

---

**TIP**

**Editör: Doç.Dr. Serdar GÜNGÖR**

---

# **TIP**

**Editör**

Doç. Dr. Serdar GÜNGÖR

**yaz**  
yayınları

2024

## **TIP**

Editör: Doç. Dr. Serdar GÜNGÖR

---

### **© 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 978-625-6104-80-8

Ekim 2024 – 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](http://www.yazyayinlari.com)

[yazyayinlari@gmail.com](mailto:yazyayinlari@gmail.com)

[info@yazyayinlari.com](mailto:info@yazyayinlari.com)

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                                  |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Ca +2 İyonoforun İn Vitro Fertilizasyon Tedavilerindeki Yeri .....</b>                                                                        | <b>1</b>   |
| <i>Özcan BUDAK</i>                                                                                                                               |            |
| <b>Mantarların Yaşlı Bireyler Üzerindeki Etkileri.....</b>                                                                                       | <b>15</b>  |
| <i>Songül DEMİR, İlknur KARAKAYA</i>                                                                                                             |            |
| <b>Egzersize Endokrin Uyum: Stres Hormonları .....</b>                                                                                           | <b>35</b>  |
| <i>Ayşe Nihal YURTTAŞ, Seher NASIRCILAR ÜLKER</i>                                                                                                |            |
| <b>Acil Serviste Kritik Hasta Bakımının Yönetimi.....</b>                                                                                        | <b>69</b>  |
| <i>Mahmut YAMAN</i>                                                                                                                              |            |
| <b>The Impact of Earthquakes on the Vestibular System and Postural Control: A Narrative Review of Earthquake-Induced Dizziness Syndrome.....</b> | <b>85</b>  |
| <i>Mustafa EMRE, Toygar EMRE</i>                                                                                                                 |            |
| <b>İlaç Geliştirmede Yapay Zeka .....</b>                                                                                                        | <b>109</b> |
| <i>Ülkü YEREBASAN, Burcu GÜL</i>                                                                                                                 |            |

*"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."*

## **CA<sup>+2</sup> İYONOFORUN İN VİTRO FERTİLİZASYON TEDAVİLERİNDEKİ YERİ**

**Özcan BUDAK<sup>1</sup>**

### **1. GİRİŞ**

İntraselüler Ca artışı akrozom reaksiyonu (Brenner et al.) için anahtar gelişimdir. Mitokondri, nükleus ve sitoplazmik droplet Ca kaynaklarıdır. Kalsiyum iyonofor A23187 ile AR indüksiyonu sağlanır. Fertilizasyon oranının düşük saptandığı teratozoospermik olgularda reaksiyona giren akrozom oranı da belirgin olarak düşüktür(D. Y. Liu & Baker, 1998) . Aktin filamanları akrozomal boşluk, ekvotal ve postakrozomal bölgede yer alır. Aktin polimerizasyonuna bağlı ZP ile indüklenen AR gerçekleşir. Sperm protein tirozin fosforilizasyonu HCO<sub>3</sub> adenil siklazı uyarak cAMP düzeyini artışı, kadın genital traktındaki indüksiyonu yapar(Brenner et al., 2003) . Ca<sup>2</sup>-ATPaz inhibitörü olan Thapsigargin akrozomal bölgede bağlanarak intraselüler Ca<sup>2</sup> artışı sağlar ve fosfotirozin içeriğini arttırarak tirozin fosforilizasyonu ile akrozomal ekzositozu sağlar (Dorval, Dufour, & Leclerc, 2003).

Hücre içi Ca<sup>2+</sup>'daki periyodik değişiklikler, oosit aktivasyonu ve sonraki gelişimde yer alan çok çeşitli hücre fonksiyonlarına aracılık eder. Sonuç olarak, ağırlıklı olarak sperm kaynaklı bir fenomen olan (Kashir et al., 2010) döllenmenin erken aşamalarındaki sitozolik kalsiyum eksikliğinin hücre fizyolojisi üzerinde derin bir etkisi vardır. Dahili depolar tükendiğinde dışı gamet, kaybı telafi etmek için hücre dışı Ca<sup>2+</sup> akışına

---

<sup>1</sup> Doçent Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi ozcanbudak@sakarya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2617-3175.

güvenir(Berridge, Bootman, & Lipp, 1998). Dahili  $Ca^{2+}$  artışına neden olabilecek veya bunu kolaylaştırabilecek teknikler toplu olarak yapay oosit aktivasyonu (AOA) olarak bilinir.

$Ca^{2+}$ 'nın sadece oosit aktivasyonunda değil aynı zamanda sonraki mitotik olaylarda da anahtar bir molekül olduğu rapor edilmiştir (Berridge et al., 1998). Aktivasyondan hemen sonra  $Ca^{2+}$  konsantrasyonları, zigot ilk mitozu hazırlanana kadar nispeten değişmeden kalır; bu sırada spontan bir  $Ca^{2+}$  zirvesi bölünmeyi 2 hücreli aşamaya yönlendirir. Sonraki bölünmeler için  $Ca^{2+}$  mevcudiyeti ile yakın bir korelasyon da gözlemlenmiştir. Daha da önemlisi, arrest embriyolar  $Ca^{2+}$  dalgalanmalarının olmaması ile karakterize edilir (Sousa, Barros, & Tesarik, 1996) . Sonuç olarak, iyonoforlar, AOA'nın yanı sıra büyüme ve blastosist oluşumu açısından kötü sonuçlara sahip olan ve transferin iptaline yol açan sikluslar sırasında embriyolarda hücre içi kalsiyumu arttırmak için de kullanılmıştır(Darwish & Magdi, 2015).

Bu nedenle, mevcut literatüre göre,  $Ca^{2+}$  iyonofor kullanımı aşağıdaki durumlarda tedavi döngüsü sırasındaki sonucu iyileştirebilir: (i) ICSI sonrasında total fertilizasyon başarısızlığı (Ebner et al., 2012), (ii) ICSI sonrasında düşük fertilizasyon (<%30; (Ebner, Montag, et al., 2015),(iii) ciddi erkek faktörleri ve zayıf embriyo gelişimi, (Karabulut, Aksünger, Ata, Sağıroğlu, & Keskin, 2018).

## **2. $Ca^{+2}$ NİN LİTERATÜRDEKİ YERİ**

İn vivo veya konvansiyonel in vitro fertilizasyon (IVF), döllenme süreci altı basamaklı bir olaylar bütünüdür. Sırası ile bu basamaklar; kümülüs hücre penetrasyonu, sperm-oosit bağlanması ve penetrasyonu, sperm-oosit füzyonu, oosit aktivasyonu, spermin oosit içinde prosesi ve pronükleus oluşumudur(Swain & Pool, 2008). IVF de yaygın olarak

kullanılan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi teknikler bu aşamalardan ilk üçünün atlanabilir olmasına imkan verir. ICSI kullanılan vakalar ile ICSI kullanılmayan IVF tedavi vakalarında fertilizasyon başarısızlıklarının sayısının azalmaktadır (Swain & Pool, 2008).

Normal bir spermatozoanın dölleme oranlarının bozulmuş olması, dölleme sürecinin karmaşıklığını ve potansiyel duyarlılığını göstermektedir(Ludwig, Strik, Al-Hasani, & Diedrich, 1999) . ICSI sikluslarında toplam fertilizasyon başarısızlıklarının oranlarının yaklaşık %1 ila %3 olduğu bildirilmiştir(J. Liu et al., 1995). Başarısızlıklarının nedenleri, semen özelliklerinin bozulması veya çok az sayıda oosit toplanmasının bir sonucudur. Bu gibi durumlarda, tekrarlanan ICSI'nin yararlı olduğu kanıtlanmıştır(Tesarik, Rienzi, Ubaldi, Mendoza, & Greco, 2002). Bununla birlikte, bazı hastalar normal sperm parametrelerine ve iyi over yanıtına rağmen tekrarlayan dölleme başarısızlığı ile karşı karşıya kalmak(Tesarik et al., 2002) .

Fertilizasyon başarısızlık döngülerini kurtarmak için hem elektriksel oosit aktivasyonu (Yanagida et al., 1999) hem de modifiye ICSI teknikleri (Ebner, Moser, Sommergruber, Jesacher, & Tews, 2004) önerilmiştir. Bu tür yöntemler geleneksel mikromanipülasyon tekniklerinden daha invaziv olduğundan, genel olarak yardımcı üreme teknolojisi alanında kabulü hala eksiktir.

Daha ziyade, ICSI'den sonra döllemenin azalması veya başarısız olması durumunda, yapay oosit aktivasyonu, 6-dimetilaminopurin veya stronsiyum klorür gibi çeşitli kimyasal maddelerle indüklenir (Kashir et al., 2010). İnsan için bu yapay oosit aktive edici maddelerden, kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) iyonominin, kalsiminin (A23187) gibi iyonoforlar veya iki iyonoforun bir kombinasyonu en popüler olanlarıdır (Isachenko et al., 2010).



Her iki Ca<sup>2+</sup> iyonofor türü de globozoospermi (Tejera et al., 2008) ve ICSI' den sonra (tekrarlanan) dölleme başarısızlığı vakalarında başarıyla kullanılmıştır (Kim, Cha, Park, & Gye, 2001). Bugüne kadar, bileşik A23187 çözeltisinin kullanıldığı en büyük (retrospektif) çalışma Montag ve ark. ((Montag, Köster, van der Ven, Bohlen, & van der Ven, 2012) tarafından yayınlanmış olup, daha önce dölleme sorunları ile karşı karşıya kalan ICSI olgularında %50'ye yakın dölleme oranlarının beklenebileceğini göstermektedir.

Çalışmalarında, iyonominin, amorf ve konik başlı spermatozoalarda dölleme sorunlarının üstesinden gelmeye yardımcı oldu, ancak boyunları bükülmüş olanlarda değil. Nasr-Esfahani ve ark. (Nasr-Esfahani, Razavi, Javdan, & Tavalaee, 2008) kullanmanın şiddetli teratozoospermi ve azospermi vakalarında yapay oosit aktivasyonu rasyonelliğini doğrulamıştır. Her ne kadar iyonoforlar her zaman başarılı olmasa da (Check, Levito, Summers-Chase, Marmar, & Barci, 2007), canlı olmayan testiküler spermatozoa ile yapılan ICSI işlemlerinde bile kullanılmaya başlanması düşünülmüştür A23187 (Ahmady & Michael, 2007).

Cerrahi yollar ile sperm elde edilen hastalarda yapay oosit aktivasyonunun olası etkisini değerlendirmiştir (Borges, de Almeida Ferreira Braga, de Sousa Bonetti, Iaconelli, & Franco, 2009b) da. Daha genç hastalarda (36 yaş <), boşalmış ve epididimal spermatozoası olanlar A23187 uygulamasından en fazla fayda görmüştür. İkinci kohortta, embriyo kalitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşti (Borges, de Almeida Ferreira Braga, de Sousa Bonetti, Iaconelli, & Franco, 2009a). Daha sonraki bir analizde, araştırmacılar TESE hastalarında azospermi tipinin A23187'nin gözlenen herhangi bir pozitif etkisinin yokluğunu açıklayıp açıklayamayacağını inceledi; bununla birlikte ne obstrüktif ne de obstrüktif olmayan TESE hastaları, A23187 kullanıldığında daha iyi dölleme,

implantasyon ve gebelik oranları göstermediğini gözlemlemiştir(Borges et al., 2009a, 2009b).

Bu tutarsızlığı potansiyel olarak birkaç neden açıklayabilir. Üretilen kullanıma hazır ajan GM508 Cult-Active yüksek standartlaştırılmış ve steril koşullar altında, bileşik bir çözeltiden daha etkili olabilir (Borges et al., 2009a, 2009b). Dozajdaki geniş fark çok daha olası bir nedendir. Bir başka olası neden, TESE hasta popülasyonunda daha büyük bir varyans olabilir. Literatürden testiküler spermatozoalı ICSI'nin erkeklerde nonobstrüktif azospermi ile obstrüktif azospermisi olan erkeklere göre daha az başarılı olduğuna dair kanıtlar vardır daha fazladır (Vernaev et al., 2003).

Kriptozoospermik hastaların TESE hastalarından daha kötü sonuçlara sahip olduğu bulgusu şaşırtıcı değildir. Posttestiküler sperm DNA fragmentasyonunun daha da sık görülür, çünkü testiküler spermatozoa, epididimal veya boşalmış spermden daha düşük DNA hasarı seviyeleri gösterir(Ollero et al., 2001). Başka bir deyişle, testiküler spermatozoa Bir ejakülat peletinden çıkarılan spermatozoadan daha iyi kalitede olması beklenir. Döllenme oranı azalmış olsa da, sonuçta bu gibi durumlarda düşük sperm kalitesinin preimplantasyon üzerinde zararlı bir etkisi olmamıştır (De Vos et al., 2003).

### **3. CA<sup>+2</sup> KULLANIMININ ZARARLI ETKİLERİ**

ICSI sonrası fertilizasyon başarısızlığı sorununun üstesinden gelmek için çok sayıda yaklaşım vardır (Kashir et al., 2010). Kalsiyum iyonoforların uygulanması, uygulama kolaylığı nedeniyle özellikle avantajlı olmuştur. İnsan gametlerinin kalsiyum iyonoforlar ile maruz kalmasının henüz toksisite veya zararlı kanıtı ile ilişkili olduğu bulunmamıştır. Bunun sonucu olarak ca iyonoforların önceki döllenme başarısızlığı durumlarında yaygın kullanımı rutin bir teknik haline gelmiştir.

Bununla birlikte, iyimser sonuçlar kalsiyumun salınımının yapay bir şekilde arttırıldığı durumunu gizlememelidir. Yapay Ca +2 yapay salınımının oositlerin normal Ca fizyolojik paternlerini etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle, ca ianofor uygulaması sınırlı olmalıdır.

ICSI yönteminin kendi başına fare (Giritharan et al., 2010) ve sıgır (Bridges et al., 2011) modellerinde çok sayıda genin ekspresyonunu etkilediği bilinmektedir. Gerçekten de, ICSI'den (Kurokawa & Fissore, 2003) sonra farklı bir kalsiyum salınım modelinin farklı gen aktivasyon dalgası salınımını tetikleyebileceği öne sürülmüştür(Giritharan et al., 2010). Bu aynı zamanda yapay oosit aktivasyonu için de geçerli olabilir; Yumurtaları aktive etmek için stronsiyum klorür kullanmak, geleneksel IVF ve ICSI ile karşılaştırıldığında gen aktivasyon farklılıklarına yol açar (Berridge et al., 1998). Bugüne kadar A23187 ile ilgili gen ekspresyonu mevcuttur veri yok.

Literatürde doğum kusurlarının yüzdesi ve türü de dahil olmak üzere takip verilerinin azlığı AOA'yı hala deneysel bir teknik haline getirmektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde (Long et al., 2020), geleneksel ICSI ile ICSI/AOA arasında doğum kusurları riskinde anlamlı bir fark gösterilememiştir. Bu makaleye (Long et al., 2020) ve diğerlerinin çalışmalarına(Ebner, Oppelt, et al., 2015) göre, bir doğum kusuruyla ilişkili kimyasal AOA döngülerinin oranı, stronsiyum klorür ile %0 (Fawzy et al., 2018) ve iyonomin ile %6,3 (Mateizel, Verheyen, Van de Velde, Tournaye, & Belva, 2018) arasında değişmektedir. Kullanıma hazır iyonofor ile ilgili oran bu aralıktadır ve %1 olarak tahmin edilebilir (literatürde bulunan 99 canlı doğumda 1) (Ebner et al., 2012).. Tek ve çift iyonofor tedavisi ile yapılan çalışmaları bir araya getiren yukarıda bahsedilen meta-analizde (Long et al., 2020), ek bir iyonofor uyarısının yenidoğan sonucunu etkilediğine dair hiçbir kanıt yoktur. Bu çalışmada konjenital anomalilerin bulunmaması da bu

teoriyi desteklemektedir. Ayrıca, oositlere ikinci bir kalsiyum piki sağlanması, yalnızca tek bir pike sahip  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunun yetersiz olacağı gametleri 'kurtarmak'la kalmaz, aynı zamanda daha fizyolojik bir  $Ca^{2+}$  modelini de temsil eder (Moaz, Khattab, Foutouh, & Mohsen, 2006).

#### **4. SONUÇ**

Özetlemek gerekirse, iyonoforların klinik önemini ve bunların IVF sikluslarında (hatta iki katı) kullanımını destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. Bununla birlikte, tek veya çift kalsimisin uygulaması veya başka herhangi bir oosit aktivasyonu uyarısı sonrasında doğan çocuklar üzerinde uzun vadeli takip çalışmaları olmadığından, konjenital malformasyonların yokluğunun madalyonun yalnızca bir yüzü olduğu akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla bu tekniklerin güvenliği henüz belirlenmemiştir ve bu tür tedavilerin deneysel olduğu düşünülmelidir.

## KAYNAKÇA

- Ahmady, A., & Michael, E. (2007). Successful pregnancy and delivery following intracytoplasmic injection of frozen-thawed nonviable testicular sperm and oocyte activation with calcium ionophore. *J Androl*, 28(1), 13-14. doi:10.2164/jandrol.106.000174
- Berridge, M. J., Bootman, M. D., & Lipp, P. (1998). Calcium--a life and death signal. *Nature*, 395(6703), 645-648. doi:10.1038/27094
- Borges, E., Jr., de Almeida Ferreira Braga, D. P., de Sousa Bonetti, T. C., Iaconelli, A., Jr., & Franco, J. G., Jr. (2009a). Artificial oocyte activation using calcium ionophore in ICSI cycles with spermatozoa from different sources. *Reprod Biomed Online*, 18(1), 45-52. doi:10.1016/s1472-6483(10)60423-3
- Borges, E., Jr., de Almeida Ferreira Braga, D. P., de Sousa Bonetti, T. C., Iaconelli, A., Jr., & Franco, J. G., Jr. (2009b). Artificial oocyte activation with calcium ionophore A23187 in intracytoplasmic sperm injection cycles using surgically retrieved spermatozoa. *Fertil Steril*, 92(1), 131-136. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.04.046
- Brener, E., Rubinstein, S., Cohen, G., Shternall, K., Rivlin, J., & Breitbart, H. (2003). Remodeling of the actin cytoskeleton during mammalian sperm capacitation and acrosome reaction. *Biol Reprod*, 68(3), 837-845. doi:10.1095/biolreprod.102.009233
- Bridges, P. J., Jeoung, M., Kim, H., Kim, J. H., Lee, D. R., Ko, C., & Baker, D. J. (2011). Methodology matters: IVF versus ICSI and embryonic gene expression. *Reprod*

*Biomed Online*, 23(2), 234-244.  
doi:10.1016/j.rbmo.2011.04.007

Check, J. H., Levito, M. C., Summers-Chase, D., Marmar, J., & Barci, H. (2007). A comparison of the efficacy of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using ejaculated sperm selected by high magnification versus ICSI with testicular sperm both followed by oocyte activation with calcium ionophore. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 34(2), 111-112.

Darwish, E., & Magdi, Y. (2015). A preliminary report of successful cleavage after calcium ionophore activation at ICSI in cases with previous arrest at the pronuclear stage. *Reprod Biomed Online*, 31(6), 799-804.  
doi:10.1016/j.rbmo.2015.08.012

De Vos, A., Van De Velde, H., Joris, H., Verheyen, G., Devroey, P., & Van Steirteghem, A. (2003). Influence of individual sperm morphology on fertilization, embryo morphology, and pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 79(1), 42-48. doi:10.1016/s0015-0282(02)04571-5

Dorval, V., Dufour, M., & Leclerc, P. (2003). Role of protein tyrosine phosphorylation in the thapsigargin-induced intracellular Ca(2+) store depletion during human sperm acrosome reaction. *Mol Hum Reprod*, 9(3), 125-131.  
doi:10.1093/molehr/gag017

Ebner, T., Köster, M., Shebl, O., Moser, M., Van der Ven, H., Tews, G., & Montag, M. (2012). Application of a ready-to-use calcium ionophore increases rates of fertilization and pregnancy in severe male factor infertility. *Fertil Steril*, 98(6), 1432-1437.  
doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1134

- Ebner, T., Montag, M., Montag, M., Van der Ven, K., Van der Ven, H., Ebner, T., . . . Etien, C. (2015). Live birth after artificial oocyte activation using a ready-to-use ionophore: a prospective multicentre study. *Reprod Biomed Online*, 30(4), 359-365. doi:10.1016/j.rbmo.2014.11.012
- Ebner, T., Moser, M., Sommergruber, M., Jesacher, K., & Tews, G. (2004). Complete oocyte activation failure after ICSI can be overcome by a modified injection technique. *Hum Reprod*, 19(8), 1837-1841. doi:10.1093/humrep/deh325
- Ebner, T., Oppelt, P., Wöber, M., Staples, P., Mayer, R. B., Sonnleitner, U., . . . Shebl, O. (2015). Treatment with Ca<sup>2+</sup> ionophore improves embryo development and outcome in cases with previous developmental problems: a prospective multicenter study. *Hum Reprod*, 30(1), 97-102. doi:10.1093/humrep/deu285
- Fawzy, M., Emad, M., Mahran, A., Sabry, M., Fetih, A. N., Abdelghafar, H., & Rasheed, S. (2018). Artificial oocyte activation with SrCl<sub>2</sub> or calcimycin after ICSI improves clinical and embryological outcomes compared with ICSI alone: results of a randomized clinical trial. *Hum Reprod*, 33(9), 1636-1644. doi:10.1093/humrep/dey258
- Giritharan, G., Li, M. W., Di Sebastiano, F., Esteban, F. J., Horcajadas, J. A., Lloyd, K. C., . . . Rinaudo, P. F. (2010). Effect of ICSI on gene expression and development of mouse preimplantation embryos. *Hum Reprod*, 25(12), 3012-3024. doi:10.1093/humrep/deq266
- Isachenko, E., Isachenko, V., Todorov, P., Ostashko, V., Kreienberg, R., Kaufmann, M., . . . Wiegratz, I. (2010). Pregnancy after the calcium ionophore correction of pronuclei position in oocytes after intracytoplasmic sperm

- injection. *Fertil Steril*, 94(7), 2770.e2773-2775. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.04.034
- Karabulut, S., Aksünger, Ö., Ata, C., Sağiroğlu, Y., & Keskin, İ. (2018). Artificial oocyte activation with calcium ionophore for frozen sperm cycles. *Syst Biol Reprod Med*, 64(5), 381-388. doi:10.1080/19396368.2018.1452311
- Kashir, J., Heindryckx, B., Jones, C., De Sutter, P., Parrington, J., & Coward, K. (2010). Oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility. *Hum Reprod Update*, 16(6), 690-703. doi:10.1093/humupd/dmq018
- Kim, S. T., Cha, Y. B., Park, J. M., & Gye, M. C. (2001). Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic Down syndrome. *Fertil Steril*, 75(2), 445-447. doi:10.1016/s0015-0282(00)01698-8
- Kurokawa, M., & Fissore, R. A. (2003). ICSI-generated mouse zygotes exhibit altered calcium oscillations, inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-1 down-regulation, and embryo development. *Mol Hum Reprod*, 9(9), 523-533. doi:10.1093/molehr/gag072
- Liu, D. Y., & Baker, H. W. (1998). Calcium ionophore-induced acrosome reaction correlates with fertilization rates in vitro in patients with teratozoospermic semen. *Hum Reprod*, 13(4), 905-910. doi:10.1093/humrep/13.4.905
- Liu, J., Nagy, Z., Joris, H., Tournaye, H., Smits, J., Camus, M., . . . Van Steirteghem, A. (1995). Analysis of 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod*, 10(10), 2630-2636.



- Long, R., Wang, M., Yang, Q. Y., Hu, S. Q., Zhu, L. X., & Jin, L. (2020). Risk of birth defects in children conceived by artificial oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 18(1), 123. doi:10.1186/s12958-020-00680-2
- Ludwig, M., Strik, D., Al-Hasani, S., & Diedrich, K. (1999). No transfer in a planned ICSI cycle: we cannot overcome some basic rules of human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 87(1), 3-11. doi:10.1016/s0301-2115(99)00071-8
- Mateizel, I., Verheyen, G., Van de Velde, H., Tournaye, H., & Belva, F. (2018). Obstetric and neonatal outcome following ICSI with assisted oocyte activation by calcium ionophore treatment. *J Assist Reprod Genet*, 35(6), 1005-1010. doi:10.1007/s10815-018-1124-6
- Moaz, M. N., Khattab, S., Foutouh, I. A., & Mohsen, E. A. (2006). Chemical activation of oocytes in different types of sperm abnormalities in cases of low or failed fertilization after ICSI: a prospective pilot study. *Reprod Biomed Online*, 13(6), 791-794. doi:10.1016/s1472-6483(10)61025-5
- Montag, M., Köster, M., van der Ven, K., Bohlen, U., & van der Ven, H. (2012). The benefit of artificial oocyte activation is dependent on the fertilization rate in a previous treatment cycle. *Reprod Biomed Online*, 24(5), 521-526. doi:10.1016/j.rbmo.2012.02.002
- Nasr-Esfahani, M. H., Razavi, S., Javdan, Z., & Tavalaee, M. (2008). Artificial oocyte activation in severe teratozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 90(6), 2231-2237. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.047

- Ollero, M., Gil-Guzman, E., Lopez, M. C., Sharma, R. K., Agarwal, A., Larson, K., . . . Alvarez, J. G. (2001). Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility. *Hum Reprod*, 16(9), 1912-1921. doi:10.1093/humrep/16.9.1912
- Sousa, M., Barros, A., & Tesarik, J. (1996). Developmental changes in calcium dynamics, protein kinase C distribution and endoplasmic reticulum organization in human preimplantation embryos. *Mol Hum Reprod*, 2(12), 967-977. doi:10.1093/molehr/2.12.967
- Swain, J. E., & Pool, T. B. (2008). ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Hum Reprod Update*, 14(5), 431-446. doi:10.1093/humupd/dmn025
- Tejera, A., Mollá, M., Muriel, L., Remohí, J., Pellicer, A., & De Pablo, J. L. (2008). Successful pregnancy and childbirth after intracytoplasmic sperm injection with calcium ionophore oocyte activation in a globozoospermic patient. *Fertil Steril*, 90(4), 1202.e1201-1205. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.11.056
- Tesarik, J., Rienzi, L., Ubaldi, F., Mendoza, C., & Greco, E. (2002). Use of a modified intracytoplasmic sperm injection technique to overcome sperm-borne and oocyte-borne oocyte activation failures. *Fertil Steril*, 78(3), 619-624. doi:10.1016/s0015-0282(02)03291-0
- Vernaev, V., Tournaye, H., Osmanagaoglu, K., Verheyen, G., Van Steirteghem, A., & Devroey, P. (2003). Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 79(3), 529-533. doi:10.1016/s0015-0282(02)04809-4

Yanagida, K., Katayose, H., Yazawa, H., Kimura, Y., Sato, A., Yanagimachi, H., & Yanagimachi, R. (1999). Successful fertilization and pregnancy following ICSI and electrical oocyte activation. *Hum Reprod*, 14(5), 1307-1311. doi:10.1093/humrep/14.5.1307

# MANTARLARIN YAŞLI BİREYLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ<sup>1</sup>

**Songül DEMİR<sup>1</sup>**

**İlknur KARAKAYA<sup>2</sup>**

## 1. GİRİŞ

Dünya çapında yaklaşık 100.000 mantar türü bulunmaktadır (Garber, 2001; Havlickova vd., 2008). Ancak 150-400 mantar türü insanları enfekte edebilmektedir (Hube, 2009; Cooney ve Klein, 2008; Romani, 2011). En yaygın olan mantar türleri; dermatofitler, mayalar, küflerdir. Bazı mantarlar dimorfiktir, dış ortama (örn. sıcaklık) bağlı olarak ya mayalar ya da küfler halinde bulunurlar (Garber, 2001; Havlickova ve ark., 2008). Mantarlar, çevrelerini algılama ve değişen ortamlarda hayatta kalmalarını destekleyen ipuçlarına yanıt verme konusunda çok yetkindirler. Simbiyotik, ortak, gizli veya patojenik ilişkiler kurarak bitkiler, hayvanlar veya insanlarla çeşitli şekillerde etkileşime girebilirler.

Mantarlar, bağışıklığı yeterli kişilerde akut kendi kendini sınırlayan pulmoner belirtiler ve kutanöz lezyonlardan enflamatuvar hastalıklara ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara kadar değişen geniş bir hastalık yelpazesi ile ilişkilidir. Bağışıklığı baskılanmış bireylerin popülasyonu arttıkça (kanser, kemoterapi, organ nakli ve

---

<sup>1</sup> Öğretim Görevlisi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, prmsongul@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7170-429X.

<sup>2</sup> Öğretim Görevlisi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ilknur-cihangir@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-8506-0090.

otoimmün hastalıkların artan prevalansına ikincil olarak) mantar hastalıklarının görülme sıklığı da artmaktadır (Pappas, 2010; Romani, 2011). Mantar enfeksiyonlarının insan sağlığı üzerindeki etkileri geniş çapta tanınmamaktadır ve bu enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümler genellikle göz ardı edilmektedir (Brown ve ark., 2012; Fisher ve ark., 2012).

Yaşamı tehdit eden mantar enfeksiyonları çoğunlukla bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür ve tipik olarak zayıflamış bağışıklık sisteminden yararlanan fırsatçı mantarlar tarafından oluşturulur (Thornton, 2020). Bu iyi bilinen risklerin yanı sıra, çok büyük bir grup birey de sadece ileri yaş ve beraberindeki komorbiditeler nedeniyle artmış risk altındadır (Kauffman, 2001; Hesstvedt ve ark., 2019; Kainz ve ark., 2020). Fırsatçı mantar enfeksiyonları, yaşlı hastaların organ nakli için değerlendirilme olasılığının daha yüksek olması, kanser için agresif kemoterapi rejimleri alması ve kötü huylu olmayan hastalıklar için immünosüpresif ilaçlar alması nedeniyle artmıştır. Ek olarak, sağlıklı yaşlı yetişkinlerin artık yoğun seyahat etme ve açık hava aktivitelerine katılma olasılığı daha yüksektir ve bu da onları endemik mikozlara maruz kalma riski altına sokar (Kauffman, 2001). Yaşlı popülasyonun rejeneratif yetenekleri sınırlıdır ve genç gruplara göre daha fazla komorbiditeye sahiptir. Yaşlanmanın normal fizyolojik değişiklikleri; kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve maligniteler gibi kronik hastalıkların bir arada bulunması; bağışıklık düzenleyici ilaçlar ve immünosenesans yoluyla konak savunma mekanizmalarının değişmesi ve çevresel maruziyetler, bu hastalarda invaziv mantar enfeksiyonlarının artan sıklığı ve daha kötü prognoz ile ilişkili ana faktörlerdir (Kauffman, 2001; Kainz ve ark., 2020;). İnvaziv mantar enfeksiyonlarının yaygınlığı, başlıca neden olan türler ve yaşlı popülasyonda antifungal direncin sıklığı ile ilgili veri yetersizliği vardır (Pfaller ve ark., 2022).

Mantar enfeksiyonları yaşlı bireylerde en sık görülen dermatolojik rahatsızlıklar arasındadır ve iyi huylu ve kötü huylu tümörlerden sonra gelir. Bunlara mayalar (*Malassezia*, *Candida*); dermatofitler (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) ve nadiren dermatofit olmayan küfler (*Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Fusarium*) neden olur (Loo, 2004).

## 2. MANTAR ENFEKSİYONLARI

Son yıllarda mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde değişiklikler olmuştur. Bir zamanlar lösemili hastalarda ve kök hücre veya solid organ nakli alıcılarında önemli bir ölüm nedeni olan *Candida* enfeksiyonları, artık yoğun bakım ünitesindeki hastalarda daha sık görülmektedir (Rangel-Frausto ve ark., 1999; Kauffman, 2006). *Aspergillus* türleri, insanlarda küf enfeksiyonlarının en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir, ancak *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium* türleri ve *Rhizopus* ve *Mucor* gibi zygomycetes gibi diğer küflere bağlı enfeksiyonlarda artış olmuştur. Bu küfler anjiyoinvazivdir, kan damarlarına sızar ve geniş doku enfarktüsüne ve yaygın yayılmaya yol açar (Kauffman, 2006).

### **Mantar enfeksiyonlarındaki artışa etki eden faktörler;**

- Mukozal veya kutanöz bariyer bozulması
- Nötrofillerin sayısı ve işlevindeki veya hücre aracılı bağışıklıktaki kusurlar
- Metabolik işlev bozukluğu
- Aşırı yaş nedeniyle immün yetmezliği olan sürekli genişleyen bir popülasyon
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin, sitotoksik kemoterapilerin ve transplantasyonun artan kullanımı
- Santral venöz kateterlerin kullanımı
- Parenteral nütrisyon alınması

- Yoğun bakım ünitelerinde hastaların renal replasman tedavisi alması
- İmplante edilebilir protez cihazlarının kullanımı
- İmmünosupresif ajanların alınması (glukokortikosteroidler, kemoterapötik ajanlar ve immünomodülatörler dahil) (Pfaller ve Diekema, 2007; Pappas ve ark., 2009).

### **2.1.Yüzeysel ve Deri Altı Mantar Enfeksiyonları**

Deriyi, keratin dokuları ve mukoza zarlarını etkiler. Nadiren yaşamı tehdit edici olsalar da, bir kişinin yaşam kalitesi üzerinde zayıflatıcı etkileri olabilir ve bazı durumlarda diğer bireylere yayılabilir veya invaziv hale gelebilir (Garber, 2001). Yüzeysel mantar enfeksiyonları mayalar, dermatofitler ve dermatofit olmayan küfler tarafından meydana gelir, ancak dermatofitler mantar enfeksiyonlarında en sık görülen etkindir (Zarrin ve ark., 2010). Yüzeysel ve deri altı mantar enfeksiyonlarının çoğu kolayca teşhis edilir ve tedavileri kolaydır (Garber, 2001).

Deri ve tırnakların yüzeysel enfeksiyonları insanlarda en yaygın mantar hastalıklarıdır ve dünya çapında genel nüfusun %25'ini etkiler. Bu enfeksiyonlara öncelikle tinea pedis (atlet ayağı), kafa derisi saçkıran ve enfeksiyon gibi iyi bilinen durumlara yol açan dermatofitler neden olur. Oral ve genital yolların mukozal enfeksiyonları, özellikle vulvovajinal kandidiyazis (veya pamukçuk) da yaygındır. Sağlık hizmetlerinin sınırlı olduğu dünya bölgelerinde, HIV/AIDS her yıl yaklaşık 10 milyon oral pamukçuk vakası ve 2 milyon özofagus mantar enfeksiyonu vakası eklemektedir (Havlickova ve ark., 2008; Brown ve ark., 2012).

Tırnak enfeksiyonları genellikle tırnakları etkileyen mantar enfeksiyonlarıdır ve yüzeysel cilt enfeksiyonlarının %30'unu ve tüm tırnak rahatsızlıklarının %50'sini oluşturur.

Genel popölasyonda %10'dan fazla ve yaşı bireylerde %40'tan fazla olduğu tahmin edilmektedir; muhtemelen zayıflamış bağıışıklık sistemi, hareketsizlik ve iyi ayak bakımı sağlayamama, yaşam boyunca tırnak plağının büyüme hızının azalması ve travma olasılığının artması nedenleriyle oluşabilmektedirler. Enfeksiyon tırnağın serbest ucundan başlar ve tırnak altına kadar ulaşabilir. Tırnaklar sarımsı beyaz, gözenekli ve kırılğan hale gelmektedir (Vasconcellos ve ark., 2013).

Yaş ilerledikçe daha fazla hastalık yaşanabilmektedir ve bu özellikle cilt enfeksiyonları için önemlidir. Yaşı bireylerde daha sık görülen enfeksiyonlar gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar, intertriginöz enfeksiyonlar ve onikomikozdur. Onikomikoz, yaşı bireylerin yüzeysel mikozu olarak bilinmektedir. Dermatofitler, onikomikozun en yaygın nedenidir. Candida ve dermatofit olmayan küfler de onikomikoz etkeni olabilir. Onikomikoz yaşlılarda daha sık görülür ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. En yaygın onikomikoz türü distal subungual onikomikozdur ve hastaların %75-85'inde görülür (Zarrin ve ark., 2010). Yaşlılık onikomikozis için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bunun nedenleri; periferik dolaşımın zayıf olması, bu yaş grubunda diyabet hastalığının daha sık görülmesi, tekrarlayan tırnak travması riskinin daha yüksek olması, mantar patojenine daha uzun süre maruz kalma, fiziksel kısıtlamalar nedeniyle ayak tırnaklarını kesmede zorluk çekilmesi ve yaşı bireylerde tırnakların daha yavaş uzamasıdır (Vasconcellos ve ark., 2013).

## **2.2.Sistemik Mantar Enfeksiyonları**

Risk altındaki bir konağı enfekte eden fırsatçı bir organizma neden olabilir veya belirli bir coğrafi bölgeye endemik olan daha istilacı bir organizma ile ilişkili olabilir. Sistemik enfeksiyonlar yaşamı tehdit edebilir ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Teşhisi zor olduğundan ve neden olan



ajan genellikle sadece otopside doğrulandığından, sistemik enfeksiyonların kesin insidansını belirlemek zordur. En sık karşılaşılan patojenler *Candida albicans* ve *Aspergillus* spp.'dir (Garber, 2001).

Merkezi sinir sisteminin mantar enfeksiyonları nadir görülse de son yıllarda giderek yaygınlaşmıştır. Son yıllarda ciddi tıbbi rahatsızlıklar için yoğun bakım ünitelerinin daha ayrıntılı kullanımı, nakil prosedürlerindeki gelişmeler ve immünoşüpresif tedavilerin eş zamanlı kullanımı, HIV'in yayılması vb. sistemik mantar enfeksiyonlarının, özellikle de yaşamı tehdit eden merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının görülme sıklığını artırmıştır (Sharma, 2010). Klinik görünümüne rağmen, potansiyel olarak yıkıcı sağlık sonuçlarıyla ilişkilidirler. Tipik olarak, mantarlar aerosol olarak solunduktan ve akciğerlerde ve/veya lenf düğümlerinde enfeksiyon oluştuktan sonra merkezi sinir sistemine yerleşir. Bazen, solunduktan sonra, ilk enfeksiyon yeri paranazal sinüslerdir. Akciğerlerden hematogen yayılım, sistemik enfeksiyon ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile takip edilir. Merkezi sinir sistemi ayrıca paranazal sinüslerden ve diğer yüz bölgelerinden doğrudan yayılarak da tutulabilir (Nathan ve ark., 2021).

COVID-19 hastalarında mantar ko-enfeksiyonu mortalite oranlarını önemli ölçüde artırabilmektedir (Seyedjavadi ve ark., 2022). Özellikle yoğun bakım ünitesine yatırılan ve mekanik ventilasyon gerektiren veya hastanede 50 günden daha uzun süre kalan hastalar olmak üzere kritik derecede hasta olan hastaların mantar eş enfeksiyonları geliştirme olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarının, özellikle ciddi derecede hasta olanların, bu hastalığın orta ve ileri evrelerinde daha fazla mantar enfeksiyonu geliştirebileceğini fark etmek önemlidir (Song ve ark., 2020). Koenfeksiyon, 50 yaş üstü kişilerde genç popülasyonlara göre daha yaygındır. Fırsatçı mantar türleri tarafından oluşturulan mantar enfeksiyonları, özellikle COVID

pozitif hastalar için, artan hastane yatışı ve ölüm oranlarına yol açtığı için ciddi bir endişe kaynağı haline gelmiştir (Chavda ve ark., 2023).

### **3. YAŞLI BİREYLERDE MANTAR ENFEKSİYONLARI**

Mantar enfeksiyonları, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaşlı bireyler için giderek artan bir sorun haline gelmiştir. Geçmiş yıllarla karşılaştırıldığında, bugün yaşlı bireylerin transplantasyon için düşünülmesi, agresif kemoterapi alması veya romatolojik veya otoimmün hastalıklar için immünosupresif ilaçlar alması daha olasıdır. Artan yaşam süresi, yaşlı yetişkinlerin seyahat etmelerine ve gençliklerinde karşılaşmadıkları veya birincil bağışıklığının azaldığı fırsatçı mantar organizmalarına maruz kalabilecekleri açık hava etkinliklerine katılmalarına olanak sağlamıştır. Yaşlı bireylerdeki başlıca fırsatçı enfeksiyonlar ortamdaki sporların solunması yoluyla bulaşır ve genellikle açık hava etkinlikleri ve coğrafi maruziyetlerle ilişkilendirilir (Baddley ve ark., 2011).

Yaş ilerledikçe cilt kuru, ince ve kırışık hale gelir, saç kökleri, ter bezleri ve yağ bezleri azalır, bunlar bireyleri patojenlere karşı daha duyarlı hale getirir, bu da cilt florasının fırsatçı hale gelmesine neden olabilir. Sistemik hastalıkların yanı sıra, yaşlı bireyler yüzeysel kutanöz ve sistemik mikozlara daha yatkındırlar. Yüzeysel mikozlar cildi ve saç ve tırnaklar dahil olmak üzere eklerini etkiler ve küresel cilt mikozlarının yaklaşık %25'ini oluşturur ve bunları tüm dünyada en yaygın mantar enfeksiyonu türlerinden biri yapar (Saxena ve ark., 2020). Yapısal değişiklikler, değişen immünolojik yanıt ve farklı çevresel etkiler, mekanik ve fonksiyonel değişiklikler, yaşlı bireyleri cilt mantar enfeksiyonlarına yatkın hale getirir. Yaşla birlikte mantar enfeksiyonları artmaktadır (Pierard, 2001).

Yaşlı popülasyonda, mantarların, dermatofitlerin ve mayaların neden olduğu deri ve tırnakların enfeksiyon prevalansında artış vardır (Hof, 2010). Onikomikoz, yaşlı bireyleri etkileyen yaygın bir mantar enfeksiyonudur ve erkekleri kadınlardan daha sık etkiler Ek olarak, sıcak ve nemli iklim, kötü sanitasyon, aşırı kalabalık, düşük sosyoekonomik tabakalar vb. gibi çevresel faktörler, Hint yarımadasında mantar enfeksiyonlarının gelişimiyle ilişkilidir (Saxena ve ark., 2020).

Yaşlı bireylerde dental cihazların kullanımı genç ve orta yaş grubu bireylerde daha fazladır. Mayalar dişeti mukozasını kolayca kolonize ederler. Reprodüksiyonlarını destekleyen bir rezervuar haline gelen dental cihazların kullanıcıları için görülme sıklığı çok daha yüksektir. Ventilasyon destek cihazları kullanımına bağlı mantar enfeksiyonları da görülebilmektedir. Bu nedenle, bazı durumlarda, örneğin uzun bir süre boyunca cihaz destekli ventilasyondan sonra, özellikle lokal bir lezyon geliştiğinde, bronşiyal yolun lokal kolonizasyonunu mukozal tabakaya bir invazyon izleyebilir (Hof, 2010).

İnkontinanslı bireylerde bebek bezi kullanımının perine bölgesinde oluşturduğu sıcak ve nemli ortam, dekübit ülserleri ve uzun süreli bakım alan yaşlı hastalarda sık görülen hareketsizlik, Candida ile yüksek vajinal kolonizasyon oluşumundan sorumlu faktörlerdir.

Vajinal mikoz menopoz öncesi kadınların bir hastalığı iken, vulval mikoz menopoz sonrası kadınlarda bir problemdir. İdrarda sıklıkla mantar tespit edildiğinden Candida spp ile idrar yolu enfeksiyonu sıklıkla şüphelenilir.

Vücutta bulunan mantarlar her zaman kötü etkiye sahip olmamaktadır. Kolondaki yüksek sayıdaki maya yararlı, yani probiyotik etkilere sahip olabilir. (Hof, 2010).

## **Yaşlı bireylerde mantar enfeksiyonları için risk faktörleri**

- İleri yaş
- Çok odaklı (orofaringeal dahil) kolonizasyon
- Damar içi kateterlerin varlığı (biyofilm oluşumu)
- Sağlık tesislerinde kalma
- Kabul ve uzun süreli yoğun bakım ünitesinde kalış
- Böbrek yetmezliği
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sistemik uygulanması
- Parenteral beslenme
- Son karın ameliyatı
- Nötropeni
- Kortikosteroidlerin veya immünosupresan ilaçların kullanımı (Malani ve ark, 2005; Lin ve ark, 2005, León ve ark, 2006; Bassetti ve ark, 2007; Flevari ve ark, 2013; Pfaller ve Diekema, 2007; DiNubile ve ark, 2008).

### **3.1.Yaşlı Bireylerde Mantar Enfeksiyonlarının Klinik Görünümleri**

Endemik mikozlar; Endemik mikozlar, dünya çapında yaygın olarak bulunan dimorfik mantarların neden olduğu, sıklıkla salgınlara yol açan hastalıklardır (Tirado-Sánchez ve ark., 2020). Endemik mikozlar, Histoplasma spp (histoplazmoza neden olur), Coccidioides spp (koksidiodomikoza neden olur), Blastomyces spp (blastomikoza neden olur), Sporothrix spp (sporotrikoza neden olur), Paracoccidioides spp (parakoksidiodomikoza neden olur) ve Talaromyces marneffeii (talaromikoza neden olur) dahil olmak üzere mantarların neden olduğu sistemik enfeksiyonlardır. Bu mantarlar toprakta, odun artıklarında, yarası guanosu ve diğer çevresel nişlerde bulunur. Histoplasma, güney ABD, orta Amerika, Güney Amerika, Afrika

ve Asya'da yaygındır; Coccidioides, batı ABD ve orta ve Güney Amerika'da yaygındır; Sporothrix, tropikal ve subtropikal bölgelerde dünya çapında yaygındır ve Blastomyces en sık Kuzey Amerika'da bulunur (Forsythe ve ark., 2020).

Yaşlı bireylerdeki başlıca fırsatçı enfeksiyonlar arasında endemik mikozlar olan histoplazmoz, blastomikoz ve koksidiodomikoz bulunur. Bu enfeksiyonlar çevredeki sporların solunması yoluyla edinilir ve genellikle açık hava aktiviteleri ve coğrafi maruziyetlerle ilişkilidir. Yaşın ilerlemesi ve transplantasyon, kemoterapi veya diğer immünosüpresif ilaçlar (örneğin tümör nekroz faktörü- $\alpha$  inhibitörleri) sonucu hücre aracılı bağışıklığın azalması başlıca yatkinlaştırıcı faktörlerdir. Her endemik mikoz için en sık altta yatan hastalık KOAH olmuştur (Baddley ve ark., 2011).

Semptomların belirsizliğine rağmen, histoplazmozlu hastalarda ateş, öksürük ve halsizlik görülür. Bu semptomlara sıklıkla göğüs ağrısı, miyalji, terleme, titreme ve kilo kaybı eşlik eder. Histoplazmozun kesin tanısı, spesifik klinik özelliklerin olmaması ve geniş ayırıcı tanı gerekliliği nedeniyle sıklıkla gecikmektedir. Endemik bölgelere seyahat sonrası dispne ve öksürük şikâyeti ile başvuran hastalarda histoplazmozun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir (Specjalski ve ark., 2019).

Fırsatçı maya enfeksiyonları (Candida albicans, Candida glabrata); Candida cinsine ait maya, hastanede yatan hastalarda mantar enfeksiyonlarının başlıca etkenidir. Candida albicans en sık izole edilen tür olmaya devam etse de, farklı ülkeler arasındaki epidemiyolojide coğrafi farklılıklar ortaya çıkmakta ve albicans dışı türlere doğru bir kayma olduğunu göstermektedir. Kandidemi, zor tanı ve tedavi yönetimi nedeniyle sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar arasında önemli bir zorluk teşkil eder (Barchiesi ve ark., 2017).

Yaşlı hastalar kandidemi hastalarının önemli bir bölümünü oluşturur ve genç hastalara kıyasla daha yüksek ölüm oranına sahiptir (Guimarães ve ark., 2012). Mantar enfeksiyonları, özellikle *Candida* spp.'nin neden olduğu enfeksiyonlar, hastanede yatan hastalar arasında yaygındır. Yaşlı bireyler, muhtemelen ileri yaş, yüksek komorbidite, yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler, polifarmasi ve yüksek kolonizasyon oranları gibi çeşitli faktörler nedeniyle özellikle savunmasızdırlar. Ancak, yaşlı hastalarda epidemiyoloji ve kandidemi sonuçlarına ilişkin veriler tutarsızdır (Barchiesi ve ark., 2017; Cristina ve ark., 2021). Bu popülasyondaki yüksek ölüm oranı göz önüne alındığında, sonuçlarını iyileştirmede potansiyel etkisi olan önlemler araştırılmalıdır. Bunlar arasında antifungal tedaviye erken başlanması (profilaktik, ampirik veya önleyici) ve birincil tedavi olarak toksisite ve ilaç etkileşimleri için düşük potansiyele sahip fungisidal ilaçların kullanılması yer alır (Guimarães ve ark., 2012).

Fırsatçı filamentli mantar enfeksiyonları (*Aspergillus*); *Aspergillus* türleri, havadaki sporları soluyarak konak sistemine giren yaygın mantarlardır (Chavda ve ark., 2023). *Aspergillus* en yaygın bulaşıcı mantar türüdür (Viegas ve ark., 2014). Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış konaklarda ölümcül enfeksiyonlara neden olabilmektedirler. *Aspergillus* türleri sıklıkla hastaneler gibi kapalı ortamlardan, topraktan, bitki artıklarından ve kapalı alanlardan izole edilir. *Aspergillus*, öncelikle *A. fumigatus*, akciğerlerde çeşitli klinik belirtilerle sonuçlanan akciğer hastalıklarına neden olur. İnvaziv pulmoner aspergilloz, ciddi şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerin ölüm oranında artışa neden olan ciddi bir durumdur. Geleneksel risk faktörlerinin yokluğunda, malignitesi olmayan kritik hastalarda invaziv pulmoner aspergilloz gelişebilir. Lokal olarak invaziv kronik nekrotizan aspergilloz, *Aspergillus* spp.'nin neden olduğu bir akciğer enfeksiyonudur. Kronik nekrotizan

aspergillozlar öncelikle hafif bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda veya kronik akciğer hastalığı olanlarda bulunur. Ayrıca aspergilloma ve alerjik bronkopulmoner aspergilloz gibi invaziv olmayan akciğer hastalıklarına da neden olabilir (Chavda ve ark., 2023).

### **3.2.Yaşlı Bireylerde Mantar Enfeksiyonlarının Önlenmesi**

Yaşlı bireylerde mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için alınması gereken önlemler;

- Hem alkol hem de klorheksidin, bireylerin ellerinde Candida türlerinin öldürülmesinde etkilidir. El hijyenine dikkat edilmelidir.
- Santral venöz kateterlerin yerleştirilmesi ve bakımı için mevcut önerilere uyumlu iyileştirme stratejileri uygulanmalıdır.
- Antimikrobiyal kullanımının kontrolü -özellikle antianaerobik aktiviteye sahip olanlar- ayrıca piperasilin-tazobaktam ve vankomisin kandidemi önlemenin önemli bir bileşenidir (Eggimann ve Pittet, 2001; Fanello ve ark., 2006; Pfaller ve Diekema, 2007).
- Seçici sindirim dekontaminasyonu.
- Diyabetik yoğun bakım hastalarında enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmak için, kan glukoz seviyelerinin 200 mg/dL'yi aşma süresini en aza indirmek için perioperatif glisemik kontrol sıkılaştırılmalıdır (Eggimann ve Pittet, 2001; Michalopoulos ve ark., 2003; Fanello ve ark., 2006).
- Mantar enfeksiyonlarının hastane kaynaklı olabileceği iyi bilindiğinden hastanelerde sağlık personelinin eğitiminin zorunlu olması.
- Mantarlı yaraların erken ve akılcı tedavisi ile birlikte yeterli yara bakımının yapılması yayılma riskini azaltır.

- Antropofilik dermatofitler aynı araçlarla bulaşabilir. Enfekte olan organizmalar, spor salonu zeminleri, yüzme havuzu güverteleri ve halı kaplı banyolar gibi sıcak ve nemli ortamlarda gelişirler. Aynı şekilde, çoraplar ve kapalı ayakkabılar dermatofit sporları ile kontamine olabilir ve tedavi edilmezse yeniden enfeksiyon kaynağı sağlayabilir.
- Ayakkabılardaki mantar önleyici toz, dezenfektanlara alternatif olabilir.
- Halka açık alanlarda koruyucu ayakkabı giymek dermatofit enfeksiyonlarının önlenmesine yardımcı olabilir.
- Kobay, kedi ve köpek gibi evcil hayvanların veya dermatofitli çiftlik hayvanlarının enfeksiyonları oldukça yaygındır ve bu zoofilik patojenlerin bazıları insanlara bulaşabilir. Bahçecilik sırasında eldiven giymek, jeofilik dermatofitlerle enfeksiyonlara karşı koruma sağlayabilir.
- Hastaların kendileri, cilt dehidrasyonunun önlenmesi de dahil olmak üzere cilt bütünlüklerine dikkat ettiklerinde dermatofitlerle enfeksiyona karşı artan bir direnç elde edebilirler.
- Protez temizliği uygun bir önlem olarak kabul edilir. Ancak yaşlı bireylerin taktığı protezlerin %20'den azı düzgün temizlenmektedir.
- Fiziksel egzersizin bağışıklık tepkisinde yaşa bağlı düşüşü yavaşlatabilir ve hatta önlemeye yardımcı olabilir.
- Doğru beslenme
- Uygun ayakkabı ve ayak hijyeni (Hof, 2010).

#### 4. SONUÇ

Yaşlı nüfusunun artışı ile birlikte doğru orantılı olarak mantar enfeksiyonları da artmaktadır. Yaş başlı başına mantar enfeksiyonları için risk oluşturabilmektedir. Ayrıca yaş ile birlikte hastalıklar, invaziv girişimler, hastane ve yoğun



bakımlara yatış ve yatış süreleri artabilmektedir. Bunlar da mantar enfeksiyonlarının oluşumunda etkili olabilmektedir. Yaşlı bireylerde mantar enfeksiyonu için risk faktörleri bilinmelidir ve önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Baddley, J. W., Winthrop, K. L., Patkar, N. M., Delzell, E., Beukelman, T., Xie, F., ... & Curtis, J. R. (2011). Geographic distribution of endemic fungal infections among older persons, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 17(9), 1664.
- Barchiesi, F., Orsetti, E., Mazzanti, S., Trave, F., Salvi, A., Nitti, C., & Manso, E. (2017). Candidemia in the elderly: what does it change?. *PLoS One*, 12(5), e0176576.
- Bassetti, M., Trecarichi, E. M., Righi, E., Sanguinetti, M., Bisio, F., Posteraro, B., ... & Tumbarello, M. (2007). Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 58(3), 325-331.
- Brown, G. D., Denning, D. W., Gow, N. A., Levitz, S. M., Netea, M. G., & White, T. C. (2012). Hidden killers: human fungal infections. *Science Translational Medicine*, 4(165), 165rv13-165rv13.
- Chavda, V. P., Mishra, T., Kamaraj, S., Punetha, S., Sengupta, O., Joshi, Y., ... & Vora, L. (2023). Post-COVID-19 fungal infection in the aged population. *Vaccines*, 11(3), 555.
- Cooney, N. M., & Klein, B. S. (2008). Fungal adaptation to the mammalian host: it is a new world, after all. *Current Opinion In Microbiology*, 11(6), 511-516.
- Cristina, M. L., Spagnolo, A. M., Giribone, L., Demartini, A., & Sartini, M. (2021). Epidemiology and prevention of healthcare-associated infections in geriatric patients:A narrative review. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 18(10), 5333.
- DiNubile, M. J., Strohmaier, K. M., Lupinacci, R. J., Meibohm, A. R., Sable, C. A., & Kartsonis, N. A. (2008). Efficacy

- and safety of caspofungin therapy in elderly patients with proven or suspected invasive fungal infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 27(8), 663-670.
- Eggimann, P., & Pittet, D. (2001). Infection control in the ICU. *Chest*, 120(6), 2059-2093.
- Fanello, S., Bouchara, J. P., Sauteron, M., Delbos, V., Parot, E., Marot-Leblond, A., ... & Brangerd, B. (2006). Predictive value of oral colonization by *Candida* yeasts for the onset of a nosocomial infection in elderly hospitalized patients. *Journal of Medical Microbiology*, 55(2), 223-228.3.
- Fisher, M. C., Henk, D. A., Briggs, C. J., Brownstein, J. S., Madoff, L. C., McCraw, S. L., & Gurr, S. J. (2012). Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature*, 484(7393), 186-194.
- Flevari, A., Theodorakopoulou, M., Velegraki, A., Armaganidis, A., & Dimopoulos, G. (2013). Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 1199.
- Forsythe, A., Lewis, G., Jordan, R., & Thompson III, G. R. (2020). US database study: burden and healthcare resource utilization in adults with systemic endemic mycoses and aspergillosis. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 9(8), 573-584.
- Garber, G. (2001). An overview of fungal infections. *Drugs*, 61(1), 1-12.
- Guimarães, T., Nucci, M., Mendonça, J. S., Martinez, R., Brito, L. R., Silva, N., ... & Colombo, A. L. (2012). Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *International Journal of Infectious Diseases*, 16(6), e442-e447.

- Havlickova, B., Czaika, V. A., & Friedrich, M. (2008). Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*, 51, 2-15.
- Hesstvedt, L., Gaustad, P., Müller, F., Torp Andersen, C., Brunborg, C., Mylvaganam, H., ... & Norwegian Fungal Network. (2019). The impact of age on risk assessment, therapeutic practice and outcome in candidemia. *Infectious Diseases*, 51(6), 425-434.
- Hof, H. (2010). Mycoses in the elderly. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 29(1), 5-13.
- Hube, B. (2009). Fungal adaptation to the host environment. *Current Opinion in Microbiology*, 12(4), 347-349.
- Kainz, K., Bauer, M. A., Madeo, F., & Carmona-Gutierrez, D. (2020). Fungal infections in humans: the silent crisis. *Microbial Cell*, 7(6), 143.
- Kauffman, C. A. (2006). Fungal infections. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(1), 35-40.
- Kauffman, C. A., & Yoshikawa, T. T. (2001). Fungal infections in older adults. *Clinical Infectious Diseases*, 33(4), 550-555.
- León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Almirante, B., Nolla-Salas, J., Álvarez-Lerma, F., ... & EPCAN Study Group. (2006). A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Critical Care Medicine*, 34(3), 730-737.
- Lin, M. Y., Carmeli, Y., Zumsteg, J., Flores, E. L., Tolentino, J., Sreeramoju, P., & Weber, S. G. (2005). Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired Candida glabrata and Candida krusei fungemia: a case-

- case-control study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(11), 4555-4560.
- Loo, D. S. (2004). Cutaneous fungal infections in the elderly. *Dermatologic Clinics*, 22(1), 33-50.
- Malani, A., Hmoud, J., Chiu, L., Carver, P. L., Bielaczyc, A., & Kauffman, C. A. (2005). *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clinical Infectious Diseases*, 41(7), 975-981.
- Michalopoulos, A. S., Geroulanos, S., & Mentzelopoulos, S. D. (2003). Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest*, 124(6), 2244-2255.
- Nathan, C. L., Emmert, B. E., Nelson, E., & Berger, J. R. (2021). CNS fungal infections: a review. *Journal of the Neurological Sciences*, 422, 117325.
- Pappas, P. G. (2010). Opportunistic fungi: a view to the future. *The American Journal of the Medical Sciences*, 340(3), 253-257.
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D., Benjamin Jr, D. K., Calandra, T. F., Edwards Jr, J. E., ... & Sobel, J. D. (2009). Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(5), 503.
- Pfaller, M. A., & Diekema, D. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 133-163.
- Pfaller, M. A., Carvalhaes, C. G., DeVries, S., Huband, M. D., & Castanheira, M. (2022). Elderly versus nonelderly patients with invasive fungal infections: species

- distribution and antifungal resistance, SENTRY antifungal surveillance program 2017-2019. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 102(4), 1156-27.
- Piérard, G. (2001). Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: a pan-European survey. *Dermatology*, 202(3), 220-224.
- Rangel-Frausto, M. S., Wiblin, T., Blumberg, H. M., Saiman, L., Patterson, J., Rinaldi, M., ... & NEMIS Study Group. (1999). National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clinical Infectious Diseases*, 29(2), 253-258.
- Romani, L. (2011). Immunity to fungal infections. *Nature Reviews Immunology*, 11(4), 275-288.
- Sharma, R. R. (2010). Fungal infections of the nervous system: current perspective and controversies in management. *International Journal of Surgery*, 8(8), 591-601.
- Saxena, K., Shukla, P., Shaafie, H., Palliwal, G., & Jain, C. (2020). Spectrum of Fungal Infections in the Elderly Age Group. *Int J Med Biomed Stud*, 4(1), 99-102.
- Seyedjavadi, S. S., Bagheri, P., Nasiri, M. J., Razzaghi-Abyaneh, M., & Goudarzi, M. (2022). Fungal infection in co-infected patients with COVID-19: an overview of case reports/case series and systematic review. *Frontiers in Microbiology*, 13, 888452.
- Song, G., Liang, G., & Liu, W. (2020). Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia*, 185(4), 599-606.

- Specjalski, K., Kita, K., Kuziemski, K., Tokarska, B., Górski, L., Szade, J., ... & Jassem, E. (2019). Histoplasmosis in an elderly Polish tourist—a case report. *BMC Pulmonary Medicine*, 19, 1-4.
- Thornton, C. R. (2020). Detection of the ‘big five’ mold killers of humans: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Lomentospora*, *Scedosporium* and *Mucormycetes*. *Advances in Applied Microbiology*, 110, 1-61.
- Tirado-Sánchez, A., González, G. M., & Bonifaz, A. (2020). Endemic mycoses: epidemiology and diagnostic strategies. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(11), 1105-1117.
- Vasconcellos, C., Pereira, C. Q. M., Souza, M. C., Pelegrini, A., Freitas, R. S., & Takahashi, J. P. (2013). Identification of fungi species in the onychomycosis of institutionalized elderly. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 88, 377-380.
- Viegas, C., Almeida-Silva, M., Gomes, A. Q., Wolterbeek, H. T., & Almeida, S. M. (2014). Fungal contamination assessment in Portuguese elderly care centers. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 77(1-3), 14-23.
- Zarrin, M., Arab, S. E., & Yaghoobi, R. (2010). The prevalence of superficial fungal infections in the elderly. *Pak. J. Med. Sci*, 26(2), 364-367.

# EGZERSİZE ENDOKRİN UYUM: STRES HORMONLARI

Ayşe Nihal YURTTAŞ<sup>1</sup>

Seher NASIRCILAR ÜLKER<sup>2</sup>

## 1. GİRİŞ

Vücutta; üreme, büyüme, gelişme, metabolizma, enerji regülasyonu, kardiyovasküler düzenlemeler, bağışıklık yanıtları ve stres yanıtları gibi fizyolojik süreçleri düzenleyen çok sayıda hormon bulunmaktadır. Hormonlar, egzersize yönelik fizyolojik adaptasyonların temel araçlarıdır. Egzersiz çok sayıda kronik hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde, sağlığın korunmasında ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde en iyi nonfarmakolojik stratejilerden biridir (Ambrose & Golightly, 2015; Marquez ve ark., 2020). Fiziksel aktivite ve egzersizin pek çok fizyolojik sistem gibi endokrin sistem üzerine de önemli etkileri olduğu bilinmektedir (Çabuk ve ark., 2020).

Organizmamız içsel veya dışsal stres faktörleri tarafından sürekli olarak zorlanan, homeostaz adı verilen karmaşık dinamik dengeyi koruyarak yaşamsal fonksiyonlarını devam ettirmeye çalışır. Bu dinamik denge bozulduğunda organizma stres yanıtı olarak adlandırılan telafi edici yanıt devreye sokar. Egzersiz vücudun yeni bir dinamik denge bulması gereken fiziksel bir stres durumudur (Burnley, 2017).

---

<sup>1</sup> Arş. Gör., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, nihal.yurttas@alanya.edu.tr, ORCID:0000 0002-0069-6525.

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, seher.ulker@alanya.edu.tr, ORCID:0000 0002-7041-2209.



Bu dinamik süreçte egzersizin neden olduğu stres, vücutta birçok sistemin yanı sıra endokrin sistemde de adaptif yanıtların ortaya çıkmasını sağlar (Athanasίου, Bogdanis, & Mastorakos, 2023). Egzersiz sırasında homeostaz otonom sinir sistemi, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen (HPA), katekolaminler, çeşitli hormonlar ve sitokinler tarafından kontrol edilir (Chrousos, 2009; Oken, Chamine, & Wakeland, 2015). Stres yanıtına, merkezi ve çevresel bileşenlerden oluşan stres sistemi aracılık eder (Athanasίου ve ark., 2023). Stres yanıtının periferik etkileri, HPA aksının adrenal etkileyicileri, sempatik ve parasempatik sistemlerden gelen etkileri içerir (Charmandari, Tsigos, & Chrousos, 2005). Bu yanıtla beraber ACTH, kortizol, adrenalin, epinefrin, norepinefrin ve büyüme hormonu gibi stres hormonlarında bazı değişiklikler meydana gelir. Stres yanıtı egzersizin yoğunluğu, süresi ve tipine göre değişiklik göstermektedir (Athanasίου ve ark., 2023; Martine Duclos & Tabarin, 2016). Bu bölümde endokrin sistemin akut ve kronik egzersize uyumu, özellikle de egzersiz tiplerinin stres hormonları üzerine etkisi ele alınacaktır.

## **2. EGZERSİZ VE ENDOKRİN SİSTEM**

Fiziksel aktivite ve egzersiz terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılsa da, aslında birbirinden farklı anlamlara gelmektedirler. Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılmasıyla meydana gelen ve istirahat halindeki enerji harcamasına göre daha fazla kalori tüketimine neden olan herhangi bir bedensel harekettir (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985; Kaya Utlu, 2023). Egzersiz ise, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek veya sürdürmek amacıyla planlanmış, yapılandırılmış ve düzenli olarak tekrarlanan bedensel hareketlerdir (Kaya Utlu, 2023). Şu anda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm bireylerin haftada 150-300 dakika orta yoğunlukta

fiziksel aktivitenin veya 75-150 dakika şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivitenin veya orta ve şiddetli yoğunlukta aerobik fiziksel aktivitenin eşdeğer bir kombinasyonunu yapmasını önermektedir (Bull ve ark., 2020). Orta düzeyde fiziksel aktivite, dinlenme yoğunluğunun 3,0-5,9 katı veya maksimal eforun yaklaşık %60'ında yapılan herhangi bir aktiviteyi ifade eder. Şiddetli fiziksel aktivite ise dinlenme yoğunluğunun 6 katından fazla veya maksimal eforun %75'inden daha yüksek bir seviyede gerçekleştirilen aktiviteleri içerir (Rooney, Gilmartin, & Heron, 2023). Bireyler orta ve şiddetli fiziksel aktiviteyi ayırt etmekte zorlanabilirler. Orta şiddette fiziksel aktivite sırasında bireylerin konuşabilmeleri ancak şarkı söyleyememeleri, şiddetli fiziksel aktivite sırasında ise, birkaç kelimedenden fazla konuşmakta zorlanmaları beklenir (Rooney ve ark., 2023). Bir egzersizin reçetelendirilmesi FITT (Sıklık, Yoğunluk, Zaman, Tür) prensibine dayanarak oluşturulur. FITT ilkesi, bireyin mevcut fiziksel aktivite düzeyini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirmek ve gelecekteki egzersiz reçeteleri için bir temel oluşturmak adına oldukça faydalıdır (Rooney ve ark., 2023).

Endokrin sistem; çeşitli bezlerin, organların, dokuların rol aldığı ve vücudumuzda homeostazinin sürdürülmesini sağlayan hormonların salgılandığı sistemdir. Endokrin sistem, sinir sistemi ile vücutta bulunan en kompleks sistemlerden bir tanesi olarak karşımıza çıkar (Ehrman, Kerrigan, & Keteyian, 2018). Sinir sistemi, egzersiz sırasında hızlı bir yanıt oluşturabilirken endokrin sistemin egzersize karşı yanıtı dakikalar, saatler sürebilir (Tipton, Sawka, Tate, & Terjung, 2006). Egzersizle ilişkili olan bazı hormonlar şunlardır: Katekolaminler (epinerin, norepinefrin), glukagon, aldosteron, kortizol, büyüme hormonu, Adrenokortikotropik hormon (ACTH) vb. (Ehrman ve ark., 2018).

## **2.1. Akut Egzersize Endokrin Cevaplar**

Fizyolojik sistemlerin tek bir egzersiz seansına verdiği akut yanıtlar oldukça önemlidir ve genellikle egzersizin yoğunluğu ile orantılıdır. Ancak, bu yanıtların her zaman doğrusal olmadığını kabul etmek önemlidir (Hackney & Lane, 2015). Egzersize verilen endokrin yanıtlar çeşitli fizyolojik nedenler ile ortaya çıkar. Bu nedenler arasında şunlar bulunur: a) Kardiyovasküler adaptasyonları sağlamak (b) Enerji üretim yollarını aktive etmek ve enerji substratlarını harekete geçirmek, (c) Yeterli hidrasyonu sürdürmeyi kolaylaştırmak (d) Stres yanıtının bir parçası olarak (Hackney & Lane, 2015).

Endokrin yanıtların birçoğu birbirinden bağımsız değildir. Egzersize verilen endokrin yanıtlar aşamalı bir dizi olaydan oluşur (Christensen & Galbo, 1983). Yapılan bir egzersizin hemen ardından endokrin yanıtların oluşması sadece birkaç saniye sürer. Bu yanıtlar, vücut hareketinin başlamasıyla ortaya çıkan artan sempatik sinir sistemi aktivasyonu tarafından uyarılır. Artan sempatik sinir sistemi aktivitesi, hedef dokularda doğrudan katekolamin (norepinefrin) salınımına ve dolaşımdaki katekolamin düzeylerinde artışa neden olur (Kjær, Secher, & Galbo, 1987). Bu yanıt, adrenal medullar bezle olan sempatik bağlantı ile daha da güçlendirilir ve dolaşımdaki katekolamin (epinefrin) yanıtına katkıda bulunur (A. Viru, 1992). Bu sempatik-adrenal etkilerle beraber pankreastan insülin salgılanması inhibe edilmeye başlarken, glukagon salgılanması ise uyarılır (Christensen & Galbo, 1983). Tüm bu süreç, bu başlangıç yanıtlarını yönlendirmek için merkezi sinir sisteminin ileri besleme mekanizmasını içerir, ancak olaylar aynı zamanda duysal reseptörlerden, özellikle iskelet kasından gelen periferik afferent nöral girdi ile de değiştirilir (A. Viru, 1992). Bu olaydan sonra meydana gelen aşamanın gelişmesi biraz daha uzun sürse de genellikle çok hızlıdır. Çoğunlukla egzersizin başlangıcını takiben bir dakikadan daha kısa sürede başlar. Bu aşamada

hipotalamustan, ön hipofiz bezi hormonlarının salınımını uyarmak amacıyla kortikotropin salgılatıcı faktör ve büyüme hormonu salgılatıcı faktör gibi hormonların salgılama süreci başlar. Hipofiz, hipotalamik uyarıya yanıt vermeye başladığında, “trofik hormonlar” dolaşıma katılır. Bu hormonlar da ek olarak başka hormonların salınımını uyarmak için hedef bezler üzerinde etkili olmaya başlar. Bu olaylar dizisinde en hızlı olan etkileşim, kortikotropin salgılatıcı faktörün adrenokortikotropik hormonun salgılanmasına neden olduğu ve bunun da kortizol salınımına neden olduğu hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal etkileşimidir (Hackney, 2006; A. A. Viru & Viru, 2001). Bir egzersiz seansının süresi uzadıkça, sempatik-adrenal aksın yanıtları, ön ve arka hipofizden gelen hormonlar (örneğin; antidiüretik hormon, büyüme hormonu, prolaktin) ve periferik endokrin bezlerden salgılanan hormonlar (testosteron, tiroksin, triiyodotironin, insülin benzeri büyüme faktörü-1) tarafından arttırılır (Hackney, 2006; Hackney & Lane, 2015).

Vasküler alandan sıvı çekildiğinde ve toplam vücut suyu terleme yoluyla azaldığında, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktif hale gelir (Galbo, 1983). Ek olarak, bu aşamada, iskelet kası belirli sitokinleri, hormonları dolaşıma salgılamaya başlar ve bu da diğer hormonların salınmasını uyarır (Steensberg, Fischer, Keller, Møller, & Pedersen, 2003). Egzersize verilen endokrin yanıtların ilk aşamalarını düzenleyen birincil uyarıcıların sinirsel faktörler olduğu öne sürülmektedir; ancak son aşamada, "iç ortam" değişikliklerinden dolayı genel yanıtları düzenleyen hormonal faktörlerin etkisi giderek artmaktadır (Christensen & Galbo, 1983). Egzersiz süresi uzadıkça ve enerji substratının bulunabilirliği ile ilgili sorunlar enerji yakıtı kullanımında değişikliklere neden oldukça (yani, azalan karbonhidrat ve artan lipid) veya hidrasyon sorunları (yani, hemokonsantrasyon ve/veya dehidrasyon) termoregülasyon yeteneğini zayıflatmaya başladıkça, hormon

seviyelerinin modülasyonunda humoral ve hormonal uyarıcıların etkisi artar. Bu durum da endokrin yanıtları etkileyerek vücutta daha fazla ısı birikmesine (örneğin, artan ısı birikimi, artan norepinefrin ve epinefrin) neden olur (A. A. Viru & Viru, 2001). Egzersizle vücudun iç sıcaklığındaki değişiklikler, aşırı endokrin yanıtı sebep olur (Christensen & Galbo, 1983; Galbo, 1983).

## **2.2. Kronik Egzersize Endokrin Cevaplar**

Vücudun kademeli bir egzersiz antrenman programı gerçekleştirdikten sonra herhangi bir egzersiz seansına verdiği fizyolojik yanıtlar, bu tür bir antrenmandan önceki vücudun verdiği yanıtlara benzerdir. Başka bir deyişle, kronik antrenmandan sonra yapılan akut bir egzersiz seansı, vücut için hala bir uyarıcıdır. Ancak, maksimum seviyenin altındaki tüm egzersiz şiddetlerinde, bu tür yanıtlar genellikle bir dereceye kadar azalmış olur. Antrenman programı nedeniyle oluşan adaptasyon ne kadar büyükse, yanıtın azalmasının da o kadar büyük olması beklenir. Bu durumun istisnası maksimum veya supramaksimal egzersizlerdir. Böyle durumlarda, antrenman adaptasyonları, maksimum veya supramaksimal çabalarda daha yüksek bir iş yükü gerçekleştirilmesine yol açar. Örneğin, sporcu belirli bir mesafeyi daha hızlı koşabilir veya daha fazla ağırlık kaldırabilir. Daha büyük mutlak maksimal iş yükü başarısı, daha büyük bir fizyolojik uyarana sebep olur. Bu genellemede dikkat çeken bir istisna maksimum kalp hızıdır. İyi uygulanan bir antrenman programından sonra önemli derecede kardiyovasküler adaptasyonlar ile kalp hızının biraz daha düşük olması veya herhangi bir değişikliğin görülmemesi yaygın bir durumdur (Kaya Utlu, 2023; A. A. Viru & Viru, 2001). Endokrin sistem açısından, tipik olarak bir eğitim programına adaptasyondan sonra bile, bir egzersiz seansı (dayanıklılık veya direnç temelli egzersizler) hala hormonal yanıtı uyarır. Ancak, yukarıda belirtildiği gibi yanıtlar zayıflama eğilimindedir. Bu hafifletilmiş yanıtlar, hedef dokunun hormonların uyarısına karşı

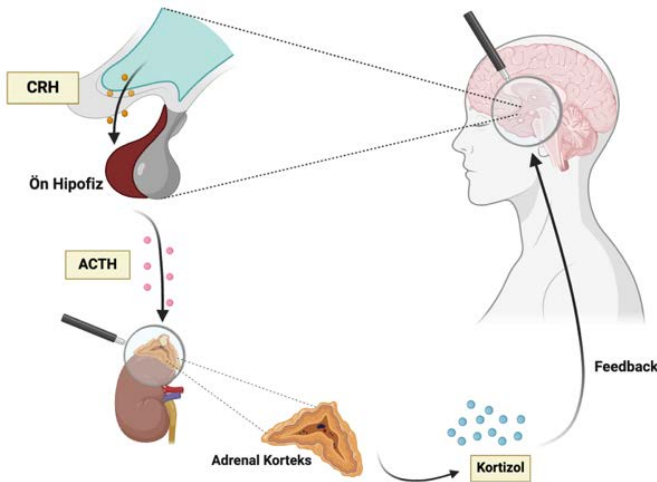
daha fazla duyarlı olmasına sebep olur (A. A. Viru & Viru, 2001). Önceki duyarlılık noktasıyla ilişkili olarak, egzersiz eğitim programına yanıt olarak, birçok hedef doku işlevsel hormon reseptörlerinin ifadesini artırır, hormonlara yönelik reseptör afinitesi artar ve hedef dokuların hücrelerindeki reseptör sonrası amplifikasyon mekanizmaları da tipik artış eğilimi gösterir. Temel olarak tüm bu değişiklikler, hedef dokunun fizyolojik bir sonuç/değişiklik meydana getirmek için daha az miktarda hormona ihtiyaç duymasına neden olur (Hackney & Lane, 2015).

### **3. EGZERSİZ VE STRES SİSTEMİ**

Stres, organizmanın dinamik dengesini veya homeostazını değiştirmekle tehdit eden iç veya dış stresörlerin etkisi altındaki durumdur. Stres yanıtına, merkezi ve çevresel bileşenlerden oluşan stres sistemi aracılık eder. Stres sisteminin temel merkezi bileşenleri, başlıca rol oynayan hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP) nöronları olan hipotalamik-kortikotrof (hipofiz) aksı ve ponsta yer alan locus caeruleus'tur (LC). Hipotalamik-kortikotrop eksenine ilişkin olarak; stres yanıtı sırasında CRH ve AVP, hipotalamik paraventriküler çekirdeklerde sentezlenir, hipofiz portal sistemine salgılanır, ön hipofiz lobuna ulaşır ve buradan sistemik dolaşıma adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı gerçekleşir (George Mastorakos, Pavlatou, Diamanti-Kandarakis, & Chrousos, 2005) (Şekil-1). Stres yanıtının periferik etkileri, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksının adrenal etkileyicileri, sempatik ve parasempatik sistemlerden gelen etkileri içerir (Charmandari ve ark., 2005). ACTH, esas olarak adrenal zona fasikülata tarafından glukokortikoidlerin sentezini uyarırken, aynı zamanda zona retikularis tarafından adrenal androjen salgılanmasını ve zona glomerulosa tarafından

aldosteron salgılanmasını düzenler. Glukokortikoidler, hipotalamik düzeyde CRH nöronu ve hipofiz düzeyinde ACTH üreten kortikotrof hücre aracılığıyla negatif geri besleme döngüsü oluşturur (Bornstein & Chrousos, 1999). Stres altında LC, omurilikteki sempatik preganglionik nöronlar üzerindeki  $\alpha 1$ -adrenoseptörleri aktive ederek sempatik aktiviteyi artırır. Ayrıca, preganglionik parasempatik nöronlar üzerindeki  $\alpha 2$ -adrenoseptörlerini aktive ederek parasempatik aktiviteyi azaltır (Chrousos, 2009). Stres yanıtının merkezi işlevleri arasında saldırganlık, üreme, beslenme ve büyüme gibi vejetatif işlevlerin inhibisyonu yer alır. Ana periferik işlevler arasında ise solunum, kardiyovasküler tonus, oksijenlenme ve metabolizmada artış bulunur (Athanasίου ve ark., 2023). Egzersiz sırasında homeostaz, HPA aksı ve LC/norepinefrin (NE) sistemi gibi birçok regülatör yapı tarafından kontrol edilir. Prolaktin (PRL), büyüme hormonu (GH) gibi hormonlar ve sitokinler bu süreçte rol oynar (Paltoglou ve ark., 2015). Düzenli egzersiz, insan vücudundaki çoğu sistemin homeostatik kapasitesini, işlevlerini uzun süreli adaptasyonlar yoluyla değiştirir (Rueggsegger & Booth, 2018).

**Şekil 1. HPA Aksı**



### **3.1. Stres Sisteminin Dayanıklılık Egzersizine Verdiği Endokrin Yanıtlar**

Egzersiz tiplerinden biri olan dayanıklılık antrenmanı ister bir kez yapılmış olsun ister düzenli bir şekilde yapılmış olsun yapılan egzersiz sonrasında stres sistemi vücudumuzda bazı endokrin yanıtlar oluşturur. Egzersiz sırasında HPA aksı, HPA aksının düzenleyici ve bütünleştirici işlevlerini yansıtan çok sayıda uyarana yanıt verir: bunlar nöronal homeostatik sinyaller (kemoreseptör, baroreseptör ve osmoreseptör uyarımı), dolaşımdaki homeostatik sinyaller (glikoz, leptin, grelin ve atriyal natriüretik peptit) ve inflamatuvar sinyallerdir (IL1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) (Sapolsky, Romero, & Munck, 2000). Dayanıklılık egzersizine HPA aksı yanıtını düzenleyen iki önemli faktör vardır: yoğunluk ve süre (Martine Duclos & Tabarin, 2016). Tek seferlik yapılan dayanıklılık egzersizi HPA aksını uyarır. Stres kaynaklı CRH, pro-opiomelanokortin (POMC) türevi  $\beta$ -endorfin ve  $\beta$ -lipotropin gibi peptitlerin periferde artmasıyla, hipofizdeki POMC'i uyarır (George Mastorakos ve ark., 2005).  $\beta$ -Endorfin, stres sistemini ve hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini inhibe ederken, arka beyin ve omuriliğe giden yükselen uyarıların inhibisyonu yoluyla analjeziyi stimüle eder (Charmandari ve ark., 2005). Egzersiz yoğunluğu ve süresi, HPA aksının dayanıklılık egzersizine verdiği yanıtı belirler (Martine Duclos & Tabarin, 2016). HPA aksı kaynaklı bir kortizol yanıtı oluşturmak için gerekli olan tek bir dayanıklılık egzersizinin minimum yoğunluğu (yani eşik değeri) maksimum oksijen alımının (VO<sub>2</sub>max) %60'ına karşılık gelir. VO<sub>2</sub>max'ın %60'ı üzerinde olan egzersiz yoğunluğu ile plazma ACTH ve kortizol konsantrasyonlarındaki artış arasında doğrusal bir korelasyon gözlenir. Egzersiz yoğunluğu bu eşiğin altındaysa, HPA aksı ancak egzersiz süresi uzadıktan sonra (yani en az %40 VO<sub>2</sub>max ile 90 dakika egzersiz) aktive olabilir (M. Duclos, Corcuff, Rashedi, Fougare, & Manier, 1997). Kortizol konsantrasyonları,



tek bir yoğun veya uzun süreli dayanıklılık egzersizinin bitiminden sonra yaklaşık 150 dakika içinde egzersiz öncesi değerlere döner. Dayanıklılık egzersizleri arasında plazma kortizol ve ACTH konsantrasyonları normale dönse de, egzersiz daha kısa bir toparlanma döneminden sonra tekrarlandığında HPA aksı aktivitesi artar (Martine Duclos & Tabarin, 2016). Glukokortikoidler, kaslar için metabolik substratların kullanılabilirliğini artırırken, egzersiz sırasında vasküler işlevi ve duyarlılığı düzenler. Ayrıca, glukokortikoidler immün/inflamatuar reaksiyonu kontrol ederek egzersize bağlı kas hasarının şiddetini azaltır (M. Duclos, Gouarne, & Bonnemaïson, 2003). Diğer yandan, yüksek düzeyde antrenmanlı sporcularda bazal akşam ACTH ve kortizol konsantrasyonları, sedanter deneklere ve orta düzeyde antrenmanlı koşuculara kıyasla yüksek bulunmuştur (Luger ve ark., 1987). Bu nedenle, HPA aksının düzenli egzersizle aktivasyonu, özellikle dayanıklılık koşucularında hafif bir bazal hiperkortizolemiye neden olur. Düzenli zorlayıcı dayanıklılık egzersizinden sonra ACTH hipersekresyonu ve ardından adrenal genişleme olduğu gösterilmiştir (Zouhal, Jacob, Delamarche, & Gratas-Delamarche, 2008).

Sempatik sistem ve onun efferent organı olan adrenal medulla (katekolaminerjik), bir stres etkenine karşı "savaş ya da kaç" yanıtını devreye sokar. Sempatik sinir sistemi ve plazma katekolamin konsantrasyonları, dayanıklılık egzersizi sırasında hepatik glikoz üretimini ve lipid metabolizmasını düzenler (Zouhal ve ark., 2008). Epinefrin konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik fark edilmeden önce, tek bir dayanıklılık egzersizinden sonraki 15 dakika içinde norepinefrin seviyelerinde bir artış görülür (Hoffman, 2005). Dayanıklılık antrenmanı yapan sporcularda yapılan bir çalışmada antrenman öncesine göre serum norepinefrin seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Otsuki ve ark., 2006). Norepinefrin,

hepatositlerdeki  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla doğrudan hepatik glukoneogenezi uyarır (McGuinness ve ark., 1997). Uzun süreli egzersizde substrat mobilizasyonu ihtiyacı artar ve bu da lipolizi uyaran egzersiz kaynaklı epinefrin salgılanmasıyla sağlanır (Mersmann, 1984). Dayanıklılık egzersizine verilen katekolamin yanıtı hem yoğunluğa hem de süreye bağlıdır. Yoğunluk ne olursa olsun, katekolamin salgısı tükenene kadar sürekli artar. Norepinefrin konsantrasyonları, egzersiz süresi değişmediğinde egzersiz yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak artar (Zouhal ve ark., 2008). Katekolamin salgılanması, belirli bir laktat konsantrasyonu seviyesinin üzerinde orantısız bir şekilde artmaktadır (Urhausen, Weiler, Coen, & Kindermann, 1994). Egzersiz sonrası epinefrin ve IL-6 konsantrasyonları akşamları sabah yapılan egzersize göre daha fazladır. Bu durum akşamları yapılan tek seferlik dayanıklılık egzersizinin sabahları yapılan tek seferlik egzersize kıyasla daha fazla egzersiz kaynaklı lipolizi tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Diğer bir yandan, egzersizle ilişkili lipoliz, GH veya glukokortikoidler gibi diğer lipolitik hormonların etkisine ve egzersizin türüne, süresine ve yoğunluğuna da bağlıdır (Kim ve ark., 2015). Dayanıklılık eğitimi almış sporcular, aynı yoğunlukta egzersiz yapan eğitimsiz kontrollere kıyasla tek bir dayanıklılık egzersizi sırasında daha fazla epinefrin yanıtı gösterirler. Bu sporcularda, hipoglisemi ve hipoksi gibi diğer stres yaratan uyaranların ardından da katekolamin artış gösterildiği bildirilmiştir (Zouhal ve ark., 2008).

Stres sistemi, birçok farklı sirkadiyen, nörosensör ve kan kaynaklı sinyallere aktif olarak yanıt verir. Bu sinyaller, bağışıklık aracılı inflamatuvar reaksiyonlara katılan tümör nekroz faktörü (TNF), interlokin 1 (IL-1) ve interlokin 6 (IL-6) gibi sitokinleri içerir. İnsanlarda orta dozlarda IL-6'nın plazma ACTH ve kortizol konsantrasyonlarında artışa neden olur ve bu

durum, HPA aksının başlıca uyarıcısı olan standart dozlarda ovine CRH ile elde edilen konsantrasyonların çok üzerindedir (G Mastorakos, Chrousos, & Weber, 1993). Egzersiz sırasında IL-6, esas olarak kas liflerinde TNF'den bağımsız bir yol ile üretilir ve çalışmakta olan kaslar tarafından salınan bir sitokin olarak "miyokin" olarak tanımlanır (Petersen & Pedersen, 2005). HPA aksının bu şekilde aktive olması glukokortikoidlerin salgılanmasına yol açar ve bu da sonuç olarak inflamasyonu stimüle eden sitokinleri engeller ve inflamasyonu baskılayan sitokinlerin üretimini uyarır. Bu sitokinler, monositler ve nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerinin işlevini düzenler (Tian, Hou, Li, & Yuan, 2014). Tek bir egzersiz seansının ardından, monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), IL-8 ve IL-6 önemli ölçüde artarken, IL-4, IL-10 ve IL-13 sadece hafif düzeyde artar (Peake, Della Gatta, Suzuki, & Nieman, 2015). Dayanıklılık egzersizi antrenmanı sonrası IL-6, TNF ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) konsantrasyonlarında değişken yanıtlar gözlenmiştir. Dayanıklılık egzersizi antrenmanı, dayanıklılık egzersizi süresi ve fiziksel stres, bu maddelerin yanıt değişkenliğine neden olabilir.

HPA aksı aktivasyonunun yanı sıra, IL-6'nın da stres yanıtıyla ilişkili GH ve PRL hormonunu uyardığı bilinmektedir. Dayanıklılık egzersizine verilen GH yanıtı, hipotalamustan salgılanan ve anterior pitüiter bezin somatotropik hücreleri üzerinde etkili olan GH releasing hormonu (GHRH) tarafından düzenlenir (Hackney, Davis, & Lane, 2016). Farklı egzersiz türleri, dayanıklılık egzersizi kaynaklı GH yanıtını değiştirir (Salvadori ve ark., 2010). GH salınımının artan dayanıklılık egzersizi yoğunluklarıyla doğrusal bir doz-yanıt ilişkisi izlediği öne sürülse de, GH salınımı için en uygun egzersiz yoğunluğu hâlâ belirsizdir (Sauro & Kanaley, 2003). Kan laktatının GH yanıtlarını tetikleyebileceği öne sürülmüş olsa da, dayanıklılık egzersizi kaynaklı laktatın GH salınımı üzerindeki önemli

rolünü destekleyen kanıtlar yetersizdir (Luger ve ark., 1992). Orta yoğunlukta dayanıklılık egzersizinin (10 dakika boyunca %75 VO<sub>2</sub>max) tek bir kısa süreli seansının bile GH yanıtını tetiklemek için yeterli olduğu gösterilmiştir (Sauro & Kanaley, 2003).

Dayanıklılık egzersizine verilen PRL yanıtı diğer uyarıcıların yanıtlarından daha azdır (Luger ve ark., 1992). Laktat, PRL salınımında önemli bir role sahipken, aslında IL-6'nın çok daha önemli role sahip olduğu görünmektedir. Rekombinant insan IL-6'sının artan dozlarına karşı GH ve PRL'nin doz-yanıt çalışması, GH salınımının dramatik bir şekilde arttığını, PRL'nin ise benzer ancak daha az belirgin bir yanıt gösterdiğini ortaya koymuştur (Tsigos ve ark., 1997). Ayrıca, düzenli egzersize verilen PRL yanıtları konusunda hala literatürde çelişkili sonuçlar vardır (Rojas Vega, Hollmann, & Strüder, 2012).

### **3.2. Stres Sisteminin Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersize Verdiği Endokrin Yanıtlar**

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin HPA eksen, sitokinler, GH ve PRL yanıtları üzerindeki etkisine ilişkin yeterli kanıt bulunmamakla birlikte yakın zamanda yapılan bir çalışmada tek bir yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz seansından 30 dakika sonra kortizol konsantrasyonunda artışa görülmüştür (Bogdanis, Philippou, Stavrinou, Tenta, & Maridaki, 2022). Düzenli yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin kortizol bazal konsantrasyonunu düşürdüğü görülmektedir. 3 haftalık bir yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz eğitiminden sonra, eğitim öncesi değerlere kıyasla kortizol bazal konsantrasyonunda ortalama %42'lik bir azalma gözlenmiştir (Bogdanis ve ark., 2022; Bracken, Linnane, & Brooks, 2009).

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin plazma epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonlarını, genç erkek deneklerde 30

saniyelik toparlanma ile  $10 \times 6$  saniyelik bisiklet ergometresi sprintlerinden sonra akut olarak arttığı gösterilmiştir (Bracken ve ark., 2009). Yüksek yoğunluklu bir egzersizden sonra, epinefrin ve norepinefrinin yükselmesi geçici bir süredir ve egzersiz sonrası ilk saatte başlangıç seviyesine geri döner (Kliszczewicz, Williamson, Bechke, McKenzie, & Hoffstetter, 2018). Ayrıca yapılan bir çalışmada 6 aylık yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programının artmış epinefrin yanıtına neden olduğu ve bu yanıtın 5 aylık detraining sonrasında kaybolduğu gösterilmiştir (Botcazou ve ark., 2006).

Tek bir yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz seansının sitokin yanıtları üzerindeki etkileri, yoğun dayanıklılık egzersizine benzerdir; başlangıçta inflamasyonu uyaran sitokinlerde bir artış olur, ardından inflamasyonu uyaran sitokin inhibitörlerinde ve inflamasyonu sınırlayan sitokinlerde bir artış olur (Ostrowski, Rohde, Asp, Schjerling, & Pedersen, 1999). Bir çalışmada, genç yetişkinler 12 dakika boyunca %90 VO<sub>2</sub>max'ta bir bisiklet ergometresinde yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz gerçekleştirdiler (1 dakikalık dinlenme aralıklarıyla ayrılmış  $6 \times 1$  dakikalık seanslar) ve IL-1, IL-6 ve TNF konsantrasyonları egzersiz başlangıcından itibaren 5 dakika gibi erken bir sürede dolaşımda arttığı gözlemlendi (Mezil ve ark., 2015). Bir miyokin olarak IL-6, diğer inflamasyonu sınırlayan sitokinleri uyarır ve IL-1 ve TNF üretimini inhibe eder (Pedersen & Toft, 2000). Bu nedenle, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz sırasında gözlemlenen artan inflamasyon yanıtlarının otokrin adaptif yanıtlarla azaltılabileceği varsayılabilir (Kaspar ve ark., 2016).

6-8 hafta süren yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin GH ve testosteron seviyelerini artırdığını kortizol seviyelerini ise değiştirmediğini göstermiştir (Hemmatinafar, Fathi, & Ziaaldini, 2020). Tek bir yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz seansından sonra GH salgılanmasında önemli artışlar gözlemlenmektedir

(Sasaki ve ark., 2014). Genç sedanter kadınlarda yapılan bir pilot çalışma, sürekli egzersizi (%70 VO<sub>2</sub>max'ta 30 dakika bisiklete binme) tekrarlanan sprint egzersizleriyle karşılaştırmıştır. Egzersizle uyarılan GH salgılanmasının tekrarlanan sprint egzersizleri ve sürekli egzersizde benzer olduğunu bulmuşlardır (Deemer ve ark., 2018). Sprint tipi yüksek yoğunluklu antrenmanlar genellikle GH salgılanmasında artışla sonuçlanır (Felsing, Brasel, & Cooper, 1992). Yaş da egzersize karşı GH yanıtının önemli bir düzenleyicisidir ve genç bireyler sprint egzersizinden sonra daha yüksek bir GH artışı göstermektedir (K. Stokes, Nevill, & Hall, 2006). Ayrıca, 6 hafta boyunca sprint aralıklı antrenman yapan sağlıklı obez olmayan erkek gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, sprint performansında iyileşmeye rağmen, hız-dayanıklılık antrenmanının GH yanıtının körelmesine neden olduğuna dair kanıtlar da vardır (K. A. Stokes, Nevill, Cherry, Lakomy, & Hall, 2004).

### **3.3. Stres Sisteminin Direnç Egzersizine Verdiği Endokrin Yanıtlar**

Direnç (kuvvet) egzersizi de HPA eksenini için güçlü bir uyarıcıdır. Yapılan direnç egzersizi, kortizol salgılanmasını ve ardından plazma kortizol konsantrasyonunu akut olarak arttırmaktadır. (R. R. Kraemer & Castracane, 2015). Tek bir direnç egzersizi seansı, kortizol salgısını akut olarak artırabilir (Ramel, Wagner, & Elmadfa, 2003). En yüksek ACTH ve kortizol yükselmeleri, büyük kas kütlelerini içeren, orta ila yüksek yüklerle, yüksek hacimde ve kısa dinlenme aralıklarıyla gerçekleştirilen direnç protokolleriyle gerçekleşmektedir (R. R. Kraemer & Castracane, 2015). Ayrıca kortizol, çeşitli hızlı veya kısa vadeli mekanizmalar yoluyla hücre içi sinyalizasyon aracılığıyla nöromusküler fonksiyonu ve nöronal aktiviteyi etkiler (Crewther, Cook, Cardinale, Weatherby, & Lowe, 2011). Kortizol yanıtları, antrenman tasarımına, beslenmeye

(karbonhidrat ve aminoasit alımı) (Nelson ve ark., 2013), genetik yapıya, antrenman durumuna ve direnç antrenmanının türüne bağlıdır (Crewther ve ark., 2011). Örneğin, kas kasılma türü, direnç egzersizine HPA aksı yanıtlarını modüle edebilir. Benzer mutlak yükte, eksantrik (uzama) kas hareketlerine kıyasla konsantrik (kısılma) kas hareketleriyle kortizol konsantrasyonlarının zamanla daha az arttığını gösteren kanıtlar vardır (R. R. Kraemer & Castracane, 2015). Düzenli direnç egzersizi ile HPA aksı uyarımı genellikle dinlenme kortizol konsantrasyonlarının azalmasıyla karakterize edilir (Mccall, Byrnes, Fleck, Dickinson, & Kraemer, 1999).

Katekolaminler, direnç egzersiz protokolüne akut olarak cevap verir ve kuvvet üretimini, kas kasılma hızını, testosteron gibi hormonların artırılması da dahil olmak üzere çeşitli diğer işlevlerde görev alır (Komi, 2003). Dolaşımdaki katekolaminler, direnç egzersizi sırasında enerji metabolizması için önemlidir (William J Kraemer & Ratamess, 2005). Yapılan bir çalışma sonucunda, tek bir direnç egzersizi seansının ardından epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir (Goto, Takahashi, Yamamoto, & Takamatsu, 2008). 2006 yılında Otsuki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada disk, cirit veya çekiç atma ile ilgilenen sporcularda kuvvet antrenmanı sonrasında serum norepinefrin seviyelerinde antrenman öncesine göre artışın olduğu görülmüştür (Otsuki ve ark., 2006).

Direnç egzersizinde, egzersizin başlamasından 30 dakika sonra plazma TNF konsantrasyonlarında bir artış gözlemlenir (Fatouros ve ark., 2010). Egzersiz sırasında kaslar zarar görür ve direnç antrenmanı sonrasında belirgin bir inflamasyon meydana gelir (Lieberman, Forti, Beyer, & Bautmans, 2017). İnflamatuar moleküller, monositleri, makrofajları, fibroblastları ve endotel hücrelerini, hasar görmüş kaslarda lokal olarak çeker ve bu hücreler de TNF gibi inflamasyonu uyaran sitokinler üretir (George Mastorakos ve ark., 2013). Orta yaşlı kadınlarda, %50

1RM yüklerine karşı 60 dakikalık bir direnç egzersizi programı uyguladıklarında, tek bir direnç egzersizi seansı sırasında dolaşımdaki TNF konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Yang ve ark., 2005). Başka bir çalışmada, kas biyopsisi örneklerinde ölçülen TNF mRNA'sı, direnç egzersizini takiben artış göstermiştir (Louis, Raue, Yang, Jemiolo, & Trappe, 2007). TNF mRNA'sının en olası kaynağı, kas içinde bulunan inflamatuvar hücrelerdir. Direnç egzersizini inceleyen bir çalışmada, gözlemlenen düşük kortizol artışının dolaşımdaki TNF konsantrasyonlarındaki artıştan sorumlu olduğu belirtilmiştir. Önemli olarak, inflamasyonu uyaran tüm sitokinler arasında TNF, kortizol tarafından baskılanmaya en duyarlı olanıdır (DeRijk, 1997). Daha önce, IL-6'nın HPA aksı için güçlü bir uyarıcı olduğunu gösterilmiştir (G Mastorakos ve ark., 1993). IL-6'nın yokluğu veya hafif artışı, direnç egzersizinin HPA aksı yerine katekolaminlerin uyarılmasına neden olabilir. İlginç bir şekilde, IL-6 ağır eksantrik egzersizden sonra yükselir ve bu artmış konsantrasyonlar 24-48 saate kadar devam edebilir, bu da kas hasarı ile IL-6 yanıtı arasındaki olası ilişkiyi işaret eder. Genç ve yaşlı erkeklerde yapılan kas biyopsisinde, tek bir direnç egzersizi seansının (tekrarlayan izometrik diz ekstansiyonu/fleksiyonu setleri) yaşlı erkeklerde iskelet kasında IL-6 düzeyini arttırdığı, egzersizin 12 hafta boyunca haftada 3 kez tekrarlanması ise bu yanıtı azalttığı gösterilmiştir (Della Gatta, Garnham, Peake, & Cameron-Smith, 2014).

Yoğun tek bir seferlik direnç egzersizinin ardından, GH konsantrasyonları, özellikle egzersizler arasındaki dinlenme süreleri kısa olduğunda, yani 90 saniyenin altında olduğunda ve toplam çalışma yoğun olduğunda, belirgin şekilde artar (William J. Kraemer, Ratamess, & Nindl, 2017). Hymer ve ark. tarafından kadınlarda yapılan bir çalışmada ağır direnç antrenmanının akut etkisine bakılmıştır. Çalışma sonucunda GH yoğunluğunda artış



olduğu bulunmuştur (Hymer ve ark., 2001). Direnç egzersizlerinin, egzersizden sonraki 30 dakika boyunca erkeklerde ve kadınlarda benzer şekilde GH konsantrasyonlarını yükselttiği gösterilmiştir, ancak GH'nin dinlenme konsantrasyonları kadınlarda önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (W. J. Kraemer ve ark., 1993). Hoffman ve ark. düşük yoğunluklu, daha yüksek volümlü bir protokolü; (%60 1RM ile 15 squat tekrarı) yüksek yoğunluklu, düşük volümlü bir protokolle (%90 1RM ile dört squat tekrarı) karşılaştırdı ve daha yüksek volümlü protokolde önemli ölçüde daha yüksek bir GH yanıtı olduğunu bulmuşlardır (HOFFMAN ve ark., 2003). Direnç egzersizi sırasında, GH konsantrasyonları kan laktat konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterir (Hackney & Lane, 2015). Özellikle, dayanıklılık egzersizi, genç (18-25 yaş) veya orta yaşlı (40-50 yaş) erkeklerde sprint ve direnç egzersizine göre daha büyük bir GH yanıtı uyandırır. Yanıtlar, genç erkeklerle karşılaştırıldığında orta yaşlılarda genellikle daha düşüktür (Gilbert, Stokes, Hall, & Thompson, 2008). Direnç egzersizini takiben GH artışı geçicidir (15-30 dk) (McGlory & Phillips, 2015) ve bunu karaciğer ve kaslarda IGF-I üretimi izler (Anastassios Philippou & Barton, 2014). IGF-I, direnç egzersizini takiben kas büyümesini ve onarımını koordine etmek için önemli bir faktördür (A Philippou ve ark., 2009). Herhangi bir kas grubunun egzersizi, tüm vücuttaki tüm kaslar için potansiyel faydalar sağlayan endokrin adaptif yanıtları uyarırken, egzersizle indüklenen IGF-1 konsantrasyonlarının artışı nöroprotektif etkiler gösterir (Llorens-Martín, Torres-Alemán, & Trejo, 2008). GH'nin kas rejenerasyonu ve hipertrofisi üzerindeki kesin rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Düzenli direnç egzersizi sırasında GH uyarımı, bazal GH konsantrasyonlarını değiştirmez (Wideman, Weltman, Hartman, Veldhuis, & Weltman, 2002). Elit Olimpik halterciler ve kuvvet sporcuları (yani vücut geliştiriciler, halterciler) daha az antrenmanlı bireylere kıyasla benzer istirahat

GH konsantrasyonlarına sahip olduğunun bulunması bu bilgiyi destekler niteliktedir (Ahtiainen, Pakarinen, Alen, Kraemer, & Hakkinen, 2003).

#### 4. SONUÇ

Sonuç olarak, egzersiz vücudumuzda birçok değişikliğe sebep olan fiziksel bir stres çeşididir. Egzersiz tiplerinin ve süresinin endokrin fonksiyonu ile bağışıklık sistemi belirteçleri üzerinde farklı farklı etkileri vardır. Bunlara bağlı olarak kana farklı düzeylerde stres hormonları salınır. Akut egzersiz sonrası endokrin yanıtların oluşması sadece birkaç saniye sürer. Artan sempatik sinir sistemi aktivitesi ile, hedef dokularda doğrudan norepinefrin salınımı gerçekleşir ve kandaki norepinefrin düzeyinde artışa neden olur. Kronik egzersiz sonrası, endokrin sistem adaptasyonu ve fiziksel bir iyileşme yaşansa bile yapılan akut bir egzersiz seansı hala endokrin bir yanıtı tetiklemektedir. Sadece yanıtlar zayıflama eğilimi göstermektedir. Bu hafifletilmiş yanıtlar, hedef dokunun hormon uyarana karşı daha fazla duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır. Tek bir seanslık dayanıklılık egzersizi kortizol artışına neden olurken, düzenli yapılan dayanıklılık egzersizi HPA aksı aktivasyonunu bir miktar artırarak bazal kortizolemiye neden olur. Ancak egzersiz kaynaklı kortizol tepkisi orta düzeydedir ve bu da egzersizin kronik olarak tekrarlanan stres faktörüne karşı HPA ekseninde adaptif mekanizmaların geliştiğini gösterir. Hem tek bir seans hem de düzenli dayanıklılık egzersizi benzer GH pik yanıtları oluşturur. Tek bir yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz seansı kortizol artışına neden olur ve düzenli yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz antrenmanı bazal kortizol konsantrasyonlarını düşürür. Düzenli yapılan yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz seansında, tek yapılan bir yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz seansına kıyasla katekolamin cevabı daha az görülür. HPA

aksının direnç egzersizine yanıtı egzersizin yoğunluğuna bağlıdır. Buna bağlı olarak da tek seans yapılan bir direnç antrenmanından sonra HPA aksı uyarımının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Düzenli yapılan direnç antrenmanından sonra ise inflamatuvar yanıtın zayıfladığı ve daha düşük istirahat sitokin konsantrasyonu olduğu görülmüştür. Egzersiz sonrası stres hormonlarının yanıtının egzersizin tipine, süresine, yoğunluğuna, sıklığına ve egzersizin akut veya kronik olmasına göre değiştiği bunlara ek olarak bireyin yaş ve cinsiyet gibi faktörlerinin de bu yanıtın değişmesine katkıda bulunduğu görülmektedir. Dolayısıyla, egzersize verilen stres hormonları yanıtının daha iyi anlaşılabilmesi için stres hormon yanıtını etkileyen tüm bu faktörleri göz önüne alan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Ahtiainen, J. P., Pakarinen, A., Alen, M., Kraemer, W. J., & Hakkinen, K. (2003). Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *European Journal of Applied Physiology*, 89(6), 555–563. doi:10.1007/s00421-003-0833-3
- Ambrose, K. R., & Golightly, Y. M. (2015). Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 29(1), 120–130. doi:10.1016/j.berh.2015.04.022
- Athanasίου, N., Bogdanis, G. C., & Mastorakos, G. (2023). Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 24(2), 251–266. doi:10.1007/s11154-022-09758-1
- Bogdanis, G. C., Philippou, A., Stavrinou, P. S., Tenta, R., & Maridaki, M. (2022). Acute and delayed hormonal and blood cell count responses to high-intensity exercise before and after short-term high-intensity interval training. *Research in Sports Medicine*, 30(4), 400–414. doi:10.1080/15438627.2021.1895783
- Bornstein, S. R., & Chrousos, G. P. (1999). Adrenocorticotropin (ACTH)- and Non-ACTH-Mediated Regulation of the Adrenal Cortex: Neural and Immune Inputs. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(5), 1729–1736. doi:10.1210/jcem.84.5.5631
- Botcazou, M., Zouhal, H., Jacob, C., Gratas-Delamarche, A., Berthon, P. M., Bentué-Ferrer, D., & Delamarche, P.

- (2006). Effect of training and detraining on catecholamine responses to sprint exercise in adolescent girls. *European Journal of Applied Physiology*, 97(1), 68–75. doi:10.1007/s00421-006-0131-y
- Bracken, R. M., Linnane, D. M., & Brooks, S. (2009). Plasma catecholamine and nehrine responses to brief intermittent maximal intensity exercise. *Amino Acids*, 36(2), 209–217. doi:10.1007/s00726-008-0049-2
- Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., ... Willumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, 54(24), 1451–1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955
- Burnley, M. (2017). The stress of exercise. *Physiology News*, (Autumn 2017), 31–35. doi:10.36866/pn.108.31
- Çabuk, R., Çayır, H., Yıldız, M., Onat, T., Cincioğlu, G., Adanur, O., & Kayacan, K. (2020). Egzersizin Fizyolojik Sistemler Üzerine Etkileri; Sistematik Derleme . *Journal of Halal Life Medicine/Helal Yaşam Tıbbı Dergisi*, 2(1), 21–38.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports (Washington, D.C. : 1974)*, 100(2), 126–131.
- Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of The Stress Response. *Annual Review of Physiology*, 67(1), 259–284. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816

- Christensen, N. J., & Galbo, H. (1983). Sympathetic Nervous Activity During Exercise. *Annual Review of Physiology*, 45(1), 139–153. doi:10.1146/annurev.ph.45.030183.001035
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374–381. doi:10.1038/nrendo.2009.106
- Crewther, B. T., Cook, C., Cardinale, M., Weatherby, R. P., & Lowe, T. (2011). Two Emerging Concepts for Elite Athletes. *Sports Medicine*, 41(2), 103–123. doi:10.2165/11539170-0000000000-00000
- Deemer, S. E., Castleberry, T. J., Irvine, C., Newmire, D. E., Oldham, M., King, G. A., ... Biggerstaff, K. D. (2018). Pilot study: an acute bout of high intensity interval exercise increases 12.5 h GH secretion. *Physiological Reports*, 6(2), e13563. doi:10.14814/phy2.13563
- Della Gatta, P. A., Garnham, A. P., Peake, J. M., & Cameron-Smith, D. (2014). Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly. *Brain, Behavior, and Immunity*, 39, 80–86. doi:10.1016/j.bbi.2014.01.006
- DeRijk, R. (1997). Exercise and Circadian Rhythm-Induced Variations in Plasma Cortisol Differentially Regulate Interleukin-1 (IL-1 ), IL-6, and Tumor Necrosis Factor- (TNF ) Production in Humans: High Sensitivity of TNF and Resistance of IL-6. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(7), 2182–2191. doi:10.1210/jc.82.7.2182
- Duclos, M., Corcuff, J.-B., Rashedi, M., Fougère, V., & Manier, G. (1997). Trained versus untrained men: different immediate post-exercise responses of pituitary

- adrenal axis. *European Journal of Applied Physiology*, 75(4), 343–350. doi:10.1007/s004210050170
- Duclos, M., Gouarne, C., & Bonnemaison, D. (2003). Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *Journal of Applied Physiology*, 94(3), 869–875. doi:10.1152/jappphysiol.00108.2002
- Duclos, Martine, & Tabarin, A. (2016). Exercise and the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis (pp. 12–26). doi:10.1159/000445149
- Ehrman, J. K., Kerrigan, D., & Keteyian, S. (2018). *Advanced exercise physiology: Essential concepts and applications*. Human Kinetics.
- Fatouros, I., Chatzinikolaou, A., Paltoglou, G., Petridou, A., Avloniti, A., Jamurtas, A., ... Mastorakos, G. (2010). Acute resistance exercise results in catecholaminergic rather than hypothalamic–pituitary–adrenal axis stimulation during exercise in young men. *Stress*, 13(6), 461–468. doi:10.3109/10253891003743432
- Felsing, N. E., Brasel, J. A., & Cooper, D. M. (1992). Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(1), 157–162. doi:10.1210/jcem.75.1.1619005
- Galbo, H. (1983). Hormonal and metabolic adaptation to exercise. *Georg Thieme*, 2–27.
- Gilbert, K. L., Stokes, K. A., Hall, G. M., & Thompson, D. (2008). Growth hormone responses to 3 different exercise bouts in 18- to 25- and 40- to 50-year-old men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 33(4), 706–712. doi:10.1139/H08-034

- Goto, K., Takahashi, K., Yamamoto, M., & Takamatsu, K. (2008). Hormone and Recovery Responses to Resistance Exercise with Slow Movement. *The Journal of Physiological Sciences*, 58(1), 7–14. doi:10.2170/physiolsci.RP003107
- Hackney, A. C. (2006). Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 1(6), 783–792. doi:10.1586/17446651.1.6.783
- Hackney, A. C., Davis, H. C., & Lane, A. R. (2016). Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis, Thyroid Axis, Prolactin, and Exercise (pp. 1–11). doi:10.1159/000445147
- Hackney, A. C., & Lane, A. R. (2015). Exercise and the Regulation of Endocrine Hormones (pp. 293–311). doi:10.1016/bs.pmbts.2015.07.001
- Hemmatinafar, A., Fathi, M., & Ziaaldini, M. M. (2020). Effect of 8 weeks of HIIT on hepatic enzyme levels, lipid profile and body composition in overweight young men. *Obesity Medicine*, 18, 100233. doi:10.1016/j.obmed.2020.100233
- Hoffman, J. R. (2005). Endocrinology of Sport Competition. In *The Endocrine System in Sports and Exercise* (pp. 600–612). Wiley. doi:10.1002/9780470757826.ch38
- Hoffman, J. R., Im, J., Rundell, K. W., Kang, J., Nioka, S., Sperring, B. A., ... Chance, B. (2003). Effect of Muscle Oxygenation during Resistance Exercise on Anabolic Hormone Response. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(11), 1929–1934. doi:10.1249/01.MSS.0000093613.30362.DF



- Hymer, W. C., Kraemer, W. J., Nindl, B. C., Marx, J. O., Benson, D. E., Welsch, J. R., ... Deaver, D. R. (2001). Characteristics of circulating growth hormone in women after acute heavy resistance exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 281(4), E878–E887. doi:10.1152/ajpendo.2001.281.4.E878
- Kaspar, F., Jelinek, H. F., Perkins, S., Al-Aubaidy, H. A., deJong, B., & Butkowski, E. (2016). Acute-Phase Inflammatory Response to Single-Bout HIIT and Endurance Training: A Comparative Study. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–6. doi:10.1155/2016/5474837
- Kaya Utlu, D. (Ed.). (2023). Endocrine System and Its Adaptations to Exercise. *Functional Exercise Anatomy and Physiology for Physiotherapists* (473-488). Springer.
- Kim, H.-K., Konishi, M., Takahashi, M., Tabata, H., Endo, N., Numao, S., Sakamoto, S. (2015). Effects of Acute Endurance Exercise Performed in the Morning and Evening on Inflammatory Cytokine and Metabolic Hormone Responses. *PLOS ONE*, 10(9), e0137567. doi:10.1371/journal.pone.0137567
- Kjær, M., Secher, N. H., & Galbo, H. (1987). Physical stress and catecholamine release. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1(2), 279–298. doi:10.1016/S0950-351X(87)80064-2
- Kliszczewicz, B., Williamson, C., Bechke, E., McKenzie, M., & Hoffstetter, W. (2018). Autonomic response to a short and long bout of high-intensity functional training. *Journal of Sports Sciences*, 36(16), 1872–1879. doi:10.1080/02640414.2018.1423857

- Komi, P. V. (Ed.). (2003). *Strength and Power in Sport*. Wiley.  
doi:10.1002/9780470757215
- Kraemer, R. R., & Castracane, V. D. (2015). Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: A brief review. *Metabolism*, 64(2), 190–201.  
doi:10.1016/j.metabol.2014.10.024
- Kraemer, W. J., Fleck, S. J., Dziados, J. E., Harman, E. A., Marchitelli, L. J., Gordon, S. E., ... Triplett, N. T. (1993). Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. *Journal of Applied Physiology*, 75(2), 594–604.  
doi:10.1152/jappl.1993.75.2.594
- Kraemer, William J, & Ratamess, N. A. (2005). Hormonal Responses and Adaptations to Resistance Exercise and Training. *Sports Medicine*, 35(4), 339–361.  
doi:10.2165/00007256-200535040-00004
- Kraemer, William J., Ratamess, N. A., & Nindl, B. C. (2017). Recovery responses of testosterone, growth hormone, and IGF-1 after resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*, 122(3), 549–558.  
doi:10.1152/japplphysiol.00599.2016
- Liberman, K., Forti, L. N., Beyer, I., & Bautmans, I. (2017). The effects of exercise on muscle strength, body composition, physical functioning and the inflammatory profile of older adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 20(1), 30–53.  
doi:10.1097/MCO.0000000000000335
- Llorens-Martín, M., Torres-Alemán, I., & Trejo, J. L. (2008). Growth Factors as Mediators of Exercise Actions on the Brain. *NeuroMolecular Medicine*, 10(2), 99–107.  
doi:10.1007/s12017-008-8026-1

- Louis, E., Raue, U., Yang, Y., Jemiolo, B., & Trappe, S. (2007). Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 103(5), 1744–1751. doi:10.1152/jappphysiol.00679.2007
- Luger, A., Deuster, P. A., Kyle, S. B., Gallucci, W. T., Montgomery, L. C., Gold, P. W., ... Chrousos, G. P. (1987). Acute Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Responses to the Stress of Treadmill Exercise. *New England Journal of Medicine*, 316(21), 1309–1315. doi:10.1056/NEJM198705213162105
- Luger, A., Watschinger, B., Deuster, P., Svoboda, T., Clodi, M., & Chrousos, G. P. (1992). Plasma Growth Hormone and Prolactin Responses to Graded Levels of Acute Exercise and to a Lactate Infusion. *Neuroendocrinology*, 56(1), 112–117. doi:10.1159/000126912
- Marquez, D. X., Aguiñaga, S., Vázquez, P. M., Conroy, D. E., Erickson, K. I., Hillman, C., ... Powell, K. E. (2020). A systematic review of physical activity and quality of life and well-being. *Translational Behavioral Medicine*, 10(5), 1098–1109. doi:10.1093/tbm/ibz198
- Mastorakos, G., Chrousos, G. P., & Weber, J. S. (1993). Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77(6), 1690–1694. doi:10.1210/jcem.77.6.8263159
- Mastorakos, George, Paltoglou, G., Greene, M., Ilias, I., Papamichalopoulos, A., Dimopoulos, S., ... Nanas, S. (2013). Inappropriately normal plasma ACTH and cortisol concentrations in the face of increased circulating interleukin-6 concentration in exercise in

- patients with sarcoidosis. *Stress*, 16(2), 202–210. doi:10.3109/10253890.2012.715221
- Mastorakos, George, Pavlatou, M., Diamanti-Kandarakis, E., & Chrousos, G. P. (2005). Exercise and the stress system. *Hormones (Athens, Greece)*, 4(2), 73–89.
- Mccall, G. E., Byrnes, W. C., Fleck, S. J., Dickinson, A., & Kraemer, W. J. (1999). Acute and Chronic Hormonal Responses to Resistance Training Designed to Promote Muscle Hypertrophy. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 24(1), 96–107. doi:10.1139/h99-009
- McGlory, C., & Phillips, S. M. (2015). Exercise and the Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy (pp. 153–173). doi:10.1016/bs.pmbts.2015.06.018
- McGuinness, O. P., Shau, V., Benson, E. M., Lewis, M., Snowden, R. T., Greene, J. E., ... Cherrington, A. D. (1997). Role of epinephrine and norepinephrine in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 273(4), E674–E681. doi:10.1152/ajpendo.1997.273.4.E674
- Mersmann, H. J. (1984). Adrenergic control of lipolysis in swine adipose tissue. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, 77(1), 43–53. doi:10.1016/0742-8413(84)90128-2
- MEZIL, Y. A., ALLISON, D., KISH, K., DITOR, D., WARD, W. E., TSIANI, E., & KLENTROU, P. (2015). Response of Bone Turnover Markers and Cytokines to High-Intensity Low-Impact Exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 47(7), 1495–1502. doi:10.1249/MSS.0000000000000555

- Nelson, A. R., Jackson, L., Clarke, J., Stellingwerff, T., Broadbent, S., & Rowlands, D. S. (2013). Effect of post-exercise protein–leucine feeding on neutrophil function, immunomodulatory plasma metabolites and cortisol during a 6-day block of intense cycling. *European Journal of Applied Physiology*, 113(9), 2211–2222. doi:10.1007/s00421-013-2650-7
- Oken, B. S., Chamine, I., & Wakeland, W. (2015). A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behavioural Brain Research*, 282, 144–154. doi:10.1016/j.bbr.2014.12.047
- Ostrowski, K., Rohde, T., Asp, S., Schjerling, P., & Pedersen, B. K. (1999). Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *The Journal of Physiology*, 515(1), 287–291. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x
- Otsuki, T., Maeda, S., Iemitsu, M., Saito, Y., Tanimura, Y., Ajisaka, R., ... Miyauchi, T. (2006). Effects of athletic strength and endurance exercise training in young humans on plasma endothelin-1 concentration and arterial distensibility. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 231(6), 789–793.
- Paltoglou, G., Fatouros, I. G., Valsamakis, G., Schoina, M., Avloniti, A., Chatzinikolaou, A., ... Mastorakos, G. (2015). Antioxidation improves in puberty in normal weight and obese boys, in positive association with exercise-stimulated growth hormone secretion. *Pediatric Research*, 78(2), 158–164. doi:10.1038/pr.2015.85
- Peake, J. M., Della Gatta, P., Suzuki, K., & Nieman, D. C. (2015). Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise Immunology Review*, 21, 8–25.

- Pedersen, B. K., & Toft, A. D. (2000). Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *British Journal of Sports Medicine*, 34(4), 246–251. doi:10.1136/bjsm.34.4.246
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1154–1162. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004
- Philippou, A, Papageorgiou, E., Bogdanis, G., Halapas, A., Sourla, A., Maridaki, M., ... Koutsilieris, M. (2009). Expression of IGF-1 isoforms after exercise-induced muscle damage in humans: characterization of the MGF E peptide actions in vitro. *In Vivo (Athens, Greece)*, 23(4), 567–575.
- Philippou, Anastassios, & Barton, E. R. (2014). Optimizing IGF-I for skeletal muscle therapeutics. *Growth Hormone & IGF Research*, 24(5), 157–163. doi:10.1016/j.ghir.2014.06.003
- Pritzlaff, C. J., Wideman, L., Weltman, J. Y., Abbott, R. D., Gutgesell, M. E., Hartman, M. L., ... Weltman, A. (1999). Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *Journal of Applied Physiology*, 87(2), 498–504. doi:10.1152/jappl.1999.87.2.498
- Ramel, A., Wagner, K.-H., & Elmadfa, I. (2003). Acute impact of submaximal resistance exercise on immunological and hormonal parameters in young men. *Journal of Sports Sciences*, 21(12), 1001–1008. doi:10.1080/02640410310001641395
- Rojas Vega, S., Hollmann, W., & Strüder, H. K. (2012). Influences of Exercise and Training on the Circulating Concentration of Prolactin in Humans. *Journal of*

- Neuroendocrinology*, 24(3), 395–402.  
doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02266.x
- Rooney, D., Gilmartin, E., & Heron, N. (2023). Prescribing exercise and physical activity to treat and manage health conditions. *The Ulster Medical Journal*, 92(1), 9–15.
- Ruegsegger, G. N., & Booth, F. W. (2018). Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(7), a029694. doi:10.1101/cshperspect.a029694
- Salvadori, A., Fanari, P., Marzullo, P., Codecasa, F., Tovaglieri, I., Cornacchia, M., ... Longhini, E. (2010). Dynamics of GH secretion during incremental exercise in obesity, before and after a short period of training at different work-loads. *Clinical Endocrinology*, 73(4), 491–496. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03837.x
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions\*. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55–89. doi:10.1210/edrv.21.1.0389
- Sasaki, H., Morishima, T., Hasegawa, Y., Mori, A., Ijichi, T., Kurihara, T., & Goto, K. (2014). 4 weeks of high-intensity interval training does not alter the exercise-induced growth hormone response in sedentary men. *SpringerPlus*, 3(1), 336. doi:10.1186/2193-1801-3-336
- Sauro, L. M., & Kanaley, J. A. (2003). The effect of exercise duration and mode on the growth hormone responses in young women on oral contraceptives. *European Journal of Applied Physiology*, 90(1–2), 69–75. doi:10.1007/s00421-003-0863-x
- Steensberg, A., Fischer, C. P., Keller, C., Møller, K., & Pedersen, B. K. (2003). IL-6 enhances plasma IL-1ra,

- IL-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 285(2), E433–E437. doi:10.1152/ajpendo.00074.2003
- Stokes, K. A., Nevill, M. E., Cherry, P. W., Lakomy, H. K. A., & Hall, G. M. (2004). Effect of 6 weeks of sprint training on growth hormone responses to sprinting. *European Journal of Applied Physiology*, 92(1–2), 26–32. doi:10.1007/s00421-003-1038-5
- Stokes, K., Nevill, M., & Hall, G. (2006). Age Is an Important Determinant of the Growth Hormone Response to Sprint Exercise in Non-Obese Young Men. *Hormone Research in Paediatrics*, 65(2), 57–61. doi:10.1159/000090512
- Tian, R., Hou, G., Li, D., & Yuan, T.-F. (2014). A Possible Change Process of Inflammatory Cytokines in the Prolonged Chronic Stress and Its Ultimate Implications for Health. *The Scientific World Journal*, 2014, 1–8. doi:10.1155/2014/780616
- Tipton, C. M., Sawka, M. N., Tate, C. A., & Terjung, R. L. (2006). *ACSM's advanced exercise physiology*.
- Tsigos, C., Papanicolaou, D. A., Defensor, R., Mitsiadis, C. S., Kyrou, I., & Chrousos, G. P. (1997). Dose Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Pituitary Hormone Secretion and Energy Expenditure. *Neuroendocrinology*, 66(1), 54–62. doi:10.1159/000127219
- Urhausen, A., Weiler, B., Coen, B., & Kindermann, W. (1994). Plasma catecholamines during endurance exercise of different intensities as related to the individual anaerobic threshold. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 69(1), 16–20. doi:10.1007/BF00867921



- Viru, A. (1992). Plasma Hormones and Physical Exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 13(03), 201–209. doi:10.1055/s-2007-1021254
- Viru, A. A., & Viru, M. (2001). *Biochemical monitoring of sport training*. Human Kinetics.
- Wideman, L., Weltman, J. Y., Hartman, M. L., Veldhuis, J. D., & Weltman, A. (2002). Growth Hormone Release During Acute and Chronic Aerobic and Resistance Exercise. *Sports Medicine*, 32(15), 987–1004. doi:10.2165/00007256-200232150-00003
- Yang, S.-C., Chen, C.-Y., Liao, Y.-H., Lin, F.-C., Lee, W.-C., Cho, Y.-M., ... Kuo, C.-H. (2005). Interactive effect of an acute bout of resistance exercise and dehydroepiandrosterone administration on glucose tolerance and serum lipids in middle-aged women. *The Chinese Journal of Physiology*, 48(1), 23–29.
- Zouhal, H., Jacob, C., Delamarche, P., & Gratas-Delamarche, A. (2008). Catecholamines and the Effects of Exercise, Training and Gender. *Sports Medicine*, 38(5), 401–423. doi:10.2165/00007256-200838050-00004

# ACİL SERVİSTE KRİTİK HASTA BAKIMININ YÖNETİMİ

**Mahmut YAMAN<sup>1</sup>**

## 1. GİRİŞ

Acil servisler, modern sağlık sistemlerinin en önemli bileşenlerinden biridir ve özellikle kritik hastaların hızlı ve etkili bir şekilde değerlendirilip stabilizasyonunun sağlandığı ortamlardır. Kritik hasta, genel olarak yaşamı tehdit eden akut sağlık sorunlarıyla başvuran, çoğunlukla acil müdahale ve devam eden yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar olarak tanımlanır. Bu hastaların acil serviste karşılandığı andan itibaren değerlendirilmesi, tanı konulması ve tedaviye başlanması kritik öneme sahiptir (1). Kritik hasta bakımında başarının anahtarı, hızlı ve doğru tanı koymak ve uygun tedaviye en kısa sürede başlamaktır. Bu süreçte multidisipliner işbirliği ve sürekli iletişim, hasta sonuçlarını doğrudan etkileyen önemli faktörlerdendir (2).

Acil servislerde kritik hasta bakımının yönetimi, hastaların hayatta kalma şansını artırmak için gerekli olan karmaşık müdahale ve prosedürlerin uygulanmasını içerir. Bu bağlamda, hasta stabilizasyonunun sağlanması, yoğun bakıma geçişin planlanması ve hastane içi iletişim sistemlerinin etkili kullanılması hayati önem taşır (3). Bu kitap bölümü, acil serviste kritik hasta yönetiminin temel prensiplerini ve yoğun bakım geçiş süreçlerine odaklanacaktır.

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, mahmut.yaman@dicle.edu.tr , ORCID ID: 0000-0002-0783-1419.

## **2. KRİTİK HASTA TANIMI VE ÖZELLİKLERİ**

Kritik hasta, genellikle çoklu organ yetmezliği, hemodinamik instabilite veya ciddi solunum yetmezliği gibi hayatı tehdit eden sağlık sorunları olan bireyleri ifade eder. Bu hastalar, acil serviste karşılandıklarında, hızlı müdahale gerektiren hastalıklara sahip olabilirler. Kritik hastaların yönetimi sırasında acil serviste ilk değerlendirme, tanı koyma ve stabilizasyon süreci, hasta sonuçlarını doğrudan etkileyen faktörlerdir (4). Kritik hastalarda genellikle karşılaşılan durumlar arasında sepsis, septik şok, travma, kardiyak arrest ve akut solunum yetmezliği gibi hayatı tehdit eden sorunlar bulunur (5).

Bu hastalar için uygulanacak tedavi planının hızlı bir şekilde belirlenmesi ve stabilizasyonun sağlanması, mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir. Örneğin, solunum yetmezliği olan bir hastada oksijen desteği sağlanması veya hipotansiyon gelişen bir travma hastasında sıvı resüsitasyonu uygulanması, hastanın hayatta kalma şansını büyük ölçüde artırabilir. Kritik hasta yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım ve sürekli iletişim, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından kritik rol oynar (6).

### **2.1.Kritik Hasta Değerlendirmesi**

Kritik hastaların acil serviste ilk değerlendirilmesi, hastanın hayati bulgularının hızlı ve doğru bir şekilde ölçülmesini içerir. ABC yaklaşımı (havayolu, solunum, dolaşım) bu tür hastalarda yaygın olarak kullanılan ilk müdahale yöntemi olup, hayati organ fonksiyonlarının sürekli olarak izlenmesi gerekir (7). Kritik hastalar için kullanılan bu yaklaşım, hem travma hastalarında hem de tıbbi acil durumlarda uygulanan temel prensiplerden biridir. ABC yaklaşımı, kritik hasta yönetiminde zaman kaybı olmadan hızlı müdahale yapılmasını sağlar (8).

Hemodinamik monitörizasyon, kritik hastaların bakımında kullanılan önemli bir yöntemdir. Kalp hızı, kan basıncı, oksijen saturasyonu gibi hayati bulguların sürekli

izlenmesi, hastanın genel durumunu anlamada ve erken dönemde müdahale gerektiren sorunların belirlenmesinde büyük rol oynar. Bu monitörizasyonun yanı sıra, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme teknikleri, kritik hasta yönetiminde tanı koyma sürecine yardımcı olur. Örneğin, kan gazı analizi, laktat düzeylerinin izlenmesi ve elektrolit dengesizliklerinin belirlenmesi, hastanın durumunu değerlendirirken kullanılan temel yöntemlerdir (9).

## **2.2.Stabilizasyon Yöntemleri**

Kritik hasta bakımında stabilizasyon, hastanın hayatta kalma şansını artırmak için en önemli adımlardan biridir. Bu süreç, hastanın hemodinamik dengesini sağlamak ve organ fonksiyonlarını korumak için yapılan müdahaleleri içerir. Sıvı resüsitasyonu, vazopressör tedavisi, oksijen desteği ve gerekirse mekanik ventilasyon gibi tedavi yöntemleri, hastanın stabilizasyonunda kullanılan temel yaklaşımlardır (10). Bu müdahaleler hastanın genel durumuna, mevcut klinik tabloya ve hastanın geliş nedenine bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Travma hastalarında kanama kontrolü ve hipotansiyonun önlenmesi, stabilizasyon sürecinde öncelikli adımlardan biridir. Travma hastalarında kanamanın devam etmesi, şok durumunu kötüleştirerek organ yetmezliklerine yol açabilir (11). Bu nedenle, acil serviste travma hastalarına erken dönemde sıvı resüsitasyonu uygulanmalı ve gerektiğinde kan ürünleri verilmelidir. Hipovolemi, asidoz ve hipoksi gibi durumlar, kritik hasta stabilizasyonunu olumsuz etkileyen temel sorunlar arasında yer alır ve erken müdahale gerektirir (12).

## **3. YOĞUN BAKIM GEÇİŞ SÜREÇLERİ**

Yoğun bakım geçiş süreçleri, acil serviste stabil hale getirilen hastaların tedaviye devam etmesi için gerekli olan

aşamaların planlanmasını içerir. Kritik hastalar için yoğun bakım geçişi, müdahalelerin sürekliliğini sağlamak ve hasta güvenliğini en üst düzeyde tutmak amacıyla dikkatle yönetilmelidir. Acil servis ve yoğun bakım ekipleri arasında sağlıklı bir iletişim ve koordinasyon, bu süreçte hayati önem taşır (13). Yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce, hastanın stabil hale getirilmesi, hayati parametrelerinin düzeltilmesi ve gerekli tedavi planlarının uygulanması gereklidir.

Yoğun bakıma geçiş sırasında, hastaya uygulanan tedavi protokollerinin ve hastanın mevcut durumu hakkında bilgilerin eksiksiz olarak aktarılması gerekmektedir. Hasta dosyasındaki verilerin doğru ve eksiksiz bir şekilde aktarılması, yoğun bakım ekibinin tedaviye doğru bir şekilde devam edebilmesi açısından büyük önem taşır (14). Bu süreçte, hastanın genel durumu hakkında detaylı bilgi sağlanmalı ve tedavi planı net bir şekilde aktarılmalıdır.

### **3.1.Acil Servis- Yoğun Bakım Arası Ekip Çalışması**

Acil servis ve yoğun bakım ekipleri arasındaki işbirliği, kritik hasta yönetiminin en önemli bileşenlerinden biridir. Bu işbirliği, multidisipliner bir yaklaşımla sürdürülmelidir. Acil serviste başlayan stabilizasyon süreci, yoğun bakım ünitesinde devam etmeli ve hasta bakımı kesintiye uğramadan sürdürülebilmelidir. Cerrahi müdahale gerektiren vakalarda, cerrahi ekip ile yoğun bakım ekibinin koordinasyonu, hasta sonuçlarını doğrudan etkileyen faktörlerdendir (15). Bu nedenle, acil servis ve yoğun bakım ekipleri arasında açık ve sürekli bir iletişim sağlanmalıdır.

Multidisipliner yaklaşım, kritik hasta bakımında en başarılı sonuçları elde etmek için gereklidir. Bu yaklaşım, cerrahi ekipler, yoğun bakım uzmanları, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri arasındaki koordinasyonu sağlar. Özellikle cerrahi girişim gerektiren durumlarda, cerrahi ekip ile yoğun

bakım ekibinin yakın işbirliği içerisinde çalışması, hasta stabilizasyonunun devamlılığını sağlar. Bu süreçte iletişim eksiklikleri, hasta bakımını olumsuz etkileyebilir ve mortalite oranlarını artırabilir (16).

### **3.2.Yoğun Bakıma Geçişte Karşılaşılan Zorluklar**

Yoğun bakım geçiş süreci, birçok zorlukla karşılaşılabilen hassas bir aşamadır. Yoğun bakım yataklarının sınırlı olması, acil servislerde uzun süre bekleyen hastaların sayısını artırabilir ve bu da hasta sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Özellikle pandemi dönemlerinde yoğun bakım kapasitelerinin yetersiz kalması, hasta triajı ve yatış kararlarını zorlaştırmıştır (17). Bu tür durumlarda, acil servislerde kritik hastaların uzun süre beklemesi, mortalite oranlarını artırabilmektedir.

Ayrıca, acil servis ile yoğun bakım arasındaki iletişim eksiklikleri, hasta bakımı sürecinde sorunlara yol açabilir. Hasta verilerinin eksik veya yanlış aktarılması, tedavi süreçlerinde gecikmelere neden olabilir ve bu da hastanın genel durumu üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Yoğun bakıma geçiş sürecinde hasta dosyasının eksiksiz bir şekilde hazırlanması ve tüm tıbbi bilgilerin doğru bir şekilde aktarılması, hasta güvenliğini sağlamak açısından hayati önem taşır (18).

## **4. KRİTİK HASTALARIN TEDAVİ PROTOKOLLERİ**

Kritik hasta yönetiminde ulusal ve uluslararası kılavuzlar, standart tedavi protokollerini belirler. Bu kılavuzlar, sepsis, kardiyak arrest, travma gibi durumlardaki tedavi yaklaşımlarını belirler ve bu tür acil durumlarda erken müdahale edilmesi, hastanın hayatta kalma şansını artırır. Kritik hastalar için uygulanan tedavi protokolleri, hastanın mevcut klinik durumu ve tanısına göre değişiklik gösterebilir. Örneğin, travma hastalarında

cerrahi müdahale, sepsis hastalarında ise antibiyotik tedavisi öncelikli olabilir (19).

#### **4.1.Sepsis Yönetimi**

Sepsis, acil servislerde sık karşılaşılan ve acil müdahale gerektiren kritik durumlardan biridir. Sepsis, enfeksiyonun sistemik olarak yayılması ve vücudun bu enfeksiyona karşı aşırı tepki vermesi sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Sepsis yönetiminde en önemli adım, erken tanı konulması ve uygun tedaviye en kısa sürede başlanmasıdır (20). Sepsisli hastalarda erken dönemde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanmalı ve hastanın hemodinamik durumu yakından izlenmelidir.

Sıvı resüsitasyonu, sepsisli hastaların tedavisinde önemli bir rol oynar. Sepsisli hastalar genellikle hipovolemik olabilir ve bu durum organ yetmezliklerine yol açabilir. Bu nedenle, sıvı resüsitasyonu ve vazopressör desteği, sepsisin erken döneminde uygulanmalıdır. Aynı zamanda, sepsisli hastalarda hemodinamik monitörizasyon ve laboratuvar tetkiklerinin düzenli olarak yapılması gerekmektedir (21).

#### **4.2.Kardiyak Arrest Yönetimi**

Kardiyak arrest, hızlı ve etkili bir müdahale gerektiren kritik durumlardan biridir. Kardiyak arrest sırasında yapılan her müdahale, hastanın hayatta kalma şansını doğrudan etkiler. Kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) ve defibrilasyon, kardiyak arrest yönetiminde temel uygulamalardır. Zamanında yapılan CPR ve defibrilasyon, hastanın hayatta kalma oranını önemli ölçüde artırır (22). Ayrıca, hastanın post-kardiyak arrest bakımında yoğun bakım sürecine geçişi dikkatle planlanmalıdır. Post-kardiyak arrest bakımı, hastanın hayatta kalma olasılığını artırmak ve nörolojik sonuçlarını iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Bu süreçte hemodinamik stabilitenin sağlanması, optimal ventilasyon desteği verilmesi ve gerekli nörolojik

değerlendirmelerin yapılması gereklidir. Ayrıca, hipotermi tedavisi gibi nöroprotektif stratejiler, post-kardiyak arrest bakımının önemli bir parçasıdır ve hastanın uzun vadeli iyileşmesine katkı sağlayabilir(23).

#### **4.3.Kritik Hastalarda Oksijen ve Ventilasyon Yönetimi**

Kritik hastalarda oksijen desteği ve ventilasyon stratejileri, özellikle akut solunum yetmezliği vakalarında hayati önem taşır. Oksijen tedavisi, hipoksemi durumunun hızlı bir şekilde düzeltilmesi amacıyla kullanılmalıdır. Oksijen saturasyonu %90'ın altında olan hastalarda, ek oksijen desteği verilerek arteriyel oksijen düzeylerinin normal aralığa çekilmesi sağlanmalıdır (24).

Noninvaziv ventilasyon (NIV), solunum desteği gereken birçok kritik hastada ilk tercih edilen yöntemlerden biridir. NIV, invaziv mekanik ventilasyonun komplikasyonlarından kaçınmak ve hastanın spontan solunumunu desteklemek için kullanılır. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya kardiyojenik akciğer ödemi gibi durumlarda, NIV kullanımı hasta sonuçlarını iyileştirebilir ve entübasyon ihtiyacını azaltabilir (25).

İnvaziv mekanik ventilasyon, solunum yetmezliği olan kritik hastalarda tercih edilen bir diğer yöntemdir. Bu müdahale genellikle hasta stabilizasyonu sağlanamayan veya NIV'ye yanıt vermeyen hastalarda uygulanır. Mekanik ventilasyon, hastanın akciğer fonksiyonlarını desteklemek ve oksijenasyon ile ventilasyonu optimize etmek için gereklidir. Ancak mekanik ventilasyon sırasında barotravma ve ventilatörle ilişkili pnömoni gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden, ventilasyon parametrelerinin dikkatli bir şekilde ayarlanması önemlidir (26).



#### **4.4.Kritik Hastalarda Hemodinamik Yönetim**

Hemodinamik dengenin sağlanması, kritik hasta bakımının temel taşlarından biridir. Hastaların hemodinamik parametrelerinin izlenmesi ve uygun sıvı tedavisi, kritik hastaların iyileşme sürecinde önemli rol oynar. Sıvı resüsitasyonu, hipotansiyonun düzeltilmesi ve organ perfüzyonunun korunması için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (27).

Sıvı tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda vazopressör tedavisi uygulanmalıdır. Özellikle septik şok gibi durumlarda, norepinefrin veya dopamin gibi vazopressörler kullanılarak kan basıncı stabilize edilmeye çalışılır. Vazopressör tedavisi, kardiyak fonksiyonların desteklenmesinde ve organ perfüzyonunun iyileştirilmesinde kritik rol oynar (28). Bununla birlikte, vazopressör kullanımı sırasında dikkatli monitörizasyon gereklidir, çünkü aşırı dozda vazopressör uygulaması organ hasarına neden olabilir.

#### **4.5.Kritik Hastalarda Organ Destekleyici Tedaviler**

Kritik hastalarda çoklu organ yetmezliği geliştiğinde, organ destekleyici tedaviler uygulanmalıdır. Bu tedaviler, böbrek, karaciğer veya akciğer gibi organların fonksiyonlarını geçici olarak desteklemek veya yerine koymak amacıyla kullanılır. Örneğin, akut böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz uygulanarak böbrek fonksiyonları desteklenir (29).

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), ciddi solunum ve kardiyak yetmezlik durumlarında kullanılan ileri bir tedavi yöntemidir. ECMO, akciğer veya kalp fonksiyonlarını geçici olarak desteklemek amacıyla kullanılır ve diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen hastalarda uygulanır. ECMO'nun doğru kullanımı, kritik hasta yönetiminde ölüm oranlarını azaltmada etkili olabilir (30).

## **5. ACİL SERVİSTE KULLANILAN İZLEM TEKNOLOJİLERİ**

Acil serviste kritik hasta yönetiminde kullanılan izlem teknolojileri, hasta bakımını iyileştirmek ve olası komplikasyonları önceden tespit etmek için önemli araçlardır. Hemodinamik monitörler, telemetri sistemleri ve noninvaziv kan basıncı monitörleri, hastaların sürekli izlenmesini sağlar. Bu cihazlar, hasta durumunu anlık olarak takip ederek kritik değişiklikleri hızla tespit etmeye olanak tanır (31).

Özellikle travma hastalarında kullanılan FAST (Fokussed Abdominal Sonography for Trauma) ultrasonografi, karın içi kanamaların hızlı tespiti için kullanılır ve acil cerrahi müdahaleye ihtiyaç olup olmadığını belirlemede önemli bir araçtır. Bunun yanı sıra, acil serviste kullanılan taşınabilir radyografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) cihazları, hastaların değerlendirilmesinde sıkça tercih edilen görüntüleme teknikleridir (32).

## **6. SONUÇ**

Acil serviste kritik hasta yönetimi, multidisipliner işbirliği, doğru tedavi protokolleri ve hastaların stabilizasyonunun sağlanması ile başarıya ulaşır. Kritik hastaların erken tanınması ve bu hastalar için uygun tedavi stratejilerinin hızla uygulanması, mortalite oranlarını doğrudan etkileyen temel faktörlerden biridir. Acil servis, kritik hastalar için ilk temas noktası olduğu için, bu hastaların doğru bir şekilde yönlendirilmesi ve acil müdahalelerin zamanında yapılması büyük önem taşır. Hızlı tanı koyma ve etkin tedavi, hastaların yoğun bakıma geçiş sürecini kolaylaştırarak uzun vadeli iyileşme şansını artırır. Yoğun bakım geçiş süreçlerinin dikkatle planlanması, hasta güvenliğini sağlamak ve tedavi sürekliliğini korumak açısından kritik rol oynar. Bu süreçte, acil servis ve

yoğun bakım ekipleri arasında sürekli ve etkili bir iletişim sağlanması, hasta bakım kalitesini doğrudan etkileyen unsurlardan biridir (33).

Kritik hasta bakımında kullanılan izlem teknolojileri, hastaların hayati bulgularının sürekli olarak takip edilmesine olanak tanıyarak olası komplikasyonların erken tespit edilmesini sağlar. Hemodinamik monitörler, oksijenasyon düzeylerini izleyen cihazlar ve görüntüleme teknikleri, kritik hastaların durumu hakkında anlık bilgi sunarak tedavi süreçlerine yön verir. Ayrıca, ileri tedavi yöntemleri, örneğin mekanik ventilasyon, noninvaziv ventilasyon ve extracorporeal membran oksijenasyon (ECMO) gibi teknolojiler, kritik durumdaki hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hayatta kalma oranlarını yükseltmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu teknolojilerin doğru uygulanması, hastaların yoğun bakım sürecinde daha iyi sonuçlar elde etmelerine yardımcı olur. Dolayısıyla, teknolojinin doğru kullanımı ve klinik ekiplerin bu teknolojileri etkin bir şekilde yönetmesi, hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde temel bir etkindir (34).

Sonuç olarak, acil serviste kritik hasta yönetimi, disiplinler arası işbirliği ve çok yönlü bir yaklaşım gerektiren karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte, farklı uzmanlık alanlarından gelen sağlık profesyonellerinin etkili bir şekilde birlikte çalışması, hasta bakım kalitesini artırmak için vazgeçilmezdir. Multidisipliner yaklaşımlar, hasta yönetiminde hem tıbbi hem de cerrahi müdahalelerin koordinasyonunu sağlar ve bu sayede hasta güvenliği ile bakım kalitesini optimize eder. Bunun yanı sıra, ileri teknoloji kullanımı ve klinik rehberlere dayalı tedavi protokollerinin uygulanması, kritik hasta bakımında en iyi sonuçları elde etmenin anahtarıdır. Etkili iletişim, özellikle yoğun bakım geçiş süreçlerinde hayati önem taşır; bu sayede hasta güvenliği sağlanır ve tedavi süreçlerinde herhangi bir aksama yaşanmadan bakım süreci devam ettirilebilir. Sonuç olarak, acil

serviste kritik hasta yönetimi, sadece teknik becerilere değil, aynı zamanda multidisipliner işbirliği ve iletişime dayalı kompleks bir süreçtir; bu süreçte teknoloji ve insan faktörü dengeli bir şekilde kullanılmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Supplement\_4):S280-S288. doi:10.1513/AnnalsATS.201704-343OT
2. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(2):227-236. doi:10.1097/ACO.0000000000000163
3. Soong J, Soni N. Sepsis: recognition and treatment. *Clin Med (Lond).* 2012;12(3):276-280. doi:10.7861/clinmedicine.12-3-276
4. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment - A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021;35(3):351-368. doi:10.1016/j.bpa.2020.12.011
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
6. Vincent, J. L., Abraham, E., Kochanek, P., & Moore, F. A. (Eds.). (2011). *Textbook of critical care.* Elsevier.
7. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [published correction appears in *N Engl J Med.* 2013 Nov 21;369(21):2069]. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-851. doi:10.1056/NEJMr1208623
8. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005;365(9453):63-78. doi:10.1016/S0140-6736(04)17667-8

9. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-1815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z
10. Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Bos LD, et al. Interobserver agreement of Centers for Disease Control and Prevention criteria for classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2373-2378. doi:10.1097/CCM.0b013e3182923712
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8
12. Duncan CF, Youngstein T, Kirrane MD, Lonsdale DO. Diagnostic Challenges in Sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2021;23(12):22. doi:10.1007/s11908-021-00765-y
13. Gerry S, Birks J, Bonnici T, Watkinson PJ, Kirtley S, Collins GS. Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2017;7(12):e019268. Published 2017 Dec 3. doi:10.1136/bmjopen-2017-019268
14. Seamon MJ, Haut ER, Van Arendonk K, et al. An evidence-based approach to patient selection for emergency department thoracotomy: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(1):159-173. doi:10.1097/TA.0000000000000648
15. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet*

- Respir Med. 2014;2(5):380-386. doi:10.1016/S2213-2600(14)70061-X
16. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023;12(9):3188. Published 2023 Apr 28. doi:10.3390/jcm12093188
  17. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, et al. Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1670-1679. doi:10.1097/CCM.0000000000004586
  18. Saxena A, Bouvier PA, Shamsi-Gooshki E, Köhler J, Schwartz LJ. WHO guidance on ethics in outbreaks and the COVID-19 pandemic: a critical appraisal. *J Med Ethics*. Published online March 31, 2021. doi:10.1136/medethics-2020-106959
  19. Phua J, Ngerng W, See K, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R202. Published 2013 Sep 12. doi:10.1186/cc12896
  20. Martín A, Casares F, Alonso L, Nieuwenhuis P, Vicente A, Zapata AG. Changes in the blood-thymus barrier of adult rats after estradiol-treatment. *Immunobiology*. 1995;192(3-4):231-248. doi:10.1016/S0171-2985(11)80100-2
  21. Huygh J, Peeters Y, Bernards J, Malbrain ML. Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-2855. Published 2016 Dec 16. doi:10.12688/f1000research.8991.1

22. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1400-1426. doi:10.1007/s00134-018-5175-z
23. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726-1734. doi:10.1056/NEJMra1208943
24. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med.* 2018;44(3):337-344. doi:10.1007/s00134-017-5043-2
25. Malosh RE, Martin ET, Ortiz JR, Monto AS. The risk of lower respiratory tract infection following influenza virus infection: A systematic and narrative review. *Vaccine.* 2018;36(1):141-147. doi:10.1016/j.vaccine.2017.11.018
26. Langer T, Santini A, Bottino N, et al. "Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering. *Crit Care.* 2016;20(1):150. Published 2016 Jun 30. doi:10.1186/s13054-016-1329-y
27. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-1116. doi:10.1056/NEJMoa1005372
28. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1330]. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2



29. Schmidt M, Bailey M, Kelly J, et al. Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1256-1266. doi:10.1007/s00134-014-3360-2
30. Laffey JG, Bellani G, Pham T, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2018 Jan;44(1):157-165. doi: 10.1007/s00134-017-4981-z]. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1865-1876. doi:10.1007/s00134-016-4571-5
31. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1668-9]. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-2136. doi:10.1056/NEJMra1208707
32. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438-442. doi:10.1164/rccm.201605-1081CP
33. Văleanu L, Bubenek-Turconi SI, Gînghină C, Balan C. Hemodynamic Monitoring in Sepsis-A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1559. Published 2021 Aug 28. doi:10.3390/diagnostics11091559
34. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

# **THE IMPACT OF EARTHQUAKES ON THE VESTIBULAR SYSTEM AND POSTURAL CONTROL: A NARRATIVE REVIEW OF EARTHQUAKE-INDUCED DIZZINESS SYNDROME**

**Mustafa EMRE<sup>1</sup>**

**Toygar EMRE<sup>2</sup>**

## **1. INTRODUCTION**

An earthquake affects the functioning of the vestibular system and disrupts the balance between mind and body.

This situation, which increases stress, also disrupts our spiritual and mental world. In order for the psychological effects seen after the earthquake not to turn into a disaster, competent professionals such as psychologists, psychiatrists, psychotherapists, and social workers should be on the field and share their experiences as much as search and rescue teams. This study is narrative in nature, and this review was written by examining research on the psychogenic effects of earthquakes in recent years available on PubMed.

---

<sup>1</sup> Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Adana, Türkiye. memre@cu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9897-6674.

<sup>2</sup> Boğaziçi University, Faculty of Engineering, Department of Industry, Istanbul, Türkiye. toygar.emre@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2577-5879

## **2. EARTHQUAKE AND GRAVITY RELATIONSHIP**

Mass distribution and density inhomogeneities are one of the main factors affecting Earth's dynamics. Gravity is a force that we are constantly exposed to from the day we are born (Lacquaniti et al., 2014). This strength needs to be taken into account to ensure the balance is maintained during many daily activities, including movement. No human being is 100 percent balanced against gravity, one of the most dominant forces in the universe. As gravity pulls us left and right, our brain subconsciously constantly corrects the body, which actually causes us to oscillate. Gravity plays the main role in maintaining spatial orientation on Earth. Changes in the gravitational force, which forms the basis of the functioning of the system, have a great effect on the vestibular system, which is adapted to work on Earth. Changes in the gravitational force alter the sensory input from the vestibular system. The change in the gravitational force has a great effect on the body balance in the operation of the vestibular system, which is adapted to work in a medium on Earth and operates in a very delicate balance (Carriot et al., 2001).

Although there is a strong relationship between earthquake occurrences and changes in the gravitational field based on a small number of observations, it is assumed that there is a stronger relationship between gravitational changes and the continuous deformation process (Elsayed et al., 2010). The earthquake causes the rock mass to be redistributed by the rupture of the fault line, producing seismic waves that cause changes in mass density to propagate with them. Both processes cause gravitational perturbations, whose signals propagate at the speed of light and can therefore reach distant stations earlier than the fastest elastic P-wave. In contrast, gravitational disturbances create secondary seismic sources all over the world, and some of them, around observation locations, may also cause ground

motion before the direct P-wave arrives. An earthquake abruptly shifts the rock slabs in the earth's interior, thereby changing the mass distribution on the earth. Large and long-lasting earthquakes caused by shifting in the Earth's interior mass cause local and short-term changes in gravity. In other words, each earthquake produces a small but sudden change in gravity (Shenjian Zhang et al., 2020). This suggests that it may cause dysfunction in the vestibular system.

### **3. VESTIBULAR SYSTEM AND POSTURAL CONTROL**

The vestibular system allows vertebrate animals to provide information about head movement and gravity. It stabilizes the head, eyes, and gaze during passive and active movements. A balance disorder is a condition that causes a person to feel dizzy or unbalanced for a certain period of time. The vestibular organ that controls balance is located inside the temporal bone, adjacent to the auditory apparatus (Figure 3). The vestibular organ consists of a membranous labyrinth within the bony labyrinth. The membranous labyrinth consists of three vertical semicircular canals and two otolith organs (utricle and saccule). The semicircular canals and otolith organs are filled with endolymph fluid and surrounded by perilymph fluid, much like the organ of hearing. In other words, the endolymph space is contained within the membranous labyrinth. The perilymph space is located between the bony labyrinth wall and the membranous labyrinth Wall (Dickman.,2018).

The vestibular system tries to maintain balance by sensing the angular and linear accelerations of the head. The sensory information from the vestibular system is then used to provide a stable visual image for the retina (while the head is moving) and to make posture adjustments that are necessary to maintain

balance. The vestibular system, which monitors the position and movement of the head in space, is the sensory system that guides spatial orientation, motor coordination, and balance senses in most mammals (Khan & Chang, 2013).

Balance (vestibular sense) is the ability to keep our body mass centered on our support center. A properly functioning balance system allows people to see clearly while moving, understand spatial position according to gravity, and perceive the direction and speed of movements.

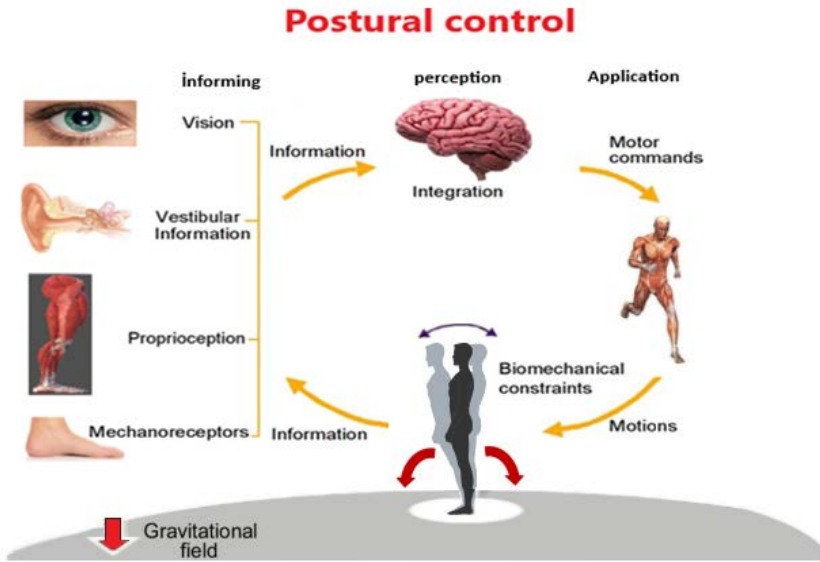
Most importantly, it enables automatic postural corrections to maintain balance in various situations and movements. Balance involves the provision and maintenance of standing posture and body movements in relation to gravity.

Postural control is achieved through inputs from highly complex sensor systems. These systems rely on information from visual, vestibular, and proprioceptive (somatosensory) sources (Chiba et al.,2016, Fig.1). The eyes, musculoskeletal system, and vestibular organs are key sources of data for maintaining balance. Stability while stationary and in motion depends on the transmission of healthy and compatible data from these receptor systems. If any of these systems malfunction or react abnormally, balance is disrupted. Complete loss of balance occurs when two of these systems fail to function. Balance is a complex mechanism that involves the central nervous system interpreting information from the vestibular, visual, and somatosensory systems, and sending necessary signals to the musculoskeletal system (Dickman, 2018). The visual system collects data used for maintaining balance and posture through the eyes; the somatosensory system collects data from muscles, joints, and tendons; and the vestibular system collects data used for maintaining posture through peripheral vestibular organs (Van De Graaff, 2001; Baloh & Kerber, 2010). This system

provides continuity of postural balance, the feeling of movement, and awareness of the localization of any part of the body. The peripheral vestibular system helps maintain posture by sensing gravity. Additionally, it helps to maintain the spatial position of the person and keep the visual field stable, especially when the head and body are in motion. The received data is transmitted to the central vestibular system via the vestibular nerve. After evaluating the data at different stages in the central vestibular system, the necessary motor responses are formed to ensure balance (Van De Graaff, 2001; Baloh & Kerber, 2010). In order to stand upright and move through space, individuals need to rely on their visual, vestibular, and proprioception sensory systems. If all three systems are neurologically intact, individuals can maintain postural balance and avoid falling. Postural control changes over time, and body sway increases with age, making individuals more prone to falls. Studies show that optimal control of postural sway is achieved in late adolescence and is maintained until about 60 years of age (Liaw et al., 2008). The vestibular system consists of otoliths that recognize linear accelerations and semicircular canal components that recognize rotational (angular) movements. The vestibular system sends its primary signals to the neural structures that control eye movements and to the neck and body muscles to keep the body upright. In case of disruption in the balance system, dizziness and imbalance occur.

The most common site of the problem in patients with such complaints is the vestibular system (Van De Graaff, 2001).

**Figure 1. Systems that provide balance: In order to establish balance, many centers in the brain use the information received from the input systems and coordinate movement.**



Semicircular channels allow for analyzing the rotational movement of the head. There are five receptor structures that receive and transmit stimuli containing information about the position and movements of the body/head in the environment. Of these, the Crista Ampullaris (3 pieces), which are sensitive to the rotational movement of the head, transmit angular acceleration, while the utricle and saccule transmit linear acceleration (for example, linear acceleration, gravitational force). In other words, the crista ampullary contains receptors that respond to dizziness, while the utricle and saccule contain receptors that respond to gravity and head tilts, as well as bio-crystals of  $\text{CaCO}_3$  (calcium carbonate), a component of limestone. Otoconia/statoconia are  $\text{CaCO}_3$  crystals (otolith stones-balance stones) that increase the mass of the gelatinous membrane. The human otoconia are not embedded in the otolithic membrane but form a separate

crystalline layer on top of the otolithic membrane (Ross, et al.,1976).

Otoconia are bio-crystals that attach mechanical forces to sensory hair cells in the utricle and saccule (Lundberg et al., 2015). The elliptical utricle is sensitive to horizontal acceleration, while the spherical saccule is sensitive to vertical acceleration. The main function of the utricle and saccule is to provide muscle tone, adjust state reflexes, and inform the organism of acceleration and deceleration movements. Angular acceleration receptors in the semicircular canals that start from the utricle and end in the utricle work in a different way. There are six semicircular canals in total, three in each ear. According to the plane in which these canals are located, they are named anterior (superior), posterior (inferior), and lateral (horizontal) canals (Figure 2). These three canals are oriented at approximately 90°degree angles to each other. The anterior and posterior canals are positioned at an angle of 45°egrees to the vertical plane, and the lateral canals at an angle of 30° degrees to the horizontal plane (Dickman, 2018; Van De Graaff, 2001). The semicircular canals in both ears form a pair from a functional point of view (Figure2).

Angular acceleration receptors inside the semicircular canals work differently. In fact, the three channels, whose circumference is much larger than a semicircle, are located at approximately right angles to each other. Two are placed vertically and one at an angle of approximately 30° to the horizontal. In this arrangement, the canal on one side of the anterior head is in the plane of the posterior canal on the other. In an enlarged chamber called the ampulla, there is a crista covered with sensory hair cells at the end of each canal. The rotation of the ducts about an imaginary axis through the center of each semicircle causes endolymphatic fluid to flow towards or away from the cristae, creating a force that bends the hairs by displacing a gelatinous plate resting on the hairs (Dickman, 2018).

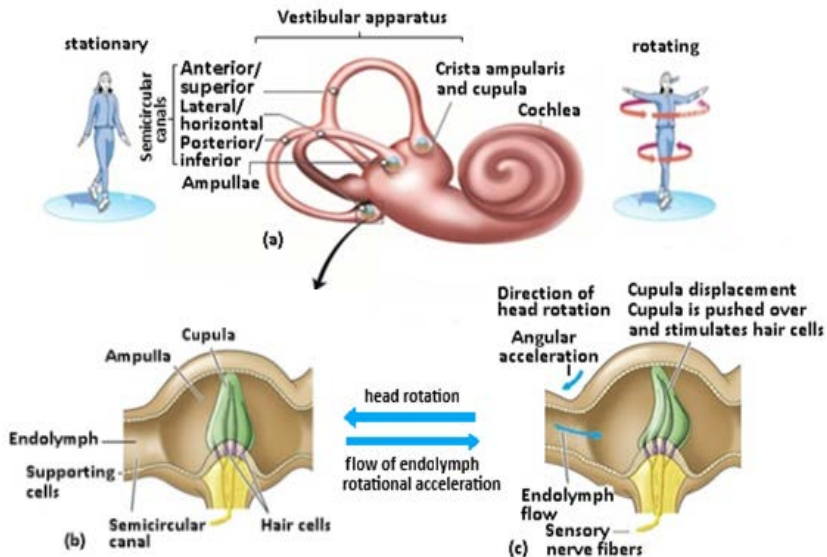


Autoliths perceive movement according to their orientation. The utricle is largely horizontal in the head and registers accelerations acting mainly in the horizontal plane of the head. The saccule is largely vertical in the head, registering accelerations in the vertical plane. Otoliths respond to some degree of displacement of the head. Damage to the otoliths or their central connections can disrupt ocular and body stabilization (Lempert et al., 1997). There is no exact data on the total number of otoconia. It is thought that there is a gradual loss of otoconia throughout life, and there is little support for the idea that otoconia can regenerate. With aging, otoconia become roughened, dimpled, punctured, hollowed out, cracked, and eventually divided into several parts (Ross et al., 1976; Jang et al., 2006).

The hair cells in the otolithic organ respond to movement by either depolarizing or hyperpolarizing based on the direction of stereocilia movement (Figliozzi et al., 2005). This helps stimulate different cells in the utricle and saccule based on head position. The activation patterns of different hair cells provide information about the head's position relative to gravity (Dickman, 2018).

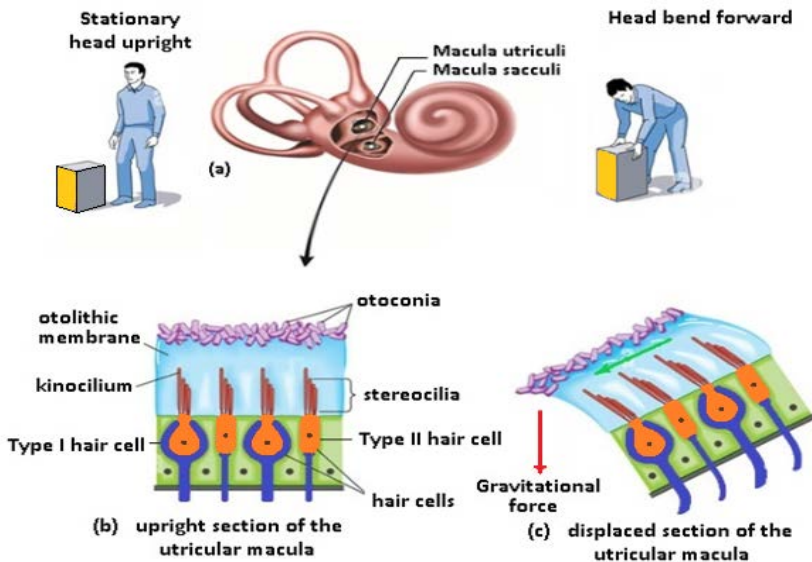
Inside the semicircular canals, an enlarged region called the ampulla holds hair cells that can respond to rotational motion. These cells have stereocilia, or hair-like projections, that protrude outward into a gel called the cupula, essential for hearing and balance. On the vestibular hair cells, there is a gelatinous structure called the otolithic membrane. The otolithic membrane contains thousands of tiny calcium carbonate crystals called otoconia (Figure 3). Human otoconia are very small in size, ranging from roughly 3 to 30 microns, with an average size of about 10 microns. As the position of the head changes, the otolithic membrane containing the otoconia shifts towards the hairs of the hair cells, which generates stimuli in the cell. (Lempert et al., 1997; Zabolotnyi and Mishchanchuk, 2020).

**Figure 2. Structures of the vestibular organ, showing three vertical semicircular canals and two otolith organs (utricle and saccule). Each of the three canals has an ampulla containing a crista ampullaris and cupula (a). The cupula and embedded stereocilia do not bend when the head is fixed (b). When the head rotates in the same plane as one of the canals, the endolymph in the canal is left behind and initiates nerve impulses, leading to the bending of the stereocilia in the cupula (c).**



**Source:** (Modified from <https://www.britannica.com/science/ear/The-physiology-of-balance-vestibular-function>).

**Figure 3. Dynamic equilibrium is the maintenance of body position in movements such as acceleration, deceleration, and rotation. Structure of the Macula: The macula in the utricle detects movements in the horizontal orientation, while the macula in the saccule detects movements in the vertical orientation. (a) If the head is tilted, the dense otolithic membrane causes the stereocilia of the hair cells to move from the straight position (b) to the bent position (c), sending signals to the central nervous system that the head is tilted forward.**



**Source:** (Modified from <https://www.britannica.com/science/ear/The-physiology-of-balance-vestibular-function>).

#### **4. THE EFFECT OF STRESS ON BODY FUNCTIONS**

The human response to psychological trauma is one of the world's most important public health problems. Experiencing traumatic events such as family and social violence, rape, assault, disasters, wars, and accidents can cause individuals to confront fear and threat. This situation may lead to a temporary or

permanent change in their ability to cope, perception of biological threats, and self-concept. Those who have been traumatized for any reason may develop stress disorder (van der Kolk, 2000).

The body's response to internal or external stressors, the timing, and the severity of exposure can have various effects ranging from changes in homeostasis to life-threatening consequences and even death. Stress can also trigger or worsen many diseases and pathological conditions. In most cases, stress is the underlying factor that leads to pathophysiological complications of the disease, and individuals exposed to stress have a higher risk of developing numerous disorders. The effect of psychological stress on balance function differs based on stress intensity and magnitude.

Research has shown that stress can impact the nervous system and lead to structural changes in the brain (Lupien et al., 2009). Chronic stress can reduce brain mass and weight, affecting areas like the hippocampus (Yaribeygi et al., 2017; Sarahian et al., 2014). These changes can impact responses to stress, cognition, and memory. The extent of these changes depends on the level and duration of stress, with effects like atrophy and neurogenesis disorders. Stress can induce long-term structural changes in the brain that affect the nervous system. (Lupien et al., 2009; Lupien SJ and Lepage., 2001). The prevailing view between stress and immune response has been that people under stress have weakened immune systems and suffer from illness more often as a result. It has been shown that stress mediators can cross the blood-brain barrier and exert their effects on the immune system (Khansari et al., 1990). It has been suggested that a major and extremely stressful lifestyle increases the likelihood of disease occurrence (Calabrese et al., 1987).

Acute or chronic stress has been reported to have a detrimental effect on the function of the cardiovascular system.

Psychological stress can lead to alpha-adrenergic stimulation, causing an increase in heart rate and oxygen demand (Rozanski et al., 1999). Stress also has inhibitory effects on the cardiovascular system, reducing microcirculation in the coronary arteries and increasing the risk of myocardial infarction (Dakak et al., 1995; Engler and Engler, 1995).

In the literature, it has been observed that stress can impact nutrition and the gastrointestinal (GI) system in two ways. Firstly, stress has been found to have a dual interaction with nutrition in the GI system, with studies reporting a decrease in appetite (Bagheri Nikoo et al., 2014; Ranjbaran et al., 2013). Secondly, research indicates that stress can negatively affect the normal functioning of the GI tract. It can impact processes such as absorption, intestinal permeability, mucus, gastric acid secretion, ion channel function, and GI inflammation (Collins, 2001; Nabavizadeh et al., 2011).

There is a broad and reciprocal relationship between stress and the endocrine system. On the one hand, stress has many subtle and complex effects on endocrine system activity (Sapolsky, 2002; Charmandari et al., 2005), on the other hand, the endocrine system has many responses to stress (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

## **5. THE PSYCHOGENIC EFFECT OF THE EARTHQUAKE**

The Kahramanmaraş Pazarcık centered earthquake (momen magnitude = 7.8), which occurred on February 6, 2023, was followed by aftershocks, and then the Elbistan earthquake of magnitude 7.5, which occurred at 13.24 on the same day, and numerous aftershocks followed them. These earthquakes, which affected about 15 million people, caused the death of more than 50,000 people, the injury of thousands of people, and the

destruction of ancient cities of humanity. In a large area (110,000 square kilometers) surrounding the epicenter, individuals (including myself and my family) who were exposed to the earthquake developed psychological states related to stress, fear, helplessness, burnout, loss of appetite, anxiety, difficulty walking around corners, and balance disorder for several months. These psychological states that occur after such large earthquakes are not unusual (Okamoto et al., 2020). The endurance of a person in the face of the traumatic effects of an earthquake depends on many factors. The impact of trauma and strain differs between individuals. Variables such as the magnitude and duration of the earthquake, being prepared for such an event, personality traits, coping methods, the meaning of the losses experienced, previous experiences, history of mental trauma or psychiatric disorder, and social support affect the reactions to trauma. Severe earthquakes are life events that cause severe traumatic effects with the destruction, death, and injuries they cause. The affected person may have experienced the earthquake, witnessed traumatic events in the earthquake area, or learned that such an event had happened to someone dear to them. The devastating and irresistible effects of earthquakes often cause reactions such as fear, helplessness, and horror in earthquake survivors. Many factors such as injured or dead people after the earthquake, hospital experiences they have lived, their homes and workplaces being unusable, their inability to benefit from the assistance provided, and aftershocks after the earthquake can cause repetitive traumas (Sönmez, 2022).

A natural disaster such as an earthquake is a sudden event that causes not only loss of life but also mental, emotional, and physical disabilities. The human response to psychological trauma is one of the world's most important public health problems. Traumatic events such as family and social violence, rape, assaults, disasters, wars, and accidents, confront people with such fear and threat that this situation can temporarily or

permanently change their coping capacities, biological threat perceptions, and self-concept (Adhikari et al., 2018).

Severe earthquakes cause individual and social mental health problems with their devastating effects. Earthquake survivors begin to experience many health and psychological problems, such as a disorder in which the meaning and pleasure of life are exhausted. Dizziness, known as "psychogenic vertigo", becomes common with fear, stress, and trauma after the earthquake. If someone has psychogenic vertigo, they may feel off balance and dizzy due to stress or fear. The Vestibular rehabilitation (Neurorehabilitation) method is used to treat these patients. This treatment can help reduce symptoms, particularly in those who rely too much on their surroundings and visual cues and have difficulty adapting. The human brain processes information from the skin, muscles, eyes, and ears to maintain a sense of balance. A strong shaking, such as an earthquake, interferes with normal vestibular functioning and can persist long after the earthquake is over. Involuntary oscillatory movements in earthquake survivors can affect the crystals in the inner ear and stimulate positional vertigo. Stress, trauma, or psychological reasons related to the earthquake trigger the vertigo attack, leading them to believe that they are experiencing an earthquake (Nomura et al., 2014). Although several reports have described dizziness after an earthquake, (Chen et al., 2007; Honma et al., 2012; Tevzadze & Shakarishvili, 2007) the septum as a characteristic of dizziness has not been clearly defined. Nomura et al. have described the characteristic symptoms of post-earthquake dizziness as post-earthquake dizziness syndrome (Nomura et al., 2014).

Large earthquakes sometimes cause varying degrees of dizziness. Dizziness after earthquakes may be linked to autonomic stress affecting balance and psychological factors (Honma et al., 2012; Kumar et al., 2015). Earthquakes can

trigger psychogenic vertigo and panic attacks, leading to vertigo, Meniere's disease, and hearing loss. Some patients with these conditions also experience depression and other mental disorders (Kumar et al., 2015; Hasegawa et al., 2015). Psychological stress may contribute to balance disorders following earthquakes. However, there is a reasonable hypothesis that the imbalance is caused by repeated exposure to aftershocks; it has been reported that physical concussion can directly disrupt the functioning of the semicircular canal system (Honma et al., 2012).

Large earthquakes sometimes cause various degrees of dizziness. Dizziness is thought to be related to the potential effects of autonomic stress on balance function and/or psychological factors (Honma et al., 2012; Kumar et al., 2015). It has been reported that an earthquake can trigger the development of psychogenic vertigo, and dizziness symptoms are often associated with panic attacks and anxiety (Tevzadze & Shakarishvili, 2007).

After the earthquake disaster, there was an increase in cases of vertigo, Meniere's disease, and acute low-tone sensorineural hearing loss. Some patients with these conditions also experienced complications from depression and other mental disorders (Hasegawa et al., 2015). Psychological stress may contribute to balance disorders following earthquakes. However, there is a reasonable hypothesis that the imbalance is caused by repeated exposure to aftershocks; it has been reported that physical concussion can directly disrupt the functioning of the semicircular canal system (Honma et al., 2012).

A study has revealed that repeated aftershocks can impair otolith and autonomic functions, and psychological factors may contribute to an increased prevalence of balance disorders. It appears that disruptions in our physical relationship with gravity



cause discomfort in the inner ear, and individual psychological vulnerability to anxiety can exacerbate the problem with repeated exposure to aftershocks. There is evidence to suggest that repeated earthquakes and exposure to aftershocks can lead to dysfunction of the inner ear, resulting in dizziness (Honma et al., 2012). However, the exact cause of this phenomenon in relation to larger earthquakes is not fully understood.

Psychiatric disorders, including anxiety disorders (Ehring et al., 2011), mood disorders (Anwar et al., 2011), sleep disorders (Varela et al., 2008), and post-traumatic stress disorder (Anwar et al., 2011), are prevalent after major earthquakes. These disorders have been linked to an increase in neurological complaints such as vertigo (Miwa, 2021). The occurrence of earthquake-induced dizziness rises after major earthquakes and subsequent aftershocks. Studies suggest that this is due to functional vestibular disorders and autonomic dysfunction, which are influenced by physiological and psychological stress factors (Miwa, 2021).

Dizziness is commonly linked to neural damage in two different areas of the body. These areas stretch from the sensory organ of balance to the cortical center through the nuclei of the brainstem (Wackym et al., 2008). The semicircular canal is made up of three-dimensional tubular structures that are filled with cilia cells containing endolymph. When hair cells detect movement in the endolymph, a postural signal is sent to the brain. The vestibular nerve then receives signals from the semicircular canal regarding the direction of rotation, speed, and acceleration of the head (Zupan et al., 2000).

## **6. CONCLUSION**

This narrative compilation shows that the dizziness that occurs after an earthquake is caused by two reasons. Firstly, it is

thought that an earthquake can cause dysfunction by creating a small but sudden change in gravity, altering the sensory input from the vestibular system. Secondly, it is believed that psychological stress factors caused by earthquake shocks can directly disrupt the functioning of the vestibular system's semicircular canal.

## REFERENCES

- Adhikari SP, Bimali I, Baidya S, Shakya NR. “Community-based rehabilitation for physically impaired earthquake victims: An evidence-based practice protocol and its pre-post experimental study”. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 7(6) (2018):1327-1333.
- Anwar J, Mpofu E, Matthews LR. et al. “Reproductive health and access to healthcare facilities: risk factors for depression and anxiety in women with an earthquake experience”. *BMC Public Health*, 11(2011):523, <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-523>.
- Bagheri Nikoo G, Khosravi M, Sahraei H, Ranjbaran M, Sarahian N, Zardooz H, et al. “Effects of systemic and intra-accumbal memantine administration on the impacts of plantar electrical shock in male NMRI mice”. *Physiology and Pharmacology*, 18 (2014): 61–71.
- Baloh RW, Kerber KA. “Clinical Neurophysiology of the Vestibular System”. (2010), p.480, 4th ed. Oxford: Oxford University Press.
- Calabrese JR, Kling MA, Gold PW. “Alterations in immunocompetence during stress, bereavement, and depression: focus on neuroendocrine regulation”. *American Journal of Psychiatry*, 144 (1987): 1123-34.
- Carriot J, Mackrous I, Cullen KE. “Challenges to the Vestibular System in Space: How the Brain Responds and Adapts to Microgravity”. *Front In Neural Circuits*, 15 (2021): 760313, [doi.org/10.3389/fncir.2021.760313](https://doi.org/10.3389/fncir.2021.760313).
- Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. “Endocrinology of the stress response”. *Annual Review of Physiology*, 67(2005): 259–284, 2005.

- Chen C. H. et al. "The long-term psychological outcome of 1999 Taiwan earthquake survivors: a survey of a high-risk sample with property damage". *Comprehensive Psychiatry*, 48 (2007): 269-275.
- Collins SM. "Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance (IV)". *American Journal of Physiology*, 280 (2001): G315–G318.
- Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G, Goldstein DS, Cannon RO. "Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease". *American Journal of Cardiology*, 76 (1995): 125-30.
- Dickman J.D. The vestibular system. "In *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*", 5th ed. (2018), p.320-333, Elsevier Inc.
- Ehring T, Razik S, Emmelkamp PM. "Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder, anxiety, depression, and burnout in Pakistani earthquake recovery workers". *Psychiatry Research*, 185 (2011):161-166.
- Elsayed A. Issawy, Anwar H. Radwan, Sayed A. Dahy, Ali Rayan. "Monitoring of recent crustal movements around Cairo by repeated gravity and geodetic observations". *Contributions to Geophysics and Geodesy*, 40(2) (2010):173–184.
- Engler MB, Engler MM. "Assessment of the cardiovascular effects of stress". *Journal of Cardiovascular Nursing*, 10 (1995):5163.
- Figliozi F, Guariglia P, Silvetti M, Siegler I, Doricchi F. "Effects of vestibular rotatory accelerations on covert attentional orienting in vision and touch". *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(10) (2005): 1638–51.

- Hasegawa J, Hidaka H, Kuriyama S, Obara T, Hashimoto K, Tateda Y, et al. "Change in and Long-Term Investigation of Neuro-Otologic Disorders in Disaster-Stricken Fukushima Prefecture: Retrospective Cohort Study before and after the Great East Japan Earthquake". PLoS ONE, 10(4) (2015): e0122631.
- Honma M, Endo N, Osada Y, Kim Y, Kuriyama K. "Disturbances in equilibrium function after major earthquake". Scientific Reports, 749 (2012).
- Illich Zabolotnyi, Dmytro and Nina Serhiivna Mishchanchuk. "Vestibular System: Anatomy, Physiology, and Clinical Evaluation". Somatosensory and Motor Research. IntechOpen (2020), doi:10.5772/intechopen.90538.
- Jang YS, Hwang CH, Shin JY, Bae WY, Kim LS. "Age-related changes on the morphology of the otoconia". Laryngoscope, 116(6) (2006): 996-1001.
- Khansari DN, Murgo AJ, Faith RE. "Effects of stress on the immune system". Immunology Today, 11 (1990):170-5.
- Kumar V, Bhavana K. "Post-earthquake equilibrium disturbance: a study after Nepal-India". earthquake 2015. Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, 71(2) (2019): S1258-S1265.
- Lacquaniti F, Bosco G, Gravano S, Indovina I, La Scaleia B, Maffei V, Zago M. "Multisensory integration and internal models for sensing gravity effects in primates". Biomed Res Int, (2014) : 615854.
- Liaw, M. Y., Chen, C. L., Pei, Y. C., Leong, C. P., & Lau, Y. C. "Comparison of the static and dynamic balance performance in young, middle-aged, and elderly healthy people". Chang Gung Medical Journal, 32(3) (2008): 297-304.

- Lundberg YW, Xu Y, Thiessen KD, Kramer KL. “Mechanisms of otoconia and otolith development”. *Developmental Dynamics*, 244(3) (2015): 239-53.
- Lupien SJ, Lepage M. “Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it”. *Behavioural Brain Research*, 127 (2001):137-58.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. “Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behavior, and cognition”. *Nature Reviews Neuroscience*, 10 (2009): 434-45.
- Miwa T, Matsuyoshi H, Nomura Y, Minoda R. “Post-earthquake dizziness syndrome following the 2016 Kumamoto earthquakes, Japan”. *PLoS One*, 16(8) (2021):e0255816.
- Nabavizadeh F, Vahedian M, Sahraei H, Adeli S, Salimi E. “Physical and psychological stress have similar effects on gastric acid and pepsin secretions in rats”. *Journal of Stress Physiology and Biochemistry*, 7 (2011): 164–174.
- Okamoto T, Shimizu A, Suzuki M. “Dizziness after an earthquake tilted the house”. *Auris Nasus Larynx*, 47(2020): 1070-3.
- Ranjbaran M, Mirzaei P, Lotfi F, Behzadi S, Sahraei H. “Reduction of metabolic signs of acute stress in male mice by papaver Rhoeas hydro-alcoholic extract”. *Pakistan Journal of Biological Science*, 16 (2013):1016–1021.
- Ross MD, Peacor D, Johnsson LG, Allard LF. “Observations on normal and degenerating human otoconia”. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 85 (1976): 310-326.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. “Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and

- implications for therapy". *Circulation*, 99 (1999): 2192-217.
- Ryosuke Chibaa, Kaoru Takakusakia, Jun Otab, Arito Yozuc, Nobuhiko Hagac. "Human upright posture control models based on multisensory inputs; in fast and slow Dynamics". *Neuroscience Research*, 104 (2016): 96–104.
- Sapolsky RM. "Endocrinology of the stress-response". In: Becker JB, Breedlove SM, Crews D, McCarthy MM, editors. *Behavioral endocrinology* 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press (2002), pp.409–450.
- Sarah Khan and Richard Chang. "Anatomy of the vestibular system: A review". *NeuroRehabilitation*, 32(3) (2013): 437-43.
- Sarahian N, Sahraei H, Zardooz H, Alibeik H, Sadeghi B. "Effect of memantine administration within the nucleus accumbens on changes in weight and volume of the brain and adrenal gland during chronic stress in female mice". *Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology*, 17(2) (2014): 71-82.
- Shenjian Zhang, Rongjiang Wang, Torsten Dahm, Shiyong Zhou, Sebastian Heimann. "Prompt elasto-gravity signals (PEGS) and their potential use in modern seismology". *Earth and Planetary Science Letters*, 536(3) (2020): 116150.
- Sönmez MB. "Psychological effects of the earthquake, psychological support, and coping with fear". *TOTBİD Dergisi*. 46(21) (2022): 337-343, <https://doi.org/10.5578/totbid.dergisi>,
- T Lember, C C Gianna, M A Gresty, A M Bronstein. "Effect of otolith dysfunction. Impairment of visual acuity during

- linear head motion in labyrinthine defective subjects”. *Brain*, 120 (1997):1005-13.
- Tevzadze N, Shakarishvili R. “Vertigo syndromes associated with earthquake in Georgia”. *Georgian Med News*, Jul-Aug; (148-149) (2007):36-9, PMID: 17921541.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. “Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses”. *Annual Review of Physiology*, 10 (2009): 397–409.
- Van De Graaff KM. Senses of hearing and balance. “In: *Human Anatomy*”. 6th ed. (2001), p.516–30, The McGraw-Hill Companies Publishing.
- Van der Kolk B. “Posttraumatic stress disorder and the nature of trauma”. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2(1) (2000): 7-22.
- Varela E., Koustouki V., Davos C. H. & Eleni K. “Psychological consequences among adults following the 1999 earthquake in Athens, Greece”. *Disasters*, 32 (2008):280–291.
- Wackym P. A., Hannley M. T., Runge-Samuelson C. L., Jensen J. & Zhu Y. R. “Gamma Knife surgery of vestibular schwannomas: longitudinal changes in vestibular function and measurement of the Dizziness Handicap Inventory”, *Journal of Neurosurgery*, 109(2008):137–143.
- Y.Nomura, Teruo Toi. “Post Earthquake Dizziness Syndrome”. *Equilibrium Research*, 73(3) (2014):167-173.
- Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. “The impact of stress on body function: A review”. *EXCLI Journal*, 21(16) (2017): 1057-1072.
- Zupan LH, Peterka R J, Merfeld DM. “Neural processing of gravity-inertial cues in humans. I. Influence of the



semicircular canals following post-rotatory tilt”. Journal of Neurophysiology, 84(2000):2001-2015.

# İLAÇ GELİŞTİRMEDE YAPAY ZEKA

Ülkü YEREBASAN<sup>1</sup>

Burcu GÜL<sup>2</sup>

## 1. GİRİŞ

Yapay zeka (YZ), bilgi edinmeyi, kural tabanları geliştirmeyi ve insan davranışını taklit etmeyi içeren bir bilgisayar bilimi alanıdır. YZ kaynaklardan mevcut verileri toplayan, kategorize eden, işleyen ve yeni öğrenme metodolojileri geliştiren bir dizi makine öğrenimi algoritması kullanmaktadır (Quazi & Fatima, 2024; Srivathsa et al., 2023). Yeni ilaçların araştırılması ve geliştirilmesinde yapay zeka kullanımı önemli hale gelmiştir. Günümüzde bilgisayar destekli (CADD) ilaç tasarımı, geleneksel yaklaşımın yerini almıştır. YZ entegrasyonu, ilaç keşif sürecini hızlandırarak potansiyel olarak zaman çizelgelerini yıllardan aylara kısaltmaktadır (V́ctor Gallego, Roi Naveiro, Carlos Roca, David Rios Insua, & Nuria E Campillo, 2021a). Sağlık sektöründe ilaçlar manuel süreçlere ve uzmanlığa bağımlı olmaktadır. Bu da birçok hataya, zaman gecikmesine, verimsizliğe yol açmaktadır. YZ'nın eczanelere entegrasyonu ve çeşitli iş akışı yönlerini otomatikleştiren dönüştürücü bir çözüm geliştirmektedir (Álvarez-Machancoses & Fernández-Martínez, 2019; Fleming, 2018). Bu süreçlerin hızlandırılması ve maliyetlerin düşürülmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır (Kshirsagar, 2018; Wang et al., 2019). YZ, özellikle

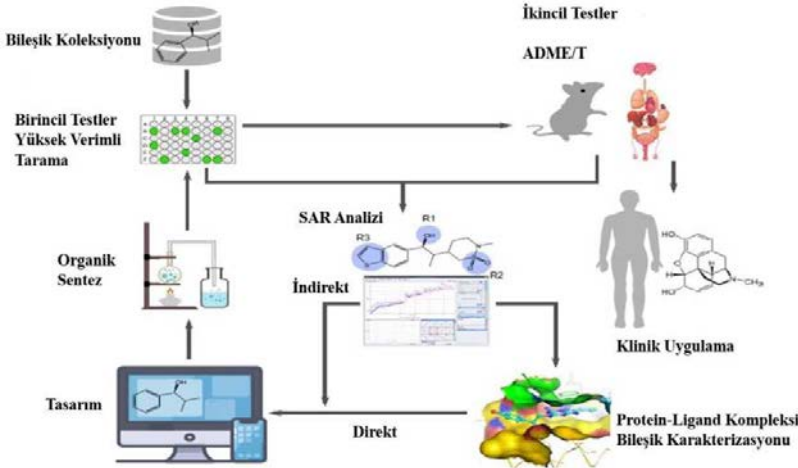
---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, e-mail: uyerebasan@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2369-866X.

<sup>2</sup> Doç. Dr., Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, e-mail: brcgul@firat.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9122-8953.

de ilaç geliştirme noktasında sağladığı kolaylıklar açısından benzersizdir (Kumar et al., 2023; Mak, Wong, & Pichika, 2023). İlaç geliştirme sürecinin adımlarını (temel araştırma; klinik öncesi aşama; klinik aşama ve pazarlama sonrası aşama) desteklemek için farklı yapay zeka araçları uygulanmaktadır ve bu basamaklar kabaca Şekil 1’de gösterilmiştir (V́ctor Gallego, Roi Naveiro, Carlos Roca, David Rios Insua, & Nuria E Campillo, 2021b). Ayrıca ilaç keşfi için YZ kullanım tekniklerinin bazıları Tablo 1’de sunulmuştur. YZ, genellikle tüm biyolojik maddeleri analiz edebilmektedir. YZ ayrıca ilaç keşfi, dozaj formu tasarımı ve hastane ilaç otomasyonunu geliştirerek sağlık alanında devrim yaratmaya başlamaktadır. YZ’nin etkisiyle daha az hata yapılması sağlanmakta, daha doğru ve hassas sonuçlar elde etme olasılıkları artmaktadır. Ayrıca YZ programları, hekimlere farklı ilaç kullanımı ve bunların olası yan etkileri hakkında bilgiler vermektedir. Dahası hastanın sağlık riskleri ve değerlendirmelerinin yapılmasında YZ önem arz etmektedir (J. Patel, Patel, & Meshram, 2021).

**Şekil 1. Temsili Bir İlaç Keşfi Basamakları**



**Kaynak:** (Chan, Shan, Dahoun, Vogel, & Yuan, 2019).

**Tablo 1. İlaç Keşif Sürecinde Kullanılan Yapay Zeka Teknikleri**

|                                                         |                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Güçlendirme öğrenimi</b>                             | İlaç kombinasyonları ve dozajları optimize etmek                                                  |
| <b>DeepChem</b>                                         | Kimya ve ilaç keşfinde derin öğrenme için açık kaynaklı kütüphane                                 |
| <b>DeepTox</b>                                          | İlaç toksisitesini tahmin eden yazılım                                                            |
| <b>Nöral grafik parmak izleri</b>                       | Sinir ağları kullanarak moleküler yapıları kodlama yöntemi, sanal tarama, öncü optimizasyonu      |
| <b>Grafik evrişimli sinir ağına dayalı PotentialNet</b> | Ligand bağlama afinitesi tahmini                                                                  |
| <b>QSAR/QSPR modelleme</b>                              | Moleküler özellikleri ve yapıları biyolojik aktiviteler veya özelliklerle ilişkilendirerek tahmin |
| <b>Derin öğrenme (DL)</b>                               | Sanal tarama, yeni ilaç tasarımı ve ilaç özelliklerinin tahmini                                   |

**Kaynak:** (Altae-Tran, Ramsundar, Pappu, & Pande, 2017a, 2017b; Atz, Grisoni, & Schneider, 2021; Mak et al., 2023; Shi et al., 2021; Unterthiner, Mayr, Klambauer, & Hochreiter, 2015)

### 1.1.Sanal Tarama ve Bileşik Önceliklendirme

YZ, ilaç adaylarının belirlenmesinde sanal tarama yöntemlerini kullanmaktadır. Bu yöntemle, geniş bileşik kütüphaneleri hızlı bir şekilde taranarak en umut verici adaylar kısa süre içinde belirlenebilmektedir. Derin öğrenme ve sinir ağları gibi teknikler, moleküler etkileşimleri tahmin etmek için kullanılmakta ve ilaç tasarımının başarı oranını önemli ölçüde artırmaktadır. Bu süreç, zaman ve kaynak tasarrufu sağlayarak araştırmacıların daha etkili bir şekilde çalışmasına olanak tanımaktadır(Sahu, Mishra, & Kushwaha, 2022). İlaçların farmakokinetik özelliklerini değerlendirerek, etkinliklerini ve güvenlik profillerini tahmin ederek bileşiklerin önceliklendirilmesine yardımcı olmakta böylece ilaç seçim sürecini kolaylaştırmaktadır(Mak & Pichika, 2019; V. Patel & Shah, 2022).

## **1.2.İlaç Tasarımı ve Optimizasyonu**

YZ destekli simülasyonlar ve moleküler modelleme, potansiyel ilaçların bağlanma afinitelerini tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Bu sayede araştırmacılar, başarılı olma olasılığı yüksek hedeflere odaklanabilmektedirler. Bu yöntemler ayrıca bileşiğin üretimini planlamayı ve molekülün fizikokimyasal özelliklerini tahmin etmeyi mümkün kılmaktadır(Mak & Pichika, 2019; Rees, 2020). Bir milyon adaydan oluşan bir havuzdan potansiyel farmakolojik olarak aktif bileşikler taramak için son zamanlarda, niceliksel yapı-etki ilişkisi modelleme cihazını kullanmışlardır. Dahası, daha önceki ML yaklaşımının bir evrimi olan derin öğrenme yaklaşımı, artık ilaç keşfi ve geliştirme prosedürü boyunca toplanan muazzam miktardaki veriyi işleyebilmektedir(Zhang, Tan, Han, & Zhu, 2017). YZ, molekül tasarımı ve protein mühendisliği için üretken modelleme üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilmektedir(Zaki, Varshosaz, & Fathi, 2015).

İlaç sinerjizma ve antagonizma tahminini yaklaşık %56 doğrulukla tahmin etme yeteneğine sahip olacak şekilde oluşturulmuştur. Farklı ilaçların nasıl etkileşime girdiğini incelemek önemlidir. Bu, gereken dozu azaltabilmektedir. Üretilen ürünün saflığını ve tutarlılığını korumak için birden fazla faktörü yönetmek ve izlemek gerekir. Sonuç olarak, dünyanın önde gelen kimya işletmelerinin çoğu, ilaç/aşı üretim çıktısını iyileştirmek ve ürün kalitesini takip etmek için sıklıkla büyük veriyi kullanmaktadır(Menden et al., 2013).

## **1.3.Toksisite Tahmini**

YZ, ilaç adaylarının toksisitesini erken aşamalarda tahmin edebilmektedir. İlaç toksisitesini anlamak, klinik denemelerden önce potansiyel yan etkileri belirlemeye yardımcı olduğu için ilaç geliştirme için çok önemlidir. Bu, ilaç geliştirme sürecinde zamandan ve kaynaklardan tasarruf sağlayabilmektedir (M.

Cronin, 2000; M. T. Cronin, 2001). DeepTox adlı bir makine öğrenimi algoritması bağıl moleküler kütle (MW) ve Van der Waals gibi moleküllerin kimyasal tanımlayıcılarını ve önceden tanımlanmış 2500 toksikofor özelliğiyle desteklenen bir molekülün toksisitesini etkili bir şekilde tahmin edebilmektedir (Bielecki & Bielecki, 2019; Pérez Santín et al., 2021).

#### **1.4. Kişiselleştirilmiş Tıp**

YZ'nın büyük veri analizi yetenekleri, kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına olanak tanımaktadır. Bireysel hasta verileri analiz edilerek daha etkili tedavi yöntemleri geliştirilebilmekte ve hasta heterojenliğini yansıtan, biyobelirteçlerin tanımlanmasına yardımcı olan, kombinasyon tedavilerinin optimize edilmesine yardımcı olan hastalık modellerinin oluşturulmasına izin vermektedir (Bhatia, Khan, & Arora, 2024; Moingeon, 2021; Nikooienejad & Fu, 2022; Sahu et al., 2022).

#### **1.5. İlaç Geliştirmede Yapay Zeka Sınırlamaları**

Yapay zekanın ilaç endüstrisinde kullanımı veri gizliliği ve güvenliği hakkında soruları gündeme getirmektedir. İlaç geliştirmede adil sonuçlar sağlamak için veri gizliliği ve algoritmik önyargı potansiyeli ile ilgili etik hususlar da ele alınmaktadır (Gallego et al., 2021b; Karimian, Petelos, & Evers, 2022). Hasta verilerinin gizliliği ve YZ algoritmalarındaki potansiyel önyargılar ile ilgili konular önemli zorluklar oluşturmaktadır (Dave, 2024). Kişisel bilgilere erişilmesi veya kötüye kullanılması riski bulunmaktadır. Bu durum, hasta için olduğu kadar ilgili şirketlerin itibarı için de ciddi sonuçları içerebilmektedir.

## 2. SONUÇ

YZ'nın ilaç geliştirme sürecindeki rolü, karmaşık ve maliyetli olan bu süreci hızlandırmakta ve daha etkili hale getirmektedir. Böylece araştırmacılar, potansiyel ilaçları daha hızlı keşfedebilirken, maliyetleri de önemli ölçüde azaltma fırsatına sahip olmaktadır. Bu gelişmeler hem sağlık hizmetleri hem de ilaç endüstrisi için büyük bir yenilik ve umut kaynağı oluşturmaktadır. YZ'nın güçlü ve zayıf yönlerini bilmek, doğru şekilde uygulanmasını sağlamaya, hem aşırı hem de yetersiz yatırım risklerini azaltmaya potansiyel ilaç adaylarının daha kapsamlı bir şekilde araştırılmasına izin vermektedir. Bu da daha hızlı ve etkili ilaç geliştirmeye yardımcı olabilmektedir. YZ sistemleri daha da geliştikçe, biyolojik sistemleri daha doğru bir şekilde simüle edebilirler. YZ'nın gücünden yararlanarak araştırmacılar karmaşık hastalıklara dair yeni iç görüler elde edebilir, Yapay akıllı sistemler ilaç sektöründe önemli bir rol oynamaya başlamış ve önümüzdeki yıllarda önemini artırmaya devam edecektir. YZ'nın ilaç geliştirmede giderek daha önemli bir rol oynayacağı ve çeşitli hastalıklar için daha hızlı, verimli ve etkili tedaviler sağlayacağını öngörülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Altae-Tran, H., Ramsundar, B., Pappu, A. S., & Pande, V. (2017b). Low data drug discovery with one-shot learning. *ACS central science* 3(4), 283-293.
- Álvarez-Machancoses, Ó., & Fernández-Martínez, J. L. (2019). Using artificial intelligence methods to speed up drug discovery. *Expert opinion on drug discovery* 14(8), 769-777.
- Atz, K., Grisoni, F., & Schneider, G. (2021). Geometric deep learning on molecular representations. *Nature Machine Intelligence* 3(12), 1023-1032.
- Bhatia, N., Khan, M. M. U., & Arora, S. (2024). The Role of Artificial Intelligence in Revolutionizing Pharmacological Research. *Current Pharmacology Reports*. doi:10.1007/s40495-024-00367-x
- Bielecki, A., & Bielecki, A. (2019). Foundations of artificial neural networks. *Models of Neurons Perceptrons: Selected Problems Challenges* 15-28.
- Chan, H. S., Shan, H., Dahoun, T., Vogel, H., & Yuan, S. (2019). Advancing drug discovery via artificial intelligence. *Trends in pharmacological sciences* 40(8), 592-604.
- Cronin, M. (2000). Computational methods for the prediction of drug toxicity. *Current Opinion in Drug Discovery Development* 3(3), 292-297.
- Cronin, M. T. (2001). Prediction of drug toxicity. *Il Farmaco*, 56(1-2), 149-151.
- Dave, P. (2024). How AI Can Revolutionize the Pharmaceutical Industry. *Journal of Drug Delivery Therapeutics* 14(6), 179-183.



- Fleming, N. (2018). How artificial intelligence is changing drug discovery. *Nature Machine Intelligence*, 557(7706), S55-S55.
- Gallego, V., Naveiro, R., Roca, C., Rios Insua, D., & Campillo, N. E. (2021a). AI in drug development: a multidisciplinary perspective. *Molecular Diversity* 25, 1461-1479.
- Karimian, G., Petelos, E., & Evers, S. M. (2022). The ethical issues of the application of artificial intelligence in healthcare: a systematic scoping review. *%J AI Ethics* 2(4), 539-551.
- Kshirsagar, A. (2018). Bio-remediation: Use of nature in a technical way to fight pollution in the long run. ResearchGate. In.
- Kumar, M., Nguyen, T. N., Kaur, J., Singh, T. G., Soni, D., Singh, R., & Kumar, P. (2023). Opportunities and challenges in application of artificial intelligence in pharmacology. *Pharmacological Reports* 75(1), 3-18.
- Mak, K.-K., & Pichika, M. R. (2019). Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug discovery today* 24(3), 773-780.
- Mak, K.-K., Wong, Y.-H., & Pichika, M. R. (2023). Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discovery Evaluation: Safety Pharmacokinetic Assays* 1-38.
- Menden, M. P., Iorio, F., Garnett, M., McDermott, U., Benes, C. H., Ballester, P. J., & Saez-Rodriguez, J. (2013). Machine learning prediction of cancer cell sensitivity to drugs based on genomic and chemical properties. *PLoS one* 8(4), e61318.

- Moingeon, P. (2021). *Applications of artificial intelligence to new drug development*. Paper presented at the Annales Pharmaceutiques Francaises.
- Nikooienejad, A., & Fu, H. (2022). AI/ML in medical research and drug development. *Advanced Statistics in Regulatory Critical Clinical Initiatives* 133-156.
- Patel, J., Patel, D., & Meshram, D. J. J. o. A. i. P. (2021). Artificial Intelligence in Pharma Industry-A Rising Concept. *1*(2).
- Patel, V., & Shah, M. (2022). Artificial intelligence and machine learning in drug discovery and development. *Intelligent Medicine* 2(3), 134-140.
- Pérez Santín, E., Rodríguez Solana, R., González García, M., García Suárez, M. D. M., Blanco Díaz, G. D., Cima Cabal, M. D., López Sánchez, J. I. (2021). Toxicity prediction based on artificial intelligence: A multidisciplinary overview. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 11(5), e1516.
- Quazi, S., & Fatima, Z. (2024). Role of artificial intelligence and machine learning in drug discovery and drug repurposing. In *Research Anthology on Bioinformatics, Genomics, and Computational Biology* (pp. 1394-1405): IGI Global.
- Rees, C. (2020). The ethics of artificial intelligence. *Unimagined futures-ICT opportunities challenges* 55-69.
- Sahu, A., Mishra, J., & Kushwaha, N. (2022). Artificial intelligence (AI) in drugs and pharmaceuticals. *Combinatorial chemistry high throughput screening* 25(11), 1818-1837.
- Shi, Y., Ren, P., Zhang, Y., Gong, X., Hu, M., & Liang, H. (2021). Information extraction from FDA drug Labeling to enhance product-specific guidance assessment using

natural language processing. *Frontiers in research metrics* 6, 670006.

Srivathsa, A. V., Sadashivappa, N. M., Hegde, A. K., Radha, S., Mahesh, A. R., Ammunje, D. N., . . . Kunjiappan, S. (2023). A review on artificial intelligence approaches and rational approaches in drug discovery. *Current Pharmaceutical Design* 29(15), 1180-1192.

Unterthiner, T., Mayr, A., Klambauer, G., & Hochreiter, S. (2015). Toxicity prediction using deep learning.

Wang, L., Ding, J., Pan, L., Cao, D., Jiang, H., & Ding, X. (2019). Artificial intelligence facilitates drug design in the big data era. *Chemometrics Intelligent Laboratory Systems* 194, 103850.

Zaki, M. R., Varshosaz, J., & Fathi, M. (2015). Preparation of agar nanospheres: Comparison of response surface and artificial neural network modeling by a genetic algorithm approach. *Carbohydrate polymers* 122, 314-320.

Zhang, L., Tan, J., Han, D., & Zhu, H. (2017). From machine learning to deep learning: progress in machine intelligence for rational drug discovery. *Drug discovery today* 22(11), 1680-1685.

**TIP**

**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