

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Alanında Araştırmalar
ve Değerlendirmeler

SAĞLIK BİLİMLERİ

Haziran 2025

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editörler • Prof. Dr. Engin ŞAHNA
Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Birinci Basım • Haziran 2025 / ANKARA

ISBN • 978-625-388-418-5

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı
Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Sağlık Bilimleri Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler

Haziran 2025

Editörler:

Prof. Dr. Engin şAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

ALZHEİMER HASTALIĞININ PATOGENEZİNDE NÖROİNFLAMASYONUN ROLÜ

Aslı AYKAÇ, Dilek ÖZBEYLİ1

BÖLÜM 2

DİYABET VE BEYİN

Aslı AYKAÇ, Dilek ÖZBEYLİ17

BÖLÜM 3

TAİ CHİ'NİN İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLERİ: KAPSAMLI BİR DERLEME

Abdurrahman İŞBİLİR, Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU BİNGÖL37

BÖLÜM 4

SORBİTOLÜN TOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİ

*İremnur ÇİMEN KAPLAN, Serap SUNAR,
Nalan YILDIRIM DOĞAN*.....59

BÖLÜM 5

CHİARİ BENZERİ MALFORMASYON VE SİRİNGOMİYELİ

*Zeynep Nilüfer AKÇASIZ, Hilal Sena ÖZCAN,
Ebru ERAVCI YALIN*73

BÖLÜM 6

YOĞUN BAKIMDA GÖZARDI EDİLEN KONU: YAŞLI İHMAL VE İSTİSMARI

Cansu YILMAZ, Güler BALCI ALPARSLAN97



BÖLÜM

1

ALZHEİMER HASTALIĞININ PATOGENEZİNDE NÖROİNFLAMASYONUN ROLÜ

Prof. Dr. Aslı AYKAÇ¹

Doç. Dr. Dilek ÖZBEYLİ²

¹ Yakın Doğu Üniversitesi, Biyofizik AD, Mersin 10, KKTC. ORCID ID:0000-0002-4885-5070.

² Marmara Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kartal, 34865, İstanbul, Türkiye. ORCID ID:0000-0002-4141-6913.

Giriş

Yaşlanan nüfus nedeniyle, modern toplum Alzheimer hastalığı (AH) gibi nörolojik hastalıkların artan insidansı ile mücadeye sürdürmeye devam etmektedir (Philippens & Langermans, 2021). AH ‘nin patogenezi için çözümlenmeye yönelik araştırmalar sürmektedir. AH, nöronal disfonksiyona yol açan anormal tau hiperfosforilasyonu ve amiloid-beta (A β) plak oluşumu ile karakterize bir hastalıktır. AH ayrıca presenilin (PSEN) 1’in, PSEN2, apolipoprotein E epsilon 4 ve/veya amiloid prekürsör proteininin (APP) varyantlarında meydana gelen genetik bozulmadan da kaynaklanabilir. AH’de nörotransmitter düzensizlik, bozulmuş sinaptik iletim ve hipokampal nöronlarda ilerleyici bir kayıp söz konusudur. Tüm bunlara ek olarak, bağırsak mikrobiyotası bileşimi de dahil olmak üzere diğer faktörler de AH gelişimini etkileyebilir (Kciuk vd., 2024). AH’nin tanısı genellikle beyin görüntüleme yöntemleri (CT, PET, MRI), kanda veya beyin omurilik sıvısında A β plakların ve fosforile tau proteinlerinin tespiti ile biyobelirteç analizlerini içermektedir.

2050 yılına kadar AH nüfusunun 150 milyonundan daha fazla olacağı raporlanırken, AH’nin tüm semptomlarına yönelik bir tedavi olmaması oldukça endişe vericidir (Brück vd., 2022; Xie vd., 2022). Mevcut tedaviler AH’li bireylerin genel yaşam kalitesinin artmasında ve bazı semptomların azalmasında etkilidir. AH’li bireylerin tedavisinde kullanılan klasik FDA onaylı ilaçlar; N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti memantin, asetilkolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin, galantamin veya daha yeni FDA onaylı erken dönem için kullanılan amiloid hedefli antikör lekanemab’dır (ki benzer etkili aducanumab’dan daha etkili ve daha güvenli olduğu düşünülmekte) (Zanon vd., 2021; Cummings vd., 2023). Ancak, mevcut tedavilerin hiçbirisi nöroinflamatuvar sürecin neden olduğu beyin hasarını azaltmaya tam olarak yardımcı değildir.

Aslında nöroinflamasyona yönelik ilgi yeni değildir. 1980’lerde, mikrogliya aktivasyonu nörodejeneratif hastalıkların bir özelliği olarak tanımlandı (Duffy vd., 1980; Mc Geer vd., 1987) ancak o zamanlar, inflamasyon yalnızca diğer AH patolojileri tarafından tetiklenen ve hastalığın şiddetini artıran bir fenomen olarak kabul ediliyordu. 1990’larda başlayan bazı çalışmalar, uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanan kişilerde AH oranının neredeyse yarı yarıya azaldığını gösterdi (Kinney et al. 2018). Aynı zamanda, mikrogliya ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkiye odaklanan araştırma çabaları, nörodejenerasyonda inflamasyonun rolünün yeniden değerlendirilmesine yol açtı ve nöroinflamasyonun nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde merkezi bir rol oynayabileceği giderek daha fazla kabul gördü (Dickson et al., 1993; McGeer et al., 1993). Günümüzde de nöroinflamasyon ile ilgili olarak altta yatan moleküler mekanizmaların daha fazla aydınlatılması, terapötik stratejiler geliştirmek için ikna edici

kanıtlar sağlamaktadır (Kinney et al., 2018). Bu nedenle, bu bölümün amacı okuyucuya nöroinflamasyonun doğasını ve AH'nin gelişim mekanizmasındaki rolünü yalın bir dil ile aktarmak ve nöroinflamasyona yönelik terapötik stratejilerin gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

Nöroinflamasyon

İnflamatuar süreç, lokal veya sistemik düzeyde tetiklenebilen belirli, hedeflenmiş bir biyokimyasal ve bağışıklık yanıtının ifadesidir. İnflamasyon, hasara bir tepki şeklinde başlayan, hasar verici etkeni yok etmeyi amaçlayan ve hücrel homeostaza geri dönüşü sağlayan süreçleri uyaran bir organizma yanıtıdır. Uyarıcı patojenin ürünleri/parçacıkları temizlendiğinde inflamasyon tepkisi de susturulmuş olur. İnflamasyon kendisi ne uyumsuz ne de zarar verici bir süreç olmayıp aksine bu süreç bir meydan okuma ve hayatta kalma mücadelesidir. İnflamatuar yanıt sürecine dahil olan parametreler; inflammatuar ajandan etkilenen doku, inflammatuar tetikleyiciler, sensörler ve inflammatuar mediatörlerdir (Rather vd., 2021). Nöroinflamasyon merkezi sinir sisteminde gelişen (MSS) inflamasyon sürecini ifade eder. Nöroinflammatuar süreç, astrositler ve makrofajların beyindeki derivelere olan mikroglia gibi hücrelerin artan aktivitesine ve artan proinflammatuar molekül üretimine ve salınımına neden olur (Heldin vd., 2016; Kölliker-Frers vd., 2021). Kronik olarak aktive olan mikroglialar; reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit (NO) ve sitokinler dahil olmak üzere çeşitli proinflammatuar ve toksik ürünler salgılar. Bu mediatörler de inflamasyon kaskadının devamına, ve daha da şiddetlenmesine neden olur (Zhang 2023).

Beyin İnflamasyonunun İkili Doğası

Nöroinflamasyonun nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rolü olduğu giderek daha fazla kabul görmüş ve nöroinflamasyonun AH'nin temel ve erken özelliği olarak hastalığın patogeneze aktif olarak katkıda bulunduğu belirlenmiştir (Rogers et al., 1988; Griffin et al., 1989; Gomez-Nicola ve Boche, 2015; Knezevic ve Mizrahi, 2018; Kinney et al. 2018). AH seyrinde nöroinflamasyonun deney hayvanları ve hastalar üzerinde yarattığı etkiler hakkında bilgi birikimine rağmen, hastalığın oluşum sürecinin kesin mekanizmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Nöroinflamasyon, AH patogenezinde yer alan patolojiler arasında bir bağlantı görevi görebilecek temel özellik olarak tanımlanmaktadır. AH'li bireylerin postmortem çalışmalarında beyinde reaktif mikrogliaların varlığı ile, AH'nin patolojik ayırt edici özelliği olan Aβ plak birikimi ve nörofibriler yumaklarla (NFT) kesin etkileşimleri belirlenmiştir (DeTure ve Dickson, 2019). Nöroinflamasyonun, mikroglia ve astrositlerin morfo-

lojisinde ve dağılımında değişiklere ve aynı zamanda inflamatuvar mediatör ekspresyonlarında artışa neden olduğu öne sürülmüştür (Philippens & Langermans, 2021). “Aβ kaskad hipotezi”nin temelinde, Aβ proteinin Aβ plaklarında birikiminin AH’nin patolojisini indüklediği ve NFT’lerin, hücre kaybının, vasküler hasarın ve demansın bu birikimin sonucu olarak gerçekleştiği öne sürülmüştür (Hardy, 1992). Aslında, patojenik proteinin agregasyonu ve nöroinflamasyonun nörodejenerasyonu kötüleştirilmesi açısından hangisinin başlatıcı olduğu net olmamakla birlikte karşılıklı bir örüntü sergilemektedirler.

Beyin inflamasyonunun iki yönlü doğası, akut faz tepkisi sırasında nöroprotektif bir rol üstlenirken kronik bir tepki ortaya çıktığında zararlı hal almaktadır. AH klinik ve nöropatoloji özelliklerine ek olarak, kronik inflamasyon özelliği de sergilemektedir (Kinney vd., 2018). Çoğu durumda, bağışıklık tepkisi yararlı ve kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Ancak bazı durumlarda, inflamatuvar bir uyarıyı temizlemede oluşan başarısızlıktan dolayı normal çözüm mekanizmaları baskı altına girer ve bu durum kronik inflamasyona neden olur. Kronik inflamasyon da nörotoksik faktörlerin salınmasına ve hastalığın şiddetlenmesine yol açabilir. Dokunun inflamasyondan kurtulmasında teşvik edici endokanaboidler, sifingolipidler ve diğer resolvinler ve protectinler gibi lipid mediatörlerin indüksiyonu önemlidir ancak biyoaktif lipidlerin üretiminin azalması kronik inflamasyona yol açabilir.

Nöroinflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

Çalışmalarda yaygın olarak nöroinflamasyonun sitokinler, kemokinler, inflamazomlar ve ROS gibi bağışıklık mediyatörlerinin seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (DiSabato vd., 2016). AH’deki inflamatuvar sürecin, inflamatuvar faktörler açısından klasik inflamasyona benzerliği aşıkardır. Periferik inflamasyon, demans ve AH için potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bir çok raporda, interlökin (IL)-1β, IL-6, IL-18 ve interferon gamma (IFN-γ) gibi inflamasyon proteinlerinin AH hastalarının kanında, normal bireylere kıyasla daha yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir (Guzman-Martinez vd., 2019; Zhang vd., 2023). Preklinik, klinik ve postmortem çalışmalarla, AH hastalarında artan proinflamatuvar düzey [(IL-2, IL-6, IL-1β, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α)], anti-inflamatuvar dönüştürücü büyüme faktörü β1 (TGF-β1), IL-1β, IFN-γ ve serbest radikal oluşumu belirlenmiştir (Sastre vd., 2006; Banerjee vd., 2017). Beyin ve tüm organizma üzerinde proinflamatuvar etki gösteren en önemli moleküller arasında, sitokinler (IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, TNF-α, IFN-γ), kemokinler (CCL2, CCL3, CXCL8), enzimler (COX-2, iNOS, LOX), transkripsiyon faktörleri (Nükleer faktör kappa beta-Nf-κβ), peptitler ve pıhtılaşma faktörleri yer alır (Liao vd., 2021; Twarowski ve Herbet, 2023). Klasik

tipte inflammatuar reaksiyon süreci proinflammatuar medyatörlerin salgısında artış ve antiinflammatuar mediyatörlerin salgısında azalma ile başlarken bu sürecin susturulması ise tam tersi şekilde gerçekleşir. Yani, proinflammatuar maddelerin salgılanması antiinflammatuar maddeler arttıkça azalır. Ancak, inflammatuar faktörlerin aktivitesi nöroinflamasyon ve periferal inflamasyon arasında farklılık gösterir. Bazı inflammatuar proteinler AH'nin asemptomatik fazında yükselirken, diğerleri yalnızca bireylerde demans geliştiğinde anormal hale gelebilir (Walker vd., 2023). IL-10 ve IL-37 gibi bazı sitokinlerin inflammatuar süreçte zıt etkileri söz konusudur bu nedenle farklı inflammatuar proteinler ile AH arasındaki ilişki de değişkendir.

Nöroinflamasyonda Rol Alan Başlıca Sitokinler

Sitokinler, proinflammatuar ve antiinflammatuar süreçler başta olmak üzere nöronal hasar ve mikroglianın A β birikimlerine tepkisi de dahil olmak üzere nöroinflamasyonun neredeyse her yönüne katkıda bulunmaktadır (Kinney vd., 2018).

TNF- α , inflammatuar bir yanıt sırasında sitokin kaskadının başlatılması ve düzenlenmesinde rol oynar. Sağlıklı beyindeki TNF- α ekspresyon seviyeleri düşüktür ve bu da fizyolojik koşullar altında kesin rolünün belirlenmesini zorlaştırır. İnflammatuar veya hastalık durumunda, TNF- α , birkaç diğer proinflammatuar mediatör ve nörotoksik maddeyle birlikte baskın olarak aktive edilmiş mikrogliya tarafından üretilir. TNF- α 'nın nöronal üretimi gösterilmiştir, ancak beyinden türetilen TNF- α çoğunlukla patolojik uyarılara yanıt olarak glial hücreler tarafından sentezlenir. Glial hücreler hem TNF- α 'yı hem de IL-1 β 'i salgılar, bu da daha fazla sitokin üretimi ve astrositozisi indüklemek için bu hücreleri otokrin bir şekilde aktive eder. TNF- α , kronik inflamasyonu düzenlemede önemli bir moleküldür ve A β plaklarının sentezini ve NFT oluşumunu etkileyebilir ve bu nedenle AH patolojisinin ilerlemesini sınırlayabilir. AH'da TNF- α inhibisyonunun çok umut verici bir terapötik yaklaşım olduğunu düşünülmektedir. TNF- α inhibitörleri, mikrogliyal aktivasyondan nöronal kaybın azaltılmasına ve BBB bütünlüğünün iyileştirilmesine kadar AH patogenezinin birçok yönünde olası bir uygulamaya sahiptir. Bu potansiyel uygulamaları keşfetmek ve TNF- α inhibitörlerinin kullanımını optimize etmek, gelecekte daha etkili ve hedefli tedavilerin önünü açabilir (Plantone vd., 2023).

IL-1, bağışıklık tepkisinin önemli bir başlatıcısıdır ve karmaşık bir hormonal ve hücrel inflammatuar kaskadın başlangıcında ve gelişiminde önemli bir rol oynar. Yükselmiş IL-1 β , hem insanlarda hem de kemirgenlerde beyin hasarından sonraki ilk saatlerde beyin parenkimasında tespit edilmiştir. Bununla birlikte, IL-1'in nöronal dejenerasyonda rol oynadığı belgelenmiştir. Astrositlerde, IL-1, IL-6 üretimini başlatır, iNOS aktivitesi-

ni uyarır. Ek olarak, IL-1 nöronal asetilkolinesteraz aktivitesini, mikroglial aktivasyonu ve astrosit aktivasyonunu ve astrositler tarafından S100 proteininin beta alt biriminin ekspresyonunu artırır ve böylece kendi kendini çoğaltan bir döngü oluşturur (Rubio-Perez vd., 2012). IL-6, konak savunmasında önemli bir rol oynayan çok işlevli bir sitokindir ve inflammatuar yanıt üzerinde önemli düzenleyici etkilere sahiptir. IL-6, sitokinlerin nöropoietin süper ailesine aittir ve nöronlar üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı nörotrofik etkilere sahiptir. IL-6 astrositozisi teşvik eder, mikroglia'yı aktive eder ve akut faz proteinlerinin üretimini uyarır. IL-4'ün proinflammatuar sitokinlerin ekspresyonu ve salınımı üzerinde belirgin inhibitör etkileri vardır, IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8 dahil olmak üzere monosit kaynaklı sitokinleri bloke edebilir veya baskılayabilir. IL-4'ün nöroprotektif etkisini gösterdiği bir diğer mekanizma, IFN- γ 'nin inhibisyonu ve bunun sonucunda TNF- α ve NO konsantrasyonunda meydana gelen azalma ile ilişkili olabilir. IL-10, ana anti-inflammatuar sitokinlerden biridir. IL-10 mRNA, normal beynin frontal ve parietal lobunda ekspresedir. Nöronal homeostaz ve hücre sağ kalımında önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. IL-10, IL-1 ve TNF- α gibi proinflammatuar sitokinlerin sentezini azaltarak, sitokin reseptör ekspresyonunu baskılayarak ve beyindeki reseptör aktivasyonunu inhibe ederek inflamasyonu sınırlar. IL-10, makrofaj kaynaklı TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-12'yi engeller. Bu aktivitelere ek olarak, IL-10, TNF reseptörlerinin yüzey ekspresyonunu zayıflatır ve TNF reseptörlerinin sistemik dolaşıma dökülmesini teşvik eder (de Waal Malefyt vd., 1991).

Nf- κ B, nörodejenerasyonda inflammatuar faktördür. Birçok makalede, Nf- κ B'nin AH araştırma modellerinde çeşitli moleküler faktörlerle (astro-sitler, β -sekretaz, APOE, glutamat, miRNA ve tau proteini vb.) etkileşimi tanımlanmıştır (Sun vd., 2022). Nf- κ B inhibitörlerinin gelecekte AH için umut verici bir tedavi seçeneği olabileceği öngörülmektedir. Hücre tipine ve/veya Nf- κ B alt birimlerinin kombinasyonuna bağlı olarak, Nf- κ B'nin aktivasyonu nöroproteksiyonda veya nörodejenerasyonda ikili bir rol oynayabilir (Sun vd., 2022).

Nöroinflamasyonda Rol Alan Başlıca Hücreler

Mikroglialar, MSS'de bulunan yerleşik bağışıklık hücreleridir (Das Sarma, 2014). Mikroglialar, MSS'ye istila, yaralanma veya hastalık gibi bir tehdit algıladığında, aktive olarak morfolojik bir değişikliğe uğrarlar ve zarar verici etkenle mücadeleye başlarlar (Bolmont vd., 2008; Kinney vd., 2018). AH patolojisinde özellikle mikroglia olmak üzere bağışıklık hücreleriyle çevrili hücre dışı amiloid plaklar bulunur. A β agregasyonu, bireye AH klinik tanısı konulmadan bir dekattan daha uzun bir süre öncesinden itibaren aynı patolojiyi sergileyebilir. NFT'ler hiperfosforile edilmiş mikrotübül bağlayıcı tau protein patolojisi ise genellikle A β plak-

larının birikmesinden sonra ortaya çıkar (Rajmohan ve Reddy, 2017). Biri-ken A β 'nın bir çok hasarla ilgili proteine bağlanmasına paralel olarak çok sayıda sitokin salgılayan mikroglialın aktive olduğu düşünülmektedir (Cai vd., 2022). Mikroglia, yanlış katlanmış proteinleri tanıyan ve bağışıklık tepkisini tetikleyen reseptörlerini hücre yüzeyinde ifade eder. İnflamatuar uyaranların yokluğunda, mikroglial hücreler inaktif bir durumdadır. Mikroglialın aktive duruma geçişi nöronal ağın gözetimi sırasında sin-yalizasyon ağında meydana gelen değişiklikler ile tetiklenebilir. AH'de, mikroglia aktivasyonunun birincil itici gücünün A β 'nin varlığı olduğu hi-potez edilmektedir. Mikroglial hücreler aktive edildiğinde, morfolojik ve biyolojik işlevleri değişir ve inflamasyon bölgesine göç başlar (Qin vd., 2023). Proinflammatuar mediyatörlerin salınımı sırasında aktive mikroglia, AH'de ortaya çıkan bozulmuş plastisiteye, sinapsların yeniden şekillenme-sinde meydana gelen bozuklukların geri döndürülmesine ve nörogenezin baskılanması sürecinde katkı sağlar. Aktifleştirilmiş mikroglia, A β 'ye yanıt vererek plaklara göç eder ve A β 'nin fagositozu gerçekleşir (Kwon ve Koh, 2020; Cai vd., 2022). Aktifleşmiş mikroglia A β 'yi fagosit eder, an-cak büyüyen mikroglia bir süre sonra artık A β 'yi işleyemez hale gelir. Mik-roglia uzun süre aktive edilmiş olarak kaldığında, A β 'yi fagosit edebilme eğiliminde azalma meydana geldiği kadar proinflammatuar (IL-1 β , TNF- α , IL-6, ROS, NO, vb.) sitokin sinyallerinin nöronlara zarar vermeye başla-masıyla birlikte nörotoksik ajanlar salgılanmaya başlar, tüm bunlar nöro-toksisiteye ve hatta nöronal hücre ölümüne neden olabilir (Cai vd., 2022). Bu süreç sırasında mikroglialın A β temizliğinin tehlikeye girdiğini ancak proinflammatuar sitokin üretim kapasitesinin azalmadığını ve bağışıklık ak-tivasyonunun devam ettiğini belirten araştırma raporları bulunmaktadır. A β temizliği için mikroglialdan salınan birçok proinflammatuar sitokin ak-tive mikroglia döngüsüne yol açar. AH patogenezinin erken dönemlerinde, artan bağışıklık tepkisi A β 'nin temizlenmesiyle sonuçlanır (Shaftel vd., 2007; Kinney vd., 2018). Beyin dokusundaki A β ve ölü hücre kümeleri çoğalmayı uyarır ve mikroglial hücreleri aktive eder, spesifik olmayan ba-ğışıklık tepkisinin uyarılma durumunu korur ve bu da kronik inflammatuar mediatörlerin salınımını indükler (Azam vd., 2021). Bağışıklık hücreleri aracılığıyla kusurlu A β temizlenmesi ve A β ile ilişkili bağışıklık hücreleri-nin inflammatuar aktivasyonu da AH patogeneze katkıda bulunan önemli bir diğer faktördür. Tau agregasyonundan önce başlayan mikroglial akti-vasyon daha sonra NFT'lerin oluşumuna yol açan tau hiperfosforilasyonu-nu teşvik eder. Sinir liflerinde tau yumaklarının birikmesi daha sonradan nöronal fonksiyon kaybına ve en sonunda apoptoza neden olur (Rajmohan ve Reddy, 2017).

Astrositler, nöronlara besin takviyesi sağlama, atık temizliği ve BBB koruması dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahip glial hücrelerdir. AH'de,

astrosit aktivasyonu meydana gelebilir; bu durum, amiloid plak oluşmadan bile hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkabilir (Rodríguez-Giraldo vd., 2022). Aβ ayrıca olası olarak Nf-kβ yolu aracılığıyla astrogliaları aktive eder. Aktive olmuş astrosit, Aβ yapılarını parçalayabilir ve mikrogliaların fagositozunu artırır (Lee vd., 2010). Aktive olmuş astrositler aynı zamanda nöroinflamasyon sürecine katkıda bulunan inflamatuvar mediatörler de üretir (Kwon ve Koh, 2020). Astrositler beyindeki en yaygın hücrelerdir. Astrositler beynin bağ dokusu ve iskelet işleviyle, nöronal sinapsların işlevsel bütünlüğünü koruyarak ve nöronların aktivitesini etkileyerek ve/veya yönlendirerek beynin işlevsel fonksiyonlarında aktif bir rol oynarlar. Astrositlerin Aβ temizliği ve yıkımı, nöronlara trofik destek sağlama ve Aβ birikintileri ile nöronlar arasında koruyucu bir bariyer oluşturma açısından önemli olduğu bilinmektedir. Aβ granüllerinden oluşan astrositlerle ilişkili bir tür yaygın plakların Aβ'nin fagositozundan kaynaklandığı bildirilmiştir (Kurt vd., 1999). Başka bir çalışmada, astrositlerin nöronal kökenli Aβ biriktirdiği ve bu Aβ yüklü astrositlerin bazılarının lize olarak amiloid plakların oluşumuna yol açabileceğini gösterilmiştir (Nagele vd., 2003). Önceki çalışmalar astrositlerin Aβ işlenmesinde rol oynayabileceğini öne sürse de, ana işlevlerinin proinflamatuvar ürünlerin salınımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Astrositler, nöronal hücre hasarına neden olabilen kemokinler, sitokinler ve ROS üretmek için Aβ tarafından aktive edilebilir. AH'li bireylerle kontrol grubu bireylerin beyinleri karşılaştırıldığında, AH'li bireylerin beyinde yüksek seviyelerde NOS pozitif astrositlerin olduğu ve bu durumun NO üretimini arttığı ileri sürülmüştür (Simic vd., 2000). Literatürde, IL-1α ve IL-1β'nin uyarılmasına bağlı olarak astrositlerin nöronal hasara yol açan NO ürettiği raporlanmıştır (Chao vd., 1996).

Nöronların kendilerinin de AH'de inflamatuvar ürünlerin üretiminde rol oynadıkları ileri sürülmektedir. Nöronlar, AH'li beyinlerinde kontrolle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde mRNA'ları eksprese etmektedir. Pentraksinler, C-reaktif protein ve Aβ'nin ifadesinin AH nöronlarında yükseldiği gösterilmiştir. Nöronlar, IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi çeşitli sitokinler üretebilmektedir (Tuppo vd., 2005). Nöronlar tarafından bu proinflamatuvar ürünlerin üretimi, aslında çevreyi kötüleştiren ve nöronal toksisiteye ve ölüme yol açan daha fazla inflamatuvar süreci tetikleyebileceği ileri sürülmektedir. Nöronlar arasında sinyalizasyonun sorunsuz iletiminden sorumlu miyelini üreten oligodendrositler ise MSS'de nörotransmisyon için hayati öneme sahiptir (Traiffort vd., 2020). Aβ oligomerleri demiyelinasyon sürecinde ve oligodendrosit kaybında rol aldığını bildiren çalışmalar, AH nöronal patolojisinde miyelin ve oligodendrositler arasındaki dinamik yapıyı gözler önüne sermektedir (Huang vd., 2024).

Alzheimer Hastalığında Mitokondrial Disfonksiyonun İnflamasyona Etkisi

Mitokondri Fe^{2+} homeostazı, Ca^{2+} sinyalleme ve özellikle ATP üretiminden sorumlu olduğundan, bir bakıma nöronal canlılık bu organelin yürüttüğü fonksiyonlara dayanmaktadır. Aslında mitokondriyal disfonksiyon, başlatıcı bir saldırı ya da değişikliklerin bir sonucu olmasına bakılmaksızın, AH ile ilişkilendirilen tüm patolojiler ile ilişkilidir. Artmış oksidatif stres, mitokondriyal işlevlerde görev alan enzimlerde meydana gelen düzensizlikler, bozulmuş beyin metabolizması ve bozulmuş mitokondriyal biyogenez, AH'nin ilerlemesinde mitokondriyal bozulmanın yani değişen mitokondriyal morfolojinin rolünü vurgulamaktadır (Bhatia vd., 2022). Mitokondri AH patolojisinde hipokampal ve kortikal nöronların kaybında kritik rol oynar. Organelde meydana gelen disfonksiyonları bildiren çalışmalar var olmakla beraber henüz mitokondriyal bozulmanın AH'nin ana nedeni olup olmadığı veya AH'deki patolojik sürecin bir sonucu olarak ortaya çıkıp çıkmadığı hala tartışmalıdır. "AH patogenezinin bir sonucu olarak mitokondriyal disfonksiyonun ortaya çıkmaktadır" tezini ileri süren çalışmaların çoğu, $\text{A}\beta$ kaynaklı ROS üretiminin ve bozulmuş Ca^{2+} homeostazının, ikincil mitokondriyal kaskad olarak bilinen mitokondriyal lezyonlara yol açtığını bildirmektedir. $\text{A}\beta$ 'nin mitokondriyal işlevi direkt olarak bloke edebileceği ya da füzyon ve fisyon faktörlerini bozarak enzimatik aktiviteleri bloke edebileceği gibi APP'nin mitokondriyal transport kanallarında birikmesiyle mitokondriyal disfonksiyona neden olabileceği yönünde raporlar mevcuttur. "AH'nin nedensel bir faktörü olarak mitokondriyal kusur oluştuğu" tezini ileri süren raporlarda ise mitokondriyal yetmezliğin hastalığın ilerlemesini yönlendirdiği buna bağlı olarak mitokondriyal kayıpların meydana geldiği, ROS üretiminin ve Ca^{2+} dengesinin değiştiği ve bunun sonucu olarak mitokondriyal fonksiyonun bozulduğu ve hücrenin apoptoza gittiği bildirilmektedir (Reddy vd., 2018; Yoo vd., 2020). Kaspazlar, apoptozis ve inflamasyonun temel aracıları olan bir hücre içi proteaz ailesidir. İnflamatuar kaspazlar arasında, pro-inflamatuar sitokinlerin olgunlaşması için kaspaz 1'in ve mikrogial aktivasyonda sinyal düzenleyici olarak kaspaz 3, 7 ve 8 görev aldığı belirlenmiştir (Sy vd., 2011).

Literatür, inflamasyonun, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin AH erken patolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. AH hastalarında beyin metabolizmasının hastalık teşhisinden en az on yıl önce düştüğü gözlemlenmiştir. Literatürde inflamasyonun, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin oynadığı merkezi rol, AH'nin erken patolojisini işaret etmektedir.

Sonuç

Nöroinflamasyon, AH'nin seyri sırasında olasılıkla faydalı bir etki üretir, yani hem astrositler hem de mikrogliyal hücreler tarafından potansiyel patojenleri ortadan kaldırmak ve onların kalıntılarını temizlemek için gerçekleştirilen fagositik süreçlerin aktivasyonu şeklinde bağışıklık tepkisini aktive eder (Twarowski ve Herbert, 2023). Ancak nöroinflamasyonun ikili doğası, bu sürecin olumsuz etkilerini gözlemlediğimizde belirginleşir ve nöronlar için zararlı sonuçlara neden olur. Tüm bunlar, hastalık evresinin, altta yatan patolojinin ve söz konusu spesifik inflamatuvar molekülün inflamatuvar proteinler ile demans riski arasındaki ilişkiyi nasıl etkileyebileceğini daha iyi anlaşılmasına olan ihtiyacın altını çizmektedir.

Kaynaklar

- Philippens, I. H. C. H. M., & Langermans, J. A. M. (2021). Preclinical marmoset model for targeting chronic inflammation as a strategy to prevent Alzheimer's disease. *Vaccines*, 9, 1–15
- Kciuk, M., Kruczkowska, W., Gałęzewska, J., Wanke, K., Kałuzińska-Kołat, Ż., Aleksandrowicz, M., & Kontek, R. (2024). Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Understanding the Link and Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 11955.
- Brück, C. C., Wolters, F. J., Ikram, M. A., & de Kok, I. M. C. M. (2022). Projected prevalence and incidence of dementia accounting for secular trends and birth cohort effects: a population-based microsimulation study. *European journal of epidemiology*, 37(8), 807–814.
- Xie, J., Van Hoecke, L., & Vandenbroucke, R. E. (2022). The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Pathology. *Frontiers in immunology*, 12, 796867.
- Zanon, V. S., Lima, J. A., Amaral, R. F., Lima, F. R. S., Kitagawa, D. A. S., França, T. C. C., & Vargas, M. D. (2021). Design, synthesis, molecular modeling and neuroprotective effects of a new framework of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 39(16), 6112–6125.
- Cummings, J., Apostolova, L., Rabinovici, G. D., Atri, A., Aisen, P., Greenberg, S., Hendrix, S., Selkoe, D., Weiner, M., Petersen, R. C., & Salloway, S. (2023). Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 10(3), 362–377.
- Duffy, P. E., Rapport, M., & Graf, L. (1980). Glial fibrillary acidic protein and Alzheimer-type senile dementia. *Neurology*, 30(7 Pt 1), 778–782.
- McGeer, P. L., Itagaki, S., Tago, H., & McGeer, E. G. (1987). Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neuroscience letters*, 79(1-2), 195–200.
- Kinney, J. W., Bemiller, S. M., Murtishaw, A. S., Leisgang, A. M., Salazar, A. M., & Lamb, B. T. (2018). Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 4, 575–590.
- Rather, M. A., Khan, A., Alshahrani, S., Rashid, H., Qadri, M., Rashid, S., Alsaffar, R. M., Kamal, M. A., & Rehman, M. U. (2021). Inflammation and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications by Natural Products. *Mediators of inflammation*, 2021, 9982954.
- Heldin, C. H., Lu, B., Evans, R., & Gutkind, J. S. (2016). Signals and Receptors. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(4), a005900.
- Kölliker-Frers, R., Udovin, L., Otero-Losada, M., Kobic, T., Herrera, M. I., Palacios, J., Razzitte, G., & Capani, F. (2021). Neuroinflammation: An Integ-

rating Overview of Reactive-Neuroimmune Cell Interactions in Health and Disease. *Mediators of inflammation*, 2021, 9999146.

Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q., & Xia, H. (2023). Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 267.

Rogers, J., Lubner-Narod, J., Styren, S. D., & Civin, W. H. (1988). Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: relationship to the pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 9(4), 339–349.

Griffin, W. S., Stanley, L. C., Ling, C., White, L., MacLeod, V., Perrot, L. J., White, C. L., 3rd, & Araoz, C. (1989). Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(19), 7611–7615.

Gomez-Nicola, D., & Boche, D. (2015). Post-mortem analysis of neuroinflammatory changes in human Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 42.

Knezevic, D., & Mizrahi, R. (2018). Molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 80(Pt B),

DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 14(1), 32.

Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5054), 184–185.

DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of neurochemistry*, 139 Suppl 2(Suppl 2), 136–153.

Guzman-Martinez, L., Maccioni, R. B., Andrade, V., Navarrete, L. P., Pastor, M. G., & Ramos-Escobar, N. (2019). Neuroinflammation as a Common Feature of Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1008.

Sastre, M., Klockgether, T., & Heneka, M. T. (2006). Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 24(2-3), 167–176.

Banerjee, A., Khemka, V. K., Roy, D., Dhar, A., Sinha Roy, T. K., Biswas, A., Mukhopadhyay, B., & Chakrabarti, S. (2017). Role of Pro-Inflammatory Cytokines and Vitamin D in Probable Alzheimer's Disease with Depression. *Aging and disease*, 8(3), 267–276.

Liao, H., Ye, J., Gao, L., & Liu, Y. (2021). The main bioactive compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: A comprehensive review. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 133, 110917.

- Twarowski, B., & Herbet, M. (2023). Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6518.
- Walker, K. A., Le Page, L. M., Terrando, N., Duggan, M. R., Heneka, M. T., & Bettcher, B. M. (2023). The role of peripheral inflammatory insults in Alzheimer's disease: a review and research roadmap. *Molecular neurodegeneration*, 18(1), 37.
- Plantone, D., Pardini, M., Righi, D., Manco, C., Colombo, B. M., & De Stefano, N. (2023). The Role of TNF- α in Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Cells*, 13(1), 54.
- Rubio-Perez, J. M., & Morillas-Ruiz, J. M. (2012). A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *TheScientificWorldJournal*, 2012, 756357.
- de Waal Malefyt, R., Abrams, J., Bennett, B., Figdor, C. G., & de Vries, J. E. (1991). Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *The Journal of experimental medicine*, 174(5), 1209–1220.
- Sun, E., Motolani, A., Campos, L., & Lu, T. (2022). The Pivotal Role of NF- κ B in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 8972.
- Das Sarma J. (2014). Microglia-mediated neuroinflammation is an amplifier of virus-induced neuropathology. *Journal of neurovirology*, 20(2), 122–136.
- Bolmont, T., Haiss, F., Eicke, D., Radde, R., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Kohsaka, S., Jucker, M., & Calhoun, M. E. (2008). Dynamics of the microglial/amyloid interaction indicate a role in plaque maintenance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(16), 4283–4292.
- Rajmohan, R., & Reddy, P. H. (2017). Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 57(4), 975–999.
- Cai, Y., Liu, J., Wang, B., Sun, M., & Yang, H. (2022). Microglia in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Related Therapeutic Targets. *Frontiers in immunology*, 13, 856376.
- Qin, J., Ma, Z., Chen, X., & Shu, S. (2023). Microglia activation in central nervous system disorders: A review of recent mechanistic investigations and development efforts. *Frontiers in neurology*, 14, 1103416.
- Kwon, H. S., & Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational neurodegeneration*, 9(1), 42.
- Shaftel, S. S., Kyrkanides, S., Olschowka, J. A., Miller, J. N., Johnson, R. E., & O'Banion, M. K. (2007). Sustained hippocampal IL-1 beta overexpressi-

on mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. *The Journal of clinical investigation*, 117(6), 1595–1604.

Azam, S., Haque, M. E., Balakrishnan, R., Kim, I. S., & Choi, D. K. (2021). The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 683459.

Rodríguez-Giraldo, M., González-Reyes, R. E., Ramírez-Guerrero, S., Bonilla-Trilleras, C. E., Guardo-Maya, S., & Nava-Mesa, M. O. (2022). Astrocytes as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease-Comprehensive Review and Recent Developments. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13630.

Lee, C. Y., & Landreth, G. E. (2010). The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 117(8), 949–960.

Kurt, M. A., Davies, D. C., & Kidd, M. (1999). beta-Amyloid immunoreactivity in astrocytes in Alzheimer's disease brain biopsies: an electron microscope study. *Experimental neurology*, 158(1), 221–228.

Nagele, R. G., D'Andrea, M. R., Lee, H., Venkataraman, V., & Wang, H. Y. (2003). Astrocytes accumulate A beta 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer disease brains. *Brain research*, 971(2), 197–209.

Simic, G., Lucassen, P. J., Krsnik, Z., Kruslin, B., Kostovic, I., Winblad, B., & Bogdanovi (2000). nNOS expression in reactive astrocytes correlates with increased cell death related DNA damage in the hippocampus and entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Experimental neurology*, 165(1), 12–26.

Chao, C. C., Hu, S., Sheng, W. S., Bu, D., Bukrinsky, M. I., & Peterson, P. K. (1996). Cytokine-stimulated astrocytes damage human neurons via a nitric oxide mechanism. *Glia*, 16(3), 276–284.

Tuppo, E. E., & Arias, H. R. (2005). The role of inflammation in Alzheimer's disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(2), 289–305.

Traiffort, E., Kassoussi, A., Zahaf, A., & Laouarem, Y. (2020). Astrocytes and Microglia as Major Players of Myelin Production in Normal and Pathological Conditions. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 79.

Huang, Z., Jordan, J. D., & Zhang, Q. (2024). Myelin Pathology in Alzheimer's Disease: Potential Therapeutic Opportunities. *Aging and disease*, 15(2), 698–713.

Bhatia, S., Rawal, R., Sharma, P., Singh, T., Singh, M., & Singh, V. (2022). Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Opportunities for Drug Development. *Current neuropharmacology*, 20(4), 675–692.

Reddy, P. H., Yin, X., Manczak, M., Kumar, S., Pradeepkiran, J. A., Vijayan, M., & Reddy, A. P. (2018). Mutant APP and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and

synaptic damage in hippocampal neurons from Alzheimer's disease. *Human molecular genetics*, 27(14), 2502–2516.

Yoo, S. M., Park, J., Kim, S. H., & Jung, Y. K. (2020). Emerging perspectives on mitochondrial dysfunction and inflammation in Alzheimer's disease. *BMB reports*, 53(1), 35–46.

Sy, M., Kitazawa, M., Medeiros, R., Whitman, L., Cheng, D., Lane, T. E., & Laferla, F. M. (2011). Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice. *The American journal of pathology*, 178(6), 2811–2822.



BÖLÜM

2

DİYABET VE BEYİN

Prof. Dr. Aslı AYKAÇ¹

Doç. Dr. Dilek ÖZBEYLİ²

¹ Yakın Doğu Üniversitesi, Biyofizik AD, Mersin 10, KKTC. ORCID ID:0000-0002-4885-5070.

² Marmara Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kartal, 34865, İstanbul, Türkiye. ORCID ID:0000-0002-4141-6913.

Diyabet insidansının 2030 yılında 600 milyon üzerinde olması öngörülmektedir (Hossain vd., 2024). Önceki yıllarda diyabet tip 1 (T1DM, β -hücre tahribatına bağlı olup, genellikle insülinin eksikliğine yol açar) ve tip 2 (T2DM, insülin direnciyle ve sonucunda insülin sekresyon bozukluğunun ilerlemesi) olarak tanımlanırken son yıllarda tip 3 (T3DM) ve tip 4 diyabet (T4DM) terimleri de kullanılmaya başlanmıştır (Arnold vd., 2018; Peng vd., 2024). Yetişkin başlangıçlı diyabet olarak da bilinen T2DM, dünya genelinde en yaygın metabolik hastalıklardan biridir ve diyabet vakalarının neredeyse %90'ından sorumludur (Duarte, 2015). Obezite, hareketsiz yaşam tarzı, kötü beslenme alışkanlıkları ve genellikle hastalığın başlamasından yıllar önce ortaya çıkan insülin direnci T2DM'nin hazırlayıcı faktörleri arasındadır (Kruczkowska vd., 2024). T2DM'in yaklaşık %20'si nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir, özellikle Alzheimer hastalığı (AD) ile, çünkü her iki patoloji de diğerinin risk faktörü olarak kabul görmektedir. T3DM, merkezi insülin sinyal iletim yollarında ilerleyici beyin insülin direncine yol açabilecek anormallikler ile bağlantılı bir metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. T4DM, T2DM'den daha farklı bir mekanizmaya sahiptir; ön planda olan insülin direnci değil de, insülin salgısındaki yetersizliktir. T3DM asıl nedeni, insülin eksikliği ya da insülin inaktivitesine bağlı olarak beyinde meydana gelen enerji eksikliğidir (Arnold vd, 2018; Michailidis vd., 2022). T4DM yaşlanma sürecine bağlıyken T3DM genellikle AD ile ilişkilendirilmektedir. AD ve özellikle T2DM arasındaki olası bağlantıya yönelik çalışmalar sürdüren araştırmacılar, aradaki bağlantıyı tanımlamak üzere “beyin diyabeti ya da tip 3 diyabet” kavramını kullanmaya başlamışlardır (Jash vd, 2020). Bu terim, beyin insülin direncinin potansiyel rolünü ve beyin insülin direncinin AD'de ortaya çıkan nörodejeneratif süreçlerle ilişkisini vurgulamak amacıyla kullanılmaktadır. Beyin insülin direnci, nöronal insülin reseptörlerinin duyarısızlaşmasına, T2DM'deki sürece benzer şekilde, T3DM'nin ve gelecekteki komplikasyonlarının oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. T3DM'de beyin glikoz alımı veya metabolizması bozulmuştur. Bu nedenle, T2DM ve nörodejeneratif beyin hastalıklarının bir kombinasyonu, T3DM veya bir nöroendokrin bozukluk olarak adlandırılan bu yeni bir diyabet sınıflandırması olarak değerlendirilebilir (Apelt vd., 1999).

Periferik glikoz homeostazının kontrolü insülinin birincil işlevlerinden biri olmasına rağmen, beyin üzerindeki etkisi artık daha dikkatlice incelenmektedir. Beyin, insüline duyarlı bir organ olarak kabul edilir çünkü insülin reseptörleri (IR) ve sinyal yolları, beyin üzerinde önemli fizyolojik etkilere sahip olan çeşitli beyin bölgelerinde tanımlanmıştır. Bu etkiler, nöronal gelişim, glukoregülasyon, beslenme davranışı ve vücut ağırlığı gibi fizyolojik etkilerin yanı sıra dikkat, yönetici işlevler, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel süreçleri de içermektedir. AD'li bireylerde görülen insü-

lin düzeyinde meydana gelen düzensizlik, diyabet ve AD arasındaki bağıın köklerini derinleştirmektedir (de la Monte vd., 2019). Literatürdeki *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, insülin direncinin AD'nin patogenezinin farklı yollarla katkıda bulunabileceğini bildirmektedir (Nguyen vd., 2020a). Diyabetin bellek işleme, beyin atrofiksi ve sinaptik iletim üzerindeki etkisi, AD'nin patolojisini etkileyen tehlikeli unsurlar olarak gösterilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, hipokampus insülin sinyal yolağında meydana gelen bozulmaların bellek ve diğer yürütücü işlevleri etkilediğini, insülin sinyal iletiminin azalmasına ve eşzamanlı insülin direnci gelişimine atıfta bulunmaktadır (Baker vd., 2011; Rorbach-Dolata ve Piwowar, 2019). Bu sonuçlar, hiperinsülinemi ve insülin direnci arasındaki güçlü bağlantıyı ve bunun sonucunda ortaya çıkan T2DM ve AD gibi patolojileri desteklemektedir. Periferik insülin direncinin, MSS'nin insülin sinyal iletimini azalttığı ve buna bağılı olarak beyin metabolizmasında değişikliklere neden olduğu ile ilgili sürdürülmektedir. Artan amiloid beta (A β) toksisitesi, tau hiperfosforilasyonu, oksidatif stres ve nöroinflamasyon, merkezi insülin direncine atfedilen nörodejenerasyona neden olan faktörler arasında yer almaktadır. Bir meta analiz çalışması sonucunda, diyabetik bireylerde demans riskinin, non-diyabetik bireylere kıyasla %59 arttığı vurgulanmıştır (Cao vd., 2024). Komorbiditelerin demans riski üzerindeki birleşik etkisini vurgulayan çalışma sonucunda, hipertansiyonun ardından T2DM gelişen bireylerin demans türleri için artan riskler sergiledikleri raporlanmıştır (Yen vd., 2022).

Diğer yandan, diyabetin AD ile ilişkilendirilmesinden ziyade vasküler bilişsel bozulma ve vasküler demans riskini artırdığını, bir bakıma diyabet ile demans arasında ilişkinin alt tipe özgü olduğunu bildiren çalışmalar da literatürdeki yerini almıştır (MacKnight vd., 2002). AD ve T2DM'nin ortaya çıkmasında ortak risk faktörleri arasında oksidatif stres, obezite ve hipertansiyon bulunmaktadır. Bu iki hastalık arasındaki potansiyel bağlantılı mekanizmalar arasında, bozulmuş glikoz metabolizması ve enzimatik yollar, insülin direnci ve artmış inflamasyon yer almaktadır. Sonuç olarak, AD, beyin insülin direncini tetikleyebilen bir metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır; bu durum, nöronal hasar, nörotoksin/A β birikimi ve nörodejeneratif süreçler dahil olmak üzere zararlı etkilerin bir zincirini başlatmaktadır (Nguyen vd., 2020a).

En yüksek insülin reseptör yoğunluğu sahip beyin dokuları hipotalamus, koku soğani, hipokampus, striatum, serebral korteks ve serebellumdur ancak beyin örneklerinde yüksek insülin konsantrasyonlarının bulunması, insülinin kökeniyle ilgili soruyu gündeme getirmiştir (Bosco vd., 2011; Lee vd., 2016). Bu soru, beyin insülin araştırmalarının en çok tartışılan yönlerinden biri olmaya devam etmektedir. Önceki bulgular, en azından kısmen, "beyin insülininin" merkezi sinir sisteminde (MSS) üretildiği hipotezini desteklemektedir. Beyinde insülin varlığı ilk kez Havran-

kova vd., (1978) tarafından tespit edilmiş olup yüksek insülin düzeylerini belirlemek için radyoimmünoanaliz yöntemi kullanılmıştır. Havrankova ve ark., dolaşımdaki insülin seviyesinin, beyindeki insülin konsantrasyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını, dolayısıyla beyindeki insülin içeriğinin periferik insüline bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (Havrankova vd., 1979). İnsülinle ilişkili MSS ve sistemik düzensizlik durumunun, eş zamanlı olarak AD'nin erken evresinde de görülmesi bu iki hastalığın bütünsel olarak ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak Havrankova vd., tarafından öne sürüldüğü gibi, beyin insülini için diğer kaynaklar da göz önünde bulundurulmalıdır; bu kaynaklar arasında periferik kaynak ve ardından kan-beyin bariyerini (BBB) geçme ile merkezi kaynak veya her ikisi de bulunmaktadır.

İnsülinin Periferik Kökeni

İnsülinin BBB'yi geçebileceği fikri BOD'da insülin seviyesinin hafifçe arttığını ve bu geçişi doymuş bir taşıma sistemi aracılığıyla sağladığı bildirilen çalışma ile ileri sürülmüştür (Margolis ve Altszuler, 1967). Bu tez intravenöz insülin uygulanmasıyla kan insülininde büyük ve hızlı bir artışın tespit edildiği ancak BOS'daki hormon seviyesinde nispeten küçük bir artışın tespit edildiği başka bir araştırma sonucu ile vurgulanmıştır (Woods ve Porte, 1977). İnsülin taşıma sistemi ve IR'ın aynı protein olup olmadığına dair doğrudan kanıt olmamakla birlikte, bu iki yapı arasında genel olarak fizyokimyasal özellikler (doymuşluk, özgüllük, afinite, immünoneutralizasyon, işbirlikçi etkileşimler ve dissosiasyon kinetiği) bakımından benzerlikler olduğu geniş çapta kabul görmektedir. Diğer yandan, BBB taşıma sisteminin aktivite farklılıklarının, insülin geçirgenliğindeki bölgesel farklılıklara ve hormon konsantrasyonuna tepki verdiği ve en yüksek değerlerin pons, medulla ve hipotalamusta, en düşük değerlerin ise oksipital korteks ve talamusta kaydedildiği belirtilmiştir. İnsülin taşınımının, glukokortikoidler gibi birden fazla faktör tarafından düzenlenebileceği veya açlık ve yeniden beslenme, obezite, yaşlanma, diyabet ve AD hastalarında olduğu gibi değişiklik gösterebileceği ifade edilmiştir (Blázquez vd., 2014).

Merkezi Sinir Sisteminde İnsülin Sinyal Yolağı

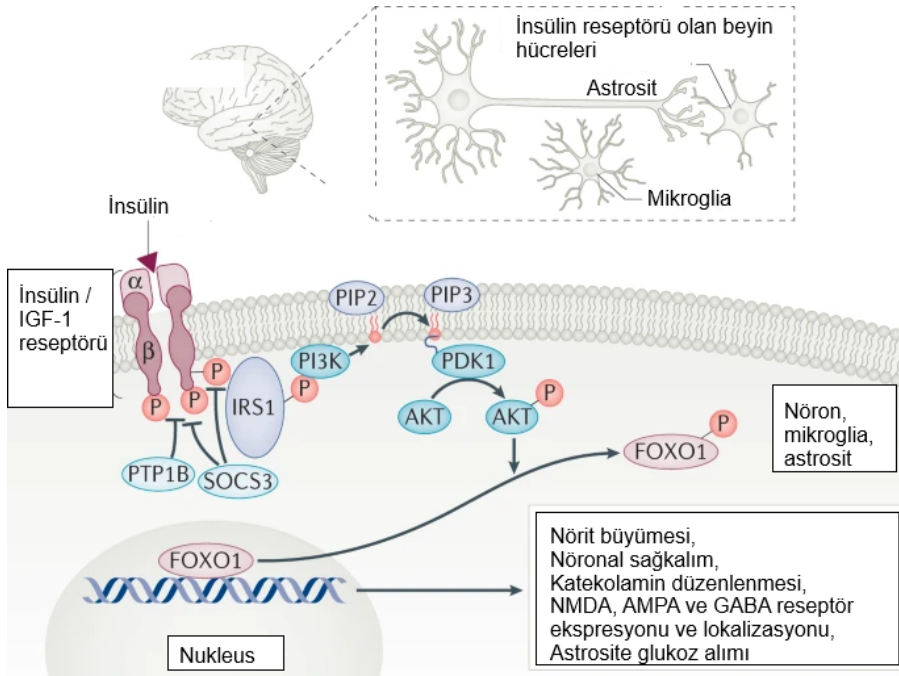
İnsülin, pankreas beta (β) hücreleri tarafından üretilen kan glikoz seviyesini azaltan anabolik etkili bir hormondur. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2), insülin reseptörü (IR) ve IGF-1 ve IGF-2 reseptörleri olmak üzere tirozin kinaz aktivitesine sahip reseptörlere bağlanır (Rahman vd., 2021). İnsülin ile IGF'in BBB'den MSS'ye geçişi, BBB endotelial hücrelerinde bulunan IR'ların aktif taşınımı ile gerçekleşebilir. Bu süreç insülin infüzyonu sonrası BOS'daki insülin seviyesinin

kandaki insülin seviyesi ile doğru orantılı arttığını gösteren çalışmalar ile tutarlıdır (Wallum vd., 1987; Rhea vd., 2019). IR'ler beyinde çoğu hücre tipinde bulunur. İnflamatuar durumlarda, obezitede ve T2DM varlığında insülinin taşınması ve BOS insülininin plazma insülin seviyesine oranı azalır. Ayrıca, BOS/ plazma insülin oranı sistemik insülin direnci olan birelerde, yaşlı bireylerde ve AD gibi nörodejeneratif hastalıklarda azalır. İnsülinin beyine taşınımında meydana gelen azalma veya doymuş bir taşıma kapasitesi gibi olumsuz durumlar beyin insülin direncine katkı sağlayabilir (Scherer vd. 2021).

İnsülinin ya da daha düşük bağlanma affinitesi ile IGF-1'in, IR'lerin ekstraselüler α -alt birimine bağlanması intraselüler β -alt birimin dimerizasyonunu ve otofosforilasyonunu başlatır, IR substrat proteinleri (IRS1) fosforile olur. Buna karşılık, protein-tirozin fosfataz 1B (PTP1B) ve sitokin sinyalleme sinin baskılayıcısı 3 (SOCS3), insülin reseptörünü defosforile ederek etkisiz hale getirir. Fosforile IRS1, fosfoinozitol 3-kinazı (PI3K) aktive eder. PI3K ise membranda bulunan fosfotidil inozitol (3,4)-bifosfatı (PIP2), fosfotidil inozitol (3,4,5)-trifosfatı (PIP3) çevirir. PIP3 ile aktive olan fosfoinozitol bağımlı kinaz-1 (PDK1) ise protein kinaz B'yi (AKT) fosforiler. AKT insülin sinyal yolağındaki transkripsiyon faktör Forkhead box protein O1 (FOXO1) gibi hedef proteinleri düzenler, AKT, FOXO1'i fosforile eder ve fosforilasyon sonrasında FOXO1 çekirdekten dışlanır. Bu durum, FOXO1'in çekirdek içinde çeşitli nöronal fonksiyonları düzenleyen genlerin FOXO1 aracılı transkripsiyonunu inhibe eder (Şekil 1) (Scherer vd., 2021).

AKT'nin FOXO1'i fosforile ederek çekirdekten dışlamasının nöron hücreleri üzerindeki olası sonuçları, hem pozitif hem de negatif etkiler içerebilir. Pozitif etkilere bakacak olursak, FOXO1'in aktivitesi genellikle pro-apoptotik genlerin ekspresyonunu artırır. FOXO1'in çekirdekten dışlanması, bu genlerin baskılanmasına yol açarak nöronların hayatta kalmasını destekleyebilir. Bu, özellikle zorlayıcı stres koşullarında nöronların korunması açısından önemli olabilir. AKT'nin FOXO1'i baskılaması, glikoz metabolizmasını ve enerji üretimini optimize eden genlerin ekspresyonuna olanak tanıyabilir. Bu durum, nöronların enerji ihtiyacını karşılamasına ve işlevlerini sürdürmesine yardımcı olur. Ayrıca, AKT-FOXO1 etkileşimi, sinaptik bağlantıların güçlenmesini destekleyen genlerin aktivasyonuna katkıda bulunabilir. Bu da öğrenme ve hafıza süreçleri açısından faydalı olabilir. Diğer yandan negatif etkiler açısından; FOXO1, antioksidan savunma mekanizmalarını düzenleyen genlerin ekspresyonunda kritik bir rol oynar. FOXO1'in inaktivasyonu, nöronların oksidatif strese ve DNA hasarına karşı daha savunmasız hale gelmesine neden olabilir. Ayrıca, FOXO1'in uzun süreli baskılanması, hücrede protein homeostazı ve otofaji gibi süreçlerin zayıflamasına yol açabilir. Bu durum, Parkinson,

demans ve AD gibi nörodejeneratif hastalıklara yatkınlığı artırabilir. Dahası, FOXO1'in sürekli baskılanması, sinaptik plastisitenin düzensiz hale gelmesine neden olabilir. Bu durum, sinaptik işlevlerde dengesizliğe ve olası nöropsikiyatrik rahatsızlıklara yol açabilir. Sonuç olarak, AKT'nin FOXO1 üzerindeki etkisi, genellikle nöronların hayatta kalması ve metabolik uyum açısından faydalı olsa da, IR sinyali yolağının fazla çalışmasına neden olan bu mekanizmanın uzun süreli ve aşırı aktivasyonu, hücresel dengeyi bozarak olumsuz sonuçlara neden olabilir. Bu tür etkiler, hücrenin çevresel koşullarına, stres düzeyine ve genetik yatkınlığına bağlı olarak değişebilir (Manning ve Toker, 2017; Duarte vd, 2012.; Lam vd., 2006; Acicili ve Arden, 2004) .



Şekil 1. İnsülin reseptör sinyal mekanizması (Scherer vd., 2021).

T3DM'nin Glikoz Homeostazına Etkisi

Yetişkin nöronların, ya nöronal hücre ölümüne ya da nörodejenerasyon veya nöronal kayıp gibi hastalıklı bir duruma yatkın olmasını sağlayan iki belirgin özelliği vardır: i) tamamen farklılaşmış yetişkin nöronların kalıcı olarak postmitotik (yenilenme özelliği olmayan) hücreler olmasıdır. Bu özelliğin sonucu olarak, yetişkin nöronlar, adenosin trifosfat (ATP) eksikliği, enerji krizi veya oksidatif stres gibi herhangi bir hücresel strese maruz kaldıklarında ya ölürler ya da apoptoz sürecine girerler, ya da deje-

nerasyona uğrayarak nöronal dejenerasyona ve nöron kaybına uğrarlar ve böylece nörodejeneratif hastalıklara yatkın hale gelirler. ii) diğer bir özellik ise nöronların veya beyin dokularının yüksek derecede enerji talep eden uyarılabilir hücreler olmasıdır (Matine vd., 2025). Beyinde glikozun iki ana kaynağı bulunmaktadır. Bu kaynaklardan birincisi kortikal glikoz metabolizmasının bazal insülin seviyeleri aracılığıyla uyarılması; ikincisi ise aktive olan glial β -adreno-reseptörlerinin aracılığıyla tetiklenen astrositik glikojenin glikoza dönüştürülmesidir (Beard vd., 2022). Glikoz alımındaki artış, insülin duyarlı glial glikoz taşıyıcısı GLUT1 aracılığıyla nöronların plazma membranına glikoz taşınır. Dengeli hücresel glikoz taşınımı, astrositler ve glikoz taşıyıcılarının fonksiyonuna bağlıdır (Koepsell, 2020). Glikoz taşıma anormalliklerine neden olan mekanizmalar, beyin insülin direnci ve hücre içi glikoz metabolizmasındaki bozuklukları içermektedir. Bu iki anormallik, T3DM veya beyin insülin direnci durumunda serebral glikoz hipometabolizmine katkıda bulunabilir. Glikoz taşıyıcılarının azalması, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olarak tau proteininin anormal hiperfosforilasyonu ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (Liu vd., 2008). Sonuç olarak, insülin sinyal iletimindeki bozulma yalnızca sistemik glikoz kan seviyesini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda çeşitli dejeneratif süreçlere, nöronal hücre ölümüne ve kaybına yol açabilir (van der Heide vd., 2006; Hardigan vd., 2016).

T2DM’de belirtilen insülin direnci “vücut dokularının insülinin etkisine duyarlılığının azalması” olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde, beyin insülin direnci kavramı, insüline ve IRS’na beyindeki IR’lerin yanıt vermemesi olarak tanımlanabilir. Bu durum, insülin etkisizliğine ve hücre membranında eksprese edilen GLUT reseptör sayısının azalması bağlı olarak nöronların hücre içine azalmış glikoz almasına neden olur (Koepsell, 2020). MSS’deki insülin direnci ile periferdeki insülin direncinin birbiriyle ilişkili olması, insüline yanıt kaybına, nöronların insülinin koruyucu etkisinden yoksun olmasına bağlı olarak nörotoksik hasarlara daha duyarlı hale getirebilir. Buna bağlı olarak, insülin direnci olan hastalarda nörodejenerasyon, apoptoz ve bilişsel gerileme gibi birçok artan patolojik özellik görülebilmektedir.

T3DM ve A β Protein Patolojisi

Amiloidoz, fibril proteinlerin birikimi ile karakterize edilen patolojik bir durumdur; bu durum, etkilenen dokuya bağlı olarak klinik çeşitlilik gösteren dışsal A β birikimleri ile tanımlanır. T2DM’nin demans hastalarının beyinlerinde A β birikintilerinin oluşumu için temel bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi önemlidir. Sürekli insülin maruziyeti ile nöronlar içinde A β birikimi arasında bir toksik döngü bulunmaktadır. Farris vd.’ye göre insülin degrade edici enzim (IDE), insülin, A β proteini ve amiloid

öncü proteinin (APP) hücre içi bölgesinin *in vivo* seviyelerini düzenler (Farris vd., 2003). Bu çalışmada, mutant IDE'nin T2DM modelinde hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı ile ilişkilendirildiğini gösterilmiştir; bu da T2DM ve T3DM veya beyin insülin direncinin belirteçleri olarak kabul edilmektedir. Bu durum, IDE'nin düşük işlevinin bazı T3DM ve T2DM formlarına zemin hazırlayabileceğini veya katkıda bulunabileceğini ve hiperinsülinemi, diyabet ve nörodejenerasyon veya nöronal kayıp arasındaki yeni tanımlanan ilişki için bir mekanizma sağlayabileceğini ima etmektedir. Normal bireylerde, IDE A β 'yi azaltır, insülini düzenler ve ayrıca APP'nin hücre içi bölgesini degrade edici işlev görür. Bu nedenle, insülin, IDE ve A β arasında bir düzenleyici ilişki vardır (Lauer vd., 2020). Beyin insülin direnci durumunda, insülin muhtemelen A β 'nin temizlenmesini teşvik edememekte, bu da nöronlar içinde birikmesine ve T3DM veya beyin insülin direncinin belirteçleri olarak nörodejenerasyona veya nöronal kayba yol açmaktadır. T3DM ve beyin insülin direncinin, anormal A β ekspresyonunun ve protein işlenmesinin sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu konusunda tartışmalar vardır. T3DM'nin bir sonuç olduğu fikri açısından, A β toksisitesi beyin insülin direncine neden olabilir. A β , IR'lerle rekabet ederek insülin sinyalini bozmakta, IR'lerin yüzey ekspresyonunu azaltmakta ve insülinin ilgili reseptörlerine olan afinitesini düşürmekte, ayrıca doğrudan PI3K/Akt aktivasyonunu engelleyerek sinyal iletimini bloke etmekte, bu da hayatta kalım sinyalinin bozulmasına, Glikogen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β) aktivitesinin ve tau'nun hiperfosforilasyonunun artmasına yol açmaktadır (Liao ve Xu, 2009). T3DM bir neden olduğunu fikri, oksidatif stres ve nöroinflamasyon ile beyin insülin direncinin A β birikimine neden olduğu yönündedir. Bu kavramı içeren çalışmalar, insülin uyarımının A β 'nin golgi ağından plazma membranına taşınmasını artırabileceğini veya hızlandırabileceğini iddia etmektedir (Gasparini vd., 2001). Buna bağlı olarak, insülin A β 'nin dışsal salgısını aktive edebilir ve aynı zamanda IDE aracılığıyla içsel birikimini inhibe edebilir. Böylece, bozulmuş insülin sinyal iletimi hem APP işlenmesini hem de A β temizlenmesini etkileyebilir (Gasparini vd., 2002). Bu durum, A β 'nin nöronlar üzerindeki nörotoksik etkilerini artırarak olası bir nörodejenerasyona ve nöronal hücre ölümüne yol açar. T2DM ve AD hastalarında hem pankreasta hem de beyinde benzer A β birikimleri bulunmaktadır.

Tip 3 Diyabet Olarak Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Derneği'ne ve çok sayıda uzun vadeli nüfus çalışmasına göre, T2DM'li bireyler AD'ye karşı artmış bir duyarlılığa sahip olabilir. Bilim insanları, İngiltere Biyobankası'ndan büyük bir insan kohortu üzerinde kesitsel nörogörüntüleme ve bilişsel verileri kullanarak, yaş ve T2DM ile ayrı ayrı bağlantılı olan nörobilişsel etkileri tanımladılar. Bulgu-

lar, T2DM'nin bilişsel eksikliklerle, özellikle yönetici işlev ve işlem hızında, ventral striatum, serebellum ve putamen'de önemli gri madde atrofiyle bağlantılı olduğunu ortaya koydu. Bu yapısal ve işlevsel değişiklikler yaşlanmanın nörodejeneratif etkilerine oldukça benziyordu ancak T2DM hastalarında daha erken ortaya çıktığı saptandı ve daha uzun hastalık süresi ve daha fazla nörodejenerasyonla ilişkilendirildi. T2DM için yaygın bir tedavi olan metformin, hastalarda beyin fonksiyonunda veya bilişsel yeteneklerde bir fark yaratmamış görünüyordu. Bu, T2DM'nin beyindeki yaşlanma sürecini hızlandırabileceğini ve kan şekeri yönetiminin tek başına diyabetli hastalarda bilişsel sağlığı korumak için yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. 5653 katılımcının yer aldığı başka bir çalışma, diyabetli bireylerin genel bilişsel yeteneklerde, hafızada ve muhakemede diyabetli olmayan bireylere kıyasla %45 daha hızlı bir düşüş yaşadığını buldu. Buna karşılık, normoglisemisi olanlar %29 daha hızlı bir bilişsel düşüş yaşadı. Ek olarak, diyabeti zayıf bir şekilde kontrol edilen bireylerde daha hızlı hafıza ve muhakeme bozukluğu görüldü; bu da hem hastalık süresinin hem de glisemik kontrolün orta yaşlı T2DM hastalarında bilişsel gerilemeyi etkileyen önemli faktörler olduğunu göstermektedir (Tuligenga vd., 2014).

Diyabet ve AD üzerinde etkili insülin direnci, hiperinsülinemiye yol açar; bu da insülin ve Aβ'nin birikimine ve insülin yıkıcı enzimlerin yoğunluğa ulaşmasına neden olur (Yoon vd., 2023). T2DM hastaları ve obez bireyler arasında AD insidansının daha yüksek olduğunu vurgulayan çalışma raporları bu iki metabolik bozukluğu yönlendiren ortak mekanizmaların olduğunu göstermiştir (Li vd., 2015; Pugazhenthı vd., 2017; Ferreira vd., 2018). İnsülin direnci, diyabet, obezite ve AD arasında paylaşılan ana etkenlerden biridir. Nöronal glikoz alımı tamamen insüline bağlı olmadığından beyin insülin direnci kavramı, daha çok bozulmuş insülin sinyal iletim yollarıyla ilişkilidir (Arnold vd., 2018; Milstein ve Ferris, 2021). İnsülin sinyal iletim yolağındaki bozulma ve sonuç olarak gözlemlenen hipometabolizm, AD ve T2DM'yi bağlayan değişmiş bioenerjetik faktörler arasında değerlendirilmektedir. İnsülin direncinin varlığı, nöronların işlevselliğinde ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açabilir; bu da insülinin aşırı artışıyla birlikte periferdeki insülin aktivitesinin görece olarak düşmesine neden olur (Nguyen vd., 2020b). Sonuç olarak, bu durum, nöritik plakların gelişimi, hipokampal atrofi, bilişsel performans ve hafıza bozukluklarıyla yakın ilişkili daha düşük serebrokortikal glikoz metabolizmasına yol açabilir.

Önceki bir çalışma, prodromal AD hastalarında artmış p-Ser312IRS1'in, bu değişiklikleri on yıl önce AD hastalarında olduğu gibi sürdürdüğünü ortaya koymuştur; bu da AD'deki insülin direncinin klinik belirtilerden yıllar önce geliştiğini ve nöral kaynaklı eksosomların erken AD tanısı için potansiyel taşıdığını önermektedir (Kapogiannis vd., 2015). İnsülin yanıtının

eksikliği, insülin reseptörlerinin aşağı düzenlenmesi, insülin reseptörlerine bağlanmanın azalması veya insülin sinyal iletim kaskadının hatalı aktivasyonu, AD ve T2DM'deki bozulmuş beyin insülin sinyal iletiminin sebepleri arasındadır. Bu değişmiş kaskadın ana sonucu, azalmış nöronal glikoz alımıdır; bu da bozulmuş nöroplastisite, nörotransmitter eksiklikleri, bioenerjetik mekanizmanın çökmesi ve kaçınılmaz inflamatuvar kaskadın başlaması olarak kendini gösterir. Genel olarak, bozulmuş insülin sinyal iletiminin sonuçları, beyin metabolizmasında bozulmaya ve bu da beyin işlev bozukluğuna yol açar bu durum, diyabet, obezite ve AD arasındaki bağlantıyı açıklamak için olası nedenler sunmaktadır.

İnsülin direnci veya insülin sinyal iletiminin işlevsel bozukluğu, T2DM'nin bir özelliğidir; bozulmuş glikoz metabolizması ve hücre ölümü yollarıyla olan karşılıklı ilişki T3DM'yi AD ile bağlayan temel unsurları oluşturur. T3DM, beyindeki nöronların insüline yanıt veremediği durumlarda ortaya çıkar; insülin, hafıza ve öğrenme gibi temel görevler için gereklidir. Bazı araştırmacılar, insülin eksikliğinin AD'nin bilişsel bozulmalarında merkezi bir rol oynadığını bildirmektedir (Affuso vd., 2024). İşlev bozukluğu olan insülin yolağı ve insülin direnci; reseptör işlev bozukluğu, değişmiş reseptör ekspresyonu, reseptör bağlanmasındaki bozulmalar ve fosforilasyon zincirindeki arızalı olaylar veya fosforilasyonda yer alan kinazlarla ilgili değişmiş aktivitelerden kaynaklanır. Moleküler düzeyde, bir hücre insülini insülin reseptörleri aracılığıyla algılar; sinyal, PI3K/Akt/mTOR sinyal iletim yolağı olarak bilinen bir sinyal kaskadı aracılığıyla yayılır (Manning ve Toker, 2017). Son çalışmalar, bu yolağın belirli hücre türleri için fizyolojik koşullar altında iki duraklı bir anahtar gibi çalıştığını ve insülin yanıtının bir eşik fenomeni olabileceğini önermektedir (Wang vd., 2014; Nguyen vd., 2020a). Yolağın insüline duyarlılığı, serbest yağ asitleri gibi birçok faktör tarafından zayıflatılabilir ve bu da insülin direncine yol açar. Ayrıca, insülin direncinin, hücreleri mitokondriyal uncoupler'lara, elektron taşıma zinciri inhibitörlerine veya mitokondriyal SOD'a maruz bırakarak hızla tersine çevrilebileceği bildirilmiştir (Sivitz ve Yorek, 2010; Nisr ve Affourti, 2014). Bir klinik çalışmada da, AD hastalarının glikoz intoleransı yaşayabileceğini bildirmiştir; bu da iki durum arasında iki yönlü bir ilişki olduğuna işaret eder (Matioli ve Nitrini, 2015). APP aşırı ekspresyonu gösteren transgenik farelerde streptozotosin (STZ) kaynaklı diyabetin bilişsel performansı bozduğu, insülin reseptör fosforilasyonunu azalttığı ve GSK-3 β aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (Jolivald vd., 2010). Başka bir transgenik fare modelinde STZ kaynaklı diyabetin, 1,5 aylık farelerde (patolojinin gelişmesi için henüz erken olan bir dönemde) beyinde A β birikimini hızlandırdığı bildirilmiştir (Devi vd., 2012). Sıçanlarda ve insanlarda optimal dozda insülin uygulanmasının bazal glikoz ulaşılabilirliğini artırarak belleği iyileştirdiği gösterilmiştir (Park vd., 2000). Farelere

intranazal veya intravenöz yoldan insülin uygulanması kan glikoz düzeyini değiştirmeksizin bilişsel fonksiyonları güçlendirir, insanlara uygulanması ise periferde insülin ve glikoz düzeylerini etkilemeksizin belleği iyileştirmiştir (Kulstad vd., 2006; Marks vd., 2009; Swaminathan vd., 2018).

A β birikimi ile insülin direnci arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada çift transgenik (dTg) farelerde intraperitoneal olarak insülin ve glikoz enjekte edilmiş ve kan glikoz seviyeleri geleneksel bir glukometre ile izlenmiştir. Sonuçlar, indüklenen insülin direncinin, dTg modelinde β hücresi bozulması, hiperglisemi, AD semptomları ve potansiyel A β plak oluşumu belirtilerine yol açtığını göstermiştir (Wijesekara vd., 2017). T2DM ile AD arasındaki bir diğer bağlantı, özellikle adacık amiloid polipeptidi olmak üzere proteinin yanlış katlanmasını içerir. Bu yanlış katlanma, beyinde A β agregasyonunun olasılığını artırır. Her iki hastalığın da ortak bir özelliği olan kronik inflamasyon, bilişsel bozukluğa ve A β birikimine de katkıda bulunur [141,142]. Liraglutid'in A β 1-42 seviyelerini ve genel plak birikimini düşürdüğü, insülin direncinin etkilerini hafiflettiği, AD fare modellerinde bilişsel işlevleri ve hafızayı geliştirdiği raporlanmıştır (Duarte vd., 2020; Carranza-Naval vd., 2021). Lixisenatid'in nöroinflamasyonu olumlu etkiledi, A β birikimini ve nörofibril yumaklarının varlığını azalttığı, dulaglutidin ise farelerde ve AD hastalarında bilişsel yeteneklerin restorasyonuna yardımcı olduğu bildirilmiştir (Cai vd., 2018; Cukierman-Yaffe vd., 2020).

Belirli kan molekülleri ile nöroinflamasyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, dokuz spesifik molekülün (laurik asit, asparagin, fruktoz, araşidonik asit, aminoadipik asit, sorbitol, retinol, triptofan ve niasinamid) AD, T2DM veya her ikisiyle potansiyel bağlantıları, fare nöronlarında incelenmiştir. Çalışma sonucunda, nöronların kan moleküllerinin AD ve diyabette pozitif veya negatif sonuçlara bağlı olup olmadığına bağlı olarak farklı tepki verdiğini belirlenmiştir (Ball vd., 2024). Bu da, bu moleküllerin nöronal iletişimi değiştirerek beyin inflamasyonunu modüle edebileceğini düşündürmektedir. AD ve T2DM hastalarında insülin sinyaliyle ilgili belirteçlerin fosforilasyonunda önemli bir azalma (IR, PI3K, AKT, GSK-3 β ve 3-fosfoinozitol bağımlı protein kinaz 1) olduğunu raporlayan çalışma sonucu aslında her iki bozukluğa sahip kişilerde insülin aktivitesi için gerekli olan hücre içi iletişimin yalnızca bir hastalığı olan kişilere göre daha fazla bozulduğunu göstermiştir (Liu vd., 2011).

1350 hastayı kapsayan gözlemsel bir çalışma, T2DM'nin AD varlığında nörodejenerasyonu etkileyebileceğini buldu. Katılımcılar arasında diyabetliler, diyabetsiz hastalara kıyasla daha yüksek toplam tau seviyeleri sergiledi. Ek olarak, APOE E4+ taşıyıcılarında diyabet ve BOS tau seviyeleri arasında önemli bir ilişki gözlemlendi, ancak APOE E4-bireylerde gözlemlenmedi. Bu çalışma, diyabetin AD patofizyolojisindeki

önemini ve tedavi için çıkarımlarını vurgulamıştır (Motta vd., 2021). Beyindeki tau fosforilasyon modellerindeki değişiklikleri araştırmak için diyabetli bir AD fare modeline odaklanan bir çalışma, diyabetli AD farelerinde benzersiz bir tau fosforilasyon imzasını ortaya koydu ve diyabet ile AD arasındaki etkileşimde yer alan potansiyel tau ile ilişkili kinazları ve sinyal yollarını belirlemiştir (Ito vd., 2024). Hem diyabet hem de bilişsel bozukluğu olan bireylerin diyabeti olmayanlara kıyasla A β 1-42 seviyelerinde daha hızlı bir düşüş ve tau'da bir artış tespi eden çalışma sonuçlarında, fosforile edilmiş tau seviyeleri ile diyabet arasındaki ilişkinin, prediyabet ile olan bağlantıdan daha güçlü olduğu bildirilmiştir (Lu vd., 2018). Bu kanıtlar, T2DM ile AD arasında karmaşık bir ortak moleküler patolojiler ağını gözler önüne sermektedir.

Sonuç

Metabolik bir bozukluk olan diyabetin ve nörodejeneratif bir bozukluk olan AD'nin ilişkilendirilmesine dair ana kanıtlar, nörodejenerasyona katkıda bulunan önemli metabolik süreçlere odaklanmaktadır; bunlar arasında inflamasyon, oksidatif stres ve insülin sinyal yollarındaki değişimler bulunmaktadır. AD'yi bu metabolik bağlam içinde çerçeveleyerek, etiyojisini daha iyi anlamak mümkün olabilir. Bozulmuş insülin sinyali, glikoz metabolizması, nöroinflamasyon ve A β ve hiperfosforile tau gibi nörotoksik proteinlerin birikimi arasındaki karmaşık ilişki, insülinin beyin sağlığının korunmasındaki kritik rolünü ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için insülinle ilişkili yolların hedeflenmesinin potansiyelini vurgulamaktadır. Bu iki hastalığın bağlantısı düşünüldüğünde, önleyici önlemlerin alınması, erken teşhis, tedavi planları ve glikoz homeostasisini hedefleyen yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesini etkileyebilir.

Kaynaklar

- Accili, D., & Arden, K. C. (2004). FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell*, 117(4), 421–426.
- Affuso, F., Micillo, F., & Fazio, S. (2024). Insulin Resistance, a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Pathological Mechanisms and a New Proposal for a Preventive Therapeutic Approach. *Biomedicines*, 12(8), 1888.
- Apelt, J., Mehlhorn, G., & Schliebs, R. (1999). Insulin-sensitive GLUT4 glucose transporters are colocalized with GLUT3-expressing cells and demonstrate a chemically distinct neuron-specific localization in rat brain. *Journal of neuroscience research*, 57(5), 693–705.
- Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H. Y., Ahima, R. S., Craft, S., Gandy, S., Buettner, C., Stoeckel, L. E., Holtzman, D. M., & Nathan, D. M. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature reviews. Neurology*, 14(3), 168–181.
- Baker, L. D., Cross, D. J., Minoshima, S., Belongia, D., Watson, G. S., & Craft, S. (2011). Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Archives of neurology*, 68(1), 51–57.
- Ball, B. K., Kuhn, M. K., Fleeman Bechtel, R. M., Proctor, E. A., & Brubaker, D. K. (2024). Differential responses of primary neuron-secreted MCP-1 and IL-9 to type 2 diabetes and Alzheimer's disease-associated metabolites. *Scientific reports*, 14(1), 12743.
- Beard, E., Lengacher, S., Dias, S., Magistretti, P. J., & Finsterwald, C. (2022). Astrocytes as Key Regulators of Brain Energy Metabolism: New Therapeutic Perspectives. *Frontiers in physiology*, 12, 825816.
- Blázquez, E., Velázquez, E., Hurtado-Carneiro, V., & Ruiz-Albusac, J. M. (2014). Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in endocrinology*, 5, 161.
- Bosco, D., Fava, A., Plastino, M., Montalcini, T., & Pujia, A. (2011). Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15(9), 1807–1821.
- Cai, H. Y., Yang, J. T., Wang, Z. J., Zhang, J., Yang, W., Wu, M. N., & Qi, J. S. (2018). Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 495(1), 1034–1040.
- Cao, F., Yang, F., Li, J., Guo, W., Zhang, C., Gao, F., Sun, X., Zhou, Y., & Zhang, W. (2024). The relationship between diabetes and the dementia risk: a meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 16(1), 101.

- Carranza-Naval, M. J., Del Marco, A., Hierro-Bujalance, C., Alves-Martinez, P., Infante-Garcia, C., Vargas-Soria, M., Herrera, M., Barba-Cordoba, B., Atienza-Navarro, I., Lubian-Lopez, S., & Garcia-Alloza, M. (2021). Liraglutide Reduces Vascular Damage, Neuronal Loss, and Cognitive Impairment in a Mixed Murine Model of Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 741923.
- Cukierman-Yaffe, T., Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Diaz, R., García-Pérez, L. E., Lakshmanan, M., Bethel, A., Xavier, D., Probstfield, J., Riddle, M. C., Rydén, L., Atisso, C. M., Hall, S., Rao-Melacini, P., Basile, J., Cushman, W. C., Franek, E., Keltai, M., Lanan, F., Leiter, L. A., ... Temelkova-Kurktschiev, T. (2020). Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *The Lancet. Neurology*, 19(7), 582–590.
- de la Monte, S. M., Tong, M., Daiello, L. A., & Ott, B. R. (2019). Early-Stage Alzheimer's Disease Is Associated with Simultaneous Systemic and Central Nervous System Dysregulation of Insulin-Linked Metabolic Pathways. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 68(2), 657–668.
- Devi, L., Alldred, M. J., Ginsberg, S. D., & Ohno, M. (2012). Mechanisms underlying insulin deficiency-induced acceleration of β -amyloidosis in a mouse model of Alzheimer's disease. *PloS one*, 7(3), e32792.
- Duarte, A. I., Candeias, E., Alves, I. N., Mena, D., Silva, D. F., Machado, N. J., Campos, E. J., Santos, M. S., Oliveira, C. R., & Moreira, P. I. (2020). Liraglutide Protects Against Brain Amyloid- β_{1-42} Accumulation in Female Mice with Early Alzheimer's Disease-Like Pathology by Partially Rescuing Oxidative/Nitrosative Stress and Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1746.
- Duarte, A. I., Moreira, P. I., & Oliveira, C. R. (2012). Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *Journal of aging research*, 2012, 384017.
- Duarte, J. M. (2015). Metabolic Alterations Associated to Brain Dysfunction in Diabetes. *Aging and disease*, 6(5), 304–321.
- Farriss, W., Mansourian, S., Chang, Y., Lindsley, L., Eckman, E. A., Frosch, M. P., Eckman, C. B., Tanzi, R. E., Selkoe, D. J., & Guenette, S. (2003). Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(7), 4162–4167.
- Ferreira, L. S. S., Fernandes, C. S., Vieira, M. N. N., & De Felice, F. G. (2018). Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, 12, 830.
- Gasparini, L., Gouras, G. K., Wang, R., Gross, R. S., Beal, M. F., Greengard, P., & Xu, H. (2001). Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated

- protein kinase signaling. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(8), 2561–2570.
- Gasparini, L., Netzer, W. J., Greengard, P., & Xu, H. (2002). Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease?. *Trends in pharmacological sciences*, 23(6), 288–293.
- Hardigan, T., Ward, R., & Ergul, A. (2016). Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction. *Clinical science (London, England: 1979)*, 130(20), 1807–1822.
- Havrankova, J., Roth, J., & Brownstein, M. J. (1979). Concentrations of insulin and insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels. Studies of obese and streptozotocin-treated rodents. *The Journal of clinical investigation*, 64(2), 636–642.
- Havrankova, J., Schmechel, D., Roth, J., & Brownstein, M. (1978). Identification of insulin in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(11), 5737–5741.
- Hossain, M. J., Al-Mamun, M., & Islam, M. R. (2024). Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health science reports*, 7(3), e2004.
- Ito, Y., Takeda, S., Nakajima, T., Oyama, A., Takeshita, H., Miki, K., Takami, Y., Takeya, Y., Shimamura, M., Rakugi, H., & Morishita, R. (2024). High-Fat Diet-Induced Diabetic Conditions Exacerbate Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease Via a Specific Tau Phosphorylation Pattern. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 11(1), 138–148.
- Jash, K., Gondaliya, P., Kirave, P., Kulkarni, B., Sunkaria, A., & Kalia, K. (2020). Cognitive dysfunction: A growing link between diabetes and Alzheimer's disease. *Drug development research*, 81(2), 144–164.
- Jolival, C. G., Hurford, R., Lee, C. A., Dumaop, W., Rockenstein, E., & Masliah, E. (2010). Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Experimental neurology*, 223(2), 422–431.
- Kapogiannis, D., Boxer, A., Schwartz, J. B., Abner, E. L., Biragyn, A., Masharani, U., Frassetto, L., Petersen, R. C., Miller, B. L., & Goetzl, E. J. (2015). Dysfunctionally phosphorylated type 1 insulin receptor substrate in neural-derived blood exosomes of preclinical Alzheimer's disease. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(2), 589–596.
- Koepsell, H. (2020). Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 472(9), 1299–1343.
- Kruczkowska, W., Gałęzewska, J., Kciuk, M., Gielecińska, A., Płuciennik, E., Pasieka, Z., Zhao, L. Y., Yu, Y. J., Kołat, D., & Kałuzińska-Kołat, Ż. (2024). Senescent adipocytes and type 2 diabetes - current knowledge and perspective concepts. *Biomolecular concepts*, 15(1), 10.1515/bmc-2022-0046.

- Kulstad, J. J., Green, P. S., Cook, D. G., Watson, G. S., Reger, M. A., Baker, L. D., Plymate, S. R., Asthana, S., Rhoads, K., Mehta, P. D., & Craft, S. (2006). Differential modulation of plasma beta-amyloid by insulin in patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 66(10), 1506–1510.
- Lam, E. W., Francis, R. E., & Petkovic, M. (2006). FOXO transcription factors: key regulators of cell fate. *Biochemical Society transactions*, 34(Pt 5), 722–726.
- Lauer, A. A., Mett, J., Janitschke, D., Thiel, A., Stahlmann, C. P., Bachmann, C. M., Ritzmann, F., Schrul, B., Müller, U. C., Stein, R., Riemenschneider, M., Grimm, H. S., Hartmann, T., & Grimm, M. O. W. (2020). Regulatory feedback cycle of the insulin-degrading enzyme and the amyloid precursor protein intracellular domain: Implications for Alzheimer’s disease. *Aging cell*, 19(11), e13264.
- Lee, S. H., Zabolotny, J. M., Huang, H., Lee, H., & Kim, Y. B. (2016). Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Molecular metabolism*, 5(8), 589–601.
- Li, X., Song, D., & Leng, S. X. (2015). Link between type 2 diabetes and Alzheimer’s disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical interventions in aging*, 10, 549–560.
- Liao, F. F., & Xu, H. (2009). Insulin signaling in sporadic Alzheimer’s disease. *Science signaling*, 2(74), pe36.
- Liu, Y., Liu, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., & Gong, C. X. (2011). Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer’s disease and diabetes. *The Journal of pathology*, 225(1), 54–62.
- Liu, Y., Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., & Gong, C. X. (2008). Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease. *FEBS letters*, 582(2), 359–364.
- Lu, Y., Jiang, X., Liu, S., & Li, M. (2018). Changes in Cerebrospinal Fluid Tau and β -Amyloid Levels in Diabetic and Prediabetic Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 271.
- MacKnight, C., Rockwood, K., Awalt, E., & McDowell, I. (2002). Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer’s disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 14(2), 77–83.
- Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, 169(3), 381–405.
- Marks, D. R., Tucker, K., Cavallin, M. A., Mast, T. G., & Fadool, D. A. (2009). Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(20), 6734–6751.

- Matine, M. Azadian, Paul, M. George, Neurogenesis, Editor(s): Jordan Henry Grafman, Encyclopedia of the Human Brain (Second Edition), Elsevier, 2025, p: 647-662, ISBN: 9780128204801
- Matioli, M. N. P. S., & Nitrini, R. (2015). Mechanisms linking brain insulin resistance to Alzheimer's disease. *Dementia & neuropsychologia*, 9(2), 96–102.
- Michailidis, M., Moraitou, D., Tata, D. A., Kalinderi, K., Papamitsou, T., & Paliagkas, V. (2022). Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2687.
- Milstein, J. L., & Ferris, H. A. (2021). The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. *Molecular metabolism*, 52, 101234.
- Motta, C., Assogna, M., Bonomi, C. G., Mascolo, A. P., De Lucia, V., Semprini, R., Mercuri, N. B., Koch, G., & Martorana, A. (2021). Diabetes mellitus contributes to higher cerebrospinal fluid tau levels selectively in Alzheimer's disease patients with the APOE4 genotype. *European journal of neurology*, 28(12), 3965–3971.
- Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. K. O., Nguyen, T. T. D., & Giau, V. V. (2020a). Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3165.
- Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. T. D., Le, T. T., & Vo, V. G. (2020b). Role of Insulin Resistance in the Alzheimer's Disease Progression. *Neurochemical research*, 45(7), 1481–1491.
- Nisr, R. B., & Affourtit, C. (2014). Insulin acutely improves mitochondrial function of rat and human skeletal muscle by increasing coupling efficiency of oxidative phosphorylation. *Biochimica et biophysica acta*, 1837(2), 270–276.
- Park, C. R., Seeley, R. J., Craft, S., & Woods, S. C. (2000). Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiology & behavior*, 68(4), 509–514.
- Peng, Y., Yao, S. Y., Chen, Q., Jin, H., Du, M. Q., Xue, Y. H., & Liu, S. (2024). True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside. *Ageing research reviews*, 99, 102383.
- Pugazhenth, S., Qin, L., & Reddy, P. H. (2017). Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(5), 1037–1045.
- Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., Hannan, M. A., Uddin, M. J., & Pang, M. G. (2021). Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6403.

- Rhea, E. M., Salameh, T. S., & Banks, W. A. (2019). Routes for the delivery of insulin to the central nervous system: A comparative review. *Experimental neurology*, 313, 10–15.
- Rorbach-Dolata, A., & Piwowar, A. (2019). Neurometabolic Evidence Supporting the Hypothesis of Increased Incidence of Type 3 Diabetes Mellitus in the 21st Century. *BioMed research international*, 2019, 1435276.
- Scherer, T., Sakamoto, K., & Buettner, C. (2021). Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nature reviews. Endocrinology*, 17(8), 468–483.
- Sivitz, W. I., & Yorek, M. A. (2010). Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 12(4), 537–577.
- Swaminathan, S. K., Ahlschwede, K. M., Sarma, V., Curran, G. L., Omtri, R. S., Decklever, T., Lowe, V. J., Poduslo, J. F., & Kandimalla, K. K. (2018). Insulin differentially affects the distribution kinetics of amyloid beta 40 and 42 in plasma and brain. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 38(5), 904–918.
- Tuligenga, R. H., Dugravot, A., Tabák, A. G., Elbaz, A., Brunner, E. J., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2014). Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2(3), 228–235.
- van der Heide, L. P., Ramakers, G. M., & Smidt, M. P. (2006). Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Progress in neurobiology*, 79(4), 205–221.
- Wallum, B. J., Taborsky, G. J., Jr, Porte, D., Jr, Figlewicz, D. P., Jacobson, L., Beard, J. C., Ward, W. K., & Dorsa, D. (1987). Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 64(1), 190–194.
- Wang, G. (2014). Raison d'être of insulin resistance: the adjustable threshold hypothesis. *Journal of the Royal Society, Interface*, 11(101), 20140892.
- Wijesekara, N., Ahrens, R., Sabale, M., Wu, L., Ha, K., Verdile, G., & Fraser, P. E. (2017). Amyloid- β and islet amyloid pathologies link Alzheimer's disease and type 2 diabetes in a transgenic model. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(12), 5409–5418.
- Woods, S. C., & Porte, D., Jr (1977). Relationship between plasma and cerebrospinal fluid insulin levels of dogs. *The American journal of physiology*, 233(4), E331–E334.

- Yen, F. S., Wei, J. C., Yip, H. T., Hwu, C. M., & Hsu, C. C. (2022). Diabetes, Hypertension, and the Risk of Dementia. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 89(1), 323–333.
- Yoon, J. H., Hwang, J., Son, S. U., Choi, J., You, S. W., Park, H., Cha, S. Y., & Maeng, S. (2023). How Can Insulin Resistance Cause Alzheimer's Disease?. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3506.



BÖLÜM

3

TAİ CHİ'NİN İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLERİ: KAPSAMLI BİR DERLEME

Abdurrahman İŞBİLİR¹

Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU BİNGÖL^{2,3}

¹ Doktora Öğrencisi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sistem Biyolojisi ve Biyoinformatik Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ORCID: 0009-0002-2433-0699, E-posta: abdurrahmanisbilir@outlook.com

² Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

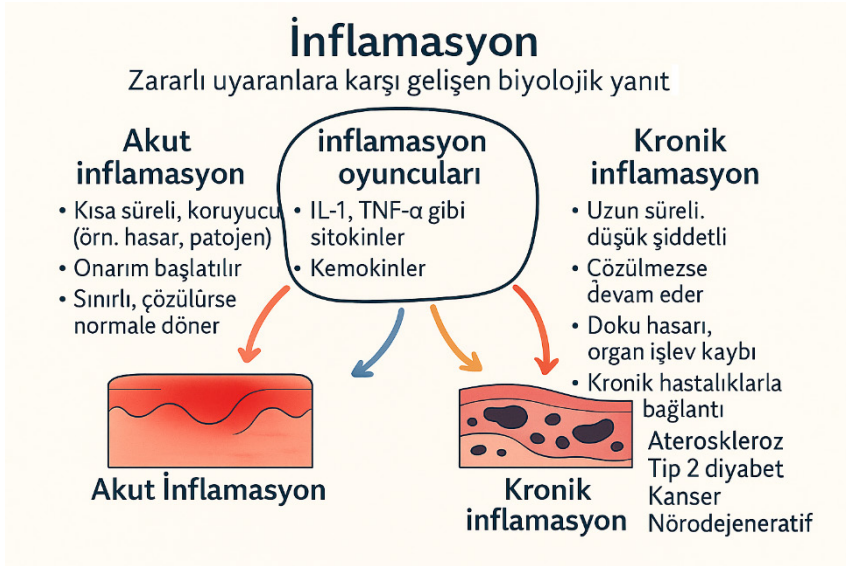
ORCID: 0000-0003-4436-9160

³ Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Müşerref Hilal Şehitoğlu Bingöl, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye, E-posta: hilals@comu.edu.tr

1. Giriş:

1.1. İnflamasyonun Tanımı ve Fizyopatolojisi

İnflamasyon, vücudun patojenler, hasarlı hücreler veya toksik bileşikler gibi zararlı uyaranlara karşı verdiği karmaşık bir yanıttır. Esasen koruyucu bir mekanizma olan inflamasyon, akut ve kronik olmak üzere iki ana formda kendini gösterir. Akut inflamasyon, genellikle kısa süreli olup, hasarın sınırlandırılması ve onarım sürecinin başlatılması için gereklidir. Ancak, inflamatuvar yanıtın devam etmesi durumunda kronik inflamasyon gelişir. Kronik inflamasyon, düşük dereceli ve uzun süreli olup, doku hasarına, organ disfonksiyonuna ve çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunur. İnflamasyonun hücresel ve moleküler temel oyuncuları arasında sitokinler (örn. interlökinler, tümör nekroz faktörü), kemokinler ve çeşitli bağışıklık hücreleri (örn. makrofajlar, lenfositler, nötrofiller) yer alır. Özellikle kronik inflamasyonun, ateroskleroz, tip 2 diyabet, bazı kanser türleri ve nörodejeneratif hastalıklar gibi günümüzde yaygın olarak görülen bir çok kronik hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Pahwa et al., 2025).



Şekil 1. İnflamasyon: Akut ve Kronik Tipler

Modern yaşam tarzında çok sık görülen sağlıksız beslenme, fiziksel aktivite eksikliği ve çevresel toksinlere maruziyet gibi faktörlerin kronik inflamasyonun sıklığını artırdığı ve bu durumun özellikle erken yaşlarda başlamasının ileriki yaşamda kronik hastalık riskini önemli ölçüde yükselttiği vurgulanmaktadır (Nasef et al., 2017). Bu bağlamda, inflamasyonun etkin bir şekilde yönetilmesi, halk sağlığı açısından büyük önem taşı-

maktadır. Kronik inflamasyonun modern yaşam tarzı hastalıklarının temel bir bileşeni olması, Tai Chi gibi düşük maliyetli, erişilebilir ve düşük riskli müdahalelerin halk sağlığı açısından önemini artırmaktadır. Yaşam tarzı faktörlerinin modern toplumlarda yaygınlığı ve bunların kronik inflamasyonla ilişkisi göz önüne alındığında, farmakolojik tedavilerin yanında tamamlayıcı yaklaşımların da değerlendirilmesi gerekmektedir.

1.2. Tai Chi'ye Genel Bakış

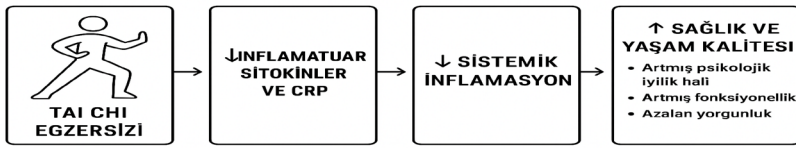


Şekil 2. Tai Chi'nin Temel Prensipleri ve Faydaları.

Tai Chi Chuan (kısaca Tai Chi), kökeni Çin dövüş sanatlarına dayanan, yavaş, akıcı ve dairesel hareketlerin derin nefes alma ve zihinsel odaklanma ile bir bütün olan zihin-beden egzersizidir. Geleneksel Çin tıbbında önemli bir yere sahip olan Tai Chi, “hareketli meditasyon” olarak da tanımlanır ve temel prensipleri arasında denge, koordinasyon, esneklik ve içsel farkındalık yer alır. Tai Chi'nin uygulanışı, pozisyon kontrolü, vücudun farklı bölümlerinin (bacaklar, kollar, gövde, baş) uyumlu hareketini ve zihinsel konsantrasyonu gerektirir. Bu özellikleri nedeniyle, Tai Chi sadece fiziksel bir egzersiz olmanın ötesinde, zihinsel ve meditatif bileşenleri de içeren bütüncül bir pratiktir (Lan et al., 2013).

Son yıllarda, Tai Chi'nin stresi azaltma, dengeyi iyileştirme, kronik ağrıyı hafifletme ve genel yaşam kalitesini artırma gibi potansiyel sağlık

faidaları bilimsel araştırmaların konusu olmuştur (Taylor-Piliae et al., 2006). Tai Chi'nin sadece fiziksel bir egzersiz olmanın ötesinde, zihin-beden bileşenlerini (meditasyon, farkındalık, nefes kontrolü) içermesi, onun inflamasyon üzerindeki etkilerinin sadece kas aktivitesiyle sınırlı olmayıp, nöro-immün-endokrin sistemler aracılığıyla daha karmaşık mekanizmaları içerebileceğini düşündürmektedir (Ni et al., 2019). Stresli azaltma ve otonom sinir sistemi modülasyonu ile ilişkili bu özellikler, inflamatuvar süreçleri etkileyebilecek HPA eksenini ve sempatik/parasempatik denge gibi sistemler üzerinden etkisini gösterebilmektedir (Lu & Kuo, 2003). Bu durum, Tai Chi'yi salt aerobik egzersizden ayıran önemli bir özelliktir.



Şekil 3. Tai chi Egzersizinin İnflamasyon ve Yaşam Kalitesi Üzerindeki Olumlu Etkilerinin Şematik Gösterimi.

1.3. Tamamlayıcı ve İntegratif Tıp Yaklaşımı Olarak Tai Chi

Kronik inflamasyonun yönetiminde geleneksel farmakolojik tedavilerin yanı sıra, farmakolojik olmayan, tamamlayıcı ve integratif tıp yaklaşımlarına olan ilgi giderek artmaktadır. Bu yaklaşımlar, genellikle daha az yan etkiye sahip olmaları, hasta katılımını teşvik etmeleri ve bireyin genel iyilik halini hedeflemeleri nedeniyle tercih edilmektedir. Tai Chi, düşük etkili bir egzersiz olması, her yaş ve kondisyon seviyesindeki bireyler tarafından uygulanabilmesi ve zihin-beden bütünlüğünü vurgulaması nedeniyle bu yaklaşımlar arasında öne çıkmaktadır. Bu derlemenin amacı, Tai Chi'nin inflamasyon üzerindeki etkilerini mevcut bilimsel literatür ışığında kapsamlı bir şekilde incelemek, potansiyel etki mekanizmalarını tartışmak ve gelecekteki araştırmalar için yönelimler sunmaktır.

2. Bulgular

2.1. Tai Chi ve İnflamatuvar Belirteçler: Klinik Çalışmalardan Kanıtlar

Bu bölümde, Tai Chi'nin temel pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkilerini inceleyen sistematik derlemeler, meta-ana-

lizler ve önemli randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) detaylandırılacaktır. Aşağıdaki tablo, konuyla ilgili anahtar sistematik derleme ve meta-analizlerin bir özetini sunmaktadır.

Çalışma (Yazar, Yıl)	Odak Noktası/Katılımcı Grubu	İncelenen Temel İnflamatuvar Belirteçler	Temel Bulgular (Etki Yönü ve Büyüklüğü, İstatistiksel Anlamlılık)	Dahil Edilen Çalışma/Katılımcı Sayısı	Kaynak (PMID/DOI)
Oh ve ark. (2020)	Tai Chi & Qigong (TQ) vs. kontroller	İmmün hücreler, genel inflamasyon (CRP, IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-18, NF-kB)	İmmün hücreler $\uparrow$ (SMD 0.28, $p = 0.00$). Genel inflamasyon $\downarrow$ (SMD -0.15, $p = 0.21$, anlamlı değil). CRP $\downarrow$ (SMD -0.30, $p = 0.16$, anlamlı değil; alt gruplarda sağlık eğitimi ve inaktif kontrole karşı anlamlı). IL-6 $\downarrow$ (SMD -0.38, anlamlı değil, heterojen). TNF- α $\approx$ (SMD 0.15, anlamlı değil). NF-kB $\downarrow$ (SMD -0.96, anlamlı).	19 RKÇ, 1686 katılımcı	PMID: 32629903
Shu ve ark. (2021)	Tai Chi vs. kontroller (ilaç tedavisi ile kombinasyon dahil)	CRP, IL-6, TNF- α	TNF- α $\downarrow$ (Tai Chi: SMD -0.92; Tai Chi + ilaç: SMD -0.63; anlamlı). IL-6 $\downarrow$ (Yüksek egzersiz: SMD -0.62, anlamlı; Düşük egzersiz: SMD 0.15, anlamlı değil). CRP $\downarrow$ (Yüksek egzersiz + ilaç: SMD -1.98, anlamlı; Düşük egzersiz: SMD -0.18, anlamlı değil).	9 RKÇ, 571 katılımcı	DOI: 10.21037/apm-21-640
Rosado-Pérez ve ark. (2021)	Tai Chi vs. sedanter/yürüme/yoga	SOD, Katalaz, LPO (inflamasyonla dolaylı ilişkili)	SOD $\uparrow$ (MD 34.97 U/mL), Katalaz $\uparrow$ (MD 15.63 U/mL), LPO $\downarrow$ (MD -0.02 μ mol/L).	10 çalışma (5 RKÇ, 5 NRKÇ), 612 katılımcı	DOI: 10.3390/ijerph18073458

Tablo 1: Tai Chi ve İnflamasyon Konusundaki Anahtar Sistematik Derleme ve Meta-Analizlerin Özeti

2.2. Ana İnflamatuvar Belirteçler

Oh ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayınlanan ve hem Tai Chi hem de Qigong'u (TQ) kapsayan kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analiz, bu alandaki önemli bir çalışmadır. Bu meta-analiz, 19 randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) ve toplam 1686 katılımcıyı içermiştir. Bulgular, TQ uygulamalarının kontrol koşullarına kıyasla immün hücre seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı, ancak küçük bir artışa neden olduğunu göstermiştir (Standartlaştırılmış Ortalama Fark, 0.28; %95 Güven Aralığı [GA], 0.13 ila 0.43; $p = 0.00$). Bununla birlikte, aynı meta-analiz, TQ'nun genel inflamasyon seviyelerinde (çeşitli inflamatuvar belirteçlerin birleşik analizi) anlamlı bir azalmaya yol açmadığını bulmuştur (SMD, -0.15; %95 GA, -0.39 ila 0.09; $p = 0.21$). Yazarlar, immün hücreler ve inflamatuvar belirteçler arasındaki bu farklılığın, sitokinlerin karmaşık ve bazen zıt yönlü (çift yönlü) regülasyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu bulgu, Tai Chi'nin etkilerinin basit bir "anti-inflamatuvar" etiketinden daha karmaşık olduğunu ve immün sistem üzerinde modülatör bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Oh et al., 2020).

C-Reaktif Protein (CRP) Üzerindeki Etkiler

C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından üretilen ve sistemik inflamasyonun yaygın olarak kullanılan bir belirteçidir. Oh ve ark. (2020) meta-analizinde, CRP üzerine odaklanan altı çalışmanın birleşik analizi, TQ'nun CRP seviyelerini azaltmada küçük bir etkisi olduğunu (SMD, -0.30) ancak bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p = 0.16$) ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, alt grup analizleri daha farklı bir tablo çizmiştir. TQ, "sağlık eğitimi" alan kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında CRP'yi azaltmada orta düzeyde ve anlamlı bir etki göstermiştir (SMD -0.64). Benzer şekilde, "inaktif kontrol" (örn. olağan bakım veya bekleme listesi) gruplarıyla karşılaştırıldığında da CRP'yi azaltmada küçük düzeyde anlamlı bir etki (SMD, -0.32) saptanmıştır. Ancak, TQ aktif bir "egzersiz" kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CRP üzerinde anlamlı bir fark yaratmamıştır. Bu durum, Tai Chi'nin CRP üzerindeki etkilerinin, karşılaştırma grubunun aktivite düzeyine bağlı olabileceğini ve belki de genel fiziksel aktivitenin bir parçası olarak inflamasyonu modüle ettiğini düşündürmektedir.

Daha yakın tarihli bir meta-analiz olan Shu ve ark. (2021) çalışması, Tai Chi müdahalesinin «egzersiz miktarı»nın CRP üzerindeki etkilerde önemli bir faktör olabileceğini vurgulamıştır. Bu analizde, düşük egzersiz miktarına sahip Tai Chi programlarının CRP üzerinde anlamlı bir etki göstermediği (SMD = -0.18), buna karşın yüksek egzersiz miktarı içeren ve ilaç tedavisi ile kombine edilen Tai Chi müdahalelerinin CRP seviyelerini

anlamlı bir şekilde azalttığı (SMD = -1.98) bulunmuştur. Bu bulgu, Tai Chi'nin anti-inflamatuar potansiyelinden tam olarak yararlanabilmek için yeterli “dozda” uygulanmasının gerekebileceğini ima etmektedir (Shu et al., 2021).

Öte yandan, spesifik bir popülasyonda yapılan bir RKÇ olan Irwin ve ark. (2015) çalışması, meme kanseri sonrası uykusuzluk (insomnia) yaşayan kadınlarda 3 ay boyunca haftada iki saat uygulanan bir Tai Chi formunun, bilişsel davranışçı terapiye (CBT-I) kıyasla, serum CRP düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını bildirmiştir. Bu, Tai Chi'nin CRP üzerindeki etkilerinin evrensel olmayabileceğini ve çalışılan popülasyonun özelliklerine, Tai Chi'nin tipine ve süresine göre değişebileceğini göstermektedir.

İnterlökin-6 (IL-6) Üzerindeki Etkiler

İnterlökin-6 (IL-6), hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar özelliklere sahip olabilen pleiotropik bir sitokindir ve kronik inflamasyon durumlarında genellikle yüksek seviyelerde bulunur. Oh ve ark. (2020) meta-analizinde, IL-6 üzerine odaklanan üç çalışmanın birleşik analizi, TQ'nun IL-6 düzeylerini azaltmada küçük bir etkisi olduğunu (SMD, -0.38) ancak bu etkinin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir. Dahası, bu üç çalışmadan birinde TQ sonrası IL-6 düzeylerinde artış bildirilirken, diğer ikisinde azalma saptanmıştır. Bu durum, çalışmalar arasında önemli bir heterojenliğe işaret etmekte ve IL-6 üzerindeki etkilerin tutarlı olmadığını göstermektedir.

Shu ve ark. (2021) meta-analizi, CRP'de olduğu gibi IL-6 için de “egzersiz miktarı”nın önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek egzersiz miktarına sahip Tai Chi programlarının IL-6 düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığı (SMD = -0.62) bulunurken, düşük egzersiz miktarına sahip programların etkisiz olduğu (SMD = 0.15) saptanmıştır. Bu, Tai Chi'nin IL-6 üzerindeki modülatör etkisinin, müdahalenin yoğunluğuna ve süresine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Hücreseel düzeyde bir etkiyi inceleyen Irwin ve ark. (2014) çalışmasında ise, meme kanseri sonrası uykusuzluk yaşayan kadınlarda TCC uygulamasının, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış (Toll-benzeri reseptör-4 aktivasyonu yoluyla) monositlerden IL-6 üretimini, CBT-I kontrol grubuna kıyasla azaltma eğiliminde olduğu (istatistiksel anlamlılığa yakın, $P = .07$) bulunmuştur (Irwin et al., 2014). Bu bulgu, Tai Chi'nin sistemik IL-6 seviyelerini her zaman değiştirmese de, immün hücrelerin inflammatuar uyarılara yanıt verme kapasitesini modüle edebileceğini göstermektedir.

Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) Üzerindeki Etkiler

Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), inflamatuvar yanıtta kilit rol oynayan bir başka önemli pro-inflamatuvar sitokindir. Oh ve ark. (2020) tarafından yapılan meta-analizde, TNF- α üzerine odaklanan dört RKÇ'nin birleşik analizi, TQ'nun TNF- α düzeyleri üzerinde ihmal edilebilir düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir etkisi olduğunu (SMD, 0.15) bulmuştur.

Buna karşın, Shu ve ark. (2021) tarafından yapılan daha yeni bir meta-analiz, Tai Chi'nin TNF- α düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığı sonucuna varmıştır. Bu etki hem Tai Chi'nin tek başına uygulandığı (SMD = -0.92) hem de ilaç tedavisi ile kombine edildiği (SMD = -0.63) durumlarda gözlenmiştir. Bu meta-analize dahil edilen ve TNF- α 'yı ölçen çalışmalardaki Tai Chi müdahalelerinin «yüksek egzersiz miktarı»na sahip olduğu belirtilmiştir. Bu iki meta-analiz arasındaki farklılık, dahil edilen çalışmaların seçimi, Tai Chi müdahalesinin özellikleri (özellikle egzersiz miktarı) veya katılımcı popülasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Hücresele düzeyde, Irwin ve ark. (2015) çalışması, meme kanseri sonrası uykusuzluk yaşayan kadınlarda TCC uygulamasının, LPS ile uyarılmış monositlerden TNF- α üretimini CBT-I kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde azalttığını (P < 0.5) göstermiştir. Bu, Tai Chi'nin immün hücrelerin TNF- α üretme kapasitesini baskılayabileceğine işaret etmektedir.

Ancak, tüm çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmemiştir. Örneğin, Cui ve arkadaşları tarafından 2024 yılında koroner kalp hastalığı (KKH) olan bireylerde yapılan bir RKÇ'de, 12 haftalık bir Tai Chi kardiyak rehabilitasyon programının (TCCRP) ardından serum TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu değişken bulgular, Tai Chi'nin TNF- α üzerindeki etkilerinin bağlama özgü olabileceğini ve farklı popülasyonlarda veya farklı Tai Chi protokolleriyle değişebileceğini düşündürmektedir (Cui et al., 2024) which is provided through a hybrid online and offline mode, on oxidative stress and inflammatory responses in patients with CHD. Methods: A total of 34 patients with coronary heart disease were randomly assigned to two groups: an experiment group (n=14, age 62.07±9.076 years).

2.3. Diğer Önemli Sitokinler (örn. IL-10) ve İnflamatuvar Mediyatörler (örn. NF- κ B) Üzerindeki Etkiler

İnflamatuvar yanıt, sadece pro-inflamatuvar sitokinlerden ibaret değildir; anti-inflamatuvar sitokinler ve çeşitli hücresele sinyal yolları da bu karmaşık süreçte önemli roller üstlenir. İnterlökin-10 (IL-10), güçlü anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir sitokindir ve inflamasyonun çözülme-

sinde kritik bir rol oynar. Cui ve ark. (2024) tarafından KKH hastalarında yapılan RKÇ’de, 12 haftalık TCCRП uygulamasının, geleneksel egzersiz rehabilitasyon programına kıyasla, serum IL-10 düzeylerini anlamlı bir şekilde artırdığı ($p < 0.01$) bulunmuştur. Bu bulgu, Tai Chi’nin sadece pro-inflamatuar süreçleri baskılamakla kalmayıp, aynı zamanda vücudun kendi anti-inflamatuar mekanizmalarını da güçlendirebileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Thelander ve Ring (2025) tarafından yapılan bir derleme, Tai Chi’nin “aktif esneme” bileşeninin, fasyal ağlar (vücudu saran bağ dokusu ağı) aracılığıyla mekanik sinyalleri ileterek immün hücre aktivitesini modüle edebileceğini öne sürmektedir. Bu modülasyonun, IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltırken, IL-10 ve Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) gibi anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırabileceği belirtilmektedir. Bu, Tai Chi’nin etkilerinin sadece sistemik dolaşımdaki sitokin seviyelerini değil, aynı zamanda doku düzeyindeki immün yanıtları da etkileyebileceğine işaret eder (Thelander & Ring, 2025).

Nükleer Faktör-kappa B (NF- κ B), birçok pro-inflamatuar genin ekspresyonunu düzenleyen merkezi bir transkripsiyon faktörüdür. NF- κ B yolğunun aktivasyonunun baskılanması, inflammatuar yanıtın azaltılmasında önemli bir stratejidir. Irwin ve ark. (2015) çalışması, meme kanseri sonrası uykusuzluk yaşayan kadınlarda TCC uygulamasının, dolaşımdaki periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) pro-inflamatuar mediyatörleri kodlayan genlerin ekspresyonunda genel bir azalmaya yol açtığını ($P = .001$) ve biyoinformatik analizlerin bu farklılıkların temelinde NF- κ B aktivitesinde bir azalmanın yattığını ima ettiğini bulmuştur. Benzer şekilde, Oh ve ark. (2020) meta-analizi, dahil ettikleri bir çalışmada TQ’nun NF- κ B düzeylerinde TQ lehine büyük ve anlamlı bir azalmaya (SMD, -0.96) yol açtığını bildirmiştir. Bu bulgular, Tai Chi’nin inflammatuar süreçleri moleküler düzeyde, gen ekspresyonunu kontrol eden anahtar bir yolak üzerinden etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Tai Chi’nin inflammatuar belirteçler üzerindeki etkilerinin tutarlı olmaması ve “egzersiz miktarı/dozu” ile karşılaştırma grubunun türü gibi faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değişebilmesi, Tai Chi’nin “anti-inflamatuar” bir müdahale olarak etkinliğinin bağlama özgü olduğunu ve standart bir reçetesinin olmadığını düşündürmektedir. Örneğin, Oh ve arkadaşlarının çalışmasında genel olarak inflamasyon üzerinde anlamlı etki bulunamazken, Shu ve arkadaşları “yüksek egzersiz miktarı” ile TNF- α , IL-6 ve CRP’de azalmalar bildirmiştir. Ayrıca, CRP de azalmanın “sağlık eğitimi” veya “inaktif kontrol” ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu, ancak “egzersiz kontrolü” ile karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Bu farklılıklar, müdahalenin yoğunluğu, süresi, sıklığı ve neyle

karşılaştırıldığının sonuçları etkilediğini göstermektedir. Bu durum, Tai Chi'nin klinik uygulamalara veya araştırma protokollerine dahil edilirken bu “dozaj” ve “bağlam” faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Dahası, Tai Chi'nin bazı pro-inflamatuar belirteçleri (örn. TNF- α , IL-6) azaltırken, anti-inflamatuar belirteçleri (örn. IL-10) artırma potansiyeli, basit bir inflamasyon baskılamasından ziyade bağışıklık düzenleyici bir etkiye işaret eder. Bu, Oh ve ark. (2020) tarafından bahsedilen “sitokinlerin çift yönlü regülasyonu” kavramıyla uyumludur. İnflamasyon her zaman “kötü” değildir; akut inflamasyon iyileşme için gereklidir, ancak kronik, çözülmemiş inflamasyon zararlıdır. Tai Chi'nin pro- ve anti-inflamatuar dengesizlikleri düzelterek daha dengeli bir immün duruma katkıda bulunabileceği düşüncesi, özellikle bağışıklık sisteminin aşırı aktif veya yetersiz çalıştığı durumlarda faydalı olabileceğini akla getirmektedir.

Aşağıdaki tablo, Tai Chi'nin spesifik inflammatuar belirteçler üzerindeki etkilerini inceleyen seçilmiş randomize kontrollü çalışmalara genel bir bakış sunmaktadır.

Çalışma (Yazar, Yıl)	Katılımcı Özellikleri (Sağlık Durumu, Yaş, N)	Tai Chi Müdahalesi (Tip, Süre, Sıklık)	Karşılaştırma Grubu	Ölçülen İnflamatuar Belirteçler	Temel Bulgular (Değişim Yönü, Etki Büyüklüğü, p-değeri)	Kaynak (PMID/DOI)
Irwin ve ark. (2015)	Meme kanseri sonrası uykusuzluk, Ortalama yaş belirtilmemiş, N=90 (alt grup N=48 genomik analiz için)	Tai Chi Chih (TCC), 3 ay, haftada 2 saat	Bilişsel Davranışçı Terapi - Uykusuzluk (CBT-I)	CRP, TLR-4 ile aktive edilmiş monositlerden IL-6 ve TNF üretimi, pro-inflamatuar genlerin ekspresyonu (PBMC), NF- κ B aktivitesi (bilyonformatik analiz)	CRP: Değişiklik yok. Monosit IL-6 üretimi: $\downarrow$ (P = .07). Monosit TNF üretimi: $\downarrow$ (P < .05). Pro-inflamatuar gen ekspresyonu: $\downarrow$ (P = .001). NF- κ B aktivitesi: $\downarrow$ (ima edildi).	PMID: 25749595
Cui ve ark. (2024)	Koroner Kalp Hastalığı (KKH), Yaş ort. TCCRP: 62.07, CERP: 61.90, N=34 (TCCRP=14, CERP=20)	Tai Chi Kardiyak Rehabilitasyon Programı (TCCRP), 12 hafta, haftada 3 kez 1 saat (hibrit online/offline)	Geleneksel Egzersiz Rehabilitasyon Programı (CERP)	Malondialdehit (MDA), Süperoksit Dismutaz (SOD), TNF- α , IL-10	MDA (TCCRP): $\downarrow$ (1.027 nmol/mL, p < 0.01). SOD (TCCRP): $\uparrow$ (10.110 U/mL, p < 0.01). IL-10 (TCCRP): $\uparrow$ (2.441 pg/mL, p < 0.01). TNF- α : Değişiklik yok (p > 0.05).	DOI: 10.3389/fpubh.2024.1369675
You ve Ark. (2020)	Kronik ağrılı yaşlı yetişkinler, Yaş belirtilmemiş, N=40	Tai Chi, 12 hafta, haftada 2 kez	Hafif fiziksel egzersiz	Beta-endorfin, inflammatuar belirteçler (spesifik değil)	İnflamatuar belirteçler: Genel olarak değişiklik yok. Beta-endorfin: $\downarrow$ (derslerin $\geq$ 70'ini tamamlayanlarda, p < 0.05).	PMID: 31432432

Tablo 2: Tai Chi ve Spesifik İnflamatuar Belirteçler Üzerine Seçilmiş Randomize Kontrollü Çalışmalara Genel Bakış

Bu tablo, farklı hasta gruplarında ve farklı Tai Chi protokolleriyle elde edilen spesifik sonuçları göstermektedir. Bu, okuyucunun, farklı bağlamlarda hangi belirteçlerin nasıl etkilendiğine dair daha ayrıntılı bir anlayış geliştirmesine yardımcı olur ve Tai Chi'nin etkilerinin “herkese uyan tek bir çözüm” olmadığını vurgular.

2.4. Tai Chi'nin İmmün Hücre Fonksiyonları Üzerindeki Rolü

İnflamatuar süreçler sadece çözünür mediyatörler (sitokinler, kemokinler vb.) tarafından değil, aynı zamanda çeşitli immün hücrelerin aktivitesi ve etkileşimiyle de yönetilir. Oh ve ark. (2020) tarafından yapılan meta-analiz, Tai Chi ve Qigong (TQ) uygulamalarının kontrol koşullarına kıyasla genel immün hücre seviyelerini artırmada istatistiksel olarak anlamlı, ancak küçük bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur (SMD, 0.28; %95 GA, 0.13 ila 0.43, $p = 0.00$). Bu bulgu, 19 RKÇ'den elde edilmiş olup, Tai Chi'nin bağışıklık sisteminin hücresel bileşenlerini de etkileyebileceğini göstermektedir.

Bu genel bulgunun ötesinde, Tai Chi'nin spesifik immün hücre alt tipleri (örn. T lenfositleri, B lenfositleri, Doğal Öldürücü [NK] hücreler, monositler/makrofajlar) üzerindeki etkilerinin daha detaylı incelenmesi gerekmektedir. Örneğin, Irwin ve ark. (2015) çalışması, meme kanseri sonrası uykusuzluk yaşayan kadınlarda, TCC uygulamasının Toll-benzeri reseptör-4 (TLR-4) ile aktive edilmiş monositlerden pro-inflamatuar sitokin (IL-6 ve TNF- α) üretimi üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Bu, monosit ve makrofaj fonksiyonlarının Tai Chi tarafından modüle edilebileceğine dair bir işarettir. Makrofajlar, inflamasyonun hem başlatılmasında (M1 fenotipi) hem de çözülmesinde ve doku onarımında (M2 fenotipi) kritik rol oynayan hücrelerdir.

Thelander ve Ring (2025) tarafından yapılan bir derleme, Tai Chi'nin “aktif esneme” bileşeninin, fasyal ağlar aracılığıyla immün hücre aktivitesini modüle edebileceği hipotezini öne sürmektedir. Özellikle, bu mekanik uyarının makrofajların pro-inflamatuar M1 fenotipinden anti-inflamatuar M2 fenotipine doğru polarizasyonunu teşvik edebileceği belirtilmektedir. M2 makrofajları, inflamasyonun baskılanması, doku onarımı ve yeniden yapılanmasında önemli görevler üstlenir. Bu potansiyel etki, Tai Chi'nin sadece inflamasyonu azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda iyileşme süreçlerini de aktif olarak destekleyebileceğini düşündürmektedir.

Tai Chi'nin genel immün hücre seviyelerini artırması özellikle yaşlanma veya kronik hastalıklarla ilişkili immünoşenescans (bağışıklık sisteminin yaşlanması ve fonksiyonlarının azalması) durumlarında potansiyel bir fayda sağlayabilir. Yaşlanma ve bazı kronik hastalıklar, bağışıklık fonksiyonlarında genel bir düşüş veya belirli hücre tiplerinde azalma ile karak-

terizedir. Eğer Tai Chi, bu azalan hücre popülasyonlarını (örneğin, naif T hücreleri veya fonksiyonel NK hücreleri) artırabiliyorsa, bu durum enfeksiyonlara karşı direnci artırabilir veya aşı yanıtlarını iyileştirebilir. Ancak, “immün hücrelerde genel artış” ifadesi kendi başına yeterince spesifik değildir. Hangi hücre tiplerinin arttığı (örneğin, pro-inflamatuar etkili hücreler mi, yoksa düzenleyici veya anti-inflamatuar etkili hücreler mi?) ve bu artışın net fonksiyonel sonucunun ne olduğu (daha iyi hedeflenmiş ve etkili bir bağışıklık yanıtı mı, yoksa istenmeyen bir aktivasyon mu?) önemlidir. Bu sorular, gelecekteki araştırmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır.

Makrofaj polarizasyonunun (M1’den M2’ye geçişin) Tai Chi tarafından etkilenebileceği hipotezi, uygulamanın sadece inflamasyonu baskılamakla kalmayıp, aynı zamanda aktif olarak doku onarımını ve inflamasyonun çözülmesini teşvik edebileceği anlamına gelir (Chen et al., 2024). Kronik inflamatuvar durumlarda genellikle M1 aktivitesinin M2’ye göre baskın olduğu veya M1’den M2’ye geçişin bozulduğu görülür. Tai Chi’nin M2 polarizasyonunu teşvik edebilmesi, vücudun kendi onarım ve çözülme mekanizmalarını aktif olarak destekleyebileceği anlamına gelir. Bu, kronik yaralar, fibrotik durumlar veya inflamasyonun çözülmesinin kritik olduğu diğer koşullarda özellikle değerli olabilir.

2.5. Tai Chi’nin Anti-inflamatuar Etkilerinin Altında Yatan Potansiyel Biyolojik Mekanizmalar

Tai Chi’nin gözlemlenen anti-inflamatuar ve bağışıklık düzenleyici etkilerine aracılık edebilecek çeşitli biyolojik yollar ve sistemler bulunmaktadır. Bu mekanizmalar muhtemelen karmaşık bir şekilde etkileşerek Tai Chi’nin bütüncül etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Aşağıdaki tablo, bu potansiyel mekanizmaları özetlemektedir.

Mekanizma Kategorisi	Spesifik Yolak/Medyatör	Önerilen Etki	Destekleyici Kanıtlar/ Çalışmalar (Snippet ID'leri)	Kaynak (PMID/DOI)
Nöroendokrin	Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) Eksen	Kortizol modülasyonu, sistemik inflamasyon ↓	Campo ve ark. (2015)	DOI: 10.1007/s11764-014-0395-x
Nöroendokrin	Otonom Sinir Sistemi (Vagal Tonus)	Parasempatik aktivasyon ↑, Sempatik kaynaklı inflamasyon ↓ (Kolinerjik anti-inflamatuar yolak)	Tai ve ark. (2018)	DOI: 10.1155/2018/6351938
Biyomekanik/Fasyal	Aktif Esneme / Fasyal Ağlar / Mekanotransdüksiyon	İmmün hücre modülasyonu (örn. Makrofaj M2 polarizasyonu ↑), Pro-inflamatuar sitokinler (IL-6, TNF-α) ↓, Anti-inflamatuar sitokinler (IL-10, TGF-β) ↑	Hong ve Li (2007)	DOI: 10.1080/14763140701491674
Biyomekanik/Fasyal	RhoA/ROCK/NF-κB Sinyal Yolağı	Hücre iskeleti yeniden şekillenmesi, hücrel yanıtların düzenlenmesi	Takemoto ve ark. (2015)	DOI: 10.1371/journal.pone.0117937
Hücrel/Moleküler	NF-κB Sinyal Yolağı	NF-κB aktivitesinin inhibisyonu, pro-inflamatuar gen ekspresyonu ↓	Bower ve Irwin (2016)	DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.012
Hücrel/Moleküler	Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF)	BDNF ↑ → Anjiyogenez ↑, Nöron büyümesi ↑, inflamasyon ↓	Soliani ve ark. (2021)	DOI: 10.1016/j.exger.2021.111363
Hücrel/Moleküler	Oksidatif Stres	Antioksidan enzimler (SOD, Katalaz) ↑, Lipoperoksitler (LPO) ↓	Cui ve ark. (2024)	DOI: 10.3389/fpubh.2024.1369675
Epigenetik	DNA Metilasyonu	Yaşa bağlı metilasyon değişikliklerinde yavaşlama, potansiyel olarak faydalı epigenetik değişiklikler	(Ren ve ark. (2012))	DOI: 10.1155/2012/841810

Tablo 3: Tai Chi'nin Anti-inflamatuar Etkilerine Dair Önerilen Biyolojik Mekanizmalar

2.6. Nöroendokrin ve Otonom Sistem Etkileşimleri

Tai Chi'nin zihin-beden bileşenleri, özellikle stres yanıtı ve otonom sinir sistemi üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Stres, Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal (HPA) eksenini aktive ederek kortizol gibi glukokortikoidlerin salınımına yol açar (Friedman et al., 2012). Kısa vadede kortizol anti-inflamatuar etkilere sahipken, kronik stres ve HPA eksenini disfonksiyonu pro-inflamatuar bir duruma katkıda bulunabilir. Tai Chi'nin stres azaltıcı etkileri yoluyla HPA eksenini modüle edebileceği, kortizol seviyelerini dengeleyebileceği ve böylece sistemik inflamasyonu azaltabileceği öne sürülmüştür (Zheng et al., 2024).

Otonom sinir sistemi de inflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle vagus sinirinin uyarılmasıyla aktive olan “kolinerjik anti-inflamatuar yolak”, parasempatik sinir sistemi aracılığıyla inflamasyonu baskılar. Zihin-beden terapilerinin (MBT), Tai Chi dahil, vagal tonusu iyileştirerek parasempatik aktiviteyi artırdığı ve sempatik sinir sisteminin pro-inflamatuar etkilerini dengelediği belirtilmektedir (Esch et al., 2007).

2.7. Biyomekanik Etkiler ve Fasyal Ağların Rolü

Tai Chi'nin yavaş, kontrollü ve akıcı hareketleri, “aktif esneme” olarak tanımlanabilecek bir biyomekanik uyarı sağlar. Bu uyarının, vücudu bir ağ gibi saran ve kasları, organları birbirine bağlayan fasyal bağ dokusu aracılığıyla iletildiği düşünülmektedir. Fasyal ağlar üzerindeki bu mekanik stresler (mekanotransdüksiyon), çeşitli hücresel yanıtları tetikleyebilir. Araştırmalar, bu mekanik sinyallerin immün hücre aktivitesini doğrudan modüle edebileceğini göstermektedir (Wu & Ye, 2025). Örneğin, makrofajların pro-inflamatuar M1 fenotipinden, inflamasyonun çözülmesinde ve doku onarımında rol alan anti-inflamatuar M2 fenotipine doğru kaymasını teşvik edebilir. Ayrıca, bu mekanik uyarının pro-inflamatuar sitokinlerin (örn. IL-6, TNF- α) üretimini azaltırken, anti-inflamatuar sitokinlerin (örn. IL-10, TGF- β) ekspresyonunu artırabileceği öne sürülmektedir. Bu süreçlerin, hücre iskeletinin yeniden şekillenmesini ve hücresel yanıtları düzenleyen RhoA/ROCK/NF- κ B gibi sinyal yolaklarının aktivasyonu yoluyla gerçekleşebileceği düşünülmektedir (Takemoto et al., 2015). Fasyal ağların ve mekanotransdüksiyonun Tai Chi'nin bağışıklık düzenleyici etkilerindeki rolü, egzersizin anti-inflamatuar faydalarına dair geleneksel anlayışlara (örn. metabolik değişiklikler, endorfin salınımı) yeni ve önemli bir boyut eklemektedir. Bu, Tai Chi gibi düşük yoğunluklu, kontrollü hareketlerin bile doku ve hücresel düzeyde nasıl derin etkiler yaratabileceğini açıklar. Bu mekanizma, hareketin kalitesinin ve hassasiyetinin önemini vurgular.

2.8. Hücresel ve Moleküler Yolaklar

Tai Chi'nin anti-inflamatuar etkileri, çeşitli hücresel ve moleküler sinyal yollarının modülasyonu ile de ilişkili olabilir. NF- κ B sinyal yolağının inhibisyonu bu mekanizmalardan biridir. Birkaç çalışma, Tai Chi'nin pro-inflamatuar genlerin ekspresyonunda anahtar rol oynayan NF- κ B transkripsiyon faktörünün aktivitesini azaltabileceğine işaret etmektedir. Bu inhibisyon, sonuç olarak pro-inflamatuar sitokinlerin üretiminin azalmasına yol açabilir (Robins et al., 2016).

Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF), nöronal sağkalım, büyüme ve plastisitede önemli rol oynayan bir proteindir. Egzersizin BDNF seviyelerini artırdığı ve BDNF'nin anjiyogenezi (yeni kan damarı oluşumu) uyardığı, nöron büyümesini desteklediği ve aynı zamanda inflamasyonu azalttığı bilinmektedir (Szuhan et al., 2015). Tai Chi'nin de, özellikle bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri bağlamında, BDNF aracılığıyla anti-inflamatuar etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (Solianik et al., 2022).

İnflamasyon ve oksidatif stres birbiriyle yakından ilişkili iki süreçtir; biri genellikle diğeri tetikler veya şiddetlendirir. Tai Chi'nin antioksidan savunma sistemlerini güçlendirerek oksidatif stresi azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bir çalışma, düzenli Tai Chi uygulamasının antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz seviyelerini artırdığını, aynı zamanda lipid peroksidasyonu ürünü olan lipoperoksit (LPO) seviyelerini azalttığını göstermiştir (Rosado-Pérez et al., 2013). Oksidatif stresin azalması, dolaylı olarak inflammatuar yanıtların hafiflemesine katkıda bulunabilir.

2.9. Epigenetik Değişiklikler

Epigenetik mekanizmalar, gen ekspresyonunu DNA dizisinde değişiklik olmaksızın düzenleyen süreçlerdir. DNA metilasyonu bu mekanizmalardan biridir. Zihin-beden terapilerinin, immün homeostazı sürdüren ve uzun vadeli anti-inflamatuar etkiler sağlayan epigenetik değişikliklerle (örn. DNA metilasyonu) neden olabileceğine dair yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle, Ren ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan bir pilot çalışma, düzenli Tai Chi uygulamasının, yaşla ilişkili bazı DNA metilasyon örüntülerindeki olumsuz değişiklikleri yavaşatabileceğini ve faydalı epigenetik değişikliklerle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Ren et al., 2012). Bu bulgular, Tai Chi'nin etkilerinin daha kalıcı olabileceğini ve temel hücresel programlamayı etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Tai Chi'nin inflamasyon üzerindeki etkileri muhtemelen tek bir mekanizmadan ziyade, birbiriyle etkileşen çoklu yolların (nöro-immün-en-

dokrin-mekanik) karmaşık bir etkileşiminin sonucudur. Bu, Tai Chi'nin "bütüncül" bir zihin-beden pratiği olma doğasıyla uyumludur. HPA eksenini, otonom sinir sistemi, fasyal ağlar, hücresel sinyal yolları (NF-κB), nörotrofik faktörler (BDNF) ve epigenetik gibi çok çeşitli potansiyel mekanizmaların Tai Chi tarafından eş zamanlı olarak modüle edilebileceği düşünülmektedir (You & Ogawa, 2020). Bu sistemler vücutta izole çalışmazlar; birbirleriyle sürekli iletişim ve etkileşim halindedirler (Sladek et al., 2015). Tai Chi'nin yavaş hareketleri, nefes kontrolü ve meditatif odaklanma gibi çoklu bileşenleri, bu farklı sistemleri aynı anda uyabilir veya dengeleyebilir. Dolayısıyla, Tai Chi'nin anti-inflamatuar etkisi, bu farklı yolların sinerjistik veya kümülatif etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Bu, Tai Chi'nin neden bazı durumlarda geniş spektrumlu faydalar sağlayabileceğini açıklayabilir.

3. Metodolojik Değerlendirmeler, Çalışma Sınırlılıkları ve Gelecekteki Araştırma Yönelimleri

3.1. Mevcut Çalışmaların Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Tai Chi'nin inflamasyon üzerindeki etkilerini inceleyen literatürde, özellikle son yıllarda artan sayıda sistematik derleme ve meta-analiz bulunmaktadır. Bu çalışmalar, Tai Chi'nin potansiyel faydalarına işaret etmekte ve konuya olan bilimsel ilgiyi yansıtmaktadır. Ancak, bu derlemeler genellikle, dahil ettikleri randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) metodolojik kalitesindeki önemli sınırlılıklara dikkat çekmektedir. Bu sınırlılıklar arasında küçük örneklem büyüklükleri, yanlışlık riskini artıran faktörler (örneğin, katılımcıların veya değerlendiricilerin körlenmesinin zorluğu veya eksikliği, uygun olmayan randomizasyon yöntemleri) ve çalışmalar arasında önemli ölçüde heterojenlik (katılımcı özellikleri, uygulanan Tai Chi müdahalelerinin türü ve süresi, kullanılan kontrol grupları açısından) yer almaktadır.

Örneğin, Oh ve ark. (2020) tarafından yapılan kapsamlı meta-analizde, incelenen 19 RKÇ'den sadece üçünün düşük yanlışlık riskine sahip olduğu, on tanesinin ise yüksek yanlışlık riskine sahip olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, Shu ve ark. (2021) meta-analizi, dahil edilen çalışmaların küçük örneklem büyüklüğü, potansiyel yanlışlık riskleri ve heterojenlik nedeniyle elde edilen kanıt gücünün sınırlı olabileceğini belirtmiştir. Rosado-Pérez ve ark. (2021) tarafından oksidatif stres üzerine yapılan bir başka meta-analizde ise, incelenen çalışmaların çoğunun katılımcı popülasyonunu başlangıçta yeterince tanımlamadığı ve yayın yanlışlığı değerlendirmesi yapılamadığı ifade edilmiştir. Bu metodolojik zayıflıklar, mevcut kanıtların yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini ve elde edilen sonuçların

kesinliğinin bu sınırlılıklar nedeniyle azaldığını vurgulamaktadır (Rosa-do-Pérez et al., 2021).

3.2. Gelecekteki Araştırma Yönelimleri

Mevcut literatürdeki bu sınırlılıklar göz önüne alındığında, Tai Chi'nin inflamasyon üzerindeki etkilerini daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için gelecekteki araştırmaların belirli yönlelere odaklanması gerekmektedir:

1. **Metodolojik Kalitenin Artırılması:** Daha büyük örneklemli, metodolojik olarak sağlam ve iyi tasarlanmış RKÇ'lere acil ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, uygun randomizasyon yöntemleri, mümkün olduğunca körleme (özellikle sonuç değerlendircilerinin körlenmesi), standartlaştırılmış ve iyi tanımlanmış Tai Chi müdahaleleri ve uygun aktif kontrol grupları (örn. diğer egzersiz türleri veya kanıtlanmış diğer tamamlayıcı tedaviler) kullanılmalıdır.
2. **Doz-Yanıt İlişisinin İncelenmesi:** Tai Chi müdahalesinin «dozajı» (uygulama süresi, sıklığı, seans başına yoğunluk, Tai Chi stili) ile inflamatuvar belirtiçer üzerindeki etkileri arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Farklı dozajların farklı popülasyonlarda ve farklı sonuçlar üzerindeki etkinliğini belirlemek önemlidir.
3. **Popülasyon ve Durum Spesifik Etkilerin Araştırılması:** Tai Chi'nin etkinliği, farklı popülasyonlarda (örn. spesifik kronik hastalıkları olan bireyler, farklı yaş grupları, farklı etnik kökenler) ve farklı inflamatuvar profillere sahip durumlarda daha detaylı araştırılmalıdır.
4. **Mekanizmaların Aydınlatılması:** Tai Chi'nin anti-inflamatuvar etkilerinin altında yatan biyolojik mekanizmaların (örn. fasyal ağların rolü, HPA eksen modülasyonu, NF- κ B sinyal yolağı, epigenetik değişiklikler) daha derinlemesine aydınlatılması için translasyonel (temel bilimlerden kliniğe köprü kuran) çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu, “kara kutu” yaklaşımından çıkarak Tai Chi'nin nasıl etki ettiğini anlamamıza yardımcı olacaktır.
5. **Uzun Vadeli Etkilerin Değerlendirilmesi:** Mevcut çalışmalar genellikle kısa veya orta vadeli etkilere odaklanmaktadır. Tai Chi'nin inflamasyon üzerindeki etkilerinin kalıcılığını ve uzun vadeli sağlık sonuçlarını değerlendirmek için daha uzun süreli takip çalışmaları gereklidir.
6. **Maliyet-Etkinlik Analizleri:** Tai Chi'nin potansiyel bir halk sağlığı müdahalesi olarak değerini belirlemek için maliyet-etkinlik

analizleri yapılmalıdır. Bu, sağlık politikaları ve kaynak tahsisi kararlarında önemli bir rol oynayabilir.

Mevcut literatürdeki heterojenlik ve metodolojik sınırlılıklar, Tai Chi'nin inflamasyon üzerindeki etkileri hakkında kesin ve genellenebilir sonuçlara varmayı zorlaştırmaktadır. Bu durum, Tai Chi'nin potansiyelini tam olarak anlamak ve klinik kılavuzlara entegre etmek için standartlaştırılmış, yüksek kaliteli araştırmalara acil ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Farklı Tai Chi stilleri, süreleri, yoğunlukları ve farklı kontrol gruplarının kullanılması, çalışmaları karşılaştırmayı ve ortak bir sonuç çıkarmayı zorlaştırmaktadır. Bu belirsizliği gidermek için, gelecekteki araştırmaların CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) gibi uluslararası kabul görmüş raporlama standartlarına uyması, müdahaleleri ayrıntılı bir şekilde tanımlaması ve aktif kontrol grupları kullanması kritik öneme sahiptir.

Ayrıca, Tai Chi'nin etkilerini araştırırken sadece geleneksel pro-inflamatuar belirteçlere (CRP, IL-6, TNF- α) odaklanmak yeterli olmayabilir. Anti-inflamatuar mediyatörler (örn. IL-10), hücrel yanıt (örn. makrofaj polarizasyonu), genomik belirteçler (örn. NF- κ B ile ilişkili genlerin ekspresyonu) ve hatta epigenetik değişiklikler gibi daha geniş bir yelpazede biyomarkerların incelenmesi, Tai Chi'nin karmaşık bağışıklık düzenleyicilerini daha iyi yansıtabilir. Oh ve ark. (2020) çalışmasının “sitokinlerin çift yönlü regülasyonu”ndan bahsetmesi, Cui ve ark. (2024) çalışmasının IL-10'da artış göstermesi, Irwin ve ark. (2015) çalışmasının hücrel düzeyde ve NF- κ B'de değişiklikler bulması, Thelander ve Ring (2025) derlemesinin makrofaj polarizasyonundan bahsetmesi ve Ren ve ark. (2012) çalışmasının epigenetik değişikliklere işaret etmesi, bu bütüncül yaklaşımın gerekliliğini desteklemektedir. Bu, Tai Chi'nin “dengeleyici” veya “düzenleyici” etkilerini daha iyi ortaya koyabilir.

4. Sonuç ve Klinik Çıkarımlar

Mevcut bilimsel literatürün kapsamlı bir derlemesi, Tai Chi'nin, özellikle belirli koşullar altında ve uygun dozajda uygulandığında, inflamasyon üzerinde faydalı etkileri olabileceğine dair artan kanıtlar bulunduğunu göstermektedir. Bu etkiler, pro-inflamatuar belirteçlerin (örn. bazı durumlarda TNF- α , IL-6, CRP) azalması, anti-inflamatuar mediyatörlerin (örn. IL-10) artması ve immün hücre fonksiyonlarının (örn. immün hücre sayılarında artış, monosit/makrofaj aktivitesinde modülasyon) modülasyonu şeklinde kendini gösterebilir.

Tai Chi'nin inflamasyon üzerindeki etkileri muhtemelen tek bir mekanizmadan ziyade, nöroendokrin sistem (HPA eksen, otonom sinir sistemi), biyomekanik faktörler (fasyal ağlar, mekanotransdüksiyon) ve hücrel/

moleküler yolların (NF- κ B, BDNF, oksidatif stres, epigenetik değişiklikler) karmaşık bir etkileşimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu çoklu etki yolları, Tai Chi'nin zihin-beden bütünlüğünü hedefleyen “bütüncül” bir pratik olma doğasıyla uyumludur. Bu, onu sadece semptomları değil, potansiyel olarak altta yatan dengesizlikleri de ele alabilen bir müdahale haline getirebilir. Tai Chi'nin yavaş hareketleri, nefes kontrolü ve meditatif zihin durumu gibi çoklu bileşenleri, bu farklı sistemleri aynı anda uyartabilir veya modüle edebilir.

Klinik uygulamada, Tai Chi, kronik inflamasyonla ilişkili durumların (örn. bazı kardiyovasküler hastalıklar, kanserle ilişkili yorgunluk ve inflamasyon, kronik ağrı sendromları) yönetiminde güvenli ve potansiyel olarak etkili bir tamamlayıcı yaklaşım olarak düşünülebilir. Özellikle stresin, hareketsizliğin ve kronik ağrının inflamasyonu şiddetlendirdiği bilinen durumlarda, Tai Chi'nin bu faktörleri olumlu yönde etkileyerek dolaylı yoldan inflamasyonu da modüle etme potansiyeli bulunmaktadır.

Ancak, mevcut kanıtların kalitesi ve tutarlılığı değişkendir. Birçok çalışma metodolojik sınırlılıklara (küçük örneklem, yanlılık riski, heterojenlik) sahiptir ve bu da kesin sonuçlara varmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, Tai Chi'nin inflamasyon üzerindeki etkilerini ve altında yatan mekanizmaları daha net bir şekilde ortaya koymak için daha fazla sayıda, büyük ölçekli, metodolojik olarak sağlam ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, sağlık profesyonelleri, hastalarına Tai Chi'yi bir tamamlayıcı tedavi seçeneği olarak önerirken, bireysel ihtiyaçları, tercihleri, hastanın genel sağlık durumunu ve mevcut bilimsel kanıtların sınırlılıklarını dikkatle göz önünde bulundurmalıdır. Kanıtların henüz kesin olmamasına rağmen, Tai Chi'nin düşük maliyetli, erişilebilir ve genellikle güvenli bir müdahale olması, onu özellikle kaynakların kısıtlı olduğu veya farmakolojik tedavilerin yan etkilerinin sorun teşkil ettiği durumlarda, inflamasyon yönetimi için çekici bir tamamlayıcı seçenek haline getirmektedir. Ancak bu, daha kesin kanıtlar elde edilene kadar dikkatli bir yaklaşımı ve bireyselleştirilmiş önerileri gerektirir ve Tai Chi hiçbir zaman kanıtlanmış standart tedavilerin yerine geçmemelidir.

5. Kaynakça

- Chen, S., Zeng, J., Li, R., Zhang, Y., Tao, Y., Hou, Y., Yang, L., Zhang, Y., Wu, J., & Meng, X. (2024). Traditional Chinese medicine in regulating macrophage polarization in immune response of inflammatory diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, 325, 117838. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117838>
- Cui, M., Wei, Q., Li, Y., Liu, M., Sun, L., Liu, X., Chen, Z., Fang, H., Liu, L., Fu, J., Li, C., Li, H., Ma, Y., Zhang, X., Huang, Y., Li, L., Lyu, S., & Zhang, J. (2024). Effects of a Tai Chi rehabilitation program implemented using a hybrid online and offline mode on oxidative stress and inflammatory responses in patients with coronary heart disease: A randomized controlled trial. *Frontiers in Public Health*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1369675>
- Esch, T., Duckstein, J., Welke, J., & Braun, V. (2007). Mind/body techniques for physiological and psychological stress reduction: Stress management via Tai Chi training - a pilot study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 13(11), CR488-497.
- Friedman, E. M., Karlamangla, A. S., Almeida, D. M., & Seeman, T. E. (2012). Social strain and cortisol regulation in midlife in the US. *Social Science & Medicine* (1982), 74(4), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.11.003>
- Irwin, M. R., Olmstead, R., Breen, E. C., Witarama, T., Carrillo, C., Sadeghi, N., Arevalo, J. M. G., Ma, J., Nicassio, P., Ganz, P. A., Bower, J. E., & Cole, S. (2014). Tai chi, cellular inflammation, and transcriptome dynamics in breast cancer survivors with insomnia: A randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2014(50), 295–301. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu028>
- Lan, C., Chen, S.-Y., Lai, J.-S., & Wong, A. M.-K. (2013). Tai chi chuan in medicine and health promotion. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2013, 502131. <https://doi.org/10.1155/2013/502131>
- Lu, W.-A., & Kuo, C.-D. (2003). The effect of Tai Chi Chuan on the autonomic nervous modulation in older persons. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(12), 1972–1976. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000099242.10669.F7>
- Nasef, N. A., Mehta, S., & Ferguson, L. R. (2017). Susceptibility to chronic inflammation: An update. *Archives of Toxicology*, 91(3), 1131–1141. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1914-5>
- Ni, X., Chan, R. J., Yates, P., Hu, W., Huang, X., & Lou, Y. (2019). The effects of Tai Chi on quality of life of cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(10), 3701–3716. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04911-0>

- Oh, B., Bae, K., Lamoury, G., Eade, T., Boyle, F., Corless, B., Clarke, S., Yeung, A., Rosenthal, D., Schapira, L., & Back, M. (2020). The Effects of Tai Chi and Qigong on Immune Responses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 7(7), 39. <https://doi.org/10.3390/medicines7070039>
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2025). Chronic Inflammation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
- Ren, H., Collins, V., Clarke, S. J., Han, J.-S., Lam, P., Clay, F., Williamson, L. M., & Andy Choo, K. H. (2012). Epigenetic changes in response to tai chi practice: A pilot investigation of DNA methylation marks. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2012, 841810. <https://doi.org/10.1155/2012/841810>
- Robins, J. L., Elswick, R. K., Sturgill, J., & McCain, N. L. (2016). The Effects of Tai Chi on Cardiovascular Risk in Women. *American Journal of Health Promotion: AJHP*, 30(8), 613–622. <https://doi.org/10.4278/ajhp.140618-QUAN-287>
- Rosado-Pérez, J., Castelán-Martínez, O. D., Mújica-Calderón, A. J., Sánchez-Rodríguez, M. A., & Mendoza-Núñez, V. M. (2021). Effect of Tai Chi on Markers of Oxidative Stress: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073458>
- Rosado-Pérez, J., Ortiz, R., Santiago-Osorio, E., & Mendoza-Núñez, V. M. (2013). Effect of Tai Chi versus walking on oxidative stress in Mexican older adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 298590. <https://doi.org/10.1155/2013/298590>
- Shu, C., Feng, S., Cui, Q., Cheng, S., & Wang, Y. (2021). Impact of Tai Chi on CRP, TNF-alpha and IL-6 in inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(7), 7468–7478. <https://doi.org/10.21037/apm-21-640>
- Sladek, C. D., Michelini, L. C., Stachenfeld, N. S., Stern, J. E., & Urban, J. H. (2015). Endocrine-Autonomic Linkages. *Comprehensive Physiology*, 5(3), 1281–1323. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140028>
- Solianik, R., Brazaitis, M., & Čekanauskaitė-Krušnauskienė, A. (2022). Tai chi effects on balance in older adults: The role of sustained attention and myokines. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 62(11), 1512–1518. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.21.12990-1>
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., & Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>
- Takemoto, K., Ishihara, S., Mizutani, T., Kawabata, K., & Haga, H. (2015). Compressive Stress Induces Dephosphorylation of the Myosin Regulatory Light Chain via RhoA Phosphorylation by the Adenylyl Cyclase/Protein

- Kinase A Signaling Pathway. *PLOS ONE*, 10(3), e0117937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117937>
- Taylor-Piliae, R. E., Haskell, W. L., Waters, C. M., & Froelicher, E. S. (2006). Change in perceived psychosocial status following a 12-week Tai Chi exercise programme. *Journal of Advanced Nursing*, 54(3), 313–329. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.03809.x>
- Thelander, Y. Z., & Ring, H. Z. (2025). Tai Chi and Its Impact on Immune Mechanisms: A Comprehensive Review. *Health*, 17(5), Article 5. <https://doi.org/10.4236/health.2025.175033>
- Wu, X., & Ye, Z. (2025). Mechanoimmunology of T-Cell Activation. *Scandinavian Journal of Immunology*, 101(2), e70009. <https://doi.org/10.1111/sji.70009>
- You, T., & Ogawa, E. F. (2020). Effects of meditation and mind-body exercise on brain-derived neurotrophic factor: A literature review of human experimental studies. *Sports Medicine and Health Science*, 2(1), 7–9. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.03.001>
- Zheng, J.-Y., Zhu, J., Wang, Y., & Tian, Z.-Z. (2024). Effects of acupuncture on hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Current status and future perspectives. *Journal of Integrative Medicine*, 22(4), 445–458. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2024.06.004>



BÖLÜM

4

SORBİTOLÜN TOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİ

İremnur ÇİMEN KAPLAN¹

Serap SUNAR²

Nalan YILDIRIM DOĞAN³

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, E-posta: iremnurcimen98@hotmail.com

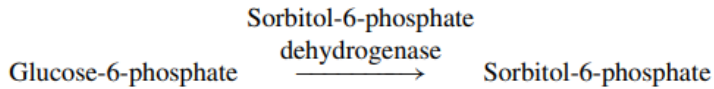
² Doç. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0000-0002-2011-1117 E-posta: ssunar@erzincan.edu.tr

³ Prof. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0000-0002-5344-5367 E-posta: nyildirim@erzincan.edu.tr

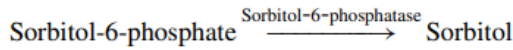
1. Fiziksel ve Kimyasal Yapısı

Sorbitol, beyaz veya neredeyse renksiz olan kokusuz bir tozdur. 97 °C’de erir ve gıda işlemede mükemmel pH ve ısı stabilitesine sahiptir (Tiefenbacher, 2017). Parçacık boyutuna göre pul, granül, pelet ya da toz gibi çeşitli formları mevcuttur (Newman ve ark., 1999). Ana fotosentetik son ürünlerden biri olan sorbitol çoğu bitki ailesinde bir depolama ve taşıma şekeri olarak hizmet eder. Sentezi, NADP’ye bağımlı sorbitol-6-fosfat dehidrojenaz (S6PDH) aracılığıyla glikozun kataliziyle gerçekleşir. Sorbitol ayrıca alıcı dokularda NAD⁺ sorbitol dehidrojenaz tarafından fruktoza indirgenir. Tuzluluk, soğuk ortam ve kuraklık gibi çeşitli abiyotik stresler altında hücre sitoplazmasındaki osmotik ayarlama önemli bir rol oynar (Sharma ve ark., 2014).

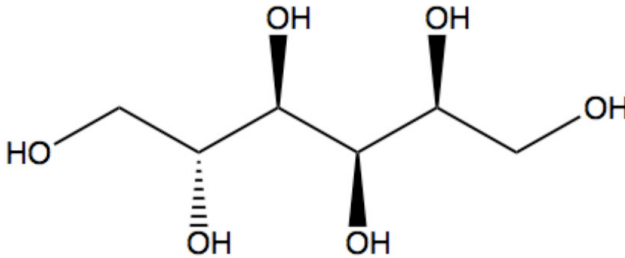
Step 1



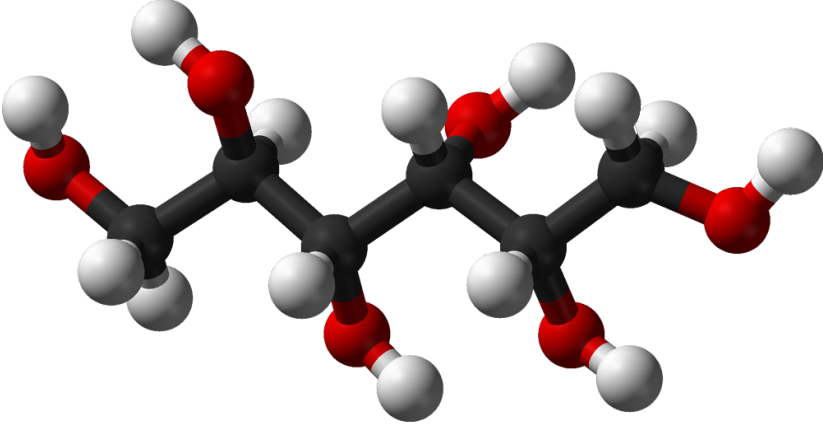
Step 2



Şekil1: Sorbitol sentezi (Sharma ve ark., 2014)



Şekil2: Sorbitolün kimyasal yapısı (Kaynak: Wikimedia Commons, kamu malı (public domain))

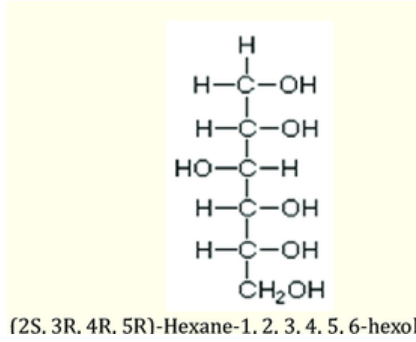


Şekil3: Sorbitolün 3 boyutlu kimyasal yapısı (Kaynak: Wikimedia Commons, CC BY-SA 3.0)

2. Kullanım Alanları

D-glukitol olarak da adlandırılan sorbitol, altı karbonlu bir şeker alkolüdür. Çilek, kiraz, erik, armut ve elma gibi birçok meyvede doğal olarak bulunur. Tatlılığı (sakkarozla kıyasla ~ %60) ve yüksek suda çözünürlüğü nedeniyle, sorbitol büyük ölçüde düşük kalorili bir tatlandırıcı olarak tercih edilir. Avrupa’da E420 gıda katkı maddesi numarasına sahiptir (Tiefenbacher, 2017). Sakızlar, şekerlemeler, tatlılar, dondurmalar ve diyabetik gıdalar gibi çok çeşitli gıda ürünlerinde bulunur (Zarour ve ark., 2017). Bunu analiz etmeye yönelik Türkiye’de üç süpermarketteki ürünlerde yapılan çalışmada 2514 ambalajlı yiyecek ve içeceğin 1647’sinin (%65,5) ilave şeker veya NNS (besleyici olmayan tatlandırıcı) içerdiği ortaya çıkarılmıştır. Tüm gıda gruplarında en çok kullanılan ilave şeker beyaz şeker (%50,6-%100) iken en çok kullanılan NNS’nin sorbitol (%28,4) olduğu rapor edilmiştir (Bayram & Ozturkcan, 2022).

Bir poliol olan sorbitol ince bağırsakta zayıf bir şekilde emilir veya hiç emilmez. Bu nedenle, bakteriyel fermentasyon için bir substrat olarak hareket edebileceği kolona ulaşabilir. Bu da sorbitolün prebiyotik bir bileşik olarak kullanılabileceğini gösterir (Zarour ve ark., 2017).



Şekil4: D-glukitol (sorbitol) kimyasal formülü. (İbrahim O. O., 2016)

Kullanım alanları; nemlendirici, plastikleştirici, tatlandırıcı, tablet ve kapsül seyreltici olarak tanımlanır ve çok geniştir. Tatlı bir tada sahip olmasından ötürü ilaç, kozmetik ve gıda endüstrilerinde yaygın olarak kullanılır. Farmasötik uygulamalarda sorbitol, ıslak granülasyon veya kuru sıkıştırma formülasyonlarında tablet seyreltici olarak kullanılır. Çiğnenebilir tabletlerde yaygın olarak kullanılır ve kapsül formülasyonlarında jelatin için plastikleştirici etkisinden faydalanılır. Şekersiz sıvı preparatlarda, ilaç, vitamin ve antiasit süspansiyonları için stabilizatör olarak kullanılmaktadır. Şuruplarda kullanıldığında, şişe kapaklarının etrafındaki kristalleşme önlenir. Enjekte edilebilir ve topikal ürünlerde de kullanılan bu madde osmotik müşil olarak terapötik bir kullanıma sahiptir (Marques ve ark., 2016). Sorbitol kalın bağırsağa su çekerek müşil görevi görür ve bağırsak hareketlerini uyarır (Awuchi ve ark., 2019).

Negatif çözelti ısısı nedeniyle serinletici bir his verir ve öksürük dam-lalarında, nane şekerlerinde kullanılır. Diş macunlarında da büyük mik-tarda sorbitol kullanılır ve burada nonkaryojenik bir nemlendirici ve plas-tikleştirici olarak görev yapar (BeMiller, 2019). Düşük glisemik indekse sahip olduğundan dişler için güvenlidir, ağız bakterileri tarafından metabo-lize edilmez. Bu nedenle çoğu diş macunu nemlendirici olarak D-sorbitol veya gliserin (ya da her ikisini) içerir (Marques ve ark., 2016). Sorbitol içeren gıda ürünleri genellikle diyabetli hastalar için tavsiye edilir, çünkü sorbitol kan glikoz konsantrasyonlarını yükseltmez veya metabolizması için insülin gerektirmez (Aronson, 2016).

3. Etkileri

Sorbitol özellikle gıda ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılıp doğal olarak bazı meyvelerde bulunan bir şeker alkolüdür. Tatlandırıcı ve düşük glisemik indeksi özellikleri onu kullanımda

cazip hâle getirmektedir. Etkileri, kullanımındaki tüketim miktarına ve kullanım alanına göre farklılıklar gösterebilir.

Sorbitol alımının yaşamın erken dönemlerinde bağırsak mikrobiyomu aracılığıyla sağlıklı vücut ağırlığının korunması ile ilişkisi yapılan bir çalışmayla araştırılmıştır. Yüksek sorbitol alımı olan çocuk ve ergenler, sorbitol alımı olmayanlara kıyasla 6-10 ve 11-18 yaşlarında daha düşük BMI-z skoruna sahip olarak görülmüştür. Mikrobiyomun beta çeşitliliği sorbitol kullananlar ve kullanmayanlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. *Bifidobacterium*, anneleri sorbitol kullanan bebek ve çocukların bağırsaklarında, anneleri hamilelik sırasında sorbitol kullanmayan bebek ve çocuklara göre daha yüksekti. *Staphylococcus*, *Faecalibacterium* ve *Oscillospiraceae_UCG-005* gibi çeşitli mikroplar obezitenin düzenlenmesinde rol oynamış ve antropometrik ölçümlerle negatif ilişkili bulunmuştur (Chu ve ark., 2025).

Yaşlı yetişkin bireyler üzerindeki sistemik etkileri açıklığa kavuşturulamamıştır. Sorbitol tüketiminin bilişsel ve diş eti sağlığı üzerindeki etkileri bir fare modelinde değerlendirilmiştir. Yaşlı fareler, davranışları değerlendirilmeden önce 3 ay boyunca %5 sorbitol ile beslenmiş ve beyin ve diş eti dokuları toplanmıştır. Uzun süreli sorbitol tüketimi yaşlı farelerde diş eti dokusunun yaşlanmasını engellemiştir. Bununla birlikte, bilişsel gerilemeye ve hipokampüste beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) azalmasına neden olmuştur. Sorbitol tüketimi homeostatik fonksiyonu etkilememiştir; ancak beyinde özellikle hipokampüste etkiler gösterebilir (Yokoi ve ark., 2024).

Sorbitol ve diğer polioller normalde diğer dokularda yüksek seviyelerde birikmez ama biriktiklerinde hücresel patoloji ortaya çıkabilir. Bunun en iyi kanıtı, hayvanlar galaktoz ile beslendiğinde polioller galaktitol biriktiren dokularda hasar meydana gelmesi ve bu hasarın aldoz redüktaz inhibitörleri tarafından önlenabilir olmasıdır. Ayrıca, aldoz redüktaza bağlı sorbitol birikiminin, kan glukoz seviyesinin kontrolü ile ilgili birçok geç başlangıçlı diyabetik komplikasyonun patogenezinde ortak bir biyokimyasal bağlantı olduğuna dair deneysel kanıtlar artmaktadır. Polioller birikiminin bu diyabetik komplikasyonların başlangıcına yol açtığı spesifik mekanizmalar devam eden araştırmaların konusudur (Burg & Kador, 1988).

Başka bir çalışmada sorbitol solüsyonu, hepatik ensefalopati (HE) için laktuloz tedavisinin etkinliğini değerlendirmede bir kontrol maddesi olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, son *in vitro* çalışmalar sorbitolün inert bir plasebo olabileceğini ve terapötik önemi olabileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı gönüllülerde ve alkolik sirotik hastalarda sorbitolün *in vivo* metabolizması değerlendirilmiştir ve sorbitolün bağırsak bakterileri tarafından laktuloza benzer bir şekilde metabolize edildiği bulunmuştur.

Daha sonra sorbitol tedavisinin sirotik hastalarda beş psikomotor performans testi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Sorbitol alan hastalar tüm psikomotor testlerde iyileşme gösterirken, sorbitol almayan benzer hastalar iyileşme göstermemiştir. Sorbitolün insanda bağırsak bakterileri tarafından metabolize edildiği, sorbitol tedavisinin sirotik hastalarda psikomotor performansı iyileştirdiği ve sorbitolü kontrol olarak kullanan önceki çalışmaların laktulozun faydalı etkilerini hafife aldığı sonucuna varılmıştır (McClain ve ark., 1981).

Böbrek dokuları hariç farklı organlar üzerinde toksik etkiler göstermiştir. Böbrek dokusu üzerindeki sub-kronik nefrotoksik etkilerini değerlendirmek için yapılan çalışmada otuz altı Sprague Dawley sıçanı kontrol, sorbitol (SOR) (20 mg/kg), SOR (45 mg/kg) ve SOR (90 mg/kg) uygulanan gruplara ayrılmıştır. SOR intoksikasyonu belirli gen ekspresyonlarında artış göstermiştir. SOR uygulamasından sonra HO-1, SOD, GPx, GSR, CAT ve GST enzimatik aktiviteleri azalırken ROS ve MDA seviyeleri yükselmiştir. SOR maruziyeti sistatin C, BUN, KIM-1, üre, kreatinin, ürik asit, NAG seviyelerinde yükselme gösterirken, doza bağlı olarak kreatinin klirensinde azalma görülmüştür. Ayrıca, SOR zehirlenmesi Kaspaz-9, Kaspaz-3 ve Bax seviyelerini yükseltirken Bcl-2 seviyelerini düşürmüştür. SOR uygulaması test edilen tüm dozlarda böbrek histolojisini bozmuştur. Bu bulgular, SOR'un pro-oksidatif, pro-inflamatuar ve pro-apoptotik özelliklerinden dolayı 90 mg/kg > 45 mg/kg > 20 mg/kg şeklinde doza bağlı olarak nefrotoksik etkilerini göstermektedir (Alzahrani ve ark., 2025).

Bitkilerde de çeşitli etkileri bulunmaktadır. Polietilen glikol (PEG) ve sorbitol (ST) bitkilerde osmotik olarak indüklenen su stresi çalışmalarında kullanılmıştır. Çalışma pirinç yapraklarındaki antioksidan enzim tepkilerinin -1,5 MPa osmotik potansiyele sahip PEG ve ST için farklı olup olmadığını incelemek üzere yapılmıştır. Bağlı su içeriğine göre değerlendirildiğinde, PEG uygulaması pirinç yapraklarında ST uygulamasına göre daha yüksek derecede su stresine yol açmıştır. PEG uygulaması pirinç yapraklarında malondialdehit içeriği ile değerlendirilen lipid peroksidasyonunu belirgin şekilde artırmıştır. Ancak, ST uygulamasının lipid peroksidasyonu üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. ST ile muamele edilen pirinç yapraklarında peroksidaz (POX), askorbatperoksizdaz (APX) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerinde artış gözlenmiştir. Sonuçlar, PEG uygulamasının değil, ST uygulamasının pirinç yapraklarında antioksidan sistemi yukarı doğru düzenleyebileceğini göstermektedir (Hsu & Kao, 2003).

Ocimum basilicum L. bitkisiyle yapılan çalışmada hücre süspansiyon kültürlerine uygulanan sorbitol işlemlerinin hücre canlılığı (%), hücre sayısı ve hücre kuru ağırlığı (g/L), toplam fenolik içeriği (TPC), flavonoid içeriği (TFC) ve ikincil metabolit birikimleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Antioksidan kapasiteleri 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest

radikal deneyi ile değerlendirilmiştir. Fenolik bileşikler ve terpenoidler sırasıyla ters faz-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) ve tepe boşluğu katı faz mikroekstraksiyon-gaz-kromatografi-kütle-spektrometresi (HS-SPME-GC/MS) ile tanınmıştır. Sonuçlar, sorbitol uygulamasının *O. basilicum* hücre süspansiyon kültürlerinde fenolik bileşiklerin ve terpenoidlerin üretimini artırabileceğini göstermiştir (Açıkgöz, 2021).

Polietilen glikol ile simüle edilen kuraklık stresi altında dışsal sorbitolün mısır fideleri üzerindeki etkilerini inceleme amaçlı yapılan çalışmada ise PEG ile simüle edilen kuraklık stresi altında mısır fidelerinin büyümesi önemli ölçüde engellenmiş ve dışsal sorbitol bu büyüme inhibisyonunu büyük ölçüde hafifletmiştir. Eksojen sorbitol uygulaması, sorbitol gibi hücre içi osmotik maddelerin birikimini artırmak ve kuraklık stresinin neden olduğu hasarı azaltmak için antioksidan sistemleri geliştirmek üzere aldoz redüktaz (AR) ile ilişkili genlerin ifade seviyelerini yukarı doğru düzenleyerek mısır fidelerine kuraklığa tolerans kazandırdığını göstermiştir (Li ve ark., 2023).

Sorbitol püskürtmenin çilek yapraklarının biyoaktif bileşikleri üzerinde de çeşitli etkileri gözlemlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (0, 25, 50 mM ve 75mM) sorbitol uygulaması, toplam klorofil, klorofil a ve b, karotenoidler ve toplam fenolikler gibi çilek özelliklerini büyük ölçüde iyileştirmiştir. Sorbitol konsantrasyonları arttıkça, meyve verme döneminde alınan örneklerde klorofil a ve b değerleri artmış ve daha yüksek değerler elde edilmiştir. Sorbitol uygulanan çilek bitkilerinde kontrole kıyasla karotenoid içeriği yaklaşık %189.49 , toplam fenolik içeriği ise %30,85 oranında artmıştır. Sorbitol verilmesi flavonoid içeriğini azaltmıştır. Sonuçlar, sorbitol uygulamasının çileklerin genel büyümesi üzerinde engelleyici bir etkisi olmadığını göstermiştir. Analiz edilen biyokimyasal parametreler arasında, klorofil, fenolik ve karotenoid içerikleri artarken, flavonoid içeriği sorbitol uygulaması ile azalmıştır (Kocaman, 2024).

Bitkinin büyümesindeki etkilerini gözlemlemek amaçlı yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada ise ‘San Castrese’ ve ‘Portici’ kayısılarının (*Prunus armeniaca* L.) *in vitro* çoğalma ve köklenme kapasitesi gözlenmiş; sükröz (58.4 mM) ve sorbitol (116.8 mM) ile zenginleştirilmiş modifiye MS ortamı kullanılmıştır. Çoğalma ve köklendirme ortamlarının etkileşimi de incelenmiştir. Her iki çeşidin de çoğalması benziladenin (BA) konsantrasyonu ile orantılı ve sorbitol ortamı ile artmıştır. Yeni çoğalan sürgünler sorbitol ortamında daha iyi uzamıştır. Sorbitolün çoğalma ve sürgün büyümesi üzerindeki olumlu etkisi osmotik etkilerden kaynaklanmamıştır. Dahası, sorbitol ‘Portici’nin köklenmesini hızlandırmada olumlu bir taşıma etkisi göstermiştir (Marino ve ark., 1993).

4. DNA Üzerindeki Hasarı

Sorbitolün DNA üzerinde de çeşitli etkileri bulunmaktadır. Genotoksisitesini ve üreme üzerindeki etkilerini göstermek amacıyla farelerde kemik iliği mikronükleus (MN), sperm morfolojisi ve sperm sayısı kullanılarak bir araştırma yapılmıştır. Allometri ile tanımlanan ve yaklaşık olarak sırasıyla 70 kg'lık bir insanın günlük 1.5g, 750mg, 330mg, 165mg ve 16mg sorbitol tüketimine karşılık gelen 90, 45, 20, 10 ve 1 mg/kg/gün'lük beş doz kullanılmıştır. MN analizi, tedavi grupları arasında mikronükleasyonlu polikromatik eritrositlerin ve diğer nükleer anormalliklerin doza bağlı olarak indüklendiğini göstermiştir. Sperm şeklinin değerlendirilmesi, tedavi edilen gruplarda ortalama sperm sayısında önemli ($p < 0.05$) bir azalma ile sperm anormalliklerinde önemli ($p < 0.05$) bir artış olduğunu göstermiştir. Oksidatif stres biyobelirteçlerinin sonucu, maruz kalan farelerde karaciğer katalaz, MDA ve serum ALT ve AST aktivitelerinde önemli ($p < 0.05$) artış ve SOD aktivitelerinde eşzamanlı düşüş olduğunu göstermiştir. Negatif kontrol ile karşılaştırıldığında, maruz kalan farelerin ağırlığında önemli bir artış kaydedilmiştir. Sonuçlar sorbitolün genotoksisitesini ve üreme üzerindeki etkilerini göstermiştir (Alabi ve ark., 2019).

Birçok çalışma ile aşırı sorbitolün hücre içi redoks dengesini bozabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, aşırı hücre içi sorbitolün oosit kalitesi, olgunlaşması ve embriyo gelişim potansiyeli üzerindeki etkisi hakkında hâlâ çok az şey bilinmektedir. 2021 yılında yapılan bir çalışmada *in vitro* olgunlaşma (IVM) sırasında yaşlı farelerin oositlerinde hücre içi sorbitol birikip birikmediği, sorbitolün oosit gelişimi ve olgunlaşmasında ne gibi roller oynadığı araştırılmıştır. Yaşlı farelerin *in vitro* olgunlaştırılmış oositlerinde sorbitol seviyeleri, genç farelerin oositlerine göre önemli ölçüde daha yüksek olarak gözlenmiştir. Aldoz redüktaz (AR), mRNA ekspresyonu, 9 aylık farelerin *in vitro* kültüre edilmiş oositlerinde kültür öncesine göre önemli ölçüde daha yüksekti. Yaşlı farelerin oositlerindeki sorbitolü azaltmak için IVM ortamına spesifik bir aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinil eklenmiştir. Sorbinil grubundaki ROS floresan yoğunluğu yaşlı gruptakinden önemli ölçüde daha düşükken, GSH floresan yoğunluğu önemli ölçüde daha yüksek olarak belirlenmiştir. Yaşlı fare oositlerinde IVM sırasında aşırı sorbitol birikiminin indüklendiği ve bunun da hücre içi redoks dengesini değiştirerek oosit kalitesini olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2021).

Perinatal dönemde sorbitolün genotoksisitesine dair herhangi bir kanıt bulunmamasına rağmen, 2016'da emziren Wistar sıçanlarıyla yapılan 14 günlük maruziyet çalışması sonucunda yavruların biyokimyasal ve toksikolojik parametrelerinde değişiklikler gözlemlenmiştir. Yavru boyunda doza bağlı bir azalma belirlenirken, sorbitol maruziyeti mikronükleus indüksiyonu da dahil olmak üzere hepatosit genotoksisitesine neden olmuştur. Maternal sorbitol alımı yavrularda miyelotoksisite ve miyelosupresyona neden olmuştur. Kan hücrelerinin comet testi ile sorbitole maruz kalan yavrularda doza bağlı bir genotoksik yanıt oluşturduğu rapor edilmiştir (Cardoso ve ark., 2016).

Gıda endüstrisinde ve diyabetli hastalar tarafından yapay tatlandırıcıların sıklıkla tercih edildiğini bilmekteyiz. Bu tatlandırıcıların hayvanlar üzerinde olduğu kadar insanlar üzerinde de genotoksik etkileri bazı çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Bunlardan biri de 2014'te yapay tatlandırıcılardan asesülfam potasyum, aspartam, sakarin ve sorbitolün insan periferik lenfosit hücrelerindeki etkisi üzerine tek hücre jel elektroforezi (comet) tekniği kullanılarak yapılan çalışmadır. İnsan lenfosit hücreleri, üç dozajın her birinde (1.25, 2.5 ve 5 ppm) üç saat boyunca bu maddelerle muamele edilmiştir. Kimyasal katkı maddeleri incelenmiş ve çalışma grubundaki ilgili DNA hasarları, her bir tedavi dozu için kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Deneyde gözlenen DNA kırılmaları, deneydeki parametreler kullanılarak değerlendirilmiştir. Kısa süreli *in vitro* uygulamaların sonuçlarına göre bu 4 farklı tatlandırıcının genotoksik etkilere sahip olduğu bulunmuştur (Fındıklı & Türkoğlu, 2014).

Bitkilerde yaygın olarak osmotik stres oluşturmak için kullanılan sorbitol bitkilerde hücresel dengeyi bozup mitotik anormalliklere, DNA hasarına ve genetik istikrarsızlığa neden olabilmektedir. Buna örnek olarak *Allium cepa* L. bitkisinin kök meristem hücreleriyle *in vitro* ortamda yapılan çalışmada da sorbitolün NaCl ile karşılaştırmalı olarak mitodepresif etkileri görülmüştür. Çeşitli sorbitol (100, 200 ve 360 mM) ve NaCl (100, 200 ve 300 mM) konsantrasyonlarının *in vitro* kültüre edilmiş *Allium cepa* L. kök meristem hücreleri üzerindeki etkileri 10 ve 20 gün sonra analiz edilmiştir. Osmotik (sorbitol) ve tuz stresi altında hem kök meristem hücre kesit alanı hem de çekirdek hacmi azalmıştır. Uygulanan streslerin osmotik bileşeni hücre küçülmesi üzerinde daha büyük bir etkiye sahipken, iyonik stres hücre işleyişini bozarak hücre döngüsünün durmasına ve çekirdek bütünlüğünü etkileyen çeşitli sapmalara neden olmuştur. Kültür ortamındaki 300 mM NaCl konsantrasyonu, soğan kök ucunda mitotik aktivitenin

tamamen engellenmesine neden olmuştur. 20 günlük maruziyetten sonra hücrelerin izo-osmotik NaCl (200 mM) ve sorbitol (360 mM) konsantrasyonlarının etkisinin analizi yapıldığında osmotik strese kıyasla tuz stresinin daha güçlü mitodepresif etkileri görülmüştür (Kielkowska, 2017).

Mısır ve adi fasulye de dahil olmak üzere ticari açıdan önemli bitkilerin çoğu su açığı ve tuzluluğa karşı hassastır. Poliaminlerin, ozmotik (sorbitol) ve tuz toleransı modülatörleri ve bu streslerin biyokimyasal göstergeleri olduğu düşünülmektedir. 24 saat boyunca ozmotik ve tuz stresine maruz bırakılan mısır ve adi fasulye bitkilerinin yaprak ve köklerinde serbest, mikrozom ve tilakoid ile ilişkili poliaminlerin organa özgü değişiklikleri ölçüldüğünde putresin seviyelerinin her iki türün incelenen organlarında ve her iki stres altında genel olarak daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Her iki türde de tuz stresini (200 mM NaCl) köklerdeki serbest spermidinde önemli bir düşüşe neden olmuştur. Sorbitol ve tuz koşullarında büyüyen mısır ve fasulye köklerinden izole edilen mikrozomlarla ilişkili tüm poliaminlerin içeriğinde önemli bir azalma gözlemlenmiştir (Legocka & Nowicka, 2012).

5. Sonuç

D-glukitol olarak da adlandırılan sorbitol, alditol sınıfına ait bir poliol'dür ve elma, armut, kiraz gibi meyvelerde doğal olarak bulunmaktadır. Endüstriyel olarak glikozun indirgenmesiyle sentezlenebilmektedir. Düşük glisemik indeksi ve düşük kalori özelliği sayesinde diyabetli bireyler için vazgeçilmez bir tatlandırıcı seçeneği hâline gelmektedir. Gıda alanında kullanılmasının yanı sıra farmasötik formülasyonlarda tablet, kapsül seyntici, plastikleştirici, stabilizatör özelliklerinden yararlanılmakta ve kozmetik alanında da yine karşımıza çıkmaktadır. Sorbitolün canlılarda birçok etkisi bulunmakla birlikte genotoksik etkisi dikkat çekmektedir. İnsanlarda yüksek doz alımına bağlı olarak gastrointestinal sistem üzerinde osmotik etkiyle laksatif özellik gösterebilmektedir. Bu faktörlerden dolayı sorbitol, hem tüketim açısından hem de endüstrideki kullanımıyla çok yönlü bir bileşik olarak tanımlanmakta ve dikkatli kullanım sağlanması gerektiren bir katkı maddesidir.

KAYNAKLAR

- Açıkgöz, M. A. (2021). Effects of sorbitol on the production of phenolic compounds and terpenoids in the cell suspension cultures of *Ocimum basilicum* L. *Biologia*, 76(1), 395-409.
- Alabi, O. A., Oladimeji, L. R., Sorungbe, A. A., & Adeoluwa, Y. M. (2019). Oxidative Stress Induced DNA Damage and Reproductive Toxicity in Male Albino Mice Orally Exposed to Sorbitol. *Annals of Science and Technology*, 4(2), 46-58.
- Alzahrani, F. M., Bibi, A., Hayat, M. F., Alzahrani, K. J., Alsharif, K. F., & Ali, A. (2025). Sorbitol induces sub-chronic nephrotoxicity via escalating JAK1/STAT3, oxidative stress and inflammation in Sprague Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*, 200, 115422.
- Aronson, J. K., (Ed.). (2016). Artificial sweeteners. *Meyler's side effects of drugs* (16th ed., Vol 7, pp. 713-716). Elsevier.
- Awuchi, C. G., & Echeta, K. C. (2019). Current developments in sugar alcohols: Chemistry, nutrition, and health concerns of sorbitol, xylitol, glycerol, arabinol, inositol, maltitol, and lactitol. *Int J Adv Acad Res*, 5(11), 1-33.
- Bayram, H. M., & Ozturkcan, A. (2022). Added sugars and non-nutritive sweeteners in the food supply: Are they a threat for consumers?. *Clinical nutrition ESPEN*, 49, 442-448.
- BeMiller, J. N. (2019). *Carbohydrate Chemistry for Food Scientists: Carbohydrate Reactions*, p:25-48, AACC International.
- Burg, M. B., & Kador, P. F. (1988). Sorbitol, osmoregulation, and the complications of diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 81(3), 635-640.
- Cardoso, F. S., Araujo-Lima, C. F., Aiub, C. A., & Felzenszwalb, I. (2016). Exposure to sorbitol during lactation causes metabolic alterations and genotoxic effects in rat offspring. *Toxicology Letters*, 260, 36-45.
- Chu, Y. Y., Yang, Y. C. S., Hsu, S. Y., Fan, H. Y., Hwang, L. D., Nacis, J. S., & Chen, Y. C. (2025). Gut microbiome and body composition with sorbitol intake during early lifespan. *Nutrition*, 130, 112614.
- Findıklı, Z., & Türkoğlu, Ş. (2014). Determination of the effects of some artificial sweeteners on human peripheral lymphocytes using the comet assay. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences*, 6(8), 147-153.
- Hsu, S. Y., & Kao, C. H. (2003). Differential effect of sorbitol and polyethylene glycol on antioxidant enzymes in rice leaves. *Plant Growth Regulation*, 39, 83-90.
- Ibrahim, O. O. (2016). Sugars alcohols: Chemical structures, manufacturing, properties and applications. *EC Nutrition*, 4(2), 817-824.
- Kiełkowska, A. (2017). *Allium cepa* root meristem cells under osmotic (sorbitol) and salt (NaCl) stress in vitro. *Acta Botanica Croatica*, 76(2), 146-153.

- Kocaman, B. (2024). Effect of Sorbitol Spraying on Chlorophyl, Total Phenolic and Flavonoid in *Fragaria ananassa*. *Duch. cv. Albion Leaves. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 12(8), 1352-1358.
- Legocka, J., & Sobieszczuk-Nowicka, E. (2012). Sorbitol and NaCl stresses affect free, microsome-associated and thylakoid-associated polyamine content in *Zea mays* and *Phaseolus vulgaris*. *Acta Physiologiae Plantarum*, 34, 1145-1151.
- Li, J., Zhao, M., Liu, L., Guo, X., Pei, Y., Wang, C., & Song, X. (2023). Exogenous sorbitol application confers drought tolerance to maize seedlings through up-regulating antioxidant system and endogenous sorbitol biosynthesis. *Plants*, 12(13), 2456.
- Marino, G., Bertazza, G., Magnanini, E., & Altan, A. D. (1993). Comparative effects of sorbitol and sucrose as main carbon energy sources in micropropagation of apricot. *Plant cell, Tissue and Organ culture*, 34, 235-244.
- Marques, C., Tarek, R., Sara, M., & Brar, S. K. (2016). Sorbitol production from biomass and its global market. In *Platform chemical biorefinery* (pp. 217-227). Elsevier.
- McClain, C. J., Kromhout, J. P., Zieve, L., & Duane, W. C. (1981). Effect of sorbitol on psychomotor function: its use in alcoholic cirrhosis. *Archives of Internal Medicine*, 141(7), 901-903.
- Newman, A. W., Vitez, I. M., Mueller, R. L., Kiesnowski, C. C., Findlay, W. P., Rodriguez, C., ... & McGeorge, G. (1999). Sorbitol. In *Analytical profiles of drug substances and excipients* (Vol. 26, pp. 459-502). Academic Press.
- Sharma, R., Bhardwaj, R., Thukral, A. K., Handa, N., Kaur, R., & Kumar, V. (2014). Osmolyte dynamics: new strategies for crop tolerance to abiotic stress signals. In *Emerging technologies and management of crop stress tolerance* (pp. 405-430). Academic Press.
- Tiefenbacher, K. F. (2017). Technology of main ingredients—sweeteners and lipids. *Wafer and waffle*, p: 123-225.
- Wikimedia Commons. (2007). Sorbitol-3D-balls.png [Görsel]. 16 Haziran 2025 tarihinde <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sorbitol-3D-balls.png> adresinden erişilmiştir.
- Wikimedia Commons. (t.y.). D-sorbitol.svg. 16 Haziran 2025 tarihinde <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:D-sorbitol.svg> adresinden erişilmiştir.
- Yokoi, H., Wang, J., Ikuyo, Y., Yamada, M., Shikama, Y., Furukawa, M., & Matsushita, K. (2024). Long-term sorbitol consumption affects the hippocampus and alters cognitive function in aged mice. *Genes to Cells*, 29(5), 432-437.
- Zarour, K., Vieco, N., Pérez-Ramos, A., Nacher-Vázquez, M., Mohedano, M. L., & López, P. (2017). Food ingredients synthesized by lactic acid bacteria.

In *Microbial production of food ingredients and additives* (pp. 89-124). Academic Press.

Zhang, Y., Yan, Z., Liu, H., Li, L., Yuan, C., Qin, L., ... & Cui, Y. (2021). Sorbitol accumulation decreases oocyte quality in aged mice by altering the intracellular redox balance. *Aging (Albany NY)*, 13(23), 25291.



BÖLÜM

5

CHİARİ BENZERİ MALFORMASYON VE SİRİNGOMİYELİ

Zeynep Nilüfer AKÇASIZ¹

Hilal Sena ÖZCAN²

Ebru ERAVCI YALIN³

1 Araştırma Görevlisi, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, 0000-0003-4857-8891

2 Veteriner Hekim, Universal Maltepe Hayvan Hastanesi, 0009-0001-5077-2282

3 DR. Araştırma Görevlisi, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, 0000-0002-0941-6745

Semboller ve Kısaltmalar

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CBM: Chiari Benzeri Malformasyon

CM: Chiari Malformasyonu

CM1: Chiari Tip 1 Malformasyonu

CKCS: Cavalier King Charles Spaniel

FMD: Foramen Magnum Dekompresyonu

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSAİİ: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar

PSOM: Birincil Salgısal Otitis Media

SM: Siringomiyeli dip

1.Chiari Benzeri Malformasyon

İnsanlarda Chiari malformasyonları (CM'ler), serebellar bademciklerin foramen magnumun altında fıtıklaşmasıyla karakterize edilen, sıklıkla değişkenlik gösteren yansımalarıyla birlikte, posterior fossa ve/veya kraniovertebral bileşkede oluşan heterojen bir grup anomalidir (28). İlk olarak 18. yüzyılın sonlarında Avusturyalı patolog Hans Chiari tarafından bir çocuk otopsisinde tanımlanmıştır (1,28). Hans Chiari başlangıçta CM'leri üç türe ayırdı (CM1, CM2 ve CM3) ve daha sonra 1895'te yeni bir kategori (CM4) ekledi (2). Bunlardan Chiari tip I mesodermal kökeniyken tip II, III ve IV nöroektodermal kökenli olarak şekillenmişti (30). Son yirmi yılda başkaları tarafından bazı alt tipleri eklenmiştir (CM0, CM0.5, CM1.5, CM3.5 ve CM5) ve bugün açıklanan toplam dokuz varyant bulunmaktadır (28).

CM'ler ilk tanımlandığı günden bu yana isimlendirilmesi, yeni alt tipleri de dahil olmak üzere CM terimi altında yer alması gereken fenotipik varyasyonları, hastalarda bulunan serebellar bademcik fıtıklaşmalarını tanımlamak için kullanılması gereken en iyi terminoloji ve hatta patofizyolojisi oldukça tartışılan bir konu olmuştur (28).

Hayvanlarda, insanlardaki Chiari tip I'e benzer olan bir durum tarif edilir ve Chiari benzeri malformasyon (CBM) olarak isimlendirilmiştir (5,13). Oksipital kemik hipoplazisi, kaudal fossanın aşırı kalabalıklaşması, BOS yollarının tıkanması ve siringomiyeli birlikteliği ilk olarak Rusbridge

ve ark. tarafından 2000 yılında Cavalier King Charles Spaniels türü köpeklerde tanımlanmıştır (27).

Köpeklerde CBM/SM ‘nin terminolojisi ve tanımları yıllar içinde yapılan çalışmalarla hem değişkenlik göstermiş hem de tartışmalar yaratmıştır. Terminolojiler arasında hastalığı tanımlarken Arnold-Chiari malformasyonu, occipital hipoplazi (OH), caudal occipital malformasyon sendromu (COMS) gibi başlıklar kullanılmıştır. Oluşan karmaşanın giderilmesi için 2006 yılında İngiliz Cavalier Kulübü tarafından davet edilen uluslararası bir veteriner çalışma grubu, isim üzerinde uzlaşmaya çalışarak insanlardaki CM1’e “benzer” eki ile birlikte adlandırılmasını uygun buldu. Bunun nedeni köpeklerin insanlardaki gibi serebellar tonsillerinin bulunmaması ve durumun ciddiyetinin bununla ilişkili olarak serebellar herniasyonun boyutuna bağlı olmamasıydı. Bu adlandırmayla köpeklerde “Chiari-like

Malformation” olarak, yani CLM (CBM) kısaltması kullanılarak insandaki durumdan ayırt edilmesi amaçlandı (15).

CBM, kaudal kranial fossa yapılarında bir uyumsuzluğun olduğu ve serebellumun, foramen magnuma doğru fıtıklaşmasına neden olan, kraniyoservikal bileşkede görülen genetik nörolojik bir durumdur (18). Bu durumda azalmış kaudal fossa hacmi ve kaudal serebellar vermisin, foramen magnuma doğru yer değiştirmesi, insanlardaki durumla oldukça benzerlik gösterir (26).

Malformasyona sahip köpeklerde beyindeki kranial boşluk, beyin sapı ve serebellumdan oluşan kaudal fossa içeriğini barındırmayacak kadar küçüktür ve beyincik foramen magnumdan dışarı doğru itilerek fıtıklaşmıştır. Buna bağlı olarak da BOS akışı etkilenmiştir. MRG’de kaudal serebellumun bir çöküntü yapmasına neden olan os supraoksipitalede, görünür bir anormallik belirgin olsa da, artan bulgular bu köpeklerde aslında kafatasının tamamının hatalı biçimlenmiş olduğunu göstermiştir (14).

Bu malformasyonun özellikle minyatür ve brakiosefalik köpek türlerinde predispoze bir durum olduğunu söylenebilir ancak kedilerde ve diğer tüm türlerde görülebileceği bilinmelidir (3). Örneğin Tennessee Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nin evcil olmayan kedigiller üzerinden yaptığı MRG veri tabanı araştırmasında, 2008’den 2021’e kadar 50 yabani kedinin beyin ve omurga görüntüleme bulguları kaydedilmiştir ve en sık görülen anomalinin CBM olduğu görülmüştür (Hecht ve ark., 2022).

2.Siringomyeli

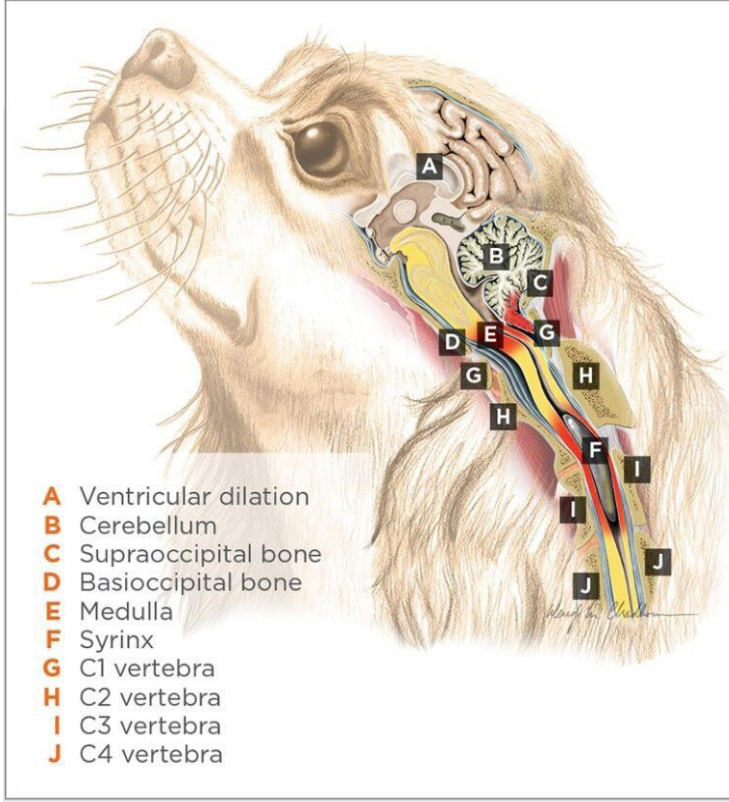
SM, omurilik parankimi içinde sıvı birikmesi anlamına gelir. Anormal BOS hareketi sonucunda omurilik parankimi içerisinde sıvı içeren kavite (srinks) oluşumu gerçekleşir. Bu lezyon zamanla genişleyip ve omurili-

ğe zarar verir. Oluşan sinir hasarı, köpeklerde nörolojik semptomlara ve klinik ağrı belirtilerine yol açar. SM genellikle köpeklerde BOS normal akışını etkileyen bir tıkanıklık olduğunda şekillenir ve en yaygın nedeni insanlardaki CM'nin analoğu olan CBM durumudur (9).

CBM'li CKCS ırkı köpeklerin %50 ila %70'inde SM de gelişmektedir. Tipik olarak bulgular, CBM durumu SM ile sonuçlandığında daha belirgin hale gelir. Birincil semptom duyuşal girdinin sinir sistemi tarafından anormal şekilde işlenmesi anlamına gelen nöropatik ağrıdır (20). Ancak yapılan bir çalışmada, CBM tanısı koyulan köpeklerin en sık kaşınma bulgusu ile hekimlerine başvurduğu gözlemlenmiştir (Öndeş, 2018). Nöropatik ağrı genelde baş ve boyunun arka kısmında meydana gelir. Bu durumda hasta sahipleri köpeklerinin havayı kaşındığını ancak rahatlamadığını söylerler. Temas olmadan yapılan bu kaşınma "hayalet (fantom) kaşınma" olarak adlandırılır.

Klinik bulguları gösteren hayvanların yaşları 6 aylıktan küçükten 12 yaşına kadar değişkenlik gösterebilir ancak genellikle 3 ila 6 yaş arasındaki genç yetişkin köpeklerde semptomlar kendini göstermeye başlar. İki yaşından önce getirilen köpeklerde ileri yaşlı olanlara göre çoğunlukla daha şiddetli klinik belirtiler bulunmaktadır. (20)

CBM ve SM'e, veya her iki duruma da sahip her hayvanın semptom göstermeyeceğini unutmamak gerekir. CBM'si olan CKCS'lerin %40'ının bu bozukluk açısından asemptomatik olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (20).



Şekil 1: Chiari benzeri malformasyon ve siringomiyelinin şematik gösterimi. Serebellumun kaudal kısmının (kırmızıyla gölgelendirilmiş alan (E-G arası)) foramen magnumdan fitiklaştığı ve medullaya baskı yaptığı görünüyor. Siringomiyeli C2 ile C3 arasında belirgindir (kırmızıyla gölgelendirilmiş bir diğer alan (F)). İllüstrasyon: Inky Mouse Studios'tan Wendy Chadbourne ¹

3. Patofizyoloji

CBM'nin nedeninin konjenital nörolojik bir bozukluk olduğu düşünülmür. İnsanlardaki CM1 malformasyonu, bazioksipital kemiğin hipoplazisi ve bunu takip eden posterior kranial fossa hacminin azalması, ikincil olarak arka beyin parankiminin aşırı kalabalıklaşması ve foramen magnum yoluyla beyincikte fitiklaşmaya neden olmasından kaynaklanır (17). Hayvanlarda da insanlardaki bozukluğa benzer olarak, çok faktörlü bir patofizyolojisi olduğu düşünülebilir. Kalıtsal olarak kranial boşluk kaudal fossa içeriğini (serebellum ve beyin kökü) barındırmak için fazla küçük olduğunda bu durum oluşabilir. Yapılan çalışmalarla bu patofizyoloji üzerine artan anlam arayışı, köpeklerde CBM'nin tanımı üzerine yansımıştır

ve artık sadece azalmış bir kaudal fossa olarak değerlendirilmez. Uzun vadede yapılan araştırmalar kafatasının kaudal hacminin aşırı kalabalıklaşmasıyla ilişkili olan patofizyolojiye odaklanmışsalar da daha güncel olarak yapılan yeni tanımlamalar, brakiosefali ile beraber oluşan kemik kısalması ve tüm beyine ek birincil kraniyoservikal birleşimindeki nöral parankimal yer değişimini de kapsar. (14)

Brakiosefali ve köpek ırklarının minyatürleştirilmesi bu malformasyonun oluşmasında büyük bir predispozisyon yaratır. Brakiosefalizm dışında küçük kaudal fossa hacmi, beyin hacmi ile kafatası hacmi arasındaki uyumsuzluk, serebellum hacmi, serebellum hernisi, anormal serebellar pulzasyon, BOS akış hızındaki değişiklikler, dar foramen jugularis ve venöz sinüs hacmi CBM/SM oluşmasında etkindir (34).

CBM’da siringomiyeli, servikomedüller birleşim yerindeki konstriksiyona sekonder olarak meydana gelir. SM bir BOS rahatsızlığıdır. BOS’un foramen magnumdan normal akışının bozulması, medulla spinalisin servikal kısmında bir sirinks oluşmasının ana sebeplerinden biri olarak görülmektedir (Rusbridge ve ark., 2006; Rusbridge 2014). Ayrıca medulla spinalis travmaları ve disk fıtıklarına bağlı olarak da ortaya çıkabildiğini göstermiş çalışmalar da vardır (Jung ve ark., 2006).

Daha önce de bahsedildiği üzere CBM sonucu oluşan ikincil SM’de nöral yapıların kaudal yönde yer değiştirmesi söz konusudur ve bu da arteriyel atımlar sırasında kafadan gelen BOS basınç dalgasını engeller. Bu engellenme, CBM kaynaklı oluşan tıkanma ve spinal kord ile subaraknoid boşluk arasındaki anormal basınç farkları sonucunda merkezi kanal ve/veya spinal kord dokusu içinde ekstrasellüler sıvı birikimi gerçekleşir. Bu oluşum kavite yani sirinks olarak adlandırılır (22).

Son araştırmalar foramen magnum etrafındaki BOS akışının bloke edilmesinin, CM1 ile ilişkili siringomiyeli gelişiminde ana faktör olduğu konusunda hemfikirdir (11). Bu teori, yapılan bir çalışmada posterior foramenin yer kaplayan tümörlerinin siringomiyeli ile sonuçlanabileceğinin kanıtlanmasıyla daha da güçlü hale gelmiştir (31).

4. Klinik Bulgular

CBM ve SM, yaşam kalitesini oldukça düşüren klinik belirtilerle sonuçlanabilir (9).

CBM’nin semptomları, malformasyonun şiddetine ve hastanın yaşına bağlıdır. SM’ye bağlı klinik bulgular normal sensorik bilginin, dorsal kordunu hasarlanması nedeniyle anormal olarak algılanması sonucunda oluşur.

Daha önce de belirtildiği gibi teorik olarak CBM/SM'nin en önemli belirtisi nöropatik ağrıdır. Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sinir sistemini etkileyen bir hasarın veya basıncın neden olduğu bir durumdur. SM ilişkili bu ağrı sirinksin transversal genişliği ve asimetrisinin uzunluğu ile pozitif korelasyon halindedir. Sirinksin dorsal kornuda şekillenmesi ve buna bağlı oluşan hasar, kalıcı nöropatik ağrı ile ilişkilendirilebilir. Bu durum prognoz için önemlidir çünkü dorsal kornu, duyuşal bilginin beyine iletilmesindeki ana merkezlerden biridir. Bu durumdaki hastalarda ağrı yönetimi anlamında gelenekleşmiş analjezik medikal tedaviler etkisiz kalacağından, dorsal kornu seviyesinde etkili olan ilaçların kullanılmasının daha uygun olabileceği düşünülmelidir (22).

CM/SM tanılı insanlar, baş ağrılarını, kolları ve omuz bölgesini etkileyen ağrıyı parestezi (karıncalanma, yanma veya gerilme hissi) şeklinde tarif eder. Hayvanlarda da şekillenen benzer nöropatik ağrı nedeniyle hasta baş ve boyun bölgesine hafifçe dokunduğunuzda bile allodini (normalde ağrı vermemesi beklenen ancak sevmeye amacıyla yapılan normal bir uyarının dahi ağrı rahatsız edici olarak algılanmasıdır.) tepkisi gösterecektir (34).

Bir diğer önemli bulgu “hayali (fantom) kaşınma” olarak isimlendirilen, hayvanın bacağıyla kaşıma hareketleri sergilediği ancak aslında hedef vücut parçasıyla (baş, kulaklar, boyun, omuz veya yan bölge) temas etmediği bir davranış şeklindedir. Hasta sahiplerince “kaşınma nöbetleri” tarzı tarif edilir. CBM/SM ile ilişkili klinik bulgular bundan kaynaklıdır ki sıklıkla diğer patolojik ve dermatolojik durumlarla karıştırılabilir. Bu da uygun tanının gözden kaçırılmasına neden olabilir. (9). Durumdan etkilenen köpekler özellikle yürürken “kaşınma nöbeti” gösterirken, dermatolojik durumlarda deriye temas vardır ve durumun kaynağı bir deri patolojisi değildir (7). Yapılan bir çalışmada CBM/SM tanılı Chihuahualarda, hayali kaşıntının, ilgili köpeklerin %75 inde görülerek en yaygın semptom olduğu belirtilmiştir. (Kiviranta vd., 2017).

Kaşınmanın yaygın bir diğer nedeni olan birincil salgısal otitis media (PSOM), insan hastalarda efüzyonlu otitis medianın (OME) köpeklerdeki analogudur. Orta kulak ile farenks arasında ortaya çıkan basınç farkının, orta kulakta mukus birikmesine neden olduğu teorize edilmiştir. Etkilenen köpeklerin kulak boşluğunda bir mukus tıkaçı bulunur. CBM/SM ameliyatından sonra tekrarlayan klinik belirtileri olan köpekler, ameliyatın başarısızlıkla sonuçlandığı sonucuna varılmadan önce PSOM açısından değerlendirilmeli ve uygun tedavi protokolü belirlenmelidir (6).

Semptomatik SM'li köpekler ayrıca zayıflık ve propriyoseptif bozukluklar gibi nörolojik bozukluklarla da karşılaşabilir, bu da genişleyen sirinksten kaynaklanan omurilik hasarının yansımasıdır (14). Transversal

olarak uzun bir sirinkse sahip köpeklerde servikal tortikollis ve skolyoza da rastlanabilmektedir (25). Ayrıca yapılan çalışmalar sirinks boyutu ve ağrı duyumunun omuriliğin özellikle dorsal kornusunda yer alan sirenslerle pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (22).

Sirinks bağımsız belirtiler arasında dokundurmaktan kaçınma, omurga ağrısı, egzersiz intoleransı, merdiven çıkma reddi/zorluğu ve uyku bozukluğu gibi semptomlar olabilir ve CBM'yi yansıtmaya olasılığı daha yüksektir (14).

Bunların yanı sıra; vestibüler sendrom, epilepsi benzeri durumlar veya kaşınma nöbetleri, ön ve arka bacak alt motor nöron bulguları, arka bacak ataksisi, nervus facialis paralizi, başı yere sürme, havayı ısırma/yakalama hareketi, dizestezi (kendiliğinden oluşan veya tetiklenen, hoş olmayan bir hissiyat), bulanık görme (bir şeylere çarpma), hareket ederken ağlama sesleri çıkarma, işitme kaybı, daireler çizerek yürüme, bayılma, göz küresinin istemsiz hızlı hareketi (nistagmus), iki farklı yöne bakan gözler-şaşıklık (uni ya da bilateral ventrolateral strabismus), yürürken tökezleme ve düşme, kaşeksi, refleks kayıpları, istemsiz kas hareketleri, uzanırken bir tarafa yuvarlanma, aralıklı felç (tek ya da tüm uzuvlarda) belirtilerinin tümü ya da bir kısmı gözlenebilir (34). SM tanılı hastaların sahipleri, köpeklerinin geceleri veya ilk uyandığında, aşırı sıcak veya soğuk havalarda, heyecanlandığında daha ileri semptomlar gösterdiğini bildirirler (26).

Daha önce de belirtildiği üzere konjenital olarak bu malformasyona sahip birçok hastanın, rutin muayenede veya günlük yaşantısında bulgu göstermeyebileceği, hastalığa semptomsuz olarak sahip olabileceği unutulmamalıdır. Akut boyun ağrısının bu anomaliye predispoze ırklarda, intervertebral disk ekstrüzyonu gibi olası başka nedenlerden de gerçekleşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (7).

5. Teşhis

CBM/SM tanısında anamnez, klinik bulgular ve ırk predispozisyonları göz önünde bulundurulduğunda güçlü bir şüphe oluşacaktır. Elbette kesin tanıya ulaşmak için ise ileri görüntüleme yöntemleri gereklidir (7).

Rutinde servikal ağrı yaşayan köpekler için görüntüleme yöntemleri arasında; kontrast miyelografi, radyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulunmaktadır (15). Ancak CBM ve SM tanısının koyulmasında radyografiler ve BT önerilmez. BT ile tanının kanıtlanma olasılığı düşüktür. Miyelogramlarda ise kullanılan kontrast madesi CBM/SM'li hastanın nörolojik durumunu ve semptomlarını daha da kötüleştirebilir.

Hekim tarafından servikal ağrı için yapılan tetkiklerde radyografi ve BT istenmişse, düzleşmiş supraoksipital kemik ve atlasın kafatasına yakınlığı gibi bulgular gözlemlenebilir. Bunlar da CBM ve SM'yi düşündüren semptomlar olabilir. Tedavi yöntemi olarak FMD planlanıyorsa atlantoaksiyel eklemin stabilitesini değerlendirmek için dinamik (fleksiyon ve ekstansiyon) atlantoaksiyel radyografiler kullanılabilir (24).

CBM ve SM tanısı MRG yoluyla koyulur. MRG, tanıyı kanıtlayacak ve benzer semptomlar gösterebilecek diğer durumları elimine etmede yardımcı olacaktır. Bununla birlikte ultrasonografi tanı yöntemi olarak birincil tercih olmasa da, tanıya yardımcı yöntem olarak kullanılabilir (24).

Ayrıca gelişen teknolojilerle birlikte beşeri hekimliğinde olduğu gibi veteriner tıbbında da tıbbi kızıllötesi termal görüntüleme yönteminin teşhisin koyulmasında iyi bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (24).

5.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG tekniğine erişimin artmasıyla, CBM/SM veteriner hekimliği alanında giderek yaygınlaşan bir tanı haline gelmiştir. MRG, CBM ve SM'yi değerlendirmede altın standart tanı aracıdır. (weber Malformasyon en iyi, fossa kaudalis ile kraniyal servikal medulla spinalisi içeren orta sagittal görüntüde (tercihen T2 ağırlıklı) görünür. MRG'de CBM'ye işaret eden en tutarlı bulgular serebellumun os oksipitale tarafından rostral olarak itilmiş olmasıdır.

Yapılan bir çalışmada CBM'li 359 köpeğin % 86,9'unun MRG tetkinde foramen magnum boyunca serebellar herniasyon kanıtı görülmüştür ki bu da serebellar herninin, malformasyonda önemli MRG bulgularından biri olduğunu gösterir. (Dewey ve ark., 2013)

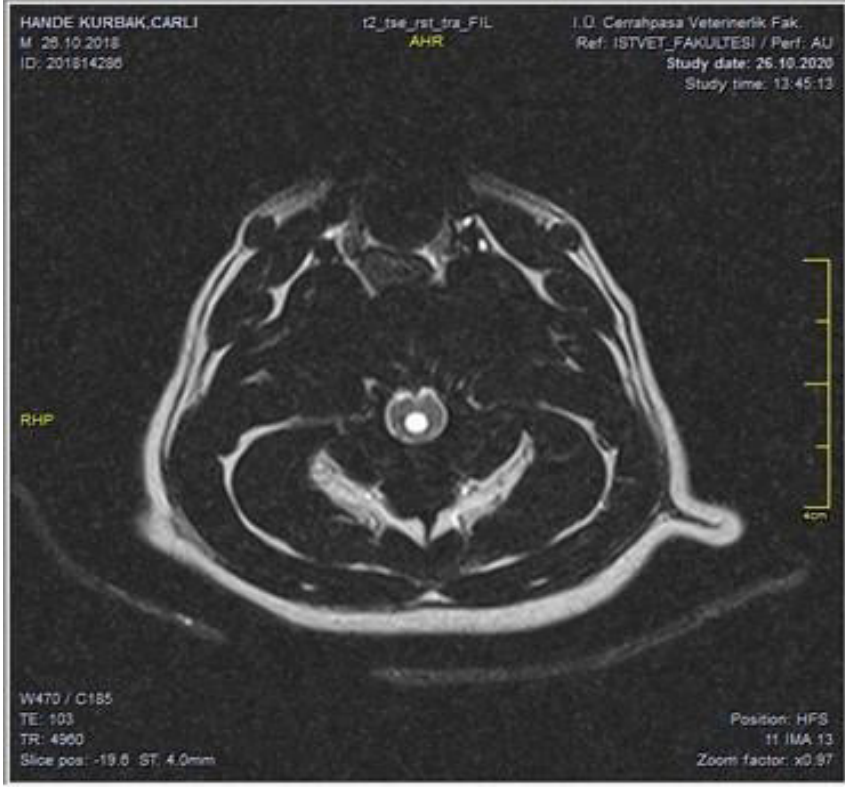
CBM ile tutarlı MRG bulguları olan köpeklerde zaman zaman intrakraniyal araknoid kist, C1 ve/veya C2 vertebra ların malformasyonu/ malartikülasyonu ve hidrosefalus gibi diğer doğmasal bozukluklara ilişkin bulgular da bulunur. Çoğu küçük ırk köpekte ırk özelliği olarak normalden büyük lateral ventriküller (ventrikülomegali) görülebilir. Ek olarak kaudal beyincikte girintiye neden olan supraoksipital kemik anormalliği, serebellumun supraoksipital kemik tarafından baskılandığı, medulla spinalisin bükülmesi sıklıkla görülen bulgulardır (9).



Şekil 2: CBM ve SM'li bir köpeğin sagittal T2 ağırlıklı MR'ı. Beyincik sıkışması ve fıtıklaşma (a), medüller bükülme (b), ventrikülomegali (c), sirinks (d) ve BOS azalması (ok ucu). (Hechler AC, Moore SA. 2018)

SM, omuriliğin sagittal T2 ağırlıklı görüntülerinde doğrusal bir hiperintensite olarak görünür. Bir çalışma, C1-4 ve T-L2'nin SM'de dikkat edilmesi gereken en yaygın alanlar olduğunu ortaya çıkardı (17). SM başlangıçta servikal omuriliğin atlantoaksiyal eklemin kaudalinden başlar. Zamanla birkaç omur üzerinde görülebilir, tüm servikal ve torakolumbal omuriliği etkileyecek biçimde uzanabilir. Bu nedenle omurganın tamamının görüntülenmesi önerilir.

Transversal kesitlerde sirinksin maksimum genişliği değerlendirilmelidir. Araştırmalar miyelopatik belirtilerin, sirinksin enine 4 mm veya daha fazla genişliği ile ilişkili olduğunu gösterirken; fantom kaşıma ve servikotortikollis/skolyoz bulgularının ise sirinksin, hayvanın kaşınma hareketi yaptığı tarafının aynı tarafında ve/veya kafa eğiminin kontralateral yönündeki dorsal kornuya doğru uzanması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (23,25).



Şekil 3: Soldaki görüntü, köpek, C2 kranial seviyesinden başlayıp, C7 seviyesine kadar uzanan, en belirgin genişlemesi C3 seviyesinde bulunan siringomiyeli, T2 ağırlıklı sagittal kesit, Chiari benzeri malformasyon. Sağdaki görüntü, köpek, siringomiyeli, T2 ağırlıklı transversal kesit (Sn. Ebru Eravcı YALIN'ın izniyle, arşivinden) (35)

Rusbridge ve ark. 2018 yılında CBM/SM tanısal görüntülemesinin klinik uygulaması üzerine yaptığı çalışmada, klinisyenlerin teşhiste MRG bulgularında gözetmesi gereken altı amaç belirlemiştir. Bu amaçlar şu şekildedir;

1. Anatomik değişiklikleri değerlendirmek ve bu değişimleri belgelemek.
2. SM'nin nedenini belirlemek. (SM, serebrospinal sıvı kanalının bozulmasına ikincil olarak ortaya çıkan bir hastalık olduğundan kranio-servikal kavşakta bozulmaya ve sirinks gelişimine neden olur.)
3. Hastalığın tam boyutunu belirlemek. (CBM kaynaklı SM hastalığında MRG'nin amacı, bu tıkanıklığın yeri ve boyutunu belir-

lemektir. Örneğin sirinksin kaudal kornudaki genişliği ağır klinik semptomları açıklar.)

4. Klinik bulguların ve nörolojik lokalizasyonun diğer potansiyel nedenlerini elemek. (Örneğin serebral ağrının alternatif bir açıklaması olarak intervertebral disk hastalığının ayırıcı tanısını sağlamak.)
5. Radyolojik bulguların nörolojik lokalizasyonla ve ciddiyetiyle uyumlu olup olmadığını değerlendirmek.
6. Diğer tanısal yöntemlerin önerilip önerilmediğini belirlemek. (Cerrahi stabilizasyon gerektirebilecek durumlarda kemik anomalilerini karakterize etmek için BT taraması planlamaya dahil edilebilir.)

2011’de CBM/SM sağlık tarama programı kapsamında MRG bulgularını sınıflandırmak için British Veterinary Association ve Kennel Club tarafından 3 derece belirlendi. Hastalığın yapısal ciddiyetini derecelendirmek üzere oluşturulan bu kılavuz CBM0, CBM1 ve CBM2 şeklinde, kaudal fossanın kalabalıklığının ve serebellar morfolojinin değerlendirildiği bir sistematığe oturtulmuştur (14).

Chiari benzeri malformasyon (CBM)
· Derece 0- Chiari malformasyonu yok.
· Derece 1- Cerebellum girintili (yuvarlak değil).
· Derece 2- Cerebellum, kafatasının arka kısmındaki açıklığa (foramen magnum) sıkışmış veya herniasyon geçirmiştir.
Siringomiyeli (SM)
· Derece 0- Normal (sentral kanal genişlemesi yok, pre-sirinks/sirinks yok)
· Derece 1- Sentral kanal genişlemesi çapı 2 mm’den az veya yalnızca pre-sirinks.
· Derece 2- Siringomiyeli (iç çapı 2 mm veya daha büyük olan sentral kanal genişlemesi), veya ayrı bir sirinks, veya sentral kanal genişlemesi ile pre-sirinks.

Tablo 1: British Veterinary Association tarafından belirlenen Chiari Malformasyonu / Siringomiyeli Şeması. (Şu adresten çevrimiçi olarak erişilebilir: <https://www.bva.co.uk/canine-health-schemes/cmsm-scheme/> (29 Mayıs 2024’te erişildi.) (32)

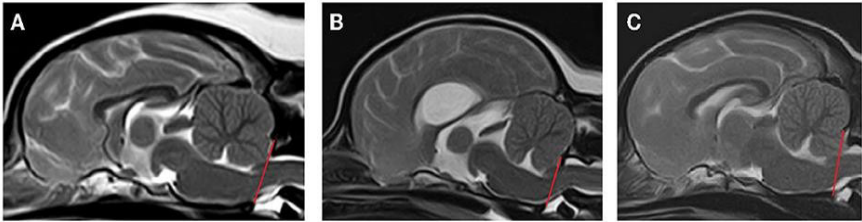
Bu tarama sırasında köpeğin yaşı da derecelendirmede gösterilir. BVA / KC şeması yaş grubuna göre a: 5 yaşından büyük, b: 3-5 yaşarası ve c: 1-3

yaş arası şeklinde bir harflendirmeye ele alınır. Derecelendirmede pre-sirinks olarak ifade edilen oluşum, siringomiyeli görüntülerine bakıldığında görülebilen kord ödemi ifade eder. Geçici olabilir ve zamanla siringomiyeli ile ilerleyebilir.

Santifort ve ark. tarafından 2023 Aralık'ta Chiari benzeri malformasyon ve siringomiyeli olan veya olmayan Pomeranyalıların fenotipik karakterizasyonunu belirlemek üzerine yapılan bir çalışmada CBM/SM derecelendirmesi için BVA/KC şemasından uyarlanmış olan benzer bir derecelendirme sistemi oluşturulmuştur. CBM derecelendirilirken CBM normal = CBM0, CBM anormal = CBM1 ve CBM2 olarak kabul edilmiştir. SM ise sirinksin simetrik veya asimetrik olması yönünden farklı bir şekilde seviyelendirilmiştir.

Chiari benzeri malformasyonun (CBM) sınıflandırılması
· <i>CBM0 normal</i> – serebellar herniasyon veya sıkışma yok (serebellar uvula foramen magnumun rostralindedir.)
· <i>CBM1 anormal</i> - serebellar sıkışma mevcut. (serebellar uvula foramen magnum hattının sınırında ve yuvarlak olmayan şekilde (düzleştirilmiş, sivri veya supraoksipital kemik tarafından girintili).
· <i>CBM2 anormal</i> - serebellar herniasyon mevcut. (serebellar uvula foramen magnum hattının kaudalinde)
Siringomiyeli (SM) sınıflandırması
· <i>SM0 normal</i> - SM yok.
· <i>SM1 anormal</i> - simetrik (yani dairesel, yuvarlak sirenks).
· <i>SM2 anormal</i> - asimetrik (örn. sirenks arka kornuya doğru uzanıyor).

Tablo-2: 2023 Aralık'ta Chiari benzeri malformasyon ve siringomiyeli olan veya olmayan Pomeranyalıların fenotipik karakterizasyonunu belirlemek üzerine yapılan bir çalışmada CBM/SM derecelendirmesi için BVA/KC şemasından uyarlanmış olan bir sınıflandırma sistemi kullanılmıştır (29).



Şekil 4: Chiari benzeri malformasyonun (CM) sınıflandırılması. (A) CM0= normal serebellar herniasyon veya sıkışma yok. (B) CM1= anormal, serebellar uvula foramen magnum hattında, ve yuvarlak olmayan şekil, (C) CM2= anormal, serebellar herniasyon, foramen magnum çizgisinin kaudalinde serebellar uvula.

(Kırmızı çizgi foramen magnum çizgisi, sagittal MRG'de supraoksipital kemiğin en ventral yönü ile bazioksipital kemiğin en kaudal yönü arasındaki düz çizgi olarak tanımlanmıştır.) (29)

5.2. Tıbbi Kızılötesi Termal Görüntüleme

MRG, klinik olarak CBM veya SM şüphesi olan durumları araştırırken insan ve veteriner tıbbında en sık tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak MRG maliyet, genel anestezi gereksinimi ve riskleri, ayrıca kısıtlı bulunabilirlik gibi önemli sınırlamalara sahiptir (16).

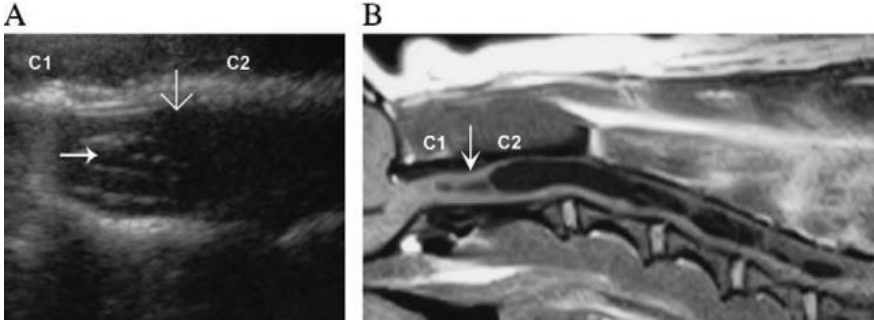
Tıbbi kızılötesi termal görüntüleme sempatik sinir sisteminin işlevi hakkında bilgi sağlayan bir yöntemdir. Genel anestezi veya sedasyon gereksiniminin ve bunlar kaynaklı risklerin olmaması, daha az maliyetli ekipman, hızlı görüntü elde etme imkanı ve hasta sahibinin masraflarının azaltılması gibi yönlerden MRG'ye göre birçok avantaja sahiptir. Bu durum, teknolojiadaki son gelişmelere göre köpeklerde CBM için tıbbi kızılötesi termal görüntüleme yönteminin, giderek yaygınlaşabilecek potansiyelde bir kullanım alanına sahip olduğunu göstermektedir (4).

Tıbbi kızılötesi termal görüntüleme, cilde özgü ısı yayılımını yakalayan özel bir kameranın kullanımını gerektirir. Termal radyasyon yalandığında, termogram adı verilen bir renk haritası, yani termal desen oluşturulur. Isı artışı olan bölgeler (genellikle beyaz, kırmızı veya turuncu renkte) hastalık süreçlerine sekonder artmış dolaşımla, yani klinik olarak inflamasyonla ilişkilendirilirken; soğuk bölgeler (genellikle mavi veya siyah renkte) infarkt veya otonom sistem dengesizliğini açıklayan azalmış perfüzyonla ilişkilidir. Dolayısıyla, termografi, tipik olarak yaralanma veya diğer hastalık süreçlerine sekonder olarak ortaya çıkan sempatik ton (yüzey ısı dağılımı) değişikliklerini tespit etmek için alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir (16).

Tıbbi kızılötesi termal görüntüleme, küçük hayvan veteriner tıbbında intervertebral disk hastalığı, köpek dirsek displazisi, kedi hipertiroidizmi ve kranial çapraz bağ hastalığı gibi birçok durumu değerlendirmek için başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda SM'nin varlığını veya yokluğunu belirlemede ve ilerleyişini izlemede MRG yöntemine ilave bir tarama testi olarak fayda sağlayabileceği düşünülmüş, yani gelecekteki çalışmaların başarı oranını arttırmak için iyi bir yöntem olduğu aktarılmıştır (Knowler ve ark., 2018).

5.3. Ultrasonografi

Ultrasonografinin CM ve SM'yi tanımlamada sınırlı bir değere sahip olduğu görülmüştür. CBM'de kraniyoservikal bölgedeki serebellar herninin yaptığı bükülmeyi tanımlamak için kullanılabilmektedir. Çok duyarlı bir yöntem değildir. Tek başına bir tanı yönteminden ziyade, tanıya yardımcı bir yöntem olarak kabul edilmektedir CBM/SM tetkiki için kraniyoservikal birleşim bölgesine yapılan ultrasonografik görüntülemenin, kaudal yönde ve boyun fleksiyonunun sağlandığı bir yaklaşımla iyi anatomik detay verdiği görülmüştür. Sirinks, spinal kord parankimi içinde uzunlamasına anekoik bir alan olarak izlenir (12).



Şekil 5: Bir köpek omuriliğinin atlantoaksiyal seviyesinin ultrasonla alınmış kesitini göstermektedir (A). Sirinks, spinal kord içinde uzunlamasına anekoik bir yapı olarak görünüyor (yatay ok). Medulla parankiminin kaudodorsal sınırı (dikey ok). (C1) atlas, (C2) aksis. Kaudal fossa ile servikal omuriliği gösteren MRG (sagittal T1-ağırlıklı) kesiti (B). (B) Sirinks C1-6 omurlara uzanıyor. (Couturier ve ark.,2008)

5.4. Beyin Omurilik Sıvısı Analizi

CBM/SM şüpheli hastalarda BOS örnekleme ve analizi, klinik özellikleri veya MRG sonuçlarını taklit edebilecek diğer patolojileri, eş zamanlı ilerleyen inflamatuvar nörolojik hastalıkları elimine etmek için yapılabilir (9).

Karşılaştırmalı BOS analizi çalışmalarında, CBM'si olup sirinksli olmayanlara kıyasla sirinksli CKCS'lerde daha yüksek protein ve hücre içeriği bulunduğu gösterilmiştir. Sirinksin oluşturduğu hücre zararına verilen yangı yanıtı nedeniyle, siringomiyeliye sahip köpeklerden anormal BOS analiz sonuçları alınabilmektedir (6).

6. Ayırıcı Tanı

İntervertebral disk hastalığı, granülamatöz meningoensefalomiyelitis gibi merkezi sinir sistemi ateşli hastalıkları, atlantoaksiyal subluksasyon gibi vertebral anormallikler, MSS neoplazileri ve diskospondilitis olgularında ağrı, omurilik fonksiyon bozuklukları ve CBM/SM ile benzer başka klinik bulgular gözlenebilmektedir (34).

Kaşınma veya yüz / kulak sürtünmesi olduğunda, kulak ve deri hastalıkları göz ardı edilmemelidir. SM'in klasik kaşınma hareketi, tek bir alanı kapsamaktadır. Havayı kaşıma benzeri olan bu fantom kaşınma ciltte bir reaksiyon, lezyon ve kızarıklık olmaması yönünden deri patolojilerinden ayrılabilir. Timpanik bullalardan birinde veya ikisinde mukoid madde bulunması CKCS'lerde yaygın olan rastlantısal bir durumdur ve her ne kadar duyma bozukluğuna neden olsa da olguların çoğunda ağrının klinik bulgularıyla ilişkili değildir.

Skolyozlu bazı olgularda görülen eğik kafa tutuşu vestibüler disfonksiyon ile karıştırılabilir. Özellikle dorsal kornuda büyük sirinkse sahip hayvanlarda, propriyoseptif afferent kaybı nedeniyle tortikollis de görülebilir ve klinisyen tarafından yanlış yorumlanabilir (25)

SM tanılı köpeklerde daha önce de bahsedildiği gibi sirinks kaynaklı yangı yanıtı oluşmuş anormal bir BOS analiz sonucuyla karşılaşıldığında medulla spinalis ödeminden, yangısından, neoplazilerden veya kanamalardan ayırt edilmesi gerekebilir (9). Klinik belirtiler sirinksin boyutuyla tutarlı bir seviyede olmadığında diğer ihtimaller düşünülebilir. Örneğin pelvik ekstremiteler parezili bir hastada, dejeneratif miyelopati gibi bir durumla karşılaşılabilecektir (24).

7. Tedavi

7.1. Medikal Tedavi

Birçok hasta için başlangıçta hastalıkla ilişkili klinik belirtilerin azaltılması ve böylece yaşam kalitesinin artırılması amacıyla medikal tedavi uygulanır. CBM ve SM hayvanlar için yüksek oranda ağrılı olabilir Tedavinin öncelikli amacı bu ağrının kontrol altına alınması ve sonrasında ise BOS üretimini azaltıp, atılımını artırmak, böylece sirinks boyutunu azaltmaktır (7).

SM ile birlikte görülen CBM hastalarının tedavisinde, BOS üretimini düşüren ilaçlar (asetazolamid, simetidin, omeprazol veya furosemid), analjezikler (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve analjezik özellikleri olan antiepileptik ilaçlar) ve kortikosteroidler olmak üzere üç temel ilaç türünün kombinasyonu önerilir (6).

CBM/SM ile ilişkili kaşınma aktivitesinin rahatlatılması için mevcut en faydalı ilaç, gabapentin olarak gösterilmiştir (10 mg/kg vücut ağırlığı PO q8h). Gabapentinin yan etkileri hafif sedasyon, pelvik ekstremitelerde ataksi ve kilo alımı gibi minimal durumlarla sınırlıdır. Bazı araştırmalarda gabapentin analogu olan pregabalinin (2-4 mg/kg q12h), ağrıyı ve hayali kaşınma aktivitesini gidermede daha etkili bir ilaç olduğu öne sürülmüştür (6).

Oral olarak verilen opiat ilaçları bazen CLM/SM'li köpeklerde boyun ve baş ağrısını hafifletmede yardımcı olabilir. Oral tramadol (2-4 mg/kg q8-12h) kullanımının, özellikle gabapentin veya pregabalin ile beraber kullanıldığında daha olumlu sonuçlar elde edilmesine olanak sağladığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Dewey ve ark., 2013).

CLM/SM'li köpeklerde beyin omurilik sıvısı üretimini azaltmak için kullanılan ilaçlarla, BOS akışının düzenlenmesi ve sirinkslerin omurilik merkezine yaptığı basıncın azaltılması amaçlanır. Bunlar arasında aseta-zolamid (bir karbonik anhidraz inhibitörü) ve furosemid (böbrek distal tübüllerine etki eden bir diüretiktir.) gibi ilaçlar bulunmaktadır (9). Ayrıca proton pompasının inhibisyonu yoluyla BOS üretimini azaltılabileceğini gösteren deneysel sonuçlara dayanılarak, potansiyel bir tedavi olarak omeprazol önerilmiştir; ancak daha yeni bir çalışmada, Beagle cinsi köpeklerle omeprazolü verdikten sonra BOS üretimi üzerinde herhangi bir etkinin olmadığı ortaya koymuştur (Girod ve ark., 2016). Tedavi kararları verilirken, uzun süreli kortikosteroid veya diüretik tedavisinin potansiyel yan etkileri de mutlaka düşünülmelidir.

Diüretiklerin uzun süre kullanılması elektrolit eksikliği ve dehidrasyon, özellikle kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında, hastanın klinik durumu için endişe kaynağıdır (9).

Pro-inflamatuar mediatörlerin ve madde P'nin oluşumunu inhibe etme gibi faydalı etkileri nedeniyle, BOS üretiminin azaltılmasında önemli faydalarından en net şekilde faydalanılan ilaç kortikosteroidlerdir (7). Bununla birlikte ağrısız nörotransmitterlerin ekspresyonunun azaltılmasını da sağlarlar. Klinik belirtilerin kontrol edilmesi için genellikle etkili olan başlangıç dozu 0.5 mg/kg PO q12h'dir. Bu doz, mümkünse, tedavinin ilk ayında mümkün olduğunca minimal dozda ve her iki günde bir uygulanacak şekilde olmalıdır (9).

Yapılan bir çalışmada, 39 ay boyunca yalnızca medikal olarak tedavi edilen CBM/SM'li hastaların %75'inde klinik belirtilerde ilerleme görülmüştür (Plessas ve ark., 2012). Ancak bazı çalışmalarda da medikal tedavi kombinasyonlarının uygulandığı hastaların uzun vadeli takibinde, hastalarda ilk aşamadaki klinik bulgu şiddetine hiçbir zaman geri dönüş olmadığı ifade edilmiştir (Öndeş, 2018). Bu durumda, CBM/SM tanısı koyulan va-

kalarda hastalığın ve buna bağlı klinik bulguların, medikal tedaviye bağlı veya bağımsız olarak, ne hızda ilerleyeceği kesin olarak bilinmemektedir.

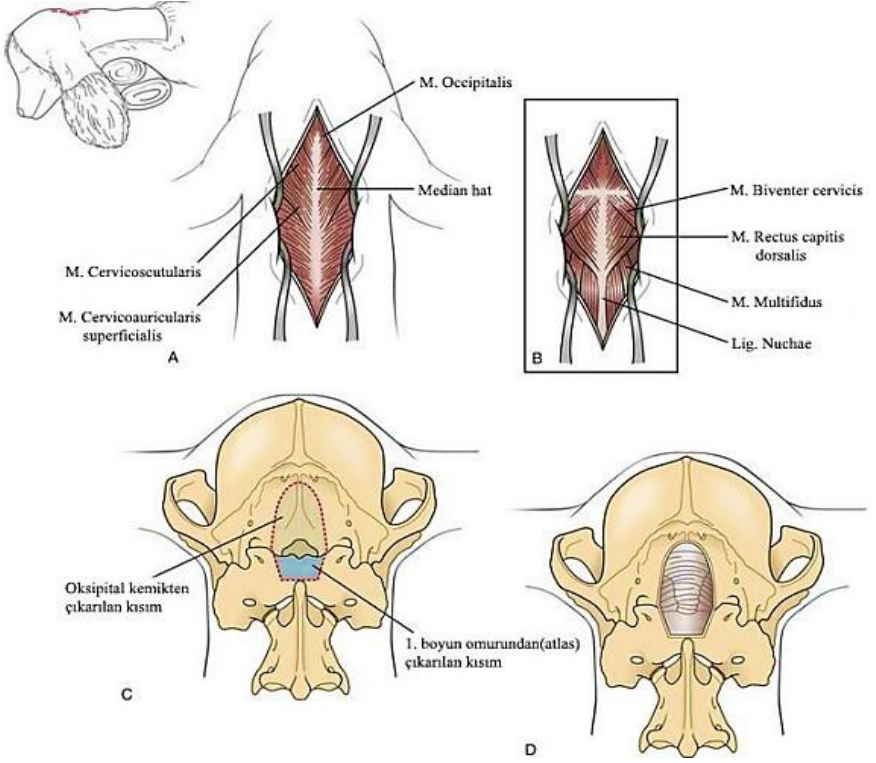
7.2.Cerrahi Tedavi

İleri seviyede dirençli ağrısı olan, nörolojik bulguları ilerleyen ve medikal tedaviden olumlu yanıt alınamayan CBM/SM vakalarında cerrahi yaklaşım endikedir (26).

7.2.1.Foramen Magnum Dekompresyonu

CBM’de cerrahi olarak BOS’nın kafatasının kaudal kısmından daha kolay çıkması için yer açmayı, yani kraniyoservikal bileşkedeki baskıyı azaltmayı hedefler. Bu amaçla temel olarak kafatasının arkasında hatalı biçimlenmiş olan kemik çıkarılır.

CM1 tanılı insanlarda olduğu gibi veteriner nöroşirürjisinde de kullanılan birincil cerrahi tedavi foramen magnum dekompresyonudur (9). Dekompresyon normal beyin omurilik sıvısı akışını yeniden sağlamak amacıyla yapılır. FMD birinci servikal omurun dorsal laminektomisi ile suboksipital kraniyotomiye içerir. Bu FMD, bölgedeki BOS akışını yeniden sağlamak için atlantooksipital ve atlantoaksial bölgeler üzerinde bir durotomiyi takip eder (33).



Şekil 6: Foramen magnum dekompresyonu için ilk cerrahi yaklaşım, suboksipital yaklaşımı (A). FMD sırasında karşılaşılan daha derin yapıların açıklaması (B). FMD yaklaşımı sırasında kemiğin çıkarılması (C) ve tamamlanmış FMD yaklaşımı (D). (<https://veteriankey.com/surgery-of-the-brain> üzerinden ulaşılabilir. Erişim: 19 Mayıs 2024)

Bir yıldan uzun süre takip edilen üç çalışma CBM'nin cerrahi tedavisini değerlendirmiştir ve cerrahi müdahale tercih edilen köpeklerin yaklaşık %80'inde yüksek oranda klinik iyileşme görüldüğünü ortaya koymuştur (Dewey ve ark., 2004).

7.2.2. Siringosubaraknoid Şant Uygulaması

FMD genellikle CM olan semptomatik insanlarda da hayvanlarda da tercih edilen ilk yöntemdir. Siringose şant uygulamasının uzun vadede iyi sonuçlanmadığı yaygın olarak kabul edilmektedir, çünkü şantlar tıkanabilir. Bu yöntem sadece siringose boyutu ilerlediğinde veya FMD'nin sonra klinik bulgular progresif şekilde seyrettiğinde endikedir (26). Amerikan Nörolojik Cerrahlar Birliği Pediatri Bölümü'nün CBM ve SM'nin cerrahi olarak tedavisiyle alakalı olarak yaptığı araştırmaya göre tercih edilen şant seçenekleri içinde en popüler olan siringosubaraknoid şant uygulaması-

ken; siringopleural, siringoperitoneal ve siringosisternal şant uygulamaları da kayıtlara geçmiştir. (Haroun ve ark., 2000).

Bir çalışmada CBM ile ilişkili SM tanılı köpeklerde siringosubaraknoid şant uygulamasının ardından, postoperatif 6 aylık süre boyunca takip sağlanmış ve nörolojik belirtileriyle birlikte yaşam kalitelerinin iyileştiği ortaya koyulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda FMD tekniğinin başarısız olduğu köpeklerde siringosubaraknoid şantın tatmin edici bir sonuç sağlayabileceğini öne sürmektedir (Motta ve Skerritt, 2012)

Siringosubaraknoid şant yerleştirilirken sirinksin en geniş olduğu bölgeye dorsal laminektomi yapılır. Duramater ve araknoide uygulanan ensizyonun ardından şantın bir ucu kraniyal yönde olacak şekilde sirinks içerisine, diğer ucu ise kaudal yönde olacak şekilde subaraknoid boşluğa yerleştirilecektir. Meningeal katlar dikildikten sonra laminektomi sahasına herhangi bir materyal konmaksızın dokular kapatılır (18).

REFERANSLAR

1. Chiari, H. (1891). Über Veränderungen des Kleinhirns Infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. Denkschriften der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Classe, 17, 1172–1175.
2. Chiari, H. (1895). Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata: Folge von congenitaler Hydrocephalie des Grosshirns. Denkschriften der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, 63, 71–116.
3. Çetin, M. N., Neyse, B., Sirin, Y., & Kılıç Yıldız, B. (2024). Chiari-like malformation in a cat. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1–4.
4. Dewey, C. W., Berg, J. M., Barone, G., Marino, D. J., & Stefanacci, J. D. (2005). Foramen magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 227(8), 1270–1275.
5. Dewey, C. W., Berg, J. M., Stefanacci, J. D., Barone, G., & Marino, D. J. (2004). Caudal occipital malformation syndrome in dogs. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian: North American Edition, 26, 886–896.
6. Dewey, C. W., Marino, D. J., & Loughin, C. A. (2013). Craniocervical junction abnormalities in dogs. New Zealand Veterinary Journal, 61(4), 202–211.
7. Freeman, P. M., & Ives, E. (2020). Chiari-like malformation/syringomyelia. In W. Blackwell (Ed.), A practical approach to neurology for the small animal practitioner (pp. 267–269). John Wiley & Sons Ltd.
8. Girod, M., Allerton, F., Gommeren, K., et al. (2016). Evaluation of the effect of oral omeprazole on canine cerebrospinal fluid production: A pilot study. Veterinary Journal, 209, 119–124.
9. Hechler, A. C., & Moore, S. A. (2018). Understanding and treating Chiari-like malformation and syringomyelia in dogs. Topics in Companion Animal Medicine, 33(1), 1–11.
10. Hecht, S., Cushing, A. C., Williams-Hagler, D. A., Craig, L. E., Thomas, W. B., Anderson, K. M., Ramsay, E. C., & Conklin, G. A. (2022). Magnetic resonance imaging in 50 captive nondomestic felids – Technique and imaging diagnoses. Frontiers in Veterinary Science, 9, 827870.
11. Heiss, J. D. (2023). Cerebrospinal fluid hydrodynamics in Chiari I malformation and syringomyelia: Modeling pathophysiology. Neurosurgery Clinics of North America, 34, 81–90.
12. Couturier, J., Rault, D., & Cauzinille, L. (2008). Chiari-like malformation and syringomyelia in normal Cavalier King Charles Spaniels: A multiple diagnostic imaging approach. Journal of Small Animal Practice, 49, 438–443.
13. Kirberger, R. M., Jacobson, L. S., Davies, J. V., & Engela, J. (1997). Hydromyelia in the dog. Veterinary Radiology & Ultrasound, 38(1), 30–38.

14. Knowler, S. P., Galea, G. L., & Rusbridge, C. (2018). Morphogenesis of canine Chiari malformation and secondary syringomyelia: Disorders of cerebrospinal fluid circulation. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 171.
15. Larkin, M., Loughin, C., Marino, D., Dewey, C., Umbaugh, S., & Sackman, J. (2020). Medical infrared thermal imaging of syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 137.
16. Loderstedt, S., Benigni, L., Chandler, K., et al. (2011). Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Journal*, 190(3), 359–363.
17. Loughin, C. A. (2016). Chiari-like malformation. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(2), 231–242.
18. Motta, L., & Skerrett, G. C. (2012). Syringosubarachnoid shunt as a management for syringohydromyelia in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 53, 205–212.
19. Öndeş, E. (2018). Köpeklerde Chiari benzeri malformasyon ve siringomiyeli olgularının klinik değerlendirilmesi (Doktora tezi). İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa.
20. Parker, J. E., Knowles, S. P., Rusbridge, C., et al. (2011). Prevalence of asymptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Record*, 168, 667.
21. Plessas, I. N., Rusbridge, C., Driver, C. J., et al. (2012). Long-term outcome of Cavalier King Charles Spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Record*, 171(20), 501.
22. Rusbridge, C., Carruthers, H., Dubé, M. P., Holmes, M., & Jeffery, N. D. (2007). Syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels: The relationship between syrinx dimensions and pain. *Journal of Small Animal Practice*, 48(8), 432–436.
23. Rusbridge, C., Knowler, S. P., Pieterse, L., & McFadyen, A. K. (2009). Chiari-like malformation in the Griffon Bruxellois. *Journal of Small Animal Practice*, 50(8), 386–393.
24. Rusbridge, C., Stringer, F., & Knowler, S. P. (2018). Clinical application of diagnostic imaging of Chiari-like malformation and syringomyelia. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 280.
25. Rusbridge, C. (2014). Chiari-like malformation and syringomyelia. *European Journal of Companion Animal Practice*, 23(3), 70–89.
26. Rusbridge, C., Greitz, D., & Iskandar, B. J. (2006). Syringomyelia: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 469–479.
27. Rusbridge, C., MacSweeney, J. E., Davies, J. V., Chandler, K., Fitzmaurice, S. N., Dennis, R., ... & Wheeler, S. J. (2000). Syringohydromyelia in Cavalier

- King Charles Spaniels. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(1), 34–41.
28. Sahuquillo, J., Moncho, D., Ferré, A., López-Bermeo, D., Sahuquillo-Muxi, A., & Poca, M. A. (2023). A critical update of the classification of Chiari and Chiari-like malformations. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 4626.
 29. Santifort, K. M., Carrera, I., Bossens, K., & Mandigers, P. J. J. (2023). Phenotypic characterization of Pomeranians with or without Chiari-like malformation and syringomyelia. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1320942.
 30. Stevenson, K. L. (2004). Chiari type II malformation: Past, present, and future. *Neurosurgical Focus*, 16(2), E5.
 31. Tachibana, S., Harada, K., Abe, T., Yamada, H., & Yokota, A. (1995). Syringomyelia secondary to tonsillar herniation caused by posterior fossa tumors. *Surgical Neurology*, 43, 470–475.
 32. The British Veterinary Association & The Kennel Club. (2019, July). Chiari malformation/syringomyelia scheme. <https://www.bva.co.uk/canine-health-schemes/cmsm-scheme/>
 33. Vermeersch, K., Van Ham, L., Caemaert, J., et al. (2004). Suboccipital craniectomy, dorsal laminectomy of C1, durotomy and dural graft placement as a treatment for syringohydromyelia with cerebellar tonsil herniation in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Surgery*, 33, 355–360.
 34. Veteriner Radyoloji Merkezi. (2021, April 1). Köpeklerde Siringomiyeli ve Chiari benzeri malformasyon. <https://www.vrm.com.tr/kopeklerde-siringomiyeli-ve-chiari-benzeri-malformasyon/>
 35. Weber, S. M., Hostnik, E. T., Drost, W. T., et al. (2020). Comparison of high-field MRI and multidetector CT for grading Chiari-like malformation and syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 1–9.



BÖLÜM

6

YOĞUN BAKIMDA GÖZARDI EDİLEN KONU: YAŞLI İHMAL VE İSTİSMARI

*Cansu YILMAZ*¹

*Güler BALCI ALPARSLAN*²

1 Uzman Hemşire, Phd öğrenci, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Göğüs Yoğun Bakım Ünitesi, Balıkesir, Türkiye, ORCID: 0000-0002-1796-6202

2 Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye, ORCID: 0000-0003-3734-3843

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne (2024) göre, 2050 yılı itibarıyla 60 yaş üzeri bireyler dünya nüfusunun %22'sini oluşturacaktır. Benzer şekilde, Türkiye'de 65 yaş ve üzeri nüfus oranı 2018 yılında %8,8 iken, 2023 itibarıyla %10,2'ye yükselmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2024). Bu demografik değişim; yaşlı bireylerin, özellikle yoğun bakım gibi yüksek riskli sağlık ortamlarında daha sık yer almasına yol açmakta; ancak yaşlı bireylerin öz-
gün bakım gereksinimleri ve etik hakları, mevcut sistemin genel uygulamaları içerisinde çoğu zaman görünmez kalmaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yaşlı bireylere yönelik ihmal ve istismar, son yıllarda dikkat çekici bir biçimde ön plana çıkan ve derinlemesine ele alınması gereken çok boyutlu bir konudur. Yaşlı bireylerin fiziksel ve bilişsel kırılganlıkları, yoğun bakım ortamının yüksek stres ve hızlı karar alma gerektiren dinamik yapısıyla birleştiğinde; istismar ve ihmal riskinin kaçınılmaz biçimde arttığı karmaşık bir zemin ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde kırılganlık ve kronik hastalık görülme oranındaki yükseklikten dolayı yoğun bakıma olan ihtiyaçları yüksek olmaktadır. Bu nedenle yaşlı bireylerle çalışan sağlık profesyonelleri, yalnızca klinik değil, aynı zamanda etik duyarlılıkla yaklaşmalı ve istismarın biçimlerini de tanımlayabilecek donanımda olması gerekmektedir.

Yoğun bakımda yaşlı ihmal ve istismarı

Yaşlı ihmal ve istismarı birbirinden farklı kavramlar olmalarına rağmen birbirlerinden etkilenen terimlerdir. Yaşlı yetişkinlerin istismarı ve ihmali, savunmasız bir nüfusa zarar veren yaygın bir küresel sosyal sorundur (Yon vd., 2019; Ballentine, 2023; Kumar vd., 2024). Yaşlı ihmali yaşlı bireye bakmakla yükümlü olan bireylerin, yaşlının ihtiyaçlarını karşılamamasıdır. Ek olarak yaşlının ihtiyaç duyduğu bakımı alamaması ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede yetersiz kalmasıdır. Yaşlı istismarı ise yaşlının ihmaline neden olan şiddet eylemleri ve davranışlarını içermektedir. Yaşlı ihmalinin ileri boyutu olarak yaşlı istismarını düşünmek mümkündür (Ülger vd., 2021; Akdemir, 2022; Ballentine, 2023). Yaşlı istismarı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından; “yaşlı bireyle güven ilişkisi içinde olan bir kişi tarafından gerçekleştirilen, zarar verici veya zarar verme potansiyeli taşıyan bir eylem ya da eylemsizlik biçimi” olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2022). Bu tanım, yaşlı bireyin sadece fiziksel değil, aynı zamanda psikolojik, cinsel, ekonomik ve sosyal yönden de korunması gerektiğini belirtmektedir.

İstismar türleri çok boyutludur:

İstismar Türü	Tanım	Kaynak
Fiziksel İstismar	Yaşlı bireye yönelik vurma, itme, yakma, kısıtlama gibi fiziksel zarar verici eylemler.	WHO, 2022
Duygusal/Psikolojik İstismar	Azarlama, tehdit etme, küçümseme, görmezden gelme gibi bireyin duygusal bütünlüğünü zedeleyen davranışlar.	WHO, 2022
Cinsel İstismar	Rızası olmayan cinsel temas veya söylemler; bireyin cinsel sınırlarının ihlali.	Cleveland Clinic, 2023
Finansal İstismar	Yaşlının maddi kaynaklarının izinsiz kullanımı, dolandırıcılık veya zorla mal varlığı devri.	National Institute on Aging, 2023
Tıbbi İhmal	Gerekli tıbbi bakımın sağlanmaması, ilaçların kasıtlı olarak verilmemesi veya yanlış kullanımı.	WHO, 2022
Sosyal İzolasyon	Yaşlının aile, arkadaş veya toplumla bağlantısının kısıtlanması; yalnız bırakılması.	National Institute on Aging, 2023

Literatürde yaşlı ihmal ve istismarı üzerine yapılmış çalışma örneklerine baktığımızda yaşlı bireylerin en fazla psikolojik istismara maruz kaldığını, ihmal ve istismara uğrama sebebiyle depresyon oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (Artan, 2013; Yon vd., 2019; Aylaz vd., 2020; Zhang vd., 2022; Özer& Tanrıverdi, 2023). Filipaska ve arkadaşlarının çalışmasında ise kadın cinsiyetine sahip olmanın, eğitim seviyesinin düşük olmasının ve bekar olmanın yaşlı ihmal istismarında en önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir (Filipaska vd., 2019). Tıbbi tedavi alan yaşlı bireyleri ihmal ve istismar açısından değerlendirirken belirli medikal ve laboratuvar indikatörlerine bakmak önemli bir konudur. Laboratuvar indikatörler içinde dehidratasyon, malnutrisyon, hipertermi-hipotermi, rabdomiyoliz

ve enfeksiyon bulguları yer alır (LoFaso & Rosen, 2014). İstismarın hem fiziksel hem de psikolojik olabileceği göz ardı edilmemelidir. Fizik muayene esnasında yaşlı bireyde morluklar, kesikler, kemik kırıkları, genital bölgede hasar gibi durumlar fiziki boyutu oluştururken; psikolojik olarak birey değerlendirildiğinde anksiyete ve ajitasyon bulguları da dikkate alınmalı birey dinlenilmelidir. Sağlık personeli yaşlıda ihmal ve istismar durumunu fark ettiğinde gerekli kuruluşlara bildirim yapmalıdır, bu yasal sorumluluktur (Fadiloğlu& Şenuzun Akyar, 2012; Polat vd., 2022).

Yoğun bakımda yaşlı bakımını pozitif olarak değerlendirdiğimizde, hayat kurtarıcı girişim uygulamaları ile mortalitenin azalması, multidisipliner ekip ile bakımın sunulması ve bakım sağlanırken teknolojik sistemlerin kullanımı ile hastanın durumunun yakından takibinin sağlanmasıdır. Yoğun bakım üniteleri yaşlı bireyler için hem hayat kurtarıcı nitelik taşıırken hem de potansiyel olarak pek çok risk faktörünü de beraberinde getirmektedir (Van Wicklin, 2020; Chang vd., 2020; Polat vd., 2022). Yaşlı bireyler kapsam olarak özel bireylerdir. İleri yaşla birlikte fizyolojik rezervlerin azaldığını, komorbid hastalık yüklerini barındırdıklarını ve kırılabilirliğe açık bireyler olduklarını dikkate alarak yoğun bakım koşullarına bakım almalarını sağlamak hemşirelik bakımı açısından son derece önemlidir.

Yoğun bakım üniteleri, doğası gereği hızlı kararların alındığı, yüksek teknoloji, stresli ve zaman baskısının yoğun şekilde hissedildiği klinik ortamlardır. Bu kaotik yapı içerisinde geriatrik hastaların temel bakım gereksinimlerinin zamanında ve uygun şekilde karşılanması zaman zaman sektöre uğrayabilmektedir. Özellikle personel yetersizliği, sağlık çalışanlarının aşırı iş yükü altında olması ve diğer hastalardaki acil klinik durumların öncelik kazanması, yaşlı bireylerin bakım sürecinde fiziksel ihmal riskini artırmaktadır. Yoğun bakım üniteleri, ileri yaş grubundaki bireyler için yalnızca fizyolojik değil; aynı zamanda etik, iletişimsel ve psikososyal risklerin de bir arada bulunduğu bakım alanlarıdır. Bilinç durumundaki değişiklikler, fiziksel bağımlılık düzeyinin artması, eşlik eden kronik hastalık yükü ve sosyal izolasyon gibi çoklu faktörler; yaşlı bireyleri istismar ve ihmal açısından daha açık bir duruma getirmektedir. Buna rağmen, mevcut yasal düzenlemeler ve klinik rehberler, çoğu zaman yaşlı bireylerin özgül bakım ihtiyaçlarını yeterince tanımlamamakta; uygulamada ise bu ihtiyaçlar sıklıkla göz ardı edilmektedir. Yoğun bakımda yaşlıların sık karşılaşılabilecekleri ihmal ve istismar çeşitleri; fiziksel ihmal ve istismar, psikolojik ihmal ve istismar, sosyal izolasyon ve cinsel istismar şeklinde sıralanabilir.

Yoğun bakımda yaşlı ihmal ve istismarında risk faktörleri; hasta ile ilişkili risk faktörleri, hemşire ile ilişkili risk faktörleri ve kurumsal/sistemle alakalı risk faktörleri şeklinde üç sınıfa ayırmak mümkündür. Hasta ile ilişkili risk faktörleri içinde kognitif bozukluklar, fonksiyonel olarak bağımlı olmak, iletişim sorunları, kronik hastalık varlığı sayılırken, hem-

şire kaynaklı olarak yoğun iş yükü, personel yetersizliği, yoğun bakım ortamına bağlı tükenmişlik sendromu, iletişim becerisinin zayıflığı ve konu ile ilgili eğitimin yetersizliği sayılabilmektedir. Kurumsal risk faktörleri içinde, yoğun bakım koşulları, aile ziyaret olanaklarının kısıtlı olması gibi nedenler sayılabilmektedir. Aşağıda tüm risk faktörleri detaylı olarak işlenmektedir.

Yoğun bakım ünitesine ihtiyaç duyan yaşlı bireylerde fiziksel olarak ihmal nedenlerini değerlendirdiğimiz takdirde yüksek ses, sirkadyen ritmin bozulması sonucu deliryuma yatkınlık; fiziksel hareketsizlik durumlarına bağlı bası yarası oluşum riski, sarkopeni riski; yaşlı bireylerde yaşa bağlı ilaç metabolizmasında meydana gelen değişimlerle ilaç yan etki risklerinde artışların görülmesi; beslenme bozuklukları ve iletişim problemlerine açık oldukları görülür (Carney, 2015; Dilek vd., 2015; Kaçan & Bayram Değer, 2024). Yoğun bakım ortamında yaşlı bireylerin bakım gereksinimleri zaman, personel veya sisteme bağlı nedenlerle geri planda kaldığı durumda görünmez bir etik ihmal oluşur. Bu da hemşirelerin ve sağlık profesyonellerinin yaşlı bireylere yönelik risk faktörlerini konusunu gündeme getirir. Buna ek olarak; yaşlı hastalar sıklıkla iletişim kurma problemleri, ağrıyı ifade edeme konusunda problemler, yoğun bakıma yatma sonucu yalnız bırakılma gibi durumlarla karşı karşıya kalırlar. Ayrıca, bilinç düzeyi düşük olan hastalarda yaşam sonu kararları, bilgilendirilmiş onam süreci, ya da aile ile iletişim gibi konular genellikle ihmal edilen konular arasında yer almaktadır.

Yoğun bakım ünitesinde konforu da fiziksel ihmal kapsamında değerlendirmek yerinde olacaktır. Yoğun bakımda konforu sağlamak ağrıyı kesmek ve bazen yaşam sonu bakımı sağlamak ile ilişkilidir; hastaların refahı ve konforu üzerindeki çevrenin önemli rolü olduğu bilinmesine rağmen çevresel faktörler genellikle ihmal edilir ve bu açıdan yaşlı ihmal edilir (Olausson vd., 2019). Geriatrik bireyde ağrı konusunda bilindiği üzere pek çok klinisyenin düşüncesi ağrı yaşlanmanın bir parçası olduğu fikridir. Bu düşünceyle geriatrik bireylerde ağrı göz ardı edilmekte, bu yaklaşım sağlık profesyonellerinin geriatrik ağrıyı yeterince sorgulamamasına ve tedavi girişimlerinde bulunmamasına neden olabilmektedir. Yaşla birlikte bireylerin ağrıyı ifade ediş biçimi değişebilmekte; özellikle bilişsel bozukluk, iletişim güçlükleri ve duyuşsal azalmalar nedeniyle ağrı klinik olarak fark edilmeyebilmektedir. Ayrıca sağlık profesyonellerinin yaşlı bireylerin ağrısını değerlendirmeye yönelik bilgi ve beceri eksiklikleri, ağrının tanımlanmasını ve uygun tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır. Yaşlıda görülen ağrı semptomunun uygun ölçüm araçlarıyla değerlendirilip, ağrıyı gidermek için gerekli girişimsel yöntemlerin uygulanması yaşlının ihmal edilmesi probleminin ortadan kaldırılmasını sağlayacaktır.

Fiziksel ihmal, geriatrik bireyin hijyen, beslenme ve mobilizasyon gibi temel yaşam gereksinimlerinin yeterli ve uygun zamanda karşılanmamasıyla kendini gösterebilir. Örneğin; hijyen uygulamalarının gecikmesi veya tamamen ihmal edilmesi, bireyin fiziksel ve psikososyal bütünlüğünü olumsuz etkileyebilir. Beslenme açısından ise, öğünlerin zamanında verilmemesi, takma diş gibi protezlerin hastadan ya da yakından korunma amacıyla alınarak geri verilmemesi gibi durumlar geriatrik hastanın yeterli oral alım yapamamasına neden olabilir. Özellikle kendi başına beslenemeyen bireylerde personel desteği olmaksızın bu ihtiyaçların karşılanması mümkün değildir. Ancak personel yetersizliği gibi sistemsel sorunlar nedeniyle bu destek de sıklıkla sağlanamamaktadır. Bununla birlikte, geriatrik bireylerin hareket kabiliyetlerinde yaşla birlikte doğal olarak ortaya çıkan azalmalar, üzerine eklenen kritik hastalık tablolarıyla birleştiğinde, mobilizasyon açısından ciddi kısıtlılıkları beraberinde getirir. Yoğun bakım ortamında, hem hasta güvenliği hem de sağlık çalışanlarının korunması amacıyla mobilizasyon sıklıkla sınırlandırılmakta ve yalnızca yatak içi pozisyonlama ile yetinilmektedir. Ancak bu pozisyonlamaların düzenli ve etkili biçimde yapılmaması durumunda, geriatrik bireyler bası yarası gelişimi açısından yüksek risk altına girer. Bası yaraları yalnızca hastanın konfor ve yaşam kalitesini bozmakla kalmaz; aynı zamanda sağlık sistemi üzerinde uzun ve maliyetli tedavi süreçlerini de beraberinde getirir. Bu durum, hem birey hem sağlık profesyonelleri hem de kurumlar açısından çok yönlü olumsuz sonuçlar doğurur. Dolayısıyla yoğun bakım ortamında geriatrik bireylerin fiziksel bakım gereksinimlerinin zamanında ve bütüncül bir yaklaşımla karşılanması, etik, yasal ve profesyonel sorumluluğun temel bir gereği olup, yaşlı bireyin onurlu yaşam hakkının korunmasında da anahtar bir role sahiptir.

Yoğun bakım ünitelerinde hasta güvenliği açısından fiziksel kısıtlama kullanımına çok sık rastlanmaktadır. Fiziksel kısıtlama konusunu literatür kapsamında değerlendirdiğimiz takdirde farklı bölgelerde %50'ye varan oranlarda yaygınlık gösteren bir yöntem olduğu ifade edilmektedir (Acevedo-Nuevo vd., 2021; Benbenbishty vd., 2010). Yoğun bakım ünitelerinde ventilasyon desteği alan hastalarda; düşme, kendine zarar verme ya da kritik öneme sahip tıbbi cihazları istemsiz şekilde çıkarma gibi riskleri önleyebilmek adına, genellikle analjezik ve sedatif ilaçlara ek olarak fiziksel kısıtlama uygulamaları da devreye sokulmaktadır. Ventilasyon uygulanmayan, ancak ajitasyon yaşayan ya da bilişsel gerileme gösteren hastalarda da benzer şekilde, özellikle deliryum yönetimi sürecinde, hasta güvenliğini sağlamak ve sağlık personelinin korumak amacıyla fiziksel kısıtlama yöntemlerine başvurulmaktadır (Cohen vd., 2024). Bu uygulamalar, geriatrik hastalarda çok daha dikkatli ele alınması gereken, hem etik hem de klinik açıdan oldukça hassas bir karar sürecini beraberinde getir-

mektedir. Fiziksel kısıtlamanın kısa vadede güvenliği sağladığı düşünülse de, aslında cilt bütünlüğünden damar yapısına, periferik sinirlerden kas-iskelet sistemine kadar birçok yapıda potansiyel travmalara neden olabileceği bilinmektedir. Dahası, fiziksel kısıtlamanın bizzat kendisi; ajitasyonu artırabilir, deliryum semptomlarını ağırlaştırabilir ve hatta mekanik ventilasyon süresinin uzamasına neden olabilir. Bazı hastalarda ise bu süreç, taburculuk sonrasında psikolojik problemlerle kendini gösterebilir. Bu nedenle fiziksel kısıtlama, yalnızca son çare olarak, iyi gerekçelendirilmiş ve sıkı şekilde izlenen bir uygulama biçiminde ele alınmalıdır (Rose vd., 2016; Cohen vd., 2024). Japonya’da yapılan çalışma sonucuna göre geriatrik bireylerde bilişsel gerileme, şiddetli inme ve davranış bozukluklarından dolayı fiziksel kısıtlama kullanımının yüksek olduğu belirtilmektedir. Ayrıca aynı çalışmaya göre güvenlik yönetimi gibi yargılarla ilgili bilişsel işlevlerin fiziksel işlevlere göre daha büyük etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Saito & Suzuki, 2019; Cohen vd., 2024). Yoğun bakım ünitesinde fiziksel kısıtlama uygulamalarına ilişkin mevcut literatürde, bu müdahalenin çok sayıda dezavantaj barındırdığı ve geriatrik hastalar başta olmak üzere birçok hasta grubunda olumsuz sonuçlara yol açabileceği vurgulanmaktadır. Bu bağlamda, fiziksel kısıtlama oranlarını azaltmaya yönelik çeşitli stratejiler geliştirilmiş ve önerilmiştir. Öncelikle, konuya ilişkin farkındalığın yalnızca hemşirelik ekibi ile sınırlı kalmayıp tüm multidisipliner sağlık profesyonellerine, özellikle tıbbi personele de etkin şekilde iletilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu çerçevede, fiziksel kısıtlamaya başvurulmadan önce mutlaka açık tıbbi endikasyonlar belirlenmeli ve her uygulama yapılandırılmış, önceden tanımlanmış bir protokole dayanmalıdır. Bu protokol içerisinde tıbbi talimatlar, izlem sıklığı, yeniden değerlendirme süreleri ve sonlandırma kriterleri net bir biçimde tanımlanmalıdır (De Jonghe vd., 2013; Teece vd., 2020). Fiziksel kısıtlamaya başvurmadan önce, hastanın davranışlarını düzenlemeye yönelik farmakolojik olmayan müdahalelerin de sistematik olarak planlanması büyük önem taşımaktadır. Bunlar arasında; aile bireyinin hastanın yanında bulunması, rahatlatıcı müzik uygulanması, özellikle gece saatlerinde ortamın karanlık ve sessiz tutulması gibi basit ama etkili uygulamalar yer almaktadır (Hu vd., 2015). Her ne kadar hasta güvenliği kapsamında kısıtlamayı ele alınmış olsa da geriatrik birey açısından hem fiziksel hem de sosyal ve psikolojik açıdan yıpratıcı bir uygulamadır; mümkün olduğunca kaçınılması yerinde olacaktır.

Yoğun bakım ünitelerinde fiziksel istismar, fiziksel ihmale göre daha nadir rastlanılan durumlardır. Bu kapsamda değerlendirebileceğimiz yoğun bakım prosedürleri uygulanırken yaşlı bireye kaba muamele etmek, vurmak veya uygunsuz kısıtlama işlemi yapmak ifade edilebilir (Carney, 2015). Günümüzde bireylerin yoğun bakım veya hastane içinde maruz

kaldığı şiddet içerikli uygulamaları sosyal medya aracılığıyla sık olarak gözlemlemekteyiz.

Yoğun bakımda tedavi gören yaşlı bireyi sosyal ve psikolojik istismar açısından değerlendirdiğimiz takdirde fiziksel istismara göre daha sık karşılaşılan istismar türleri olduğunu görmek mümkündür. Sosyal ve psikolojik istismarın içeriğinde sözlü istismar, tehdit, psikolojik olarak yıldırma ve ortam koşullarının getirdiği izolasyon düşünülebilir. Yoğun bakımda yatan yaşlı bireyin bakım verene bağımlı olduğunu, yakınlarından ayrı olduğunu ve toplumsal hayattan izole olduğunu görmekteyiz. Yoğun bakımda tedavi sürecinde bireylerin yalnız olduğunu ve yaşamdan izole olduklarını görmek zor değildir. Fakat hastaneye yatışta sosyal izolasyonu tarama konusu yaygın bir uygulama değildir. Literatüre baktığımızda Falvey ve arkadaşlarının yaptığı kritik hastalığı olan yaşlı bireylerin izolasyon yükü çalışmasına göre ilk etapta toplumda sosyal izolasyonu olan yaşlı bireylerin düşük sağlık kalitesi bildirme oranının yüksek olduğu ve kritik hastalık geçirme durumunda bir yıl sonunda engellilik ve ölüm riskinde önemli bir artış görüldüğünü ifade etmektedirler. Aynı çalışma kapsamında sosyal izolasyonun yoğun bakımda kalma sürecinde tespit edilmesi durumunda sorunu çözümü açısından öneriler sunmaktadır. Akran destek modelleri, sosyal katılım açısında geriatrik arkadaş programının etkili olabileceği belirtilmektedir (Falvey, vd., 2021; Escalante vd., 2021 McPeake vd., 2019). Bu yolla sosyal katılımın artırılarak yaşlı bireyin sosyal yönden ihmalinin ortadan kaldırılması hedeflenir.

Fiziksel ve sosyal yönden ihmali engellemek adına gözden kaçırılması gereken bir diğer konu ise yoğun bakımda tedavi alan geriatrik bireylerde kullanılan sedatif ajanlardır. Mümkün olduğunca hafif sedasyon, kısa etkili sedatiflerin kullanımını ve benzodiazepinlerden kaçınmayı hedefleyen analjezi öncelikli sedasyon stratejilerine öncelik verilmesi gerektiği literatürde ifade edilmektedir (Boncyk vd., 2024). Bu stratejiler hastanın daha uyanık olmasını, erken mobilizasyonunu ve aile etkileşimlerine katılması sağlanarak ihmalin önüne geçilmiş olur.

Son olarak cinsel istismar ve ihmal konusunun değerlendirilmesi oldukça elzemdir. Cinsel istismar ve ihmal toplumsal olarak tabu olarak kabul edilerek gizlenmektedir. Yoğun bakım ortamı tüm ihmal ve istismar türlerine açık olduğu bir gerçektir. Yoğun bakıma yatış prosedür kapsamında bireylerden tüm kişisel eşyalar alınarak hastanın yakınlarına emanet edilmektedir. Bu durum bireylerin huzursuzluk derecesini arttırmaktadır. Yoğun bakıma yatırılan yaşlı birey son derece savunmasızdır ve kritik hastalığa sahip olması savunmasızlık derecesini arttırmaktadır. Yaşlı bireyin yoğun bakım ortamında savunmasızlığından dolayı cinsel yönden ihmal ve istismara açık olduğunu belirtmek önem arz eden bir konudur. Sadece yaşlının yoğun bakımdaki tedavi sürecinde cinsel ihmal ve istismarını düşün-

mek konuyu eksik bırakacaktır. Bu bağlamda yaşlı bireyin yatışı esnasında hemşirenin cinsel istismar veya ihmale uğramış bireyi tanılaması çok zor değildir. Yoğun bakıma yatışı alınan yaşlı bireyde cinsel istismar bulguları arasında; genital bölge veya anüste tahriş-kanama-ağrı, genital bölge morluk, yırtık, kanlı veya lekeli iç çamaşırı cinsel yolla bulaşan hastalık mevcudiyeti, ajitasyon bulguları sağlık profesyonellerini şüphelendirmelidir. Bu konu üzerine çalışma mevcut değildir; bu sebeple sosyal medyada veya çevreden alınan bilgiler doğrultusunda yorumlama yapmak yerinde olacaktır.

İhmal ve istismarın tanılanmasında hemşire olarak öncelik olarak bilinmesi gereken bireyin sadece fizik muayenesinde karşılaşılan fiziksel bulgular değil, psikolojik durumu, bakım uygulamaları esnasında yaşlının verdiği tepkiler ve aile-bakım veren bireyin hemşire ile olan etkileşimlerini kapsamlı şekilde değerlendirmek bu hassas konu için oldukça önemlidir. Yoğun bakım ortamı, bilinç düzeyinde bozulma, iletişim kuramama, fiziksel immobilité ve çevreden soyutlanma gibi birçok faktör nedeniyle yaşlı bireyleri istismara karşı daha da savunmasız hale getirmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde fiziksel istismar oluşmasına katkıda bulunan çeşitli durumlar vardır. Bunlar arasında sağlık çalışanlarının konu üzerine farkındalığının olmaması ve fiziksel istismar üzerine eğitim almamış olması etken olarak sayılabilir (Roth vd., 2023). Yoğun bakım üniteleri komplike hastaların takip edildiği yoğun ortamlar statüsündedir. Burada çalışan sağlık personelleri tükenmişlik yaşayarak istismarcı davranışlar sergileyebilir. Bilindiği üzere geriatrik bireyler hassas yapıdadır. Hassas yapılarının üzerine bilişsel bozukluklar ve kronik hastalıkların eklenmesi yoğun bakım ortamının kendine has kapalı ve sınırlayıcı ortamı yaşlının korkmasına, utanmasına ve etkili iletişim kuramadığı için istismarı bildirme olasılığını düşürecektir.

Hemşirelerin artmış iş yükü tükenmişliğe yol açarak empatik bakım kapasitelerini azaltabilir Yoğun bakım ünitelerinin hızlı tempolu ortamı genellikle duygusal destek için çok az zaman bırakır ve bu da ihmale yol açar (Roth vd., 2023; Andela ve ark., 2021). Yoğun bakım ünitelerinde hemşire-hasta arasındaki iletişim problemleri, hastanın iyileşmesini engelleyebilir. Hasta-hemşire arasında sağlıklı iletişim sağlanmadığı durumda güven kaybı yaşanmakta bu durum hastanın yardım isteme isteğini azaltmaktadır. Yaşlının yaşadığı iletişim problemleri anksiyete, depresyon, terk edilmişlik hissi gibi sonuçları beraberinde getirerek kronik stres oluşumuna ve kronik strese bağlı olarak immün sistemin zayıflaması sonucu farklı komplikasyonların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Altendorf vd., 2020; Naderi vd., 2020; Neuberg vd., 2022). İhmal ve istismardan şüphelenilmesi durumunda hemşire, hemşirelik mesleğinin etik ilkelerine göz önünde bulundurarak süreci başlatır. Türkiye’de yaşlı bireylerin sağlık hizmetlerinden

yararlanmasına ilişkin yasal çerçeve; Hasta Hakları Yönetmeliği, Anayasa ve etik yönetmeliklere dayanmaktadır.

İstismar şüphesi durumunda izlenmesi gereken basamaklar;

- Durumu belgelemek: Gözlemler, hasta beyanı, bakım süreci notları belgelemek
- Ekip içinde paylaşmak: sorumlu hemşire, hekim, sosyal hizmet birimine bildirim
- Gizliliği korumak: hasta mahremiyeti ihlal edilmemeli
- Resmî bildirimini başlatmak: Kurumun iç prosedürüne göre Sosyal Hizmetler, Hasta Hakları Birimi veya adli mercilere bildirim
- Hasta destek süreci: Gerekirse psikolojik destek, sosyal hizmet desteği sağlamak (Lofti, 2020; Phelan, 2018).

Yoğun Bakımda Yaşlılarda İhmal ve İstismarı Önlemeye Yönelik Öneriler

1. İhmal ve İstismarı Tanımlayan Açık Bir Kurumsal Protokol Geliştirilmeli

- Yaşlı bireylere yönelik ihmal/istismar türleri net olarak tanımlanmalıdır. İhmal/istismarın her türü personele eğitim aracılığıyla gösterilmelidir.
- Yoğun bakım üniteleri için yaşlı bireylere özgü bakım kalite standartları tanımlanmalı; bu standartlar istismar riskini önlemeye odaklı olmalıdır.
- Sağlık Bakanlığı düzeyinde yaşlılara yönelik kurumsal istismar bildirim algoritmaları geliştirilmeli ve bu protokoller tüm sağlık personeline öğretilmelidir.
- Hasta Hakları Birimleri, yaşlı hastalar için ayrı bir bildirim izlem hattı oluşturmalıdır.
- Yoğun bakımda yaşlı ihmal/istismar tespiti için geçerli ölçme araçları Türkçeye kazandırılmalı ya da özgün araçlar geliştirilmelidir.

2. İzlem ve Raporlama Sistemi Kurulmalı

- Kurumdaki tüm sağlık çalışanlarının şüpheli durumları çekinmeden bildirebileceği bir sistem oluşturulmalı ve bildirimler

mahremiyeti koruyacak şekilde gizli, hızlı şekilde gerekli merciye ulaşmalıdır.

- Yapay zeka destekli bakım analiz sistemleri, hasta mahremiyetini zedelemeyecek şekilde entegre edilmeli; hemşirelik kararlarını destekleyen araçlar olarak tasarlanmalıdır. Geliştirilen sistemlerin hemşirelerin geri bildirimlerine göre şekillendirilmesi sağlanmalıdır.
- Veri güvenliği, etik değerlendirme ve klinik bütünlük ilkeleri eş zamanlı olarak korunmalıdır.

3. Düzenli Personel Eğitimi Zorunlu Olmalı

- Hemşirelik müfredatlarında yaşlı hakları, hasta savunuculuğu, ihmal ve istismarı tanılama, raporlama yükümlülüğü gibi içerikler yer almalı, hemşirelik öğrencilerinin mezuniyet sonrası çalışma hayatına daha hazırlıklı giriş yapmasını sağlar.
- Yaşlı hakları, etik, bakım, iletişimi geliştirme teknikleri ve deliryum/demans farkındalığı gibi konularda kurum içi yıllık güncellenmiş olarak zorunlu eğitimler verilmelidir.
- Yeni başlayan sağlık çalışanlarına oryantasyon süreci kapsamında yaşlı ihmal/istismarı üzerine eğitimler verilmeli ve yalnızca teorik değil, vaka üzerinden uygulamalı olarak yapılmalıdır.

4. Yaşlı Dostu Fiziksel Ortam ve İzolasyon Önleyici Uygulamalar Yaygınlaştırılmalı

- Oda içi saat, takvim, isimlik gibi kognitif destekleyiciler kullanılmalıdır (Akdemir, 2022).
- Ziyaret kısıtlamaları ihtiyaca göre esnetilmelidir.
- Sosyal izolasyonun bir ihmal türü olduğu kurumsal olarak tanınmalıdır.

5. Etik Kurul ve Sosyal Hizmet Birimi Aktif Çalışmalı

- İhmal/istismar şüphesi durumunda etik kurul süreci hızlı devreye alınmalıdır.
- Sosyal hizmet birimi ile entegre çalışılarak yaşlı bireyin savunuculuğu sağlanmalıdır.

Bu öneriler, mevcut literatürün sınırlılıklarına eleştirel bir yanıt olarak, yazarın akademik ve klinik gözlemlerine dayalı olarak geliştirilmiştir.

Sonuç olarak bu alanda yayın sayısının sınırlılığın nedenleri arasında etik kaygılar, ihmal ve istismarın çoğu zaman gizlenmesi ve bu sebeple veri toplamada sorunlar yaşanması, hemşirelerdeki farkındalık eksiliğinden kaynaklı olarak raporlama eksiklikleri ve kurum politikalarında çekinmeler olmasından kaynaklanmaktadır.

Kaynaklar

- Phelan, A. (2018). The role of the nurse in detecting elder abuse and neglect: Current perspectives. *Nursing: Research and Reviews*, 8, 15–22. <https://doi.org/10.2147/NRR.S148936>
- Lofti, S. (2020). Yaşlı istismarı ve ihmaline yönelik sosyal hizmet müdahaleleri ve yaklaşımları. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* Sayı:19(39): 1407-1422
- Neuberg, M., Pudmej Ešegović, V., Križaj, M., Cikač, T., & Mestrovic, T. (2022). Abuse and neglect of older people in health facilities from the perspective of nursing professionals: A cross-sectional study from Croatia. *International Journal of Older People Nursing*, 17(6), e12484. <https://doi.org/10.1111/opn.12484>
- Altendorf, A., Draper, B., Wijeratne, C., Schreiber, J. R., & Kanareck, D. (2020). Neglect of Older People: Touching on Forensic and Pathophysiological Aspects. *Gerontologist*, 60(6). <https://doi.org/10.1093/GERONT/GNZ084>
- Naderi, Z., Gholamzadeh, S., Zarshenas, L., & Ebadi, A. (2020). Psycho-emotional Consequences of Hospitalized Elder Abuse from Older Patients' Perspective. 17(2). <https://doi.org/10.29333/EJGM/7811>
- Roth, R., Rigaud, A.-S., Durig, F., Chah-Walikian, A., Kermanac'h, L., Piccoli, M., & Hernandorena, I. (2023). Prevention of elder abuse during hospitalization: evaluation of health professional's work practices to better understand the risks. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, 21(4), 447–455. <https://doi.org/10.1684/pnv.2023.1131>
- Andela, M., Truchot, D., & Huguenotte, V. (2021). Work Environment and Elderly Abuse in Nursing Homes: The Mediating Role of Burnout. *Journal of Interpersonal Violence*, 36, 5709–5729. <https://doi.org/10.1177/0886260518803606>
- De Jonghe, B., Constantin, J. M., Chanques, G., Capdevila, X., Lefrant, J. Y., Outin, H., Mantz, J., & Group Interfaces Sédation (2013). Physical restraint in mechanically ventilated ICU patients: a survey of French practice. *Intensive care medicine*, 39(1), 31–37. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2715-9>
- Teece, A., Baker, J., & Smith, H. (2020). Identifying determinants for the application of physical or chemical restraint in the management of psychomotor agitation on the critical care unit. *Journal of clinical nursing*, 29(1-2), 5–19. <https://doi.org/10.1111/jocn.15052>
- Hu, R. F., Jiang, X. Y., Chen, J., Zeng, Z., Chen, X. Y., Li, Y., ... & Wang, S. (2015). Non-pharmacological interventions for sleep promotion in the intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008808.pub2>
- Saito, J., & Suzuki, H. (2019). Nihon Ronen Igakkai zasshi. *Japanese journal of geriatrics*, 56(3), 283–289. <https://doi.org/10.3143/geriatrics.56.283>

- Benbenbishty, J., Adam, S., & Endacott, R. (2010). Physical restraint use in intensive care units across Europe: the PRICE study. *Intensive & critical care nursing*, 26(5), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2010.08.003>
- Rose, L., Dale, C., Smith, O. M., Burry, L., Enright, G., Fergusson, D., Sinha, S., Wiesenfeld, L., Sinuff, T., & Mehta, S. (2016). A mixed-methods systematic review protocol to examine the use of physical restraint with critically ill adults and strategies for minimizing their use. *Systematic reviews*, 5(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0372-8>
- Cohen, S., Meyer, A., Ifrach, N., & Dichtwald, S. (2024). Physical restraint and associated agitation. *Nursing in critical care*, 29(5), 1132–1141. <https://doi.org/10.1111/nicc.13130>
- Acevedo-Nuevo, M., González-Gil, M. T., & Martin-Arribas, M. C. (2021). Physical Restraint Use in Intensive Care Units: Exploring the Decision-Making Process and New Proposals. A Multimethod Study. *International journal of environmental research and public health*, 18(22), 11826. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211826>
- Olausson, S., Fridh, I., Lindahl, B., & Torkildsby, A. B. (2019). The Meaning of Comfort in the Intensive Care Unit. *Critical care nursing quarterly*, 42(3), 329–341. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000268>
- McPeake, J., Hirshberg, E. L., Christie, L. M., Drumright, K., Haines, K., Hough, C. L., Meyer, J., Wade, D., Andrews, A., Bakhru, R., Bates, S., Barwise, J. A., Bastarache, J., Beesley, S. J., Boehm, L. M., Brown, S., Clay, A. S., Firshman, P., Greenberg, S., Harris, W., ... Iwashyna, T. J. (2019). Models of Peer Support to Remediate Post-Intensive Care Syndrome: A Report Developed by the Society of Critical Care Medicine Thrive International Peer Support Collaborative. *Critical care medicine*, 47(1), e21–e27. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003497>
- Escalante, E., Golden, R. L., & Mason, D. J. (2021). Social Isolation and Loneliness: Imperatives for Health Care in a Post-COVID World. *JAMA*, 325(6), 520–521. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0100>
- Kaushik, R., & Ferrante, L. E. (2022). Long-term recovery after critical illness in older adults. *Current opinion in critical care*, 28(5), 572–580. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000981>
- Fadıloğlu, Ç. & Şenuzun Akyar, F. (2012). Yaşlıda istismar ve ihmale yaklaşım. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine*. 51; 69-77.
- Dilek, F., Bitek, DE., Erol, Ö. (2015). Yoğun Bakım Tedavisi Alan Yaşlı Hastalarda Sık Görülen Sorunlar ve Hemşirelik Bakımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 19(1):29-35
- Bulut, A., Şengül H. (2024). Yoğun Bakım Ünitesi Onurlu Bakım Ölçeği'nin Türkçeye uyarlaması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *EGEHFD*, 40(2), 227-240. <https://doi.org/10.53490/egehemsire.1230432>

- Akdemir, N. (2022). Temel Geriatri ve Hemşirelik Bakımı. Yaşlılık Platformu. TÜED Eğitim Yayını. Ankara .
- Ülger, Z., Erdiñler, D., Karan, M. (2021). Yaşlı İhmal ve İstismarı. (Ed.), Geriatri Yaşlı Sağlığı ve Hastalıkları içinde (s.899-908). Hipokrat Yayıncılık
- Polat, Ü., Varan, H., Canbolat, Ö. (2022). Geriatrik Sendromlarda Kanıt Temelli Yaklaşımlar. İstanbul Tıp Kitabevleri
- Özer, N., & Tanriverdi, D. (2023). Determining depression, abuse, and neglect in elderly individuals. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 23(4), 690–700. <https://doi.org/10.1111/psyg.12979>
- Artan, T. (2013). Huzurevinde kalmakta olan yaşlılarda aile içi istismar. *Toplum Ve Sosyal Hizmet*, 24(2), 109-122.
- Aylaz, R., Pekince, H., Işık, K., Aktürk, Ü., & Yildirim, H. (2020). The correlation of depression with neglect and abuse in individuals over 65 years of age. *Perspectives in psychiatric care*, 56(2), 424–430. <https://doi.org/10.1111/ppc.12451>
- Ballentine, NH (2023). Abuse and Neglect of Older Adults A Brief Overview. *Geropsych-The Journal Of Gerontopsychology And Geriatric Psychiatry*. 36(3): 117-125 <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000317>
- LoFaso, V. M., & Rosen, T. (2014). Medical and Laboratory Indicators of Elder Abuse and Neglect. *Clinics in Geriatric Medicine*, 30(4), 713–728. <https://doi.org/doi:10.1016/j.cger.2014.08.003>
- Yon, Y., Ramiro-Gonzalez, M., Mikton, C. R., Huber, M., & Sethi, D. (2019). The prevalence of elder abuse in institutional settings: a systematic review and meta-analysis. *European journal of public health*, 29(1), 58–67. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky093>
- Zhang, L. P., Du, Y. G., Dou, H. Y., & Liu, J. (2022). The prevalence of elder abuse and neglect in rural areas: a systematic review and meta-analysis. *European geriatric medicine*, 13(3), 585–596. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00628-2>
- Filipska, K., Biercewicz, M., Wiśniewski, A., Kędziora-Kornatowska, K., & Ślusarz, R. (2019). Prevalence of elder abuse and neglect: screening in Poland families. *European geriatric medicine*, 10(5), 817–825. <https://doi.org/10.1007/s41999-019-00224-x>
- Kumar, P. S., Rashmi, A., Anil, M., & Sindhu, B. M. (2024). Comparative Study on Elder Abuse and Neglect Among Geriatric Population in the Rural and Urban Field Practice Areas of a Medical College. *Indian journal of community medicine : official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine*, 49(1), 214–217. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_883_22

- Kaçan, H., & Bayram Değer, V. (2024). Yaşlının Kendini İhmal Etmesinde Yalnızlık, Depresyon Ve Ölüm Kaygısının Etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(1), 231-242. <https://doi.org/10.37989/gumus-sagbil.1320334>
- Van Wicklin S. A. (2020). Ageism in Nursing. *Plastic surgical nursing : official journal of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Nurses*, 40(1), 20–24. <https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000290>
- Chang, E. S., Kanno, S., Levy, S., Wang, S. Y., Lee, J. E., & Levy, B. R. (2020). Global reach of ageism on older persons' health: A systematic review. *PloS one*, 15(1), e0220857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220857>
- World Health Organization. (2024, January 1). *Ageing and health*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2024). *İstatistiklerle Yaşlılar, 2023* (Yayın No: 53710). <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Yaslılar-2023-53710>
- World Health Organization. (2022). Elder abuse: Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/elder-abuse>
- World Health Organization. (2022). Abuse of older people. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/abuse-of-older-people>
- Cleveland Clinic. (2023). Elder abuse: What it is and how to get help. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/15583-elder-abuse>
- National Institute on Aging. (2023). Elder abuse. U.S. Department of Health & Human Services. <https://www.nia.nih.gov/health/elder-abuse>
- Carney, A. (2015). Indicators of abuse in the elderly ICU patient. *Critical Care Nursing Quarterly*, 38(3), 293–297. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000069>
- Falvey, J. R., Cohen, A. B., O'Leary, J. R., Leo-Summers, L., Murphy, T. E., & Ferrante, L. E. (2021). Association of Social Isolation With Disability Burden and 1-Year Mortality Among Older Adults With Critical Illness. *JAMA internal medicine*, 181(11), 1433–1439. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5022>