respiration and the production of adenosine triphosphate (ATP) through oxidative phosphorylation (Nunnari & Suomalainen, 2012; Özsan, 2023). In addition to being the primary organelles for reactive oxygen species (ROS) production during the electron transport chain, mitochondria are also exposed to oxidative stress under conditions of structural and functional impairment (Özsan, 2023; Wong & Holzbaur, 2014).

Mitophagy functions as a specific and selective type of autophagy. It involves the transport and degradation of damaged cytotoxic mitochondria into lysosomes via a selective autophagic mechanism. At the same time, it preserves mitochondrial structural and functional integrity as well as intracellular homeostasis by maintaining the balance of mitochondrial quality and quantity necessary for normal cell physiology and tissue development (Bravo-San Pedro et al., 2017). This process plays a critical role in maintaining

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği, canan.ceylan@izu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0424-4403.

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji ABD, nurcandonmez@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4271-598X.

mitochondrial homeostasis, ensuring cellular health, and regulating various physiological processes. Mitophagy is activated by stressors such as nutrient deficiency, hypoxia, DNA damage, inflammation, and mitochondrial membrane depolarization that disrupt mitochondrial homeostasis. However, the failure to eliminate defective mitochondria and the suppression of the mitophagy mechanism may lead to increased ROS production, inflammation, and apoptosis, resulting in a wide range of pathological outcomes such as diabetes mellitus, neurodegenerative diseases, and cancer. Recent studies have shown that impaired mitophagy is a significant factor in the pathogenesis of many human diseases, including neurodegenerative disorders, cancer, cardiovascular diseases, and metabolic disorders (Palikaras et al., 2017).

This review aims to provide a general overview of the regulatory effects of mitophagy-associated factors and proteins, focusing on their roles in cellular homeostasis, physiological function, and disease development.

2. MITOCHONDRIAL DYNAMICS

Fusion and fission are fundamental processes that govern mitochondrial dynamics, ensuring proper mitochondrial shape, distribution, and function. These dynamic events are controlled by guanosine triphosphatases (GTPases), particularly those belonging to the dynamin superfamily. Dynamin-related protein 1 (DRP1) is a cytosolic GTPase that translocates to mitochondria to facilitate fission. In contrast, the mitofusin proteins MFN1 and MFN2 are crucial mediators of outer mitochondrial membrane fusion. OPA1, another GTPase situated within the inner mitochondrial membrane and intermembrane space, is essential for modulating both the fusion and fission of the inner membrane. Notably, mutations in OPA1,

along with heightened cellular vulnerability to apoptosis, have been associated with the development of optic atrophy (Cipolat et al., 2004; Ferguson & De Camilli, 2012; Youle & Van Der Bliek, 2012).

Healthy mitochondria contribute to the exchange of genetic material and the preservation of mitochondrial morphology and function through the fusion and fission mechanisms involved in mitochondrial dynamics. The dynamics of mitochondrial fusion and fission are regulated by DRP1, MFN1, MFN2, and OPA1 proteins. Mitochondrial fission contributes to mitochondrial apoptosis and is necessary for the initiation of mitophagy, whereas mitochondrial fusion has an enhancing effect on mitochondrial metabolism. Under cellular stress, damaged mitochondria undergo fission from the mitochondrial network or are isolated due to DRP1 activation or mitochondrial membrane potential dysfunction in the autophagy system (Montava-Garriga & Ganley, 2020). As a result of mitochondrial imbalance, fusion and fission processes are disrupted, and the mitophagy mechanism is activated to degrade fragmented mitochondria (Shirihai et al., 2015). Consequently, the isolated mitochondria can be cleared through different mitophagy pathways involving both ubiquitin-dependent and ubiquitin-independent mitophagy receptors.

3. MITOPHAGY MECHANISM

The most prominent mechanism of mitochondrial turnover is autophagy. Defined in Greek as “self-eating,” autophagy is a catabolic process that allows eukaryotic cells to degrade cytoplasmic components, recover vital metabolites, and protect against toxicity caused by damaged organelles or harmful aggregates. Three main types of autophagy have been

identified in eukaryotic cells: macroautophagy, chaperone-mediated autophagy, and microautophagy (Boya et al., 2013).

One of the macroautophagy subtypes, mitochondrial autophagy (mitophagy), was first described by Lemasters in 2005 as a selective intracellular degradation mechanism targeting dysfunctional mitochondria. Mitophagy plays an important role in maintaining the homeostasis of the intracellular mitochondrial quality control system and regulating mitochondrial energy metabolism (Ajoolah et al., 2022). Cells support mitophagy mechanisms through various stimuli and signaling cascades with the help of numerous regulators. In the regulation of mitophagy, both ubiquitin-dependent and ubiquitin-independent pathways operate (Khaminets et al., 2016).

3.1. Ubiquitin-Dependent Pathways

3.1.1. PINK1-Parkin Mediated Mitophagy

The ubiquitin-dependent pathway supports complex processes involving proteins anchored to the mitochondrial surface in order to promote mitophagy. The PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)-Parkin pathway acts as a sensor that detects cellular stress and removes damaged mitochondria, serving as a key regulator of ubiquitin-dependent mitophagy (Sekine & Youle, 2018).

Under normal physiological conditions, PINK1 is imported from the cytosol into the inner mitochondrial membrane by interacting with the translocase complex located on the outer mitochondrial membrane. Within the intermembrane space, it undergoes proteolytic cleavage by the presenilin-associated rhomboid-like protease (PARL), after which the truncated PINK1 is released back into the cytosol and targeted for degradation via the ubiquitin-proteasome system (UPS) (Vives-Bauza et al., 2010; Yamano & Youle, 2013). In

contrast, when mitochondria experience depolarization and lose their membrane potential, this import and cleavage process is disrupted. Consequently, PINK1 accumulates on the outer mitochondrial membrane instead of reaching the inner membrane. This accumulation acts as a signal, recruiting the cytosolic E3 ubiquitin ligase Parkin to the mitochondria in a PINK1-dependent manner (Fiesel et al., 2023). These sequential molecular events facilitate the delivery of dysfunctional mitochondria to autophagosomes, where they are subsequently degraded in autolysosomes, thereby concluding the mitophagy process (Uoselis et al., 2023). The PINK1–Parkin pathway mediates mitochondrial quality control mechanisms such as mitochondrial-derived vesicles and mitochondrial dynamics to maintain energy homeostasis. PINK1 indirectly stimulates dynamin-related protein 1 (DRP1) activation, inducing the fission of damaged Mitochondria (Pryde et al., 2016). On the other hand, Parkin-dependent degradation of abnormal and misfolded mitofusins (MFNs) disrupts mitochondrial fusion, thereby isolating defective organelles from the healthy mitochondrial network and preserving mitochondrial homeostasis (Tanaka et al., 2010). Additionally, PINK1 phosphorylates MFN2 and triggers mitochondrial separation, promoting the removal of damaged organelles in cooperation with Parkin (Y. Chen & Dorn, 2013).

3.2. Ubiquitin-Independent Pathways

Mitophagy is induced by various cellular stress signals and structural changes. Dysfunction of mitochondrial membrane potential is a strong stimulus for mitophagy (Elmore et al., 2001). Unlike the PINK1/Parkin pathway, mitophagy receptors primarily contribute to the remodeling of the mitochondrial network in response to peripheral stress, cellular reprogramming, or differentiation (J. Zhang & Ney, 2009).

Ubiquitin-independent mitophagy is primarily regulated by two major classes of receptors that facilitate mitochondrial clearance under both normal and stress conditions. One group comprises BCL2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3 (BNIP3) and its homolog NIX, while the other includes FUN14 domain-containing protein 1 (FUNDC1). NIX, an outer mitochondrial membrane protein, plays a pivotal role in the targeted elimination of dysfunctional mitochondria, particularly during the maturation of reticulocytes when mitochondria are removed from developing erythrocytes (Church & Margolis, 2024). Both BNIP3 and NIX are known to enhance mitophagy in response to hypoxic conditions through the stabilization of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), which promotes mitochondrial turnover (Jung et al., 2019). Under hypoxic stress, BNIP3 expression increases and localizes to the outer mitochondrial membrane via its C-terminal transmembrane domain. Mutations in BNIP3 that impair its ability to homodimerize—without affecting mitochondrial targeting—lead to mitophagy dysfunction, highlighting its essential role as an initiator of mitochondrial degradation (Hanna et al., 2012; Zhu et al., 2013). As with other mitophagy receptors, BNIP3 harbors an LC3-interacting region (LIR) motif in its N-terminal segment. This motif enables direct binding to LC3, independent of ubiquitin tagging, thus allowing the damaged mitochondria to be sequestered into autophagosomes for selective degradation via the autophagic pathway (Bai et al., 2023).

FUNDC1, another outer mitochondrial membrane protein, functions as a receptor for hypoxia-related mitophagy (Liu et al., 2012). Like BNIP3, FUNDC1 supports mitochondrial fission in response to stress by recruiting DRP1 to mitochondria (Chen et al., 2016; Landes et al., 2010).

4. THE EFFECT OF MITOPHAGY ON DISEASES

4.1. Metabolic Diseases

Chronic hyperglycemia and insulin resistance, which are among the major symptoms of type 2 diabetes mellitus (T2DM), are associated with mitochondrial damage (Özsan & Ceylan, 2023). High glucose concentrations lead to mitochondrial dysfunction by increasing oxidative stress, which results in elevated mitochondrial ROS production and tissue damage (Rovira-Llopis et al., 2017). Therefore, the preservation of mitochondrial quality through mitophagy is vital for preventing disease progression.

Persistently high glucose levels promote mitochondrial fission, which ensures mitochondrial dynamics, while decreasing mitochondrial fusion due to DRP1 recruitment and impairment of OPA1/MFN function (Rovira-Llopis et al., 2017). Compared to healthy controls, mitophagy flux is reported to be impaired in T2DM patients, whose mitochondria are smaller in size (Bhansali et al., 2017). Expressions of mitophagy-related proteins, including NIX, PINK1, and Parkin, have been shown to increase in prediabetic individuals with mild hyperglycemia but decrease in patients with T2DM (Scheele et al., 2007). Thus, elevated ROS levels associated with T2DM may contribute to the suppression of mitophagy and the accumulation of dysfunctional mitochondria.

Obesity, which significantly increases the risk of developing T2DM, shares several common mechanisms involving mitophagy. In obesity, mitochondrial quality in adipose tissue is impaired, and disruption of the balance between mitochondrial fission and fusion leads to mitochondrial damage, resulting in a reduced mitophagic response (Greene et al., 2015).

4.2. Cardiovascular Diseases

The heart muscle is a vital organ that primarily generates adenosine triphosphate (ATP) through oxidative phosphorylation. Mitochondria occupy approximately 30% of the cardiac muscle volume and produce about 6 kg of ATP daily to support the pumping power of the heart. This high demand of the heart is directly associated with the function of myocardial cells and mitochondrial quality control (Han et al., 2017; Sciarretta et al., 2018). Dysfunctional mitophagy correlates strongly with mitochondrial damage and reactive oxygen species (ROS) formation, both of which contribute to the pathogenesis of cardiovascular diseases (Lu et al., 2023). Dysfunctional mitochondria produce less ATP and excessive ROS. Increased sensitivity of cardiac muscle to oxidative stress and excessive ROS accumulation can lead to chronic damage processes such as increased ischemia/reperfusion injury (IRI), heart failure, apoptosis, and fibrosis, ultimately resulting in cardiac dysfunction and cardiomyocyte death (Whelan et al., 2010).

Studies have shown that dysfunctional mitophagy in cardiac tissue is associated with increased susceptibility to stress and the development of heart failure. Parkin expression in the heart increases rapidly in response to mitochondrial damage, suggesting an adaptive response of the heart to cellular stress. In experimental mice deficient in Parkin, an accumulation of dysfunctional mitochondria, increased ventricular remodeling, and progression to heart failure were observed after myocardial infarction (Han et al., 2017; Ikeda et al., 2015; Kubli et al., 2013). Indeed, alterations in mitophagy regulators in mouse models result in various forms of cardiac dysfunction. Furthermore, mice deficient in PINK1, BNIP3, NIX, and ATG5 develop various cardiac defects, including cardiomyopathy, cardiac hypertrophy, and accumulation of dysfunctional Mitochondria (Billia et al., 2011; Dorn, 2010).

4.3. Neurodegenerative Diseases

Mitophagy, a mitochondrial quality control process, regulates mitochondrial function to preserve neuronal health (Dias et al., 2013; Rugarli & Langer, 2012). Mitochondrial damage and impaired mitophagy play key roles in the pathogenesis of many neurodegenerative diseases, including Parkinson's and Alzheimer's diseases (Özsan et al., 2025).

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the accumulation of mutated α -synuclein aggregates (Dauer William & Przedborski Serge, 2003; Kısadere et al., 2021). PINK1 is highly expressed in organs and tissues with high energy demand, including the brain, heart, and muscles (Suen et al., 2010). Loss of PINK1 or Parkin activity impairs mitophagy by reducing the recruitment of ubiquitin-binding proteins and promoting excessive mitochondrial fusion through accumulation of MFN1 and MFN2 (Burté et al., 2015). Mutations in PINK1 and Parkin are involved in the pathogenesis of Parkinson's disease and suppress the formation of mitophagy (Pickrell & Youle, 2015).

Alzheimer's disease is an age-related neurodegenerative disorder characterized by neuronal cell death in the cerebral cortex, leading to severe memory loss and cognitive decline (Kısadere et al., 2019; Özsan et al., 2025). Accumulation of damaged mitochondria, synaptic degeneration, amyloid- β oligomers derived from amyloid precursor protein, and intracellular neurofibrillary tangles are all implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease (Cen et al., 2021). In Alzheimer's disease, the levels of DRP1 involved in mitochondrial fission and OPA1 involved in mitochondrial fusion are reported to be decreased. These changes lead to neuronal abnormalities, mitochondrial dysfunction, and

excessive accumulation of amyloid- β , ultimately suppressing mitophagy and resulting in neuronal death (Li et al., 2016; Song et al., 2021).

4.4. Cancer

Cancer adversely affects human health through the abnormal proliferation and differentiation of local tissue cells caused by various factors that lead to genetic damage and tumor formation (Panigrahi et al., 2020a).

Mitophagy is a key regulator in determining whether a cell survives or undergoes programmed death. While its excessive activation may result in mitochondrial depletion, leading to inadequate ATP production and eventual cell demise, a balanced mitophagic response is crucial for maintaining intracellular homeostasis and promoting cell viability. In the context of malignant neoplasms, mitophagy has been shown to contribute to the dysregulated growth and persistence of cancer cells, functioning in a dual capacity as both a promoter of tumorigenesis and a potential tumor suppressor (Chang et al., 2017a). The interplay between these opposing roles is pivotal in influencing whether a tumor progresses or regresses through apoptotic mechanisms.

Mitophagy appears to be functionally important in tumor suppression through the removal of damaged mitochondria that may contribute to carcinogenesis (Vara-Perez et al., 2019). Lauren et al. (2017) reported that mitophagy inhibits tumor growth by eliminating damaged mitochondria; otherwise, dysfunctional mitochondria alter cell structure and may directly or indirectly trigger tumor formation (Drake et al., 2017). Accordingly, different levels of mitophagy have been observed in various cancers, including rectal, lung, and breast cancer, compared to normal conditions (Ferro et al., 2020).

Although cell proliferation is associated with metabolic reprogramming that inhibits oxidative phosphorylation and enhances glycolytic flux, cancer cells typically exhibit decreased oxidative phosphorylation and increased glycolysis. During cancer progression, some cancer cells shift mitochondrial aerobic respiration to glycolysis to meet their energy demands—a phenomenon known as the Warburg effect. The Warburg effect is characterized by abnormal mitochondrial quality control, increased ROS production, altered redox regulation, and deficient apoptotic signaling (Panigrahi et al., 2020b). In the mitophagy process, Parkin suppresses the Warburg effect by enhancing oxidative metabolism (Zhang et al., 2011). Therefore, Parkin can be considered to exhibit tumor-suppressive activity.

The PINK1/Parkin pathway serves as a central mediator of mitophagy. Parkin dysfunction can lead to mitophagy inhibition and promote carcinogenesis in various cancer types. Mutations in these two proteins have been detected in numerous tumors, including lung cancer, ovarian cancer, glioblastoma/glioma, colorectal cancer, and breast cancer (Chang et al., 2017b). Inhibition of mitophagy during cancer development can significantly impair the function of cellular systems (cells, tissues, organs) and lead to increased ROS levels (Fujiwara et al., 2008; Youle & Narendra, 2011). Indeed, elevated ROS can cause DNA damage and promote gene expression dysfunction, ultimately contributing to cancer progression (Um & Yun, 2017).

When exposed to hypoxia or cellular stress, mitochondria undergo a decline in membrane potential, initiating the autophagic clearance of dysfunctional organelles. This depolarization mechanism plays a significant role in shaping the malignant characteristics of tumor cells (Ferro et al., 2020; Panigrahi et al., 2020c). In this context, the outer mitochondrial membrane proteins BNIP3 and its paralog NIX

act as pivotal regulators of mitophagy activation under hypoxic conditions. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) enhances the expression of both NIX and BNIP3 in tumor environments, and NIX-driven mitophagy has been implicated in the progression of glioblastoma (Sowter et al., 2001). Notably, suppression of the NIX receptor disrupts the survival of cancer stem cells by promoting reactive oxygen species (ROS) clearance and triggering apoptosis in tumor populations (Jung et al., 2019).

5. CONCLUSION

The multifaceted role of mitochondria in cellular energy production, metabolic regulation, and redox balance has attracted increasing scientific interest, particularly in the context of how these functions intersect with the maintenance of cellular homeostasis and the regulation of mitophagy under pathological conditions. The recognition and degradation of damaged mitochondria through autophagosomes are achieved via the coordinated action of various mitophagic mechanisms. Mitophagy is a homeostatic process that plays a critical role in both the preservation of cellular health and the pathogenesis of numerous diseases. Functional impairments in different mitophagy pathways directly contribute to the onset and progression of various disorders. Therefore, comprehensive research is required to understand how diseases are influenced by mitophagy and to identify potential mitophagy-regulating factors that play a central role in these processes.

REFERENCES

- Ajoolabady, A., Chiong, M., Lavandero, S., Klionsky, D. J., & Ren, J. (2022). Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment. In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 28, Issue 10, pp. 836–849). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.06.007>
- Bai, H., Fang, Y., Cao, H., Xing, C., Zhang, C., Zhuang, Y., Guo, X., Li, G., Hu, M., Hu, G., & Yang, F. (2023). Inhibition of the BNIP3/NIX-dependent mitophagy aggravates copper-induced mitochondrial dysfunction in duck renal tubular epithelial cells. *Environmental Toxicology*, 38(3), 579–590. <https://doi.org/10.1002/tox.23704>
- Bhansali, S., Bhansali, A., Walia, R., Saikia, U. N., & Dhawan, V. (2017). Alterations in mitochondrial oxidative stress and mitophagy in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 8(DEC). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00347>
- Billia, F., Hauck, L., Konecny, F., Rao, V., Shen, J., & Mak, T. W. (2011). PTEN-inducible kinase 1 (PINK1)/Park6 is indispensable for normal heart function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(23), 9572–9577. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106291108>
- Boya, P., Reggiori, F., & Codogno, P. (2013). *Emerging regulation and functions of autophagy*.
- Bravo-San Pedro, J. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2017). Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease. In *Circulation Research* (Vol. 120, Issue 11, pp. 1812–1824). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311082>

- Burté, F., Carelli, V., Chinnery, P. F., & Yu-Wai-Man, P. (2015). Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 11, Issue 1, pp. 11–24). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.228>
- Cen, X., Zhang, M., Zhou, M., Ye, L., & Xia, H. (2021). Mitophagy regulates neurodegenerative diseases. In *Cells* (Vol. 10, Issue 8). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/cells10081876>
- Chang, J. Y., Yi, H. S., Kim, H. W., & Shong, M. (2017a). Dysregulation of mitophagy in carcinogenesis and tumor progression. In *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics* (Vol. 1858, Issue 8, pp. 633–640). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2016.12.008>
- Chang, J. Y., Yi, H. S., Kim, H. W., & Shong, M. (2017b). Dysregulation of mitophagy in carcinogenesis and tumor progression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1858(8), 633–640.
<https://doi.org/10.1016/J.BBABBIO.2016.12.008>
- Chen, M., Chen, Z., Wang, Y., Tan, Z., Zhu, C., Li, Y., Han, Z., Chen, L., Gao, R., Liu, L., & Chen, Q. (2016). Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy. *Autophagy*, 12(4), 689–702.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1151580>
- Chen, Y., & Dorn, G. W. (2013). PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science*, 340(6131), 471–475.
<https://doi.org/10.1126/science.1231031>

- Church, T. R., & Margolis, S. S. (2024). Mechanisms of ubiquitin-independent proteasomal degradation and their roles in age-related neurodegenerative disease. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 12). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1531797>
- Cipolat, S., Martins De Brito, O., Zilio, B. D., & Scorrano, L. (2004). *OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion*. <https://www.pnas.org>
- Dauer William, & Przedborski Serge. (2003). Parkinson's Disease: Review Mechanisms and Models. *Neuron*, 39, 889–909.
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in parkinson's disease. In *Journal of Parkinson's Disease* (Vol. 3, Issue 4, pp. 461–491). I O S Press. <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
- Dorn, G. W. (2010). Mitochondrial pruning by nix and BNip3: An essential function for cardiac-expressed death factors. In *Journal of Cardiovascular Translational Research* (Vol. 3, Issue 4, pp. 374–383). <https://doi.org/10.1007/s12265-010-9174-x>
- Drake, L. E., Springer, M. Z., Poole, L. P., Kim, C. J., & Macleod, K. F. (2017). Expanding perspectives on the significance of mitophagy in cancer. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 47, pp. 110–124). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.04.008>
- Ferguson, S. M., & De Camilli, P. (2012). Dynamin, a membrane-remodelling GTPase. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 13, Issue 2, pp. 75–88). <https://doi.org/10.1038/nrm3266>

- Ferro, F., Servais, S., Besson, P., Roger, S., Dumas, J. F., & Brisson, L. (2020). Autophagy and mitophagy in cancer metabolic remodelling. In *Seminars in Cell and Developmental Biology* (Vol. 98, pp. 129–138). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.029>
- Fiesel, F. C., Fričová, D., Hayes, C. S., Coban, M. A., Hudec, R., Bredenberg, J. M., Broadway, B. J., Markham, B. N., Yan, T., Boneski, P. K., Fiorino, G., Watzlawik, J. O., Hou, X., McCarty, A. M., Lewis-Tuffin, L. J., Zhong, J., Madden, B. J., Ordureau, A., An, H., ... Springer, W. (2023). Substitution of PINK1 Gly411 modulates substrate receptivity and turnover. *Autophagy*, 19(6), 1711–1732. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2151294>
- Fujiwara, M., Marusawa, H., Wang, H. Q., Iwai, A., Ikeuchi, K., Imai, Y., Kataoka, A., Nukina, N., Takahashi, R., & Chiba, T. (2008). Parkin as a tumor suppressor gene for hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 27(46), 6002–6011. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.199>
- Greene, N. P., Lee, D. E., Brown, J. L., Rosa, M. E., Brown, L. A., Perry, R. A., Henry, J. N., & Washington, T. A. (2015). Mitochondrial quality control, promoted by PGC-1 α , is dysregulated by Western diet-induced obesity and partially restored by moderate physical activity in mice. *Physiological Reports*, 3(7). <https://doi.org/10.14814/phy2.12470>
- Han, K., Hassanzadeh, S., Singh, K., Menazza, S., Nguyen, T. T., Stevens, M. V., Nguyen, A., San, H., Anderson, S. A., Lin, Y., Zou, J., Murphy, E., & Sack, M. N. (2017). Parkin regulation of CHOP modulates susceptibility to cardiac endoplasmic reticulum stress. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02339-2>

- Hanna, R. A., Quinsay, M. N., Orogo, A. M., Giang, K., Rikka, S., & Gustafsson, Å. B. (2012). Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy. *Journal of Biological Chemistry*, 287(23), 19094–19104. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.322933>
- Ikeda, Y., Shirakabe, A., Maejima, Y., Zhai, P., Sciarretta, S., Toli, J., Nomura, M., Mihara, K., Egashira, K., Ohishi, M., Abdellatif, M., & Sadoshima, J. (2015). Endogenous Drp1 mediates mitochondrial autophagy and protects the heart against energy stress. *Circulation Research*, 116(2), 264–278. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303356>
- Jung, J., Zhang, Y., Celiku, O., Zhang, W., Song, H., Williams, B. J., Giles, A. J., Rich, J. N., Abounader, R., Gilbert, M. R., & Park, D. M. (2019). Mitochondrial Nix promotes tumor survival in the hypoxic niche of glioblastoma. *Cancer Research*, 79(20), 5218–5232. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0198>
- Khaminets, A., Behl, C., & Dikic, I. (2016). Ubiquitin-Dependent And Independent Signals In Selective Autophagy. In *Trends in Cell Biology* (Vol. 26, Issue 1, pp. 6–16). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.08.010>
- Kırsadere, İhsan, Dönmez, N., & Dönmez, H. H. (2019). The effects of quercetin on antioxidant and cytokine levels in rat hippocampus exposed to acute cadmium toxicity. *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress*, 10(10), 10.
- Kırsadere, İ., Faruk Aydın, M., Usta, M., & Donmez, N. (n.d.). *Protective effects of oral melatonin against cadmium-*

induced neurotoxicity in Wistar rats.
<https://doi.org/10.2478/aiht-2021-72-3513>

- Kubli, D. A., Zhang, X., Lee, Y., Hanna, R. A., Quinsay, M. N., Nguyen, C. K., Jimenez, R., Petrosyans, S., Murphy, A. N., & Gustafsson, Å. B. (2013). Parkin protein deficiency exacerbates cardiac injury and reduces survival following myocardial infarction. *Journal of Biological Chemistry*, 288(2), 915–926. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.411363>
- Landes, T., Emorine, L. J., Courilleau, D., Rojo, M., Belenguer, P., & Arnauné-Pelloquin, L. (2010). The BH3-only Bnip3 binds to the dynamin Opa1 to promote mitochondrial fragmentation and apoptosis by distinct mechanisms. *EMBO Reports*, 11(6), 459–465. <https://doi.org/10.1038/embor.2010.50>
- Li, X. C., Hu, Y., Wang, Z. H., Luo, Y., Zhang, Y., Liu, X. P., Feng, Q., Wang, Q., Ye, K., Liu, G. P., & Wang, J. Z. (2016). Human wild-type full-length tau accumulation disrupts mitochondrial dynamics and the functions via increasing mitofusins. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep24756>
- Liu, L., Feng, D., Chen, G., Chen, M., Zheng, Q., Song, P., Ma, Q., Zhu, C., Wang, R., Qi, W., Huang, L., Xue, P., Li, B., Wang, X., Jin, H., Wang, J., Yang, F., Liu, P., Zhu, Y., ... Chen, Q. (2012). Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nature Cell Biology*, 14(2), 177–185. <https://doi.org/10.1038/ncb2422>
- Lu, Y., Li, Z., Zhang, S., Zhang, T., Liu, Y., & Zhang, L. (2023). Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation.

Theranostics, 13(2), 736–766.
<https://doi.org/10.7150/thno.79876>

Montava-Garriga, L., & Ganley, I. G. (2020). Outstanding Questions in Mitophagy: What We Do and Do Not Know. In *Journal of Molecular Biology* (Vol. 432, Issue 1, pp. 206–230). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.032>

Nunnari, J., & Suomalainen, A. (2012). Mitochondria: In sickness and in health. In *Cell* (Vol. 148, Issue 6, pp. 1145–1159). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.035>

Özsan, M. (2023). Mitokondriyal Disfonksiyon ve Stres . In *Sağlık Bilimlerinde Öncü ve Çağdaş Çalışmalar: Vol. 33. Bölüm* (pp. 681–700). Duvar Yayınları.

Özsan, M., & Ceylan, C. (2023). *Mitochondrial Dysfunction and Diabetes*. . 404–407.

Özsan, M., Saygili Düzova, Ü., & Dönmez, N. (2025). Neuroprotective role of curcumin on the hippocampus against the oxidative stress and inflammation of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Metabolic Brain Disease*, 40(1), 24. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01438-0>

Palikaras, K., Daskalaki, I., Markaki, M., & Tavernarakis, N. (2017). Mitophagy and age-related pathologies: Development of new therapeutics by targeting mitochondrial turnover. *Pharmacology & Therapeutics*, 178, 157–174.
<https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2017.04.005>

Panigrahi, D. P., Praharaj, P. P., Bhol, C. S., Mahapatra, K. K., Patra, S., Behera, B. P., Mishra, S. R., & Bhutia, S. K. (2020a). The emerging, multifaceted role of mitophagy

- in cancer and cancer therapeutics. *Seminars in Cancer Biology*, 66, 45–58.
<https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2019.07.015>
- Panigrahi, D. P., Praharaj, P. P., Bhol, C. S., Mahapatra, K. K., Patra, S., Behera, B. P., Mishra, S. R., & Bhutia, S. K. (2020b). The emerging, multifaceted role of mitophagy in cancer and cancer therapeutics. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 66, pp. 45–58). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.07.015>
- Panigrahi, D. P., Praharaj, P. P., Bhol, C. S., Mahapatra, K. K., Patra, S., Behera, B. P., Mishra, S. R., & Bhutia, S. K. (2020c). The emerging, multifaceted role of mitophagy in cancer and cancer therapeutics. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 66, pp. 45–58). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.07.015>
- Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, Parkin, and mitochondrial fidelity in parkinson's disease. In *Neuron* (Vol. 85, Issue 2, pp. 257–273). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.007>
- Pryde, K. R., Smith, H. L., Chau, K. Y., & Schapira, A. H. V. (2016). PINK1 disables the anti-fission machinery to segregate damaged mitochondria for mitophagy. *Journal of Cell Biology*, 213(2), 163–171.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201509003>
- Rovira-Llopis, S., Bañuls, C., Diaz-Morales, N., Hernandez-Mijares, A., Rocha, M., & Victor, V. M. (2017). Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. In *Redox Biology* (Vol. 11, pp. 637–645). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.013>

- Rugarli, E. I., & Langer, T. (2012). Mitochondrial quality control: A matter of life and death for neurons. *EMBO Journal*, 31(6), 1336–1349. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.38>
- Scheele, C., Nielsen, A. R., Walden, T. B., Sewell, D. A., Fischer, C. P., Brogan, R. J., Petrovic, N., Larsson, O., Tesch, P. A., Wennmalm, K., Hutchinson, D. S., Cannon, B., Wahlestedt, C., Pedersen, B. K., & Timmons, J. A. (2007). Altered regulation of the PINK1 locus: a link between type 2 diabetes and neurodegeneration? *The FASEB Journal*, 21(13), 3653–3665. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8520com>
- Sciarretta, S., Maejima, Y., Zablocki, D., & Sadoshima, J. (2018). The Role of Autophagy in the Heart. *The Annual Review of Physiology Is Online at Downloaded from Www.Annualreviews.Org. Guest (Guest, 39, 5.* <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317>
- Sekine, S., & Youle, R. J. (2018). PINK1 import regulation; a fine system to convey mitochondrial stress to the cytosol. In *BMC Biology* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0470-7>
- Shirihai, O. S., Song, M., & Dorn, G. W. (2015). How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy. In *Circulation Research* (Vol. 116, Issue 11, pp. 1835–1849). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306374>
- Song, M., Zhao, X., & Song, F. (2021). Aging-Dependent Mitophagy Dysfunction in Alzheimer's Disease. In *Molecular Neurobiology* (Vol. 58, Issue 5, pp. 2362–2378). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02248-y>

- Sowter, H. M., Ratcliffe, P. J., Watson, P., Greenberg, A. H., & Harris, A. L. (2001). HIF-1-dependent Regulation of Hypoxic Induction of the Cell Death Factors BNIP3 and NIX in Human Tumors 1. In *CANCER RESEARCH* (Vol. 61). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SAGE>.
- Suen, D. F., Narendra, D. P., Tanaka, A., Manfredi, G., & Youle, R. J. (2010). Parkin overexpression selects against a deleterious mtDNA mutation in heteroplasmic cybrid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11835–11840. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914569107>
- Tanaka, A., Cleland, M. M., Xu, S., Narendra, D. P., Suen, D. F., Karbowski, M., & Youle, R. J. (2010). Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin. *Journal of Cell Biology*, 191(7), 1367–1380. <https://doi.org/10.1083/jcb.201007013>
- Um, J. H., & Yun, J. (2017). Emerging role of mitophagy in human diseases and physiology. In *BMB Reports* (Vol. 50, Issue 6, pp. 299–307). The Biochemical Society of the Republic of Korea. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2017.50.6.056>
- Uoselis, L., Nguyen, T. N., & Lazarou, M. (2023). Mitochondrial degradation: Mitophagy and beyond. In *Molecular Cell* (Vol. 83, Issue 19, pp. 3404–3420). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.08.021>
- Vara-Perez, M., Felipe-Abrio, B., & Agostinis, P. (2019). Mitophagy in cancer: A tale of adaptation. In *Cells* (Vol. 8, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells8050493>
- Vives-Bauza, C., Zhou, C., Huang, Y., Cui, M., De Vries, R. L. A., Kim, J., May, J., Tocilescu, M. A., Liu, W., Ko, H. S., Magrané, J., Moore, D. J., Dawson, V. L., Grailhe,

- R., Dawson, T. M., Li, C., Tieu, K., & Przedborski, S. (2010). PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(1), 378–383. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911187107>
- Whelan, R. S., Kaplinskiy, V., & Kitsis, R. N. (2010). Cell death in the pathogenesis of heart disease: Mechanisms and significance. In *Annual Review of Physiology* (Vol. 72, pp. 19–44). <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163111>
- Wong, Y. C., & Holzbaur, E. L. F. (2014). Optineurin is an autophagy receptor for damaged mitochondria in parkin-mediated mitophagy that is disrupted by an ALS-linked mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(42), E4439–E4448. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405752111>
- Yamano, K., & Youle, R. J. (2013). PINK1 is degraded through the N-end rule pathway. *Autophagy*, 9(11), 1758–1769. <https://doi.org/10.4161/auto.24633>
- Youle, R. J., & Narendra, D. P. (2011). Mechanisms of mitophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12(1), 9–14. <https://doi.org/10.1038/nrm3028>
- Youle, R. J., & Van Der Bliek, A. M. (2012). Mitochondrial fission, fusion, and stress. In *Science* (Vol. 337, Issue 6098, pp. 1062–1065). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1219855>
- Zhang, C., Lin, M., Wu, R., Wang, X., Yang, B., Levine, A. J., Hu, W., & Feng, Z. (2011). Parkin, a p53 target gene, mediates the role of p53 in glucose metabolism and the

- Warburg effect. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(39), 16259–16264. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113884108>
- Zhang, J., & Ney, P. A. (2009). Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy. In *Cell Death and Differentiation* (Vol. 16, Issue 7, pp. 939–946). <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.16>
- Zhu, J., Wang, K. Z. Q., & Chu, C. T. (2013). After the banquet: Mitochondrial biogenesis, mitophagy, and cell survival. In *Autophagy* (Vol. 9, Issue 11, pp. 1663–1676). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/auto.24135>

KEDİ VE KÖPEKLERDE GASTROİNTESTİNAL YABANCI CİSİMLERİN CERRAHİ OLARAK DEĞERLENDİRMESİ

Bahar ERDEN¹

Mustafa Barış AKGÜL²

Sevdet KILIÇ³

1. GİRİŞ

Kedi ve köpeklerde özofagus, mide ve bağırsaklarda görülen yabancı cisimler, günümüzde veteriner hekimlerin sık karşılaştığı önemli cerrahi sorunlar arasında yer almaktadır (Mott & Morrison, 2019). Endüstriyel pazarın gelişmesiyle birlikte, özellikle evcil hayvanlar tarafında cazip bulunan renkli ve yiyecek benzeri oyuncakların artışı, aromatik ve fabrikasyon ürünlerin ev ortamında daha kolay ulaşılabilir hale gelmesi ile dikkatsizlik gibi çevresel faktörlerle birleşmesi, bu tür gastrointestinal yabancı cisim vakaların insidansında belirgin bir artışa yol açmaktadır (Hayes, G. 2009). Özofagus, mide veya bağırsaklarda oluşan obstrüktif yabancı cisimler; hayvanın gıda dışı bir nesneyi yutması veya hasta sahibinin bilinçsizce kemikli et vermesi gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bu yabancı cisimler oyuncak, çorap, ip, kemik ya da malç gibi çeşitli materyaller olabilir. Bu nesneler dil altına, özofagusa, mideye ya

¹ Araştırma Görevlisi, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, bahar.erden@siirt.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8775-6673.

² Doçent Doktor, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, mbarisakgul@siirt.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9365-9925.

³ Araştırma Görevlisi, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, sevdet.kilic@siirt.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1033-658X.

da barsak kanalının içine yerleşebilir. Özellikle ip, kumaş veya halı gibi lineer yabancı cisimler, gastrointestinal sistemde birden fazla bölgede tıkanmaya neden olabilmektedir (MedVet, 2016). Kedi ve köpeklerde gastrointestinal yabancı cisimler, intestinal obstrüksiyonun en yaygın nedenlerinden biri olarak bildirilmiştir (Papazoglou et al., 2003). Özellikle lineer yapıdaki yabancı cisimler, gastrointestinal sistemde birden fazla segmenti etkileyerek morbiditeyi artırabilmektedir (Hobday et al., 2014). Literatürde, Staffordshire Bull Terrier ve Jack Russell Terrier gibi bazı ırkların yabancı cisim yutma eğiliminin daha yüksek olduğuna dair bulgular da mevcuttur. Bu veriler hem tür hem de bireysel özelliklerin bu tür vakaların gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir (Gianella, 2009).

Kedi ve köpeklerde gastrointestinal sisteme alınan yabancı cisimlerin büyük bir kısmı, hafif semptomlarla birlikte spontan olarak dışkıyla atılır veya mide asidi tarafından parçalanarak sistemden uzaklaştırılır (Hayes, G. 2009). Ancak, özofagusta takılan yabancı cisimler veteriner tıpta acil durumlar arasında değerlendirmekte olup, hızlı müdahale gerektirir. Özofagus duvarına sıkışan cisimlerin süreyle orantılı olarak daha ciddi doku hasarı, nekroz ve perforasyon riskine yol açtığı bildirilmektedir (Sikkema, 2017). Özellikle sivri ve penetran yapıya sahip yabancı cisimler, özofagus duvarını perforasyona uğratarak mediastinit ya da nadiren bronko-özofageal fistül gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Gianella, 2009). Veteriner literatürde en sık rapor edilen özofagus yabancı cisimleri arasında kemikler, diş çiğneme oyuncakları, balık kancaları, peluş ya da halı lifleri ve tüy yumakları yer almaktadır (Evans, 2010). Ayrım gözetmeksizin yeme davranışı sergileyen köpeklerde bu tip olgulara daha sık rastlanırken; kedilerde ise özofagusa geri kusulan tüy yumakları obstrüksiyona neden olabilir. Yabancı cisimler her yaşta hayvanlarda gözlenebilmekle birlikte özellikle genç ve çiğneme

oyuncaklarına sık erişimi olan hayvanlarda insidans daha yüksektir (Gianella, 2009). Gastrointestinal sistemde özofagustan sonra en sık yabancı cisim tutulumunun görüldüğü bölgeler arasında mide ve ince bağırsak segmentleri yer almaktadır. Mideye ulaşan yabancı cisimlerin önemli bir kısmı, mide içeriği ile birlikte ilerleyerek distal segmentlere taşınabilmekte veya mide asidinin etkisiyle bir miktar erozyona uğrayarak parçalanabilmektedir (Hayes, G. 2009). Ancak büyük, düzensiz şekilli ya da sindirilemeyen materyallerin mide çıkışında obstrüksiyona neden olabilmektedir (Boothe, 2012). İnce bağırsakta yabancı cisimlerin ilerleyememesi durumunda, intestinal tıkanıklık gelişerek lümen distansiyonu, ödem, iskemik nekroz ve hatta perforasyonla sonuçlanabilecek ciddi komplikasyonlara zemin hazırlayabilmektedir (Evans, 2010). Özellikle lineer yabancı cisimler (ip, kumaş, hali lifi gibi) bağırsağın bir ucuna takıldığında peristaltik hareketler sırasında bağırsak duvarını testere gibi keserek plication ve perforasyonla sonuçlanan dramatik klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle gastrointestinal kaynaklı yabancı cisim vakalarında da erken tanı koymak, komplikasyon gelişimini önlemek ve cerrahi gerekliliğini azaltmak açısından kritik öneme sahiptir (Gianella, 2009).

2. EPİDEMİYOJİ

Kedi ve köpeklerde gastrointestinal yabancı cisim vakaları, özellikle genç yaş gruplarında sık karşılaşılan önemli klinik sorunlarda biridir. Hayes 2009 tarafından yapılan 208 olguluk retrospektif bir çalışmada, vakaların %88'inin köpeklerde, %12'sinin ise kedilerde görüldüğü bildirilmektedir. Aynı çalışmada köpeklerde en sık tıkanıklık bölgesinin jejunum olduğu ve vakaların %63'ünün burada lokalize olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, İngiliz Bull Terrier, Springer Spaniel,

Staffordshire Bull Terrier, Border Collie ve Janck Russell Terrier ırklarında daha fazla görüldüğü vurgulanmaktadır (Hayes, G. 2009). Yurtal ve Yıldız (2022) tarafından Türkiye’de yapılan bir araştırmada, 2018-2020 yılları arasında bildirilen 32 kedi ve köpek vakalarında çoğunluğunu 1-7 yaş aralığındaki hayvanlarda oluşturmuştur. Erkek köpeklerde yabancı cisim vakalarının daha sık görüldüğü; en yaygın yabancı cisim ip, halat ve metalik nesneler olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada mide lokalizasyonu ön planda bulunmuş, cerrahi müdahale oranı ise %53,13 olarak belirlenmiştir (Yurtal & Yıldız, 2022). Banfield Pet Hosital tarafında gerçekleştirilen bir araştırmada, gastrointestinal yabancı cisimlerin köpeklerde 10.000 vakada 26,4; kedilerde ise 10.000 vakada 16,1 oranında görüldüğü belirtilmektedir. Bu da köpeklerde daha yüksek bir insidansa sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Cornell & Koenig, 2015). Kedilerde en sık görülen yabancı cisim tipi “lineer yabancı cisimler” olup, bunların bağırsağın birden fazla noktasına yerleşerek plication ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir (Hobday ve ark., 2014). Buna karşılık köpeklerde veya oyuncak parçaları gibi ya da jejunum bölgesinde lokalize, plastik, kemik veya oyuncak parçaları gibi daha volümlü cisimleri tespit edildiği bildirilmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda, özellikle yaz ve sonbahar aylarında vaka sayıları artış gözlemlendiği; bu artışın evcil hayvanların açık alanda daha fazla zaman geçirmesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Cornell & Koenig, 2015).

3. KLİNİK BULGULAR

Kedi ve köpeklerde gastrointestinal yabancı cisim vakalarında gözlenen klinik bulgular; cismin bulunduğu anatomik bölgeye, cismin şekline, boyutuna ve gastrointestinal sistemde kalış süresine bağlı olarak farklılık göstermektedir

(Willard, 2020). Özofagus yabancı cisimleri çoğunlukla yutma güçlüğü (disfaji), hipersalivasyon, regürjitasyon ve boynun ekstansiyonu ile birlikte yutkunma hareketleri gibi semptomlarla karakterizedir. Daha uzun süre özofagusta kalan yabancı cisimler, nekroz, özofajit, perforasyon ve hatta mediastinit gibi komplikasyonlara yol açmaktadır (Adamantos,2015; Lee & Drobatz, 2008). Mideye yerleşen yabancı cisimler, genellikle spesifik olmayan semptomlara neden olmaktadır. Kusma, iştahsızlık, abdominal rahatsızlık, abdomen distansiyon ve kilo kaybı gibi belirtiler görülmektedir. Mide mukozasında irritasyona ve gastrik ülserasyona yol açabilmektedir. Uzun süre midede kalan yabancı cisimler ise pylorik tıkanıklık veya gastrik dilatasyon gibi sorunlara neden olabilmektedir (Burkitt, Drobatz ve Saunders (2009); Moon, Twedt, Marolf (2015)). İnce bağırsaklardaki yabancı cisimler ise tam veya kısmi obstrüksiyona neden olabilmektedir. Şiddetli kusma, karın ağrısı, dehidrasyon, dışkılamada azalma ve halsizlik gibi belirtiler yaygındır. Lineer yabancı cisimler (ip, kumaş şeritleri gibi) tipik olarak plication adı verilen bağırsak kıvrımlarına neden olabilmektedir. Bu durum, bağırsakta perforasyon, nekroz ve peritonit gibi ciddi sonuçlara neden olabilmektedir (Kyles, Hardie, Wooden (2003); Lamb, 2016). Klinik olarak bulgular non-spesifik olabilir ve diğer gastrointestinal hastalıklara karışabilir. Bu nedenle, özellikle genç ve meraklı hayvanlar, hasta sahibinden hastanın öyküsü ve fizik muayene dikkatle değerlendirmeli, gerektiğinde ileri görüntüleme teknikleri kullanılmalıdır (Willard, 2020).

4. TANI YÖNTEMLERİ

Gastrointestinal yabancı cisim şüphesinde tanısal yaklaşım, hastanın genel durumuna zarar vermeden hızlı ve doğru bir şekilde cismin lokalizasyonu, türünün ve neden olduğu

sekonder etkileri belirlemeye yönelik olmaktadır (Pettifer & Dyson, 2014).

4.1. Anamnez ve Klinik Muayene

Tanı sürecinin ilk ve önemli adımı ayrıntılı anamnez alınmasıdır. Hasta sahibinden öğrenilen; ani başlayan kusma, iştahsızlık, yutma güçlüğü, kabızlık ya da daha önce oyuncak veya kemik verilmesi, evde herhangi bir eşyanın kaybolması gibi bilgiler tanıya doğrudan katkı sağlamaktadır (Burkitt, Drobatz ve Saunders, 2009). Fiziksel muayenede abdomen palpasyonunda ağrı, mide veya bağırsak bölgesinde distansiyon ya da kitle hissi, oral kavitede lineer cisimlerde dilaltı ip izlenimi gibi bulgular gözlemlenebilmektedir (Adamantos, 2015).

4.2. Radyografi

Tanıda en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi radyografidir. Özofageal yabancı cisimlerin büyük kısmı radyopak yapıdadır ve toraks radyografileriyle kolaylıkla saptanabilir. Bu cisimler genellikle özofagusun minimal genişleyebildiği anatomik dar bölgelerde; torasik girişte, kalbin tabanında ve özofageal hiatus çevresinde lokalize olurlar (Pratt, Reineke, & Drobatz, 2014). Yabancı cismin kranialinde, hava ile dolu özofageal distansiyon (şişlik) görülebilir. Ancak, özofagus içindeki hava her zaman yabancı cisim varlığına işaret etmeyip, aerofaji (hava yutma) sonucu da gelişebilir. Radyoggrafik görüntülemelerde yabancı cisimleri saptamak için kontrastlı özofagram veya videofloroskopi tercih edilmelidir. Mediastinumda veya plevral boşlukta hava ya da sıvı birikimi, özofageal perforasyonu düşündürür. Bu bulguların şiddetine bağlı olarak, tedavi seçeneği özofagoskopi yerine cerrahi girişim olabilir. Ayrıca, toraks radyografilerinde görülen pulmoner infiltrasyonlar, sıklıkla aspirasyon pnömonisini düşündürmelidir (Mott & Morrison, 2019; Deroy, Corcuff, Billen, &, 2015).

Radyopak yabancı cisimlerin metal, kemik, taş vb. materyallerin abdominal radyografilerde kolaylıkla ayırt edilebilirken; plastik, kumaş veya tahta gibi materyaller radyolüsent olduğundan doğrudan görüntülenemez (Lamb, 2016). Radyografide görüntüleme sağlanmayan yabancı cisimler için kontrast radyografiye başvurulmaktadır. Radyolüsent cisimlerin değerlendirmesinde baryum sülfat içeren kontrast maddeler kullanılarak özofagus ve gastrointestinal kanal daha net görüntülenebilmektedir. Ancak perforasyon şüphesi varsa baryum kontrendikedir; bu durumda suda çözülebilen iyotlu ajanlar tercih edilmektedir (Willard, 2020).

4.3. Ultrasonografi

Ultrasonda, radyografide görünmeyen yabancı cisimlerin değerlendirilmesinden faydalanmaktadır. Özellikle bağırsak segmentlerinin duvar kalınlığının değerlendirmesi, peristaltizmin gözlenmesi ve abdomen boşluğunda serbest sıvının tespiti açısından önemli olmakla birlikte lineer cisimlerin tipik olarak plication görünümü elde etmesi sağlanmaktadır (Lee & Drobatz, 2008).

4.4. Endoskopi

Yabancı cismin özofagus veya mide gibi üst gastrointestinal bölgelerde lokalize olduğu durumlarda hem tanı hem de tedavi aracı olarak kullanılmaktadır. Minimal invaziv olması nedeniyle tercih edilmektedir; ancak cismin boyutu veya perforasyon riski varsa cerrahi müdahaleye geçilmektedir (Boothe, 2012; Moon, Twedt & Marolf, 2015).

4.5. Laboratuvar Testleri

Tam kan sayımı, biyokimya paneli ve elektrolit analizleri, sekonder etkilerin değerlendirmesinde örneğin dehidrasyon, elektrolit dengesizlikleri, inflamasyon gibi destek

sağlamaktadır. Ancak doğrudan yabancı cismin varlığını belirtmemektedir (Pettifer & Dyson, 2014).

5. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Gastrointestinal yabancı cisim olgularında tedavi yaklaşımı, cismin şekli, boyutu, metaryali, lokalizasyonu ve komplikasyon geliştirme potansiyeline göre belirlenmektedir. Tedavi planı, stabilizasyonun ardından medikal, endoskopik veya cerrahi müdahale olarak belirlenmektedir (Kumar & Agarwal, 2018; Zwingenberger, 2007).

5.1. Stabilizasyon ve Medikal Yaklaşım

Acil prezentasyonda en önemli ilk adım hastanın stabilizasyonunu sağlamaktır. Dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri ve asit-baz bozuklukları intravenöz sıvı tedavisi ile düzeltilmektedir. Hipokalemi, hipokloremi ve metabolik alkaloz, kronik kusma olgularında yaygın olmaktadır (Hall, 2001). Yabancı cismin küçük yumuşak ve sivri uçlu olmaması, semptomların hafif olması ve tam obstrüksiyon bulgusunun bulunmaması durumlarında, 24-48 saatlik dikkatli gözlem ve medikal destek olarak antiemetikler, prokinetikler ile spontan geçiş sağlanmaktadır. Ancak bu yaklaşım, perforasyon şüphesi olan, lineer cisim içeren veya semptomları ilerleyen olgularda kesinlikle önerilmemektedir (Drüner, 2017).

5.2. Endoskopik Müdahale

Özofageal yabancı cisimlere acil müdahale edilip çıkarılmalıdır. Uzun süreli yabancı cismin takılı olması özofageal mukoza hasarı, ülserasyon ve perforasyon olasılığını artırır. Sert veya esnek fiberoptik endoskopik müdahale, bir özofageal yabancı cismin tedavisinde ilk yaklaşım olmalıdır, ancak floroskopi kılavuzluğunda çıkarma da mümkündür. Sert bir endoskop, özellikle kemikler veya kemik parçaları olmak

üzere büyük yabancı cisimleri çıkarmakta en yararlı olanıdır. Yabancı cismi çıkarmak için sert endoskoptan büyük kavrama forsepsleri geçirilir ve birçok durumda yabancı cisim güvenli bir şekilde çıkarmak için endoskopun içine çekilebilir. Ağız yoluyla güvenli bir şekilde çıkarılamayan büyük yabancı cisimler ara sıra mideye itilebilir ve gastrotomi ile çıkarılabilir. Daha küçük yabancı cisimler en iyi şekilde esnek bir fiberoptik endoskop ve sepet, tripod veya tuzak çıkarma forsepsi ile yönetilir. Esnek endoskoplar özellikle balık kancalarını çıkarmada faydalıdır (Washabau & Day, 2013; Edward ve ark., 2005). Etkilenen hayvanlar yabancı cisim çıkarıldıktan sonra 24 ila 48 saat aç bırakılmalıdır. Yemek borusu nekrotik veya ülseratif ise daha uzun süreli aç kalma gerekebilir. İkinci durumda, hayvanlar endoskopi sırasında yerleştirilen bir gastrotomi tüpü ile beslenebilir. Özofajit için spesifik tedavi oral sukralfat süspansiyonlarını (0,5 ile 1,0 g PO, TID) içermelidir. Sukralfat süspansiyonları intakt tabletlerden daha terapötiktir. Özofageal striktür riski taşıyan hayvanlarda antienflamatuvar dozlarda glukokortikoidler (örn. prednizon 0,25 ila 0,5 mg/kg PO, BID) de düşünülmelidir. Transmukozal ülserasyonun 180 dereceyi aşması durumunda, özofageal stenoz gelişme riski belirgin şekilde artar. Son olarak, şiddetli ülserasyonu veya küçük perforasyonları olan hayvanlarda geniş spektrumlu antibiyotikler düşünülmelidir. Endoskopi başarısız olursa veya özofageal perforasyon kanıtı varsa cerrahi müdahale endikedir. Distal özofageal yabancı cisimler için gastrotomi, özofagusun daha zayıf iyileşme özellikleri ve darlık oluşumu potansiyeli nedeniyle özofagotomi tercih edilir. Ancak, yabancı cismin gastrotomi ile çıkarılamadığı durumlarda özofagotomi kesinlikle endikedir. Özofageal perforasyonu onarmak için de cerrahi müdahale endikedir (Washabau & Day, 2013; Edward ve ark., 2005; Gianella, 2009).

5.3. Cerrahi Müdahaleler

Gastrointestinal yabancı cisimlerin tedavisinde cerrahi müdahale, intraluminal yöntemlerin başarısız olduğu, komplikasyon geliştiği veya yabancı cismin yapısı gereği endoskopik çıkarımın mümkün olmadığı durumlarda kaçınılmaz hale gelir (Monnet & Orton, 2018). Bu tür gastrointestinal yabancı cisim olgularında en sık uygulanan cerrahi müdahaleler arasında özofagotomi, parsiyal özofagektomi, gastrotomi ve enterotomi gibi tekniklerdir (Monnet & Orton, 2018; Hedlund, 2007). Cerrahi girişim sırasında bölgeye özgü anatomik ve fizyolojik farklılıklar örneğin özofagusun serozal tabakasının olmaması veya bağırsak segmentasyonunun kanlanma farklılıkları dikkate alınmalıdır (Fossum, 2019; Ellison, 2014).

5.3.1. Özofagotomi ve Özofagektomi

Özofagotominin en yaygın endikasyonu, intraluminal yöntemlerle çıkarılamayan yabancı cisimlerin cerrahi yolla uzaklaştırılmasıdır (Flanders, 1989). Bunun dışında, perforasyonların onarımı, divertikül veya fistüllerin düzeltilmesi, striktürlerin açılması küçük neoplastik oluşumların rezeksiyonu da cerrahi endikasyonlar arasında yer alır (Hedlund, 2007; Ranen et al., 2004). Özofagusun serozal bir tabakasının olmaması, segmental kanlanması, yutma ve solunumla ilişkili devamlı hareketi, bu organın cerrahisini teknik açıdan zorlu kılar. Bu nedenle, vagal sinir bütünlüğü korunmalı, dokuyu atravmatik yaklaşılmalı ve kesi yerinde minimal gerginlik sağlanmalıdır (Monnet & Orton, 2018). Cerrahi kesi genellikle tam katmanlı olarak, yabancı cismin proksimalinde yapılır. Lümenen dökülmenin kontrolü amacıyla, kesi yerinin kranial ve kaudalinden çevresel traksiyon dikişleriyle özofagus stabilize edilir (Monnet, 2013). Kapatma işlemi çoğunlukla iki katmanlıdır. İlk katmanda mukoza ve submukoza, lümen içine yerleştirilen 4-0 monofilament basit ayrı dikişlerle kapatılırken;

ikinci katmanda muskularis tabakası mattress sütür teknikleri ile dokuları karşı karşıya getirilir (Oakes et al., 1993). Özofageal segmentin kranial ve kaudalindeki innervasyon korunmalıdır; zira vagus sinirinin herhangi bir dalının zedelenmesi postoperatif disfonksiyon ve megaözefagusa yol açabilir (Flanders, 1989). Cerrahi sonrası oral alım 72 saat kesilmeli, bu sürede enteral beslenme gastrotomi tüpü aracılığıyla sağlanmalıdır (Saunders manual, 2006).

5.3.2. Gastrotomi

Gastrik yabancı cisimlerin çoğu endoskopik olarak çıkarılabilir; ancak başarısızlık durumunda cerrahi müdahale endikedir (Dulisch, 1983). Gastrotomi için kranial ventral orta hattan abdominal kaviteye giriş yapılır. Mide, kurvatūra minör ve kurvatūra majör arasında yer alan hipovasküler bir bölgeden açılır. Kesi bölgesi, kalıcı traksiyon dikişleriyle stabilize edilir (Monnet, 2013). Kapatma işlemi iki katmanlıdır. İlk takman submukoza ve mukoza katmanlarını içerir ve sürekli ters yatay şilte (connell) deseniyle kapatılır. İkinci katmanda cushing veya lembert dikiş yöntemleriyle seroza ve musküler katmalar dikilir. (Saunders Manual, 2006).

5.3.3. Enterotomi

Enterotomi, intestinal lümende yer alan intraluminal yabancı cisimlerin çıkarılması amacıyla yapılan bir cerrahi prosedürdür. Genellikle antimezenterik yüzeyde, cismin distalinden sağlıklı bir segmentten kesi yapılması önerilir (Ellison, 2014). Bağırsak içeriğinin sızmasını engellemek amacıyla doyen klemp ya da parmak kompresyonu uygulanır. Kapatma, çoğunlukla tek katmanlı, basit kesintili apozisyonel dikiş yöntemi ile gerçekleştirilir. Dikişler, submukozayı mutlaka içermeli ve 2-3 mm derinlikte, benzer aralıklarla yerleştirilmelidir (Weisman et al. 1999). Nekrotik ya da perforasyona uğramış bağırsak segmentleri rezeke edilerek uç-

uca anastomoz uygulanır. Lineer yabancı cisimler, kateter destekli tekniklerle bir ya da iki enterotomi ile çıkarılabilir. Dikiş hattı genellikle omentum ile desteklenerek güçlendirilir (Anderson et al., 1992).

6. POSTOPERATİF BAKIM

Gastrointestinal yabancı cisimlerin cerrahi olarak uzaklaştırılmasının ardından dikkatli postoperatif bakım, iyileşmenin kalitesini doğrudan etkileyen en kritik aşamalardan biridir. Operasyon sonrası ilk hedef, sıvı ve elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasıdır. Özellikle kusma veya uzun süreli iştahsızlık nedeniyle kaybedilen sıvı ve mineraller, intravenöz sıvı tedavisi ile telafi edilmelidir. Bu süreçte hipokloremi gibi sık karşılaşılan elektrolit bozuklukları dikkatle izlenmeli, gerekirse takviye edilmelidir (Hall et al., 2001). Ağrı yöntemi de postoperatif bakımın temelini oluşturur; opioidler, non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar ve gerektiğinde lokal anestezikler ile multimodal analjezi sağlanması önerilmektedir (Mathews et al., 2014). Enfeksiyon riskinin mevcut olduğu veya perforasyon gibi komplikasyonlara müdahale edildiği durumlarda ise uygun spektrumlu antibiyotik tedavisi devam edilmelidir; ancak komplikasyonsuz, temiz cerrahi işlemlerde antibiyotik kullanımı kısa tutulmalı ve gereksiz antibiyotik uygulamasından kaçınılmalıdır (Weese et al., 2011). Postoperatif süreçte beslenme planı da dikkatle düzenlenmelidir. Mide veya bağırsak segmentlerine yapılan girişimlerin ardından gastrointestinal sistemin fonksiyonel iyileşmesini desteklemek amacıyla, 12-24 saat içinde küçük hacimli ve yüksek sindirilebilirliğe sahip diyetlerle enteral beslenmeye başlanması önerilir. Bununla birlikte, özofageal cerrahi uygulama geçiren hastalarda beslenme özel bir dikkat gerektirir. Bu vakalarda yutma güvenliği, özofagusun bütünlüğü ve striktür riskleri göz önünde

bulundurularak sıvı veya tüple beslenme protokolleri tercih edilmelidir (Adamantos, 2015).

KAYNAKÇA

- Adamantos, S. (2015). Oesophageal Foreign Bodies in Dogs and Cats. *In Practice*, 37(10), 491–500.
- Anderson, R.L., et al. (1992). Removal of linear foreign bodies via enterotomy. *Vet Surg*.
- Bellenger, C. R. (2010). Intestinal foreign bodies in dogs and cats. *Australian Veterinary Practitioner*, 40(2), 75–82.
- Boothe, H. W. (2012). *Small animal gastrointestinal emergencies*. In: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*.
- Burkitt, J. M., Drobatz, K. J., & Saunders, H. M. (2009). Gastrointestinal foreign bodies in dogs: Clinical signs and outcome in 213 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(5), 486–499.
- Canine-and-Feline-Gastroenterology
- Cornell, K., & Koenig, A. (2015). Gastrointestinal foreign bodies. *Small Animal Surgical Emergencies*, 33-42.
- Culp, W. T. N., et al. (2009). Complications after enterotomy and enterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 446–450.
- Deroy C, Corcuff JB, Billen F, et al. Removal of oesophageal foreign bodies: comparison between oesophagoscopy and oesophagotomy in 39 dogs. *J Small Anim Pract* 2015;56:613–617.
- Drüner, J., et al. (2017). Conservative management of gastrointestinal foreign bodies in dogs. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 45(2), 89–96.

- Duerr, F. M., et al. (2013). Endoscopic versus surgical retrieval of gastrointestinal foreign bodies in dogs. *Veterinary Surgery*, 42(4), 496–502.
- Dulisch, M.L. (1983). Gastrotomy. In: *Current Techniques in Small Animal Surgery II*. Lea & Febiger.
- Edward J. Hall, James W. Simpson, David A. Williams - BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology 2nd Edition (BSAVA British Small Animal Veterinary Association) (2005)
- Ellison, G.W. (2014). Enterotomy. In: Bojrab MJ et al. *Current Techniques in Small Animal Surgery*. 5th Ed.
- Evans, K., et al. (2010). *Esophageal foreign bodies in dogs: retrospective evaluation*. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.
- Flanders, J.A. (1989). Problems and complications associated with esophageal surgery. In: Matthesen DT (Ed.), *Gastrointestinal Surgical Problems*. JB Lippincott.
- Fossum TW. *Small Animal Surgery*, 5th ed., Elsevier, 2019.
- Gianella, P., Pfammatter, N. S., & Burgener, I. A. (2009). Small intestinal foreign bodies in dogs: Relationship of radiographic and ultrasonographic findings to the surgical procedure and outcome. *Veterinary Surgery*, 38(3), 313–318.
- Hall, E. J., et al. (2001). Fluid and electrolyte therapy in small animal practice. *British Small Animal Veterinary Association Manual Series*.
- Hayes, G. (2009). Gastrointestinal foreign bodies in dogs and cats: A retrospective study of 208 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 50(11), 576–583.
- Hedlund, C.S. (2007). *Small Animal Surgery*, 3rd Ed., Elsevier.

- Hobday, M. M., et al. (2014). Linear versus non-linear gastrointestinal foreign bodies in 499 dogs: Clinical presentation, management, and short-term outcome. *Journal of Small Animal Practice*, 55(11), 560–565.
- Hobday, M. M., Pachtinger, G. E., & Sjöström, L. (2014). Complications associated with linear gastrointestinal foreign bodies in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(6), 693–700.
- J of Small Animal Practice - 2009 - Gianella - Oesophageal and gastric endoscopic foreign body removal complications and.pdf
- Kumar, A., & Agarwal, M. (2018). Foreign Body Ingestion in Pets: A Review. *International Journal of Livestock Research*, 8(7), 1–7.
- Kyles, A. E., Hardie, E. M., Wooden, B. G., et al. (2003). Clinical and diagnostic findings, surgical treatment, and outcome in 33 dogs with gastrointestinal linear foreign bodies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(7), 957–962.
- Lamb, C. R., et al. (2016). Imaging of gastrointestinal foreign bodies in dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57(3), 259–267.
- Lee, J. A., & Drobatz, K. J. (2008). Esophageal foreign bodies in dogs: 34 cases (1992–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(12), 1871–1879.
- MedVet. (2016). *Gastrointestinal foreign bodies (FB) in dogs and cats*. Erişim adresi: <https://www.medvet.com/gastrointestinal-foreign-bodies/>
- Monnet, E., & Orton, E.C. (2018). *Small Animal Thoracic Surgery*. Wiley-Blackwell.

- Moon, M. L., Twedt, D. C., & Marolf, A. J. (2015). Retrospective study of gastric foreign bodies in 125 dogs. *Veterinary Record*, 176(15), 380.
- Mott, J., & Morrison, J. A. (Eds.). (2019). *Blackwell's five-minute veterinary consult clinical companion: small animal gastrointestinal diseases*. John Wiley & Sons.
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2020). *Small Animal Internal Medicine*, 6th ed. Elsevier.
- Oakes, M.G., et al. (1993). *Veterinary Surgery – Esophageal wound healing studies*.
- Papazoglou, L. G., Patsikas, M. N., & Rallis, T. S. (2003). Intestinal foreign bodies in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 25(11), 830–843.
- Pettifer, G. R., & Dyson, D. H. (2014). *Anesthesia and Analgesia in Veterinary Medicine*. Wiley-Blackwell.
- Pratt CL, Reineke EL, Drobatz KJ. Sewing needle foreign body ingestion in dogs and cats: 65 cases (2000–2012). *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:302–308.
- Saunders Manual of Small Animal Practice (2006), 3rd Ed.
- Sikkema, D. A., et al. (2017). *Management of esophageal foreign bodies in dogs: complications and outcomes*. *Veterinary Surgery*.
- Weisman, D.L., et al. (1999). Surgical closure methods in intestinal surgery. *Vet Surg*.
- Willard, M. D. (2020). Gastrointestinal Foreign Bodies. In: *Small Animal Internal Medicine* (6th ed.). Elsevier.

- Yurtal, Z., & Yıldız, R. (2022). Gastrointestinal foreign bodies in Dogs and Cats: (2018–2020) 32 Cases. *Revista Científica, FCV-LUZ*, 32.
- Zwingenberger, A. L., et al. (2007). Gastrointestinal foreign bodies in dogs: Evaluation of radiographic and ultrasonographic findings. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48(5), 394–401.

TİM-3: KANSER İMMÜNÖTERAPİSİNDE POTANSİYEL BİR BAĞIŞIKLIK KONTROL NOKTASI

Zeynep Burcu MEKİK¹

Altınay ALTINKAYNAK²

Gizem TUTKUN³

Ece ŞİMŞEK⁴

Kübra YILDIRIM⁵

Emel KAYNAKÇI⁶

Ahmet Yılmaz ÇOBAN⁷

1. GİRİŞ

Bağışıklık sistemi, kanserleşmiş hücreleri tanıyıp ortadan kaldıracıken oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Buna karşılık tümör hücreleri, hayatta kalmak amacıyla çeşitli immün kaçış stratejileri geliştirmektedir. Bu stratejilerden biri, immün kontrol

¹ Kadir Has Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyoinformatik ve Genetik, zeynep_burcu_mekik@hotmail.com, ORCID: 0009-0009-3263-911X.

² Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik, altinayaltinkaynak6@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2012-2078.

³ Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, gizemtutkun17@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6184-4974.

⁴ Profesör, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, ecesimsek@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7642-6601.

⁵ Öğr. Gör. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, kubrayildirim@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0003-05588619.

⁶ Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoteknoloji, ekaynakci@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2152-0262.

⁷ Profesör, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, aycoban@akdeniz.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8815-6063.

noktalarının aşırı aktive edilmesidir. T hücresi immünoglobulin ve müsin domaini-3 (TİM-3), son yıllarda en dikkat çeken immün baskılayıcı negatif düzenleyicilerden biri olarak öne çıkmaktadır (Das ve ark., 2017; Sauer ve ark., 2023).

İlk olarak Th1 hücrelerinde tanımlanan TİM-3'ün, daha sonra birçok farklı hücre tipinde de eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu hücreler arasında CD8⁺ T hücreleri, düzenleyici

T hücreleri (Treg), doğal öldürücü hücreler (NK), dendritik hücreler ve tümör hücreleri yer almaktadır (Anderson, 2014; Jin ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2024).

TİM-3; galektin-9 (Gal-9), karsinoembriyonik antijen hücre yapışma molekülü 1 (CEACAM1), fosfatidilserin (PtdSer) ve yüksek mobilite grup kutusu 1 (HMGB1) gibi ligandlarla etkileşime girdiğinde, T hücrelerinde doğal bağışıklık yanıtlarının zayıflamasına, apoptozun indüklenmesine ve proliferasyonun baskılanmasına yol açabilir. Bu bağlamda, TİM-3'ün işlevi bağlandığı liganda göre değişkenlik göstermektedir (Chiba ve ark., 2012; Das ve ark., 2017; Sauer ve ark., 2023).

Ligand-reseptör etkileşimleri, tümör mikroçevresinde (TME) T hücresi tükenmesi ve CD8⁺ T hücrelerinin işlevlerinin baskılanması gibi immün disfonksiyonel sonuçlara neden olmaktadır [(Anderson, 2014; Sauer ve ark., 2023)]. TİM-3'ün hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerinde çift yönlü baskılayıcı etkileri bulunmaktadır. Bu durum, TİM-3'ün yalnızca adaptif bağışıklık hücrelerinde değil, aynı zamanda dendritik hücrelerde, tümör hücrelerinde ve tümörle ilişkili makrofajlarda da eksprese edilmesiyle açıklanabilir (Cai ve ark., 2023b; Zhang ve ark., 2024b).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde TİM-3, hem terapötik bir hedef hem de prognostik bir biyobelirteç olarak ön plana çıkmaktadır. Artan TİM-3 ekspresyonu, birçok kanser türünde T

hücresi disfonksiyonu, tedaviye direnç ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Anderson, 2014; Das ve ark., 2017). Ayrıca, TİM-3'ün yukarı regülasyonuna yol açan ve TİM-3 hedefli ajanlara olan ilgiyi artıran bir adaptif direnç mekanizmasının, PD-1/PD-L1 benzeri immün kontrol noktalarına karşı geliştiği gözlemlenmiştir (Cai ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2024).

Bu bölümde, TİM-3'ün klinik araştırmalardaki yeri, tümör mikroçevresindeki bağışıklık düzenleyici rolü, bağlandığı ligandlarla etkileşimi ve moleküler yapısı detaylı bir şekilde ele alınacaktır. Güncel veriler ışığında, TİM-3'ün gelecekteki immünoterapi süreçlerindeki potansiyel rolü de değerlendirilecektir.

2. TİM-3 PROTEİNİN YAPISI VE İŞLEVLERİ

2002 yılında, TİM ailesinin bir üyesi olarak keşfedilen TİM-3, ilk olarak interferon-gamma (IFN- γ) salgılayan Th1 ve Tc1 hücrelerinde tanımlanmış tip I trans-membran bir proteindir (Das ve ark., 2017; Liu ve ark., 2021). İnsan TİM-3 proteinin yapısında, immüoglobulin V (IgV) bir dış domaini, zar-proksimal müsin bölgesi ve bu bölgenin devamında sitoplazmik kuyruk yer almaktadır. Sitoplazmik kuyruk kısmında Tyr256 ve Tyr263 amino asitlerde fosforilasyona açık tirozin kalıntıları bulunması nedeniyle sinyal iletiminde anahtar bir rolü bulunmaktadır (Das ve ark., 2017; Liu ve ark., 2021; Sauer ve ark., 2023). İmmün kontrol noktası reseptörlerinden biri olan TİM-3, CD4⁺ Th1, CD8⁺ Tc1 hücreleri, düzenleyici T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri ve NK hücrelerinde ifade edilmektedir (He ve ark., 2018; Sauer ve ark., 2023). Fizyolojik koşullar altında TİM-3, aşırı aktifleşmiş immün sistemde negatif bir düzenleyici olarak görev yaparak immün sistemin denge durumuna gelmesini sağlamaktadır.

2.1. TİM-3 Proteinin Ligandları ve İmmün Sistem Üzerindeki İşlevleri

TİM-3; Gal-9, CEACAM1, PtdSer ve HMGB1 gibi ligandlara bağlanarak immün yanıtın ifadesini düzenlemektedir (He ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda, TİM-3'ün IgV domaine bağlanan Gal-9 ligandı ile etkileşimi sonucunda hücre içi kalsiyum akışını arttırdığı, Th1 hücrelerinde apoptozu indüklediği ve doku iltihabının inhibisyonunu sağladığı belirlenmiştir (Liu ve ark, 2021; Sauer ve ark, 2023). Gal-9'un TİM-3'e bağlanması diğer TİM-3-Ligand komplekslerinin stabilizasyonunu sağlayarak bu bağlanmaları da kolaylaştırır (Wolf ve ark., 2020). TİM-3'ün IgV domaine bağlanan diğer bir önemli ligandı olan CEACAM1, cins ya da trans olarak TİM-3 ile heterodimer oluşumunu sağlayarak T hücrelerinin immün toleransını etkiler ve bu yolla bağışıklık sisteminin baskılanmasında rol oynar (Sauer ve ark., 2023). TİM-3'ün fosfolipit yapısındaki ligandlarından biri olan PtdSer'in, IgV domainine FG-CC yarık üzerinden bağlanarak apoptotik hücreleri immün sistemden uzaklaştırdığı düşünülmektedir. Dahası oluşan bu protein-ligand yapısı NF- κ B sinyalini aktive ederek IL-2 sekresyonunu arttırabilir (Das ve ark., 2017; Wolf ve ark., 2020). TİM-3'ün protein yapısındaki ligandlarından biri olan HMGB1, nükleusta DNA'nın yapısal düzenlenmesinde görev alır; ancak hücrel stres veya hasar durumlarında nükleustan sitoplazmaya, ardından da ekstraselüler ortama salınarak dentritik hücreler aracılığıyla T ve B hücrelerinin aktivasyonunu destekler ve böylece bağışıklık sisteminde bir "tehlike sinyali" işlevi görür (Das ve ark., 2017; Wolf ve ark., 2020). HMGB1 ekstraselüler alandayken, TME'deki nükleik asitlerin endozomal veziküllere taşınmasında görev almaktadır. Böylelikle, taşınan kompleksler dentritik hücrelerdeki patern tanıma reseptörleri (PRR) aracılığıyla tip I interferon ve proinflamatuvar sitokin üretimi

başlatarak immün sistemin harekete geçmesini sağlamaktadır (Das ve ark., 2017; Zhao ve ark., 2021).

3. TİM-3 PROTEİNİ VE T HÜCRE TÜKENMESİ

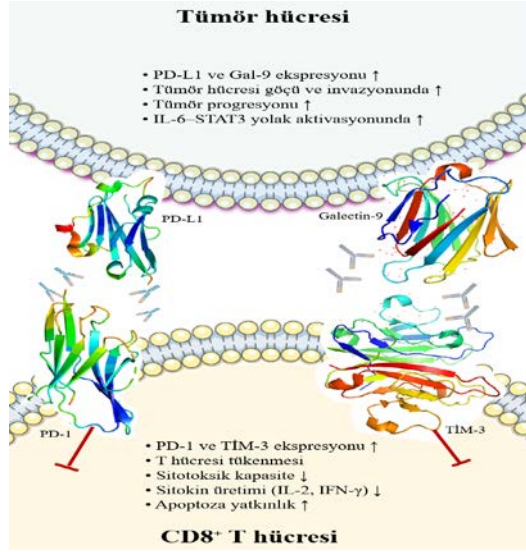
Kronik viral enfeksiyonlar ve maligniteler gibi bağışıklık sisteminin uzun süreli uyarıya maruz kaldığı durumlarda, T hücreleri zamanla "tükenmişlik" olarak adlandırılan bir duruma geçiş yapmaktadır. Bu durumda T hücrelerinde, proinflamatuvar sitokin üretimi azalır ve hücreler proliferasyon yeteneklerini kaybetmeye başlarlar (Anderson, 2014; Gao ve ark., 2012). TİM-3, bu tükenmişlik sürecinde negatif bir bağışıklık düzenleyici olarak devreye girip, immün sistemin baskılanmasını T hücrelerinin aktivasyonu üzerinden gerçekleştirmektedir. Fizyolojik koşullarda bu mekanizma, immün sisteminin aşırı aktive olmasını engelleyerek doku bütünlüğünü korumaktadır. Ancak kronik enfeksiyon ve tümör gibi durumlarda T hücrelerin aktivitesini baskılayarak kanser hücrelerinin immün sistemden kaçmasına olanak sağlamış olmaktadır (Anderson, 2014). Bu durum tükenmiş askerlerin dinlenmeye çağırılması gibidir oysa savaşmaya devam etmeleri gerekir.

T hücreleri “tükenmişlik” durumuna geçtiğinde, hücre yüzeyinde bulunan TİM-3, PD-1, CTLA-4 gibi birden fazla inhibitör reseptörün ekspresyonlarında artış görülmektedir. Dahası, bu inhibitörlerin eş zamanlı ifade edilmesi, T hücre tükenmesini daha da artırmaktadır (Anderson, 2014; Sauer ve ark., 2023). Özellikle, CD8⁺ T hücrelerinde TİM-3 ve PD-1 inhibitör reseptörlerinin yüksek düzeydeki eş zamanlı ifadesi, T hücrelerinin işlevini önemli ölçüde baskılayarak daha az IFN- γ üretilmesine neden olmaktadır (Wolf ve ark., 2020; Zhao ve ark., 2021). Preklinik çalışmalarda kullanılan anti TİM-3 antikorlarının blokajı ile IFN- γ üretiminin artışı sağlanırken, PD-1 ve TİM-3’ün eş zamanlı blokajı, T hücrelerinin tükenmişlik

durumundan çıkmasını ve eski işlevlerini geri kazanmasını sağlayabilmektedir (Anderson, 2014; Gao ve ark., 2012).

4. TİM-3'ÜN TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ ROLÜ

TİM-3, TME'deki Treg, CD4⁺, CD8⁺ T hücreleri, dentritik hücreleri ve bazı tümör hücrelerinde ifade edildiğinde immün sistemde baskılayıcı bir işleve sahiptir (Anderson, 2014; Das ve ark., 2017; Sauer ve ark., 2023). Bu sebeple TİM-3, tümörle ilişkili bağışıklık hücrelerinin tükenmesine katkıda bulunarak onların immün sistemden kaçmasına yardımcı olmaktadır (Liu ve ark., 2021). Daha önce de belirtildiği üzere, CD8⁺ T hücrelerinde artan TİM-3 ekspresyonu ile PD-1 sinerjik bir şekilde çalışarak T hücresinin işlevini yerine getirememesine neden olur. TİM-3'ün, T hücrelerinin tükenmişlik durumunda daha da aktif hale gelmesi TME'de IL-6/STAT3 yolunun aktivasyonu ile tümör hücrelerinin proliferasyonuna da katkı sağlamaktadır (Figür 1.). Böylelikle tümör hücreleri immün sistemden kaçabilmektedir. Bu yolağın, küçük hücreli akciğer kanseri (NSCLC), kolorektal kanser ve melanom gibi kanser türleri ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Sauer ve ark., 2023).



Figür 1: Tümör hücresi tarafından eksprese edilen PD-L1 ve galectin-9 liganları, CD8⁺ T hücresi üzerindeki PD-1 ve TIM-3 proteinlerine bağlanarak T hücresi ifadesinin azalmasına neden olur. Böylelikle CD8⁺ T hücresinde; IL-2, IFN-γ ve TNF-α gibi sitokinlerin üretimi baskılanır, T hücresi sitotoksik işlevini kaybeder, proliferasyon azalır ve apoptoz riski artar. Bu süreçte tümör hücresinde, IL-6/STAT3 yolak aktivasyonu artarak tümör hücresinin proliferasyonuna katkı sağlar. Dahası, T hücresinin tümör hücresine saldırması engellenir ve tümör hücresinin immün kaçış mekanizması güçlenir (Sauer ve ark., 2023). Bu figür, Servier Medical Art'tan alınan görsellerle oluşturulmuştur ve Creative Commons Atıf 3.0 Uluslararası Lisansı

(<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>) kapsamında lisanslanmıştır.

TİM-3'ün TME'de CD8⁺ Treg ekspresyonundaki anahtar rolüne ek olarak, tümör dokulardaki FoxP3⁺Treg hücrelerinde yüksek düzeydeki ekspresyonu, IL-10 üretiminde artışa sebebiyet vermektedir (Das ve ark., 2017; Sauer ve ark., 2023). Bu durum Treg'lerin immünosupresif fenotipine büründüğünü göstererek özellikle NSCLC hastalarında CD4⁺FoxP3⁺ hücrelerinin yaklaşık %60'ının TİM-3'ü eksprese ettiği ve bu durumun ileri evre metastazlarla ilişki olduğu belirtilmiştir (Anderson, 2014).

TİM-3'ün TME'deki dentritik hücrelerce eksprese edilmesi durumunda; HMGB1 ligandına bağlanarak dentritik hücrelerin tümörle ilişkili nükleik asitleri tanıma yeteneğini

bozduğu ve bu yolla doğuştan gelen immün yanıtın aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Anderson, 2014; Sauer ve ark., 2023).

TİM-3'ün tümör ilişkili makrofajların (TAM) membranında eksprese edildiği ve kanserleşme sürecinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Böylece, TAM'lar M2 fenotipine bürünerek IL-10 ve TGF- β salgılanmasını artırır ve Treglerin inhibisyonunu sağlar (Anderson, 2014; Das ve ark., 2017).

Bu bilgiler ışığında, immün sistemin kontrol noktası reseptörü olarak bilinen TİM-3'ün, tümör hücrelerinin progresyonuna katkıda bulunduğu açıkça görülmektedir. Dahası, birçok kanser türünde TİM-3 ekspresyonunun arttığı da bilinmektedir. Bu sebeple, immünoterapi açısından da önemli bir kontrol noktası olduğu kabul edilmektedir (Anderson, 2014).

5. KANSER İMMÜNÖTERAPİSİNDE TİM-3'ÜN BLOKAJI

Klinikte en yaygın olarak kullanılan immün kontrol noktası reseptörlerinden biri olan PD-1'in blokajının, melanoma, böbrek hücresi karsinomu, NSCLC, MSI-H kolorektal kanser gibi birçok kanser üzerinde klinik başarı sağladığı gösterilmiştir (Pardoll, 2012; Topalian ve ark., 2015). Ancak anti-PD-1 tedavisine karşı gelişen direnç nedeniyle TİM-3'ün blokajı ile çoklu immün baskılayıcı mekanizmaların hedeflenmesi, kanser immünoterapisinde öne çıkan yeni nesil tedavi yaklaşımlarından biri haline gelmiştir (Cai ve ark., 2023). Yapılan bir çalışmada anti-TİM-3 blokajı ile tükenmiş CD8⁺ T hücrelerinin işlevi geri kazandırılarak IL-2, IFN- γ , TNF- α , perforin ve granzyme B (GzmB) sitokinlerinin ekspresyonunun artması sağlanmış ve tümör hücrelerinin apoptozu indüklenmiştir. Anti-TİM-3 blokajı

sadece T hücreleri ile sınırlı kalmamaktadır. Özellikle, dendritik hücrelerin alt kümeleri arasında en çok TİM-3 ekspresyonuna sahip olan tip 1 konvansiyonel dendritik hücrelerinde (cDC1), TİM-3'ün HMGB1 ile bağlanması, cDC1'in tümör hücrelerinin nükleik asitlerini tanımasını engelleyerek doğuştan gelen immün yanıt baskılanmıştır. MC38 kolon kanseri modeli üzerinde yapılan bir çalışmada, anti-TİM-3 blokajının cis-diamindiklorür platin benzeri ilaçların kemoterapötik etkisini arttırarak daha etkili bir antitümör etkisi gösterdiği bulunmuştur (Zhang ve ark., 2024). Klinikte, anti-TİM-3 monoklonal antikoları tek başına veya genellikle PD-1 inhibitörleri ile kombine terapi şeklinde çeşitli kanserlerde değerlendirilmiştir. TİM-3'ün ilk monoklonal antikolarından biri olan sabatolimab, CD8⁺ T hücre tükenmesini azaltarak hematolojik malignitelerde umut vadeden sonuçlar göstermiştir (Cai ve ark., 2023; Sauer ve ark., 2023). Bir diğer monoklonal antikor olan Cobolimab'ın (TSR-022), melanom, NSCLC ve rahim ağzı kanserinde faz I-II çalışmalarında antitümör etkisi değerlendirilmektedir (Zhang ve ark., 2024b). Preklinik çalışmalarda, Anti-TİM-3'ün (Cobolimab) PD-1 inhibitörü (Nivolumab) ile kombine uygulanmasının anti-PD-1 blokajından yarar sağlamayan ileri evre melanom ve NSCLC hastalarında kısmi tümör regresyonlarını sağladığı gösterilmiştir (Sauer ve ark., 2023). Elde edilen bulgularda, TİM-3'ün tek başına blokajı yerine PD-1 inhibitörleri ile birlikte kombine uygulanmasının kanser immünoterapisinde daha etkili olduğu erken faz klinik çalışmalarda doğrulanmıştır (Cai ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2024).

6. SONUÇ

İmmün sistemi ekseninde TİM-3 kontrol noktası reseptörünün hedeflenmesi, kanserde en çok umut vadeden terapötik yaklaşımlardan birisidir. Bu protein, birçok bağışıklık

hücresinde eksprese edilmektedir ve tümör hücrelerinin çeşitli bağışıklık mekanizmalarında farklı roller üstlenmesi sebebiyle tümörün progresyonuna neden olmaktadır. Elde edilen klinik bulgulara, anti-TİM-3 blokajının sağlanması, PD-1'e karşı direnç gösteren kanser hastalarında umut vadetmektedir. Ancak kombine tedavilerinin çoğu henüz erken faz klinik çalışma aşamasındadır. Kanser immünoterapisinde daha fazla yol alabilmek adına, TİM-3'e bağlanan diğer ligandların kanser kapsamındaki rollerini anlamak, uygun hastaların hızlı tespit edilebilmesi amacıyla kullanılacak biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve TİM-3 kaynaklı bağışıklık baskılanmasının hücre dışı ve hücre içi kontrol mekanizmalarının daha iyi anlaşılması oldukça önemlidir. Bu bağlamda daha etkili kombine tedavilerin bulunması ve kişiselleştirilmiş immünoterapilerin başarısının artmasında ana hedeflerden birisi de TİM-3'ün moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı çalışılması olmalıdır.

KAYNAKÇA

- Anderson, A. C. (2014). Tim-3: An emerging target in the cancer immunotherapy landscape. *Cancer Immunology Research*, 2(5), 393–398. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0039>
- Cai, L., Li, Y., Tan, J., Xu, L., & Li, Y. (2023). Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01499-1>
- Chiba, S., Baghdadi, M., Akiba, H., Yoshiyama, H., Kinoshita, I., Dosaka-Akita, H., Fujioka, Y., Ohba, Y., Gorman, J. V., Colgan, J. D., Hirashima, M., Uede, T., Takaoka, A., Yagita, H., & Jinushi, M. (2012). Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nature Immunology*, 13(9), 832–842. <https://doi.org/10.1038/ni.2376>
- Das, M., Zhu, C., & Kuchroo, V. K. (2017). TIM-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. In *Immunological Reviews* (Vol. 276, Issue 1, pp. 97–111). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imr.12520>
- Gao, X., Zhu, Y., Li, G., Huang, H., Zhang, G., Wang, F., Sun, J., Yang, Q., Zhang, X., & Lu, B. (2012). TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. *PLoS ONE*, 7(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030676>
- He, Y., Cao, J., Zhao, C., Li, X., Zhou, C., & Hirsch, F. R. (2018). TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy. In *OncoTargets and Therapy* (Vol. 11, pp. 7005–7009).

Dove Medical Press Ltd.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S170385>

- Jin, H. T., Anderson, A. C., Tan, W. G., West, E. E., Ha, S. J., Araki, K., Freeman, G. J., Kuchroo, V. K., & Ahmed, R. (2010). Cooperation of TIM-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14733–14738. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009731107>
- Liu, Y., Chen, H., Chen, Z., Qiu, J., Pang, H., & Zhou, Z. (2021). Novel Roles of the Tim Family in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748787>
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 12, Issue 4, pp. 252–264). <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- Sauer, N., Janicka, N., Szlasa, W., Skinderowicz, B., Kołodzińska, K., Dwernicka, W., Oślizło, M., Kulbacka, J., Novickij, V., & Karłowicz-Bodalska, K. (2023). TIM-3 as a promising target for cancer immunotherapy in a wide range of tumors. In *Cancer Immunology, Immunotherapy* (Vol. 72, Issue 11, pp. 3405–3425). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03516-1>
- Topalian, S. L., Drake, C. G., & Pardoll, D. M. (2015). Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. In *Cancer Cell* (Vol. 27, Issue 4, pp. 450–461). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>

- Wolf, Y., Anderson, A. C., & Kuchroo, V. K. (2020). TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Issue 3, pp. 173–185). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0224-6>
- Zhang, J., Wang, L., Guo, H., Kong, S., Li, W., He, Q., Ding, L., & Yang, B. (2024). The role of TIM-3 blockade in the tumor immune microenvironment beyond T cells. In *Pharmacological Research* (Vol. 209). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107458>
- Zhao, L., Cheng, S., Fan, L., Zhang, B., & Xu, S. (2021). TIM-3: An update on immunotherapy. In *International Immunopharmacology* (Vol. 99). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107933>

ANATOMICAL VARIATIONS AND PATHOLOGIES OF THE MAXILLARY SINUS IN DENTISTRY PRACTICE

Emine ARARAT¹

The maxillary sinus is a structure that is extremely important and requires attention in the routine work of dentists due to both odontogenic pathologies and the close proximity of the upper teeth. Although the maxillary sinuses mostly appear as a cavity that maintains its radiological integrity, they can sometimes be observed as crypts or small chambers (Güven & Kaymak, 2010). Infection or periapical pathologies of the maxillary posterior teeth can cause acute infections in the maxillary sinus (López et al., 2009). The importance of the maxillary sinuses has increased with the process of increasing the alveolar crest dimensions in the horizontal and vertical directions in order to make the resorbed crests suitable for implant treatment in maxillary posterior edentulous patients. Maxillary sinus elevation is performed to allow dental implant placement in the atrophic maxillary posterior region (Güven, 1995). In maxillary sinusitis, pain progresses from the sinus to the maxillary posterior teeth. Pain is sometimes felt in the zygoma, frontal region and nasopharynx. Inflammation in the middle meatus and pain in the sinus can be seen during examination. Although chronic maxillary sinusitis shows few symptoms in terms of pain, pain occurs in the acute stages of chronic formation (subacute), pyocele and osteomyelitis of the maxillary bone. In malignant tumors of the maxillary sinus, pain

¹ Dr. Öğr.Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, dtemines@gmail.com, 0000-0002-2383-373X.

usually occurs in advanced stages. The maxillary sinus, the largest of the paranasal sinuses, is the first sinus to appear as a protrusion on the lateral wall of the ethmoid area of the nasal capsule in the 3rd month of fetal life. This protrusion slowly expands throughout pregnancy and reaches a size of 6-8 cm³ at birth (Koc, 2013).

The maxillary sinuses can be seen radiographically a few months after birth. Growth in the maxillary sinuses progresses rapidly until the age of 3, but continues at a slower rate between the ages of 3-7. The maxillary sinuses, which enter a different growth rate between the ages of 7-12, show expansion with lateral ventilation to reach the same level as the lateral wall of the orbit. After the eruption of permanent teeth, the floor of the maxillary sinus aligns with the floor of the nasal cavity. Finally, the maxillary sinus dimensions reach their maximum volume between the ages of 13-19 (Onerci & Cerrahisi, 1996).

The maxillary sinus is defined as a pyramid-shaped cavity in the body of the maxilla. The medial wall of this pyramid is formed by the lateral nasal cavity, its base by the alveolar process and its roof by the orbit. 8..When pneumatization is complete, the depth of this structure is 34 mm, its height is 33 mm, its anterior base length is 25 mm and its average volume is around 15-25 cm³ (Lawson, Patel, & Lin, 2008).

The maxillary sinus has four walls, although it has an asymmetrical size and shape. There are two important structures on the anterior wall of the maxillary sinus, the fossa canina and the suborbital groove. The surface of the wall contains muscle-periosteal elements, lymphatic system, nerves, facial artery and vein (Chanavaz, 1990).

The posterior wall of the maxillary sinus consists of a very thin bone adjacent to the tuber maxilla and separates the

maxillary sinus from the pterygomaxillary fossa. The posterior dental nerves pass through the thick wall and the maxillary artery is adjacent to this wall 10 The roots of the maxillary posterior teeth are separated from the maxillary sinus floor by different bone thicknesses. In the event of insufficient bone thickness, the roots of the maxillary molar teeth (Snell, 2004). A simple tooth extraction procedure performed on such a tooth can also cause an opening in the sinus (oro-antral fistula) and cause sinusitis. In addition, the movement given to the tooth during root canal treatment and orthodontic treatment can affect the relationship between the tooth root and the sinus floor (Kwak et al., 2004).

The hole in the medial wall that allows the passage of maxillary sinus secretions into the nasal cavity is called ostium sinus maxillaris. This ostium, which is larger in bone, opens to the infundibulum and is also known as the hiatus maxillaris. However, this passage is partially reduced by the unsinate process and ethmoid bulla of the ethmoid bone, the maxillary process of the inferior nasal concha, the lamina perpendicularis of the palatinal bone and the maxillary process of the lacrimal bone (Sakul & Bas, 2009).

The maxillary sinus is supplied by the major palatine arteries and the infraorbital and posterior superior alveolar branches of the maxillary artery. The alveolar artery enters the sinus wall and alveolar crests through the posterior dental foramen (Chanavaz, 1990). Venous drainage is provided by the facial, superior alveolar, infraorbital and major palatine veins (Chanavaz, 1990).

The posterior superior alveolaris and its branches, which pass through the foramen alveolaris and canalis alveolaris in the tuber maxilla, provide nutrition and innervation of the posterior

maxillary teeth (except the mesial root of the first molar) (Sakul & Bas, 2009)

1. MAXILLARY SINUS ANATOMICAL VARIATIONS

1.1.Maxillary Sinus Septa

The maxillary sinus septa were first described in various shapes and sizes by Underwood in 1910 (Krennmair, Ulm, Lugmayr, & Solar, 1999). They are generally defined as bony or fibrous partitions extending from the infraorbital canal to the lateral wall anterior to the maxillary sinus (Sarna, Hayman, Laine, & Taber, 2002).

Maxillary sinus septa are divided into two as primary and secondary septa. Primary septa, also known as congenital septa, can be observed in all walls of the sinus and occur during the development of the middle part of the face. It is thought that these antral septa are formed from developmental residues due to incomplete fusion of the cavities during sinus formation (Ozec, Kilic, & Muderris, 2011). Secondary septa are formed as a result of irregular aeration after tooth extraction (Kim et al., 2006). These septa are detected at the sinus floor due to resorption of different sizes in different parts of the alveolar bone after tooth loss. The observation of different sinus floor levels in front of and behind the maxillary sinus antral septa supports this theory (Testori, 2011).

1.2.Maxillary Sinus Hypoplasia and Aplasia

The underdevelopment of the maxillary sinus is called maxillary sinus hypoplasia and the absence of the maxillary sinus is called maxillary sinus aplasia. It may be associated with sinonasal symptoms or may be observed incidentally on radiographs of asymptomatic patients. This rare anatomical

variation may sometimes lead to misinterpretation as maxillary sinus infection or tumour. It has been reported that maxillary sinus hypoplasia may be due to a developmental anomaly or infections in the sinus in the first years of life (Furin, Zinreich, & Kennedy, 1991). Sinus hypoplasia, which is associated with chronic sinusitis, is also called maxillary sinus atelectasis (Furin et al., 1991).

1.3.Accessory Ostium

The accessory ostium is usually localised on the medial wall of the maxillary sinus, posterior to the normal ostium. The incidence of accessory ostium is approximately 10% (Jog & McGarry, 2003). This variation should be recognised because benign lesions arising from the maxillary sinus mucosa may extend through the accessory ostium instead of the natural ostium (Beale, Madani, & Morley, 2009).

1.4.Excessive Ventilation of the Maxillary Sinus

Maxillary sinus aeration (pneumatisation) is a physiological process that occurs in all paranasal sinuses during growth. After the age of one year, sinus pneumatisation occurs towards the developing alveolar ridge (Beale et al., 2009). The sinus floor level is at the same level as the nasal floor level at the ages of 12 and 13 years. When the eruption of the third molar tooth is completed at the age of 20 years, the maxillary sinus ceases to ventilate and the maxillary sinus floor level reaches 5 mm below the floor of the nasal cavity (Beale et al., 2009).

The maxillary sinuses start radiographically from the apex of the first premolar tooth on the right and left and continue along the maxilla. Posterior development towards the zygoma and inferior ventilation between the roots of the molars or into the edentulous region are common changes in the

structure and volume of the maxillary sinus (Lawson et al., 2008).

The excessive pneumatization of the maxillary sinus, especially the expansion towards the alveoli of the tooth roots, can further reduce the amount of maxillary bone, which is atrophied with the loss of maxillary molars (Pelinsari Lana et al., 2012).

In histological studies, it has been reported that aeration increases with osteoclastic activation of the cortical wall and underlying bone. The main factors affecting this process are the mucous membrane of the maxillary sinus, heredity, growth hormones, craniofacial configuration, sinus air pressure, bone density and sinus surgery. In addition, excessive pneumatization of the maxillary sinus resumes after extraction of the maxillary posterior teeth in adults (Sharan & Madjar, 2008).

The following factors may influence the degree of pneumatization after the loss of maxillary posterior teeth;

□ The presence of the tooth roots in the sinus: There is a thin cortical bone around the roots in the maxillary sinus, and after tooth extraction, the bone may fracture and dislocate, which may cause displacement of the sinus towards the extraction cavity.

□ Molar tooth extraction: Ventilation was found to be higher in maxillary molar tooth extractions than in premolar tooth extractions. The reason for this is that the healing time is longer in the defects that occur after maxillary molar extraction and sinus pneumatization is triggered (Sharan & Madjar, 2008).

1.5.Exocytosis

The pointed bone structures in the maxillary sinus are defined as septa and the round bone structures in the maxillary sinus are defined as exocytosis (Naitoh et al., 2009). According

to Worth, exocytoses in the sinus rarely exceed 3 mm in size. An important distinguishing feature is that all exocytoses attach to the antral wall with their bases. Although the tooth roots and anthroliths are close to the antral wall, they are free in all orthogonal planes. In addition, the differential diagnosis of tooth roots with sinus exocytosis can be made by visualising the root canal (Ohba et al., 1993).

In some cases, large nodular exocytosis may be confused with small mucous retention cysts. However, mucous retention cysts are 3 mm in size and soft tissue dense, whereas exocytosis is less than 3 mm in size and bone dense (Ohba et al., 1993).

2. MAXILLARY SINUS PATHOLOGIES

Maxillary sinusitis is an infectious disease that is usually associated with infectious conditions such as influenza or the common cold, but rarely with odontogenic causes such as chronic inflammatory diseases, allergies, periapical pathological conditions (Timmenga et al., 2002).

Thickening of the mucosa in the paranasal tissues and sinuses indicates mucosal oedema or hyperplasia as a result of inflammation. Mucosal thickenings of less than 3 mm in the maxillary sinuses are asymptomatic and are generally considered normal (Eggesbø, 2006).

2.1.Acute Sinusitis

Acute sinusitis is an upper respiratory tract infection lasting less than 4 weeks, characterised by worsening symptoms such as nasal discharge, halitosis and cough within 7-10 days of onset (Triulzi & Zirpoli, 2007). Symptoms lasting between four and twelve weeks are defined as subacute sinusitis and the radiological criteria are mucosal thickening of 3 mm or more, air-fluid level, air bubbles in total opacification on computed

tomography (CT) imaging. Due to the predominant fluid components (95% water, 5% protein) in acute sinusitis, low signal intensity on magnetic resonance imaging (MRI) T1-weighted images and high signal intensity on T2-weighted images (Eggesbø, 2006).

In sinus radiographs of children aged 3 years or younger, partial opacification of the sinus may be misleading for diagnosis because sinus development is incomplete. In conventional radiographs, it is difficult to differentiate opacity in the sinuses from polyps, tumours or infection (Okuyemi & Tsue, 2002).

2.2.Chronic Sinusitis

Chronic sinusitis is defined as a low-grade infection in the paranasal sinuses lasting longer than twelve weeks. It includes findings such as nasal obstruction, runny nose, halitosis, cough and headache. Predisposing factors are general pathogens such as bacteria and fungi, viral infections, smoking, immunodeficiency, genetic factors, air pollution and persistent focal infections in the osteomeatal unit (Aygün & Zinreich, 2006). CT, CBCT and MRI diagnostic findings of chronic sinusitis are the same as those of acute sinusitis. Since sinus secretions have a more solid consistency as a result of prolonged infection, this condition is observed at a lower opacity on CT imaging compared to acute infection. New bone formations such as osteitis in the sinus cavity walls are common CT findings associated with chronic rhinosinusitis. MRI signal intensity of chronic sinusitis is high due to protein content (Triulzi & Zirpoli, 2007).

2.3.Fungal Sinusitis

Fungal sinusitis, which is different from chronic sinusitis, has two forms as invasive and non-invasive (Aygün & Zinreich, 2006). Acute invasive fungal sinusitis is observed

especially in immunocompromised patients. In the early stage of the disease, a mucosal thickening similar to the appearance of normal or bacterial-viral disease can be detected on CT data (Aygün & Zinreich, 2006). When studies in the field of otorhinolaryngology are examined, the findings of fungal sinusitis include thickening of the sinus mucosa, oedema in the nasal cavity soft tissue, orbital invasion, periantral soft tissue infiltration and swelling in the facial soft tissue (DelGaudio et al., 2003).

Both invasive and non-invasive forms of fungal sinusitis are difficult to diagnose, but the presence of focal or diffuse hyperdense regions and mottled calcifications on CT suggests fungal sinusitis. MRI shows low signal intensity on T2-weighted images and moderate signal intensity on T1-weighted images (Eggesbø, 2006).

Chronic invasive fungal sinusitis is observed especially in immunocompromised patients. Chronic invasive fungal sinusitis has a long-term prognosis and high recurrence rate even if treated. The most important radiological feature is bone destructions detected on CT. The extent of the disease in the soft tissue and its connection with the brain are determined by MRI (Aygün & Zinreich, 2006). Fungal infections of the sinonasal cavity are an important group of diseases that require urgent treatment according to specialists (DelGaudio et al., 2003).

2.4.Allergic Sinusitis

Allergic sinusitis is a pathological condition in which the nasal and paranasal mucosa are affected, which occurs as a result of Ig E-mediated response in the airways when sensitive people encounter any allergen (Celik, 2007). When allergen is encountered, oedema, increased mucus secretion, vasodilatation in the nose and increased capillary permeability occur with Ig E response. In allergic children, findings such as nasal obstruction

due to turbinate hypertrophy or adenoid vegetation, crowding of the maxillary anterior teeth, shortening of the mandible, flattening of the malar bones and enlargement of the nasal root may occur (Aygün & Zinreich, 2006).

Allergic fungal sinusitis is the most common fungal disease of the sinuses occurring in people with hypersensitivity reactions to fungi. CT of the paranasal sinuses usually shows bright densities (hyperdense areas due to magnesium, calcium and manganese deposition) within the unilateral sinus. T1-weighted MRI images show areas of the same intensity or slightly less intense areas surrounded by mucosal inflammation, whereas T2-weighted MRI images show almost no signal (Aygün & Zinreich, 2006).

2.5.Odontogenous Sinusitis

The 10-12% of maxillary sinusitis cases are caused by odontogenic factors (Brook, 2006). Although direct spread of any dental infection into the maxillary sinuses is not frequently observed, it is likely to be due to the close relationship of maxillary molars with the sinus (Sümbüllü, 2010).

The bone layer separating the floor of the maxillary sinus from the posterior teeth is very thin. When this thin layer of bone is damaged by a periapical infection or maxillofacial surgery, the infection can spread into the sinus and thus sinusitis may develop (Mehra & Jeong, 2009). Diagnosis of this condition usually requires a good dental and clinical evaluation with the use of appropriate radiographic techniques. An odontogenic source should be considered in maxillary sinusitis symptoms resistant to conventional sinusitis treatment, odontogenic infection, and maxillofacial surgery history (Brook, 2006).

2.6.Sinonasal Polyps

Sinonasal polyps, characterised by a non-specific response to any type of inflammatory stimulus, are clinically and radiographically distinct from chronic rhinosinusitis (Aygün & Zinreich, 2006). Polyps are well-circumscribed, radiopaque, usually asymptomatic, well-circumscribed, well-circumscribed, radiopaque formations that are seen incidentally on paranasal sinus imaging, typically extending into the dome of the maxillary sinuses. Polyps are similar to benign and malignant neoplasms as they may cause destruction and displacement in the bone. Biopsy is necessary to differentiate these formations (Sumbullu, 2010).

2.7.Retention Pseudocysts

Retention pseudocysts, also called antral pseudocysts and mucous retention cysts, are commonly observed in the maxillary sinus and have been detected in 9-35% of radiological studies (Som & Curtin, 2003).

Retention pseudocysts are usually observed on CBCT, CT and MRI as an outwardly convex, soft tissue mass with smooth, radiopaque borders, usually localised at the sinus floor, with no radiopaque border around it. MRI signal intensities of these cysts depend on their protein and water contents and may vary (Som & Curtin, 2003).

2.8.Mucocele

Mucocele are pathologies that are covered with epithelium, contain clear fluid when not infected, develop slowly but can cause destruction of the cortical borders of the sinuses when they reach large sizes. Sinonasal inflammation may also occur as a complication of facial trauma or endoscopic sinus surgery (Celik, 2007). It is observed 65% in the frontal sinus, 25% in the ethmoid sinus, 10% in the maxillary sinus and

very rarely in the sphenoid sinuses. If the mucocoele is accompanied by infection, the mucocoele turns into pyocoele. An enlarged sinus cavity characterised by homogeneous opacification with mucoid secretion on CT is diagnostic for mucocoele. On MRI, it is observed as a mass with high signal intensity similar to high fluid content (Som & Curtin, 2003). Due to the increased protein content, signal intensities for pyoceles show high or moderate signal intensity on T1-weighted images and signal loss or low signal intensity on T2-weighted images (Eggesbø, 2006).

Mucocoeles are a complication of chronic sinusitis and are caused by obstruction of sinus drainage. In addition to the usual symptoms of chronic sinusitis, they also have secondary symptoms because they suppress neighbouring structures (Aygün & Zinreich, 2006).

2.9. Granulomatous Diseases of the Maxillary Sinuses

Granulomatous diseases include tuberculosis, leprosy, syphilis, rhinoscleroma and actinomycosis. Wegener's granulomatosis, leishmaniasis, sarcoidosis and midline granuloma are other agents. Most of the granulomatous diseases in the maxillary sinuses are infectious. Bone thickening and sclerosis are mostly associated with chronic inflammatory diseases, while soft tissue masses are usually associated with granulomatous diseases. These changes can be monitored by CT. Especially in the use of cocaine and its derivatives, the diagnosis of nasal granulomatous disease should be considered (Akan H. , 2008.)

REFERENCES

- Akan H. . (2008.). Head and Neck Radiology,. 1st Edition. Nobel Medical Bookstores, Ankara, .
- Aygun, N., & Zinreich, S. J. (2006). Imaging for functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 39(3), 403-416.
- Beale, T. J., Madani, G., & Morley, S. J. (2009). Imaging of the paranasal sinuses and nasal cavity: normal anatomy and clinically relevant anatomical variants. Paper presented at the Seminars in Ultrasound, CT and MRI.
- Brook, I. (2006). Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 135(3), 349-355.
- Chanavaz, M. (1990). Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology--eleven years of surgical experience (1979-1990). *The Journal of oral implantology*, 16(3), 199-209.
- Çelik, O. (2007). Ear, nose and throat diseases and head and neck surgery: Asian Medicine Bookstore.
- DelGaudio, J. M., Swain, R. E., Muller, S., & Hudgins, P. A. (2003). Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, 129(2), 236-240.
- Eggesbo, H. (2006). Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. *European radiology*, 16(4), 872-888.
- Furin, M. J., Zinreich, S. J., & Kennedy, D. W. (1991). The atelectatic maxillary sinus. *American Journal of Rhinology*, 5(3), 79-83.

- Güven, O. (1995). Maxillary sinus problems and treatments in dentistry : Ankara University.
- Güven, O., & Kaymak, T. E. (2010). The importance of maxillary sinus in implantology and sinus lifting procedures. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*, 1(1), 31-39.
- Jog, M., & McGarry, G. (2003). How frequent are accessory sinus ostia? *The Journal of Laryngology & Otology*, 117(4), 270-272.
- Kim, M. J., Jung, U. W., Kim, C. S., Kim, K. D., Choi, S. H., Kim, C. K., & Cho, K. S. (2006). Maxillary sinus septa: prevalence, height, location, and morphology. A reformatted computed tomography scan analysis. *Journal of periodontology*, 77(5), 903-908.
- Koç, C. (2013). Ear, nose and throat diseases and head and neck surgery: Güneş Medical Bookstores.
- Krennmair, G., Ulm, C. W., Lugmayr, H. , & Solar, P. (1999). The incidence, location, and height of maxillary sinus septa in the edentulous and dentate maxilla. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 57(6), 667-671.
- Kwak, H., Park, H., Yoon, H., Kang, M., Koh, K., & Kim, H. J. (2004). Topographic anatomy of the inferior wall of the maxillary sinus in Koreans. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 33(4), 382-388.
- Lawson, W., Patel, Z. M., & Lin, F. Y. (2008). The development and pathologic processes that influence maxillary sinus pneumatization. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 291(11), 1554-1563.
- López, M., Gallardo, C., Galdames, I., Valenzuela, J., Cantín, L., Coronado, G., . . . San Pedro, V. (2009). Maxillary

- sinusitis of dental origin. A case report and literature review. *Int J Odontostomat*, 3(1), 5-9.
- Mehra, P., & Jeong, D. (2009). Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *Current allergy and asthma reports*, 9(3), 238-243.
- Naitoh, M., Suenaga, Y., Kondo, S., Gotoh, K., & Ariji, E. (2009). Assessment of maxillary sinus septa using cone-beam computed tomography: etiological consideration. *Clinical implant dentistry and related research*, 11, e52-e58.
- Ohba, T., Langlias, R., & Langland, O. E. (1993). Antral exostosis in panoramic radiographs. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 76(4), 530-533.
- Okuyemi, K. S., & Tsue, T. T. (2002). Radiologic imaging in the management of sinusitis. *American family physician*, 66(10), 1882- 1887.
- Ozec, İ., Kilic, E., & Muderris, S. (2011). Maxillary sinus septa: Evaluation with computed tomography and panoramic radiography. *Cumhuriyet Dental Journal*, 11(2), 82-86.
- Önerci, M. , & Surgery, E. S. (1996). Kutsan Ofset. In: Ankara.
- Pelinsari Lana, J., Moura Rodrigues Carneiro, P., de Carvalho Machado, V., Eduardo Alencar de Souza, P., Ricardo Manzi, F., & Campolina Rebello Horta, M. (2012). Anatomic variations and lesions of the maxillary sinus detected in cone beam computed tomography for dental implants. *Clinical oral implants research*, 23(12), 1398-1403.
- Sarna, A., Hayman, L. A., Laine, F. J., & Taber, K. H. (2002). Coronal imaging of the osteomeatal unit: anatomy of 24 variants. *Journal of computer assisted tomography*, 26(1), 153-157.

- Sharan, A., & Madjar, D. (2008). Maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 23(1).
- Snell, R. S. (2004). *Clinical anatomy: Nobel Medicine Bookstores Limited Sti.*
- Som, P., & Curtin, H. (2003). *Head and neck imaging*, Mosby, St. Louis, Mo, USA.
- Sumbullu, M. A. (2010). *Diagnostic Value of Volumetric Dental Tomography in Inflammatory Diseases of the Maxillary Sinus and Comparison of Findings with Paranasal Sinus Radiograph Taken in Waters Position A Health Sciences Institute. PhD Thesis, Erzurum, (Advisor: Prof. Dr. Abubekir Harorlı),*
- Şakul, B., & Baş, B. B. (2009). *Clinical regional anatomy of the neck. Ankara: Özkan Printing House, 119-130.*
- Testori, T. (2011). Maxillary sinus surgery: Anatomy and advanced diagnostic imaging. *Journal of Implant and Reconstructive Dentistry*, 3(1), 18-25.
- Timmenga, N., Stegenga, B., Raghoobar, G., van Hoogstraten, J., van Weissenbruch, R., & Vissink, A. (2002). The value of Waters' projection for assessing maxillary sinus inflammatory disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 93(1), 103-109.
- Triulzi, F., & Zirpoli, S. (2007). Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 18, 46-49.

RNAi MECHANISM-MEDIATED GENE SUPPRESSION AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY

Muhammet Mucahit SARI¹

Ayşe AYDOĞAN²

1. INTRODUCTION

Genome editing involves changes in the genome caused by mechanisms triggered by intrinsic or extrinsic factors in cells and the resulting differences in the expression of the relevant genes. The mechanism called gene silencing or gene silencing has contributed to the concept of genome editing gaining a broader meaning thanks to new processes added to these factors. Although the concept of genome editing is a relatively new term, RNA interference (RNAi), one of the basic mechanisms of gene silencing, was discovered approximately a quarter of a century ago. The RNAi mechanism has been associated intrinsically with micro RNAs (miRNAs) and extrinsically with small interfering RNA (siRNA) and short hairpin RNA (shRNA). Similar to the RNAi mechanism, other genome editing processes are also classified within the framework of intrinsic and extrinsic mechanisms (Koç & Oğuzoğlu, 2015).

RNA interference (RNAi) is one of the fundamental mechanisms used by eukaryotic cells to directly regulate gene

¹ Research Assistant, Necmettin Erbakan University, Faculty of Veterinary Medicine, Animal Husbandry and Nutrition, Department of Veterinary Genetics, Konya, Türkiye muhammetmucahit.sari@erbakan.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9419-9123.

² Assistant Professor, Necmettin Erbakan University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Histology and Embryology, Konya, Türkiye ayse.aydogan@erbakan.edu.tr.

activity and has gained an important place as a drug action mechanism in RNAi-based therapies (D. H. Kim & Rossi, 2008; Ozcan, Ozpolat, Coleman, Sood, & Lopez-Berestein, 2015). For more than two decades, researchers have been studying the mechanism of RNAi, a natural process in which short strands of RNA cause the suppression of certain genes (M. M. Zhang, Bahal, Rasmussen, Manautou, & Zhong, 2021). Small interfering RNAs (siRNAs) involved in this pathway are initially double-stranded RNA molecules that, upon strand separation, guide sequence-specific binding to complementary messenger RNA (mRNA) targets. This binding event activates a cascade of enzymatic processes culminating in the cleavage and subsequent degradation of the target mRNA, effectively halting its translation and suppressing gene expression. The therapeutic value of siRNAs lies in their ability to selectively silence mRNA transcripts of genes that were previously considered pharmacologically intractable, thereby offering novel intervention strategies for a wide range of diseases (Setten, Rossi, & Han, 2019). As a result of comprehensive studies on the human genome, a large portion of protein-coding genes have been identified and characterized (Frazer, 2012). Once a specific target mRNA sequence has been identified, it is a relatively easy process to design complementary siRNA molecules, which in turn inhibit the synthesis of the protein encoded by the relevant mRNA (Hu, Weng, Xia, Liang, & Huang, 2019). In contrast, conventional small molecule drugs exert their effects predominantly at the protein level, necessitating a high degree of structural specificity for effective binding. This requirement significantly complicates the drug development process, making it more intricate and technically demanding compared to nucleic acid-based approaches (M. M. Zhang et al., 2021).

2. RNA INTERFERENZ (RNAi)

Today, with the detection of sequence analyses of the genomes of many organisms, many genes whose functions have not yet been determined have been revealed, and accordingly, the number of studies conducted to determine the functions of these genes has increased. In order to determine the function of a gene, the function of the gene in question can be revealed by suppressing the transcript of that gene at different stages. To achieve gene silencing and elucidate gene function, antisense-based approaches are commonly employed as a strategic tool for the targeted suppression of gene expression. In the antisense technique, oligonucleotides corresponding to the transcript of the specific gene are used to prevent the translation of the gene that has been transcribed (Akkoç & Toplu, 2017). The antisense oligonucleotides used in this technique are 15-25 bases in size and are designed to bind to the target RNA or DNA according to the Watson-Crick base pairing rule (Bodur & Demirpençe, 2010). Studies using these and similar methods enabled the discovery of RNA interference (RNAi) (Bushati & Cohen, 2007).

The prevention of the expression of a gene by a cellular mechanism is called “Knock-down” or “Knock-out” of that gene. RNAi protects the cell from the effects of unwanted genes foreign to the cell genome (external RNAs and molecular parasites such as viral genes, transposons, etc.) and constitutes one of the antisense mechanisms through posttranscriptional regulation of gene expression (Davidson & McCray Jr, 2011).

RNA interference (RNAi) represents a highly efficient mechanism for the suppression of gene expression at the post-transcriptional level. Also referred to as post-transcriptional gene silencing (PTGS), RNAi is a naturally occurring cellular process in which gene expression is inhibited through the targeted inactivation of specific messenger RNA (mRNA) molecules in

the cytoplasm. This silencing is mediated by a guide strand derived from microRNA (miRNA), which is encoded in the nuclear genome and functions through complementary base pairing with its mRNA target (Dykxhoorn, Novina, & Sharp, 2003). This mechanism already exists in nature and also has a widespread field of study in the field of molecular biology, such as gene-protein relationship analysis, gene therapy and genomic functional studies Although it is known that there are many RNA molecules that play a role in the gene silencing process in plant and animal cells (Bartel, 2004), there are two types of RNAs that basically play a role in gene silencing: siRNAs (small interfering RNA) and miRNAs (micro RNAs)(Czech & Hannon, 2011).

In a study conducted in the 1970s, miRNAs were first discovered to have a regulatory role in the development of *Caenorhabditis elegans* (Lee, Feinbaum, & Ambros, 1993). They used the 5' and 3' end nucleotide sequence of the 35SRNA of Rous Sarcoma virus (RSV) to reveal 21 nucleotide repetitive sequences known to be important in viral adaptation and also synthesized a 13 dimer oligonucleotide structure conjugated to a part of the viral sequence (AATGCTAAAATGG). This synthesized oligonucleotide was then administered to fibroblast cell culture infected with Rous Sarcoma virus and a significant suppression of viral production was observed (Zamecnik & Stephenson, 1978). In the 1980s, it was discovered that some antisense RNAs played a regulatory role in plasmid replication (Dykxhoorn et al., 2003). In subsequent studies, in addition to this information, it was reported that these RNAs function like proteins in events such as lysis/lysogeny in bacteriophages (Bodur & Demirpençe, 2010; Ecevit, Motor, & İzmirli, 2013). Although it was initially thought that RNA was only responsible for regulating the flow of information in DNA replication and gene expression, after the 1980s it was proven that RNA undertook catalytic functions, and this discovery earned Tom

Cech and Sidney Altman a Nobel Prize in 1989 (Akkoç & Toplu, 2017).

Towards the 2000s, it was experimentally demonstrated that dsRNA suppressed the expression of a specific gene in the nematode species *Caenorhabditis elegans* (Mello & Conte Jr, 2004). In their study, the researchers administered unc-22, which is responsible for muscle formation, to *C. elegans* in the form of dsRNA to suppress expression at the mRNA level, and observed that the expression of muscle protein was blocked and nematodes with phenotypic characteristics without muscle protein were formed. Andrew Fire and Craig Mello were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for their study in *Caenorhabditis elegans*, which showed that dsRNA breaks down homologous mRNAs that are its counterparts and provides inactivation, and for their discovery of the mechanism called "Ribonucleic acid interference" (RNAi) (Akkoç & Toplu, 2017; Tabara et al., 1999).

2.1. Mechanism of RNAi

The first step of RNAi in all eukaryotic cells is the formation of a small double-stranded RNA (dsRNA) of 21-25 bases in length. Small dsRNAs are divided into 3 groups according to their origin and function. These are pre-genetic miRNA (micro RNA), piRNA (piwi-related RNA) and exogenous siRNA. miRNAs play a role in gene regulation in all eukaryotic cells. piRNA has a similar role to miRNA in stem and reproductive cells (V. N. Kim, Han, & Siomi, 2009).

The essential point in the RNAi mechanism is the identification of the correct 21-nucleotide base sequence of the targeted mRNA. RNA interference consists of two basic stages. The first stage is the breakdown of longer dsRNAs into small 21-23 nucleotide siRNAs (initial stage). In the second stage, the target mRNA is identified and destroyed by the small siRNAs formed (effector stage) (Akkoç & Toplu, 2017).

In the first step of RNA interference, the long dsRNA structure is broken down into 21-13 nucleotide base long siRNAs with 5'-phosphate and 3'-hydroxyl ends with two nucleotide overhangs with the help of ATP in a reaction in which the Dicer enzyme acts as a catalyst. The catalysis process takes place in the cell cytoplasm. The target dsRNA is recognized and bound by the PAZ domain in the structure of the Dicer enzyme. Then, the dsRNA is broken down into small siRNAs of 21-23 nucleotides with the RNase domain (Bushati & Cohen, 2007).

The formation of 21-23 nucleotide siRNAs via the catalytic RNase III domain of the Dicer enzyme is explained in the visual in Figure 1 (Gündoğdu & Çelik, 2009).

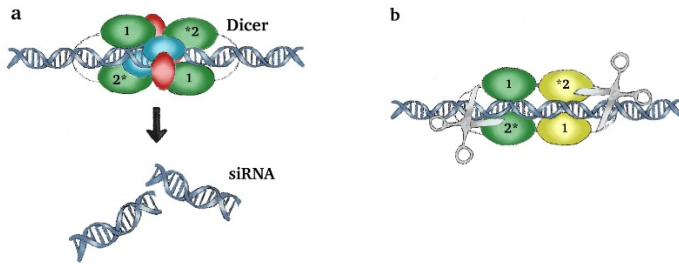


Figure 1. a. The first stage of RNA interference. b. Schematic representation of the dicer enzyme cutting model. Two different dicer enzymes are shown in different colors. The enzyme's cutting process results in the formation of siRNAs with lengths of 22 nucleotides (Gündoğdu & Çelik, 2009).

It is thought that the Dicer enzyme has a dimer structure and functions as a two-enzyme structure. The two RNase III domains in a dicer enzyme structure cleave dsRNAs in a front-to-back sequence into 12-15 nucleotide dsRNAs, which are

approximately half the length of siRNAs. The four catalytic RNase III domains (active sites) in the structure of dicer enzymes come together in antiparallel on dsRNAs. The internal catalytic domains of each dicer enzyme that forms the dimer structure are inactive. In order for 22-nucleotide siRNAs to form, the remaining catalytic domains of the enzyme must be at the required distance from each other. This situation in the nature of the dicer enzyme causes small changes in the enzyme to change the distance between the catalytic domains and therefore the species-specific differences in the size of siRNAs (Gündoğdu & Çelik, 2009).

The first stage of RNAi may differ in organisms depending on whether the activity of the dicer enzyme is ATP dependent. For example, while ATP is required for the catalytic activity of the dicer enzyme in *Drosophila*, it is not required in mammals. In addition, the ATP requirement is specific for the dicer enzyme among endonucleases. Although it is not known exactly what the function of ATP is during the cleavage of dsRNAs and the formation of siRNA, it is thought that ATP plays a role in the release of siRNAs (Gündoğdu & Çelik, 2009).

In the second step of RNA interference, siRNAs of approximately 22 nucleotides, which initially appear after the degradation of dsRNA, act as substrates and bind to the RISC complex, which is a multiprotein complex structure with nuclease activity. In *Drosophila melanogaster*, Dcr-2 (Dicer 2) and R2D2 (dsRNA-binding protein) work simultaneously for siRNA to bind to RISC (Nishida et al., 2013). Dcr-2 and R2D2 join siRNA to form a heterodimer, and this heterodimer structure plays an important role in determining the specific siRNA that will join RISC (Cheloufi, Dos Santos, Chong, & Hannon, 2010). The Dcr-2 enzyme binds to the thermodynamically more stable end compared to R2D2. When evaluated from this perspective, the 5' end of the double-stranded siRNA is the weaker guide strand, but

the presence of the phosphate at this end strengthens the R2D2 bond. The Dcr-2/R2D2 heterodimer structure then joins the RISC loading complex (RLC) where it will be replaced with the Argonaute protein Ago2, the main component of RISC. (Hutvagner, 2005). In previous studies, it was thought that the passenger strand leaves the guide strand during transfer to RLC or Ago2. However, recent studies have revealed that siRNA is transferred from Dcr-2/R2D2 to Ago2 in a conjugated structure and Ago2 cleaves the passenger strand as a RISC complex substrate, except for the guide strand that will cut the target mRNA (Figure 2) (Gregory, Chendrimada, Cooch, & Shiekhattar, 2005). Then, in a presumed ATP-dependent step, the guide strand remains associated with Ago2 in the RISC, which has fully transformed into the active form. (Gündoğdu & Çelik, 2009).

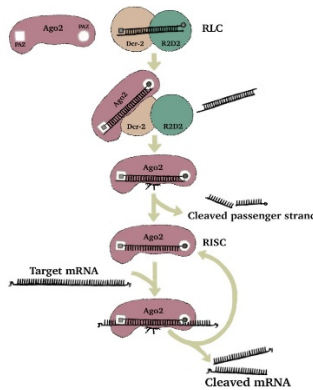


Figure 2. Effector step of RNA interference (Gregory et al., 2005).

Thanks to the guide chain in the structure of RISC, specific target mRNA is detected according to the Watson-Crick base pairing principle. Argonaute protein is the basic component of RISC and constitutes the basic catalytic structure for mRNA degradation. The PAZ domain in the structure of Argonaute protein detects the 2-nucleotide end region at the 3' end of the guide chain and joins the 3' end. Another component of Argonaute

protein, PIWI domain, is attached to the 5' end of the guide chain. The mRNA to be cut is determined from the 5' end by Argonaute protein and the phosphodiester bond between the 10th and 11th nucleotides is broken into two pieces. The two pieces formed after cutting are removed from RISC (Meister et al., 2004). ATP is required for the cleaved mRNA to move away from the RISC complex. The 3' end of the cleaved target mRNA is cleaved in the 5'→3' direction by the exonuclease XRN-1 (or its homologs), and the remaining 5' end is cleaved by exonucleases known as exosomes (Black & Newbury, 2004).

In summary, if the RNAi mechanism is explained in five stages (Figure 3);

1. Detection and screening phase of dsRNA.
2. Recognition and cleavage of double-stranded dsRNA by dicer-R2D2, an RNase III family enzyme.
3. Production of siRNAs: formation of 21-23 nucleotide long RNAs from dsRNAs.
4. Binding of the siRNA-RISC complex dyad with the cognate complementary mRNA region,
5. The target mRNA is broken down by exonucleases within the RISC and the RISC complex returns to the beginning for a new process (Akashi, Miyagishi, & Taira, 2001).

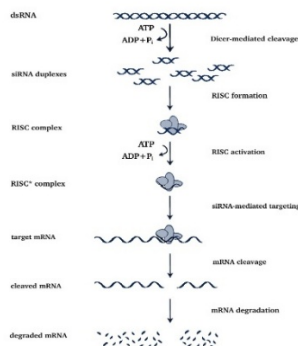


Figure 3. RNAi mechanism (Aigner, 2006).

The RNAi mechanism is studied in mammalian cells by means of vectors (bacterial or viral) or plasmids encoding siRNA, short hairpin RNA (shRNA) synthesized for experimental purposes. While shRNAs require the Dicer enzyme stage in the cell cytoplasm, siRNAs do not require this and directly join RISC. Once RISC is joined as endogenous (miRNA) or exogenous (shRNA or siRNA), the process of recognizing and degrading the target mRNA is basically the same. (Rao, Vorhies, Senzer, & Nemunaitis, 2009).

2.2. Molecules that Show Antisense Effect in RNAi Mechanism

2.2.1. miRNA

MicroRNAs (miRNAs) represent a subset of small, non-coding RNA molecules, typically comprising about 22 nucleotides, that play a crucial role in the post-transcriptional regulation of gene expression. This regulation is primarily achieved through mechanisms that suppress translation and promote mRNA degradation, collectively referred to as post-transcriptional gene silencing (PTGS) (Almeida & Allshire, 2005). These regulatory RNAs originate as double-stranded precursors transcribed from genomic DNA, a process facilitated by RNA polymerase enzymes within the cell (Zamore, Tuschl, Sharp, & Bartel, 2000). Although both strands can participate in post-transcriptional gene silencing (PTGS), most miRNAs exhibit an asymmetric structure and are primarily imported into a single strand RNA-induced silencing complex, the RISC (Davidson & McCray Jr, 2011). In order for RISC to become active in the cell, it must go through certain stages. First, RNA-dependent RNA polymerase II synthesizes double-stranded RNA using an endogenous or exogenous RNA molecule as a template. This structure pairs with a hairpin in the intron regions and forms the first miRNA form, called pri-miRNA. Then, an endonuclease

enzyme from the RNase III group cuts the pri-miRNA, separating the coiled RNA segment from the main strand and forming the intermediate form known as pre-miRNA (Ecevit et al., 2013). The Dicer enzyme (RNase III), which is transported to the cytoplasm, cuts the loops at the ends of the RNA and opens the duplex RNA with its helicase activity, creating fragments of 21-23 nucleotides in length. These RNA fragments are then transferred to the RISC complex (Zamore et al., 2000). In the RNAi process, the interaction with mRNA occurs within the RISC, and argonaute proteins play a critical role in this interaction. If the guide miRNA sequence matches the target mRNA sequence exactly, the catalytic domain of the Argonaute-2 (Ago2) protein causes the degradation of the mRNA, thus silencing the gene in question. However, if the match between the sequences is partial, i.e., if the match occurs in the seed sequence (the first 2-8 nucleotides of the miRNA), translational repression occurs. This process can also lead to the degradation of the mRNA in structures called P-bodies (processing bodies) (Ecevit et al., 2013). In some cases, the RISC complex containing the mRNA-miRNA duplex can be transported to a specialized cellular structure, the P-body, and stored for later processing (Liu, Valencia-Sanchez, Hannon, & Parker, 2005).

While miRNAs, which are transcribed by DNA in the nucleus and formed as a result of a natural biological process, are resistant to endonucleases, artificially produced siRNAs do not have this resistance. siRNAs have a temporary effect and must be administered to the cell repeatedly in order to silence the target gene for a long time. In contrast, miRNAs are longer-lived and can provide silencing of the target gene with a single application when the appropriate viral vector is used (Stefani & Slack, 2008).

2.2.2. siRNA

Small interfering RNAs (siRNAs) are double-stranded RNA molecules, typically 20–25 base pairs in length, that are synthetically generated in vitro. Within this duplex, one strand termed the "guide" facilitates sequence-specific gene silencing, whereas the complementary "passenger" strand is degraded and rendered functionally inactive (Davidson & McCray Jr, 2011). siRNAs generally exhibit perfect complementarity with their target mRNA sequences, enhancing their silencing efficiency. Upon cellular entry, these molecules are recognized by the endoribonuclease Dicer, which processes them into smaller fragments of approximately 21–23 nucleotides. These fragments are subsequently incorporated into the RNA-induced silencing complex (RISC), where they mediate gene silencing at the post-transcriptional level (Ecevit et al., 2013). The RNA-induced silencing complex (RISC), whose substrate is siRNA, matches the target mRNA in a perfectly compatible way. As a result of this pairing, the mRNA is cut at certain regions by endonucleases and removed from the environment, thus preventing the translation process and suppressing gene expression (Grishok et al., 2001). The exact match that siRNAs show with the target mRNA allows these molecules to be used as an effective tool for genetic studies such as suppressing the expression of unwanted proteins or blocking the effect of certain miRNAs (Akkoç & Toplu, 2017).

While the gene silencing process, which occurs through post-transcriptional target mRNA degradation, begins with the recognition of double-stranded RNA (dsRNA), synthetic siRNAs are preferred in experimental functional gene silencing studies. However, since the use of siRNAs longer than 30 base pairs can trigger an interferon response, leading to non-specific gene suppression and apoptosis-mediated cell death, siRNAs shorter than 30 base pairs should be used in such studies (Rao et al., 2009). siRNAs can be transferred to cell cultures or directly to

living organisms by transfection via carrier systems such as liposomes. In addition, they can be delivered using plasmid or viral vectors or in free form. A cholesterol or aptamer-containing tail can be added to siRNAs to enable them to reach the target gene product more effectively. In addition, a protamine-antibody tail can be added to the siRNA molecule, allowing it to be directed to the target region with the help of antibodies developed against a protein specific to a specific cell type (D. H. Kim & Rossi, 2007).

2.2.3. Ribozymes

Ribozymes catalyze biochemical reactions such as hydrolysis of phosphodiester bonds, peptide bond formation (rRNA), ligation, and polymerization. (Chen, Li, & Ellington, 2007). Reactions performed by ribozymes have multiple-turnover properties, which means that an enzyme can catalyze the same reaction over and over again while maintaining its initial conformation, and are sequence-specific. These properties make ribozymes a potential candidate for therapeutic applications. Hammerhead ribozymes, which have a central catalytic site and two side arms, each consisting of 6-12 nucleotides, complementary to the target RNA, are generally preferred. Hammerhead ribozymes are RNA molecules that are 30-40 nucleotides long. The catalytic site of these ribozymes performs the NUX (N can be any base, X can be A, C or U) triplet cleavage by forming covalent bonds with the target RNA (Ecevit et al., 2013). The catalytic mechanism of hammerhead ribozymes enables. Cleavage efficiency is typically optimized at specific sites within the target, particularly at the NUX triplet motif, where "N" represents any nucleotide and "X" is any nucleotide except guanine. Due to their ease of synthesis and potential for structural modification, ribozymes offer a highly specific approach to downregulating target mRNA molecules, thereby serving as

precise tools for modulating gene expression (Akashi, Matsumoto, & Taira, 2005).

2.2.4. Dicer enzyme

Dicer, an enzyme belonging to the RNase III ribonuclease family, is involved in initiating the first stage of gene silencing via RNA interference (RNAi). This enzyme converts double-stranded RNAs (dsRNA) into 21-23 nucleotide long siRNAs through its double-stranded ribonuclease (dsRNase) activity (Akkoç & Toplu, 2017). Dicer enzyme, first isolated from *Drosophila melanogaster*, belongs to the third class of the RNase III family. The cleavage activity of Dicer is thought to be mediated by two catalytic RNase III domains located in tandem (Gündoğdu & Çelik, 2009).

The Dicer enzyme contains four different domains:

1. Helicase domain – It is involved in the separation of siRNA strands and the binding of the single strand complementary to the target mRNA to the RISC complex.
2. PAZ domain – Associated with Piwi/Argonaute/Zwille proteins, allows dsRNA to bind to the enzyme.
3. Two RNase III domains – cleaves dsRNA into siRNAs.
4. Double-stranded RNA binding domain (dsRBD) – Located at the carboxyl terminus of the enzyme and interacts with dsRNA, promoting its stabilization.

The Dicer enzyme may show minor structural differences in different organisms. For example, while the activity of Dicer in *Drosophila melanogaster* requires energy, this process occurs without energy in higher eukaryotic organisms (Brennecke, Stark, Russell, & Cohen, 2005).

3. THE THERAPEUTIC EFFECT OF RNAI ON DISEASES

RNA molecules should be considered as biomolecules that can rapidly undergo both enzymatic and non-enzymatic degradation due to their unstable structure. In addition, although they are small enough to be cleared by the kidney, with a length of approximately 7-8 nm and a diameter of 2-3 nm, they are still quite large for membrane permeation and cellular uptake due to their molecular mass of approximately 13 kD (Friedrich & Aigner, 2022). According to Gao et al. (2009), unmodified, naked siRNAs exhibit a very short half-life of approximately five minutes in the bloodstream, and only a restricted range of cell types such as neurons and retinal ganglion cells are capable of directly internalizing them. Therefore, the development of delivery strategies for the in vivo use of siRNAs and especially their translation into clinical applications poses a significant obstacle. This limitation continues to present a significant challenge to the therapeutic use of siRNAs in various pathological contexts. In the early years following their discovery, the first clinical trials predominantly concentrated on localized delivery approaches, such as intravitreal injection (Rajappa, Saxena, & Kaur, 2010). In systemic applications, since it is relatively easier to reach the liver as a target organ, this area has a priority in development processes. In general, a distinction can be made between direct covalent bonding of siRNAs to targeting molecules and different nanoparticle-based delivery systems. The second strategy involves the use of diverse carrier systems including inorganic, lipid-based, polymeric, and other types to adsorb or encapsulate siRNA. These systems facilitate siRNA protection, enhance cellular internalization, and guide it toward its intended subcellular target within the intracellular environment (Friedrich & Aigner, 2022).

Patisiran (Onpattro®; Alnylam) became the first siRNA drug approved for clinical use in 2018 (Al Shaer, Al Musaimi, Albericio, & de la Torre, 2019). This therapeutic agent is designed to silence the transthyretin (TTR) gene in the treatment of hereditary variant transthyretin amyloidosis. TTR is a hepatic carrier protein responsible for transporting thyroid hormones, such as thyroxine, and retinol. In its mutated form, however, the protein misfolds into amyloid fibrils, which subsequently accumulate in various tissues and organs. Hereditary transthyretin amyloidosis is a rare, progressive, and ultimately fatal disorder, characterized primarily by polyneuropathy and cardiomyopathy, often accompanied by sensory, motor, and autonomic impairments. Present therapeutic approaches are limited and include liver transplantation or pharmacological stabilization of the TTR tetramer using agents such as tafamidis and diflunisal. The siRNA used in this context is chemically modified and formulated within lipid nanoparticles composed of the ionizable cationic lipid DLin-MC3-DMA, cholesterol, the phospholipid DSPC, and PEGylated lipids (PEG2000-C-DMG) (X. Zhang, Goel, & Robbie, 2020). Under acidic conditions, small liposomes that are sensitive to pH are formed, which transition into larger lipid nanoparticles as the pH is neutralized. Following intravenous administration of patisiran, PEGylated lipids replace serum proteins particularly apolipoproteins, which then bind to the cholesterol moiety within the lipid nanoparticle structure, thereby facilitating targeted delivery to liver cells (hepatocytes). Once internalized, these lipid nanoparticles are transported to endosomes, where DLin-MC3-DMA becomes positively charged at the acidic pH, promoting endosomal membrane disruption and enabling the effective release of siRNA into the cytoplasm (Friedrich & Aigner, 2022).

Nedosiran (DCR-PHXC; developed by Dicerna Therapeutics) is an investigational therapeutic agent under

development for the treatment of primary hyperoxaluria (PH). It functions by selectively suppressing the hepatic expression of the predominant isoform of lactate dehydrogenase (LDH), an enzyme that plays a central role in oxalate production in the liver. Since LDH plays a role in the final common step of oxalate synthesis, inhibiting this enzyme may be effective in treating PH1 as well as PH2 and PH3 subtypes and may offer a superior treatment option compared to GO targeting of lumasiran. Designed as a galNAC-siRNA conjugate, Nedosiran is administered subcutaneously once a month. Data from the multidose, open-label PHYOX3 study suggest that urinary oxalate levels return to normal or near-normal levels in patients with PH1 and PH2 over the long term and that these reductions are sustainable (Hoppe et al., 2022). Preclinical evaluations of the drug in murine models and non-human primates indicated favorable tolerability, with no significant toxicological concerns reported. Additionally, the absence of hepatotoxic manifestations in individuals with congenital LDHA deficiency further supports its hepatic safety profile (Kanno et al., 1988).

Fitusiran (ALN-AT3), a GalNAC-conjugated small interfering RNA (siRNA) targeting SERPINC1 mRNA, has emerged as a therapeutic candidate for Hemophilia A and B. By suppressing antithrombin synthesis, fitusiran restores the hemostatic balance and mitigates the bleeding tendency through enhanced thrombin generation (Machin & Ragni, 2018; Pasi et al., 2017; Sehgal et al., 2015). Phase I and II clinical trials involving individuals with and without inhibitors demonstrated a marked, dose-dependent reduction in antithrombin levels. Owing to its sustained and potent modulation of coagulation, its reversibility through exogenous antithrombin regardless of inhibitor status, the absence of anti-drug antibody responses unlike many immunotherapies, and its convenient once-monthly subcutaneous administration with a favorable safety profile,

fitusiran represents a promising advancement in the management of hemophilia (Pasi et al., 2016; Pasi et al., 2021).

The development of small interfering RNA (siRNA) therapeutics has increasingly targeted viral infections as a key area of focus. Among these, RG6346 is a notable siRNA agent specifically designed to inhibit the expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg), a critical component of the hepatitis B virus (HBV) life cycle, within hepatic cells. Data from a Phase I clinical trial presented in November 2020 demonstrated that a four-month dosing regimen led to a significant and durable reduction in HBsAg levels, with effects persisting for up to one year following the final administration. Building on these findings, a Phase II trial commenced in March 2021 to investigate RG6346 as monotherapy and in combination with other experimental agents or standard-of-care treatments for chronic HBV infection (Friedrich & Aigner, 2022).

An example of siRNA-based therapies in oncology is the siRNA called NU-0129, which targets the Bcl2L12 gene that promotes cancer growth in glioblastoma. This treatment uses RNAi-based spherical nucleic acids that can cross the brain barrier for delivery. These nanostructures are composed of gold nanoparticle cores densely functionalized with radially arranged, covalently bound small interfering RNAs (siRNAs). In a single-arm, open-label Phase 0 clinical trial involving patients with relapsed glioblastoma, enhanced intratumoral accumulation of gold was observed, specifically within tumor cells, tumor-associated endothelial cells, and macrophages. Additionally, the treatment resulted in a marked reduction in Bcl2L12 protein expression. Importantly, no significant treatment-related toxicities were reported, underscoring the potential safety of this siRNA-based nanotherapeutic approach (Kumthekar et al., 2021).

4. ADVANTAGES AND FUTURE OF RNAi

There is a discernible shift in drug development toward nucleic acid-based therapeutics, with small interfering RNAs (siRNAs) emerging as particularly promising candidates. siRNAs offer notable advantages over conventional pharmacological agents, including the capacity to target previously "undruggable" molecular elements, shorter development timelines, and extended clinical durability. As advancements in chemical conjugation strategies have improved the precision and efficiency of tissue-specific delivery especially to hepatic tissues the time and cost associated with developing additional therapeutics for the same target organ are expected to decrease substantially. This trend is exemplified by the evolution of siRNA-based therapeutics targeting the liver, culminating in the development of GalNAc-conjugated siRNAs. These latest-generation compounds have demonstrated superior safety and efficacy profiles, with therapeutic effects lasting up to 12 months (Tang & Khvorova, 2024).

The successful validation of this liver-targeting platform has paved the way for the broader application of siRNA therapeutics beyond rare, genetically defined diseases to include more prevalent conditions such as hypercholesterolemia and hypertension (Maraganore, 2022). Moreover, RNA interference (RNAi)-based therapies are poised to replace certain small molecules and biologics due to their capacity for infrequent yet effective dosing. While genome editing technologies offer the promise of one-time curative interventions particularly for monogenic disorders concerns remain regarding their reversibility and long-term safety. In contrast, siRNA therapeutics may offer a more controllable and safer alternative, supporting their growing role in clinical applications. Ultimately, RNAi-based modalities present a compelling therapeutic option,

particularly in contexts where precision, durability, and safety are paramount (Tang & Khvorova, 2024).

5. CONCLUSION

RNA interference (RNAi) technologies have experienced a profound transformation over the past two decades, progressing from the initial discovery of RNAi mechanisms in *Caenorhabditis elegans* to their successful application in mammalian systems and, ultimately, the emergence of a novel class of therapeutics particularly targeting hepatic disorders. Currently approved RNAi-based drugs have largely stemmed from rational molecular design strategies and have achieved regulatory approval within accelerated timeframes, underscoring the remarkable efficiency of the RNAi drug development pipeline.

Furthermore, several late-stage clinical programs employing lipid-based and antibody protein conjugate delivery systems have yielded encouraging data, suggesting their potential to drive the next generation of siRNA drug approvals and even to confer disease-modifying effects. With ongoing innovations in molecular engineering and delivery technologies, it is anticipated that the clinical application of siRNA therapeutics will expand substantially across a broader spectrum of diseases in the near future.

REFERENCES

- Aigner, A. (2006). Gene silencing through RNA interference (RNAi) in vivo: strategies based on the direct application of siRNAs. *Journal of biotechnology*, 124(1), 12-25.
- Akashi, H., Matsumoto, S., & Taira, K. (2005). Gene discovery by ribozyme and siRNA libraries. *Nature reviews Molecular cell biology*, 6(5), 413-422.
- Akashi, H., Miyagishi, M., & Taira, K. (2001). Suppression of gene expression by RNA interference in cultured plant cells. *Antisense and Nucleic Acid Drug Development*, 11(6), 359-367.
- Akkoç, A. N., & Toplu, N. (2017). RNA Interferens RNAi. *Animal Health Production and Hygiene*, 6(1), 468-476.
- Al Shaer, D., Al Musaimi, O., Albericio, F., & de la Torre, B. G. (2019). 2018 FDA tides harvest. *Pharmaceuticals*, 12(2), 52.
- Almeida, R., & Allshire, R. C. (2005). RNA silencing and genome regulation. *Trends in cell biology*, 15(5), 251-258.
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell*, 116(2), 281-297.
- Black, D., & Newbury, S. (2004). RNA interference: what it is and what it does: A potent gene regulator. *The Biochemist*, 26(5), 7-10.
- Bodur, E., & Demirpençe, E. (2010). Kodlamayan RNA'lar ve gen susturumu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 41(8), 82-89.
- Brennecke, J., Stark, A., Russell, R. B., & Cohen, S. M. (2005). Principles of microRNA-target recognition. *PLoS biology*, 3(3), e85.

- Bushati, N., & Cohen, S. M. (2007). microRNA functions. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 23(1), 175-205.
- Cheloufi, S., Dos Santos, C. O., Chong, M. M., & Hannon, G. J. (2010). A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature*, 465(7298), 584-589.
- Chen, X., Li, N., & Ellington, A. D. (2007). Ribozyme catalysis of metabolism in the RNA world. *Chemistry & biodiversity*, 4(4), 633-655.
- Czech, B., & Hannon, G. J. (2011). Small RNA sorting: matchmaking for Argonautes. *Nature Reviews Genetics*, 12(1), 19-31.
- Davidson, B. L., & McCray Jr, P. B. (2011). Current prospects for RNA interference-based therapies. *Nature Reviews Genetics*, 12(5), 329-340.
- Dutta, C., Avitahl-Curtis, N., Pursell, N., Cohen, M. L., Holmes, B., Diwanji, R., . . . Ying, B. (2016). Inhibition of glycolate oxidase with dicer-substrate siRNA reduces calcium oxalate deposition in a mouse model of primary hyperoxaluria type 1. *Molecular therapy*, 24(4), 770-778.
- Dykxhoorn, D. M., Novina, C. D., & Sharp, P. A. (2003). Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. *Nature reviews Molecular cell biology*, 4(6), 457-467.
- Ecevit, H., Motor, S., & İzmirli, M. (2013). GENDEN TEDAVİYE YENİ YAKLAŞIMLAR: KODLAMAYAN NÜKLEİK ASİTLER. *The Medical Journal of Mustafa Kemal University*, 4(13), 27-36.
- Frazer, K. A. (2012). Decoding the human genome. *Genome research*, 22(9), 1599-1601.
- Friedrich, M., & Aigner, A. (2022). Therapeutic siRNA: state-of-the-art and future perspectives. *BioDrugs*, 36(5), 549-571.

- Gao, S., Dagnaes-Hansen, F., Nielsen, E. J. B., Wengel, J., Besenbacher, F., Howard, K. A., & Kjems, J. (2009). The effect of chemical modification and nanoparticle formulation on stability and biodistribution of siRNA in mice. *Molecular therapy*, 17(7), 1225-1233.
- Golan, T., Khvalevsky, E. Z., Hubert, A., Gabai, R. M., Hen, N., Segal, A., . . . Raskin, S. (2015). RNAi therapy targeting KRAS in combination with chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer patients. *Oncotarget*, 6(27), 24560.
- Gregory, R. I., Chendrimada, T. P., Cooch, N., & Shiekhattar, R. (2005). Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *cell*, 123(4), 631-640.
- Grishok, A., Pasquinelli, A. E., Conte, D., Li, N., Parrish, S., Ha, I., . . . Mello, C. C. (2001). Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing. *cell*, 106(1), 23-34.
- Gündoğdu, R., & Çelik, V. (2009). RNA interferans (RNAi). *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 25(1), 34-47.
- Hoppe, B., Koch, A., Cochat, P., Garrelfs, S. F., Baum, M. A., Groothoff, J. W., . . . Amrite, A. (2022). Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first-in-human phase 1 study of nedosiran (PHYOX1) in primary hyperoxaluria. *Kidney international*, 101(3), 626-634.
- Hu, B., Weng, Y., Xia, X. H., Liang, X. j., & Huang, Y. (2019). Clinical advances of siRNA therapeutics. *The journal of gene medicine*, 21(7), e3097.

- Hutvagner, G. (2005). Small RNA asymmetry in RNAi: function in RISC assembly and gene regulation. *FEBS letters*, 579(26), 5850-5857.
- Kanno, T., Sudo, K., Maekawa, M., Nishimura, Y., Ukita, M., & Fukutake, K. (1988). Lactate dehydrogenase M-subunit deficiency: a new type of hereditary exertional myopathy. *Clinica chimica acta*, 173(1), 89-98.
- Khaitov, M., Nikonova, A., Shilovskiy, I., Kozhikhova, K., Kofiadi, I., Vishnyakova, L., . . . Barvinskaia, E. (2021). Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*, 76(9), 2840-2854.
- Kim, D. H., & Rossi, J. J. (2007). Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nature Reviews Genetics*, 8(3), 173-184.
- Kim, D. H., & Rossi, J. J. (2008). RNAi mechanisms and applications. *Biotechniques*, 44(5), 613-616.
- Kim, V. N., Han, J., & Siomi, M. C. (2009). Biogenesis of small RNAs in animals. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(2), 126-139.
- Koç, B. T., & Oğuzoğlu, T. Ç. (2015). Antiviral RNA İnterferenz RNAi ve Yeni Bir Gen Düzenleme Metodu CRISPR/Cas Mekanizması ile Karşılaştırılması. *Animal Health Production and Hygiene*, 4(2), 429-434.
- Kumthekar, P., Ko, C. H., Paunesku, T., Dixit, K., Sonabend, A. M., Bloch, O., . . . Lezon, R. (2021). A first-in-human phase 0 clinical study of RNA interference-based spherical nucleic acids in patients with recurrent glioblastoma. *Science translational medicine*, 13(584), eabb3945.

- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *cell*, 75(5), 843-854.
- Liu, J., Valencia-Sanchez, M. A., Hannon, G. J., & Parker, R. (2005). MicroRNA-dependent localization of targeted mRNAs to mammalian P-bodies. *Nature cell biology*, 7(7), 719-723.
- Machin, N., & Ragni, M. V. (2018). An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *Journal of blood medicine*, 135-140.
- Maraganore, J. (2022). Reflections on alnylam. *Nature Biotechnology*, 40(5), 641-650.
- Meister, G., Landthaler, M., Patkaniowska, A., Dorsett, Y., Teng, G., & Tuschl, T. (2004). Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Molecular cell*, 15(2), 185-197.
- Mello, C. C., & Conte Jr, D. (2004). Revealing the world of RNA interference. *Nature*, 431(7006), 338-342.
- Nishida, K. M., Miyoshi, K., Ogino, A., Miyoshi, T., Siomi, H., & Siomi, M. C. (2013). Roles of R2D2, a cytoplasmic D2 body component, in the endogenous siRNA pathway in *Drosophila*. *Molecular cell*, 49(4), 680-691.
- Ozcan, G., Ozpolat, B., Coleman, R. L., Sood, A. K., & Lopez-Berestein, G. (2015). Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics. *Advanced drug delivery reviews*, 87, 108-119.
- Pasi, K. J., Georgiev, P., Mant, T., Lissitchkov, T., Creagh, M. D., Bevan, D., . . . Kazmi, R. (2016). Fitusiran, an investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia: updated results from a

phase 1 and phase 1/2 extension study in patients with inhibitors. *Blood*, 128(22), 1397.

Pasi, K. J., Lissitchkov, T., Mamonov, V., Mant, T., Timofeeva, M., Bagot, C., . . . Madigan, K. (2021). Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran—Results of the phase 1 inhibitor cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(6), 1436-1446.

Pasi, K. J., Rangarajan, S., Georgiev, P., Mant, T., Creagh, M. D., Lissitchkov, T., . . . Hegemann, I. (2017). Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *New England Journal of Medicine*, 377(9), 819-828.

Rajappa, M., Saxena, P., & Kaur, J. (2010). Ocular angiogenesis: mechanisms and recent advances in therapy. *Advances in clinical chemistry*, 50, 103-121.

Rao, D. D., Vorhies, J. S., Senzer, N., & Nemunaitis, J. (2009). siRNA vs. shRNA: similarities and differences. *Advanced drug delivery reviews*, 61(9), 746-759.

Sehgal, A., Barros, S., Ivanciu, L., Cooley, B., Qin, J., Racie, T., . . . Brodsky, J. (2015). An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nature medicine*, 21(5), 492-497.

Setten, R. L., Rossi, J. J., & Han, S.-p. (2019). The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nature reviews Drug discovery*, 18(6), 421-446.

Stefani, G., & Slack, F. J. (2008). Small non-coding RNAs in animal development. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(3), 219-230.

Tabara, H., Sarkissian, M., Kelly, W. G., Fleenor, J., Grishok, A., Timmons, L., . . . Mello, C. C. (1999). The rde-1 gene,

- RNA interference, and transposon silencing in *C. elegans*. *cell*, 99(2), 123-132.
- Tang, Q., & Khvorova, A. (2024). RNAi-based drug design: considerations and future directions. *Nature reviews Drug discovery*, 23(5), 341-364.
- Varghese, A. M., Ang, C., Dimaio, C. J., Javle, M. M., Gutierrez, M., Yarom, N., . . . Semenisty, V. (2020). A phase II study of siG12D-LODER in combination with chemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer (PROTACT). In: American Society of Clinical Oncology.
- Zamecnik, P. C., & Stephenson, M. L. (1978). Inhibition of Rous sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligodeoxynucleotide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 75(1), 280-284.
- Zamore, P. D., Tuschl, T., Sharp, P. A., & Bartel, D. P. (2000). RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *cell*, 101(1), 25-33.
- Zhang, M. M., Bahal, R., Rasmussen, T. P., Manautou, J. E., & Zhong, X.-b. (2021). The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *Biochemical pharmacology*, 189, 114432.
- Zhang, X., Goel, V., & Robbie, G. J. (2020). Pharmacokinetics of Patisiran, the first approved RNA interference therapy in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 60(5), 573-585.

KADINLARDA SAĞLIK EŞİTSİZLİĞİ VE SAĞLIĞIN GELİŞTİRİLMESİNDE İNTERNET KULLANIMI

Seda GÜRAY¹

Zeynep Seyyide KAYA²

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlığı "sadece hastalığın yokluğu değil, fiziksel, zihinsel ve sosyal uyumun mükemmel hali" olarak tanımlamaktadır (WHO, 1995; Krahn ve diğerleri, 2021). Sağlıkta eşitsizlik ise; sağlığa yönelik etkisi bulunan sosyal etmenlerden ve sağlık sistemindeki yetersizliklerden dolayı insan ve toplum sağlığındaki genel bozulmalardır (Belek, 1998). Her toplumun bireyleri birçok sağlık eşitsizliğiyle karşı karşıyadır. Bu tür sağlık eşitsizlikleri gelişmekte olan ülkelerde daha belirgindir (Read ve Gorman, 2010; Strasser, Kam ve Regalado, 2016).

Kentsel bölgelerde yaşayanlara kıyasla, kırsal kesimde yaşayan bireyler daha fazla sağlık eşitsizliği yaşamaktadır. Kentsel bölgelere göre, kırsal alanda yaşayanların yaşam beklentileri daha kısadır, sakatlık oranları daha yüksektir ve daha fazla kaza, zehirlenme ve şiddete maruz kalmaktadır (Edelman ve Menz, 1996). Tıbbi yardım ararken kırsal kesimde yaşayanlar sıklıkla ulaşım, finans ve hizmet eksikliğiyle ilgili sorunlarla karşılaşmaktadır (Douthit, Kiv, Dwolatzky ve Biswas, 2015). Bu

¹ Arş. Gör., Tarsus Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, sedaguray@tarsus.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3001-5639.

² Arş. Gör., Tarsus Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, zeynepbozkurt@tarsus.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6845-4007.

engellerin bir sonucu olarak, kırsal alanlarda bildirilen orta veya kötü sağlık durumu, kaza sonucu yaralanma, serebrovasküler hastalık, kronik hastalıklar, obezite ve ölüm yaygınlığının daha yüksek olduğu görülmektedir (Phillips ve McLeroy, 2004; Douthit ve diğerleri, 2015; Pongdee, Brunner, Kanuga, Sussman, Wi ve Juhn, 2024).

Kentsel ve kırsal bölgede yaşayanlar arasında görülen fark cinsiyete bağlı olarak değişmektedir. Bir ülkenin kadın nüfusunun refahı, kadınlar ve çocukların sağlığı, eğitimi ve hanelerin ekonomik refahı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kadınlar nerede yaşarsa yaşasın ailelerinin ve toplumlarının zihinsel, duygusal ve fiziksel refahından sorumludur, ailenin ve toplumun dokusunu bir araya getiren bakıcı, destekçi ve gönüllü olarak hizmet etmektedir (Wainer, 1998). Bu doğrultuda kadınlar sadece kendileri için değil, aynı zamanda çocukları ve diğer aile üyeleri için de sağlık hizmetleri (ve dolayısıyla sağlık bilgisi) arayan kişiler olarak ön plana çıkmaktadır. Ailelerin, toplumun ve sağlıklı köylerin sürdürülebilir kalkınması için kırsal kadınların sağlığı ele alınmalıdır. Bu, küresel ilgi gerektiren büyük bir sorundur.

Kırsal kesimdeki kadınlar sağlık hizmetlerine erkeklerden daha az erişebilmekte, depresyon ve kronik hastalıkların görülme olasılığı, morbidite ve erken ölüm oranları, bulaşıcı ve jinekolojik hastalıklara karşı duyarlılıkları daha yüksektir (Wainer, 1998; Smalley, Yancey, Warren, Naufel, Ryan ve Pugh, 2010).

Sağlık eşitsizliği açısından kadınlar morbidite ve ruh sağlığı açısından dezavantajlıdır. Paraziter ve bulaşıcı hastalıklara yakalanma olasılıkları ve jinekolojik rahatsızlıklara yakalanma olasılıkları daha yüksektir, daha az doğum öncesi bakım almaktadır (Strasser ve diğerleri, 2016; Read & Gorman, 2010). Araştırmalar kırsal kesimdeki kadınların daha yüksek oranda madde kullanımı ve psikolojik bozukluklara sahip olduğunu,

buna yüksek oranda depresyon ve intiharın da dahil olduğunu göstermektedir (Smalley ve diğerleri, 2010).

Kırsal alanlardaki tıbbi kaynakların eksikliği, kırsal kadınlar arasında hastalık önleme konusunda düşük farkındalık ve kadınların aile bakımı, yaşlılara destek olma ve doğum yapma gibi çoklu sorumlulukları, kırsal kadınları birçok hastalık için yüksek riskli bir grup haline getirmektedir (Seidu ve diğerleri, 2023). Kırsal alanlardaki sağlık eşitsizliklerinin kadınların uzmanlaşmış bakıma ihtiyaç duymasıyla daha da kötüleşmesi nedeniyle, kırsal kesimdeki kadınların meme ve rahim ağzı kanseri taramaları gibi önerilen koruyucu hizmetlerden yararlanma olasılıklarını daha da düşürmektedir (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2014).

Sağlıkta tam bir iyilik halinde olmak için hem fiziksel hem sosyal hem de ruhsal iyilik halinin bir bütün olarak değerlendirilmesi önemli unsur olmasına rağmen mevcut literatürün çoğu ya fiziksel sağlık ya da depresyon (Primack ve diğerleri, 2017; Yang ve diğerleri, 2021) gibi yalnızca tek bir sağlık faktörüne odaklanmıştır (Beck, Richard, Nguyen-Thanh, Montagni, Parizot ve Renahy, 2014; Whittaker, McRobbie, Bullen, Rodgers ve Gu, 2016; Zheng, Wei, Li, Zhu ve Ning, 2016).

1.1. İnternet Kullanımının Sağlığa Etkileri

Ernsting ve diğerleri (2017) akıllı telefonların ve bu telefonlar aracılığıyla kullanılan sağlık uygulamalarının fiziksel ve ruhsal sağlığı iyileştirebileceğini, Nie, Sousa-Poza ve Nimrod (2017) internetin arkadaşlar ve aile ile iletişim kurmak için kullanılmasının depresyon seviyelerini düşürebildiği bildirerek, internet kullanımının fiziksel, ruhsal sağlığa fayda sağlayabileceğini göstermişlerdir.

Kırsal kesimdeki kadınların sağlığını etkileyen birçok faktör bulunduğu gibi internet kullanımı da bunlardan biri olarak

dikkat çekmektedir. Günümüzde internetin yetişkinlerin genel sağlığı üzerindeki etkileri konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. İnternetin özellikle 2019 yılında ortaya çıkan koronavirüs (COVID-19) salgınından sonra kırsal kesimde yaşayanların yaşamları ve geçim kaynakları üzerinde dikkat çekici olumlu etkileri bulunmaktadır (Ye, Wang ve Li, 2022). Buna karşın kırsal kesimdeki kadınların çoğu aile ve çocuk bakımı için yeterli veya ucuz seçeneklere erişememektedir. Ayrıca, bilgisayarlar veya yüksek hızlı internet gibi teknolojiye erişim eksikliği, gelir sağlamak, geliri artırmak veya çevrimiçi eğitim yoluyla kendini geliştirmek için evden çalışma olasılığını da sınırlandırmaktadır (Mulder ve diğerleri, 2008).

Literatürde, "yararlı internet" ve "zararlı internet" olmak üzere iki bakış açısı bildirilse de genel olarak internet kullanımının bireysel sağlığı geliştirmede olumlu bir rol oynadığı bildirilmiştir. İnternet, bir sağlık bilgisi kaynağı olarak, bilginin yayılmasını kolaylaştırarak daha fazla insanın konu ile ilgili davranışlarını değiştirmesine ve geliştirmesine, tıbbi hizmetlere hızlı erişime yardımcı olmakta (Beck ve diğerleri, 2014; Liu, Wang, Li ve Chen, 2022; Bu & Tang, 2023) ve hastaların hastalıklarıyla ilgili farkındalık eksikliğinden kaynaklanan korku ve öz saygı kaybını hafifletmelerine yardımcı olmaktadır (Whittaker ve diğerleri, 2016).

İnternetin kullanım alışkanlığı ve becerisi, sağlık ve sermaye artırımı da dahil olmak üzere çeşitli amaçlar için kullanımı artırmıştır (McCloud, Okechukwu, Sorensen ve Viswanath, 2016). İnternet üzerinden sunulan çevrimiçi sağlık hizmetleri, bireysel sağlık okuryazarlığını da etkili bir şekilde teşvik ederek, sağlığın kendi kendine yönetimini geliştirmektedir (Mano, 2014). Ayrıca, internet kullanımı bireylerin sağlık ile ilgili sosyal akran desteğine erişmesine yardımcı olan önemli bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır (Oh, Lauckner, Boehmer, Fewins-Bliss ve Li, 2013; Jiang ve Street, 2017). Çalışmalar da

sosyal desteğe ulaşım sayesinde oluşan sosyal güvenin güçlü bir antidepresan ve ruh sağlığını iyileştirici etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Dai ve Gu, 2021). Sosyal güven ile kendi kendine değerlendirilen sağlık durumunun gelişimi desteklenmekte, diyabet ve hipertansiyonun yaygınlığını azaltabilmektedir (Feng, Vlachantoni, Liu ve Jones, 2016).

1.2. Sağlığın Geliştirilmesinde İnternet Kullanımının Yaygınlaştırılmasına Yönelik Öneriler

Özellikle kırsal bölgelerdeki ekonomik kalkınma ve bilgi altyapıları şehirlerin önemli ölçüde gerisinde kalmaktadır (Yan ve Schroeder, 2020). Bu sebeple internetin sağlık ile ilgili bilgileri yaymak için hayati bir kanal olduğunu kabul ederek, hükümetler ve politika yapıcılar, özellikle kırsal alanlardaki kadınlar için internete ve dijital sağlık kaynaklarına eşit erişimi sağlamak için dijital uçurumu kapatmayı amaçlayan girişimlere öncelik vermelidir.

İnternet kullanımı sayesinde kurulan etkileşimler, sağlık bilgilerinin etik kullanımını teşvik edebilmekte ve kadınları sağlık durumlarını yönetmeleri için güçlendirebilmektedir (Pandey, Hart ve Tiwary, 2003). Bu bağlamda küresel olarak kırsal kesimdeki kadınların bilgiye erişmek için interneti kullanma ihtiyaçlarını daha iyi anlaşılması ve yetersiz sağlık okuryazarlığı olan kadınlar için gerçekten yararlı olan sağlık bilgilerin erişiminin ve anlaşılmasının kolaylaştırılması gerekmektedir.

İnternet kullanımının kırsal kadınların kendi kendine değerlendirdikleri sağlık ve biliş üzerindeki etkisi, COVID-19 pandemisi ile güçlenmiştir. Küresel acil durumlarda internet sağlık bilgilerine, tele tıp hizmetlerine ve sosyal destek ağlarına erişim için hayati bir araç görevi görmektedir (Patnaik ve Mishra, 2022). Sağlık profesyonelleri ve kuruluşları, dijital teknolojinin küresel toplum sağlığı, acil durum hazırlığı ve müdahale

abalarındaki kritik rolünün farkında olmalıdır. Sağlık sorunları hakkında geçerli bilgilere erişimi sağlamak için kurumsal web siteleri ve sosyal ağlarda doğrulanmış bilgi kaynakları geliştirmelidir (Afful-Dadzie, Afful-Dadzie ve Egala, 2023, Anawade, Sharma, Gahane ve Sharma, 2024).

Sosyal ağlar ve topluluklar sağlık teşviki girişimleri için daha fazla kullanılmaktadır. Karşılıklı güvenle inşa edilen sosyal ağlar sayesinde stres giderici etkinin daha güçlü olması ve birbirlerine güvenen kişilerin sağlık davranışları açısından birbirlerinden etkilenme olasılıklarının daha yüksek olması beklenmektedir. Üyeler arasında yüksek güvene sahip sosyal ağlar, bilişsel ve duygusal durumları etkileyebilmekte ve bu da zihinsel ve psikolojik sağlığa olumlu etki etmektedir. Araştırmalar bu çabaların cinsel sağlığı teşvik etmek gibi bazı alanlarda başarılı olduğunu göstermektedir (Kanchan ve Gaidhane, 2023; Lim, Molenaar, Brennan, Reid ve McCaffrey, 2022). Bu açıdan sağlık profesyonelleri, hastalarına güvenilir web siteleri önermek ve hastaların evrimii bilgi edinmelerine yardımcı olmak için sosyal ağları kullanmalıdır. Ayrıca kadınlara internetin nasıl kullanılacağı konusunda eğitim vermek için ve düşük eğitim seviyesine sahip kadınların internet kullanımından faydalanmalarına yardımcı olmak için uygulamalı bir yaklaşım benimsemelidir.

Kadınlarda yaş ne kadar büyükse internet kullanımının kırsal kadınların sağlığı üzerindeki etkisi o kadar zayıf olmaktadır. İnternet kullanımının yaşlı yetişkinlerin ruh sağlığı için yararlı olduğunu bildirilse de (Jiang ve Yang, 2022), yaşlı kadınları çevrimdışı zaman geçirmeye teşvik etmek, çevrimdışı yöntemlerle desteklenen daha az maliyetli ve kullanımı kolay internet erişimi sağlamak daha faydalı olabilir.

2. SONUÇ

Kadınların sağlık eşitsizliği yaşadığı ve internet kullanımının sağlığı geliştirme açısından olumlu etkiler yaratabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Sosyal güvenin sağlanması ile özellikle kırsal kesimlerde yaşayan kadınların internet kullanımının öz değerlendirme ve ruh sağlığı düzeylerini önemli ölçüde iyileştirdiği görülmektedir.

Uluslararası örgütler, Sivil Toplum Kuruluşları, sağlık kurumları ve sağlık profesyonelleri, kadın sağlığını geliştirmek ve olası küresel sağlık krizi durumlarında sağlık hizmetlerinin kesintiye uğramaması adına, kadınların çevrimiçi sağlık bilgilerine, sanal destek gruplarına ve tele-sağlık danışmanlıklarına erişimini desteklemelidir. Özellikle kırsal kesimlerde yaşayan kadınların internet ile ilgili teknoloji kullanımını yaygınlaştırmak adına hükümetler altyapı sorunlarını gidermelidir.

KAYNAKÇA

- Afful-Dadzie, E., Afful-Dadzie, A., ve Egala, S. B. (2023). Social media in health communication: A literature review of information quality. *Health Information Management Journal*, 52(1), 3-17.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2014). *Committee opinion no. 586: Health disparities in rural women*. Erişim adresi <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2014/02/health-disparities-in-rural-women>
- Anawade Sr, P. A., Sharma, D., Gahane, S. ve Sharma, D. S. (2024). Connecting health and technology: a comprehensive review of social media and online communities in healthcare. *Cureus*, 16(3).
- Beck, F., Richard, J., Nguyen-Thanh, V., Montagni, I., Parizot, I. ve Renahy E. (2014). Use of the internet as a health information resource among French young adults: Results from a nationally representative survey. *Journal of Medical Internet Research*, 16(5), 193–205. doi:10.2196/jmir.293424824164
- Belek. İ. (1998b) Sınıf sağlık eşitsizlik. İstanbul: Sorun Yayınları
- Bu, W. ve Tang, Y. (2023). The effects of broadband internet on employment and wages: Firm-level evidence from China. *Journal of Global Information Management*, 31(6), 1–19. doi:10.4018/JGIM.321184
- Dai, X. ve Gu, N. (2021). The impact of social capital on mental health: Evidence from the China family panel survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 190. doi: 10.3390/ijerph1901019035010448

- Douthit, N., Kiv, S., Dwolatzky, T., ve Biswas S. (2015). Exposing some important barriers to health care access in the rural USA. *Public Health*, 129(6), 611–620. doi: 10.1016/j.puhe.2015.04.00126025176
- Edelman, M. A. ve Menz, B. L. (1996). Selected comparisons and implications of a national rural and urban survey on health care, access, demographics, and policy issues. *The Journal of Rural Health*, 12(3), 197–205. doi: 10.1111/j.1748-0361.1996.tb00794.x10162851
- Ernsting, C., Dombrowski, S. U., Oedekoven, M., Lo, J., Kanzler, M., Kuhlmei, A. ve Gellert P. (2017). Using smartphones and health apps to change and manage health behaviors: A population-based survey. *Journal of Medical Internet Research*, 19(4), e6838. doi: 10.2196/jmir.683828381394
- Feng, Z., Vlachantoni, A., Liu, X. ve Jones, K. (2016). Social trust, interpersonal trust and self-rated health in China: A multilevel study. *International Journal for Equity in Health*, 15(1), e180. doi: 10.1186/s12939-016-0469-727825358
- Jiang, S. ve Street, R. L. (2017). Pathway linking internet health information seeking to better health: A moderated mediation study. *Health Communication*, 32(8), 1024–1031. doi: 10.1080/10410236.2016.119651427464036
- Jiang, Y., ve Yang, F. (2022). Association between internet use and successful aging of older Chinese women: a cross-sectional study. *BMC geriatrics*, 22(1), 536.
- Kanchan, S., ve Gaidhane, A. (2023). Social media role and its impact on public health: a narrative review. *Cureus*, 15(1).
- Krahn, G. L., Robinson, A., Murray, A. J., Havercamp, S. M., Havercamp, S., Andridge, R., Arnold, L. E., Barnhill, J., Bodle, S., Boerner, E., Bonardi, A., Bourne, M. L., Brown,

- C., Buck, A., Burkett, S., Chapman, R., Cobranchi, C., Cole, C., Davies, D., Witwer, A. (2021). It's time to reconsider how we define health: Perspective from disability and chronic condition. *Disability and Health Journal*, 14(4), 101129. doi: 10.1016/j.dhjo.2021.10112934246592
- Lim, M. S., Molenaar, A., Brennan, L., Reid, M., ve McCaffrey, T. (2022). Young adults' use of different social media platforms for health information: Insights from web-based conversations. *Journal of medical Internet research*, 24(1), e23656.
- Liu, X., Wang, X., Li, J. ve Chen, M. (2022). The effect of media richness on the stability of physician-patient relationships on e-consultation platforms. *Journal of Global Information Management*, 30(1), 1–26. doi:10.4018/JGIM.315301
- Mano, R. S. (2014). Social media, social causes, giving behavior and money contributions. *Computers in Human Behavior*, 31, 287–293. doi: 10.1016/j.chb.2013.10.044
- McCloud, R. F., Okechukwu, C. A., Sorensen, G. ve Viswanath, K. (2016). Entertainment or health? Exploring the internet usage patterns of the urban poor: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, 18(3), e46. doi:10.2196/jmir.437526940637
- Mulder, P. L., Shellenberger, S., Streiegel, R., Jumper-Thurman, P., Danda, C. E., Kenkel, M. B., Constantine, M. G., Sears, S. F., Jr., Kalodner, M. ve Hager, A. (2008). *The behavioral health care needs of rural women*. The Rural Women's Work Group of the Rural Task Force of the American Psychological Association and the American Psychological Association's Committee on Rural

Health. Erişim

adresi

<https://www.apa.org/pubs/reports/rural-women.pdf>

- Nie, P., Sousa-Poza, A. ve Nimrod G. (2017). Internet use and subjective well-being in China. *Social Indicators Research*, 132(1), 489–516. doi: 10.1007/s11205-015-1227-8
- Oh, H. J., Lauckner, C., Boehmer, J., Fewins-Bliss, R. ve Li, K. (2013). Facebooking for health: An examination into the solicitation and effects of health-related social support on social networking sites. *Computers in Human Behavior*, 29(5), 2072–2080. doi: 10.1016/j.chb.2013.04.017
- Pandey, S. K., Hart, J. J. ve Tiwary, S. (2003). Women's health and the internet: understanding emerging trends and implications. *Social science & medicine*, 56(1), 179-191.
- Patnaik, M., ve Mishra, S. (2022). IoT and Cloud Convergence in Healthcare: An Exploration Analysis. *Emerging Computational Approaches in Telehealth and Telemedicine: A Look at The Post COVID-19 Landscape*, 1, 140.
- Phillips, C. D. ve McLeroy, K. R. (2004). Health in rural America: Remembering the importance of place. *American Journal of Public Health*, 94(10), 1661–1663. doi: 10.2105/AJPH.94.10.166115451725
- Pongdee, T., Brunner, W. M., Kanuga, M. J., Sussman, J. H., Wi, C. I., Juhn, Y. J. (2024). Rural health disparities in allergy, asthma, and immunologic diseases: The current state and future direction for clinical care and research. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 12(2), 334–344. doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.03038013156
- Primack, B. A., Shensa, A., Escobar-Viera, C. G., Barrett, E. L., Sidani, J. E., Colditz, J. B. ve James A. E. (2017). Use of

- multiple social media platforms and symptoms of depression and anxiety: A nationally-representative study among US young adults. *Computers in Human Behavior*, 69, 1–9. doi: 10.1016/j.chb.2016.11.013
- Read, J. N. G. ve Gorman, B. K. (2010). Gender and health inequality. *Annual Review of Sociology*, 36(1), 371–386. doi: 10.1146/annurev.soc.012809.102535
- Seidu, A. A., Ahinkorah, B. O., Anjorin, S. S., Tetteh, J. K., Hagan, J. E., Jr Zegeye, B., Adu-Gyamfi, A. B., ve Yaya, S. (2023). High-risk fertility behaviours among women in sub-Saharan Africa. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 45(1), 21–31. doi: 10.1093/pubmed/fdab38134850201
- Smalley, K. B., Yancey, C. T., Warren, J. C., Naufel, K., Ryan, R., ve Pugh, J. L. (2010). Rural mental health and psychological treatment: A review for practitioners. *Journal of Clinical Psychology*, 66(5), 479–489. doi: 10.1002/jclp.2068820222125
- Strasser, R., Kam, S. M. ve Regalado, S. M. (2016). Rural health care access and policy in developing countries. *Annual Review of Public Health*, 37(1), 395–412. doi: 10.1146/annurev-publhealth-032315-02150726735432
- Wainer J. (1998). Rural women's health. *Australian Journal of Primary Health*, 4(3), 80–88. doi: 10.1071/PY98033
- Whittaker, R., McRobbie, H., Bullen, C., Rodgers, A. ve Gu, Y. (2016). Mobile phone-based interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. *Advance online publication*. doi: 10.1002/14651858.CD006611.pub427060875
- World Health Organization (WHO). (1995). Constitution of the world health organization.

- Yan, P. ve Schroeder, R. (2020). Variations in the adoption and use of mobile social apps in everyday lives in urban and rural China. *Mobile Media & Communication*, 8(3), 318-341.
- Yang, H. L., Zhang, S., Zhang, S.-Q., Xie, L., Wu, Y.-Y., Yao, Y.-D., Tang, L.-L. ve Li, Z.-Y. (2021). Internet use and depressive symptoms among older adults in China. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 739085. doi: 10.3389/fpsyt.2021.73908534950065
- Ye, X., Wang, Z. ve Li, D. (2022). Effects of internet use on well-being in rural China: Relieving loneliness accounts for the different effects? *Journal of Global Information Management*, 30(1), 1–22. doi: 10.4018/JGIM.309083
- Zheng, Y., Wei, D., Li, J., Zhu, T. ve Ning H. (2016). Internet use and its impact on individual physical health. *IEEE Access: Practical Innovations, Open Solutions*, 4, 5135–5142. doi: 10.1109/ACCESS.2016.2602301

AKUT GÖRME KAYBI NEDENLERİ: ACİL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Aydın MAÇIN¹

1. GİRİŞ

Akut görme kaybı, görme keskinliği veya görme alanında dakikalar ile günler içinde gelişen ani ve belirgin azalma olarak tanımlanır (1). Bu durum hem hasta hem de hekim için endişe vericidir ve altta yatan nedenin hızla belirlenmesini gerektiren bir acil tıbbi durumdur (1; 2). Akut görme kaybına yol açan patolojiler, gözün en ön segmentinden (kornea ve lens) en arka segmentine (retina ve optik sinir) ve hatta serebral görme korteksine kadar her düzeyde yer alabilir (3; 4; 5). Klinik yaklaşımda ilk adım, görme kaybının *monoküler* (tek gözde) mi yoksa *binoküler* (iki gözde birden) mi olduğunu ve ağrı eşlik edip etmediğini saptamaktır (2). Ağrılı akut görme kaybı, optik nörit, akut aç kapanması glokomu, şiddetli üveit veya endoftalmi gibi durumları akla getirir. Ağrısız görme kaybı ise genellikle retinal damar tıkanıklıkları, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi veya iskemik optik nöropati gibi patolojilerden kaynaklanır (6; 7). Görme kaybının süresi de tanıda yol göstericidir; örneğin birkaç dakika sürüp düzelen geçici görme kaybı (*amaurosis fugax*), retinal veya optik sinir dolaşmasındaki geçici iskemi ataklarını düşündürür. Buna karşın kalıcı görme kaybı, retina veya optik sinirde geri dönüşümsüz hasar oluşturan olaylar (ör. santral retinal arter tıkanıklığı, iskemik optik nöropati) veya inme gibi serebral olaylarla ilişkili olabilir. Bu nedenle, “akut görme kaybı” yakınması olan her hastanın acil olarak değerlendirilmesi ve

¹ Uzm. Dr., Özel Batı Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye. macinaydin@hotmail.com, ORCID: 0009-0003-8210-294X.

kalıcı körlüğü önlemek için tanı ve tedavi girişimlerinin zaman kaybetmeden başlatılması önem taşır (2).

2. TANISAL YAKLAŞIM VE SINIFLANDIRMA

Akut görme kaybıyla başvuran bir hastada detaylı öykü alımı ve sistematik bir göz muayenesi hayati önemdedir (1; 2). Görme keskinliği her iki göz için ayrı ayrı ölçülmeli, gerektiğinde stenopeik delik (pinhole) testi ile kırma kusuru etkisi değerlendirilmelidir. Pupilla muayenesi yapılarak afferent pupil defekti (RAPD) varlığı araştırılmalıdır. RAPD, tek gözde ciddi retina veya optik sinir hasarı olduğunda ortaya çıkan önemli bir bulgudur ve basit bir “sallanır ışık testi” ile tespit edilebilir. Örneğin, tek taraflı santral retinal arter tıkanıklığı veya optik nörit gibi durumlarda etkilenen gözde RAPD saptanması tanıyı destekler (8).

Ön segment muayenesinde kornea saydamlığı, ön kamara derinliği, iris ve lens dikkatlice incelenir. Göz içi basıncı ölçülerek olası akut glokom atağı atlanmamalıdır. Fundoskopik muayene ile retina, makula ve optik disk değerlendirilir; ödem, solukluk, retina dekolmanı, hemoraji, emboli materyali veya optik disk baskısı gibi bulgular aranır (2). Bazı durumlarda, örneğin yoğun vitreus hemorajisi veya matür katarakt varlığında fundus görünemeyebilir. Bu durumda B-mod ultrasonografi, retina dekolmanı veya intraoküler kitle lezyonunu tespit etmek amacıyla kullanılmalıdır (9). Fundoskopide belirgin bir patoloji saptanamadığında, görme kaybının nedeni gözün daha arka iletim yollarında (optik sinir ve beyin) olabilir. Böyle bir şüphesi olan hastada acilen nörogörüntüleme yöntemlerine başvurulur; kraniyal MR görüntüleme, gerekirse BT anjiyografi ile optik sinir iletim yolu ve oksipital korteks değerlendirilmelidir (2; 10). Örneğin oksipital lob enfarktüsü (inme) veya optik sinir

kompresyonu erken dönemde tespit edilerek tedaviye başlanmalıdır.

Göz hastalıklarının tanısında günümüzde Optik Koherens Tomografi (OCT) gibi ileri teknolojik araçlar da önemli yer tutmaktadır. OCT ile retina tabakalarının ve optik sinir başının yüksek çözünürlüklü kesit görüntüleri elde edilerek, retina dekolmanı, makula ödemi, retina sinir lifi tabakası incilmesi gibi patolojiler hızla saptanabilir. Akut görme kaybı değerlendirmesinde OCT, özellikle nöro-oftalmolojik muayeneyi destekleyerek optik disk ödemi ile optik atrofi ayırımına veya retinal vs. nörolojik kaynaklı görme kaybının belirlenmesine yardımcı olur (11).

Tanısal veriler ışığında, akut görme kaybı nedenleri anatomik olarak başlıca dört grupta sınıflandırılabilir: (i) Ön segment hastalıkları (kornea, ön kamara, iris ve lens kaynaklı akut görme kaybı), (ii) Retina-vitreus hastalıkları, (iii) Optik sinir hastalıkları ve (iv) Nörolojik (retrobulber) nedenler (3,4). Ayrıca hiçbir organik neden bulunamadığında akla gelmesi gereken fonksiyonel (non-organik) görme kaybı da ayırıcı tanıda ayrı bir kategori olarak değerlendirilmelidir (8). Aşağıda bu gruplara giren başlıca klinik durumlar, acil tanı ve tedavi yaklaşımlarıyla birlikte ele alınmıştır.

2.1. Ön Segment Kaynaklı Akut Görme Kaybı

2.1.1. Akut Açık Kapanması Glokomu

Akut açık kapanması glokomu, göz içi basıncının aniden ve kritik düzeyde yükselmesiyle ortaya çıkan, acil müdahale gerektiren bir tablodur. Genellikle ileri yaş ve hipermetropik göz yapısına sahip kişilerde, midriyazis (karanlık ortam veya stres ile pupilla genişlemesi) tetikleyici olabilir. Klinik olarak ani başlangıçlı şiddetli göz ve baş ağrısı, bulantı-kusma, gözde kızarıklık ve görmeye hızlı bozulma ile kendini gösterir. Hastalar ışıklar etrafında hale görmeden de bahsedebilir. Muayenede

etkilenen gözde kornea ödemli ve mat görünümündedir, ön kamara sığlaşmıştır. Pupilla orta genişlikte sabit kalmış (ışık reaksiyonu zayıf) ve göz dokunmakla sert (yüksek basınçlı) hissedilir. Ölçülen göz içi basıncı genellikle 40-60 mmHg üzerinde bulunur. Tedavide zaman kaybetmeden göz içi basıncını düşürmeye yönelik girişimler başlatılır. İlk olarak topikal asetazolamid ve beta-bloker damlalar, alfa-2 agonistler ve osmotik ajanlar (örn. IV mannitol) kullanılarak basınç kontrol altına alınmaya çalışılır. Semptomlar kısmen düzeldikten sonra kalıcı çözüm için her iki göze lazer periferik iridotomi yapılır. Akut açı kapanması glokomunda, birkaç saat içinde tedavi sağlanamazsa yüksek basınç optik sinire kalıcı zarar verebilir; bu nedenle bu tablo göz acillerinin en önde gelenlerindendir (12).

2.1.2. Endoftalmi

Endoftalmi, gözün iç yapılarının (vitreal, retina, koroid) ciddi enfeksiyonudur ve genellikle bir göz içi cerrahi girişim (ör. katarakt ameliyatı), intravitreal enjeksiyon veya penetran göz yaralanmasını takiben gelişir. En sık etkenler bakteriler olup, özellikle postoperatif endoftalmilerde *Staphylococcus epidermidis* ve *aureus* gibi cilt florası ajanları öne çıkar. Klinik olarak ameliyattan saatler-günler sonra artan göz ağrısı, gözde belirgin kızarıklık, kapaklarda şişme ve görmede hızla azalma görülür. Göz muayenesinde kornea ödemli ve puslu olabilir, ön kamarada hipopiyon (irin seviyelenmesi) sık rastlanan bir bulgudur. Fundus görünmez hale gelebilir veya kırmızı refleksi alınamaz (13). Endoftalmi şüphesi oluşur oluşmaz, acil vitreal aspirasyonu ile örnek alınarak mikrobiyolojik incelemeye gönderilmeli ve aynı anda intravitreal geniş spektrumlu antibiyotik (genellikle vankomisin + seftazidim) enjeksiyonları yapılmalıdır. Göz içi basıncı çok yüksekse parasentez ile düşürülür. Tedaviye rağmen 24-48 saat içinde düzelme sağlanamazsa veya ciddi vitreal opasiteleri mevcutsa pars plana vitrektomi yapılarak enfekte vitreal uzaklaştırılır. Erken tanı ve

tedavi, endoftalimde görme prognozunu belirleyen en önemli faktördür; bu hastaların acil şartlarda bir retina cerrahisi biriminde yönetimi gereklidir (14).

2.1.3. Diğer Ön Segment Hastalıkları

Ön segmentte yer alan diğer bazı patolojiler de akut görme azalmasına yol açabilir. Şiddetli keratitler (örn. bakteriyel veya fungal kornea ülserleri) merkezi korneada yoğun opasite ve ödem oluşturarak ani görme bulanıklığına neden olabilir. Bu durumlar genellikle gözde ağrı, kızarıklık ve sulanma ile seyreder; acilen uygun antimikrobiyal tedavi (yoğun saatbaşı damlalar) ve gerekli durumda cerrahi debridman uygulanmalıdır. Travmatik hipHEMA (ön kamarada kan birikimi) da görme aksını kapatarak geçici görme kaybı yapabilir; tedavide yatak başı pozisyon, siklopleji ve gerektiğinde ön kamaradan kanın boşaltılması düşünülür. Şiddetli üveit atakları (özellikle panüveit) vitreusta yoğun hücre birikimi ve maküla ödemi yoluyla görmeyi akut olarak azaltabilir. Örneğin Behçet hastalığının panüveit ataklarında veya Vogt-Koyanagi-Harada sendromunda birkaç gün içinde ciddi görme kaybı gelişebilir. Üveitlerin tedavisinde topikal veya sistemik kortikosteroidler, bağışıklık baskılayıcı ajanlar ve altta yatan enfeksiyon varsa uygun antimikrobiyaller kullanılır. Her ne kadar bu durumlar akut gelişse de genellikle altta yatan bir hastalığın alevlenmesi olarak karşımıza çıkarlar ve tedavi planı ilgili uzmanlarca belirlenir (15).

2.2. Retina ve Vitreus Kaynaklı Nedenler

2.2.1. Santral Retinal Arter Tıkanıklığı (SRAT)

Santral retinal arter tıkanıklığı, retina ana arterinin aniden tıkanması sonucu ortaya çıkan, *gözün inme eşdeğeri* sayılan bir tablodur. Tipik olarak ileri yaşta, aterosklerotik risk faktörleri (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı vb.) olan bireylerde görülür ve ani, ağır, ağrısız görme kaybı ile kendini gösterir. Hasta etkilenen gözde sadece el hareketlerini veya ışığı

seçebilecek kadar az görür hale gelebilir. Oftalmoskopide diffüz retina solukluğu/ödemi ve foveada kiraz kırmızısı nokta klasik bulgulardır (6). Retina arterinin tıkanma nedeni çoğunlukla kalp veya karotid kaynaklı embolilerdir; nadiren trombotik olaylar veya arteritler de etkilidir. Ne yazık ki SRAT’de etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Literatürde ilk saatlerde işe yarayabileceği öne sürülen bazı girişimler mevcuttur: Göz içi basıncını düşürmek için parmakla göz masajı, ön kamaradan sıvı boşaltılması veya karbonik anhidraz inhibitörü/verapamil gibi ilaçlar uygulanabilir; tıkanan emboyu ilerletmek amacıyla hiperbarik oksijen tedavisi ve hatta lokal trombolitik uygulamalar denenmiştir. Ancak bu yaklaşımların hiçbirisi, tıkalı arterin açılması konusunda kesin başarı sağlamamıştır ve ilerlemiş olgularda görmeyi geri getirmez (16). Bu nedenle SRAT’de asıl odak, gelecekteki iskemik olayların önlenmesidir. Bu hastalar *acilen inme protokolü* ile değerlendirilerek, altta yatan karotis arter hastalığı veya kardiyak tromboembolik kaynak araştırılmalıdır. Özellikle genç hastalarda hematolojik incelemeler (hiperkoagülabilité testleri) yapılır. Tedavinin bir parçası olarak, risk faktörlerinin kontrolü (tansiyon, kolesterol, diyabet yönetimi) ve gerekiyorsa kan sulandırıcı tedavi planlanır (10). Önemli bir özel durum, dev hücreli arterit (DHA) kaynaklı SRAT’dır. DHA (temporalis arterit), ileri yaşlı hastada gözde akut dolaşım kesilmesine yol açarak SRAT ile birlikte optik nöropati de yapabilir. Bu arteritik SRAT olgularında prognoz çok kötüdür ve genellikle etkilenen gözde kalıcı körlük gelişir. Esas amaç diğer gözün etkilenmesini engellemektir; bu nedenle en ufak DHA şüphesinde, temporal arter biyopsisi beklenmeksizin derhal yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavi başlanmalıdır (5).

2.2.2. Santral Retinal Ven Tıkanıklığı (SRVT)

Santral retinal ven tıkanıklığı, retina toplardamarının trombozu sonucu gelişen sık bir retina vasküler hastalığıdır.

Dişabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıkları olan 50 yaş üzeri kişilerde daha sık görülür (17). Klinik olarak SRVT, etkilenen gözde genellikle subakut (saatler-günler içinde) gelişen ağrısız görme bulanıklığı ile ortaya çıkar. Görme azlığı hafif olabileceğı gibi ciddi de olabilir; bu durum tıkanıklığın tipine (iskemik tip vs. non-iskemik) ve makula tutulumuna bağılıdır. Fundoskopide tüm retina kvadranlarında yaygın intraretinal hemorajiler, venlerde belirgin dilatasyon ve kıvrılma, optik disk ödemi ve yumuşak eksüda (iskemi göstergesi olan “cotton-wool” lekeleri) görülebilir (7). Dal retinal ven tıkanıklıkları ise retina venöz dallarının daha periferel segmentlerinde tıkanma sonucu, ilgili kadranda sınırlı benzer bulgular verir.

SRVT bir damar tıkanıklığı olmasına rağmen, arter tıkanığının aksine retina dokusuna ani ve tam bir kan akımı kesilmesi olmaz; bu yüzden klinik seyir ve tedavi farklıdır. Akut dönemde tıkanmış vene yönelik spesifik bir tedavi bulunmamaktadır; asıl tedavi, komplikasyonların önlenmesi ve yönetimine yöneliktir. İlk olarak altta yatan sistemik risk faktörlerinin (kan basıncı, kan şekeri, lipid profili vb.) kontrol altına alınması önerilir. SRVT’nin en önemli komplikasyonu, makula ödemi gelişerek merkezi görmeyi bozması ve iskemik tiplerde irisin neovaskülarizasyonu ile neovasküler glokom riski oluşmasıdır. Hastalar bu komplikasyonlar açısından yakın takibe alınmalıdır (7). Makula ödemi geliştiğinde, görmeyi artırmak amacıyla intravitreal anti-VEGF tedavisi veya kortikosteroid implantları uygulanabilir. Retina periferinde yaygın non-perfüzyon alanları varsa, panretinal lazer fotokoagülasyon ile ileride olası neovaskülarizasyon komplikasyonları önlenmeye çalışılır. Dal ven tıkanıklıklarında da benzer yaklaşımlar geçerlidir; makula ödemi bölgesel (sektörel) lazer veya anti-VEGF ile tedavi edilir. Retinal ven tıkanıklıkları, diyabetik retinopatiden sonra en sık ikinci retinal vasküler görme kaybı nedenidir (17). Her ne kadar SRVT acil bir durum olarak kabul

edilmese de, ilk tanı anında detaylı değerlendirme ve hızlı şekilde tedavi planlaması yapılarak görme potansiyeli korunmaya çalışılır.

2.2.3. Retina Dekolmanı

Retina dekolmanı, nörosensöryel retinanın altında sıvı birikerek retinal tabakanın retinal pigment epitelinden ayrılması durumudur. En sık nedeni, vitreus jelinin yaşla veya miyopiye bağlı dejenere olup retinada yırtık oluşturması ve bu yırtıktan sıvı sızarak retina düzlemini kaldırmasıdır (rhegmatöjen dekolman). Daha nadir olarak traksiyona (örn. diyabetik retinopatide çekintiye bağlı) veya eksudasyona (örn. tümör, inflamasyon) bağlı dekolmanlar da görülebilir. Retina dekolmanının klasik semptomları, ışık çakmaları (fotopsiler) ve çok sayıda uçuşan cisim (kurum yağması şeklinde) görülmesinin ardından, görme alanında perde inmesi veya karanlık bir gölge belirmesidir. Hastalar genellikle “perde geliyor” şeklinde tarif ederler. Dekolman alanı makülaya uzaksa başlangıçta merkezi görme etkilenmeyebilir; ancak makula henüz yerinde iken (makula-on dekolman) tanınıp müdahale edilmezse kısa sürede makula da ayrılır ve merkezi görme de kaybedilir. Bu yüzden, retina dekolmanı göz için en acil durumlardan biridir; makulanın yerinde olup olmadığı ve dekolmanın süresi prognozu belirler (18).

Retina dekolmanı şüphesi durumunda hemen geniş pupilla altında fundus muayenesi ve gerekirse indirekt oftalmoskopi ile tüm retina taranmalıdır. Dekolmanın doğrulanması ve retina yırtığının lokalizasyonu için B-mod ultrason da değerlidir (özellikle vitreus hemorajisi eşlik ediyorsa). Tedavide hastanın acilen vitreoretinal cerrahi yapabilen bir merkeze yönlendirilmesi gerekir. Cerrahi yaklaşımlar dekolmanın tipine ve yırtığın yerine göre değişir: Küçük ve periferik yırtıklı olgularda pnömatik retinopeksi (göz içine gaz

enjeksiyonu ile yırtığın kapatılması) denenebilir. Geniş dekolmanlarda skleral çökertme (scleral buckle) cerrahisi veya pars plana vitrektomi uygulanarak vitreus jelinin temizlenmesi, retina altındaki sıvının drenajı ve yırtık etrafının lazer ile kaynak yapılması hedeflenir. Gerekirse bulbus içine gaz veya silikon yağı verilir. Retina dekolmanı cerrahisinin başarısı büyük ölçüde dekolmanın süresine ve makulanın durumuna bağlıdır; makula henüz ayrılmamışsa başarı şansı ve görme iyileşimi çok daha yüksektir (18). Bu nedenle, ani fotopsi ve perde şikayeti ile gelen her hasta retina dekolmanı yönünden acilen değerlendirilmelidir.

2.2.4. Vitreus Hemorajisi

Vitreus hemorajisi, gözün içini dolduran saydam jel kıvamındaki vitreus içine kan sızması durumudur. Birçok göz hastalığı vitreus hemorajisine yol açabilir; en sık görülen nedenler proliferatif diyabetik retinopati ve retina yırtıklarıdır. Ayrıca santral retinal ven tıkanıklığı gibi retinal damar oklüzyonları, arka vitreus dekolmanı sırasında küçük damar yırtılması, göz travmaları ve vaskülitler de vitreus içine kanama yapabilir. Klinik olarak, vitreus hemorajisi bulunan hastalar aniden görme bulanıklığı fark eder; “görme alanımın siyah kurum taneleriyle dolması” veya “isli bir cam arkasından bakıyor gibi” görme tarifleri tipiktir. Kanamanın yoğunluğuna göre görme keskinliği hafifçe bozulmuş olabileceği gibi ışık seviyesine kadar düşmüş de olabilir. Göz muayenesinde pupiller kırmızı refleksin kaybolduğu, fundusun seçilemediği görülür. Eğer mümkünse oftalmoskopide vitreusta yüzen koyu kırmızı opasiteler izlenir ve retina detayları seçilemez. Tanıyı doğrulamak ve retina tabakasının durumunu değerlendirmek amacıyla B-mod ultrasonografi uygulanır; ultrason, olası retina dekolmanını saptamada kritik önemdedir (9).

Vitreus hemorajisinin tedavisi, altta yatan nedene göre planlanır. Retina yırtığı saptanırsa, eşlik eden dekolman

olmadığında bile, kanama temizlendikten sonra lazer fotokoagülasyon ile yırtık çevresi sabitleştirilir veya doğrudan vitrektomi ile hem yırtık onarılır hem de kan temizlenir. Proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı vitreus kanamalarında ilk yaklaşım, göz içindeki kanın kendiliğinden rezorbe olması için bir süre beklemektir (genellikle birkaç hafta ile en fazla 2-3 ay). Bu süre zarfında hastanın baş 45 derece yükseltilmiş pozisyonda istirahat etmesi önerilir. Ancak kanama yoğun ve uzun süredir mevcutsa veya tekrar ediyorsa, pars plana vitrektomi yapılarak vitreus içi kan temizlenir ve eşzamanlı panretinal fotokoagülasyon (laser) uygulanır. Vitrektomi, özellikle diyabetik gözlerde görmeyi tehdit eden kronik kanamalarda etkin bir yöntemdir ve modern cerrahi tekniklerle başarılı sonuçlar alınmaktadır. Vitreus içi kanamalar, kanın bozunma ürünlerine bağlı “ghost cell” glokom (sekonder glokom) ve retina yüzeyinde proliferatif membran oluşumuna (PVR) yol açabileceğinden, bu hastalar sık aralıklarla takip edilmelidir (9).

2.3. Optik Sinir Hastalıkları

Optik sinir ve retina gangliyon hücre aksonlarını tutan hastalıklar, genellikle monoküler (tek göz) ciddi görme kayıplarına neden olur. Akut optik nöropati tabloları arasında en sık görülenler optik nörit ve iskemik optik nöropati tipleridir (5; 19). Ayrıca daha nadir olarak toksik, travmatik, herediter veya bası kaynaklı optik nöropatiler de akut/subakut görme kaybıyla prezente olabilir. Optik sinir lezyonlarında klinik olarak görme keskinliği azalması ile birlikte sıklıkla RAPD pozitifliği ve renkli görme bozukluğu saptanır. Fundus muayenesinde optik disk ödemli (papillit) veya normal görünümlü olabilir; lezyon retrobulber segmentte ise disk başta normal görünüp haftalar sonra soluklaşır.

2.3.1. Optik Nörit

Optik nörit, optik sinirin inflamatuvar demiyelinizan hastalığı olup, özellikle genç erişkinlerde akut tek taraflı görme kaybının en sık nedenlerinden biridir. Tipik optik nörit vakası, 20–45 yaş aralığında bir kadındır; bir gözde birkaç gün içinde ilerleyen görme bulanıklığı ve göz hareketleriyle artan arka göz ağrısı tarifler. Görme keskinliği hafiften derine değişebilen derecelerde azalır (çoğu olguda $<20/200$ 'e kadar düşebilir). Santral skotom (merkezde karanlık nokta) sık görülen bir semptomdur. Pupilla muayenesinde belirgin afferent pupil defekti (RAPD) saptanır. Yaklaşık olguların üçte birinde optik disk ödemi (papillit) gözlenebilir; geri kalanında optik disk başlangıçta normal olup lezyon retrobulber segmenttedir (retrobulber optik nörit). Optik nörit vakalarının büyük bir kısmı multipl skleroz (MS) hastalığı ile ilişkilidir; hatta optik nörit, MS'in ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir (19). Beyin MR incelemesinde demiyelinizasyon plaklarının varlığı, hastanın ileride MS geliştirme riskini belirlemede yardımcıdır. Optik nörit tanısında MR'ın yanı sıra görsel uyarılmış potansiyellerde iletim yavaşlaması (demiyelinizasyon göstergesi) destekleyici bir bulgudur.

Optik nörit tedavisinde, Optik Nörit Tedavi Çalışması verilerine göre, yüksek doz kortikosteroid kullanımı (damar yolundan 3 gün metilprednizolon ardından oral prednizon kürü) iyileşme sürecini hızlandırmakta, ancak uzun dönem görsel sonuçları değiştirmemektedir. Bu nedenle, özellikle ağır görme kaybı olan veya mesleki açıdan hızlı görme kazanımı gereken olgularda IV metilprednizolon uygulanır; diğer hafif olgularda tedavisiz de genellikle 2-3 hafta içinde spontan iyileşme görülür. Optik nöritte tipik olarak prognoz iyidir; hastaların çoğunda 1 yıl içinde görme büyük oranda düzelir. Ancak tekrarlama riski vardır ve altta yatan MS veya diğer demiyelinizan hastalığın yönetimi için hasta nöroloji bölümü ile birlikte takip edilmelidir. Atipik

optik nörit olarak adlandırılan, klasik özelliklerden sapma gösteren durumlar da vardır. Örneğin çocuklarda veya yaşlılarda ortaya çıkan, iki taraflı, çok şiddetli veya sıradışı bulgularla seyreden optik nöritlerde mutlaka NMO (nöromiyelitis optika), sarkoidoz, SLE, enfeksiyonlar (Lyme, sifiliz, vb.) gibi diğer nedenler araştırılmalıdır. Bu atipik vakaların tedavisi daha uzun süreli immünsüpresyon gerekebilir (ör. plazmaferez, intravenöz immünoglobulin veya immün modölatör tedaviler) (19).

2.3.2. Anterior İskemik Optik Nöropati (AİON)

Anterior iskemik optik nöropati, optik sinir başı (papilla) dolaşımının bozulması ile oluşan ani optik sinir hasarını tanımlar. AİON, kan akımının kesilme mekanizmasına göre iki gruba ayrılır: Arteritik AİON (A-AİON) ve Non-arteritik AİON (NA-AİON). Non-arteritik AİON, en sık görülen optik nöropati tipidir ve genellikle 50 yaş üzeri, damar risk faktörleri bulunan (HT, DM vb.) ve “disk-at-risk” denilen küçük optik disk yapısına sahip bireylerde meydana gelir (5). NA-AİON çoğu zaman sabah uyanınca fark edilen, ağrısız, orta-ciddi derecede görme kaybı şeklinde ortaya çıkar. Görme keskinliği genellikle 20/200 civarında olup nadiren el hareketlerine kadar düşer. Görme alanında alt ya da üst yarıyı tutan bir defekt sıktır. Fundus muayenesinde optik disk ödemli, sınırları silik ve sıklıkla disk kenarında küçük hemorajiler görülür. İlk birkaç hafta içinde optik disk ödemi geriler ve yerini soluk bir optik atrofi alır. NA-AİON için kesin etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Çeşitli çalışmalarda, erken dönemde başlanan sistemik kortikosteroid tedavisinin görme prognozunu bir miktar iyileştirebileceğine dair bulgular bildirilmiş olsa da, bu konu tartışmalıdır (5). Genel yaklaşım olarak, NA-AİON hastalarında aspirin gibi antiplatelet tedavi başlanması ve altta yatan risk faktörlerinin agresif kontrolü (tansiyon, diyabet, obstrüktif uyku apnesi tedavisi vb.) önerilir. Hastalar diğer göz açısından da izlenmelidir; zira birkaç yıl içinde

diğer gözde NA-AİON gelişme riski %15-20 olarak bildirilmektedir.

Arteritik AİON (A-AİON) ise çok daha az sıklıkla görülmekle birlikte, göz hekimliği açısından tam bir acil durumu temsil eder. A-AİON, Dev Hücreli Arterit (DHA) adı verilen vaskülit tablosunun optik sinir tutulumu sonucu ortaya çıkar. DHA tipik olarak 70 yaş üzeri, genellikle kadın hastalarda baş ağrısı, çene klaudikasyo, polimyalji romatika bulguları ile birlikte seyredabilen bir büyük damar vaskülitidir. Göz tutulumu olduğunda, bir gözde ciddi ve genellikle kalıcı görme kaybı yapar (arterit optik nöropati +/- retina arter tıkanıklığı kombinasyonu). En korkulan yönü, diğer gözün de kısa sürede (%50'den fazla olasılıkla günler-haftalar içinde) tutulabilmesidir. Bu nedenle, tek taraflı optik nöropati ile gelen yaşlı bir hastada DHA şüphesi uyanır uyanmaz, derhal yüksek doz kortikosteroid tedaviye başlanmalıdır (örn. IV metilprednizolon 3 gün, ardından oral yüksek doz prednizon) (5). Temporal arter biyopsisi tanıyı desteklemek için ilk hafta içinde yapılırsa da, tedaviyi bekletmemek esastır. A-AİON'da maalesef etkilenen gözde görme genellikle geri dönmez; tedavinin amacı diğer gözün korunması ve sistemik komplikasyonların (örn. stroke, aort anevrizması) önlenmesidir.

2.3.3. Posterior İskemik Optik Nöropati (PİON) ve Diğer Optik Nöropatiler

Posterior iskemik optik nöropati (PİON), optik sinirin arka (retina dışındaki) bölümünün kanlanması bozulması sonucunda gelişen nadir bir durumdur. PİON, özellikle büyük cerrahi girişimler sonrasında (örn. kardiyak cerrahi, omurga cerrahisi, kafa veya boyun cerrahileri) uzun süren hipotansiyon veya kan kaybı yaşayan hastalarda ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkabilir (20). Ayrıca dev hücreli arterit hastalarında, daha az sıklıkla da olsa, optik sinirin arka kısımlarında infarkt gelişerek

PİON tablosu oluşabilir (A-PİON) (5; 20). PİON'da optik disk başlangıçta normal görünümlüdür, bu nedenle akut dönemde tanısı zordur; genellikle birkaç hafta sonra disk solukluğu geliştiğinde retrospektif konur. Klinik olarak PİON, tek veya iki gözde ağrısız, ciddi görme kaybıyla aynen AİON gibi seyrederek. Aortik anevrizma cerrahileri gibi durumlarda nadiren her iki optik sinirde birden PİON geliştiği bildirilmiştir. Tedavide, eğer DHA'ya bağlı ise A-AİON protokolü uygulanır (acil steroid); cerrahi hipotansiyon gibi nedenlere bağlı NA-PİON'de ise spesifik bir tedavi olmamakla birlikte, böyle durumların önlenmesi (uzun cerrahilerde baş pozisyonu ve tansiyon takibi, kan transfüzyonu vs.) en önemli adımdır (20).

Optik siniri etkileyen diğer akut nöropati nedenleri arasında travmatik optik nöropati (baş travması sonucu optik sinirin zedelenmesi) ve toksik/nutrisyonel nöropatiler de sayılabilir. Metanol zehirlenmesi, etambutol gibi ilaçlar, tütün-alkol ambliyopatisi (B12 vitamini eksikliğiyle ilişkili) gibi durumlar bilateral ve subakut görme kayıpları yapabilir. Tedavide sorumlu ajanın kesilmesi ve gerekli antidot/vitamin replasmanı uygulanır. Akut görme kaybı ile prezente olabilen nadir bir neden de ani bası (kompresyon) nöropatisidir. Beyin tümörleri genellikle yavaş ilerleyen görme kaybı yapsa da, hipofiz adenomasının ani kanama geçirmesi (hipofiz apopleksisi) optik kiazmaya birden baskı yaparak akut veya subakut görme kaybına (genellikle bitemporal hemianopsi şeklinde) yol açabilir (21). Bu tablo başağrısı ve oftalmopleji ile acil bir nöroşirürji durumudur; hızlı cerrahi dekompresyon görmeyi kurtarabilir. Son olarak hereditör optik nöropatlere de değinmek gerekir: Leber Hereditör Optik Nöropatisi (LHON), genç erişkin erkeklerde görülen, mitokondriyal geçişli bir hastalık olup subakut bilateral santral görme kaybı ile karakterizedir. LHON'da optik disk temporal solukluk geliştirir ve kalıcı santral skotom bırakır. Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte, erken dönemde denenebilecek bazı

ajanlar (idebenon gibi) bildirilmiştir (16). Herediter optik nöropati şüphesi olan hastalarda genetik danışmanlık da önem taşır.

2.4. Nörolojik Nedenler (Retrobulber Görme Yolu Lezyonları)

Görme sisteminin göz ve optik sinir dışındaki kısımları (optik kiazma, optik traktus, lateral genikulat cisim, optik radyasyonlar ve oksipital korteks) etkileyen patolojiler de görme kaybına yol açabilir. Bu tür lezyonlar genellikle binoküler görme alanı defektleri şeklinde kendini gösterir; yani her iki gözün de belirli bir kısmında görme kaybı olur. En sık rastlanan senaryo, serebrovasküler olaylar (inme) neticesinde gelişen görme kayıplarıdır. Özellikle oksipital lob bölgesini tutan arka serebral arter enfarktüsü, karşı görme alanlarında homonim hemianopsi (örneğin her iki gözün sol yanlarında görme kaybı gibi) oluşturabilir (10). Eğer her iki oksipital lob birden etkilenmişse, hasta tümüyle kortikal körlük geliştirebilir. Oksipital korteks kaynaklı görme kayıplarında dikkat çeken nokta, pupilla ışık reflekslerinin ve fundus muayenesinin normal olmasıdır; zira göz ve optik sinir yapıları sağlamdır. Bu tür hastalar, genellikle eşzamanlı başka nörolojik defisitler de gösterdiklerinden (örn. hemiparezi, afazi), acil inme yönetimi protokolüne uygun şekilde değerlendirilip tedavi edilirler. Görme alanı kaybı kalıcı olduğunda, rehabilitasyon amacıyla prisma gözlükler ve göz hareketleriyle tarama eğitimi gibi yöntemler kullanılabilir.

Optik Kiazma düzeyindeki lezyonlar, özel bir görme kaybı paternine yol açar: bitemporal hemianopsi (her iki gözün temporal yarı görme alanının kaybı). En sık nedeni hipofiz bezi adenomlarıdır; ancak bu tümörler genellikle yavaş büyüdüğünden görme kaybı da sinsi ilerler. Bununla birlikte, nadir bir durum olan hipofiz apopleksisi (hipofiz adenomuna ani kanama), kiazmada akut bası oluşturarak bir anda ciddi görme azalması ve

hemianopsi yapabilir. Hipofiz apopleksisi geçiren hastada şiddetli başağrısı ve göz hareketlerini tutan sinir felçleri (III, IV, VI) birlikte görülebilir. Bu tablo acilen beyin cerrahisi müdahalesi gerektirir; kanamanın cerrahi drenajı yapılarak kiazma üzerindeki bası kaldırılmazsa kalıcı görme kaybı riski yüksektir.

Beyin sapı ve optik traktus düzeyinde akut görme kaybı yapan durumlar oldukça nadirdir ve genellikle diğer ciddi nörolojik bulgularla birlikte. İç karotid arter disseksiyonu gibi bazı özel durumlar, aynı tarafta geçici monoküler görme kaybı (amaurosis fugax) ve karşı tarafta beyin enfarktı kombinasyonu ile karmaşık sendromlar oluşturabilir; bu durumun fark edilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Migren atakları, özellikle genç hastalarda, geçici (dakikalar içinde düzelen) kortikal görme kayıplarına yol açabilir; ayırıcı tanıda bu nedenle hastanın öyküsünde görsel *aura* olup olmadığı sorgulanmalıdır (8).

2.5. Fonksiyonel (Non-Organik) Görme Kaybı

Tüm değerlendirmelere rağmen herhangi bir organik patoloji saptanmamasına karşın hastanın görme azlığı şikâyeti devam ediyorsa, fonksiyonel görme kaybı (non-organik veya psikojenik görme kaybı) düşünülmelidir. Fonksiyonel görme kaybında hasta gerçek bir görme kaybı yaşadığını ifade eder ancak objektif bulgular bunu desteklemez. Bu durum bilinçdışı psikolojik mekanizmalar sonucu oluşabileceği gibi (konversiyon bozukluğu), bazen de bilinçli simülasyon (malingering) şeklinde olabilir. Fonksiyonel görme kaybı her yaşta görülse de özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ve kadınlarda daha sık bildirilmiştir (8). Hastalar genelde iki gözde birden aniden görme kaybı tariflerler. Muayenede görme keskinliği çok düşük ölçülse bile (örn. el hareketleri seviyesinde), hastanın etrafa uyumlu bakışı, normal pupil refleksleri ve normal fundus muayenesi gibi uyumsuzluklar dikkati çeker. Ayrıca görme alanı testlerinde

konsantrik daralma veya “tüpsel görüş” adı verilen, organik nörolojik hasarla açıklanamayan paternler elde edilebilir. Bu bulgular hekime fonksiyonel komponenti düşündürmelidir.

Fonksiyonel görme kaybı tanısı, diğer tüm olası nedenler ekarte edildikten sonra konur. Gerekli durumlarda görsel uyarılmış potansiyeller, elektroretinogram gibi elektrofizyolojik testler uygulanabilir; fonksiyonel olgularda bu testler genellikle normal sınırlarda çıkar. Ayrıca OCT ile retina ve optik sinir lifi tabakaları incelendiğinde herhangi bir atrofi/boyut değişikliği saptanmaz, fundus otofloresans ve MRI görüntülemeleri normal bulunur. Tüm bu normal bulgular, hastaya görmesinde kalıcı bir zarar olmadığı yönünde güvence vermek için kullanılmalıdır. Fonksiyonel görme kaybı yönetiminde en önemli basamak, hasta ile güvene dayalı bir ilişki kurup onun şikâyetlerini ciddiye aldığımızı göstererek, altta yatan psikolojik strese odaklanmaktır (8). Hastaya genellikle “görme sinirlerinde veya göz yapısında bir sorun olmadığı, durumun geçici olabileceği” şeklinde açıklama yapılır. Bu yaklaşımın kendisi çoğu zaman iyileştiricidir; hastaların önemli bir kısmında, özellikle çocuklarda, görme kısa sürede normale döner. Eğer psikiyatrik bir durum eşlik ediyorsa (örneğin depresyon, anksiyete, somatizasyon bozukluğu), uygun profesyonel destek için psikiyatri konsültasyonu sağlanmalıdır. Öte yandan, nadir de olsa kasıtlı olarak çıkar sağlamak için (ör. hukuki tazminat) görme kaybı numarası yapan bireyler olabileceği de akılda tutulmalı ve bu hastalara daha farklı bir yaklaşım izlenmelidir.

3. SONUÇ

Akut görme kaybı, oftalmolojide ve acil tıpta kritik bir durumdur. Geniş bir neden yelpazesine sahip olmakla birlikte, genel ilke erken tanı ve uygun tedavi ile görmeyi geri döndürülebilecek durumları zamanında yakalamak ve geri

dönüşsüz hasarı önlemektir. Bu kapsamda, retina dekolmanı, santral retinal arter tıkanıklığı, arteritik iskemik optik nöropati, akut aç kapanması glokomu ve endoftalmi gibi durumlar gerçek acil kategorisinde değerlendirilerek ilk saatlerden itibaren müdahale edilmelidir. Öte yandan, santral retinal ven tıkanıklığı, non-arteritik optik nöropati gibi durumlar da acil olmasa bile kısa sürede ilgili uzmanlarca ele alınmalı ve görme rehabilitasyonu açısından fırsat penceresi kaçırılmamalıdır. Hastanın hızlı ve doğru bir şekilde yönlendirilmesi, gerekirse göz hastalıkları ve nöroloji gibi disiplinler arası iş birliği, akut görme kaybı yaşayan bir hastanın görme prognozunu belirleyen temel faktörlerdir. Unutulmamalıdır ki, ani görme kaybı, hasta tarafından ifade edildiği anda ciddiyetle değerlendirilmesi gereken bir alarm bulgusudur; zamanında yapılan müdahalelerle bir gözün veya hastanın kalan görmesinin kurtarılması mümkün olabileceği gibi, ihmal edilirse kalıcı körlükle sonuçlanabilir.

KAYNAKÇA

1. Raharja, A., & Whitefield, L. (2022). Clinical approach to vision loss: a review for general physicians. *Clinical medicine* (London, England), 22(2), 95–99. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-0057>.
2. Newman, N. J., & Biousse, V. (2025). Approach to Vision Loss. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 31(2), 328–355. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001546>.
3. Yanoff, M., & Duker, J. S. (Eds.). (2022). *Ophthalmology* (6th ed.). Elsevier.
4. Jay W. M. (2016). *Neuro-Ophthalmology Illustrated*, 2nd Edition By Valérie Biousse and Nancy J. Newman: New York, Thieme Medical Publishers, Inc., 2015, 664 pages, 913 Illustrations. ISBN: 978-1-62623-149-8, (paperback), eISBN: 978-1-62623-150-4, (e-book) . *Neuro-Ophthalmology*, 40(5), 261. <https://doi.org/10.1080/01658107.2016.1214738>.
5. Sand, K. M., Wilhelmsen, G., Naess, H., Midelfart, A., Thomassen, L., & Hoff, J. M. (2016). Vision problems in ischaemic stroke patients: effects on life quality and disability. *European journal of neurology*, 23 Suppl 1, 1–7. <https://doi.org/10.1111/ene.12848>.
6. Hayreh S. S. (2018). Central retinal artery occlusion. *Indian journal of ophthalmology*, 66(12), 1684–1694. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1446_18.
7. Terao, R., Fujino, R., & Ahmed, T. (2022). Risk Factors and Treatment Strategy for Retinal Vascular Occlusive Diseases. *Journal of clinical medicine*, 11(21), 6340. <https://doi.org/10.3390/jcm11216340>.
8. American Academy of Ophthalmology. (2021). *Neuro-Ophthalmology*, BCSC Series. San Francisco: AAO.

9. Jeanjean, L., & Dupeyron, G. (2014). Troubles visuels anorganiques [Non-organic visual loss]. *Journal francais d'ophtalmologie*, 37(5), 415–420. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2013.12.005>.
10. El Annan, J., & Carvounis, P. E. (2014). Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *International ophthalmology clinics*, 54(2), 141–153. <https://doi.org/10.1097/IIO.0000000000000027>.
11. Hayreh S. S. (2004). Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis, and management. *Eye* (London, England), 18(11), 1188–1206. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701562>.
12. Khazaeni, B., Zeppieri, M., & Khazaeni, L. (2023). Acute Angle-Closure Glaucoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
13. Durand M. L. (2013). Endophthalmitis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19(3), 227–234. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12118>.
14. Du Toit, N., Mustak, S., & Cook, C. (2017). Randomised controlled trial of prophylactic antibiotic treatment for the prevention of endophthalmitis after open globe injury at Groote Schuur Hospital. *The British journal of ophthalmology*, 101(7), 862–867. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309736>.
15. Agrawal, R. V., Murthy, S., Sangwan, V., & Biswas, J. (2010). Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian journal of ophthalmology*, 58(1), 11–19. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.58468>.

16. Newman, N. J., & Biousse, V. (2004). Hereditary optic neuropathies. *Eye* (London, England), 18(11), 1144–1160. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701591>.
17. Mitry, D., Charteris, D. G., Yorston, D. et al (2010). The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-year prospective population-based study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(10), 4963–4968. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5400>.
18. Toosy, A. T., Mason, D. F., & Miller, D. H. (2014). Optic neuritis. *The Lancet. Neurology*, 13(1), 83–99. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70259-X).
19. Hayreh S. S. (2009). Ischemic optic neuropathy. *Progress in retinal and eye research*, 28(1), 34–62. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.11.002>.
20. Celebi A. R. C. (2021). Hyperbaric Oxygen Therapy for Central Retinal Artery Occlusion: Patient Selection and Perspectives. *Clinical ophthalmology* (Auckland, N.Z.), 15, 3443–3457. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S224192>.
21. Banc, A., Stan, C., & Florian, I. S. (2018). Optical coherence tomography impacts the evaluation of visual pathway tumors. *Neurosurgical review*, 41(2), 415–426. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0772-1>.

WEB OF SCIENCE VERİ TABANINDAKİ DENEYSSEL EPİLEPSİ KONULU YAYINLARIN BİBLİYOMETRİK ANALİZİ

Ramazan GÜNEŞER¹

1. GİRİŞ

Epilepsi, çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen ve altında karmaşık biyolojik süreçlerin yattığı sık karşılaşılan bir nörolojik bozukluktur. Her yaş grubunda görülebilen bu durum dünya çapında 50 milyondan fazla kişiyi etkilemekte ve nörolojik hastalıklar içinde ciddi bir yük oluşturmaktadır. Nöbetler, beyindeki belirli nöron gruplarının kontrolsüz, aşırı elektriksel etkinlik göstermesiyle meydana gelir ve genellikle vücudun bir bölümünü etkileyen parsiyel nöbetlerden, tüm vücudu tutan jeneralize nöbetlere kadar farklı şekillerde görülebilir. Bazı durumlarda ise yalnızca kısa süreli bilinç kaybıyla (absans) sınırlı kalabilir (Arslan ve ark., 2023).

Mevcut tedavilere rağmen epilepsi hastalarının önemli bir bölümünde nöbetler tamamen kontrol altına alınamamaktadır. Bu nedenle hastalığın fizyopatolojik temellerini anlamaya yönelik deneysel araştırmalar giderek daha fazla önem kazanmıştır. Ancak insan üzerinde yürütülecek deneysel çalışmalar etik sınırlamalara tabi olduğundan epilepsinin anlaşılmasında hayvan modelleri vazgeçilmez hâle gelmiştir (Uzbay, 2003; Stewart ve ark., 2012). Epilepsiye yönelik birçok deneysel model geliştirilmiştir. Bu modeller genellikle laboratuvar hayvanlarında

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Mehmet Tanrıkulu Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi ve Teknik Hizmetler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı, ramazanguneser@ibu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7877-4397.

elektiriksel uyarım, kimyasal konvülsanlar, genetik değişiklikler, fiziksel travma ya da sıcaklık gibi dış etkenlerle epileptik aktivite oluşturulmasına dayanır. Bu yöntemlerle insan epilepsisinin belirli özelliklerini taklit eden nöbet durumları oluşturulabilmektedir. Özellikle iyi tanımlanmış modeller, normal nöronal ağların zamanla aşırı uyarılabilir yapılara dönüşmesini tanımlayan epileptogenezis sürecinin daha iyi anlaşılmasına katkı sunmaktadır (Bambal ve ark., 2011). Bu deneysel yaklaşımlar, yalnızca nöbet oluşumuna dair temel biyolojik süreçlerin değil aynı zamanda epilepsiye eşlik eden komorbiditelerin araştırılmasına olanak tanımaktadır (Chakraborti ve ark., 2019).

Epilepsiye karşı yeni ve daha etkili ilaçların geliştirilmesi de bu modeller aracılığıyla mümkündür. Çünkü farklı epilepsi türlerine yönelik özğün modeller, ilaçların hem etkinliğini hem de yan etkilerini test etmek için kontrollü bir araştırma ortamı sunar (Marangoz, 1997; Bambal ve ark., 2011). Epileptik aktivitenin önlenmesine veya yayılmasına yönelik geliştirilen pek çok antikonvülzan ajan deneysel çalışmalar sayesinde klinik uygulamaya geçmiştir.

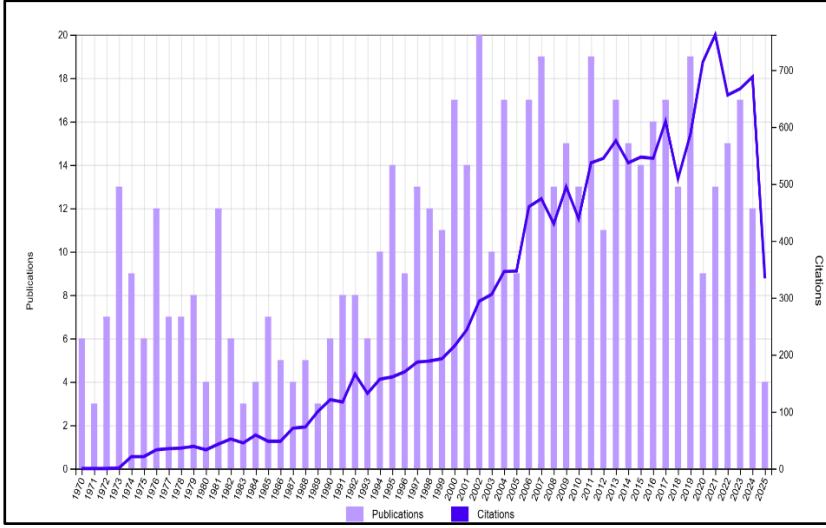
Bibliyometrik analiz, geniş çaplı bilimsel verileri sistematik biçimde incelemeye olanak tanıyan güvenilir ve yaygın bir yöntemdir. Bu yöntem sayesinde belirli bir araştırma alanının veya konunun zaman içindeki gelişim süreci ayrıntılı şekilde ortaya konabilirken aynı zamanda henüz yeterince çalışılmamış yeni konulara da dikkat çekilebilir (Donthu ve ark., 2021). Web of Science (WoS) veri tabanı uluslararası düzeyde tanınan bir bilimsel atıf indeksleme ve analiz platformudur. Farklı disiplinlerde araştırma yapılmasına olanak tanımasının yanı sıra kapsamlı veri içeriği sayesinde özellikle son 20 yılda pek çok akademik çalışmada güvenilir bir veri kaynağı olarak tercih edilmiştir (Li ve ark., 2018).

Deneyssel epilepsi araştırmaları, hastalığın mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu alandaki yayınların sistematik olarak incelenmesi, literatürdeki eğilimlerin, boşlukların ve bilimsel etkilerin daha net görülmesini sağlayacaktır. Bu çalışma, WOS veri tabanında yer alan deneyssel epilepsi konulu yayınları bibliyometrik yöntemlerle analiz ederek alandaki gelişimi ve araştırma eğilimlerini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Aynı zamanda yayın ve atıf sayıları, belge türleri, çalışma alanları, en üretken kurumlar, ülkeler ve dergiler gibi bilimsel katkı sağlayan faktörleri belirlemeyi hedeflemektedir.

Bu amaçlarla 01.06.2025 tarihinde WOS veri tabanına erişim sağlanarak “experimental epilepsy” ve “experimental epilepsy model” anahtar kelimeleri ile “topic” kategorisinde tarama yapılmış ve WOS üzerinden elde edilen sonuçlar şekiller aracılığıyla sunulmuştur. Ayrıca deneyssel epilepsi konusuyla ilgili çalışmalarda kullanılan anahtar kelimelerin ağ yapısını görselleştirmek amacıyla VOSviewer 1.6.20 (Centre for Science and Technology Studies, Leiden University, Holland) yazılımı kullanılmıştır.

2. BULGULAR

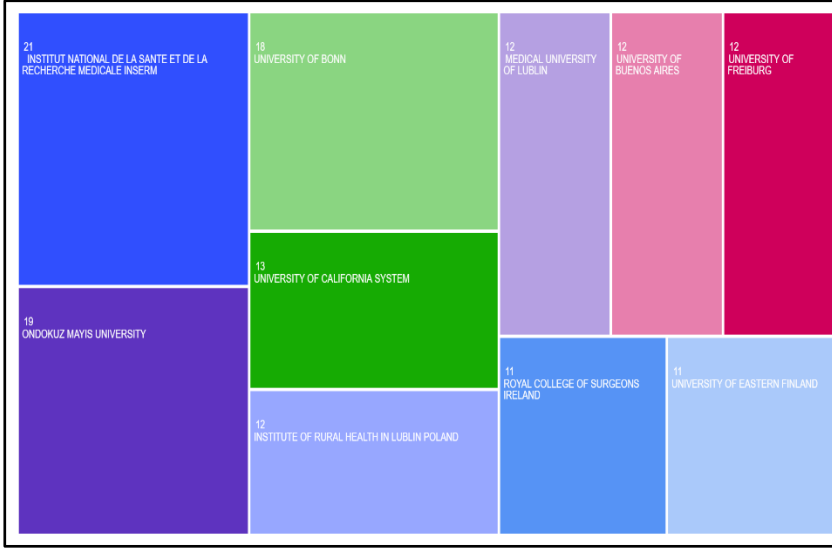
Deneyssel epilepsi konulu 1970-2025 yılları arasında toplam 603 yayın tespit edilmiştir. Bu yayınlar kendine atıflar hariç 14.886 kez atıf alarak alanda önemli bir etki yaratmıştır. Yayın başına ortalama 25,24 atıf düşmekte olup, araştırmaların bilimsel etkililiği yüksek seviyededir. Ayrıca, 59 olan H-indeksi alandaki yayınların hem sayıca hem de etki açısından güçlü bir performans sergilediğini göstermektedir.



Şekil 1. Yayın ve atıf sayılarının yıllara göre dağılımı

1970-2025 yılları arasında WOS veritabanında yayımlanan deneysel epilepsi konulu çalışmalar incelendiğinde, zaman içinde yayın sayılarında dalgalanmalar olmakla birlikte genel olarak istikrarlı bir artış eğilimi gözlemlenmektedir. En yüksek yayın sayısına 2002 yılında ulaşılmış olup bu yıl içinde toplam 20 yayın yapılmıştır. Buna karşılık en düşük yayın sayısı ise yalnızca 3 yayımla 1971, 1983 ve 1989 yıllarında kaydedilmiştir. Özellikle 2000'li yılların başından itibaren yayın sayılarında belirgin bir artış dikkat çekmektedir (Şekil 1).

En fazla yayın yapan ilk 10 kurum arasında Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) 21 yayımla (%3.48) ilk sırada yer almaktadır. Türkiye'den Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 19 yayımla (%3.15) ikinci sırada yer alarak dikkat çekmektedir. Almanya, ABD, Polonya, Arjantin, İrlanda ve Finlandiya gibi farklı ülkelerden üniversiteler de listede yer almaktadır. Bu dağılım, deneysel epilepsi araştırmalarının küresel bir ilgi gördüğünü ve çok sayıda ülkenin aktif katkı sunduğunu ortaya koymaktadır. Şekil 2'de bu konuda en fazla yayın yapan ilk 10 kurum gösterilmiştir.



Şekil 2. Yayınların kurumlara göre dağılımı

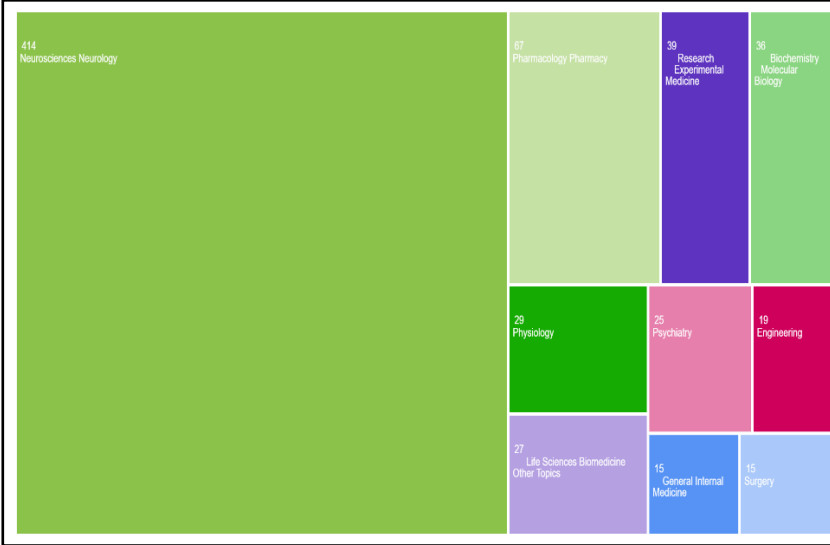
Deneyisel epilepsi konusunda en fazla yayının yer aldığı 10 dergi/kaynak arasında Epilepsia 59 yayınlı (%9,78) ilk sırada yer almaktadır. Brain Research ve Epilepsy Research dergileri ise 21'er yayınlı (%3,48) ikinci sırayı paylaşmaktadırlar. Diğer dergiler genellikle nörobilim ve sinir sistemine yönelik deneyisel araştırmaları kapsayan saygın yayınlardır. Bu durum, yayınların büyük ölçüde epilepsi ve nörobilim temalı dergilerde yoğunlaştığını göstermektedir. Şekil 3'te en fazla yayının yayımlandığı ilk 10 dergi/kaynak gösterilmiştir.

Neurosciences/Neurology alanının bu konuda en fazla yayın yapılan alan olduğu ortaya konmuştur (%68,66). Bu alanı Pharmacology/Pharmacy (%11,11) ve Research Experimental Medicine (%6,47) gibi diğer tıbbi ve biyomedikal alanlar izlemektedir. Biochemistry, Physiology, Life Sciences ve Psychiatry gibi temel bilim alanlarında da dikkate değer sayıda yayın yapılmıştır. Ayrıca, Engineering, General Internal Medicine ve Surgery gibi farklı disiplinlerden de katkı gelmiş olması konunun çok disiplinli bir yaklaşımla ele alındığını

göstermektedir. Şekil 4'te en fazla yayının yapıldığı ilk 10 çalışma alanı gösterilmiştir.



Şekil 3. Yayınların yer aldığı kaynaklara göre dağılımı



Şekil 4. Yayınların çalışma alanlarına göre dağılımı

En fazla yayın yapılan ülkelere göre, 113 yayınlı (%18,74) Amerika Birleşik Devletleri ilk sıradadır. Onu sırasıyla Almanya (66 yayın, %10,95) ve Türkiye (65 yayın, %10,78) yakından takip etmektedir. İlk 10 ülke arasında İtalya, Fransa, Japonya, Kanada, Çin, İngiltere ve Meksika da yer almakta, bu da araştırmaların küresel ölçekte yürütüldüğünü göstermektedir. Şekil 5'te en fazla yayının yapıldığı ilk 10 ülke gösterilmiştir.



Şekil 5. Yayınların ülkelere göre dağılımı

Belge türüne göre deneysel epilepsi konulu yayınların büyük çoğunluğunu %72,14 (435) ile makaleler oluşturmaktadır. Bunu %15,42 (93) ile konferans özetleri ve %8,29 (50) ile derleme makaleleri takip etmektedir. Şekil 6'da en fazla yayının yapıldığı ilk 5 belge türü gösterilmiştir.

3. SONUÇ

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde anormal deşarjlara bağlı nöbetlerle seyreden ve dünya genelinde oldukça önemli sayıda kişiyi etkileyen bir hastalıktır (Özkan, 2020). Mevcut antiepileptik tedaviler nöbetleri kontrol altına alabilse de epilepsinin tamamen önlenmesi veya kalıcı olarak iyileştirilmesi konusunda yetersiz kalmaktadır (Şahin & Ergül, 2022). Epilepsinin temelinde yatan mekanizmaların anlaşılması, yeni antiepileptik ilaçların değerlendirilmesi, tanı yöntemlerinin iyileştirilmesi ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gibi amaçlarla çeşitli deneysel modellerden yararlanılmaktadır (Onat & Aker, 2008). Bu çalışmada WOS veri tabanında yer alan deneysel epilepsi konulu yayınlar bibliyometrik yöntemle analiz edilmiştir. Bu doğrultuda yayın ve atıf sayıları, belge türleri, çalışma alanları, en üretken kurumlar, ülkeler ve dergiler gibi bilimsel katkı sağlayan faktörler ortaya konmuştur.

Bulgularımız bağlamında deneysel epilepsi konulu yayınların zaman içinde belirgin bir artış gösterdiği ortaya konmuştur. Özellikle 2000’li yıllardan itibaren yayın sayılarında gözlenen artış bu dönemin epilepsi araştırmaları açısından verimli ve yoğun bir dönem olduğunu göstermektedir. Konunun bilimsel camiasında giderek daha fazla önem kazandığını ve epilepsiye yönelik temel ve uygulamalı araştırmaların hız kazandığını göstermektedir.

Çalışmaların yoğunlaştığı alanlara bakıldığında, en yüksek payın neurosciences/neurology alanına ait olduğu görülmektedir. Bunu farmakoloji, deneysel tıp ve biyokimya gibi tıbbi ve biyomedikal alanların takip etmesi, epilepsinin hem klinik hem de temel bilimler düzeyinde çok yönlü olarak ele alındığını göstermektedir. Ayrıca mühendislik, cerrahi ve iç hastalıkları gibi farklı disiplinlerin de katkı sunması epilepsi

araştırmalarının yalnızca nöroloji ile sınırlı kalmadığını, çok disiplinli bir yaklaşım benimsendiğini ortaya koymaktadır.

Yayınların özellikle epilepsi ve nörobilim odaklı dergilerde yer alması, bu çalışmaların alan uzmanlarınca sıklıkla tercih edilen saygın bilimsel mecralarda yayımlandığını göstermektedir. Bu durum, yapılan araştırmaların alanın doğrudan merkezinde yer aldığını ve konunun etki alanının yüksek olduğunu göstermektedir.

Deneyssel epilepsi konusunda en fazla yayın yapan kurumların ve ülkelerin geniş bir coğrafi dağılıma sahip olması araştırmaların küresel ölçekte yürütüldüğünü göstermektedir. Bu durum epilepsi araştırmalarının disiplinler arası olduğu kadar uluslararası düzeyde de yoğun ilgi gördüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca, gelecekteki araştırmalar için önemli bir zemin oluşturmakta ve iş birliği fırsatlarını görünür kılmaktadır.

Bu çalışma, deneyssel epilepsi konusundaki bilimsel üretimi bütüncül bir bakışla değerlendirerek araştırmacılara mevcut eğilimleri görme ve gelecek çalışmalarını yönlendirme konusunda yol göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Arslan, G., Ayyıldız, M., & Açar, E. (2023). Araştırmalarda En Sık Kullanılan Deneysel Epilepsi Modelleri. *Türkiye Klinikleri Neurosurgery-Special Topics*, 13(1), 127-134.
- Bambal, G., Çakıl, D., & Ekici, F. (2011). Models of experimental epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2(1), 118-123. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2011.01.0224>
- Chakraborti, A., Shaikh, M. F., Vezzani, A., & Abdullah, J. M. (2019). Experimental models of epilepsy and related comorbidities. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 179.
- Donthu, N., Kumar, S., Mukherjee, D., Pandey, N., & Lim, W. M. (2021). How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 133, 285-296.
- Li, K., Rollins, J., & Yan, E. (2018). Web of Science use in published research and review papers 1997–2017: A selective, dynamic, cross-domain, content-based analysis. *Scientometrics*, 115(1), 1-20.
- Marangoz, C. (1997). Deneysel epilepsi modelleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 14(3), 147-186.
- Onat, F. Y., & Aker, R. G. (2008). Epilepside deneysel modeller. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*, 1(2), 17-24.
- Özkan, K. (2020). Laboratuvar Hayvanlarında Deneysel Epilepsi Modelleri. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 3(1), 38-51.
- Stewart, A. M., Desmond, D., Kyzar, E., Gaikwad, S., Roth, A., Riehl, R., ... & Kalueff, A. V. (2012). Perspectives of

zebrafish models of epilepsy: what, how and where next?. *Brain research bulletin*, 87(2-3), 135-143.

Şahin, B., & Ergül, M. (2022). Pentilentetrazol ile oluşturulan deneysel epilepsi modelleri. In O. Karaman (Ed.), *Sağlık ve Bilim 2022 Medikal Araştırmalar-1* (ss. 213–224). Sivas: Efeakademi Yayınları.

Uzbay, İ. T. (2003). Epilepsi araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Türk Nöroloji Dergisi*, 8, 45-54.

İSKEMİK İNME VE TİA AYRIMI: LABORATUVAR VERİLERİYLE TANI STRATEJİLERİ

Cihangir DORUK¹

1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almakta ve aynı zamanda kalıcı nörolojik sakatlıkların da başlıca sebepleri arasında bulunmaktadır (1). Bu hastalık grubu içinde yer alan **akut iskemik inme (Aİİ)** ve **geçici iskemik atak (GİA)**, beyin dolaşımında ani gelişen kan akımı bozulmaları sonucunda ortaya çıkan, ancak klinik seyirleri ve sonuçları açısından farklılık gösteren iki önemli tablodur. GİA, beyin perfüzyonundaki geçici bozulmaya bağlı olarak gelişen ve genellikle 24 saat içinde tamamen düzelen nörolojik semptomlarla tanımlanırken, Aİİ'de bu semptomlar kalıcı hasara yol açabilecek düzeydedir (2).

Gerek Aİİ gerekse GİA, acil müdahale gerektiren klinik durumlardır. Özellikle Aİİ vakalarında ilk saatlerde yapılacak tanı ve tedavi uygulamaları, hastanın prognozu üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Bu bağlamda, erken ve doğru tanı; inme sonrası ölüm oranlarını azaltmak, nörolojik sekelleri önlemek ve sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yükü hafifletmek açısından kritik öneme sahiptir (3). Ancak pratikte GİA ve Aİİ'nin ayrımı, özellikle ilk başvuru anında, klinik belirtilerin benzerliği nedeniyle güçlük yaratabilmektedir. Bu durumda görüntüleme

¹ Acil Tıp Uzmanı, Esenyurt Devlet Hastanesi, Acil Tıp Bölümü, cihangirdoruk@hotmail.com, ORCID: 0009-0001-8296-8933.

yöntemlerine başvurulsa da, özellikle erken dönemde radyolojik bulguların yetersiz veya geçici olabileceği unutulmamalıdır (4).

Bu tanısal belirsizliklerin giderilebilmesi için **laboratuvar parametrelerinin** tanı sürecine entegrasyonu önemli bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır. Kan temelli biyobelirteçler, özellikle acil servis koşullarında hızla değerlendirilebilir olmaları ve düşük maliyetli yöntemler olmaları nedeniyle tercih edilmektedir (5). Son yıllarda **hematolojik parametreler**, özellikle **trombosit indeksleri**, serebrovasküler hastalıkların tanı ve prognozunda potansiyel biyobelirteçler olarak dikkat çekmektedir (6).

Bu parametreler arasında en çok dikkat çekenlerden biri olan **ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume – MPV)**, trombositlerin boyutunu ve dolayısıyla aktivasyon durumlarını yansıtan bir ölçüttür. Büyük trombositlerin daha aktif, pro-koagülan özellikte olduğu bilinmektedir. MPV'nin yüksekliği, vasküler inflamasyon ve tromboz eğilimiyle ilişkilendirilmektedir ve bu nedenle iskemik olaylarda tanısal ve prognostik bir değer taşıyabileceği öne sürülmektedir (7). MPV'nin akut iskemik olaylarda arttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmakta, bazı araştırmalarda ise GİA ve Aİİ hastalarında MPV düzeylerinin benzer olduğu ya da ayırt edici olmadığı yönünde sonuçlar elde edilmektedir (8, 9).

Bu kitap bölümünün amacı, iskemik inme ve geçici iskemik atak ayırımı sürecinde laboratuvar verilerinin, özellikle **MPV'nin tanısal değerini** değerlendirmek ve klinik kararlara nasıl entegre edilebileceğini tartışmaktır. Ayrıca MPV'nin yanı sıra diğer biyobelirteçlerin de katkıları ele alınacak, mevcut literatür ışığında bu parametrelerin sınırlılıkları ve gelecekteki potansiyelleri değerlendirilecektir. Böylece, tanı stratejilerinde kan temelli biyobelirteçlerin yeri ve klinik pratikteki

uygulanabilirliği konusunda kapsamlı bir bakış açısı sunulması hedeflenmektedir.

2. İSKEMİK İNME VE TİA: KLİNİK TANIMLAR VE FARKLILIKLAR

İskemik inme (Aİİ), beyin, omurilik veya retina gibi merkezi sinir sistemi yapılarının herhangi birinde, kan akışının kesilmesi sonucu gelişen, kalıcı nörolojik disfonksiyonla karakterize bir klinik tablodur. Bu durum, serebral arterlerin trombotik ya da embolik tıkanması nedeniyle oluşur ve tüm inme vakalarının yaklaşık %80-85'ini oluşturur (10). Beyin dokusu, yüksek metabolik gereksinimleri nedeniyle oksijen ve glikoz teminindeki kısa süreli kesintilere bile oldukça duyarlıdır. Bu nedenle iskemik inme, zamanında tanı konulup müdahale edilmediğinde kalıcı nörolojik sekellere ve mortaliteye neden olabilmektedir. Klinik literatürde bu durum “zaman beyindir” (time is brain) ilkesiyle özetlenir (11).

Geçici iskemik atak (GİA), benzer patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkan ancak geçici karakterde olan bir tablodur. Klasik tanıma göre GİA, genellikle 24 saatten kısa sürede tam olarak gerileyen, focal nörolojik semptomlarla karakterizedir. Ancak bu tanımın sınırlı olduğu görülmüş ve zamanla **modern tanıma** geçilmiştir. Güncel tanı yaklaşımına göre GİA, beyin iskemisine bağlı geçici nörolojik disfonksiyonla seyreden fakat görüntüleme bulgularında kalıcı doku hasarının (infarkt) izlenmediği bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır (12). Bu yeni yaklaşım, özellikle **difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DWI-MRG)** ile saptanabilen mikroskobik düzeydeki infarktların önem kazanmasıyla gelişmiştir. DWI üzerinde infarkt saptanması durumunda süreye bakılmaksızın Aİİ olarak sınıflandırılmaktadır (13).

Aİİ ve GİA'nın başlangıç belirtileri oldukça benzerlik gösterebilir. Ani gelişen unilateral güçsüzlük, konuşma bozukluğu (afazi, dizartri), görme kaybı, baş dönmesi, denge kaybı gibi semptomlar her iki tabloda da izlenebilir. Bu durum, özellikle **ilk başvuru anında klinik ayırım yapılmasını güçleştirir**. GİA'nın semptomları zaman içinde gerilese bile, bu belirtilerin inme habercisi olabileceği ve riskin hala devam ettiği unutulmamalıdır. Bu nedenle her GİA vakası potansiyel bir Aİİ adayı olarak değerlendirilmelidir (14).

Tanısal süreçte görüntüleme yöntemleri temel bir rol oynamaktadır. İlk basamakta genellikle **kranial bilgisayarlı tomografi (BT)** tercih edilir; ancak BT'nin ilk saatlerde iskemik lezyonları gösterme duyarlılığı düşüktür. Öte yandan, **manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**, özellikle DWI sekansı, erken dönemde iskemik lezyonları saptamada çok daha duyarlıdır. Ancak yüksek maliyeti, erişim zorlukları ve zaman alıcı oluşu nedeniyle her hastada uygulanamayabilir (15). Bazı durumlarda görüntüleme bulguları normal olabilir veya GİA ile Aİİ ayırımını netleştiremeyebilir. Bu bağlamda, **laboratuvar parametreleri** gibi tamamlayıcı tanı araçlarının önemi giderek artmaktadır.

Sonuç olarak, Aİİ ile GİA arasındaki farkın doğru biçimde ortaya konması, tedavi kararlarının belirlenmesi, sekellerin önlenmesi ve ikincil korunma açısından yaşamsal öneme sahiptir. Bu ayırmada sadece klinik öykü değil, gelişmiş görüntüleme teknikleri ve laboratuvar temelli biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi bütüncül bir yaklaşım sunar. Böylelikle tanısal doğruluk ve erken müdahale imkânı artırılmış olur.

3. LABORATUVAR GÖSTERGELERİNİN ROLÜ

Akut iskemik inme (Aİİ) ve geçici iskemik atak (GİA) gibi serebrovasküler olayların tanı sürecinde, görüntüleme teknikleri ve klinik değerlendirme başlıca yöntemler olarak

kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin her zaman yeterli bilgi sağlamaması, hızlı karar vermenin gerekli olduğu acil servis koşullarında bazı kısıtlılıklar doğurmaktadır. Bu nedenle son yıllarda tanıya yardımcı biyobelirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Özellikle **hematolojik ve biyokimyasal parametreler**, hızlı uygulanabilirlikleri, düşük maliyetleri ve yaygın erişilebilirlikleri nedeniyle klinik karar destek araçları olarak değerlendirilmektedir.

3.1. Tanıda Yardımcı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler

İnme fizyopatolojisinde vasküler hasar, inflamasyon, tromboz ve endotel disfonksiyonu gibi mekanizmalar ön plandadır. Bu nedenle periferik kan testleriyle bu süreçlere ilişkin bilgi veren biyobelirteçler, tanı ve prognoz açısından değerli olabilir.

Ortalama trombosit hacmi (MPV), bu kapsamda en dikkat çeken parametrelerden biridir. MPV, dolaşımdaki trombositlerin ortalama boyutunu gösterir ve trombositlerin reaktivitesiyle doğrudan ilişkilidir. Daha büyük trombositler, daha fazla granül içeriğine ve artmış prokoagülan özelliklere sahiptir. Bu nedenle MPV'nin yüksekliği, artmış trombotik riskin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir (16).

Boğa'nın retrospektif çalışmasında, Aİİ ve GİA tanısı almış 300 hasta ile 100 sağlıklı bireyin MPV düzeyleri karşılaştırılmış ve hasta grubundaki MPV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (17). Bu bulgu, MPV'nin hem Aİİ hem de GİA için tanısal bir potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada trombosit sayısı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamış, ancak MPV ile trombosit sayısı arasında zayıf ama anlamlı negatif korelasyon belirlenmiştir ($r = -0.20$, $p < 0.05$). Bu sonuç,

MPV'nin trombosit sayısından daha duyarlı bir belirteç olabileceği yönünde yorumlanmaktadır (17).

Bunun yanında, **D-dimer**, **C-reaktif protein (CRP)** ve **fibrinojen** gibi parametreler de iskemik süreçlerde değerlendirilen biyokimyasal markerlardır. D-dimer, fibrin yıkım ürünüdür ve artışı genellikle akut trombotik olaylarla ilişkilidir. CRP ise sistemik inflamasyonun klasik bir göstergesidir ve yüksek düzeyleri vasküler hasarı işaret eder. Ancak Boğa'nın çalışmasında bu markerlar ayrıntılı şekilde analiz edilmemiştir. Literatürde ise bu biyobelirteçlerin özellikle kötü prognoz ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur (18).

3.2. Literatürde MPV'nin Yeri: Bulgular ve Karşıt Görüşler

MPV'nin tanısal değeri üzerine yapılan çalışmalar hem umut verici hem de çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Boğa'nın çalışması, MPV'nin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koyarken, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi vasküler risk faktörleriyle MPV arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (17). Bu durum, MPV'nin bu risk faktörlerinden bağımsız bir süreçle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan bazı çalışmalar MPV düzeylerinin farklı inme alt tiplerinde (örneğin kardiyoembolik vs aterotrombotik) değişiklik gösterebildiğini, ancak ayırt edici olmayabileceğini öne sürmüştür (19). Bu görüşler, MPV'nin klinik karar destek aracı olarak kullanımı konusunda daha geniş, standardize edilmiş prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

3.3. MPV'nin Nörovasküler Patofizyolojideki Yeri

Trombositler, inme fizyopatolojisinde hem trombotik hem de inflamatuvar süreçlerin temel aktörleri arasında yer alır. MPV, bu hücrelerin fonksiyonel durumuna ışık tutarak, dolaşımdaki

trombosit popülasyonunun aktivasyon düzeyini yansıtır. Artmış MPV, yüksek trombosit aktivitesine ve agregasyon eğilimine işaret eder. Bu durum, aterosklerotik plak rüptürü ve trombus oluşumuna zemin hazırlayan bir ortam yaratır (16). Boğa'nın çalışmasında TİA öyküsü olan bireylerde MPV düzeyleri, bu öyküsü olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (17). Bu bulgu, MPV'nin sadece mevcut olayların değil, aynı zamanda gelecekteki serebrovasküler riskin de bir göstergesi olabileceği yönünde değerlendirilmiştir.

4. MPV'NİN KLİNİK KULLANIMI: BULGULAR VE YORUMLAR

Ortalama trombosit hacmi (MPV), klinik hematolojide uzun süredir bilinen bir parametre olmakla birlikte, son yıllarda nörovasküler hastalıkların tanı ve prognozunda da değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. MPV, trombositlerin ortalama hacmini ölçen ve genellikle tam kan sayımı (hemogram) ile birlikte raporlanan bir değerdir. Büyük trombositler daha aktif, daha fazla granül içeren ve daha yüksek trombogenik potansiyele sahip hücrelerdir. Bu nedenle, yüksek MPV düzeyleri dolaşımdaki pro-koagülan aktivitenin arttığını gösterebilir.

4.1. MPV ile Akut İskemik İnme ve GİA Arasındaki Farklar

İskemik inme (Aİİ) ve geçici iskemik atak (GİA), patofizyolojik açıdan benzer mekanizmalarla gelişse de klinik seyir ve prognoz açısından farklılıklar gösterir. Literatürde yapılan araştırmalarda, her iki tabloda da MPV'nin sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak MPV düzeyleri çoğu zaman Aİİ'de GİA'dan daha yüksek saptanmakta ve bu durum, iskemik olayın şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Greisenegger ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında, akut iskemik serebrovasküler olay geçiren bireylerde MPV düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu ve bu yüksekliğin hastane yatış süresi ile nörolojik prognoz üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca MPV'nin ölüm oranları ve kötü klinik sonuçlarla pozitif korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır (19). Bu çalışma, MPV'nin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda prognostik bir belirteç olarak da değerlendirilmesini gündeme getirmiştir.

4.2. MPV'nin Tanısal Duyarlılığı ve Özgüllüğü

MPV'nin tanısal değeri, özellikle görüntüleme bulgularının net olmadığı veya hızlı karar verilmesi gereken acil durumlarda önem kazanmaktadır. Giannini ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizinde, iskemik inme hastalarında MPV düzeylerinin evrensel olarak daha yüksek olduğu, ancak MPV'nin kesim noktalarının çalışmadan çalışmaya değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Ortalama olarak MPV'nin tanıda **%75'e kadar duyarlılık** sağlayabileceği, ancak tek başına özgüllüğünün sınırlı olduğu belirtilmiştir (13). Bu nedenle MPV, başlı başına tanı koydurucu bir test olmaktan ziyade, **klinik, radyolojik ve diğer laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirildiğinde anlamlı hale gelmektedir.**

4.3. MPV'nin Diğer Parametrelerle Karşılaştırılması

MPV, klasik olarak birlikte değerlendirildiği trombosit sayısından klinik anlamda daha duyarlı ve dinamik bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Çoğu çalışmada, iskemik olaylar sırasında trombosit sayılarında önemli değişiklik gözlenmemişken, MPV değerlerinin anlamlı biçimde yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum, trombosit sayısının statik, MPV'nin ise fizyolojik süreçlere daha hızlı yanıt veren bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca MPV'nin **D-dimer, CRP ve fibrinojen** gibi inflamatuvar ve trombotik belirteçlerle korelasyon içinde

olabileceği bildirilmiştir. Ancak MPV'nin bu parametrelerle birlikte yorumlanması, tanısal kesinliği artırmak açısından önemlidir.

Sonuç olarak, MPV'nin klinik kullanımı yalnızca tanısal süreçle sınırlı kalmamakta, aynı zamanda hastalığın seyri ve prognozunun öngörülmesi açısından da önem arz etmektedir. Ancak bu parametrenin daha geniş örneklemlerle, çok merkezli ve prospektif çalışmalarda sınanması gerekliliği devam etmektedir.

5. TANI STRATEJİLERİNDE MPV VE DİĞER VERİLERİN KOMBİNASYONU

Akut iskemik inme (Aİİ) ve geçici iskemik atak (GİA) gibi nörovasküler olaylarda erken tanı ve hızlı müdahale, hastaların hem prognozu hem de yaşam kalitesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, klinik karar verme süreçlerinde laboratuvar verilerinin, klinik semptomlarla ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte yorumlanması giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, ortalama trombosit hacmi (MPV), acil tanı sürecinde zaman kazandırıcı ve yönlendirici bir parametre olarak öne çıkmaktadır.

5.1. MPV'nin Klinik Kararlarda Nasıl Kullanılabileceği

MPV, hızlı ve kolay elde edilebilir bir parametre olması nedeniyle, acil servis koşullarında klinik şüpheye dayalı olarak tanı koyma sürecine doğrudan entegre edilebilir. Tam kan sayımı içinde rutin olarak rapor edilen MPV, iskemik olaylarda artış gösterebileceği için, özellikle semptomların net olmadığı veya görüntüleme bulgularının henüz ortaya çıkmadığı erken fazda tanı koyma konusunda yardımcı olabilir.

Çeşitli çalışmalarda, Aİİ hastalarında MPV'nin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve bu yüksekliğin hastalığın şiddeti ile

ilişkili olabileceği gösterilmiştir (19). Bu nedenle MPV, sadece tanıyı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda inmenin olası ağırlığı ve komplikasyon riski hakkında da fikir verebilir. Klinik pratikte, MPV'nin yüksek bulunduğu hastalarda nörolojik değerlendirme ve görüntüleme uygulamaları daha erken ve öncelikli planlanabilir. Bu yönüyle MPV, triyaj kararlarına da katkı sunabilecek potansiyele sahiptir.

5.2. MPV + Görüntüleme + Klinik Skorlama Sistemleri (ABCD2 Skoru)

Görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi – BT, manyetik rezonans görüntüleme – MRG), iskemik olayların tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak her zaman erişilebilir olmamaları veya erken evrede yeterli bilgi verememeleri nedeniyle destekleyici tanı araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır. MPV'nin, radyolojik değerlendirme ile birlikte kullanılması bu boşluğu kısmen doldurabilir.

Bununla birlikte, MPV'nin **ABCD2 skoru** gibi klinik risk değerlendirme sistemleriyle kombine kullanımı da tanısal doğruluğu artırabilir. ABCD2 skoru; yaş (Age), kan basıncı (Blood pressure), klinik bulgular (Clinical features), semptom süresi (Duration) ve diyabet (Diabetes) gibi beş parametreye dayanır ve GİA sonrası 2, 7 ve 90 günlük inme riskini öngörmek için kullanılır. Giannini ve arkadaşlarının 2023 tarihli meta-analizinde, MPV'nin inme prognozu üzerindeki öngörü gücünün güçlü olduğu ve özellikle klinik risk skorlarıyla birlikte yorumlandığında tanısal hassasiyetin arttığı bildirilmiştir (13).

Bu çok bileşenli yaklaşım sayesinde, MPV hem tanıyı destekleyici hem de hastanın ileri değerlendirme gereksinimini belirleyici bir araç haline gelebilir. MPV + ABCD2 skoru + BT veya MRG kombinasyonu, modern acil inme yaklaşımında bütüncül ve hızlı bir karar destek modeli oluşturur.

5.3. Erken Müdahale ve Hasta Yönetiminde Potansiyel Etkisi

İnme tedavisinde altın saat kavramı (genellikle ilk 4.5 saat içinde trombolitik tedavi için belirlenen süre), tanı ve müdahale hızının önemini açıkça ortaya koyar. MPV'nin klinik değerlendirme sürecine erken entegre edilmesi, tanının hızlanmasına olanak sağlayabilir. Örneğin, yüksek MPV düzeyi ile gelen bir hastada semptom süresi ve klinik bulgular göz önünde bulundurularak trombolitik tedaviye uygunluk daha hızlı değerlendirilebilir.

Ayrıca, MPV düzeylerinin rutin takibi, inme geçirmiş hastaların izleminde sekonder önleme stratejilerinin planlanmasına yardımcı olabilir. Hastanede yatan hastalarda yüksek MPV'nin varlığı, kardiyoembolizm veya ilerleyici trombotik süreçlere karşı dikkatli olunması gerektiğine işaret edebilir. Bu sayede ikincil inme riskinin azaltılmasına yönelik daha hedefe yönelik tedavi planları yapılabilir.

MPV'nin klinik karar zincirine laboratuvar, görüntüleme ve klinik skorlama ile birlikte entegre edilmesi, hem tanısal doğruluğu hem de hasta yönetimini iyileştirebilecek, pratikte uygulanabilir bir model sunmaktadır.

6. SINIRLILIKLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Ortalama trombosit hacmi (MPV), iskemik serebrovasküler hastalıklarda tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirilmeye başlanmış, bu doğrultuda pek çok klinik çalışmaya konu olmuştur. Ancak bu umut verici biyobelirtecine, rutin klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılabilmesi için aşılması gereken önemli sınırlılıklar ve tamamlanması gereken araştırma alanları bulunmaktadır.

Aşağıda, MPV'nin mevcut kullanımına dair başlıca zorluklar ve geleceğe yönelik bilimsel öngörüler detaylı biçimde ele alınmaktadır.

6.1. Mevcut Verilerin Kısıtlılığı

Literatürde MPV ile inme ilişkisini araştıran çalışmaların büyük bölümü, **retrospektif ve tek merkezli** tasarıma sahiptir. Bu çalışmalar, genellikle sınırlı örneklem büyüklüğüne dayalıdır ve hasta profilleri açısından heterojen değildir. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler (hipertansiyon, diyabet, atriyal fibrilasyon) gibi değişkenlerinin yeterince kontrol altına alınmamış olması, sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır.

Bazı çalışmalarda MPV'nin Aİİ hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilirken, bazı diğerlerinde istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Bu çelişkili sonuçlar, MPV'nin her klinik durumda güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmesinin önünde bir engel teşkil etmektedir. Özellikle geçici iskemik atak (GİA) olgularında MPV düzeylerinin inme kadar belirgin artış göstermemesi, bu parametrenin yalnızca trombojenik yükü yansıtan **nonspesifik bir gösterge** olduğu eleştirilerine neden olmaktadır.

6.2. Ölçüm Yöntemlerindeki Standartlaşma Sorunu

MPV ölçümünde karşılaşılan en büyük problemlerden biri, **analitik değişkenlik ve ölçüm prosedürlerinin standardize edilmemiş olmasıdır**. MPV; kanın alındığı tüp tipi (EDTA, sitrat), analiz cihazının teknolojik düzeyi, örneğin laboratuvara ulaştırılma süresi ve analizin yapılma zamanı gibi pek çok teknik faktörden etkilenmektedir.

Örneğin, EDTA ile alınan kan örneklerinde trombositlerin zamanla şişmesi sonucu MPV değerleri 30-60 dakika içinde anlamlı derecede yükselebilir. Bu durum, klinik karar sürecinde kullanılacak bir parametrenin doğruluğunu ve tutarlılığını

zedeler. Ayrıca farklı cihazlar arasında ölçülen MPV değerleri arasında 1 fL'ye kadar değişiklik olabileceği, yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu teknik uyumsuzluklar, MPV'nin tek başına klinik karar algoritmalarında yer almasını güçleştirmektedir.

Bu nedenlerle, **uluslararası referans laboratuvarlarının**, MPV ölçümünde kullanılacak yöntem, cihaz ve örnekleme süresine dair **kapsayıcı bir standart protokol** oluşturması gerekmektedir. Bu tür bir standardizasyon, çok merkezli veri karşılaştırmalarının güvenilirliğini artıracaktır.

6.3. Prospektif ve Çok Merkezli Çalışmalara Duyulan Gereksinim

MPV'nin inme ve GİA tanısındaki etkinliğini değerlendirmek için sadece gözlemsel veriler yeterli değildir. Gerçek klinik faydayı değerlendirebilmek için **prospektif, randomize ve çok merkezli çalışmalar** şarttır. Bu tür çalışmalar sayesinde, MPV'nin tanısallık duyarlılığı (% sensitivite), özgüllüğü (% spesifisite), pozitif ve negatif prediktif değerleri açık bir şekilde belirlenebilir.

Ayrıca, farklı klinik senaryolarda MPV'nin risk sınıflandırma gücünü ölçen çalışmalara da ihtiyaç vardır. Örneğin; trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda yüksek MPV değerleriyle komplikasyon gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığı, akut inme sonrası 30-90 günlük nöks oranlarına MPV'nin etkisi, veya MPV düzeylerinin tedaviye yanıt üzerindeki etkisi gibi klinik açıdan yönlendirici soruların yanıtlanması gerekir.

Bu bağlamda gelecekte yapılacak araştırmalar, sadece MPV'nin tanısallık yeriyle sınırlı kalmamalı; aynı zamanda **tedavi yönlendirme, sekonder önleme ve uzun dönem izlemdeki kullanımı** da kapsamalıdır.

6.4. Gelecekte Laboratuvar Temelli Tanı Yaklaşımları Nereye Evrilebilir?

Tıpta tanı yöntemleri, yalnızca biyolojik bir veriyi izole şekilde değerlendirmekten uzaklaşıp, **bütüncül, çok parametrelili ve yapay zeka destekli sistemlere** doğru evrilmektedir. MPV'nin tek başına değil, **PDW (platelet distribution width), PCT (plateletcrit), D-dimer, fibrinojen, CRP ve nötrofil/lenfosit oranı** gibi parametrelerle birlikte yorumlandığı tanı algoritmalarının geliştirilmesi, hem tanı hem de risk tahmini açısından yeni bir perspektif sunacaktır.

Gelecekte bu biyobelirteçler, klinik semptomlar ve görüntüleme bulguları ile birlikte entegre edilerek **yapay zeka algoritmalarına** dahil edilebilir. Böylece acil serviste birkaç dakika içinde hem laboratuvar hem de klinik verilere dayanan kişiselleştirilmiş risk skorları hesaplanabilir. Bu sistemler sayesinde, hastaların trombolitik tedaviye uygunlukları, yoğun bakım ihtimalleri, yatış süreleri ve ölüm riskleri daha isabetli biçimde öngörülebilecektir.

Ayrıca genetik ve epigenetik belirteçlerle MPV'nin etkileşimini inceleyen transkripsiyonel çalışmalar, hematolojik biyobelirteçlerin bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarında nasıl kullanılabileceğine dair yeni ufuklar açabilir.

MPV, iskemik serebrovasküler olayların tanı ve takibinde umut verici bir biyobelirteç olmakla birlikte, mevcut kısıtlılıkları nedeniyle henüz klinik uygulamada standart bir araç haline gelememiştir. Ölçüm standardizasyonu, geniş örneklemli prospektif araştırmalar ve teknolojik entegrasyon bu sürecin önündeki başlıca engellerdir. Ancak bilimsel gelişmelerin yönü göz önünde bulundurulduğunda, MPV'nin gelecekte laboratuvar temelli çoklu tanı modellerinin vazgeçilmez bir bileşeni olma potansiyeli oldukça yüksektir. Bu nedenle bu alandaki araştırmaların desteklenmesi ve klinik uygulamaya entegre

edilebilirliğin artırılması, nörovasküler hastalıklarla mücadelede önemli bir adım olacaktır.

7. SONUÇ

İnme, dünya genelinde hem mortalite hem de kalıcı nörolojik sekeller açısından önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle akut iskemik inme (Aİİ) ve geçici iskemik atak (GİA), ani gelişmeleri ve acil müdahale gereksinimleri nedeniyle klinik açıdan öncelikli değerlendirilmesi gereken durumlar arasında yer alır. Bu olayların tanısında doğru, hızlı ve maliyet etkin kararlar verebilmek, tedavi başarısı ve hasta prognozu açısından hayati öneme sahiptir.

Bu kapsamda, klinik bulgulara ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak **biyobelirteçlerin** tanısal süreçlere dahil edilmesi, son yıllarda öne çıkan bir strateji olmuştur. Ortalama trombosit hacmi (**mean platelet volume – MPV**) bu biyobelirteçlerden biridir. MPV, dolaşımdaki trombositlerin boyutu ve dolaylı olarak aktivasyon derecesi hakkında bilgi veren, basit ve hızlı ölçülebilen bir parametredir. Trombositlerin daha büyük ve daha aktif olması, artmış trombojenik potansiyele işaret eder. Bu durum, inme gibi tromboembolik süreçlerde biyolojik olarak anlamlıdır.

7.1. MPV ve Benzeri Biyobelirteçlerin Tanıda Katkısı

MPV'nin Aİİ ve GİA tanısında kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar, bu parametrenin inme hastalarında genellikle anlamlı biçimde yüksek olduğunu göstermektedir. Bu artış, sistemik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu gibi patofizyolojik mekanizmaların periferik yansıması olarak değerlendirilmektedir. MPV, özellikle semptom başlangıcından kısa süre sonra ölçüldüğünde, klasik görüntüleme

yöntemlerinin henüz bulgu vermediği dönemde erken tanıya katkı sunabilir.

Ancak MPV'nin tanısal değeri **spesifik değil, destekleyici** niteliktedir. Bu parametre, tromboembolik süreçlerde genel aktiviteyi yansıttığı için Aİİ ve GİA ayırımında tek başına ayırıcı bir araç olmaktan uzaktır. Bu nedenle, MPV ve benzeri hematolojik biyobelirteçler, esas olarak **komplemanter (tamamlayıcı)** rol üstlenmektedir.

7.2. Klinik Pratikteki Uygulanabilirliği

MPV'nin en önemli avantajlarından biri, **kolay, hızlı, erişilebilir ve maliyet etkin** olmasıdır. Tam kan sayımı (hemogram) içinde rutin olarak raporlanması, bu parametreyi sağlık sistemleri açısından cazip hale getirmektedir. Ayrıca herhangi bir ek test veya özel ekipman gerektirmemesi, MPV'yi özellikle acil servisler, kırsal sağlık tesisleri ve yoğun hasta trafiğine sahip hastanelerde uygulanabilir bir araç hâline getirir.

Bununla birlikte, **ölçüm prosedürlerinin standardize edilmemiş olması**, klinik kullanımı sınırlayan temel engellerden biridir. Farklı cihazlar, örnekleme süreleri ve tüp tipleri MPV üzerinde ciddi varyasyonlara neden olabilir. Bu nedenle, MPV'nin güvenilirliği, yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda teknik standartlara da sıkı sıkıya bağlıdır. Klinik pratiğe entegrasyonun sağlanabilmesi için bu teknik değişkenliklerin kontrol altına alınması zorunludur.

7.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı Süreçlerinde Multidisipliner Yaklaşımın Önemi

Modern tıpta etkin ve doğru tanı, genellikle **multidisipliner yaklaşım** gerektirir. Aİİ ve GİA gibi dinamik, kompleks ve zamanla yarışılan klinik tablolar, sadece nöroloji uzmanlarının değil; acil tıp, iç hastalıkları, laboratuvar tıbbı ve radyoloji uzmanlarının da eş zamanlı katkı sunduğu çok boyutlu

değerlendirmeler gerektirir. Bu ekip çalışması, tanı sürecini hızlandırmakta, hata payını azaltmakta ve hasta güvenliğini artırmaktadır.

MPV gibi bir biyobelirteç, bu ekip içi bilgi paylaşımında **erken uyarı sinyali** olarak rol oynayabilir. Acil serviste nörolojik semptomlarla başvuran bir hastada, MPV'nin yüksek çıkması, diğer klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte nöroloji ve radyoloji birimlerine öncelikli değerlendirme sinyali olabilir. Bu, yalnızca tanısal süreci değil, **erken müdahale ve sekonder önleme stratejilerini** de olumlu etkiler.

Gelecekte yapay zeka tabanlı klinik karar destek sistemlerinin gelişmesiyle birlikte, MPV ve benzeri hematolojik parametrelerin bu algoritmalara entegre edilmesiyle daha **kişiselleştirilmiş ve veri temelli tanı yaklaşımları** mümkün hale gelecektir.

8. GENEL DEĞERLENDİRME

Sonuç olarak, MPV ve benzeri biyobelirteçler, Aİİ ve GİA gibi kritik nörovasküler olayların tanı süreçlerine önemli katkılar sunabilecek potansiyele sahiptir. Mevcut veriler MPV'nin, tanıyı destekleyen, klinik kararlara yön veren ve prognozu öngörebilen bir araç olabileceğini göstermektedir. Ancak bu parametrelerin daha geniş örneklemlerle, standardize edilmiş ve prospektif araştırmalarla desteklenmesi; klinik algoritmalara dahil edilebilmesi için temel gerekliliktir.

MPV'nin gelecekte, multidisipliner iş birliği ile şekillenen bütüncül hasta yönetimi stratejilerinin bir parçası hâline gelmesi beklenmektedir. Bu doğrultuda, tanı doğruluğunun artması, müdahale süresinin kısalması ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından önemli bir araç haline dönüşebilir.

Referanslar

1. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. (2024). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*, 23(10), 973–1003. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00369-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00369-7)
2. Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., et al. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*, 40(6), 2276–2293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>
3. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., et al. (2018). 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 49(3), e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
4. Campbell, B. C., & Khatrri, P. (2020). Stroke. *The Lancet*, 396(10244), 129–142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
5. Shah, B., Xie, D., Mohler, E. R., & Berger, J. S. (2012). Mean platelet volume and its association with coronary artery disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 33(2), 157–164. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0643-6>
6. Bath, P. M., & Butterworth, R. J. (1996). Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 7(2), 157–161. <https://doi.org/10.1097/00001721-199602000-00011>
7. Chu, S. G., Becker, R. C., Berger, P. B., et al. (2010). Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of*

- Thrombosis and Haemostasis*, 8(1), 148–156.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x>
8. Greisenegger, S., Endler, G., Hsieh, K., et al. (2004). Is elevated mean platelet volume associated with worse outcomes in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*, 35(7), 1688–1691.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130512.81212.a2>
 9. Giannini, S., Falcone, G., Sessa, M., et al. (2023). Prognostic role of mean platelet volume in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 30(2), 354–363.
<https://doi.org/10.1111/ene.15045>
 10. Campbell, B. C., & Khatri, P. (2020). Stroke. *The Lancet*, 396(10244), 129–142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
 11. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., et al. (2018). 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 49(3), e46–e110.
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
 12. Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., et al. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*, 40(6), 2276–2293.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>
 13. Giannini, S., Falcone, G., Sessa, M., et al. (2023). Prognostic role of mean platelet volume in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 30(2), 354–363.
<https://doi.org/10.1111/ene.15045>
 14. Shah, B., Xie, D., Mohler, E. R., & Berger, J. S. (2012). Mean platelet volume and its association with coronary artery disease and diabetes mellitus: a systematic review and

- meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 33(2), 157–164. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0643-6>
15. Tohgi, H., Suzuki, H., Tamura, K., & Saito, Y. (1991). Platelet size in acute cerebral infarction. *Stroke*, 22(6), 748–751. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.6.748>
 16. Bath, P. M., & Butterworth, R. J. (1996). Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 7(2), 157–161. <https://doi.org/10.1097/00001721-199602000-00011>
 17. Boğa, E. (2025). Measurement of mean platelet volume in the diagnosis of acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Journal of Medicine and Palliative Care*, 6(1), 7–12. <https://doi.org/10.47582/jompac.1590302>
 18. Shah, B., Xie, D., Mohler, E. R., & Berger, J. S. (2012). Mean platelet volume and its association with coronary artery disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 33(2), 157–164. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0643-6>
 19. Greisenegger, S., Endler, G., Hsieh, K., et al. (2004). Is elevated mean platelet volume associated with worse outcomes in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*, 35(7), 1688–1691. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130512.81212.a2>

ALZHEİMER HASTALIĞINDA MOLEKÜLER VE HÜCRESEL HEDEFLER: YENİ TERAPÖTİK STRATEJİLERE DOĞRU

Mustafa KURT¹

Ziad JOHA²

1. GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı (AH), özellikle hafıza, akıl yürütme ve günlük işlevleri etkileyen bilişsel gerileme ile karakterize edilen ilerleyici bir nörodejeneratif rahatsızlıktır. Bu hastalık, dünya genelindeki demans vakalarının yaklaşık %60-80'ini oluşturmasıyla, en yaygın demans nedeni olarak öne çıkmaktadır (Reitz ve ark., 2011). Hastalığın temel özellikleri, amiloid plakların ve nörofibriller yumakların birikimi olup, bu durum nöronal işlevleri bozarak hücre ölümüne yol açmaktadır (Fiore et ve ark., 2019). Klinik olarak AH, genellikle hafif bilişsel bozukluk (HBB) ile başlar ve zamanla daha ağır demans formlarına ilerleyerek, önemli ölçüde işlevsel kayıplara ve bakıma bağımlılığa neden olabilir (Petersen, 2016).

Alzheimer Hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Dünya genelinde demans prevalansının yaklaşık 24 milyon olduğu tahmin edilmekte olup, bu sayının her 20 yılda bir ikiye katlanarak 2040 yılında yaklaşık 81 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Reitz ve ark., 2011). AH için risk faktörleri arasında yaş, genetik yatkınlık ve tip 2 diyabet gibi

¹ Eczacı, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, mustafa.kurt_1@hotmail.com, ORCID: 0009-0005-2054-8043.

² Dr. Öğretim Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ziadjoa@cumhuriyet.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8520-3760

komorbiditeler yer almakta ve bu hastalık, bilişsel gerileme ve demans riskinde artışla ilişkilendirilmektedir (Janoutová ve ark., 2022). Araştırmalar, 65 yaşından önce görülen erken başlangıçlı AH'nin genellikle genetik mutasyonlarla ilişkili olduğunu, geç başlangıçlı AH'nin ise daha yaygın olup genetik ve çevresel faktörlerin birleşik etkisiyle ortaya çıktığını göstermektedir (Spalletta ve ark., 2013). Apolipoprotein E (APOE) geninin özellikle $\epsilon 4$ aleli, geç başlangıçlı AH için önemli bir genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Pereira ve ark., 2021).

Klinik olarak AH, hafıza kaybı, dil zorlukları ve bozulmuş yürütücü işlevler gibi bir dizi bilişsel yetersizlikle karakterizedir. Hastalarda ayrıca depresyon, anksiyete ve davranış değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik semptomlar da görülebilir (Wu & Chang, 2020). AH teşhisi esas olarak klinik bulgulara dayanmakta olup, amiloid plaklar ve tau patolojisinin varlığını gösterebilen nörogörüntüleme ve biyobelirteçler ile desteklenmektedir (Ritchie ve ark., 2020). Nörogörüntülemede makine öğrenimi uygulamaları gibi teşhis tekniklerindeki son gelişmeler, AH'nin erken tespiti ve tanısının doğruluğunu artırmaktadır (Ayubcha ve ark., 2023).

Alzheimer Hastalığını araştırmanın önemi, bu hastalığın bireyler, aileler ve sağlık sistemleri üzerindeki derin etkisinde yatmaktadır. AH'nin epidemiyolojisini ve klinik özelliklerini anlamak, etkili önleme ve müdahale stratejileri geliştirmek için kritik bir rol oynamaktadır. Devam eden araştırmaların hedefleri arasında, AH'nin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması, potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi ve tanı yöntemlerinin iyileştirilmesi yer almaktadır. Örneğin, son çalışmalar kolinesteraz inhibitörleri ve memantin semptomların yönetimindeki etkinliğini incelemiş ve kombinasyon tedavilerinin umut verici sonuçlar sunduğunu göstermiştir (Guo ve ark., 2020). Ayrıca, yaşam tarzı faktörlerinin AH riski üzerindeki etkisinin araştırılması, yaşam boyu bilişsel sağlığı

teşvik etmeye yönelik halk sağlığı girişimlerinin önemini vurgulamaktadır (Janoutová ve ark., 2022).

Sonuç olarak, Alzheimer Hastalığı, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkan ve belirgin bilişsel gerilemeye yol açan bir durumdur. AH'nin artan prevalansı, hastalığı daha iyi anlamak, tanı doğruluğunu artırmak ve etkili terapötik müdahaleler geliştirmek için kapsamlı bir araştırma çabasını gerekli kılmaktadır.

2. ALZHEİMER HASTALIĞININ PATO FİZYOLOJİSİ

Nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisi, nöronal dejenerasyonu, sinaptik işlev bozukluğunu ve enerji tükenmesini tetikleyen bir dizi birbiriyle ilişkili mekanizma ile yakından bağlantılıdır. Bu sürecin merkezinde, nöron dejenerasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunan amyloid beta (A β) ve tau proteinlerinin toksik etkileri yer almaktadır. A β birikimi sinaptik kayıplara yol açarak nörotransmisyonu bozarken, tau hiperfosforilasyonu mikrotübül stabilitesini bozarak nöronal işlev bozukluğunu daha da şiddetlendirmektedir (Canuet ve ark., 2015; Marttinen ve ark., 2018). Ortaya çıkan sinaptik işlev bozukluğu, sinaptik bağlantıların bütünlüğünün bozulmasıyla birlikte sinaptik plastisite ve bilişsel yetilerde azalma olarak kendini göstermektedir (Jackson ve ark., 2019; Alobuia ve ark., 2013). Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon, nöronlardaki enerji kaybında kritik bir rol oynamaktadır. Bozulmuş mitokondriyal dinamikler, sinaptik sağlığın korunması ve nöronal hayatta kalım için gerekli olan temel kaynakların taşınmasını engellemektedir (Du ve ark., 2010; Du ve ark., 2017). A β ve tau patolojisi, sinaptik dejenerasyon ve mitokondriyal disfonksiyon arasındaki çok yönlü etkileşim, hastalık sürecinin karmaşıklığını ortaya koymakta ve nörodejenerasyonu hafifletmek ve bilişsel

fonksiyonu korumak amacıyla bu birbirine bağlı yolları hedefleyen tedavi stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

- **Nöronal Dejenerasyon Mekanizmaları**

Alzheimer Hastalığında nöronal dejenerasyon, hücre ölümüne yol açan patolojik olayların bir zinciri ile karakterize edilir. Temel mekanizmalardan biri, nöronal işlevi ve iletişimi bozan plaklar oluşturmak üzere birikerek agregatlaşan amiloid-beta peptitlerinin birikimidir (Winkler ve ark., 2015). Bu birikime sıklıkla nöral inflamasyon eşlik eder ve bu durum nöronal yaralanmayı şiddetlendirerek beyin dokusunun genel dejenerasyonuna katkıda bulunur (Ferrari-Souza ve ark., 2024). AH'nin vasküler hipotezi, erken dönemde ortaya çıkan vasküler disfonksiyonun kan-beyin bariyeri bütünlüğünü bozarak hem A β -bağımsız hem de A β -bağımlı nörotoksisiteye yol açabileceğini öne sürer (Winkler ve ark., 2015). Ayrıca, aksonal dejenerasyon AH'nin kritik bir özelliğidir; burada aksonal bütünlüğün kaybı, nöronal hücre gövdelerinin ölümünden önce gelir ve aksonların dejenerasyona karşı özellikle savunmasız olduğunu gösterir (Albuquerque ve ark., 2013).

- **Amiloid Beta (A β) ve Tau Proteinlerinin Önemli Roller**

Amiloid-beta ve tau proteinleri, Alzheimer hastalığının (AD) patofizyolojisinde kritik rollere sahiptir. A β plaklarının, tau proteinlerinin nörofibriler yumaklar (NFT'ler) içine çekilmesi de dahil olmak üzere bir dizi nörotoksik olayı başlattığı bilinmektedir. A β ile tau arasındaki etkileşim karmaşıktır; A β birikimi, tau agregasyonunu artırarak, mikrotübül stabilitesini ve nöronal taşıma mekanizmalarını bozarak NFT'lerin oluşumuna yol açar (Ward ve ark., 2012). Araştırmalar, A β plaklarının tau agregasyonunu nöritik plaklarda kolaylaştırarak tau patolojisinin beyin boyunca yayılmasını teşvik edebileceğini göstermektedir (He ve ark., 2018). Bu tau patolojisi, sinaptik disfonksiyon ve

bilişsel gerileme ile ilişkilidir; çünkü hiperfosforile tau, normal nöronal sinyal iletimini bozarak sinaptik kayba yol açar (Ward ve ark., 2012; Marzo ve ark., 2016).

- **Sinaptik Disfonksiyon ve Hücresel Enerji Kaybı**

Sinaptik disfonksiyon, Alzheimer hastalığının erken ve önemli bir özelliğidir ve genellikle belirgin nöronal ölümden önce ortaya çıkar. Sinaps kaybı, bilişsel gerileme ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu sinaptik hassasiyetin hem A β hem de tau patolojilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Marzo ve ark., 2016). A β 'nin, nörotransmitter salınımını ve reseptör sinyalleşmesini bozarak sinaptik fonksiyonu zayıflattığı ve sinaptik plastisiteye yönelik eksikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Tiwari ve ark., 2015). Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon ve bozulmuş enerji metabolizması, AD'de nöronal kayba katkıda bulunan kritik faktörlerdir. A β birikimi, oksidatif stres ile ilişkilidir; bu durum, hücresel yapıları tahrip eder ve iyon homeostazının ve sinaptik bütünlüğün korunması için gerekli ATP üretimini bozar (Roberts ve ark., 2016). Bu enerji eksikliği, sinaptik disfonksiyonu daha da kötüleştirerek, nöronal dejenerasyonu hızlandıran bir kısır döngü oluşturur.

Sonuç olarak, Alzheimer hastalığının patofizyolojisi çok yönlüdür ve amiloid-beta ve tau proteinleri tarafından tetiklenen nöronal dejenerasyon mekanizmalarının yanı sıra, önemli sinaptik disfonksiyon ve enerji eksikliklerini de içerir. Bu süreçlerin anlaşılması, bu yıkıcı hastalığın ilerlemesini azaltmaya yönelik hedeflenmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

3. ALZHEİMER TEDAVİSİNDE MOLEKÜLER HEDEFLER

Nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle Alzheimer hastalığı bağlamında moleküler hedeflerin araştırılması, hastalığın karmaşık patofizyolojisi ve etkili tedavi stratejilerine duyulan acil ihtiyaç nedeniyle önemli bir ilgi görmüştür. Bu araştırmanın merkezinde amyloid beta ($A\beta$) peptitlerinin birikimi, tau proteinlerinin modülasyonu ve nöroinflamasyonun düzenlenmesi, özellikle mikrogial aktivitenin rolü yer almaktadır. $A\beta$ peptitlerinin toksik oligomerler ve çözünmeyen fibriller halinde birikmesi, hastalığın belirgin bir özelliği olup, sinaptik işlev bozukluğuna ve nöron ölümüne yol açar. Bu durum, bu birikintilerin tedaviye yönelik müdahaleler için hedeflenmesinin önemini vurgulamaktadır (Lee ve ark., 2018; Karran & Strooper, 2022; Breijyeh & Karaman, 2020). Ayrıca, hiperfosforile tau proteinleri, nörofibriler yığınların oluşumuna katkıda bulunarak nörodejenerasyonu ve bilişsel gerilemeyi şiddetlendirmekte ve bu da tau patolojisini modüle etmeye yönelik tedavi stratejileri için bir diğer kritik hedefi ortaya koymaktadır (Huang & Liu, 2020; Yao ve ark., 2022). Ayrıca, aktive olmuş mikrogialar tarafından tetiklenen nöroinflamasyonun rolü, hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktör olarak öne çıkmıştır. Mevcut kanıtlar, inflamatuvar yanıtın nöronal hasarı ya şiddetlendirebileceğini ya da hafifletebileceğini göstermektedir (Molkov ve ark., 2023; Repalli & Meruelo, 2015). Bu nedenle, $A\beta$ birikimi, tau patolojisi ve nöroinflamatuvar süreçler arasındaki karmaşık etkileşimi hedefleyen çok yönlü bir yaklaşım, hastalığın seyrini değiştirebilecek ve hasta sonuçlarını iyileştirebilecek etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

3.1. Amiloid Beta Agregasyonu ve Terapötik Stratejiler

- **Sekretaz Enzimleri ve İnhibitörleri**

Amiloid-beta ($A\beta$) peptitlerinin üretimi, esas olarak sekretaz enzimleri, özellikle β -sekretaz (BACE1) ve γ -sekretaz tarafından düzenlenmektedir. BACE1, amiloid öncül proteini (APP) keserek $A\beta$ oluşumunu başlatır ve bu nedenle terapötik müdahale için kritik bir hedef olarak kabul edilir. Günümüzde birçok BACE1 inhibitörü, $A\beta$ seviyelerini azaltma ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli göstererek klinik denemelerde umut vaat etmektedir (Mohamed ve ark., 2023). Bunun yanı sıra, γ -sekretaz modülatörleri, APP'nin kesilmesini seçici bir şekilde değiştirerek patojenik $A\beta$ türlerinin üretimini azaltırken toksik olmayan fragmanların üretimini korumayı hedefleyen stratejiler olarak araştırılmaktadır (Boosani & Agrawal, 2013).

- **$A\beta$ Aşılama ve Antikor Tabanlı Tedaviler**

Amiloid-beta ($A\beta$) hedefli immünoterapiler, terapötik bir strateji olarak giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Monoklonal antikorlar, örneğin aducanumab ile yapılan pasif immünizasyon, klinik ortamda amiloid plaklarının azaltılmasında etkinlik göstermiştir. Bu antikorlar, $A\beta$ 'nin agregat formlarına seçici olarak bağlanarak, beyinden temizlenmelerini kolaylaştırır (Noor ve ark., 2021). Bununla birlikte, $A\beta$ 'ye karşı bağışıklık yanıtı oluşturmayı amaçlayan aktif aşılama stratejileri de araştırılmaktadır ve bu yöntemler, $A\beta$ birikimine karşı uzun süreli koruma sağlayabilir (Sun ve ark., 2022).

3.2. Tau Protein Modülasyonu

- **Tau Fosforilasyonu ve Stabilizasyonu**

Tau proteininin hiperfosforilasyonu, Alzheimer hastalığının (AH) patolojisinde bir belirteç olan nörofibriller

yumakların oluşumuna yol açar. Tau fosforilasyonunu modüle etmeye yönelik terapötik stratejiler bu nedenle kritik öneme sahiptir. Tau kinaz inhibitörleri, özellikle GSK-3 β , tau hiperfosforilasyonunu ve ardından gelen agregasyonu önlemek için araştırılmaktadır (Arndt ve ark., 2018). Ayrıca, tau proteininin mikrotübüllere bağlanmasını destekleyen küçük moleküller kullanılarak stabilitesinin artırılması, tau kaynaklı nörodejenerasyonu hafifletme potansiyeline sahiptir (Carrol, 2020).

- **Mikrotübül Bağlanması ve Destekleyici Moleküller**

Tau proteininin mikrotübüllerle etkileşiminin stabilizasyonu, nöronal bütünlüğün korunması açısından kritik bir öneme sahiptir. Mikrotübül stabilitesini artıran bileşikler, örneğin paklitaksel, tau patolojisini azaltma potansiyelleri nedeniyle incelenmiştir. Ayrıca, ısı şok proteinleri (Hsp70) tau proteininin dönüşümünü kolaylaştırarak agregasyonunu önleyebilme özelliği göstermiştir. Bu destekleyici molekülleri hedef almak, terapötik faydalar sunma potansiyeline sahiptir (Pluta & Ulaemek-Kozioł, 2021).

3.3. Nöroinflamasyon ve Mikroglia Modülasyonu

- **İnflamatuvar Sitokinlerin Düzenlenmesi**

Nöroinflamasyon, Alzheimer hastalığının (AH) ilerlemesinde önemli bir rol oynar; aktive olmuş mikrogliaların salgıladığı proinflamatuvar sitokinler, nöronal hasarı daha da şiddetlendirir. Nöroinflamasyonu modüle etmeye yönelik terapötik stratejiler, bu sitokinlerin salınımını engellemeyi hedeflemektedir. Örneğin, lökotrien reseptör antagonisti montelukast, transgenik AH modellerinde nöroinflamasyonu azaltmış ve bilişsel işlevi iyileştirmiştir (Amakiri ve ark., 2019). Ayrıca, hesperetin gibi bazı bileşikler, TLR4/NF- κ B sinyal yollarını modüle ederek nöroinflamatuvar yanıtları azaltma potansiyeli göstermiştir (Ittner & Götz, 2011).

- **Mikroglia Aktivasyonu ve Yeni Terapötik Yöntemler**

Mikroglia, merkezi sinir sisteminin yerleşik bağışıklık hücreleri olup, nöroproteksiyon ve nörodejenerasyon arasında çift yönlü bir rol oynamaktadır. Mikroglial aktivasyonu, faydalı M2 fenotipine doğru modüle etmek, umut verici bir terapötik yaklaşımdır. Örneğin, rapamisin, mikroglialarda M1 polarizasyonunu inhibe ederek daha anti-inflamatuar bir ortamı teşvik etmiştir (Boutajangout & Wisniewski, 2014). Ayrıca, mikroglialarda ekspresyon gösteren Kv1.3 gibi iyon kanallarını hedef almak, AH'de mikrogliaların aktivasyonu ve fonksiyonunu düzenlemeye yönelik yeni bir strateji sunabilir (Huang ve ark., 2020).

Alzheimer hastalığında amiloid-beta agregasyonu, tau protein modülasyonu ve nöroinflamasyon gibi moleküler hedeflerin incelenmesi, etkili tedavilerin geliştirilmesine yönelik çok yönlü bir yaklaşım sunmaktadır. Bu alanlardaki araştırmaların devam etmesi, Alzheimer hastalığının patolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve terapötik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

4. ALZHEİMER TEDAVİSİNDE HÜCRESEL HEDEFLER

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisi, fonksiyonları yeniden kazandırmak ve iyileşmeyi teşvik etmek için kullanılabilecek hücresel hedeflerin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını gerektirir. Bu yaklaşımların merkezinde, etkili nöronal iletişim ve bilişsel fonksiyon için kritik öneme sahip olan sinaptik sağlık ve nörotransmitter dengesinin korunması yer almaktadır. Sinaptik bütünlükteki bozulmalar sıklıkla nörotransmisyonun bozulmasına yol açar, bu da bilişsel gerilemeyi şiddetlendirir ve sinaptik dayanıklılığı ve

nörotransmitter dinamiklerini artırmaya yönelik stratejilerin gerekliliğini vurgular (Sharda ve ark., 2020). Ayrıca, mitokondriyal fonksiyon ve enerji metabolizmasının rolü büyük önem taşımaktadır, çünkü mitokondriler, sinaptik iletim için gerekli enerjiyi sağlamak ve nörotransmitter salınımı için kritik olan kalsiyum dengesini düzenlemektedir (Guo ve ark., 2017; Du ve ark., 2010). Ayrıca, nörojenezi ve beyin plastisitesini teşvik etmek, terapötik müdahale için umut verici bir yol sunmaktadır, çünkü yeni nöronların üretimi, nörodejenerasyonun etkilerine karşı koyabilir ve bilişsel dayanıklılığı artırabilir (Hollands ve ark., 2017; Lazarov & Marr, 2010). Birlikte ele alındığında, bu hücrel hedefler sinaptik sağlık, mitokondriyal fonksiyon ve nörojenezi, bilişsel fonksiyonu yeniden kazandırmayı ve nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen bireylerin genel yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan etkili tedaviler geliştirmek için çok yönlü bir strateji sunmaktadır.

4.1. Sinaptik Sağlık ve Nörotransmitter Dengesi

Sinaptik sağlığın korunması ve nörotransmitter dengesinin sağlanması, bilişsel işlevler için hayati öneme sahiptir. Alzheimer hastalığında kolinerjik sistemin belirgin şekilde zarar görmesi, beyindeki asetilkolin (ACh) seviyelerinin azalmasına yol açar. Bu azalma, sinaptik iletim, öğrenme ve hafıza için kritik öneme sahip olan ACh'nin eksikliğine bağlı olarak bilişsel bozukluklarla ilişkilidir (Silva ve ark., 2016; Yi ve ark., 2020).

• Glutamat ve NMDA Reseptör Antagonistleri

Glutamat, beyindeki birincil uyarıcı nörotransmitterdir ve düzensizliği Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol oynar. Aşırı glutamat sinyalleme eksitatotoksisiteye yol açabilir ve bu durum nöronal hasar ile bilişsel gerilemeyi tetikler (Reddy ve ark., 2010; Guo ve ark., 2017). Glutamaterjik aktiviteyi modüle etmek için NMDA reseptör antagonistleri, örneğin memantin, kullanılmaktadır. Bu ilaçlar NMDA reseptörlerini bloke ederek

eksitatotoksisteyi önlemeye yardımcı olurken, normal sinaptik iletme izin verir (Tifratene ve ark., 2012; Tornero ve ark., 2018). Memantin, glutamat seviyelerini stabilize ederek ve nöronları eksitatotoksik hasardan koruyarak, orta ila ileri evre Alzheimer hastalarında bilişsel fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Tifratene ve ark., 2012).

- **Asetilkolinesteraz İnhibitörleri**

Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI'ler), Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinde temel bir yaklaşımdır. Bu bileşikler, sinaptik yarıktaki asetilkolini parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek çalışır. Asetilkolinin bu şekilde parçalanmasını önleyerek ACh'nin mevcudiyetini artırır, böylece kolinerjik iletme güçlendirir ve bilişsel fonksiyonu iyileştirir (Şangut, 2023; Silva ve ark., 2016; Yi ve ark., 2020).

Donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi çeşitli AChEI'ler geniş çapta incelenmiş ve klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmıştır. Araştırmalar, bu inhibitörlerin hafif ila orta evre Alzheimer hastalarında bilişsel semptomlar ve genel işlevsellik üzerinde mütevazı iyileşmelere yol açabileceğini göstermektedir (Tifratene ve ark., 2012; Silva ve ark., 2016; Huda ve ark., 2023). Örneğin, donepezilin bilişsel skorları ve günlük yaşam aktivitelerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Silva ve ark., 2016; Berkov ve ark., 2014).

AChEI'lerin etkinliği, Alzheimer hastalığında bilişsel gerilemenin öncelikli olarak kolinerjik nöron kaybına ve ardından ACh seviyelerindeki azalmaya bağlı olduğunu öne süren kolinerjik hipotez tarafından desteklenmektedir (Yi ve ark., 2020; Hai ve ark., 2013). Bununla birlikte, AChEI'ler semptomatik rahatlama sağlarken hastalığın ilerlemesini durdurmaz; bu durum, Alzheimer hastalığı patolojisine dahil olan diğer yolları hedefleyen ek terapötik stratejilere duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (Riswanto ve ark., 2017).

Sonuç olarak, sinaptik sağlığı ve nörotransmitter dengesini glutamat modülasyonu ve asetilkolinesteraz inhibisyonu yoluyla hedeflemek, Alzheimer hastalığının tedavisinde hayati bir yaklaşımı temsil etmektedir. AChEİ'lerin bilişsel işlevi iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmışken, NMDA reseptör antagonistlerinin kullanımı eksitatotoksisiteyi ele almak için tamamlayıcı bir strateji sunmaktadır. Bu hücrel hedefler üzerine devam eden araştırmalar, Alzheimer hastalığından etkilenen bireylerin yaşam kalitesini artırabilecek daha etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

4.2. Mitokondriyal Fonksiyon ve Enerji Metabolizması

Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon yoluyla adenosin trifosfat (ATP) üreten hücrenin enerji merkezleridir. Alzheimer hastalığında mitokondriyal disfonksiyon, enerji metabolizmasının bozulması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış üretimi ve mitokondriyal dinamiklerdeki değişikliklerle karakterizedir. Bu faktörlerin tümü, nöronal yaralanmalara ve bilişsel bozukluklara katkıda bulunur (Mastroeni ve ark., 2015; Blagov ve ark., 2022).

• Oksidatif Stresin Azaltılması

Oksidatif stres, Alzheimer hastalığının patofizyolojisine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Amiloid-beta ($A\beta$) peptitlerinin birikiminin oksidatif stresi indükleyerek nörotoksositeye ve mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir (Mastroeni ve ark., 2015). Antioksidanlar, oksidatif stresi azaltmak ve mitokondriyal fonksiyonu korumak için potansiyel terapötik ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Örneğin, yeni nesil antioksidanlar, oligomerik $A\beta$ 'nin mitokondriler üzerindeki zararlı etkilerini engelleyerek hücrel fonksiyonun ve hayatta kalmanın sürdürülmesine katkıda bulunmuştur (Mastroeni ve ark., 2015; Mańczak ve ark., 2010).

Araştırmalar, mitokondriye hedeflenen antioksidanların, Aβ'ye maruz kalan nöronlarda oksidatif hasarı etkili bir şekilde azaltabildiğini, mitokondriyal membran potansiyelini ve ATP üretimini artırabildiğini göstermektedir (Mańczak ve ark., 2010; Reddy ve ark., 2012). Oksidatif stresi azaltarak, bu antioksidanlar sinaptik bütünlüğü korumaya ve Alzheimer hastalarında bilişsel fonksiyonu iyileştirmeye yardımcı olabilir.

• **Mitofaji ve Mitokondriyal Dinamiklerin Düzenlenmesi**

Mitofaji, hasarlı mitokondrilerin seçici olarak parçalanması yoluyla mitokondriyal kalite ve fonksiyonun sürdürülmesi açısından hayati öneme sahiptir. Alzheimer hastalığında bozulmuş mitofaji, işlevsiz mitokondrilerin birikmesine neden olarak oksidatif stresi ve nöronal hasarı şiddetlendirmektedir (Blagov ve ark., 2022; Du ve ark., 2017). Mitofajinin artırılması, mitokondriyal fonksiyonun yeniden sağlanması ve nörodejenerasyona karşı koruma sağlanması için önerilen bir terapötik stratejidir.

Son çalışmalar, PINK1 ve Parkin gibi proteinlerin mitofajinin düzenlenmesindeki rolünü vurgulamıştır. PINK1 sinyalizasyonunun, Alzheimer hastalığı modellerinde amiloid patolojisini ve mitokondriyal disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiş ve bu yolun hedeflenmesinin mitokondri sağlığını yeniden kazandırmak için faydalı olabileceği öne sürülmüştür (Du ve ark., 2017; Lee, 2023). Ayrıca, doğal bir alkaloid olan palmatinin, Alzheimer hastalığı fare modellerinde mitofajiyi seçici olarak indüklediği ve mitokondriyal fonksiyonu geri kazandırdığı bildirilmiştir. Bu bulgular, mitofaji modülasyonunun terapötik bir yaklaşım olarak potansiyelini daha da pekiştirmektedir (Lee, 2023).

Mitokondriyal dinamikler, bölünme (fission) ve kaynaşma (fusion) süreçlerini içerir ve mitokondriyal

fonksiyonun ve morfolojinin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Bu dinamiklerin düzensizliği, Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol oynamaktadır (Blagov ve ark., 2022). Örneğin, Drp1 gibi proteinler tarafından yönlendirilen aşırı mitokondriyal bölünme, Alzheimer hastalığında nöronal dejenerasyonla ilişkilendirilmiştir (Blagov ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2016). Mitokondriyal bölünme ve kaynaşma arasındaki dengenin yeniden sağlanmasına yönelik terapötik stratejiler, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebilir ve nörodejenerasyonu azaltabilir.

Özetle, oksidatif stresin azaltılması ve mitofaji ile mitokondriyal dinamiklerin düzenlenmesi yoluyla mitokondriyal fonksiyon ve enerji metabolizmasının hedeflenmesi, Alzheimer hastalığının tedavisi için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Mitokondriyal sağlık ve fonksiyonun artırılmasıyla, bu stratejiler nöronal bütünlüğü korumaya ve etkilenen bireylerde bilişsel sonuçları iyileştirmeye yardımcı olabilir. Bu hücrel hedefler üzerine devam eden araştırmalar, Alzheimer hastalığının temel mekanizmalarını ele alabilecek etkili tedavilerin geliştirilmesi için çok önemlidir.

4.3. Nörogenez ve Beyin Plastisitesi

Nörogenez, nöral kök hücrelerden yeni nöronlar üretme süreci, beyin plastisitesinin hayati bir yönüdür. Bu süreç, yetişkin beyininde iki ana bölgede gerçekleşir: subventriküler bölge (SVZ) ve hipokampusun subgranüler bölgesi (SGZ). Nörogenez, öğrenme, hafıza ve duygusal düzenleme için gereklidir ve bozulması, Alzheimer hastalığında gözlemlenen bilişsel eksikliklerle ilişkilidir (Stone ve ark., 2011; Kempermann ve ark., 2018; Lazarov ve ark., 2010).

- **Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Nörotrofik Faktörler**

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörogenez, nöronal hayatta kalma ve sinaptik plastisitenin teşvik edilmesinde

önemli bir rol oynayan ana nörotrofik faktördür. BDNF, nöral progenitör hücrelerin olgun nöronlara dönüşümünü kolaylaştırır ve mevcut nöronların hayatta kalmasını artırır (Leuner & Sabihi, 2016; Nakajima ve ark., 2023). Alzheimer hastalığı bağlamında, BDNF seviyelerinin azalması bilişsel gerileme ve nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiştir (Leuner & Sabihi, 2016; Lazarov ve ark., 2010).

Çalışmalar, BDNF seviyelerinin artırılmasının nörojenezi uyurabileceğini ve Alzheimer hastalığı hayvan modellerinde bilişsel fonksiyonu iyileştirebileceğini göstermektedir. Örneğin, BDNF sinyalizasyonunu artıran müdahalelerin, nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunu teşvik ettiği ve hafıza performansını iyileştirdiği bulunmuştur (Bhattarai ve ark., 2020; Nakajima ve ark., 2023). Ayrıca, sinir büyüme faktörü (NGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi diğer nörotrofik faktörler de nörojenezi ve nöronal sağlığı destekler, bu da bu yolları hedefleyen çok faktörlü bir yaklaşımın Alzheimer tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir (Kempermann ve ark., 2018; Nakajima ve ark., 2023).

• Kök Hücre Terapileri

Kök hücre terapileri, Alzheimer hastalığında nörojenezi artırmak ve hasar görmüş sinir ağlarını onarmak için umut verici bir yol olarak öne çıkmaktadır. Nöral kök hücreler (NSC'ler) ve mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) gibi çeşitli kök hücre türleri, nörojenezi teşvik etme ve bilişsel fonksiyonu iyileştirme potansiyelleri açısından incelenmiştir (Kulchitsky ve ark., 2018; Oh ve ark., 2015). Araştırmalar, NSC'lerin nöronlar ve glial hücrelere dönüşebileceğini ve bu sayede hasar görmüş beyin dokusunun rejenerasyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir. Örneğin, yapılan çalışmalar, NSC'lerin Alzheimer hastalığı hayvan modellerine nakledilmesinin nörojenezi artırabileceğini, sinaptik plastisiteyi

iyileştirebileceğini ve bilişsel fonksiyonu restore edebileceğini ortaya koymuştur (Oh ve ark., 2015; Li & Song, 2016). Ayrıca, MSC'lerin, endojen nöral kök hücrelerin hayatta kalmasını ve farklılaşmasını teşvik eden nörotrofik faktörler salgıladıkları ve bu sayede yaşanan beyinde nörojenezi destekledikleri gösterilmiştir (Kulchitsky ve ark., 2018; Oh ve ark., 2015).

Kök hücre terapilerinin klinik uygulamaları hala erken aşamalarda olsa da, prelinik çalışmalar, nörojenezi artırarak ve beyin onarımını teşvik ederek Alzheimer hastalığının altta yatan mekanizmalarını ele alma potansiyellerini göstermektedir (Kulchitsky ve ark., 2018; Oh ve ark., 2015; Li & Song, 2016). Ancak, bu terapilerin optimal uygulama yöntemleri, zamanlaması ve uzun vadeli etkileri ile ilgili zorluklar devam etmektedir; bu da terapilerin etkinliği ve güvenliğini insan denekleri üzerinde kanıtlamak için daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir (Kulchitsky ve ark., 2018; Oh ve ark., 2015).

Özetle, BDNF ve diğer nörotrofik faktörlerin modülasyonu ile nörojenezi ve beyin plastisitesini hedeflemek, aynı zamanda kök hücre terapilerinin uygulanması, Alzheimer hastalığının tedavisi için umut verici bir strateji sunmaktadır. Nörojenezi artırarak ve nöral sağlığı teşvik ederek, bu yaklaşımlar bilişsel gerilemeyi hafifletebilir ve bu yıkıcı hastalıktan etkilenen bireylerin yaşam kalitesini iyileştirebilir. Bu hücresele hedeflere yönelik devam eden araştırmalar, Alzheimer hastalığının karmaşık patolojisini ele alabilecek etkin terapilerin geliştirilmesi için hayati önem taşımaktadır.

5. ALZHEİMER TEDAVİSİNDE MOLEKÜLER VE HÜCRESEL YAKLAŞIMLARIN ÖNEMİ

Moleküler ve hücresele yaklaşımlar, Alzheimer hastalığının (AH) daha iyi anlaşılması ve etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından hayati bir öneme sahiptir. Araştırmalar,

amiloid-beta peptitleri ve tau proteinlerinin birikiminin, AH ile ilişkili nörodejeneratif süreçte belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir (Guo ve ark., 2020; Choi ve ark., 2011). Bu proteinlerin moleküler düzeyde incelenmesi, araştırmacılara onların agregasyonunu ve toksisitesini bozabilecek küçük molekülü tanımlama imkânı sunmaktadır (Guo ve ark., 2020). Örneğin, bazı çalışmalar belirli bileşiklerin amiloid fibrillerine nüfuz ederek mekanik özelliklerini değiştirebildiğini ortaya koymuş ve bu durum, potansiyel yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (Peng, 2024). Ayrıca, mikroglianin nöroenflamasyon ve nöroproteksiyondaki rolü gibi hücresel mekanizmaların araştırılması, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Sumsuzzman ve ark., 2022). Bu bağışıklık hücrelerinin nörodejenerasyona nasıl katkıda bulunduğunu veya onu nasıl hafifletebildiğini anlamak, koruyucu işlevlerini artırırken nörotoksik etkilerini en aza indirecek tedavilerin tasarlanmasına yardımcı olabilir (Sumsuzzman ve ark., 2022). Bununla birlikte, tek hücreli RNA dizileme ve ağ farmakolojisi gibi teknolojilerdeki ilerlemeler, AH'nin moleküler özelliklerinin ayrıntılı bir düzeyde incelenmesine olanak tanıyarak kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının önünü açmaktadır (Chang ve ark., 2021; Ma ve ark., 2019).

6. YENİ VE DENEYSEL TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Alzheimer hastalığı için etkili tedavi arayışı, çeşitli yeni ve deneysel terapötik yaklaşımların keşfine yol açmıştır. Bu stratejiler, hastalığın çok yönlü doğasını ele almayı amaçlamakta olup, yalnızca semptomları hafifletmek yerine hastalık ilerlemesini potansiyel olarak değiştirebilecek yenilikçi yöntemlere odaklanmaktadır. Bu bölüm, gen tedavisi ve CRISPR-

Cas9 uygulamaları, immünoterapiler ve kombinasyon stratejileri, ve nanoteknoloji tabanlı ilaç dağıtım sistemleri olmak üzere üç ana alanı ele almaktadır. Bu alanlardaki son gelişmeler, ön klinik ve klinik ortamlarda umut verici sonuçlar göstermiş olup, Alzheimer hastalığına yönelik daha hedeflenmiş ve etkili müdahalelere doğru bir kaymayı işaret etmektedir (Islam, 2024; Ho ve ark., 2022; Dolan & Zago, 2018).

- **Gen Tedavisi ve CRISPR-Cas9 Uygulamaları**

Gen tedavisi, Alzheimer hastalığının tedavisinde devrim niteliğinde bir yaklaşım olarak ortaya çıkmış ve CRISPR-Cas9 teknolojisinin hassasiyetinden faydalanarak hastalığın patolojisinde yer alan genleri hedef alıp değiştirmeyi mümkün kılmaktadır. Bu yenilikçi teknik, amiloid prekürsör proteini (APP) ve presenilin genleriyle ilişkili genetik dizilerin doğrudan düzenlenmesine olanak tanır; bu genler, amiloid-beta plaklarının oluşumuna katkıda bulunduğu bilinen genlerdir (Islam, 2024). CRISPR-Cas9'un potansiyeli, sadece mutasyonları düzeltmekle sınırlı kalmaz; aynı zamanda nörodejenerasyonu teşvik eden genlerin susturulmasını da kapsamaktadır. Örneğin, yapılan çalışmalar, CRISPR kullanarak tau fosforilasyonu ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerin devre dışı bırakılmasının uygulanabilirliğini göstermiş ve böylece tau patolojisinin hafifletilmesini sağlamıştır (Ho ve ark., 2022).

Gen tedavisinin vaat ettiği potansiyele rağmen, bazı zorluklar devam etmektedir. CRISPR bileşenlerinin merkezi sinir sistemine (CNS) iletimi, kan-beyin bariyerinin (BBB) engelleri nedeniyle karmaşık olup, etkili iletim sistemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca, hedef dışı etkiler ve gen düzenlemesinin insan denekler üzerindeki uzun vadeli etkileri, kapsamlı bir şekilde araştırılmalıdır (Dolan & Zago, 2018). Bununla birlikte, devam eden araştırmalar, gen tedavisinin hastalık modifikasyonuna yönelik bir strateji olarak potansiyelini

açıklığa kavuşturmakta ve ön klinik modeller, amiloid ve tau patolojilerinin azaltılmasında umut verici sonuçlar göstermektedir (Bittar ve ark., 2018).

- **İmmünoterapiler ve Kombinasyon Stratejileri**

İmmünoterapi, etkili Alzheimer tedavileri arayışında temel bir taş olarak ortaya çıkmış olup, özellikle amiloid-beta hedefleyen monoklonal antikorların geliştirilmesiyle önemli bir rol oynamaktadır. Pasif immünoterapi, bu antikorların uygulanmasını içermekte olup, klinik denemelerde umut verici sonuçlar göstermiştir. Adukanumab ve lekanemab gibi ajanlar, amiloid plak yükünü azaltma ve erken evre Alzheimer hastalarında bilişsel gerilemeyi potansiyel olarak yavaşlatma yeteneğini sergilemiştir (Planche & Villain, 2023; Teleanu ve ark., 2018). Bu tedaviler, vücudun bağışıklık sistemini, patolojik proteinleri temizlemek için kullanmayı amaçlamakta ve böylece hastalığın temel özelliklerinden birini ele almaktadır.

İmmünoterapinin diğer terapötik yaklaşımlarla birleştirildiği kombinasyon stratejileri, giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Örneğin, anti-amiloid antikorları ile tau hedefli terapiler veya nöroprotektif ajanların birleştirilmesi, tedaviye çok yönlü bir yaklaşım sağlayabilir ve hastalığın birden fazla yönünü aynı anda ele alabilir (Patra ve ark., 2018). Ayrıca, bilişsel eğitim ve fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzı müdahaleleri, genel beyin sağlığı ve dayanıklılığını destekleyerek immünoterapilerin etkinliğini artırabilir (Kong ve ark., 2020). Kombinasyon tedavilerinin devam eden keşfi, Alzheimer hastalığının karmaşıklığını ve çok faktörlü tedavi stratejilerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

- **Nanoteknoloji Tabanlı İlaç Dağıtım Sistemleri**

Nanoteknoloji, özellikle Alzheimer hastalığını hedefleyen tedaviler için ilaç dağıtım sistemlerinde devrim yaratmaktadır. Terapötik ajanların kan-beyin bariyerini (BBB) aşma zorluğu,

ilaç biyoyararlanımını ve hedefleme özgüllüğünü artırmak için tasarlanmış nanoparçacıkların geliştirilmesine yol açmıştır. Lipozomlar, dendrimerler ve polimerik nanoparçacıklar gibi çeşitli nanotaşıyıcılar, ilaçları kapsüllemek ve bunların beyne taşınmasını kolaylaştırmak için tasarlanmıştır (Elmowafy & Al-Sanea, 2021; Güven, 2021). Örneğin, transferinle konjuge edilmiş nanoparçacıkların, kan-beyin bariyerini etkili bir şekilde aşarak nöroprotektif ajanları doğrudan nöronal hücrelere ilettiği ve böylece amiloid-beta toksisitesini azalttığı gösterilmiştir (Ling ve ark., 2021). Ayrıca, nanoyapılı lipid taşıyıcılarının (NLC'ler) kullanımı, Alzheimer tedavisi için tasarlanmış ilaçlar için iyileştirilmiş farmakokinetik profiller sergileyerek, ilaçların sürekli salınımını ve yan etkilerinin azalmasını sağlamıştır. Nanoteknolojinin terapötik stratejilere entegrasyonu, mevcut ilaçların etkinliğini artırmakla kalmaz, aynı zamanda Alzheimer hastalığının benzersiz patofizyolojisini hedef almak için özel olarak tasarlanmış yeni ajanların geliştirilmesine olanak tanır.

Alzheimer hastalığındaki yeni ve deneysel terapötik yaklaşımların keşfi, gen tedavisi, immünoterapiler ve nanoteknoloji tabanlı ilaç dağıtım sistemleri gibi alanları içermekte olup, etkili tedaviler arayışında umut verici bir sınır temsil etmektedir. Bu stratejiler önemli bir potansiyele sahip olsa da, bunların uygulanmasıyla ilişkili zorlukları ele almak ve klinik ortamlarda güvenlik ve etkinliklerini sağlamak için devam eden araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Bu yenilikçi yaklaşımların entegrasyonu, nihayetinde Alzheimer hastalığının seyrini değiştirebilecek ve hasta sonuçlarını iyileştirebilecek daha etkili müdahalelere yol açabilir.

7. SONUÇ

Alzheimer hastalığının (AH) karmaşıklığı, etkili terapötik stratejiler geliştirmek için hastalığın moleküler ve hücresel

temellerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını gerektirmektedir. Son yıllardaki araştırma ilerlemeleri, özellikle amiloid-beta ve tau proteini dinamikleriyle ilişkili olarak, AH patolojisinin mekanizmalarının aydınlatılmasında moleküler ve hücresel yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular, hastalığın yalnızca semptomlarını hafifletmek yerine seyrini değiştirebilecek yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır.

REFERANSLAR

- Alobuia, W. M., Xia, W., & Vohra, B. P. (2013). Axon degeneration is key component of neuronal death in amyloid- β toxicity. *Neurochemistry international*, 63(8), 782-789.
- Amakiri, N., Kubosumi, A., Tran, J., & Reddy, P. H. (2019). Amyloid beta and microRNAs in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 430.
- Arndt, J. W., Qian, F., Smith, B. A., Quan, C., Kilambi, K. P., Bush, M. W., ... & Weinreb, P. H. (2018). Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Scientific reports*, 8(1), 6412.
- Ayubcha, C., Singh, S. B., Patel, K. H., Rahmim, A., Hasan, J., Liu, L., ... & Alavi, A. (2023). Machine learning in the positron emission tomography imaging of Alzheimer's disease. *Nuclear Medicine Communications*, 44(9), 751-766.
- Bezerra da Silva, C., Pott, A., Elifio-Esposito, S., Dalarmi, L., Fialho do Nascimento, K., Moura Burci, L., ... & Dallarmi Miguel, M. (2016). Effect of donepezil, tacrine, galantamine and rivastigmine on acetylcholinesterase inhibition in *Dugesia tigrina*. *Molecules*, 21(1), 53.
- Bittar, A., Sengupta, U., & Kaye, R. (2018). Prospects for strain-specific immunotherapy in Alzheimer's disease and tauopathies. *npj Vaccines*, 3(1), 9.
- Blagov, A. V., Grechko, A. V., Nikiforov, N. G., Borisov, E. E., Sadykhov, N. K., & Orekhov, A. N. (2022). Role of impaired mitochondrial dynamics processes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 6954.

- Boosani, C. S., & Agrawal, D. K. (2013). PTEN modulators: a patent review. *Expert opinion on therapeutic patents*, 23(5), 569-580.
- Boutajangout, A., & Wisniewski, T. (2014). Tau-based therapeutic approaches for Alzheimer's disease-a mini-review. *Gerontology*, 60(5), 381-385.
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.
- Canuet, L., Pusil, S., López, M. E., Bajo, R., Pineda-Pardo, J. Á., Cuesta, P., ... & Maestú, F. (2015). Network disruption and cerebrospinal fluid amyloid-beta and phospho-tau levels in mild cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, 35(28), 10325-10330.
- Carroll, P. and Kakarla, S. (2020). Using the complex pathway simulator, stage analysis, and chemical kinetics to develop a novel solution to lower tau concentrations in alzheimer's disease. *Journal of Emerging Investigators*. <https://doi.org/10.59720/20-099>
- Chang, C. H., Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2021). Machine learning and novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2761.
- Choi, D. K., Koppula, S., & Suk, K. (2011). Inhibitors of microglial neurotoxicity: focus on natural products. *Molecules*, 16(2), 1021-1043.
- Dolan, P. J., & Zago, W. (2018). Passive immunotherapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease. IntechOpen, Rijeka*, 129-151.
- Du, F., Yu, Q., Yan, S., Hu, G., Lue, L. F., Walker, D. G., ... & Yan, S. S. (2017). PINK1 signalling rescues amyloid

- pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain*, 140(12), 3233-3251.
- Du, H., Guo, L., Yan, S., Sosunov, A. A., McKhann, G. M., & ShiDu Yan, S. (2010). Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(43), 18670-18675.
- Elmowafy, M., & Al-Sanea, M. M. (2021). Nanostructured lipid carriers (NLCs) as drug delivery platform: Advances in formulation and delivery strategies. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(9), 999-1012.
- Ferrari-Souza, J. P., Brum, W. S., Hauschild, L. A., Da Ros, L. U., Ferreira, P. C., Bellaver, B., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2024). Vascular risk burden is a key player in the early progression of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 136, 88-98.
- Fiore, V., De Rosa, A., Falasca, P., Marci, M., Guastamacchia, E., Licchelli, B., ... & Triggiani, V. (2019). Focus on the correlations between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 19(5), 571-579.
- Guo, J., Wang, Z., Liu, R., Huang, Y., Zhang, N., & Zhang, R. (2020). Memantine, donepezil, or combination therapy—What is the best therapy for Alzheimer's disease? A network meta-analysis. *Brain and behavior*, 10(11), e01831.
- Guo, L., Tian, J., & Du, H. (2017). Mitochondrial dysfunction and synaptic transmission failure in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 1071-1086.

- Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y., Huang, T. Y., Xu, H., & Zhao, Y. (2020). Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 15, 1-37.
- Güven, E. (2021). Nanotechnology-based drug delivery systems in orthopedics. *Joint diseases and related surgery*, 32(1), 267.
- Hai, A., Kizilbash, N. A., Zaidi, S. H., & Alruwaili, J. (2013). Porphyrin derivatives as inhibitors for acetylcholinesterase from *Drosophila melanogaster*. *Bioinformation*, 9(12), 645.
- He, Z., Guo, J. L., McBride, J. D., Narasimhan, S., Kim, H., Changolkar, L., ... & Lee, V. M. (2018). Amyloid- β plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. *Nature medicine*, 24(1), 29-38.
- Ho, G., Choo, P. C., Waragai, M., Inoue, S., Masliah, E., & Hashimoto, M. (2022). Reconsideration of Alzheimer's Disease Therapy from a Viewpoint of Amyloidogenic Evolvability. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 6(1), 207-210.
- Hollands, C., Tobin, M. K., Hsu, M., Musaraca, K., Yu, T. S., Mishra, R., ... & Lazarov, O. (2017). Depletion of adult neurogenesis exacerbates cognitive deficits in Alzheimer's disease by compromising hippocampal inhibition. *Molecular Neurodegeneration*, 12, 1-13.
- Huang, L. K., Chao, S. P., & Hu, C. J. (2020). Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of biomedical science*, 27, 1-13

- Huang, Y. R., & Liu, R. T. (2020). The toxicity and polymorphism of β -amyloid oligomers. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4477.
- Huda, A. S., Hasan, A. E. Z., & Safithri, M. (2022). Acetylcholinesterase Enzyme Inhibitor and Antioxidant Activities from A Mixture Extracts of Black Tea, Red Betel, Cinnamon and Curcuma. *Current Biochemistry*, 9(2), 63-72.
- Islam, M. R., Rabbi, M. A., Hossain, T., Sultana, S., & Uddin, S. (2024). Mechanistic Approach to Immunity and Immunotherapy of Alzheimer's Disease: A Review. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(20), 3589-3614.
- Ittner, L. M., & Götz, J. (2011). Amyloid- β and tau—a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 67-72.
- Jackson, J., Jambrina, E., Li, J., Marston, H., Menzies, F., Phillips, K., & Gilmour, G. (2019). Targeting the synapse in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 13, 735.
- Janoutová, J., Machaczka, O., Zatloukalová, A., & Janout, V. (2022). Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A review. *Cent. Eur. J. Public Health*, 30, 139-143.
- Jurčević Šangut, I., Šarkanj, B., Karalija, E., & Šamec, D. (2023). A Comparative Analysis of Radical Scavenging, Antifungal and Enzyme Inhibition Activity of 3'-8 "-Biflavones and Their Monomeric Subunits. *Antioxidants*, 12(10), 1854.
- Karran, E., & De Strooper, B. (2022). The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(4), 306-318.

- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., ... & Frisén, J. (2018). Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. *Cell stem cell*, 23(1), 25-30.
- Kong, L., Li, X. T., Ni, Y. N., Xiao, H. H., Yao, Y. J., Wang, Y. Y., ... & Cheng, L. (2020). Transferrin-modified osthole PEGylated liposomes travel the blood-brain barrier and mitigate Alzheimer's disease-related pathology in APP/PS-1 mice. *International journal of nanomedicine*, 2841-2858.
- Kulchitsky, V., Zamaro, A., Navitskaya, V., Yuri Shanko, Y., & Svetlana Pashkevich, S. (2018). Perspectives of stem cells use in alzheimer's disease treatment. *J Neurol Stroke*, 8(3), 190-191.
- Lazarov, O., & Marr, R. A. (2010). Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. *Experimental neurology*, 223(2), 267-281.
- Lazarov, O., Mattson, M. P., Peterson, D. A., Pimplikar, S. W., & van Praag, H. (2010). When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends in neurosciences*, 33(12), 569-579.
- Lee, D. Y., Lee, K. M., Um, J. H., Kim, Y. Y., Kim, D. H., & Yun, J. (2023). The natural alkaloid palmatine selectively induces mitophagy and restores mitochondrial function in an alzheimer's disease mouse model. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16542.
- Lee, M. C., Yu, W. C., Shih, Y. H., Chen, C. Y., Guo, Z. H., Huang, S. J., ... & Chen, Y. R. (2018). Zinc ion rapidly induces toxic, off-pathway amyloid- β oligomers distinct from amyloid- β derived diffusible ligands in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 8(1), 4772.

- Leuner, B., & Sabihi, S. (2016). The birth of new neurons in the maternal brain: hormonal regulation and functional implications. *Frontiers in neuroendocrinology*, 41, 99-113.
- Ling, T. S., Chandrasegaran, S., Xuan, L. Z., Suan, T. L., Elaine, E., Nathan, D. V., ... & Salvamani, S. (2021). The potential benefits of nanotechnology in treating Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2021(1), 5550938.
- Ma, N., Pan, J., Ye, X., Yu, B., Zhang, W., & Wan, J. (2019). Whole-transcriptome analysis of APP/PS1 mouse brain and identification of circRNA-miRNA-mRNA networks to investigate AD pathogenesis. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 18, 1049-1062.
- Manczak, M., Mao, P., Calkins, M. J., Cornea, A., Reddy, A. P., Murphy, M. P., ... & Reddy, P. H. (2010). Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(s2), S609-S631.
- Marttinen, M., Takalo, M., Natunen, T., Wittrahm, R., Gabbouj, S., Kemppainen, S., ... & Hiltunen, M. (2018). Molecular mechanisms of synaptotoxicity and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 963.
- Marzo, A., Galli, S., Lopes, D., McLeod, F., Podpolny, M., Segovia-Roldan, M., ... & Salinas, P. C. (2016). Reversal of synapse degeneration by restoring Wnt signaling in the adult hippocampus. *Current Biology*, 26(19), 2551-2561.
- Mastroeni, D., Khmour, O. M., Arce, P. M., Hecht, S. M., & Coleman, P. D. (2015). Novel antioxidants protect mitochondria from the effects of oligomeric amyloid beta

- and contribute to the maintenance of epigenome function. *ACS chemical neuroscience*, 6(4), 588-598.
- Mohamed, E. M., H. Elmaidomy, A., Alaaeldin, R., Alsenani, F., Altemani, F. H., Algehainy, N. A., ... & Abdelmohsen, U. R. (2023). Anti-alzheimer potential of a New (+)-Pinitol Glycoside isolated from *Tamarindus indica* pulp: in vivo and in Silico evaluations. *Metabolites*, 13(6), 732.
- Molkov, Y. I., Zaretskaia, M. V., & Zaretsky, D. V. (2023). Towards the integrative theory of Alzheimer's disease: linking molecular mechanisms of neurotoxicity, beta-amyloid biomarkers, and the diagnosis. *Current Alzheimer Research*, 20(6), 440.
- Nakajima, K., Okubo, S., & Oiso, S. (2023). Increasing effect of *Citrus natsudaia* on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Oleo Science*, 72(2), 245-255.
- Noor, A., Zafar, S., Shafiq, M., Younas, N., Siegert, A., Mann, F. A., ... & Zerr, I. (2022). Molecular profiles of amyloid- β proteoforms in typical and rapidly progressive Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 1-18.
- Oh, S. H., Kim, H. N., Park, H. J., Shin, J. Y., & Lee, P. H. (2015). Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and neuronal differentiation by enhancing the Wnt signaling pathway in an Alzheimer's disease model. *Cell transplantation*, 24(6), 1097-1109.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., ... & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*, 16, 1-33.
- Peng, Y., & Zhou, C. (2024). Network pharmacology and molecular docking identify the potential mechanism and

therapeutic role of *Scutellaria baicalensis* in Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 1199-1219.

- Pereira, M. G., Gonçalves, L. C., da Silva, P. A. N., da Costa, M. N., Barbosa, R. D. F. M., Carneiro, L. C., & dos Santos, A. P. (2021). Association between alzheimer's disease and apoe gene genotypic polymorphisms: systematic review and meta-analysis Associação entre doença de alzheimer e polimorfismos genotípicos do gene apoe: revisão sistemática e metanálise. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 59825-59843.
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: lifelong Learning in Neurology*, 22(2), 404-418.
- Planche, V., & Villain, N. (2023). Advocating for demonstration of disease modification—have we been approaching clinical trials in early Alzheimer disease incorrectly?. *JAMA neurology*, 80(7), 659-660.
- Pluta, R., & Ułamek-Kozioł, M. (2021). Genes Associated with Alzheimer's Disease in Post-Ischemic Brain Neurodegeneration. *Exon Publications*, 31-44.
- Reddy, P. H., Manczak, M., Mao, P., Calkins, M. J., Reddy, A. P., & Shirendeb, U. (2010). Amyloid- β and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(s2), S499-S512.
- Reddy, P. H., Tripathi, R., Troung, Q., Tirumala, K., Reddy, T. P., Anekonda, V., ... & Manczak, M. (2012). Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant

- therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(5), 639-649.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137-152.
- Repalli, J., & Meruelo, D. (2015). Screening strategies to identify HSP70 modulators to treat Alzheimer's disease. *Drug design, development and therapy*, 321-331.
- Riswanto, F. D. O., Hariono, M., Yuliani, S. H., & Istyastono, E. P. (2017). Computer-aided design of chalcone derivatives as lead compounds targeting acetylcholinesterase. *Indonesian J. Pharm*, 28, 100-111.
- Ritchie, C. W., Muniz-Terrera, G., Kivipelto, M., Solomon, A., Tom, B., Molinuevo, J. L., & EPAD Consortium. (2020). The European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) longitudinal cohort study: baseline data release V500. 0. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 7, 8-13.
- Roberts, B. R., Doecke, J. D., Rembach, A., Yévenes, L. F., Fowler, C. J., McLean, C. A., ... & AIBL research group. (2016). Rubidium and potassium levels are altered in Alzheimer's disease brain and blood but not in cerebrospinal fluid. *Acta neuropathologica communications*, 4, 1-8.
- Sharda, N., Pengo, T., Wang, Z., & Kandimalla, K. K. (2020). Amyloid- β peptides disrupt interactions between VAMP-2 and SNAP-25 in neuronal cells as determined by FRET/FLIM. *Journal of Alzheimer's Disease*, 77(1), 423-435.
- Spalletta, G. D. L. V., De Luca, V., Padovani, A., Rozzini, L., Perri, R., Bruni, A., ... & Orfei, M. (2013). Early onset

versus late onset in Alzheimer's disease: What is the reliable cut-off?. *Advances in Alzheimer's Disease*, 2(01), 40-47.

- Stone, S. S., Teixeira, C. M., DeVito, L. M., Zaslavsky, K., Josselyn, S. A., Lozano, A. M., & Frankland, P. W. (2011). Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *Journal of Neuroscience*, 31(38), 13469-13484.
- Sumsuzzman, D. M., Uddin, M. S., Kabir, M. T., Hasana, S., Perveen, A., Alanazi, I. S., ... & Ashraf, G. M. (2022). Microglia in Alzheimer's Disease: A Favorable Cellular Target to Ameliorate Alzheimer's Pathogenesis. *Mediators of Inflammation*, 2022(1), 6052932.
- Sun, E., Motolani, A., Campos, L., & Lu, T. (2022). The pivotal role of NF- κ B in the pathogenesis and therapeutics of Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 8972.
- Teleanu, D. M., Chircov, C., Grumezescu, A. M., Volceanov, A., & Teleanu, R. I. (2018). Blood-brain delivery methods using nanotechnology. *Pharmaceutics*, 10(4), 269.
- Tifratene, K., Duff, F. L., Pradier, C., Quétel, J., Lafay, P., Schück, S., ... & participating centres. (2012). Use of drug treatments for Alzheimer's disease in France: a study on a national level based on the National Alzheimer's Data Bank (Banque Nationale Alzheimer). *pharmacoepidemiology and drug safety*, 21(9), 1005-1012.
- Tiwari, S. S., d'Orange, M., Troakes, C., Shurovi, B. N., Engmann, O., Noble, W., ... & Giese, K. P. (2015). Evidence that the presynaptic vesicle protein CSPalpha is

- a key player in synaptic degeneration and protection in Alzheimer's disease. *Molecular brain*, 8, 1-12.
- Tornero, B., Fernández-Stefanuto, V., Tojo, E., Besada, P., & Terán, C. (2018, November). Development of novel API-ILs for the optimization of anti-Alzheimer drugs. In *Proceedings* (Vol. 9, No. 1, p. 47). MDPI.
- Ward, S. M., Himmelstein, D. S., Lancia, J. K., & Binder, L. I. (2012). Tau oligomers and tau toxicity in neurodegenerative disease. *Biochemical Society Transactions*, 40(4), 667-671.
- Winkler, E. A., Nishida, Y., Sagare, A. P., Rege, S. V., Bell, R. D., Perlmutter, D., ... & Zlokovic, B. V. (2015). GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration. *Nature neuroscience*, 18(4), 521-530.
- Wu, Y., & Chang, W. (2020). Research on the treatment of the elderly with Alzheimer disease in virtual reality puzzle games. *The Frontiers of Society, Science and Technology*, 3, 5-8.
- Yao, W., Yang, H., & Yang, J. (2022). Small-molecule drugs development for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1019412.
- Yi, J. H., Whitcomb, D. J., Park, S. J., Martinez-Perez, C., Barbati, S. A., Mitchell, S. J., & Cho, K. (2020). M1 muscarinic acetylcholine receptor dysfunction in moderate Alzheimer's disease pathology. *Brain Communications*, 2(2), fcaa058.
- Zhang, L., Trushin, S., Christensen, T. A., Bachmeier, B. V., Gateno, B., Schroeder, A., ... & Trushina, E. (2016). Altered brain energetics induces mitochondrial fission

arrest in Alzheimer's Disease. *Scientific reports*, 6(1), 18725.

ALZHEİMER HASTALIĞINDA MOLEKÜLER VE HÜCRESEL HEDEFLER: YENİ TERAPÖTİK STRATEJİLERE DOĞRU

Mustafa KURT¹

Ziad JOHA²

1. GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı (AH), özellikle hafıza, akıl yürütme ve günlük işlevleri etkileyen bilişsel gerileme ile karakterize edilen ilerleyici bir nörodejeneratif rahatsızlıktır. Bu hastalık, dünya genelindeki demans vakalarının yaklaşık %60-80'ini oluşturmasıyla, en yaygın demans nedeni olarak öne çıkmaktadır (Reitz ve ark., 2011). Hastalığın temel özellikleri, amiloid plakların ve nörofibriller yumakların birikimi olup, bu durum nöronal işlevleri bozarak hücre ölümüne yol açmaktadır (Fiore et ve ark., 2019). Klinik olarak AH, genellikle hafif bilişsel bozukluk (HBB) ile başlar ve zamanla daha ağır demans formlarına ilerleyerek, önemli ölçüde işlevsel kayıplara ve bakıma bağımlılığa neden olabilir (Petersen, 2016).

Alzheimer Hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Dünya genelinde demans prevalansının yaklaşık 24 milyon olduğu tahmin edilmekte olup, bu sayının her 20 yılda bir ikiye katlanarak 2040 yılında yaklaşık 81 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Reitz ve ark., 2011). AH için risk faktörleri arasında yaş, genetik yatkınlık ve tip 2 diyabet gibi

¹ Eczacı, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, mustafa.kurt_1@hotmail.com, ORCID: 0009-0005-2054-8043.

² Dr. Öğretim Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ziadjoa@cumhuriyet.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8520-3760

komorbiditeler yer almakta ve bu hastalık, bilişsel gerileme ve demans riskinde artışla ilişkilendirilmektedir (Janoutová ve ark., 2022). Araştırmalar, 65 yaşından önce görülen erken başlangıçlı AH'nin genellikle genetik mutasyonlarla ilişkili olduğunu, geç başlangıçlı AH'nin ise daha yaygın olup genetik ve çevresel faktörlerin birleşik etkisiyle ortaya çıktığını göstermektedir (Spalletta ve ark., 2013). Apolipoprotein E (APOE) geninin özellikle $\epsilon 4$ aleli, geç başlangıçlı AH için önemli bir genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Pereira ve ark., 2021).

Klinik olarak AH, hafıza kaybı, dil zorlukları ve bozulmuş yürütücü işlevler gibi bir dizi bilişsel yetersizlikle karakterizedir. Hastalarda ayrıca depresyon, anksiyete ve davranış değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik semptomlar da görülebilir (Wu & Chang, 2020). AH teşhisi esas olarak klinik bulgulara dayanmakta olup, amiloid plaklar ve tau patolojisinin varlığını gösterebilen nörogörüntüleme ve biyobelirteçler ile desteklenmektedir (Ritchie ve ark., 2020). Nörogörüntülemede makine öğrenimi uygulamaları gibi teşhis tekniklerindeki son gelişmeler, AH'nin erken tespiti ve tanısının doğruluğunu artırmaktadır (Ayubcha ve ark., 2023).

Alzheimer Hastalığını araştırmanın önemi, bu hastalığın bireyler, aileler ve sağlık sistemleri üzerindeki derin etkisinde yatmaktadır. AH'nin epidemiyolojisini ve klinik özelliklerini anlamak, etkili önleme ve müdahale stratejileri geliştirmek için kritik bir rol oynamaktadır. Devam eden araştırmaların hedefleri arasında, AH'nin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması, potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi ve tanı yöntemlerinin iyileştirilmesi yer almaktadır. Örneğin, son çalışmalar kolinesteraz inhibitörleri ve memantin semptomların yönetimindeki etkinliğini incelemiş ve kombinasyon tedavilerinin umut verici sonuçlar sunduğunu göstermiştir (Guo ve ark., 2020). Ayrıca, yaşam tarzı faktörlerinin AH riski üzerindeki etkisinin araştırılması, yaşam boyu bilişsel sağlığı

teşvik etmeye yönelik halk sağlığı girişimlerinin önemini vurgulamaktadır (Janoutová ve ark., 2022).

Sonuç olarak, Alzheimer Hastalığı, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkan ve belirgin bilişsel gerilemeye yol açan bir durumdur. AH'nin artan prevalansı, hastalığı daha iyi anlamak, tanı doğruluğunu artırmak ve etkili terapötik müdahaleler geliştirmek için kapsamlı bir araştırma çabasını gerekli kılmaktadır.

2. ALZHEİMER HASTALIĞININ PATO FİZYOLOJİSİ

Nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisi, nöronal dejenerasyonu, sinaptik işlev bozukluğunu ve enerji tükenmesini tetikleyen bir dizi birbiriyle ilişkili mekanizma ile yakından bağlantılıdır. Bu sürecin merkezinde, nöron dejenerasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunan amyloid beta (A β) ve tau proteinlerinin toksik etkileri yer almaktadır. A β birikimi sinaptik kayıplara yol açarak nörotransmisyonu bozarken, tau hiperfosforilasyonu mikrotübül stabilitesini bozarak nöronal işlev bozukluğunu daha da şiddetlendirmektedir (Canuet ve ark., 2015; Marttinen ve ark., 2018). Ortaya çıkan sinaptik işlev bozukluğu, sinaptik bağlantıların bütünlüğünün bozulmasıyla birlikte sinaptik plastisite ve bilişsel yetilerde azalma olarak kendini göstermektedir (Jackson ve ark., 2019; Alobuia ve ark., 2013). Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon, nöronlardaki enerji kaybında kritik bir rol oynamaktadır. Bozulmuş mitokondriyal dinamikler, sinaptik sağlığın korunması ve nöronal hayatta kalım için gerekli olan temel kaynakların taşınmasını engellemektedir (Du ve ark., 2010; Du ve ark., 2017). A β ve tau patolojisi, sinaptik dejenerasyon ve mitokondriyal disfonksiyon arasındaki çok yönlü etkileşim, hastalık sürecinin karmaşıklığını ortaya koymakta ve nörodejenerasyonu hafifletmek ve bilişsel

fonksiyonu korumak amacıyla bu birbirine bağlı yolları hedefleyen tedavi stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

- **Nöronal Dejenerasyon Mekanizmaları**

Alzheimer Hastalığında nöronal dejenerasyon, hücre ölümüne yol açan patolojik olayların bir zinciri ile karakterize edilir. Temel mekanizmalardan biri, nöronal işlevi ve iletişimi bozan plaklar oluşturmak üzere birikerek agregatlaşan amiloid-beta peptitlerinin birikimidir (Winkler ve ark., 2015). Bu birikime sıklıkla nöral inflamasyon eşlik eder ve bu durum nöronal yaralanmayı şiddetlendirerek beyin dokusunun genel dejenerasyonuna katkıda bulunur (Ferrari-Souza ve ark., 2024). AH'nin vasküler hipotezi, erken dönemde ortaya çıkan vasküler disfonksiyonun kan-beyin bariyeri bütünlüğünü bozarak hem A β -bağımsız hem de A β -bağımlı nörotoksisiteye yol açabileceğini öne sürer (Winkler ve ark., 2015). Ayrıca, aksonal dejenerasyon AH'nin kritik bir özelliğidir; burada aksonal bütünlüğün kaybı, nöronal hücre gövdelerinin ölümünden önce gelir ve aksonların dejenerasyona karşı özellikle savunmasız olduğunu gösterir (Albuquerque ve ark., 2013).

- **Amiloid Beta (A β) ve Tau Proteinlerinin Önemli Roller**

Amiloid-beta ve tau proteinleri, Alzheimer hastalığının (AD) patofizyolojisinde kritik rollere sahiptir. A β plaklarının, tau proteinlerinin nörofibriler yumaklar (NFT'ler) içine çekilmesi de dahil olmak üzere bir dizi nörotoksik olayı başlattığı bilinmektedir. A β ile tau arasındaki etkileşim karmaşıktır; A β birikimi, tau agregasyonunu artırarak, mikrotübül stabilitesini ve nöronal taşıma mekanizmalarını bozarak NFT'lerin oluşumuna yol açar (Ward ve ark., 2012). Araştırmalar, A β plaklarının tau agregasyonunu nöritik plaklarda kolaylaştırarak tau patolojisinin beyin boyunca yayılmasını teşvik edebileceğini göstermektedir (He ve ark., 2018). Bu tau patolojisi, sinaptik disfonksiyon ve

bilişsel gerileme ile ilişkilidir; çünkü hiperfosforile tau, normal nöronal sinyal iletimini bozarak sinaptik kayba yol açar (Ward ve ark., 2012; Marzo ve ark., 2016).

- **Sinaptik Disfonksiyon ve Hücresel Enerji Kaybı**

Sinaptik disfonksiyon, Alzheimer hastalığının erken ve önemli bir özelliğidir ve genellikle belirgin nöronal ölümden önce ortaya çıkar. Sinaps kaybı, bilişsel gerileme ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu sinaptik hassasiyetin hem A β hem de tau patolojilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Marzo ve ark., 2016). A β 'nin, nörotransmitter salınımını ve reseptör sinyalleşmesini bozarak sinaptik fonksiyonu zayıflattığı ve sinaptik plastisiteye yönelik eksikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Tiwari ve ark., 2015). Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon ve bozulmuş enerji metabolizması, AD'de nöronal kayba katkıda bulunan kritik faktörlerdir. A β birikimi, oksidatif stres ile ilişkilidir; bu durum, hücresel yapıları tahrip eder ve iyon homeostazının ve sinaptik bütünlüğün korunması için gerekli ATP üretimini bozar (Roberts ve ark., 2016). Bu enerji eksikliği, sinaptik disfonksiyonu daha da kötüleştirerek, nöronal dejenerasyonu hızlandıran bir kısır döngü oluşturur.

Sonuç olarak, Alzheimer hastalığının patofizyolojisi çok yönlüdür ve amiloid-beta ve tau proteinleri tarafından tetiklenen nöronal dejenerasyon mekanizmalarının yanı sıra, önemli sinaptik disfonksiyon ve enerji eksikliklerini de içerir. Bu süreçlerin anlaşılması, bu yıkıcı hastalığın ilerlemesini azaltmaya yönelik hedeflenmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

3. ALZHEİMER TEDAVİSİNDE MOLEKÜLER HEDEFLER

Nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle Alzheimer hastalığı bağlamında moleküler hedeflerin araştırılması, hastalığın karmaşık patofizyolojisi ve etkili tedavi stratejilerine duyulan acil ihtiyaç nedeniyle önemli bir ilgi görmüştür. Bu araştırmanın merkezinde amyloid beta ($A\beta$) peptitlerinin birikimi, tau proteinlerinin modülasyonu ve nöroinflamasyonun düzenlenmesi, özellikle mikrogial aktivitenin rolü yer almaktadır. $A\beta$ peptitlerinin toksik oligomerler ve çözünmeyen fibriller halinde birikmesi, hastalığın belirgin bir özelliği olup, sinaptik işlev bozukluğuna ve nöron ölümüne yol açar. Bu durum, bu birikintilerin tedaviye yönelik müdahaleler için hedeflenmesinin önemini vurgulamaktadır (Lee ve ark., 2018; Karran & Strooper, 2022; Breijyeh & Karaman, 2020). Ayrıca, hiperfosforile tau proteinleri, nörofibriler yığınların oluşumuna katkıda bulunarak nörodejenerasyonu ve bilişsel gerilemeyi şiddetlendirmekte ve bu da tau patolojisini modüle etmeye yönelik tedavi stratejileri için bir diğer kritik hedefi ortaya koymaktadır (Huang & Liu, 2020; Yao ve ark., 2022). Ayrıca, aktive olmuş mikrogialar tarafından tetiklenen nöroinflamasyonun rolü, hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktör olarak öne çıkmıştır. Mevcut kanıtlar, inflamatuvar yanıtın nöronal hasarı ya şiddetlendirebileceğini ya da hafifletebileceğini göstermektedir (Molkov ve ark., 2023; Repalli & Meruelo, 2015). Bu nedenle, $A\beta$ birikimi, tau patolojisi ve nöroinflamatuvar süreçler arasındaki karmaşık etkileşimi hedefleyen çok yönlü bir yaklaşım, hastalığın seyrini değiştirebilecek ve hasta sonuçlarını iyileştirebilecek etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

3.1. Amiloid Beta Agregasyonu ve Terapötik Stratejiler

- **Sekretaz Enzimleri ve İnhibitörleri**

Amiloid-beta ($A\beta$) peptitlerinin üretimi, esas olarak sekretaz enzimleri, özellikle β -sekretaz (BACE1) ve γ -sekretaz tarafından düzenlenmektedir. BACE1, amiloid öncül proteini (APP) keserek $A\beta$ oluşumunu başlatır ve bu nedenle terapötik müdahale için kritik bir hedef olarak kabul edilir. Günümüzde birçok BACE1 inhibitörü, $A\beta$ seviyelerini azaltma ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli göstererek klinik denemelerde umut vaat etmektedir (Mohamed ve ark., 2023). Bunun yanı sıra, γ -sekretaz modülatörleri, APP'nin kesilmesini seçici bir şekilde değiştirerek patojenik $A\beta$ türlerinin üretimini azaltırken toksik olmayan fragmanların üretimini korumayı hedefleyen stratejiler olarak araştırılmaktadır (Boosani & Agrawal, 2013).

- **$A\beta$ Aşılama ve Antikor Tabanlı Tedaviler**

Amiloid-beta ($A\beta$) hedefli immünoterapiler, terapötik bir strateji olarak giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Monoklonal antikorlar, örneğin aducanumab ile yapılan pasif immünizasyon, klinik ortamda amiloid plaklarının azaltılmasında etkinlik göstermiştir. Bu antikorlar, $A\beta$ 'nin agregat formlarına seçici olarak bağlanarak, beyinden temizlenmelerini kolaylaştırır (Noor ve ark., 2021). Bununla birlikte, $A\beta$ 'ye karşı bağışıklık yanıtı oluşturmayı amaçlayan aktif aşılama stratejileri de araştırılmaktadır ve bu yöntemler, $A\beta$ birikimine karşı uzun süreli koruma sağlayabilir (Sun ve ark., 2022).

3.2. Tau Protein Modülasyonu

- **Tau Fosforilasyonu ve Stabilizasyonu**

Tau proteininin hiperfosforilasyonu, Alzheimer hastalığının (AH) patolojisinde bir belirteç olan nörofibriller

yumakların oluşumuna yol açar. Tau fosforilasyonunu modüle etmeye yönelik terapötik stratejiler bu nedenle kritik öneme sahiptir. Tau kinaz inhibitörleri, özellikle GSK-3 β , tau hiperfosforilasyonunu ve ardından gelen agregasyonu önlemek için araştırılmaktadır (Arndt ve ark., 2018). Ayrıca, tau proteininin mikrotübüllere bağlanmasını destekleyen küçük moleküller kullanılarak stabilitesinin artırılması, tau kaynaklı nörodejenerasyonu hafifletme potansiyeline sahiptir (Carrol, 2020).

- **Mikrotübül Bağlanması ve Destekleyici Moleküller**

Tau proteininin mikrotübüllerle etkileşiminin stabilizasyonu, nöronal bütünlüğün korunması açısından kritik bir öneme sahiptir. Mikrotübül stabilitesini artıran bileşikler, örneğin paklitaksel, tau patolojisini azaltma potansiyelleri nedeniyle incelenmiştir. Ayrıca, ısı şok proteinleri (Hsp70) tau proteininin dönüşümünü kolaylaştırarak agregasyonunu önleyebilme özelliği göstermiştir. Bu destekleyici molekülleri hedef almak, terapötik faydalar sunma potansiyeline sahiptir (Pluta & Ulaemek-Kozioł, 2021).

3.3. Nöroinflamasyon ve Mikroglia Modülasyonu

- **İnflamatuvar Sitokinlerin Düzenlenmesi**

Nöroinflamasyon, Alzheimer hastalığının (AH) ilerlemesinde önemli bir rol oynar; aktive olmuş mikrogliaların salgıladığı proinflamatuvar sitokinler, nöronal hasarı daha da şiddetlendirir. Nöroinflamasyonu modüle etmeye yönelik terapötik stratejiler, bu sitokinlerin salınımını engellemeyi hedeflemektedir. Örneğin, lökotrien reseptör antagonisti montelukast, transgenik AH modellerinde nöroinflamasyonu azaltmış ve bilişsel işlevi iyileştirmiştir (Amakiri ve ark., 2019). Ayrıca, hesperetin gibi bazı bileşikler, TLR4/NF- κ B sinyal yollarını modüle ederek nöroinflamatuvar yanıtları azaltma potansiyeli göstermiştir (Ittner & Götz, 2011).

- **Mikroglia Aktivasyonu ve Yeni Terapötik Yöntemler**

Mikroglia, merkezi sinir sisteminin yerleşik bağışıklık hücreleri olup, nöroproteksiyon ve nörodejenerasyon arasında çift yönlü bir rol oynamaktadır. Mikroglial aktivasyonu, faydalı M2 fenotipine doğru modüle etmek, umut verici bir terapötik yaklaşımdır. Örneğin, rapamisin, mikroglialarda M1 polarizasyonunu inhibe ederek daha anti-inflamatuar bir ortamı teşvik etmiştir (Boutajangout & Wisniewski, 2014). Ayrıca, mikroglialarda ekspresyon gösteren Kv1.3 gibi iyon kanallarını hedef almak, AH'de mikrogliaların aktivasyonu ve fonksiyonunu düzenlemeye yönelik yeni bir strateji sunabilir (Huang ve ark., 2020).

Alzheimer hastalığında amiloid-beta agregasyonu, tau protein modülasyonu ve nöroinflamasyon gibi moleküler hedeflerin incelenmesi, etkili tedavilerin geliştirilmesine yönelik çok yönlü bir yaklaşım sunmaktadır. Bu alanlardaki araştırmaların devam etmesi, Alzheimer hastalığının patolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve terapötik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

4. ALZHEİMER TEDAVİSİNDE HÜCRESEL HEDEFLER

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisi, fonksiyonları yeniden kazandırmak ve iyileşmeyi teşvik etmek için kullanılabilecek hücresel hedeflerin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını gerektirir. Bu yaklaşımların merkezinde, etkili nöronal iletişim ve bilişsel fonksiyon için kritik öneme sahip olan sinaptik sağlık ve nörotransmitter dengesinin korunması yer almaktadır. Sinaptik bütünlükteki bozulmalar sıklıkla nörotransmisyonun bozulmasına yol açar, bu da bilişsel gerilemeyi şiddetlendirir ve sinaptik dayanıklılığı ve

nörotransmitter dinamiklerini artırmaya yönelik stratejilerin gerekliliğini vurgular (Sharda ve ark., 2020). Ayrıca, mitokondriyal fonksiyon ve enerji metabolizmasının rolü büyük önem taşımaktadır, çünkü mitokondriler, sinaptik iletim için gerekli enerjiyi sağlamak ve nörotransmitter salınımı için kritik olan kalsiyum dengesini düzenlemektedir (Guo ve ark., 2017; Du ve ark., 2010). Ayrıca, nörojenezi ve beyin plastisitesini teşvik etmek, terapötik müdahale için umut verici bir yol sunmaktadır, çünkü yeni nöronların üretimi, nörodejenerasyonun etkilerine karşı koyabilir ve bilişsel dayanıklılığı artırabilir (Hollands ve ark., 2017; Lazarov & Marr, 2010). Birlikte ele alındığında, bu hücrel hedefler sinaptik sağlık, mitokondriyal fonksiyon ve nörojenezi, bilişsel fonksiyonu yeniden kazandırmayı ve nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen bireylerin genel yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan etkili tedaviler geliştirmek için çok yönlü bir strateji sunmaktadır.

4.1. Sinaptik Sağlık ve Nörotransmitter Dengesi

Sinaptik sağlığın korunması ve nörotransmitter dengesinin sağlanması, bilişsel işlevler için hayati öneme sahiptir. Alzheimer hastalığında kolinerjik sistemin belirgin şekilde zarar görmesi, beyindeki asetilkolin (ACh) seviyelerinin azalmasına yol açar. Bu azalma, sinaptik iletim, öğrenme ve hafıza için kritik öneme sahip olan ACh'nin eksikliğine bağlı olarak bilişsel bozukluklarla ilişkilidir (Silva ve ark., 2016; Yi ve ark., 2020).

• Glutamat ve NMDA Reseptör Antagonistleri

Glutamat, beyindeki birincil uyarıcı nörotransmitterdir ve düzensizliği Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol oynar. Aşırı glutamat sinyalleme eksitatotoksisiteye yol açabilir ve bu durum nöronal hasar ile bilişsel gerilemeyi tetikler (Reddy ve ark., 2010; Guo ve ark., 2017). Glutamaterjik aktiviteyi modüle etmek için NMDA reseptör antagonistleri, örneğin memantin, kullanılmaktadır. Bu ilaçlar NMDA reseptörlerini bloke ederek

eksitatotoksisteyi önlemeye yardımcı olurken, normal sinaptik iletme izin verir (Tifratene ve ark., 2012; Tornero ve ark., 2018). Memantinin, glutamat seviyelerini stabilize ederek ve nöronları eksitatotoksik hasardan koruyarak, orta ila ileri evre Alzheimer hastalarında bilişsel fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Tifratene ve ark., 2012).

- **Asetilkolinesteraz İnhibitörleri**

Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI'ler), Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinde temel bir yaklaşımdır. Bu bileşikler, sinaptik yarıktaki asetilkolini parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek çalışır. Asetilkolinin bu şekilde parçalanmasını önleyerek ACh'nin mevcudiyetini artırır, böylece kolinerjik iletimi güçlendirir ve bilişsel fonksiyonu iyileştirir (Şangut, 2023; Silva ve ark., 2016; Yi ve ark., 2020).

Donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi çeşitli AChEI'ler geniş çapta incelenmiş ve klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmıştır. Araştırmalar, bu inhibitörlerin hafif ila orta evre Alzheimer hastalarında bilişsel semptomlar ve genel işlevsellik üzerinde mütevazı iyileşmelere yol açabileceğini göstermektedir (Tifratene ve ark., 2012; Silva ve ark., 2016; Huda ve ark., 2023). Örneğin, donepezilin bilişsel skorları ve günlük yaşam aktivitelerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Silva ve ark., 2016; Berkov ve ark., 2014).

AChEI'lerin etkinliği, Alzheimer hastalığında bilişsel gerilemenin öncelikli olarak kolinerjik nöron kaybına ve ardından ACh seviyelerindeki azalmaya bağlı olduğunu öne süren kolinerjik hipotez tarafından desteklenmektedir (Yi ve ark., 2020; Hai ve ark., 2013). Bununla birlikte, AChEI'ler semptomatik rahatlama sağlarken hastalığın ilerlemesini durdurmaz; bu durum, Alzheimer hastalığı patolojisine dahil olan diğer yolları hedefleyen ek terapötik stratejilere duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (Riswanto ve ark., 2017).

Sonuç olarak, sinaptik sağlığı ve nörotransmitter dengesini glutamat modülasyonu ve asetilkolinesteraz inhibisyonu yoluyla hedeflemek, Alzheimer hastalığının tedavisinde hayati bir yaklaşımı temsil etmektedir. AChEİ'lerin bilişsel işlevi iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmışken, NMDA reseptör antagonistlerinin kullanımı eksitatotoksisiteyi ele almak için tamamlayıcı bir strateji sunmaktadır. Bu hücrel hedefler üzerine devam eden araştırmalar, Alzheimer hastalığından etkilenen bireylerin yaşam kalitesini artırabilecek daha etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

4.2. Mitokondriyal Fonksiyon ve Enerji Metabolizması

Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon yoluyla adenosin trifosfat (ATP) üreten hücrenin enerji merkezleridir. Alzheimer hastalığında mitokondriyal disfonksiyon, enerji metabolizmasının bozulması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış üretimi ve mitokondriyal dinamiklerdeki değişikliklerle karakterizedir. Bu faktörlerin tümü, nöronal yaralanmalara ve bilişsel bozukluklara katkıda bulunur (Mastroeni ve ark., 2015; Blagov ve ark., 2022).

• Oksidatif Stresin Azaltılması

Oksidatif stres, Alzheimer hastalığının patofizyolojisine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Amiloid-beta ($A\beta$) peptitlerinin birikiminin oksidatif stresi indükleyerek nörotoksositeye ve mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir (Mastroeni ve ark., 2015). Antioksidanlar, oksidatif stresi azaltmak ve mitokondriyal fonksiyonu korumak için potansiyel terapötik ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Örneğin, yeni nesil antioksidanlar, oligomerik $A\beta$ 'nin mitokondriler üzerindeki zararlı etkilerini engelleyerek hücrel fonksiyonun ve hayatta kalmanın sürdürülmesine katkıda bulunmuştur (Mastroeni ve ark., 2015; Mańczak ve ark., 2010).

Araştırmalar, mitokondriye hedeflenen antioksidanların, Aβ'ye maruz kalan nöronlarda oksidatif hasarı etkili bir şekilde azaltabildiğini, mitokondriyal membran potansiyelini ve ATP üretimini artırabildiğini göstermektedir (Mańczak ve ark., 2010; Reddy ve ark., 2012). Oksidatif stresi azaltarak, bu antioksidanlar sinaptik bütünlüğü korumaya ve Alzheimer hastalarında bilişsel fonksiyonu iyileştirmeye yardımcı olabilir.

• **Mitofaji ve Mitokondriyal Dinamiklerin Düzenlenmesi**

Mitofaji, hasarlı mitokondrilerin seçici olarak parçalanması yoluyla mitokondriyal kalite ve fonksiyonun sürdürülmesi açısından hayati öneme sahiptir. Alzheimer hastalığında bozulmuş mitofaji, işlevsiz mitokondrilerin birikmesine neden olarak oksidatif stresi ve nöronal hasarı şiddetlendirmektedir (Blagov ve ark., 2022; Du ve ark., 2017). Mitofajinin artırılması, mitokondriyal fonksiyonun yeniden sağlanması ve nörodejenerasyona karşı koruma sağlanması için önerilen bir terapötik stratejidir.

Son çalışmalar, PINK1 ve Parkin gibi proteinlerin mitofajinin düzenlenmesindeki rolünü vurgulamıştır. PINK1 sinyalizasyonunun, Alzheimer hastalığı modellerinde amiloid patolojisini ve mitokondriyal disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiş ve bu yolun hedeflenmesinin mitokondri sağlığını yeniden kazandırmak için faydalı olabileceği öne sürülmüştür (Du ve ark., 2017; Lee, 2023). Ayrıca, doğal bir alkaloid olan palmatinin, Alzheimer hastalığı fare modellerinde mitofajiyi seçici olarak indüklediği ve mitokondriyal fonksiyonu geri kazandırdığı bildirilmiştir. Bu bulgular, mitofaji modülasyonunun terapötik bir yaklaşım olarak potansiyelini daha da pekiştirmektedir (Lee, 2023).

Mitokondriyal dinamikler, bölünme (fission) ve kaynaşma (fusion) süreçlerini içerir ve mitokondriyal

fonksiyonun ve morfolojinin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Bu dinamiklerin düzensizliği, Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol oynamaktadır (Blagov ve ark., 2022). Örneğin, Drp1 gibi proteinler tarafından yönlendirilen aşırı mitokondriyal bölünme, Alzheimer hastalığında nöronal dejenerasyonla ilişkilendirilmiştir (Blagov ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2016). Mitokondriyal bölünme ve kaynaşma arasındaki dengenin yeniden sağlanmasına yönelik terapötik stratejiler, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebilir ve nörodejenerasyonu azaltabilir.

Özetle, oksidatif stresin azaltılması ve mitofaji ile mitokondriyal dinamiklerin düzenlenmesi yoluyla mitokondriyal fonksiyon ve enerji metabolizmasının hedeflenmesi, Alzheimer hastalığının tedavisi için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Mitokondriyal sağlık ve fonksiyonun artırılmasıyla, bu stratejiler nöronal bütünlüğü korumaya ve etkilenen bireylerde bilişsel sonuçları iyileştirmeye yardımcı olabilir. Bu hücrel hedefler üzerine devam eden araştırmalar, Alzheimer hastalığının temel mekanizmalarını ele alabilecek etkili tedavilerin geliştirilmesi için çok önemlidir.

4.3. Nörogenez ve Beyin Plastisitesi

Nörogenez, nöral kök hücrelerden yeni nöronlar üretme süreci, beyin plastisitesinin hayati bir yönüdür. Bu süreç, yetişkin beyininde iki ana bölgede gerçekleşir: subventriküler bölge (SVZ) ve hipokampusun subgranüler bölgesi (SGZ). Nörogenez, öğrenme, hafıza ve duygusal düzenleme için gereklidir ve bozulması, Alzheimer hastalığında gözlemlenen bilişsel eksikliklerle ilişkilidir (Stone ve ark., 2011; Kempermann ve ark., 2018; Lazarov ve ark., 2010).

- **Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Nörotrofik Faktörler**

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörogenez, nöronal hayatta kalma ve sinaptik plastisitenin teşvik edilmesinde

önemli bir rol oynayan ana nörotrofik faktördür. BDNF, nöral progenitör hücrelerin olgun nöronlara dönüşümünü kolaylaştırır ve mevcut nöronların hayatta kalmasını artırır (Leuner & Sabihi, 2016; Nakajima ve ark., 2023). Alzheimer hastalığı bağlamında, BDNF seviyelerinin azalması bilişsel gerileme ve nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiştir (Leuner & Sabihi, 2016; Lazarov ve ark., 2010).

Çalışmalar, BDNF seviyelerinin artırılmasının nörojenezi uyurabileceğini ve Alzheimer hastalığı hayvan modellerinde bilişsel fonksiyonu iyileştirebileceğini göstermektedir. Örneğin, BDNF sinyalizasyonunu artıran müdahalelerin, nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunu teşvik ettiği ve hafıza performansını iyileştirdiği bulunmuştur (Bhattarai ve ark., 2020; Nakajima ve ark., 2023). Ayrıca, sinir büyüme faktörü (NGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi diğer nörotrofik faktörler de nörojenezi ve nöronal sağlığı destekler, bu da bu yolları hedefleyen çok faktörlü bir yaklaşımın Alzheimer tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir (Kempermann ve ark., 2018; Nakajima ve ark., 2023).

• Kök Hücre Terapileri

Kök hücre terapileri, Alzheimer hastalığında nörojenezi artırmak ve hasar görmüş sinir ağlarını onarmak için umut verici bir yol olarak öne çıkmaktadır. Nöral kök hücreler (NSC'ler) ve mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) gibi çeşitli kök hücre türleri, nörojenezi teşvik etme ve bilişsel fonksiyonu iyileştirme potansiyelleri açısından incelenmiştir (Kulchitsky ve ark., 2018; Oh ve ark., 2015). Araştırmalar, NSC'lerin nöronlar ve glial hücrelere dönüşebileceğini ve bu sayede hasar görmüş beyin dokusunun rejenerasyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir. Örneğin, yapılan çalışmalar, NSC'lerin Alzheimer hastalığı hayvan modellerine nakledilmesinin nörojenezi artırabileceğini, sinaptik plastisiteyi

iyileştirebileceğini ve bilişsel fonksiyonu restore edebileceğini ortaya koymuştur (Oh ve ark., 2015; Li & Song, 2016). Ayrıca, MSC'lerin, endojen nöral kök hücrelerin hayatta kalmasını ve farklılaşmasını teşvik eden nörotrofik faktörler salgıladıkları ve bu sayede yaşanan beyinde nörojenezi destekledikleri gösterilmiştir (Kulchitsky ve ark., 2018; Oh ve ark., 2015).

Kök hücre terapilerinin klinik uygulamaları hala erken aşamalarda olsa da, prelinik çalışmalar, nörojenezi artırarak ve beyin onarımını teşvik ederek Alzheimer hastalığının altta yatan mekanizmalarını ele alma potansiyellerini göstermektedir (Kulchitsky ve ark., 2018; Oh ve ark., 2015; Li & Song, 2016). Ancak, bu terapilerin optimal uygulama yöntemleri, zamanlaması ve uzun vadeli etkileri ile ilgili zorluklar devam etmektedir; bu da terapilerin etkinliği ve güvenliğini insan denekleri üzerinde kanıtlamak için daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir (Kulchitsky ve ark., 2018; Oh ve ark., 2015).

Özetle, BDNF ve diğer nörotrofik faktörlerin modülasyonu ile nörojenezi ve beyin plastisitesini hedeflemek, aynı zamanda kök hücre terapilerinin uygulanması, Alzheimer hastalığının tedavisi için umut verici bir strateji sunmaktadır. Nörojenezi artırarak ve nöral sağlığı teşvik ederek, bu yaklaşımlar bilişsel gerilemeyi hafifletebilir ve bu yıkıcı hastalıktan etkilenen bireylerin yaşam kalitesini iyileştirebilir. Bu hücresele hedeflere yönelik devam eden araştırmalar, Alzheimer hastalığının karmaşık patolojisini ele alabilecek etkin terapilerin geliştirilmesi için hayati önem taşımaktadır.

5. ALZHEİMER TEDAVİSİNDE MOLEKÜLER VE HÜCRESEL YAKLAŞIMLARIN ÖNEMİ

Moleküler ve hücresele yaklaşımlar, Alzheimer hastalığının (AH) daha iyi anlaşılması ve etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından hayati bir öneme sahiptir. Araştırmalar,

amiloid-beta peptitleri ve tau proteinlerinin birikiminin, AH ile ilişkili nörodejeneratif süreçte belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir (Guo ve ark., 2020; Choi ve ark., 2011). Bu proteinlerin moleküler düzeyde incelenmesi, araştırmacılara onların agregasyonunu ve toksisitesini bozabilecek küçük molekülleri tanımlama imkânı sunmaktadır (Guo ve ark., 2020). Örneğin, bazı çalışmalar belirli bileşiklerin amiloid fibrillerine nüfuz ederek mekanik özelliklerini değiştirebildiğini ortaya koymuş ve bu durum, potansiyel yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (Peng, 2024). Ayrıca, mikroglianin nöroenflamasyon ve nöroproteksiyondaki rolü gibi hücresel mekanizmaların araştırılması, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Sumsuzzman ve ark., 2022). Bu bağışıklık hücrelerinin nörodejenerasyona nasıl katkıda bulunduğunu veya onu nasıl hafifletebildiğini anlamak, koruyucu işlevlerini artırırken nörotoksik etkilerini en aza indirecek tedavilerin tasarlanmasına yardımcı olabilir (Sumsuzzman ve ark., 2022). Bununla birlikte, tek hücreli RNA dizileme ve ağ farmakolojisi gibi teknolojilerdeki ilerlemeler, AH'nin moleküler özelliklerinin ayrıntılı bir düzeyde incelenmesine olanak tanıyarak kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının önünü açmaktadır (Chang ve ark., 2021; Ma ve ark., 2019).

6. YENİ VE DENEYSEL TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Alzheimer hastalığı için etkili tedavi arayışı, çeşitli yeni ve deneysel terapötik yaklaşımların keşfine yol açmıştır. Bu stratejiler, hastalığın çok yönlü doğasını ele almayı amaçlamakta olup, yalnızca semptomları hafifletmek yerine hastalık ilerlemesini potansiyel olarak değiştirebilecek yenilikçi yöntemlere odaklanmaktadır. Bu bölüm, gen tedavisi ve CRISPR-

Cas9 uygulamaları, immünoterapiler ve kombinasyon stratejileri, ve nanoteknoloji tabanlı ilaç dağıtım sistemleri olmak üzere üç ana alanı ele almaktadır. Bu alanlardaki son gelişmeler, ön klinik ve klinik ortamlarda umut verici sonuçlar göstermiş olup, Alzheimer hastalığına yönelik daha hedeflenmiş ve etkili müdahalelere doğru bir kaymayı işaret etmektedir (Islam, 2024; Ho ve ark., 2022; Dolan & Zago, 2018).

- **Gen Tedavisi ve CRISPR-Cas9 Uygulamaları**

Gen tedavisi, Alzheimer hastalığının tedavisinde devrim niteliğinde bir yaklaşım olarak ortaya çıkmış ve CRISPR-Cas9 teknolojisinin hassasiyetinden faydalanarak hastalığın patolojisinde yer alan genleri hedef alıp değiştirmeyi mümkün kılmaktadır. Bu yenilikçi teknik, amiloid prekürsör proteini (APP) ve presenilin genleriyle ilişkili genetik dizilerin doğrudan düzenlenmesine olanak tanır; bu genler, amiloid-beta plaklarının oluşumuna katkıda bulunduğu bilinen genlerdir (Islam, 2024). CRISPR-Cas9'un potansiyeli, sadece mutasyonları düzeltmekle sınırlı kalmaz; aynı zamanda nörodejenerasyonu teşvik eden genlerin susturulmasını da kapsamaktadır. Örneğin, yapılan çalışmalar, CRISPR kullanarak tau fosforilasyonu ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerin devre dışı bırakılmasının uygulanabilirliğini göstermiş ve böylece tau patolojisinin hafifletilmesini sağlamıştır (Ho ve ark., 2022).

Gen tedavisinin vaat ettiği potansiyele rağmen, bazı zorluklar devam etmektedir. CRISPR bileşenlerinin merkezi sinir sistemine (CNS) iletimi, kan-beyin bariyerinin (BBB) engelleri nedeniyle karmaşık olup, etkili iletim sistemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca, hedef dışı etkiler ve gen düzenlemesinin insan denekler üzerindeki uzun vadeli etkileri, kapsamlı bir şekilde araştırılmalıdır (Dolan & Zago, 2018). Bununla birlikte, devam eden araştırmalar, gen tedavisinin hastalık modifikasyonuna yönelik bir strateji olarak potansiyelini

açıklığa kavuşturmakta ve ön klinik modeller, amiloid ve tau patolojilerinin azaltılmasında umut verici sonuçlar göstermektedir (Bittar ve ark., 2018).

- **İmmünoterapiler ve Kombinasyon Stratejileri**

İmmünoterapi, etkili Alzheimer tedavileri arayışında temel bir taş olarak ortaya çıkmış olup, özellikle amiloid-beta hedefleyen monoklonal antikorların geliştirilmesiyle önemli bir rol oynamaktadır. Pasif immünoterapi, bu antikorların uygulanmasını içermekte olup, klinik denemelerde umut verici sonuçlar göstermiştir. Adukanumab ve lekanemab gibi ajanlar, amiloid plak yükünü azaltma ve erken evre Alzheimer hastalarında bilişsel gerilemeyi potansiyel olarak yavaşlatma yeteneğini sergilemiştir (Planche & Villain, 2023; Teleanu ve ark., 2018). Bu tedaviler, vücudun bağışıklık sistemini, patolojik proteinleri temizlemek için kullanmayı amaçlamakta ve böylece hastalığın temel özelliklerinden birini ele almaktadır.

İmmünoterapinin diğer terapötik yaklaşımlarla birleştirildiği kombinasyon stratejileri, giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Örneğin, anti-amiloid antikorları ile tau hedefli terapiler veya nöroprotektif ajanların birleştirilmesi, tedaviye çok yönlü bir yaklaşım sağlayabilir ve hastalığın birden fazla yönünü aynı anda ele alabilir (Patra ve ark., 2018). Ayrıca, bilişsel eğitim ve fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzı müdahaleleri, genel beyin sağlığı ve dayanıklılığını destekleyerek immünoterapilerin etkinliğini artırabilir (Kong ve ark., 2020). Kombinasyon tedavilerinin devam eden keşfi, Alzheimer hastalığının karmaşıklığını ve çok faktörlü tedavi stratejilerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

- **Nanoteknoloji Tabanlı İlaç Dağıtım Sistemleri**

Nanoteknoloji, özellikle Alzheimer hastalığını hedefleyen tedaviler için ilaç dağıtım sistemlerinde devrim yaratmaktadır. Terapötik ajanların kan-beyin bariyerini (BBB) aşma zorluğu,

ilaç biyoyararlanımını ve hedefleme özgüllüğünü artırmak için tasarlanmış nanoparçacıkların geliştirilmesine yol açmıştır. Lipozomlar, dendrimerler ve polimerik nanoparçacıklar gibi çeşitli nanotaşıyıcılar, ilaçları kapsüllemek ve bunların beyne taşınmasını kolaylaştırmak için tasarlanmıştır (Elmowafy & Al-Sanea, 2021; Güven, 2021). Örneğin, transferinle konjuge edilmiş nanoparçacıkların, kan-beyin bariyerini etkili bir şekilde aşarak nöroprotektif ajanları doğrudan nöronal hücrelere ilettiği ve böylece amiloid-beta toksisitesini azalttığı gösterilmiştir (Ling ve ark., 2021). Ayrıca, nanoyapılı lipid taşıyıcılarının (NLC'ler) kullanımı, Alzheimer tedavisi için tasarlanmış ilaçlar için iyileştirilmiş farmakokinetik profiller sergileyerek, ilaçların sürekli salınımını ve yan etkilerinin azalmasını sağlamıştır. Nanoteknolojinin terapötik stratejilere entegrasyonu, mevcut ilaçların etkinliğini artırmakla kalmaz, aynı zamanda Alzheimer hastalığının benzersiz patofizyolojisini hedef almak için özel olarak tasarlanmış yeni ajanların geliştirilmesine olanak tanır.

Alzheimer hastalığındaki yeni ve deneysel terapötik yaklaşımların keşfi, gen tedavisi, immünoterapiler ve nanoteknoloji tabanlı ilaç dağıtım sistemleri gibi alanları içermekte olup, etkili tedaviler arayışında umut verici bir sınır temsil etmektedir. Bu stratejiler önemli bir potansiyele sahip olsa da, bunların uygulanmasıyla ilişkili zorlukları ele almak ve klinik ortamlarda güvenlik ve etkinliklerini sağlamak için devam eden araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Bu yenilikçi yaklaşımların entegrasyonu, nihayetinde Alzheimer hastalığının seyrini değiştirebilecek ve hasta sonuçlarını iyileştirebilecek daha etkili müdahalelere yol açabilir.

7. SONUÇ

Alzheimer hastalığının (AH) karmaşıklığı, etkili terapötik stratejiler geliştirmek için hastalığın moleküler ve hücresel

temellerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını gerektirmektedir. Son yıllardaki araştırma ilerlemeleri, özellikle amiloid-beta ve tau proteini dinamikleriyle ilişkili olarak, AH patolojisinin mekanizmalarının aydınlatılmasında moleküler ve hücresel yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular, hastalığın yalnızca semptomlarını hafifletmek yerine seyrini değiştirebilecek yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır.

REFERANSLAR

- Alobuia, W. M., Xia, W., & Vohra, B. P. (2013). Axon degeneration is key component of neuronal death in amyloid- β toxicity. *Neurochemistry international*, 63(8), 782-789.
- Amakiri, N., Kubosumi, A., Tran, J., & Reddy, P. H. (2019). Amyloid beta and microRNAs in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 430.
- Arndt, J. W., Qian, F., Smith, B. A., Quan, C., Kilambi, K. P., Bush, M. W., ... & Weinreb, P. H. (2018). Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Scientific reports*, 8(1), 6412.
- Ayubcha, C., Singh, S. B., Patel, K. H., Rahmim, A., Hasan, J., Liu, L., ... & Alavi, A. (2023). Machine learning in the positron emission tomography imaging of Alzheimer's disease. *Nuclear Medicine Communications*, 44(9), 751-766.
- Bezerra da Silva, C., Pott, A., Elifio-Esposito, S., Dalarmi, L., Fialho do Nascimento, K., Moura Burci, L., ... & Dallarmi Miguel, M. (2016). Effect of donepezil, tacrine, galantamine and rivastigmine on acetylcholinesterase inhibition in *Dugesia tigrina*. *Molecules*, 21(1), 53.
- Bittar, A., Sengupta, U., & Kaye, R. (2018). Prospects for strain-specific immunotherapy in Alzheimer's disease and tauopathies. *npj Vaccines*, 3(1), 9.
- Blagov, A. V., Grechko, A. V., Nikiforov, N. G., Borisov, E. E., Sadykhov, N. K., & Orekhov, A. N. (2022). Role of impaired mitochondrial dynamics processes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 6954.

- Boosani, C. S., & Agrawal, D. K. (2013). PTEN modulators: a patent review. *Expert opinion on therapeutic patents*, 23(5), 569-580.
- Boutajangout, A., & Wisniewski, T. (2014). Tau-based therapeutic approaches for Alzheimer's disease-a mini-review. *Gerontology*, 60(5), 381-385.
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.
- Canuet, L., Pusil, S., López, M. E., Bajo, R., Pineda-Pardo, J. Á., Cuesta, P., ... & Maestú, F. (2015). Network disruption and cerebrospinal fluid amyloid-beta and phospho-tau levels in mild cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, 35(28), 10325-10330.
- Carroll, P. and Kakarla, S. (2020). Using the complex pathway simulator, stage analysis, and chemical kinetics to develop a novel solution to lower tau concentrations in alzheimer's disease. *Journal of Emerging Investigators*. <https://doi.org/10.59720/20-099>
- Chang, C. H., Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2021). Machine learning and novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2761.
- Choi, D. K., Koppula, S., & Suk, K. (2011). Inhibitors of microglial neurotoxicity: focus on natural products. *Molecules*, 16(2), 1021-1043.
- Dolan, P. J., & Zago, W. (2018). Passive immunotherapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease. IntechOpen, Rijeka*, 129-151.
- Du, F., Yu, Q., Yan, S., Hu, G., Lue, L. F., Walker, D. G., ... & Yan, S. S. (2017). PINK1 signalling rescues amyloid

- pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain*, 140(12), 3233-3251.
- Du, H., Guo, L., Yan, S., Sosunov, A. A., McKhann, G. M., & ShiDu Yan, S. (2010). Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(43), 18670-18675.
- Elmowafy, M., & Al-Sanea, M. M. (2021). Nanostructured lipid carriers (NLCs) as drug delivery platform: Advances in formulation and delivery strategies. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(9), 999-1012.
- Ferrari-Souza, J. P., Brum, W. S., Hauschild, L. A., Da Ros, L. U., Ferreira, P. C., Bellaver, B., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2024). Vascular risk burden is a key player in the early progression of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 136, 88-98.
- Fiore, V., De Rosa, A., Falasca, P., Marci, M., Guastamacchia, E., Licchelli, B., ... & Triggiani, V. (2019). Focus on the correlations between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 19(5), 571-579.
- Guo, J., Wang, Z., Liu, R., Huang, Y., Zhang, N., & Zhang, R. (2020). Memantine, donepezil, or combination therapy—What is the best therapy for Alzheimer's disease? A network meta-analysis. *Brain and behavior*, 10(11), e01831.
- Guo, L., Tian, J., & Du, H. (2017). Mitochondrial dysfunction and synaptic transmission failure in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 1071-1086.

- Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y., Huang, T. Y., Xu, H., & Zhao, Y. (2020). Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 15, 1-37.
- Güven, E. (2021). Nanotechnology-based drug delivery systems in orthopedics. *Joint diseases and related surgery*, 32(1), 267.
- Hai, A., Kizilbash, N. A., Zaidi, S. H., & Alruwaili, J. (2013). Porphyrin derivatives as inhibitors for acetylcholinesterase from *Drosophila melanogaster*. *Bioinformation*, 9(12), 645.
- He, Z., Guo, J. L., McBride, J. D., Narasimhan, S., Kim, H., Changolkar, L., ... & Lee, V. M. (2018). Amyloid- β plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. *Nature medicine*, 24(1), 29-38.
- Ho, G., Choo, P. C., Waragai, M., Inoue, S., Masliah, E., & Hashimoto, M. (2022). Reconsideration of Alzheimer's Disease Therapy from a Viewpoint of Amyloidogenic Evolvability. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 6(1), 207-210.
- Hollands, C., Tobin, M. K., Hsu, M., Musaraca, K., Yu, T. S., Mishra, R., ... & Lazarov, O. (2017). Depletion of adult neurogenesis exacerbates cognitive deficits in Alzheimer's disease by compromising hippocampal inhibition. *Molecular Neurodegeneration*, 12, 1-13.
- Huang, L. K., Chao, S. P., & Hu, C. J. (2020). Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of biomedical science*, 27, 1-13

- Huang, Y. R., & Liu, R. T. (2020). The toxicity and polymorphism of β -amyloid oligomers. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4477.
- Huda, A. S., Hasan, A. E. Z., & Safithri, M. (2022). Acetylcholinesterase Enzyme Inhibitor and Antioxidant Activities from A Mixture Extracts of Black Tea, Red Betel, Cinnamon and Curcuma. *Current Biochemistry*, 9(2), 63-72.
- Islam, M. R., Rabbi, M. A., Hossain, T., Sultana, S., & Uddin, S. (2024). Mechanistic Approach to Immunity and Immunotherapy of Alzheimer's Disease: A Review. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(20), 3589-3614.
- Ittner, L. M., & Götz, J. (2011). Amyloid- β and tau—a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 67-72.
- Jackson, J., Jambrina, E., Li, J., Marston, H., Menzies, F., Phillips, K., & Gilmour, G. (2019). Targeting the synapse in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 13, 735.
- Janoutová, J., Machaczka, O., Zatloukalová, A., & Janout, V. (2022). Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A review. *Cent. Eur. J. Public Health*, 30, 139-143.
- Jurčević Šangut, I., Šarkanj, B., Karalija, E., & Šamec, D. (2023). A Comparative Analysis of Radical Scavenging, Antifungal and Enzyme Inhibition Activity of 3'-8 "-Biflavones and Their Monomeric Subunits. *Antioxidants*, 12(10), 1854.
- Karran, E., & De Strooper, B. (2022). The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(4), 306-318.

- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., ... & Frisén, J. (2018). Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. *Cell stem cell*, 23(1), 25-30.
- Kong, L., Li, X. T., Ni, Y. N., Xiao, H. H., Yao, Y. J., Wang, Y. Y., ... & Cheng, L. (2020). Transferrin-modified osthole PEGylated liposomes travel the blood-brain barrier and mitigate Alzheimer's disease-related pathology in APP/PS-1 mice. *International journal of nanomedicine*, 2841-2858.
- Kulchitsky, V., Zamaro, A., Navitskaya, V., Yuri Shanko, Y., & Svetlana Pashkevich, S. (2018). Perspectives of stem cells use in alzheimer's disease treatment. *J Neurol Stroke*, 8(3), 190-191.
- Lazarov, O., & Marr, R. A. (2010). Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. *Experimental neurology*, 223(2), 267-281.
- Lazarov, O., Mattson, M. P., Peterson, D. A., Pimplikar, S. W., & van Praag, H. (2010). When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends in neurosciences*, 33(12), 569-579.
- Lee, D. Y., Lee, K. M., Um, J. H., Kim, Y. Y., Kim, D. H., & Yun, J. (2023). The natural alkaloid palmatine selectively induces mitophagy and restores mitochondrial function in an alzheimer's disease mouse model. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16542.
- Lee, M. C., Yu, W. C., Shih, Y. H., Chen, C. Y., Guo, Z. H., Huang, S. J., ... & Chen, Y. R. (2018). Zinc ion rapidly induces toxic, off-pathway amyloid- β oligomers distinct from amyloid- β derived diffusible ligands in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 8(1), 4772.

- Leuner, B., & Sabihi, S. (2016). The birth of new neurons in the maternal brain: hormonal regulation and functional implications. *Frontiers in neuroendocrinology*, 41, 99-113.
- Ling, T. S., Chandrasegaran, S., Xuan, L. Z., Suan, T. L., Elaine, E., Nathan, D. V., ... & Salvamani, S. (2021). The potential benefits of nanotechnology in treating Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2021(1), 5550938.
- Ma, N., Pan, J., Ye, X., Yu, B., Zhang, W., & Wan, J. (2019). Whole-transcriptome analysis of APP/PS1 mouse brain and identification of circRNA-miRNA-mRNA networks to investigate AD pathogenesis. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 18, 1049-1062.
- Manczak, M., Mao, P., Calkins, M. J., Cornea, A., Reddy, A. P., Murphy, M. P., ... & Reddy, P. H. (2010). Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(s2), S609-S631.
- Marttinen, M., Takalo, M., Natunen, T., Wittrahm, R., Gabbouj, S., Kemppainen, S., ... & Hiltunen, M. (2018). Molecular mechanisms of synaptotoxicity and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 963.
- Marzo, A., Galli, S., Lopes, D., McLeod, F., Podpolny, M., Segovia-Roldan, M., ... & Salinas, P. C. (2016). Reversal of synapse degeneration by restoring Wnt signaling in the adult hippocampus. *Current Biology*, 26(19), 2551-2561.
- Mastroeni, D., Khmour, O. M., Arce, P. M., Hecht, S. M., & Coleman, P. D. (2015). Novel antioxidants protect mitochondria from the effects of oligomeric amyloid beta

- and contribute to the maintenance of epigenome function. *ACS chemical neuroscience*, 6(4), 588-598.
- Mohamed, E. M., H. Elmaidomy, A., Alaaeldin, R., Alsenani, F., Altemani, F. H., Algehainy, N. A., ... & Abdelmohsen, U. R. (2023). Anti-alzheimer potential of a New (+)-Pinitol Glycoside isolated from *Tamarindus indica* pulp: in vivo and in Silico evaluations. *Metabolites*, 13(6), 732.
- Molkov, Y. I., Zaretskaia, M. V., & Zaretsky, D. V. (2023). Towards the integrative theory of Alzheimer's disease: linking molecular mechanisms of neurotoxicity, beta-amyloid biomarkers, and the diagnosis. *Current Alzheimer Research*, 20(6), 440.
- Nakajima, K., Okubo, S., & Oiso, S. (2023). Increasing effect of *Citrus natsudaoidai* on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Oleo Science*, 72(2), 245-255.
- Noor, A., Zafar, S., Shafiq, M., Younas, N., Siegert, A., Mann, F. A., ... & Zerr, I. (2022). Molecular profiles of amyloid- β proteoforms in typical and rapidly progressive Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 1-18.
- Oh, S. H., Kim, H. N., Park, H. J., Shin, J. Y., & Lee, P. H. (2015). Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and neuronal differentiation by enhancing the Wnt signaling pathway in an Alzheimer's disease model. *Cell transplantation*, 24(6), 1097-1109.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., ... & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*, 16, 1-33.
- Peng, Y., & Zhou, C. (2024). Network pharmacology and molecular docking identify the potential mechanism and

therapeutic role of *Scutellaria baicalensis* in Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 1199-1219.

- Pereira, M. G., Gonçalves, L. C., da Silva, P. A. N., da Costa, M. N., Barbosa, R. D. F. M., Carneiro, L. C., & dos Santos, A. P. (2021). Association between alzheimer's disease and apoe gene genotypic polymorphisms: systematic review and meta-analysis Associação entre doença de alzheimer e polimorfismos genotípicos do gene apoe: revisão sistemática e metanálise. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 59825-59843.
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: lifelong Learning in Neurology*, 22(2), 404-418.
- Planche, V., & Villain, N. (2023). Advocating for demonstration of disease modification—have we been approaching clinical trials in early Alzheimer disease incorrectly?. *JAMA neurology*, 80(7), 659-660.
- Pluta, R., & Ułamek-Kozioł, M. (2021). Genes Associated with Alzheimer's Disease in Post-Ischemic Brain Neurodegeneration. *Exon Publications*, 31-44.
- Reddy, P. H., Manczak, M., Mao, P., Calkins, M. J., Reddy, A. P., & Shirendeb, U. (2010). Amyloid- β and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(s2), S499-S512.
- Reddy, P. H., Tripathi, R., Troung, Q., Tirumala, K., Reddy, T. P., Anekonda, V., ... & Manczak, M. (2012). Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant

- therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(5), 639-649.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137-152.
- Repalli, J., & Meruelo, D. (2015). Screening strategies to identify HSP70 modulators to treat Alzheimer's disease. *Drug design, development and therapy*, 321-331.
- Riswanto, F. D. O., Hariono, M., Yuliani, S. H., & Istyastono, E. P. (2017). Computer-aided design of chalcone derivatives as lead compounds targeting acetylcholinesterase. *Indonesian J. Pharm*, 28, 100-111.
- Ritchie, C. W., Muniz-Terrera, G., Kivipelto, M., Solomon, A., Tom, B., Molinuevo, J. L., & EPAD Consortium. (2020). The European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) longitudinal cohort study: baseline data release V500. 0. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 7, 8-13.
- Roberts, B. R., Doecke, J. D., Rembach, A., Yévenes, L. F., Fowler, C. J., McLean, C. A., ... & AIBL research group. (2016). Rubidium and potassium levels are altered in Alzheimer's disease brain and blood but not in cerebrospinal fluid. *Acta neuropathologica communications*, 4, 1-8.
- Sharda, N., Pengo, T., Wang, Z., & Kandimalla, K. K. (2020). Amyloid- β peptides disrupt interactions between VAMP-2 and SNAP-25 in neuronal cells as determined by FRET/FLIM. *Journal of Alzheimer's Disease*, 77(1), 423-435.
- Spalletta, G. D. L. V., De Luca, V., Padovani, A., Rozzini, L., Perri, R., Bruni, A., ... & Orfei, M. (2013). Early onset

versus late onset in Alzheimer's disease: What is the reliable cut-off?. *Advances in Alzheimer's Disease*, 2(01), 40-47.

- Stone, S. S., Teixeira, C. M., DeVito, L. M., Zaslavsky, K., Josselyn, S. A., Lozano, A. M., & Frankland, P. W. (2011). Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *Journal of Neuroscience*, 31(38), 13469-13484.
- Sumsuzzman, D. M., Uddin, M. S., Kabir, M. T., Hasana, S., Perveen, A., Alanazi, I. S., ... & Ashraf, G. M. (2022). Microglia in Alzheimer's Disease: A Favorable Cellular Target to Ameliorate Alzheimer's Pathogenesis. *Mediators of Inflammation*, 2022(1), 6052932.
- Sun, E., Motolani, A., Campos, L., & Lu, T. (2022). The pivotal role of NF- κ B in the pathogenesis and therapeutics of Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 8972.
- Teleanu, D. M., Chircov, C., Grumezescu, A. M., Volceanov, A., & Teleanu, R. I. (2018). Blood-brain delivery methods using nanotechnology. *Pharmaceutics*, 10(4), 269.
- Tifratene, K., Duff, F. L., Pradier, C., Quétel, J., Lafay, P., Schück, S., ... & participating centres. (2012). Use of drug treatments for Alzheimer's disease in France: a study on a national level based on the National Alzheimer's Data Bank (Banque Nationale Alzheimer). *pharmacoepidemiology and drug safety*, 21(9), 1005-1012.
- Tiwari, S. S., d'Orange, M., Troakes, C., Shurovi, B. N., Engmann, O., Noble, W., ... & Giese, K. P. (2015). Evidence that the presynaptic vesicle protein CSPalpha is

- a key player in synaptic degeneration and protection in Alzheimer's disease. *Molecular brain*, 8, 1-12.
- Tornero, B., Fernández-Stefanuto, V., Tojo, E., Besada, P., & Terán, C. (2018, November). Development of novel API-ILs for the optimization of anti-Alzheimer drugs. In *Proceedings* (Vol. 9, No. 1, p. 47). MDPI.
- Ward, S. M., Himmelstein, D. S., Lancia, J. K., & Binder, L. I. (2012). Tau oligomers and tau toxicity in neurodegenerative disease. *Biochemical Society Transactions*, 40(4), 667-671.
- Winkler, E. A., Nishida, Y., Sagare, A. P., Rege, S. V., Bell, R. D., Perlmutter, D., ... & Zlokovic, B. V. (2015). GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration. *Nature neuroscience*, 18(4), 521-530.
- Wu, Y., & Chang, W. (2020). Research on the treatment of the elderly with Alzheimer disease in virtual reality puzzle games. *The Frontiers of Society, Science and Technology*, 3, 5-8.
- Yao, W., Yang, H., & Yang, J. (2022). Small-molecule drugs development for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1019412.
- Yi, J. H., Whitcomb, D. J., Park, S. J., Martinez-Perez, C., Barbati, S. A., Mitchell, S. J., & Cho, K. (2020). M1 muscarinic acetylcholine receptor dysfunction in moderate Alzheimer's disease pathology. *Brain Communications*, 2(2), fcaa058.
- Zhang, L., Trushin, S., Christensen, T. A., Bachmeier, B. V., Gateno, B., Schroeder, A., ... & Trushina, E. (2016). Altered brain energetics induces mitochondrial fission

arrest in Alzheimer's Disease. *Scientific reports*, 6(1), 18725.

AKADEMİK PERSPEKTİFTEN

SAĞLIK BİLİMLERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com