

”

SAĞLIK BİLİMLERİ
ALANINDA ARAŞTIRMALAR
VE
DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖRLER

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

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

Birinci Basım • Ekim 2024 / ANKARA

ISBN • 978-625-388-023-1

© 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

Ekim 2024

Editörler:

Prof. Dr. Engin şAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOğLU

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

GENETİK HASTALIKLAR VE GÖÇ: BETA TALASEMİ ÖRNEĞİ

İbrahim KESER.....1

BÖLÜM 2

A LOOK AT CRYPTORCHIDIA FROM THE PERSPECTIVE OF FERTILITY

Saadet BELHAN19

BÖLÜM 3

FUNCTIONAL MEAT PRODUCTS: NEW APPROACHES TO HEALTH AND NUTRITION FONKSİYONEL ET ÜRÜNLERİ: SAĞLIK VE BESLENME AÇISINDAN YENİ YAKLAŞIMLAR

Soner TUTUN, Tuğba DEMİR.....35

BÖLÜM 4

MİKROBİYOTA HPV VE KANSER İLİŞKİSİ

Elçin KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI53

BÖLÜM 5

YAŞLANMA SÜRECİ VE YAŞLILIKTA EGZERSİZ

Emine Büşra AYDIN65

BÖLÜM 1

GENETİK HASTALIKLAR VE GÖÇ: BETA TALASEMİ ÖRNEĞİ

Prof. Dr. İbrahim KESER¹

¹ Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 07079, Konyaaltı, Antalya

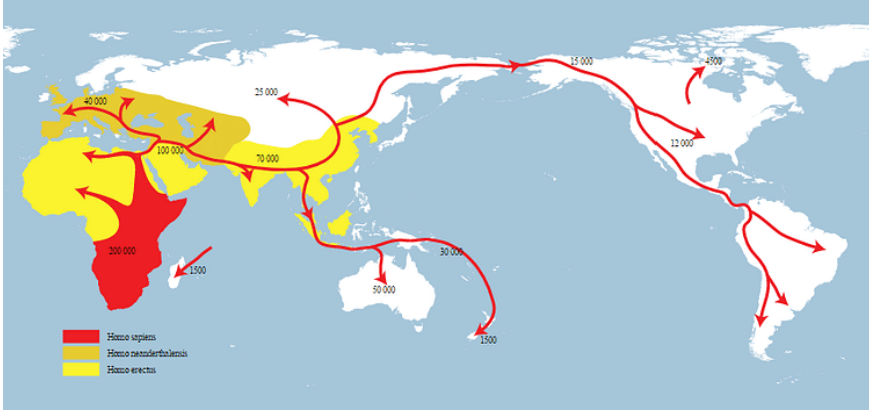
Orchid ID: 0000-0002-5321-0701

E-mail: ibrahimkeser44@gmail.com

GİRİŞ

Göç

Göç insanın bulunduğu bir yerden bir başka yere doğal, ekonomik, sosyal veya politik nedenlerden dolayı yer değiştirmesidir. Yaşanan göç hareketi ülke sınırları içerisinde gerçekleşiyorsa iç göç, diğer başka ülke sınırları içerisine gerçekleşiyorsa dış göç olarak tanımlanır. İnsanın tarih boyunca göç etmesinin altında yatan esas neden daha iyi yaşam elde etme arzusu, daha iyi şartlarda yaşamlarını sürdürme çabası olmuştur(1). Göç kelimesi “gezinmek, yeniden yerleşmek” anlamına gelen Latince “migrare”den türemiştir. Bu da oturlan yerin değişimi, geçici ya da daimi olmasına bağlı olarak göçün sosyal ve ekonomik bakımdan birçok tanımı yapılmasına yol açmıştır. Bu durum bireylerin, tüm toplumun buldukları daimi yerlerinden ayrılmalarına ve diğer bölgelere yerleşmek için hareketlerine bağlıdır(2). Kısacası insanın göçü insanlık tarihi kadar eskidir. Burada önemli olan ise insanın varoluşundan bugüne kadar göç etmesinin nedenleridir. İnsanın modern insan olarak Afrika’dan çıkışından günümüze 200 bin yıl geçtiği bildirilmekte ve sürekli yer değiştirdiği Şekil-1’de görülmektedir.



Şekil-1: Modern insanın ortaya çıkışı ve dünyaya yayılışı(3).

İnsanın avcılık ve toplayıcılık döneminden başlayıp dünyaya yayılmasının yaşamsal öneme sahip nedenleri olmuştur. Bunlardan en önemlisi yiyecek ve besin bulma, sonra da iklimsel döngülere ve değişimlere karşı barınma olmuştur.

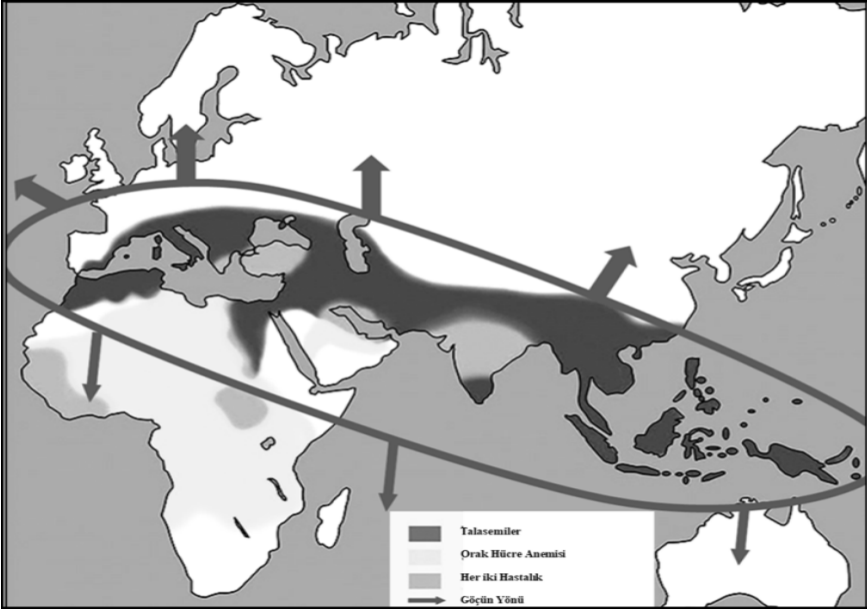
İnsanın dünyaya yayılması ve sayısının artması, besini ve yiyeceği yerinde üretme düşüncesi “yerleşik düzene” geçişi hızlandırmış ve insan topluluklarının birbirinden farklı yerlerde binlerce yıllık coğrafik izolasyonlarına neden olmuştur. İnsan populasyon çalışmaları; insanların göç

yönlerini, bir toplumdan ayrılarak başka bir toplumun “genetik olarak kurucu gen havuzlarını”, dil başta olmak üzere sosyal ve kültürel kalıtlarını ortaya koymuş ve koymaya da devam etmektedir.

Günümüzde de insanın göçü hem ülke içinde hem de ülkeler arası doğup büyüdüğü bir yerleşim yerinden diğer bir yerleşim yerine devam etmektedir. Devam eden göçün birçok nedeni ortaya konulmakta ve göçün her yönüyle analizi yapılarak ortaya çıkan sorunların ulusal ve uluslararası boyutta çözümü için kurumsal oluşumlar organize edilmektedir (Uluslararası Göç Örgütü, IOM gibi). Dünya çapında Uluslararası Göç Örgütü faaliyet gösterirken, her ülkede Göç İdaresi gibi kurum ve kuruluşlar yapılan göçleri yönetmeye çalışmaktadırlar. Dikkatimizi çeken konu ise “göç veren yerin sosyal, kültürel, ekonomik, sağlık temeli ile göçün yönü” olmaktadır.

Bu yazı; bir Tıbbi Genetikçi olarak; uzmanlık alanında kalıtsal hastalıklardan hemoglobinopatiler üzerine, özellikle de beta talasemi epidemiyolojisi, genotip-fenotip ilişkisi, modifiye edici genler ve HbF üzerine moleküler mekanizma çalışmaları yürüten bilim insanı gözüyle, ayrıca bu hastalıkların evrimi ve dünyaya yayılmaları ile de yakından ilgileniyor olmam nedeniyle, beta talasemi örneği üzerinden genetik hastalıkların dünyaya yayılmalarına dikkat çekmek, enfeksiyon hastalıkları kadar çok konuşulmayan, hatta “Dünya Göç Raporları”nda da ismi geçmeyen “göç eden genetik temelli hastalıkların” yeni yerleşim alanlarında kayıt altına alınması ve kontrol altında tutulmasına dikkat çekmek amacıyla ele alınmıştır.

İletişimin ve ulaşımın hızlandığı iki binli yılların başından itibaren günümüze göç eden toplumlara bakıldığında, bu toplumların Ortadoğu, Orta ve Batı Asya ve Kuzey Afrika ve Orta Afrika ülkeleri olduğu, çoğunda yaşanan başta savaş olmak üzere iklim değişiklikleri, enfeksiyon hastalıkları, sosyal ve ekonomik sebepler nedeniyle çoğunlukla batıya doğru göç ettikleri görülmektedir. Bu bölgelerin ayrıca Akdeniz havzası içinde veya komşusu olduğu için tarihsel süreçte sıtma gibi hastalıkların yoğun yaşandığı bölgeler olduğu karşımıza çıkmaktadır (Şekil-2). Sıtma gibi bir seçim baskısı oluşturan hastalıkta talasemi taşıyıcılığını öne çıkararak bu bölgelerde tek gen hastalığı ve ağır anemiye neden olan talasemi hastalığının günümüze kadar aktarılmasını sağlamıştır. Bu yüzden bu yazıda genetik bir hastalık olan genel çerçevede hemoglobinopatiler, özelden ise beta-talasemi ile göç eden genetik hastalıklara dikkat çekme amaçlanmıştır.



Şekil-2: Günümüzde talaseminin yoğun olduğu bölgelerden insan göçünün yönü (4).

Dünyada Hemoglobinopatiler

Dünya nüfusunun yaklaşık olarak 420 milyonu (%7) bir globin gen mutasyonu taşıyıcısıdır. Taşıyıcı sıklığı bazı bölgelerde %25'e, %70'lere bile çıkabilmektedir (Tablo-1). Toplumlardaki akraba evliliği hem mutasyon sıklığını hem de homozigot hasta bireylerin sayısını arttırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar dünyada bu taşıyıcılardan her yıl 300 bin ile 400 bin hasta çocuğun doğduğunu bildirmektedirler. Bu doğumların da %90'nının düşük ve orta gelirli ülkelerden olduğu rapor edilmektedir(5-13).

Gelişen kayıt sistemine ve çok yönlü bakış açısına rağmen, 2022 ve 2023 Uluslararası Göç Örgütü Raporlarına bakıldığında göç eden toplumların genetik temelli hastalıklarına dikkat çekilmediği, anahtar kelime olarak "genetik" sözcüğünün bu raporlarda yer almadığı görülmektedir(14,15).

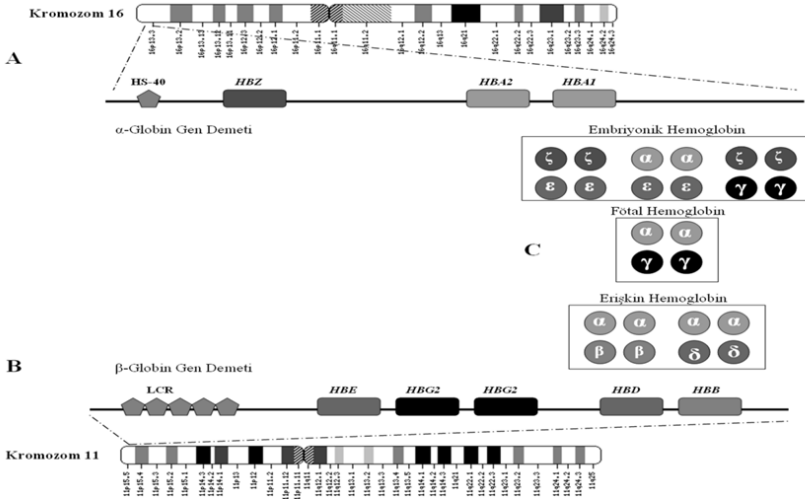
Hemoglobinopatiler, dünyada en sık görülen genetik hastalık grubunu oluşturmaktadırlar(16). Birçok ülkede kontrol altına alınan hemoglobinopatiler, dünyanın en önemli sağlık sorunu olarak yerini korumaya devam etmektedir. Hemoglobinopatiler tek gen hastalıkları olmasına karşın, geniş klinik ve hematolojik varyasyon ile karakterizedirler. Hemoglobinopatilerdeki bu varyasyonun temelinde de hemoglobini oluşturan farklı globin zincirlerinin genetik varyasyonları yatmaktadır. İnsanın gelişim basamak-

larında farklı hemoglobin molekülleri, globin genlerinin koordineli ekspresyonları ile düzenlenir.

İnsan genomunda, kromozom 16p13.3'de yerleşen alfa gen demeti (HBAC), dört fonksiyonel gen (HBZ, HBA2, HBA1, HBQ1) içerir. Beta globin gen demeti (HBBC) ise kromozom 11p15.4 bölgesinde yerleşmiş olup, beş fonksiyonel gen (HBE1, HBG2, HBG1, HBD, HBB) içerir (Şekil-3). Sadece alfa ve beta globin zincirlerine bağlı varyasyonun temelinde, 1650'den fazla farklı mutasyon yatmaktadır. (16,17).

Tablo 1. Dünyadaki hemoglobinopati taşıyıcılarının sıklığı ve buldukları bölgeler(12).

Cografik Bölge	Taşıyıcı Sıklığı
Afrika	%5 - 30
Birleşik Arap Emirlikleri	%5 - 40
Bazı bölgelerde	%60'a kadar
Orta Asya ve Hindistan	%10 - 20
Güney-Doğu Asya	%5 - 40
Bazı bölgelerde	%70'e kadar
ABD ve Orta Amerika	%5 - 20
İtalya	%7 - 9
Yunanistan	%6 - 7
Türkiye	Toplam nüfus: %2,1 Bölgelere göre: %0,7-13
Almanya	
Büyük Britanya	
Portekiz	
İspanya	Toplam nüfus: %0,5 - 1
Fransa	Goçmenler arasında: %5
Hollanda	
Belçika	
İskandinav Ülkeleri	
Arnavutluk	
Yugoslavya	
Hrvatistan	%2-5
Bosna-Hersek	
Bulgaristan	
Rusya	Nadir
Kafkasya Bölgesi	%5



Şekil-3: İnsan Genomunda globin genleri ve yerleşimleri. A: Alfa globin ve B: Beta globin gen ailesi (18).

Oysa göç eden toplumların hemoglobinopatilerin yaygın olduğu toplumlar olduğu dikkate alındığında, genetik temelli hastalık taşıyan ve hasta olanların göçle bu hastalıkların görülmediği toplumlara yerleştikleri, hatta ev sahibi toplumdaki olası farklı mutasyon taşıyan bireylerin evliliği ile yeni genotip ve fenotip kombinasyonların ortaya çıktığı görülmektedir.

Beta-Talasemi

Genel olarak bir globin zincir sentezlerinin azalması veya yokluğu ile karakterize olan hemoglobinopatiler, genellikle iki grup altında; talasemiler ve yapısal hemoglobin varyantları (anormal hemoglobinler) olarak sınıflandırılırlar. Talasemilerin en iyi tanımlanan tipleri; α , β , γ , δ , $\delta\beta$ ve $\epsilon\gamma\delta\beta$ talasemilerdir. Sık görülenlerden alfa talasemiler, alfa1 ve alfa2 genlerinin ikişer kopyasını ilgilendiren ve daha çok delesyonel tip mutasyonlarla ortaya çıkan; sessiz taşıyıcı, taşıyıcı, HbH hastalığı ve HbBart's Hidrops fenotipi ile karakterizedirler. (19). Beta talasemi ise, sıklıkla nokta mutasyonlarla ortaya çıkan genomda iki kopya gen ile karakterize, taşıyıcı, intermedia ve majör fenotipi ile klinik yansıması en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. Daha çok talasemilerle anılan hemoglobinopatilerin, sistemik hastalık olmaları nedeniyle birçok genin işleyiş biçimi de etkilenmekte ve birçok gen de klinik seyri ve işleyişi modifiye edebilmekte, hastalığın fenotipini değiştirebilmektedir(20,21).

Sonuçta beta-talasemiler, hemoglobinin beta-globin zincirindeki kusurlar ve otozomal resesif kalıtımla karakterize heterojen bir kalıtsal hemoglobinopati grubudur. Homozigot veya bileşik heterozigot formlar, α -

ve α -globin olmayan zincirlerin üretiminde dengesizliğe sahiptir ve bunun sonucunda etkisiz eritropoez ve normal hemoglobin A üretimi azalır(22). Beta-talasemi majörlü hastalarda şiddetli kronik hemolitik anemi vardır ve erken çocukluk döneminden itibaren düzenli kan transfüzyonlarına ihtiyaç duyarlar. Kronik kan transfüzyonu tedavisi genellikle kardiyak morbidite, karaciğer hastalığı ve endokrin disfonksiyonu gibi demir yüklenmesinden kaynaklanan komplikasyonları önlemek için demir şelasyon tedavisi ile birleştirilir(16,22)

Bir ara form olan beta-talasemi intermedia hastalarının klinik bulguları, taşıyıcılar ve beta-talasemi majör hastalarının semptomları arasındadır: Görülen anemi genellikle orta düzeydedir, ancak hastalarda ülser, pulmoner hipertansiyon ve ağrı dâhil olmak üzere etkisiz eritropoez ve hemoliz nedeniyle morbidite görülebilir. Bazı hastalar ara sıra kan transfüzyonuna ihtiyaç duyar, ancak bu ihtiyaç beta-talasemi majör hastalarından daha az sıklıkta(22,23).

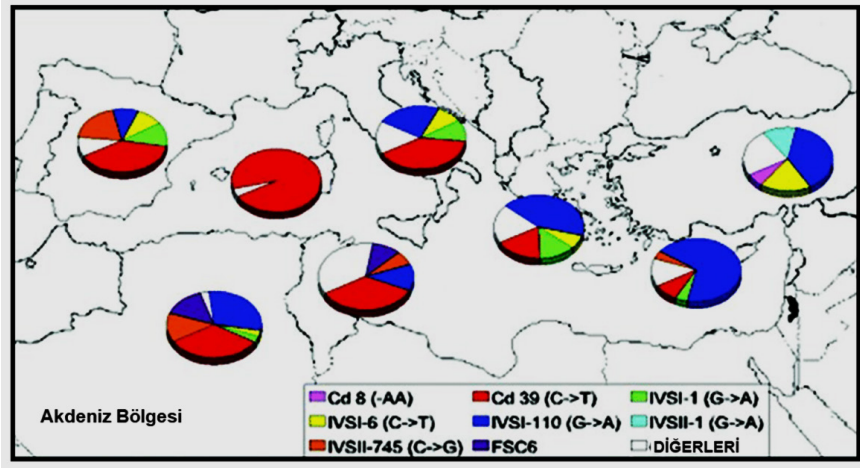
Tarihsel olarak, beta-talasemi prevalansı Akdeniz bölgesi, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya'da en yüksek, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise en düşük olmuştur. Göç kalıpları nedeniyle, beta-talasemi Batı Avrupa ve Kuzey Amerika gibi endemik olmayan bölgelerde giderek daha yaygın hale gelmektedir(17). Bu bölümde, Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya dahil tüm dünya popülasyonu verileri ile dünyadaki talasemik popülasyonların göç hareketliliğine dikkat çekilmektedir.

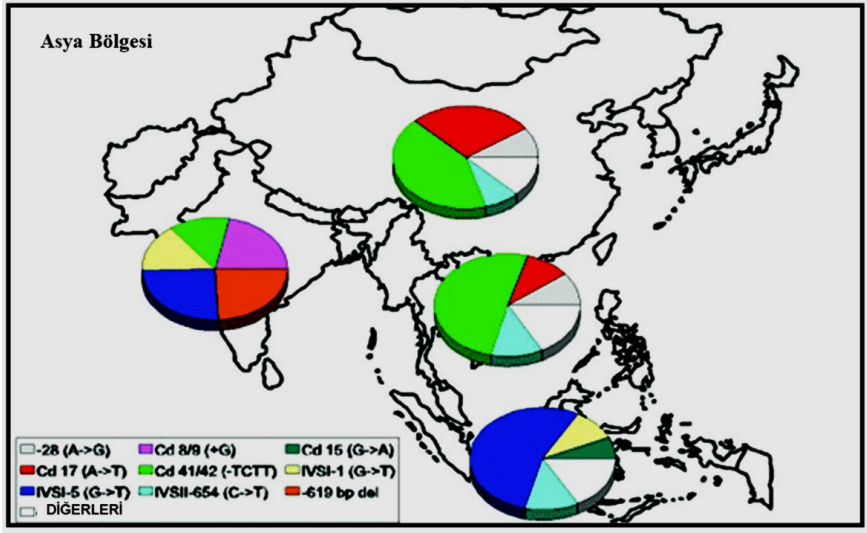
Beta-Talaseminin Dünya Fotoğrafı

Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü ((DSÖ)'nün raporuna göre, her yıl 40 binden fazla bebek beta-talasemi ile doğuyor ve bunların yaklaşık 25 bininde transfüzyona bağımlı beta-talasemi var. Güneydoğu Asya'da beta-talasemi hastası beklenen yeni doğanların yıllık sayısı 20.420, Doğu Akdeniz bölgesinde 9.914, Avrupa'da 1.019 ve Kuzey, Orta ve Güney Amerika'da 341'dir. Sadece Tayland'da her yıl en az 625 yeni beta-talasemi majör ve 3.250 yeni beta-talasemi/hemoglobin E (Hb E) vakası bekleniyor (180 doğumda 1) ve hayatta kalan 55.000'den fazla hastada transfüzyona bağımlı talasemi varlığı bildirilmektedir(19,20).

Ayrıca göç alan bazı Avrupa ülkesinde β -talasemi majör vakaları bildirilmiştir. Belçika'da vaka sayısı 25.000 yeni doğanda 1'dir(23). Bir Fransız kayıt çalışması 2005 ve 2008 yılları arasında 112.881 doğumda 1 vaka bildirildi(21). Yunan Ulusal Hemoglobino-pati Kaydı, taşıyıcıların yaygınlığına dayanarak beklenenden önemli ölçüde daha düşük beta-talasemi vakası bildirdi ve bu da talasemi önleme programlarının etkinliğini gösterdi(24).

Benzer şekilde, İran'da yapılan bir araştırma, etkilenen doğum oranında 1995'te 1000 doğumda 2,53'ten 2004'te 1000 doğumda 0,82'ye düşüş olduğunu göstermiştir(25). Umman'da, 2005-2007 yılları arasında, β -talasemi majör insidansı %0,08, taşıyıcı oranı ise %2,6 olmuştur(26). Yaklaşık 10 yıl önce, 1995'te, insidansın 1000 doğumda 0,4 olduğu bildirilmiştir(27). Irak'ta beta-talasemi insidansı 2010 yılında 100.000 canlı doğumda 72,4'ten 2015 yılında 100.000 canlı doğumda 34,6'ya düşmüştür(28). Kapsamlı bir Ulusal Hemoglobinopati Kontrol Programı yasa ile uygulanmış ve 24 Ekim 2002 tarihinde Türkiye'nin 33 ilinde yürürlüğe girmiş olup, 2008 yılına gelindiğinde Türkiye'de etkilenen yenidoğan sayısında %90 oranında azalma sağlandığı bildirilmiştir(29). Son yıllarda yapılan çalışmalarla Amerika Birleşik Devletleri'nde beta-talasemi nadir görülen bir hastalık olmaya devam ediyor. Ancak düzenli ve düzensiz göçler devam ederken, Kaliforniya eyaletinde bildirilen insidansın 55.000 yeni doğanda 1 olduğu görülmektedir(30). Buraya kadar olan veriler bize insanın tarihsel göç yönü ile paralellik gösteren mutasyon tipi ve yoğunluğu bir önceki gruplardan kopan ve ayrılan mutasyon taşıyıcısı toplulukları göstermektedir (Şekil-4).





Şekil-4: Beta Talaseminin Akdeniz Bölgesi ve Asya Bölgesi'ndeki mutasyon tipleri ve sıklıkları(31).

Bu çerçevede bakıldığında beta-talaseminin yayılışı, kurucu mutasyon ve prevalansı dikkat çekmektedir. Dünya çapında, insanların yaklaşık %1,5'i beta-talasemi taşıyıcısıdır(17). Hastalığa sahip hastaların ve taşıyıcı olanların toplam sayısı çoğu ülkede bilinmesine rağmen, küçük coğrafi bölgelerde bile önemli farklılıklar meydana gelir(17,32). Beta-talaseminin yaygınlığı ve taşıyıcılık oranları Güneydoğu Asya'da nispeten yüksektir (Tablo-1). Örneğin, bildirilen yaygınlık Hindistan'da %1,25 ile %1,66 arasında değişmektedir(33,34). ancak Çin'de yaklaşık %2,21'dir (35,36). Taşıyıcılık oranları Myanmar'da %0,5 ile Malezya'da % 16 arasında değişmektedir(37). Güneydoğu Asya'daki beta-talaseminin taşıyıcılık oranlarına ilişkin en son veriler bir çalışmada sunulmuştur(38).

Talaseminin genel olarak yaygın görüldüğü Orta Doğu'da, bu yüksekliğin birincil sebebinin akraba evliliği olduğu görülmekte, bu da taşıyıcı sıklığını artırmaktadır(27,28,32). Ancak, bu bölgedeki birçok ülkede önleme programlarının başlatılması, son on yıllarda yaygınlığın azalmasına yol açmıştır(32). Ancak bu yoğun bölgelerden özellikle Avrupa ülkeleri başta olmak üzere gelişmiş ülkelere olan göç dalgaları son on yılda önemli ölçüde artmıştır. Bazı Avrupa ülkelerinde, göç nedeniyle beta-talasemi ve diğer majör hemoglobinopatilerin yaygınlığı artmaktadır ve majör hemoglobinopatiler artık Avrupa'daki en yaygın genetik nadir hastalık(29,32,39). 2007 itibarıyla, hemoglobinopatilerin yeni vakaları Kuzey, Batı ve Güney Avrupa'nın tamamında benzer sıklıkta meydana gelmiştir. Genel nüfusta doğum oranları azalsa da, etkilenen doğum oranları bazı risk altındaki göçmen gruplarında nispeten yüksek kalmaya devam etmektedir(9). Göçün

etkisi, Birleşik Krallık'ta gözlenen beta-talaseminin artan yaygınlığıyla gösterilmiştir. 1960'larda, Kıbrıs nüfusunun %10'u iç savaş sonucunda Londra'ya göç etmiştir(40). Yaklaşık 57.000 göçmenden %17'si beta-talasemi taşıyıcısıydı ve bu da 1000 yenidoğanda 7'lik bir yaygınlığa neden oluyordu. 45 1999 yılı civarında, Birleşik Krallık'taki yaygınlık yılda yaklaşık 14 kişi artmıştı çünkü doğum sayısı yıllık ölüm sayısını aşmıştı ve her yıl yaklaşık 2 veya 3 çocuk Birleşik Krallık'a göç ediyordu(41). Yirmi birinci yüzyılın ilk yıllarında beta-talasemi majör yaygınlığı Birleşik Krallık'ın farklı bölgelerinde 1000'de 0,3 ila 10'a düştü. Şu anda Birleşik Krallık'taki beta-talasemi hastalarının çoğu Pakistan veya Hint kökenlidir(42). Göçün etkisi ile Amerika Birleşik Devletleri'nde beta-talaseminin yaygınlığı son 50 yılda yaklaşık %7,5 artmıştır(43). Beta-talasemi epidemiyolojisinin değişmesine birden fazla faktör katkıda bulunur. Bu faktörler arasında göç, küresel ölçekte en fazla katkı sağlayan faktör konumuna gelmiştir.

Beta-Talasemi ve Göç

Eldeki kayıtlara bakıldığında 2017'de küresel mülteci sayısı 25,4 milyona ulaşarak tüm zamanların en yüksek seviyesine ulaştı ve bunların arasında Suriye, Afganistan ve Myanmar gibi beta-talaseminin endemik olduğu bölgelerden gelen birçok insan da vardı. Almanya, Yunanistan, İtalya, Türkiye, Lübnan, İran ve Pakistan gibi birçok ülke ev sahipliği yaptıkları mülteci sayısında önemli artışlar yaşandı(44) yaşanmaya da devam ediyor.

Türkiye'nin konumu gereği Orta Doğu ile olan fiziksel-coğrafik bağlantısı bir köprü görevi görerek batıya düzenli veya düzensiz göçe önemli katkı sunmaktadır. Akdeniz'in de Kuzey Afrika'dan Avrupa'ya geçiş denizi oluşu bu bölgelerdeki talasemik popülasyonların göç yolu olarak kullanılmasında tercih nedeni olmaktadır. Türkiye'nin batısı Avrupa ülkeleri ve denizleri ile komşu olduğundan göç yolu olarak Türkiye stratejik olarak öne çıkmaktadır.

Bu ülkelerden İtalya son zamanlarda Akdeniz'i geçen çok sayıda mülteciyi kabul etti; bu durum 2017 yılında yapılan 126.000'den fazla sığınma başvurusuyla kanıtlandı(42). İtalya'nın Umbria bölgesindeki β -talasemi hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, çalışma popülasyonunun %60'ına 2012 ile 2015 yılları arasında, kalan %40'ına ise 1988 ile 2011 yılları arasında tanı konuldu(45). Bu veriler bölgedeki göçmen sayısındaki artışla uyumluydu: Göçmenler, 2004 yılında Umbria nüfusunun %5'ini oluştururken, 2014 yılında %11'e yükselmiştir. Bu hem önce gelen göçmenlerin doğum sayısı hem de yeni göç eden göçmenlerin artışı ile ortaya çıkmaktadır.

Asya, Orta Doğu ve Avrupa arasında köprü görevi gören Türkiye'de hemoglobinopatiler %2.1 sıklıkta görülmekte ve bölgelere göre sıklığı

%0.7 ile %13 arasında değişmektedir(12). Doğu ve Batı arasında göç geçiş bölgesi olan Türkiye’de, 2011’den bu yana tahmini 3,4 milyon Suriyeli mülteci ülkeye kalıcı olarak girdi ve 2011 ile 2017 yılları arasında Türkiye’de yaşayan Suriyeli çiftlerin 276.158 bebeği oldu(46). Bu çiftler, 2002’de Türkiye’de yaygın olarak uygulanan “evlilik öncesi tarama programı” kapsamında değildi. Türkiye genelindeki 18 pediatrik hematoloji/onkoloji merkezinde, 235 mülteci aileden 318 çocukta beta-talasemi vardı (ortalama yaş 8,1 yıl); bu hastaların çoğu yetersiz transfüzyon ve şelasyon geçmişine sahipti. Mülteci ailelerden etkilenen 318 çocuğun toplam 72’si Türkiye’de doğmuştu ve bu da hemoglobinopatiler açısından risk altında olan mülteci çiftlerin taranması için acil bir plan olduğunu gösteriyordu(47). Ayrıca talasemi sıklığının düşük olduğu, seyrek görüldüğü ülkelerde örneğin Amerika Birleşik Devletleri’nde, beta-talaseminin insidansı ve yaygınlığı, son yıllarda Asya ülkelerinden gelen göçün artması ile büyük ölçüde artmıştır(48,49). Yine Çin ve diğer bazı ülkelerden beta-talasemili çocukların evlat edinilme oranının artması nedeniyle bu ülkelerde de talasemi sıklığı önemli ölçüde yükselmiştir. Cooley’s Anemia Foundation’a göre, ABD hasta veri tabanındaki β -talasemili hastaların %12’si diğer ülkelerden evlat edinilmiştir(50). Örneğin ekonomik olarak gelişen bölgeler, Asya’da Tayland ve Malezya gibi bazı gelişmekte olan ülkelerdeki ekonomik büyüme, talasemi için standart bakımın bulunmadığı komşu ülkelerden milyonlarca göçmen işçiyi ülkeye çekmiştir. Bu durum hem talasemi mutasyonlarının heterojenitesini yani farklı mutasyon kombinasyonlarını artıracak hem de yakın gelecekte talaseminin klinik yükünün artmasına yol açacaktır(51).

Göç Eden Genetik Hastalıkların İzlenmesi ve Kontrolü

Dünya çapında ulaşımın ve iletişimin hızlanması ile birlikte insanların yer değiştirmesi de hızlanmıştır. Bu durum dünyanın fiziksel olarak küçülmesi olarak değerlendirilebilir. Küresel ölçekteki ekonomik, sosyal, kültürel ve iklim değişikliği gibi etkenler sağlıkla ilgili her durum da daha önem kazanmaktadır. Dünyanın yoluna sağlıklı devam edebilmesi için anlık enfeksiyon hastalıklar kadar sürekli yük oluşturacak genetik temelli hastalıklar da kayıt ve kontrol altına alınmalıdır. Dünyanın birçok ülkesinde uygulanan kapsamlı önleme programları, halk eğitimi, genetik danışmanlık ve doğum öncesi tanımlarla birlikte nüfus taraması, kayıt aktarımları uluslararası düzeye entegre edilmelidir. İnsanların özellikle genetik hastalıkların kalıtım biçimi ve klinik seyirleri göz önüne alınarak eğitimleri sağlanmalı, nereye göç ederlerse etsinler evrensel kriterlere göre sağlık hizmetlerinden yararlanması sağlanmalıdır. Örneğin Türkiye’ye komşu olan İran’da yapılan bir araştırma, beta-talasemi taşıyıcısı olan kişilerin %69’unun potansiyel çocuklarında beta-talaseminin önlenmesi konusunda

yeterince bilgi sahibi olmadığını ve yalnızca %13'ünün taramalara katıldığını göstermiştir(52). Taramaya katılmayan talasemi taşıyıcısı bireylerin göçü gittikleri ülkelerdeki farklı taşıyıcılık mutasyonlarını taşıyan bireylerle evlilikleri yeni mutasyon birliktelikleri ve klinik varyasyonlarını ortaya çıkarabilecektir. Bu nedenle Fransa, Hollanda, İtalya, İspanya ve Birleşik Krallık dâhil olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde, yerel ve ulusal düzeyde çalışmalar yapıp yönlendirilir ve hemoglobinopatiler için eğitimi ve farkındalığı iyileştirmeyi amaçlar niteliktedir. Kayıt ve önlemler için bu tür çalışmalar, eğitim ve sivil örgütler dâhil olmak üzere daha geniş topluluklar içine alındığında başarılı olunacağını göstermiştir(53). Bu çerçevede her ülkenin “Göç ve Göçmen Organizasyonları ile Dünya Göç Organizasyonu beta-talasemi örneği çerçevesinde tüm kalıtsal hemoglobinopatiler ve diğer genetik temelli hastalıklar için ayrı bir organizasyona gitme zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Genetik temelli ve ağır sosyal ve ekonomik yükü olan beta-talaseminin tarihsel olarak endemik olduğu Yunanistan, İtalya ve Kıbrıs gibi birçok Avrupa ülkesinde ve Birleşik Krallık ve Fransa gibi endemik ülkelere çok sayıda göç alan ülkelere iyi bir şekilde yerleşmiştir(54).

Genetik temelli hastalıkların tanı ve tedavileri önemli ölçüde multidisipliner yük getirmektedir. Örneğin Kuzey İsrail’de 2014 yılında beta-talaseminin önlenmesine ilişkin yapılan bir maliyet-fayda analizi, etkilenen bir yeni doğanın önlenmesinin maliyetinin 63.330 ABD doları olduğunu; buna karşılık, 50 yıllık bir süre boyunca bir hastanın tedavi maliyetinin 1.971.380 ABD doları olduğunu buldu. 81 Bu nedenle, 10 yıl boyunca etkilenen 45 yenidoğanın önlenmesi, 88,5 milyon ABD doları (veya önleme programının maliyetleri düşüldükten sonra 76 milyon ABD doları) tutarında büyük bir tasarruf sağladığı görülmektedir. (55).

Sonuç

Sonuç olarak ortaya çıktığından itibaren sürekli göç halinde olan insan, günümüzde küçük veya büyük gruplar halinde göç etmeye devam etmektedir. Bulduğumuz çağda gelişmiş ülkeler; ekonomik refah, sağlık ve barınma güvencesi gibi kriterlerle geri kalmış toplumların göç edilecek yerler hedefine konulmaktadır. Bu da göç eden toplumların sağlık başta olmak üzere sosyal ve kültürel farklılıklarını da beraberinde getirmesine neden olmaktadır. Sağlıkta ise enfeksiyen temelli hastalıklardan ziyade genetik temelli hastalıkların yeni topluma sürüklenmesi demektir. Hem göç edenlerin kendi aralarında evlenmeleri ki çoğunlukla akrabalar arasında olmaktadır hem de ev sahibi toplumla olan evlilikler bilinen ve bilinmeyen genetik temelli hastalıklar için yeni varyasyonların ve fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu çerçevede dünyada en iyi çalışılan ve karakterize edilen beta- talasemi bile göç nedeniyle bölgesel sorun olmaktan

ıkmiş, global bir sorun olarak devam etmektedir. Ülkelerin ve toplumların nleme ve tarama programları dünya ölçeğinde bütünleşmelidir. Bu kayıt oluşturma özellikle göç eden taşıyıcıların yeni çocukları için prenatal tanı olanakları sunacakken, mevcut hasta bireylerin de kaliteli sağlık bakımı almalarına katkı sunacaktır.

Kaynaklar

1. Akyıldız, İ.E.; Göç Teorilerinin Karşılaştırmalı Analizi. *Uludağ Journal of Economy and Society* . 35(2), 2016, 127-176.
2. Kubiciel-Lodzińska, S., & Jędrzejowski, J. The Wage-Earning Immigration Into Opole Province: The Scale, Conditions And Prospects. *Oficyna Wydawnicza Politechniki Opolskiej*. 2012, 9.
3. Argue, D. e.a. “Migration in World History.” *Journal of Human Evolution*, 2017, 1-27. Groeneveld, E. Map of Homo sapiens migration.2017.
4. Keser, I. Recent developementes in haemoglobinopathies.In: *Recent Reseraches in Health Sciences*. Eds. Shapekova, N.L., Ozdemir, L., Ak, B., Senol V., Yildiz, H. Chapter:11, 2018, 133-146.
5. Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB. Carrier screening for Beta-thalassaemia: a review of international practice. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 1077–83.
6. Danjou F, Anni F, Perseu L, Satta S, Dessi C, Lai ME, et al. Genetic modifiers of β -thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. *Haematologica*. 2012; 97(7): 989-93.
7. Christianson A, Howson M, Modell B. March of dimes global report on birth defects. The hidden toll of dying and disabled children. White Plains, NY: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006.1-18.
8. Kohne E. Hemoglobinopathies. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(31–32): 532–40.
9. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, et al. Epidemiology of Haemoglobin Disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 39-69.
10. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: An 1. Increasing Global Health Problem. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 704-12.
11. Keser I. Sanlioglu A.D. Manguoglu E. Guzeloglu Kayisli O. Nal N, Sargin F, et al. Molecular analysis of beta-thalassemia and sickle cell anemia in Antalya. *Acta Haematol* 2004;111:205–10.
12. Keser I. Hemoglobinopathies in Turkey and the World. *J Med Genet-Special Topics* 2017;2(1):1-6.
13. Weatherall DJ: Hemoglobinopathies worldwide: Present and future. *Curr Mol Med* 2008; 8: 592–9.
14. IOM Annual Report 2022. <https://publications.iom.int/books/annual-report-2022>.
15. IOM Annual Report 2023. <https://publications.iom.int/books/annual-report-2023>.

16. Weatherall DJ. Thalassemia as a global health problem: Recent progress toward its control in the developing countries. *Ann New York Acad Sci* 2010; 1202(1):17-23.
17. Williams TN, Weatherall DJ. World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2:a011692:1-14.
18. Keser I. Genetics of Beta-Thalassemia. In: *Thalassemia and Hemoglobinopathies*. Ed. Canatan D. 2024;156-164.
19. Williams TN, Weatherall DJ. World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2:a011692:1-14.
20. Wenning MR, Sonati MF. Hemoglobinopatias hereditarias. In: Lopes AC, editor. *Diagnostico e tratamento*. Sao Paulo: Manole;2007; 310-314.
21. Steiner L,A., Gallagher P.,G. Erythrocyte disorders in the perinatal period. *Semin Perinatol* 2007;31: 254-61.
22. Tolentino K, Friedman JF. An update on anemia in less developed countries. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77: 44-51.
23. Shawky RM, Kamal TM. Thalassemia Intermedia: An overview. *Egypt J Med Hum Genet* 2012; 13: 245–55.
24. Wajcman H, Moradkhani K. Abnormal haemoglobins: detection & characterization *Indian J Med Res* 2011; 134: 538-46.
25. Karimi M, Jamalian N, Yarmohammadi H, Askarnejad A, Afrasiabi A, Hashemi A. Premarital screening for beta-thalassaemia in southern Iran: options for improving the programme. *J Med Screen*. 2007;14:62-66.
26. Alkindi S, Al Zadjali S, Al Madhani A, et al. Forecasting hemoglobinopathy burden through neonatal screening in Omani neonates. *Hemoglobin*. 2010;34:135-144.
27. Rajab A, Patton MA, Modell B. Study of hemoglobinopathies in Oman through a national register. *Saudi Med J*. 2000;21:1168-1172.
28. Kadhim KA, Baldawi KH, Lami FH. Prevalence, incidence, trends, and complications of thalassemia in Iraq. *Hemoglobin*. 2017;41:164-168.
29. Canatan D. Haemoglobinopathy prevention program in Turkey. *Thalassemia Rep*. 2011;1(Suppl 2):e4.
30. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:486-490.
31. Cao, A., Galanello,R. Beta-thalassemia. *Genetics in Medicine*. 2010; 12(2):61-76.
32. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, et al. β -thalassemia distribution in the Old World: an ancient disease seen from a historical standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9:e2017018.

33. Mondal SK, Mandal S. Prevalence of thalassemia and hemoglobinopathy in eastern India: A 10-year high-performance liquid chromatography study of 119,336 cases. *Asian J Transfus Sci.* 2016;10:105-110.
34. Teli AB, Deori R, Saikia SP. Haemoglobinopathies and β -thalassaemia among the tribals working in the Tea Gardens of Assam, India. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:LC19-LC22.
35. Huang S, Xu Y, Liu X, Zhou M, Wu X, Jia Y. Molecular newborn screening of four genetic diseases in Guizhou Province of South China. *Gene.* 2016;591:119-122.
36. Lai K, Huang G, Su L, He Y. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Sci Rep.* 2017;7:920.
37. Tan JA, Lee PC, Wee YC, et al. High prevalence of alpha- and beta-thalassemia in the Kadazandusuns in East Malaysia: Challenges in providing effective health care for an indigenous group. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:706872.
38. Viprakasit V, Lee-Lee C, Chong QT, Lin KH, Khuhapinant A. Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives. *Int J Hematol.* 2009; 90:435-445.
39. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, et al. Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica.* 2010; 95:724-729.
40. Modell B, Benson A, Wright CR. Incidence of β -thalassaemia trait among Cypriots in London. *BMJ.* 1972;3:737-738.
41. Modell B, Khan M, Darlison M, et al. A national register for surveillance of inherited disorders: beta thalassaemia in the United Kingdom. *Bull World Health Organ.* 2001;79:1006-1013.
42. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Global trends: forced displacement in 2017. <http://www.unhcr.org/globaltrends2017>. Published 2018. Accessed September 2018.
43. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassemia in America: Implications for primary care. *Ann Med.* 2015;47:592-604.
44. Kattamis, A., Forni, L.G., Aydinok, Y., Viprakasit, V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020;105:692–703.
45. Gorello P, Arcioni F, Palmieri A, et al. The molecular spectrum of β - and α -thalassemia mutations in non-endemic Umbria, Central Italy. *Hemoglobin.* 2016;40:371-376.
46. Ombudsman Institution of The Republic of Turkey. Special report on Syrians in Turkey. https://www.ombudsman.gov.tr/syrians/special_report.pdf. Published 20018. Accessed January 2019.

47. Yazal Erdem A, Demir Yenigürbüz F, Pekpak E, et al. Refugee children with beta-thalassemia in Turkey: Overview of demographic, socioeconomic, and medical characteristics. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27636.
48. Hoppe CC. Newborn screening for non-sickling hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;19-25.
49. Vichinsky EP, MacKlin EA, Waye JS, Lorey F, Olivieri NF. Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. *Pediatrics*. 2005;116:e818-e825.
50. Cooley's Anemia Foundation. Resource on adoption of children with thalassemia. <http://www.thalassaemia.org/adoption>. Accessed January 2019.
51. Xu JZ, Tanongsaksakul W, Sukangpleng T, et al. Knowledge, cultural, and structural barriers to thalassemia screening in migrant populations in Thailand. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):2228.
52. Karimzaei T, Masoudi Q, Shahrakipour M, Navidiyan A, Jamalzae AA, Zoraqi BA. Knowledge, attitude and practice of carrier thalassemia marriage volunteer in prevention of major thalassemia. *Glob J Health Sci*. 2015;7:364-770.
53. Angastiniotis M, Vives Corrons JL, Soteriades ES, Eleftheriou A. The impact of migrations on the health services for rare diseases in Europe: the example of haemoglobin disorders. *Sci World J*. 2013;2013:727905.
54. Aguilar Martinez P, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:97.
55. Koren A, Profeta L, Zalman L, et al. Prevention of β thalassemia in northern Israel - a cost-benefit analysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014012.

BÖLÜM 2

A LOOK AT CRYPTORCHIDIA FROM THE PERSPECTIVE OF FERTILITY

Assoc. Prof. Dr. Saadet BELHAN¹

¹ Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Reproduction and Artificial Insemination, Van, Turkey.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8115-2051>

INTRODUCTION

The failure of the testicles to descend into the scrotum or their absence in the scrotum is known as cryptorchidism. 10% of cryptorchidism cases are bilateral. Unilateral cryptorchidism is more commonly seen on the left side. In cryptorchidism, the testicles are either congenitally absent or present but not descended into the scrotum (Kirsch et al., 1998). If testicles are present, they are either in the abdominal region (15%), inguinal region (25%) or upper scrotum (60%) (Hutson and Hasthorpe, 2005; Nepal et al., 2018; Sijstermans et al., 2008). Although it can be seen in all species, it is known that cryptorchidism cases are more common in horses, cats, dogs and pigs (Ladds, 1993). It is more common in horses, especially in the left testicle (Sijstermans et al., 2008), but it has been reported that it can also be seen in the right testicle (Brandt, 2008). The frequency of cryptorchidism in children is related to the week of birth and birth weight. While it is seen at a level of 60-70% in those born weighing 1500 grams and below, it is seen at a level of 33% in premature babies. This rate is at a level of 3% in children born on time (Fonkalsrud and Mengel, 1981).

In unilateral cryptorchidism, infertility is reported to be twice as high as in normal individuals, while bilateral cryptorchidism is reported to be 3.5 times higher than in unilateral individuals. Again, in bilateral cryptorchidism, infertility is reported to be 6 times higher than in normal individuals (Lee and Coughlin, 2001). In cases with undescended testes, the number of Leydig cells decreases and the disappearance of gonocytes occurs over a longer period than normal. Accordingly, the formation of spermatogonia is delayed (Huff et al., 1993). Cryptorchidism can cause many conditions such as low fertility, testicular torsion, testicular tumors, and inguinal hernias. It can also lead to some psychological problems. The malignancy rate in undescended testes is considerably higher than in normal testes, and this rate can reach up to 40%. In cases of unilateral undescended testicles, the rate of developing cancer in the undescended testicle is 8 times higher than in the descended testicle (Wood and Elder, 2009). In fact, it has been reported that up to 10% of tumors in the testicle develop in cases with undescended testicles (Abratt et al., 1992). The risk of developing testicular tumors has been found to be higher in testicles located intra-abdominal. Based on this situation, it has been reported that the position of the testicle may have an effect on the development of testicular tumors in cases of undescended testicles (Cheng and Chan, 1993).

It has been reported that a normally descended testicle can perform the hormonal functions of an undescended testicle (Thomas et al., 1992). Again, since the Leydig cells continue their functions normally, testosterone secretion occurs. Secondary sex characters also develop in cryptorchidism (Gökmen, 2003). In a reported study, it was reported that the estrogen le-

vels in the placentas of mothers of babies born with cryptorchidism were above normal levels (Hadziselimovic et al., 1975).

ETIOLOGY

The descent of the testicles into the scrotum occurs with the rhythmic contraction of the cremaster muscle as a result of the CGRP stimulus secreted by the genitofemoral nerve together with the effect of the gubernaculum. It is thought that the processus vaginalis keeps the testicular descent under control with the CGRP secreted through the genitofemoral nerve (Agras, 2012; Frey and Rajfer, 1984; Frey et al., 1983). In a study, it was reported that the mutation of a gene called *Hoxa10*, a transcription factor, causes cryptorchidism (Harris et al., 2013; Rijli et al., 1995).

It has been reported that the neuroendocrine system has a significant effect on the descent of the testicle. It has been reported that there is a driving force in the processus vaginalis in this descent and that this driving force occurs with the effect of the smooth muscles in the gubernaculum. Researchers have suggested that these muscle cells, which form the driving force, may later undergo apoptosis and cause some problems in this pathway (Tanyel et al., 2003). Normally, the vaginal process is obliterated before birth and the gubernaculum shrinks and atrophies. However, in undescended testes, the vaginal process remains open by 90%.

Androgens, gonadotropins and mullerian inhibitory factor are also thought to play a role in the etiology of cryptorchidism (Attah and Hutson, 1993; Husmann and Levy, 1995; Hutson and Beasley, 1988; Rajfer and Walsh, 1997). In particular, disruptions in the Gonadotropin structure, disruptions in androgen biosynthesis, mutations in LH receptors, hypoplasia in Leydig cells and absence of cholesterol synthesis also pave the way for cryptorchidism (Husmann and McPhaul, 1992; Shenker et al., 2006). It has been reported that anti-müllerian hormone deficiency also plays a role in the formation of cryptorchidism (Hutson et al., 1994). Shortness of the ligamentum suspensorium cranial can cause cryptorchidism in horses (Ortved et al., 2014).

Studies have reported that diethylbestrol, a synthetic estrogen, can cause cryptorchidism by causing decreases in INSL3 expression in fetal Leydig cells. This situation affects the first phase of testicular descent. Again, it has been reported that abnormal estrogen levels prevent the second phase of testicular descent. Because this situation (abnormal estrogen level) suppresses gonadotropin secretion, disrupts Leydig cell development, causes insufficiency in testosterone synthesis and androgen receptor suppression (Bernstein et al., 1988; Hadziselimovic et al., 2000). In addition, chromo-

somal anomalies and anatomical causes have been reported to have effects on the formation of cryptorchidism (Aksakal et al., 2009).

MECHANISM

The descent of the testicle into the scrotum occurs in two stages. In the first stage (abdominal stage), androgens are not effective (Hutson, et al., 1997). There are studies claiming that Anti-Müllerian Hormone plays a major role in this stage. However, there are also studies claiming that Anti-Müllerian Hormone has no effect (Hutson, et al., 1997; Hutson, et al., 2017). In the second stage, which is the descent from the inguinal ring to the scrotum, androgens are effective. At this stage, androgens come into play and the testicles descend from the inguinal canal to the scrotum under the influence of intra-abdominal pressure (Hutson, et al., 2010).

Gonadotropins and testosterone increase in the first 3 months of life, and this is of great importance in terms of fertility. Because in this case, gonocytes can transform into spermatogonia. However, this process is disrupted in cryptorchidism (Hadziselimovic et al., 2016; Kamisawa et al., 2012; Ong et al., 2005). It has been reported that aneuploidy in chromosome 12 in cryptorchid testis may be the cause of infertility. Again, infertility may occur due to some microdeletions (Y chromosome instability), Hiwi protein instability and DNA match repair alterations (Walsh et al., 2009).

SYMPTOMS

Undescended testicles are shown as a cause of infertility in 7.5% (Cortes et al., 2016). In the case of non-descending testicles, the heat that the testicles are exposed to causes cell death (spermatogonia and gonocytes) and paves the way for infertility (Cortes et al., 2001; Hutson et al., 2013; Rocca et al., 2019). Sperm count decreases in cryptorchidism (Wilkerson et al., 2001). At the same time, sperm density decreases. While sperm density decreases by 17-30% in unilateral cases, this decrease can be at the level of 50% in bilateral cryptorchidism

Sperm concentration after orchidopexy operation in cryptorchidism varies according to whether the testicles are unilateral or bilaterally undescended. In unilateral undescended testicles, sperm concentration is at the level of 71% after the operation. In bilateral undescended testes, sperm concentration is at the level of 49% after surgery (Kurpisz et al., 2010).

The heat to which the undescended testicle is exposed also causes dysplasia (Thompson, 1993). In reported studies, it has been reported that oxidative damage occurs in prepubertal rats after the increase in the heat to which the testicle is exposed (Vigueras-Villaseñor et al., 2011). In another

study in prepubertal rats, it has been reported that the increase in the temperature in the testicle causes death in the germ cells in the tubules (Mete et al., 2012). In another study, it has been reported that the heat shock protein in the Sertoli cells is affected by the increase in temperature and decreases (Danno et al., 2000). It has also been reported that high temperatures will cause necroptosis in germ cells (Kubota et al., 2011).

It has been determined that spermatogenesis is impaired, testicular weight decreases, apoptosis increases in sperm and autophagy increases in germ cells after experimentally induced cryptorchidism (Zheng et al., 2019). Another experimental study report reported that the blood-testis barrier is impaired (Kato et al., 2020). It has also been reported that there are decreases in VEGF in experimentally induced cryptorchidism and that this situation may cause spermatogenesis impairment (Gao et al., 2020). In the experimentally induced cryptorchidism model, it has been determined that gaps form between seminiferous tubules, germ cells separate from the basal lamina, and the diameters of seminiferous tubules decrease. In the same study, perivascular fibrosis, edema, congestion, and hemorrhage have been reported. In addition, it has been reported that the thickness of the basal lamina increases significantly. Severe degenerative changes detected in the interstitial area are also among the reported information (Bostancieri et al., 2021).

The EGR4 gene disruption detected in undescended testes causes a decrease in Leydig cells. This situation may pave the way for infertility. Because the EGR4 gene has an important place in Leydig cell development (Docampo and Hadziselimovic, 2015). It has also been reported that the expressions of LIN28B, GAGE1, GAGE3 and GAGE12B in undescended testes may be related to infertility (Hadziselimovic et al., 2016). In a study evaluating the histopathology of cryptorchid testes, it was reported that there was necrosis and hypoplasia in the seminiferous tubules and an increase in the volume of the interstitial space (Igbokwe et al., 2009). Another study reported that there was shrinkage in the seminiferous tubules and a decrease in the number of Leydig cells (Smith et al., 2012). Another study found degeneration in Sertoli cells, decreases in Leydig cells and germ cells, and inadequate sperm development (D’Cruz and Das, 2004; Schneck and Bellinger, 2002).

In a study conducted on cryptorchid children, testicular biopsies taken from 85 children were examined. As a result of the examination, it was determined that seminiferous tubule diameters varied according to age. The seminiferous tubule diameter, which was determined to be 55 μ in children younger than one year, was determined to be 46 μ in children older than one year. In the same study, it was determined that fibrosis increased significantly in children older than one year, seminiferous tubule diameters dec-

reased, and germ cell numbers decreased (Toppari et al., 2010). Another study reported that the number of germ cells in the seminiferous tubules of cryptorchid fetuses decreased and hypoplasia was observed in germ cells (Li et al., 2014).

Some researchers have suggested that there are LH and testosterone hormone disorders in cryptorchid children (Job et al., 1987), while others have suggested that there are no significant changes in LH, FSH and testosterone hormones (Christiansen et al., 2002; Hadziselimovic, 1983). In a study conducted on children aged between 4 and 14 who underwent orchidopexy, the sperm concentration detected after unilateral orchidopexy was found to be 57%. The sperm concentration detected after bilateral orchidopexy was reported to be 25% (Chilvers et al., 1986).

TREATMENT

In order to prevent damage to fertility in cryptorchidism, it is of great importance that treatment is not delayed (Schneuer et al., 2018). Methods such as orchidopexy, laparoscopic orchidopexy, fowler-stephens orchidopexy, microvascular autotransplantation and orchidectomy, which are listed in surgical intervention, can be applied in the treatment of cryptorchidism (Gill and Kogan, 1997). However, the important point in treatment is to perform the intervention before the testicular histology begins to be damaged (McAleer et al., 1995). Another important point is that the testicle should be able to be lowered into the scrotum without atrophy (Engeler et al., 2000). Since the germ cell count in cryptorchidism is significantly impaired after 1-2 years, the appropriate time for orchidopexy has been suggested as 1 year of age (Ritzén, 2008). It has been reported that every 6-month delay in treatment after the 18th month reduces paternity by 1% (Schneuer et al., 2018).

In a reported study; sperm density and sperm motility were reported as 96% in those who underwent orchidopexy in the first year, while sperm density was 75% and sperm motility was 67% in those who underwent orchidopexy in the second year (Feyles et al., 2014). It has been reported that the germ cell ratio per tubule decreased by 10-40% according to testicular biopsy results obtained after orchidopexy after the age of two (Cortes, 1998). TESE was performed on 25 cases between the ages of 20-24 who had cryptorchidism and the sperm detection rate was 4% (Irkilata et al., 2005).

Some hormones are used in the treatment of cryptorchidism. However, the success rate in hormonal treatment is not very high, at around 20% (Henna et al., 2004; Pyörälä et al., 1995). The initial position of the testicle plays a decisive role in this success. The lower the position of the testic-

le, the higher the chance of testicular descent after hormonal treatment (Ritzén et al., 2007). Human chorionic gonadotropin (hCG) and gonadotropin-releasing hormone (GnRH), luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and human menopausal gonadotropin (hMG) are used alone or in combination with other agents (Kara et al., 2012; Yılmaz and Özen, 2004). In a study, the success rates of hCG and GnRH in descent of the testicle were reported as 0-55% and 9-78%, respectively (Ritzén et al., 2007).

Some researchers report that the effectiveness of hormonal treatment is at a level of 20% (Henna et al., 2004; Pyörälä et al., 1995), while others have suggested that hormonal treatment may cause damage to germ cells (Cortes et al., 2000). In fact, a group of researchers do not recommend hormonal treatment at all (Gapany et al., 2008; Kolon et al., 2014; Pen-son et al., 2013). Because a study on rats has shown that HCG treatment increases intratesticular pressure, causes interstitial edema and leukocyte extravasation (Hjertkvist et al., 1988). Another study on rats reported that HCG increases proinflammatory cytokines and causes testicular inflammation (Assmus et al., 2005). Similar results were also detected in testicular biopsy samples of children who were first administered HCG and then had orchidopexy (Hjertkvist et al., 1993). It has also been suggested that HCG treatment may cause DNA fragmentation (Dunkel et al., 1997).

It has been determined that sperm count and motility increased in children who underwent orchidopexy and then received buserelin compared to those who underwent orchidopexy and did not receive buserelin. Therefore, it has been reported that there was an increase in the fertility index of children who received GnRH treatment after orchidopexy (Had-ziselimovic et al., 1987). It has also been reported that hormonal treatment has positive effects on the germ cells of the contralateral testis (Zivkovic et al., 2006).

It has been reported that some antioxidants are used to reduce possible damage in cryptorchidism. Examples of these antioxidants include moringa oleifera, ghrelin, and curcumin (Abd-El-Hafez et al., 2021; Tekayev et al., 2019).

CONCLUSION

Undescended testicles can cause infertility, testicular atrophy, malignancy, and cosmetic problems. Treatment at an early age can prevent possible complications. Therefore, it is extremely important not to delay treatment in terms of fertility.

REFERENCES

- Abd-El-Hafez, M. A., El-Shafee, M. D., Omar, S. H., Aburahma, A. A., & Kamar, S. S. (2021). The ameliorative effect of curcumin on cryptorchid and non-cryptorchid testes in induced unilateral cryptorchidism in albino rat: histological evaluation. *Folia Morphol (Warsz)*, 80(3), 596-604. doi: 10.5603/FM.a2020.0084.
- Abratt, R. P., Reddi, V. B., & Sarembock, L. A. (1992). Testicular cancer and cryptorchidism. *Br J Urol*, 70(6), 656-9. doi: 10.1111/j.1464-410x.1992.tb15838.x.
- Agras, K. (2012). İnmemiş testiste embriyoloji ve testiküler iniş mekanizmaları. *Turk Urol Sem*, 3, 17-22.
- Aksakal, M. Z. T., Sütçü, M., Gökçay, G., & Uğur Baysal, S. (2009). Edinsel inmemiş testis: Vaka sunumu. *Çocuk Dergisi*, 9(2), 91-2.
- Assmus, M., Svechnikov, K., von Euler, M., Setchell, B., Sultana, T., Zeetterstrom, C., Holst, M., Kiess, W., & Söder, O. (2005). Single subcutaneous administration of chorionic gonadotropin to rats induces a rapid and transient increase in testicular expression of pro-inflammatory cytokines. *Pediatr Res*, 57, 896-901. doi: 10.1203/01.PDR.0000161410.30145.15.
- Attah, A. A., & Hutson, J. M. (1993). The role of intra-abdominal pressure in cryptorchidism. *J Urol*, 150(3), 994-6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35672-0.
- Bernstein, L, Pike, M. C., Depue, R. H., Ross, R. K., Moore, J. W., & Henderson, B. E. (1988). Maternal hormone levels in early gestation of cryptorchid males: a case-control study. *Br J Cancer*, 58(3), 379-81. doi: 10.1038/bjc.1988.223.
- Bostancıeri, N., Duran, İ., Yüncü, M. (2021). Deneysel tek taraflı kriptorşidizmli sıçanlarda testiküler mast hücresi ve fibrozisin araştırılması. *Bozok Tıp Derg*, 11(1), 41-48.
- Brandt, M. L. (2008). Pediatric hernias. *Surg Clin North Am*, 88(1), 27-43. doi: 10.1016/j.suc.2007.11.006.
- Cheng, C., & Chan, P. S. (1993). Cryptorchidism with a large abdominal mass. *Br J Urol*, 72(6), 946-8. doi: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16305.x.
- Chilvers, C., Dudley, N. E., Gough, M. H., Jackson, M. B., & Pike, M. C. (1986). Undescended testis: the effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. *J Pediatr Surg*, 21(8), 691-6. doi: 10.1016/s0022-3468(86)80389-x.
- Christiansen, P., Andersson, A. M., Skakkebaek, N. E., & Juul, A. (2002). Serum inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after HCG stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism. *Eur J Endocrinol*, 147(1), 95-101. doi: 10.1530/eje.0.1470095.
- Cortes D. (1998). Cryptorchidism-aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol*, 196(Suppl):1-54.

- Cortes, D., Holt, R., & de Knecht, V. E. (2016). Hormonal aspects of the pathogenesis and treatment of cryptorchidism. *Eur J Pediatr Surg*, 26(5), 409-417. doi: 10.1055/s-0036-1592415.
- Cortes, D., Thorup, J., & Visfeldt, J. (2000). Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol*, 163(4), 1290-2.
- Cortes D, Thorup JM, & Visfeldt J. (2001). Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res*, 55(1), 21-7. doi: 10.1159/000049959.
- Danno, S., Itoh, K., Matsuda, T., & Fujita, J. (2000). Decreased expression of mouse Rbm3, a cold-shock protein, in Sertoli cells of cryptorchid testis. *Am J Pathol*, 156(5), 1685-92. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65039-0.
- D'Cruz, A. J., & Das, K. (2004). Undescending testes. *Indian J Pediatr*, 71(12), 1111-1115.
- Docampo, M. J., & Hadziselimovic, F. (2015). Molecular Pathology of Cryptorchidism-Induced Infertility. *Sex Dev*, 9(5), 269-78. doi: 10.1159/000442059.
- Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, & Wikström S. (1997). Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest*, 100(9), 2341-6. doi: 10.1172/JCI119773.
- Engeler, D. S., Hösli, P. O., John, H., Bannwart, F., Sulser, T., Amin, M. B., Heitz, P. U., & Hailemariam, S. (2000). Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology*, 56(1), 144-8. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00560-4.
- Feyles F, Peiretti V, Mussa A, Manenti, M., Canavese, F., Cortese, M. G., & Lala, R. (2014). Improved sperm count and motility in young men surgically treated for cryptorchidism in the first year of life. *Eur J Pediatr Surg*, 24(5), 376-80. doi: 10.1055/s-0033-1349715. Epub 2013 Jul 12.
- Fonkalsrud, E. W., & Mengel, W. (1981). The undescendent testis. Year book medical publishers. Chicago, 42-45.
- Frey, H. L., Peng, S., & Rajfer, J. (1983). Synergy of abdominal pressure and androgens in testicular descent. *Biol Reprod*, 29(5), 1233-9. doi: 10.1095/biolreprod29.5.1233.
- Frey, H. L., & Rajfer, J. (1984). Role of the gubernaculum and intraabdominal pressure in the process of testicular descent. *J Urol*, 131(3):574-9. doi: 10.1016/s0022-5347(17)50507-8.
- Gao, P., Gao, J., Dou, X., Peng, D., Zhang, Y., Li, H., Zhu, T., Hui, J., & Zhang, X. (2020). The relationship between vascular endothelial growth factor and spermatogenesis disturbance in an experimentally-induced unilateral cryp-

- torchidism murine model. *Mol Biol Rep*, 47(5), 3605-13. doi: 10.1007/s11033-020-05454-y.
- Gapany, C., Frey, P., Cachat, F., Gudinchet, F., Jichlinski, P., Meyrat, B-J., Ramseyer, P., Theintz, G., & Burnand, B. (2008). Management of cryptorchidism in children: guidelines. *Swiss Med Wkly*, 138(33-34), 492-8. doi: 10.4414/smw.2008.12192.
- Gill, B., & Kogan, S. (1997). Cryptorchidism. Current concepts. *Pediatr Clin North Am*, 44(5), 1211-27. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70554-x.
- Gökmen, F. G. (2003). *Sistematik anatomi*. İzmir: Güven kitap evi, 549-550.
- Hadziselimovic, F. (1983). Hormonal treatment In: Hadziselimovic MD (Ed): *Cryptorchidism: Management and Implications*. Berlin: Springer Verlag, 101-14.
- Hadziselimovic, F., Gegenschatz-Schmid, K., Verkauskas, G., Docampo-Garcia, M. J., Demougin, P., Bilius, V., Malcius, D., Dasevicius, D., & Stadler, M. B. (2016). Gene expression changes underlying idiopathic central hypogonadism in cryptorchidism with defective mini-puberty. *Sex Dev*, 10(3):136-46. doi: 10.1159/000447762.
- Hadziselimovic, F., Geneto, R., & Emmons, L. R. (2000). Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism. *J Urol*, 164(5), 1694-5.
- Hadziselimovic, F., Herzog, B., & Seguchi, H. (1975). Surgical correction of cryptorchidism at 2 years: electron microscopic and morphometric investigations. *J Pediatr Surg*, 10(1), 19-26. doi: 10.1016/s0022-3468(75)80004-2.
- Hadziselimovic F, Huff D, Duckett J, Herzog, B., Elder, J., Snyder, H., & Buser, M. (1987). Treatment of cryptorchidism with low doses of buserelein over a 6-months period. *Eur J Pediatr*, 146(suppl 2), 56-8. doi: 10.1007/BF00452876.
- Harisis, G. N., Lewis, A. G., Southwell, B. R., & Hutson, J. M. (2013). Hoxa-11 maintains cell proliferation in the mouse gubernaculum to facilitate testicular descent. *J Pediatr Surg*, 48(12), 2431-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.08.019.
- Henna, M. R., Del Nero, R. G. M., Sampaio, C. Z. S., Atallah, A. N., Schettini, S. T., Castro, A. A., & de Oliveira Soares, B. G. (2004). Hormonal cryptorchidism therapy. Systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int*, 20(5), 357-9. doi: 10.1007/s00383-004-1198-3.
- Hjertkvist, M., Bergh, A., & Damber JE. (1988). hCG treatment increases intratesticular pressure in the abdominal testis of unilaterally cryptorchid rats. *J Androl*, 9(2), 116-20. doi: 10.1002/j.1939-4640.1988.tb01021.x.
- Hjertkvist, M., Läckgren, G., Plöen, L., & Bergh, A. (1993). Does hCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? *J Pediatr Surg*, 28(2), 254-8. doi: 10.1016/s0022-3468(05)80288-x.

- Huff, D. S., Hadziselimovic, F., Snyder, H. M., Blythe, B., & Duckett, J. W. (1993). Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr*, 152(suppl 2):11-4.
- Husmann, D. A., & Levy, J. B. (1995). Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology*, 46(2), 267-76. doi: 10.1016/s0090-4295(99)80207-6.
- Husmann, D. A., & McPhaul, M. J. (1992). Reversal of flutamide-induced cryptorchidism by prenatal time-specific androgens. *Endocrinology*, 131(4), 1711-5. doi: 10.1210/endo.131.4.1356753.
- Hutson, J. M., Baker, M., Terada, M., Zhou, B., & Paxton, G. (1994). Hormonal control of testicular descent and cause of cryptorchidism. *Reprod Fertil Dev*, 6(2):151-6. doi: 10.1071/rd9940151.
- Hutson, J. M., Balic, A., Nation, T., & Southwell, B. (2010). Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg*, 19, 215-224.
- Hutson, J. M., & Beasley, S. W. (1988). Embryological controversies in testicular descent. *Semin Urol*, 6(2), 68-73.
- Hutson, J. M., & Hasthorpe, S. (2005). Abnormalities of testicular descent. *Cell Tissue Res*, 322(1), 155-8. doi: 10.1007/s00441-005-1126-4.
- Hutson, J. M., Hasthorpe, S., & Heyns, C. F. (1997). Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev*, 18(2), 259-80. doi: 10.1210/edrv.18.2.0298.
- Hutson, J. M., & Lopez-Marambio, F. A. (2017). The possible role of AMH in shortening the gubernacular cord in testicular descent: a reappraisal of the evidence. *J Pediatr Surg*, 52(10), 1656-1660. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.05.021.
- Hutson, J. M., Southwell, B. R., Li, R., Lie, G., Ismail, K., Harisis, G., & Chen, N. (2013). The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocr Rev*, 34(5), 725-52. doi: 10.1210/er.2012-1089.
- Igbokwe, I. O., Grema, H. A., Ikpo, A. E., Mshelbwala, F. M., & Igbokwe, N. A. (2009). Unilateral cryptorchidism in Nigerian Sahel Bucks. *Int J Morphol*, 27(3), 805-810.
- Irkilata, H. C., Dayanc, M., Yıldırım, I., Cincik, M., Aydur, E., & Peker, A. F. (2005). Low sperm recovery from the undescended testis with testicular sperm extraction in postpubertal crptorchids: preliminary report. *Andrologia*, 37(2-3), 65-8. doi: 10.1111/j.1439-0272.2005.00655.x.
- Job, J. C., Toublanc, J. E., Chaussain, J. L., Gendrel, D., Roger, M., & Canlorbe, P. (1987). The pituitary-gonadal axis in cryptorchid infants and children. *Eur J Pediatr*, 146, 2-5. doi: 10.1007/BF00452857.
- Kamisawa, H., Kojima, Y., Mizuno, K., Imura, M., Hayashi, Y., & Kohri, K. (2012). Attenuation of spermatogonial stem cell activity in cryptorchid testes. *J Urol*, 187(3), 1047-52. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.170.

- Kirsch, A. J., Escala, J., Duckett, J. W., Smith, G. H., Zderic, S. A., Canning, D. A., & Snyder, H. M. (1998). Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. *J Urol*, 159(4), 1340-3.
- Kolon, T. F., Herndon, C. D. A., Baker, L. A., Baskin, L. S., Baxter, C. G., Cheng, E. Y., Diaz, M., Lee, P. A., Seashore, C. J., Tasian, G. E., & Barthold, J. S. (2014). Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*, 192(2), 337-45.
- Kubota, H., Sasaki, S., Kubota, Y., Umemoto, Y., Yanai, Y., Tozawa, K., Hayashi, Y., & Kohri, K. (2011). Cyclooxygenase-2 protects germ cells against spermatogenesis disturbance in experimental cryptorchidism model mice. *J Androl*, 32(1), 77-85. doi: 10.2164/jandrol.109.008888.
- Kurpysz, M., Havryluk, A., Nakonechnyj, A., Chopyak, V., & Kamieniczna, M. (2010). Cryptorchidism and long-term consequences. *Reprod Biol*, 10(1), 19-35. doi: 10.1016/s1642-431x(12)60035-7.
- Ladds PW. (1993). "The Male Genital System" 4th ed., 471-578. In: Jubb, K. V. F., Kennedy, P.C., Palmer, N. Eds. *Pathology of Domestic Animals*. Academic Press Ltd. London.
- Lee, P. A., & Coughlin, M. T. (2001). Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone and semen data. *Horm Res*, 55(1), 28-32. doi: 10.1159/000049960.
- Li R, Thorup J, Sun C, Cortes D, Southwell B, & Hutson J. (2014). Immunofluorescent analysis of testicular biopsies with germ cell and Sertoli cell markers shows significant MVH negative germ cell depletion with older age at orchiopexy. *J Urol*, 191(2), 458-64. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.075.
- McAlear, I. M., Packer, M. G., Kaplan, G. W., Scherz, H. C., Krous, H. F., & Billman, G. F. (1995). Fertility index analysis in cryptorchidism. *J Urol*, 153(4), 1255-58.
- Mete, F., Kilic, E., Somay, A., & Yilmaz, B. (2012). Effects of heat stress on endocrine functions & behaviour in the pre-pubertal rat. *Indian J Med Res*, 135(2), 233-9.
- Nepal, P., Kumar, D., & Ojili, V. (2018). Abnormal descent of the testis and its complications: A multimodality imaging review. *SA J Radiol*, 22(1), 1374. doi: 10.4102/sajr.v22i1.1374.
- Ong, C., Hasthorpe, S., & Hutson, J. M. (2005). Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int*, 21(4), 240-54. doi: 10.1007/s00383-005-1382-0.
- Ortved, K. F., Stewart, A. W., Fubini, S. L., & Hackett, R. P. (2014). Surgical treatment of 4 horses for cryptorchidism caused by failure of regression of the cranial suspensory ligament of the testis. *Vet Surg*, 43, 43(3), 266-70. doi: 10.1111/j.1532-950X.2014.12156.x.

- Penson, D., Krishnaswami, S., Jules, A., & McPheeters, M. L. (2013). Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics*, 131(6), e1897-907. doi: 10.1542/peds.2013-0072.
- Pyörälä, S., Huttunen, N. P., & Uhari, M. (1995). A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(9), 2795-9. doi: 10.1210/jcem.80.9.7673426.
- Rajfer, J., & Walsh, P. C. (1977). Hormonal regulation of testicular descent: experimental and clinical observations. *J Urol*, 118(6), 985-90. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58273-7.
- Rijli, F. M., Matyas, R., Pellegrini, M., Dierich, A., Gruss, P., Dollé, P., & Chambon, P. (1995). Cryptorchidism and homeotic transformations of spinal nerves and vertebrae in a mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(18):8185-9. doi: 10.1073/pnas.92.18.8185.
- Ritzén, E. M. (2008). Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol*, 159, 87-90. doi: 10.1530/EJE-08-0181.
- Ritzén, E. M., Bergh, A., Bjerknes, R., Christiansen, P., Cortes, D., Haugen, S. E., Jörgensen, N., Kollin, C., Lindahl, S., Läckgren, G., Main, K. M., Nordenskjöld, A., Meyts, E. R. D., Söder, O., Taskinen, S., Thorsson, A., Thorup, J., Toppari, J., & Virtanen, H. (2007). Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr*, 96(5), 638-43. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.00159.x.
- Rocca, M. S., Di Nisio, A., Sabovic, I., Ghezzi, M., Foresta, C., & Ferlin, A. (2019). E2F1 copy number variations contribute to spermatogenic impairment and cryptorchidism by increasing susceptibility to heat stress. *Andrology*, 7(2), 251-256. doi: 10.1111/andr.12583.
- Schneck, F. X., & Bellinger, M. F. (2002). Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. (Ed): *Campell's Urology*, Saunders Int, 2353-2389.
- Schneuer, F. J., Milne, E., Jamieson, S. E., Pereira, G., Hansen, M., Barker, A., Holland, A. J. A., & Bower, C. (2018). Nassar N. Association between male genital anomalies and adult male reproductive disorders: a population-based data linkage study spanning more than 40 years. *Lancet Child Adolesc Health*, 2(10), 736-743.
- Shenker NS, Huynh J, Farmer PJ, & Hutson JM. (2006). A new role for androgen in testicular descent: permitting gubernacular cell proliferation in response to the neuropeptide, calcitonin generelated peptide. *J Pediatr Surg*, 41(2), 407-12. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.019.
- Sijstermans, K., Hack, W. W. M., Meijer, R. V. & van der Voort Doedens, L. M. (2008). The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*, 31(1), 1-11. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00770.x.

- Smith, K. C., Brown, P. J., Barr, F. J., & Parkinson, T. J. (2012). Cryptorchidism in sheep: a clinical and abattoir survey in the United Kingdom. *Open J Vet Med*, 2(4), 281-284. Doi: 10.4236/ojvm.2012.24044.
- Tanyel, F. C., Ulusu, N. N., Tezcan, E. F., & Buyukpamukcu, N. (2003). Total calcium content of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflects differences dictated by programmed cell death. *Urol Int*, 70(3), 211-5. doi: 10.1159/000068765.
- Tekayev, M., Bostancieri, N., Saadat, K. A. S. M., Turker, M., Yuncu, M., Ulusal, H., Cicek, H., & Arman, K. (2019). Effects of *Moringa oleifera* Lam Extract (MOLE) in the heat shock protein 70 expression and germ cell apoptosis on experimentally induced cryptorchid testes of rats. *Gene*, 688, 140-150. doi: 10.1016/j.gene.2018.11.091.
- Thomas, M. D., Mercer, L. C., & Saltzstein, E. C. (1992). Laparoscopic orchiectomy for unilateral intra-abdominal testis. *J Urol*, 148(4), 1251-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36876-3.
- Thompson, S. T. (1993). Preventable causes of male infertility. *World J Urol*, 11(2), 111-9. doi: 10.1007/BF00182038.
- Toppari, J., Virtanen, H. E., Main, K. M., & Skakkebaek, N. E. (2010). Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 88(10):910-9. doi: 10.1002/bdra.20707.
- Viguera-Villaseñor, R. M., Ojeda, I., Gutierrez-Pérez, O., Chavez-Saldaña, M., Cuevas, O., Maria, D. S., & Rojas-Castañeda, J. S. (2011). Protective effect of alpha-tocopherol on damage to rat testes by experimental cryptorchidism. *Int J Exp Pathol*, 92(2), 131-9. doi: 10.1111/j.1365-2613.2010.00757.x.
- Walsh, T. J., Croughan, M. S., Schembri, M., Chan, J. M., & Turek, P. J. (2009). Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med*, 169(4), 351-6. doi: 10.1001/archinternmed.2008.562.
- Wilkerson, M. L., Bartone, F. F., Fox, L., & Hadziselimovic, F. (2001). Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res*, 55(1), 18-20. doi: 10.1159/000049958.
- Wood, H. M., & Elder, J. S. (2009). Cryptorchidism and Testicular Cancer: Separating Fact From Fiction. *J Urol*, 181(2), 452-61. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.074.
- Yılmaz, Y., & Özen, İ. O. (2004). İnmemiş testis kliniğinde güncel yaklaşımlar. *STED*, 6, 211-214.
- Zheng Y, Zhang P, Zhang C, Zeng W. (2019). Surgery-induced cryptorchidism induces apoptosis and autophagy of spermatogenic cells in mice Zygote. 27(2), 101-110. doi: 10.1017/S096719941900011X.

Zivkovic D, Bica DG, & Hadziselimovic F. (2006). Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Urol*, 2(5), 468-72. doi: 10.1016/j.jpuro.2005.11.007.

BÖLÜM 3

FUNCTIONAL MEAT PRODUCTS: NEW APPROACHES TO HEALTH AND NUTRITION FONKSİYONEL ET ÜRÜNLERİ: SAĞLIK VE BESLENME AÇISINDAN YENİ YAKLAŞIMLAR

*Soner TUTUN*¹

*Tuğba DEMİR*²

¹ *Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Food Hygiene and Technology, 58010 Sivas, TURKEY

*Correspondence: e-mail: sonertutun@cumhuriyet.edu.tr.

Tel: 0346 487 3576, ORCID: 0000-0002-6208-476X

² YOK

Abstract

Meat and meat products are rich sources of essential nutrients such as vitamins, minerals, peptides, and fatty acids, all of which play a crucial role in promoting human health. The growing consumer demand for healthier and more conscious eating habits is pushing global meat producers to innovate and develop higher-quality meat products. In recent years, there has been increasing interest in functional meat products aimed at boosting health-promoting substances while reducing those that can have negative health effects. Achieving enhanced functionality in meat can be realized by genetically improving livestock, optimizing carcass composition, and supplementing animal feed with functional compounds like conjugated linoleic acid, fatty acids, vitamins, antioxidants, and minerals. There is also a notable rise in studies exploring the connection between diet and health. However, meat products carry certain risks, such as high cholesterol levels and links to cancer. The market for functional foods is expanding rapidly, with interest and innovation in this sector growing each year. This article seeks to provide an overview of strategies for improving the functional properties and nutritional value of meat and meat products.

Keywords: Functional foods, meat, meat products, public health

Özet

Et ve et ürünleri, insan sağlığını destekleyen vitaminler, mineraller, peptitler ve yağ asitleri gibi temel besin maddeleri açısından oldukça zengindir. Tüketicilerin daha sağlıklı ve bilinçli beslenme talepleri, küresel et üreticilerini daha kaliteli ve yenilikçi et ürünleri geliştirmeye teşvik etmektedir. Son yıllarda fonksiyonel et ürünleri üzerine yapılan çalışmalar, sağlığa faydalı bileşenlerin artırılması ve zararlı maddelerin azaltılması yönünde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Etin fonksiyonelliğini artırmak için, hayvanların genetik olarak iyileştirilmesi, karkas kompozisyonunun optimize edilmesi ve yemlerine konjuge linoleik asit, yağ asitleri, vitaminler, antioksidanlar ve mineraller gibi işlevsel bileşenlerin eklenmesi büyük bir potansiyele sahiptir. Son yıllarda, diyet ve sağlık arasındaki ilişkiye dair çalışmalar da hız kazanmıştır. Bununla birlikte, et ürünleri yüksek kolesterol ve kansere yol açma potansiyeli gibi olumsuz özellikler de taşımaktadır. Fonksiyonel gıdalara olan pazar talebi hızla büyümektedir ve her yıl bu sektörde yeni ürünler piyasaya sunulmaktadır. Bu **çalışma**, et ve et ürünlerinin işlevselliğini artırmaya ve besin değerini yükseltmeye yönelik stratejilere dair bilgi sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel gıdalar, Et, Et ürünleri, Halk sağlığı

Introduction

The concept of “functional foods” first emerged in Japan during the 1980s. These are foods that offer health advantages beyond just basic nutrition. To qualify as functional, a food must demonstrate a positive impact on specific bodily processes, contributing to the enhancement of physical and mental well-being or reducing the likelihood of disease. This has garnered substantial attention from both researchers and the food industry, as the consumption of functional foods may help mitigate or delay the onset of many chronic illnesses and age-related conditions. Functional foods are broadly categorized into four main types: conventional, modified, specialized, and medicinal foods.¹

Conventional foods, such as whole grains, fish, fruits, and vegetables, naturally contain beneficial components that support health. These serve as the foundation for the other types of functional foods. Modified foods are enhanced with additional nutrients or compounds to provide extra health benefits. Examples include milk fortified with vitamins and minerals,² as well as bread enriched with folic acid.³ Products designed for specific dietary needs, such as infant formula⁴ or gluten-free items, cater to individuals with particular nutritional requirements, including those with allergies or intolerances.⁵ Finally, medicinal foods are prescribed by healthcare professionals and are formulated to meet the needs of individuals with medical conditions. An example is phenylalanine-free foods, which are specifically designed for people with phenylketonuria.⁶

The market for functional foods has experienced rapid growth, driven by factors like increased life expectancy, rising healthcare costs, and a growing focus on well-being and quality of life. The global market for functional foods was valued at \$177.4 billion in 2021, and it is projected to reach \$219.5 billion by 2026, with an annual growth rate of 4.3–4.5%.⁷

The development of foods with enhanced health benefits focuses on fortifying existing products with nutrients that promote health. Initially, plants were thought to be the primary source of these functional components, but research has revealed that animal products also contain valuable compounds. Meat, in particular, is a high-quality source of protein and provides essential micronutrients such as selenium, iron, magnesium, and vitamins like A, B12, and folic acid. These nutrients in meat have higher bioavailability compared to plant sources and offer several health benefits, such as antioxidant properties (carnosine), improved heart function (taurine), and fat metabolism (L-carnitine).⁸

Recently, concerns have been raised about the health effects of meat consumption, particularly red and processed meats. Studies suggest that these types of meat may increase the risk of colorectal cancer, leading the

International Agency for Research on Cancer (IARC) to classify red meat as a probable carcinogen and processed meat as a carcinogen.⁹ Components like saturated fats, cholesterol, and sodium in meat products can contribute to chronic conditions such as heart disease, diabetes, and gastrointestinal disorders.¹⁰ While additives like nitrate salts help preserve meat and prevent harmful bacteria like *Clostridium botulinum* from growing, they also pose a cancer risk.¹¹

Despite these concerns, meat remains a valuable source of key nutrients. However, overconsumption has been linked to health risks, and many people are hesitant to change their dietary habits.¹² Therefore, rethinking and reformulating meat products to maintain their nutritional value while reducing potential health risks could be a practical approach to creating healthier options. Furthermore, with the global population projected to exceed 9 billion by 2050, the demand for meat is expected to double.¹³ Industrialized animal farming has been the primary method of meeting this demand, but current production levels may not suffice in the future. As animal products contribute significantly to dietary fat and cholesterol intake, modifying the nutritional profile of meat to improve its functional value and address its negative perceptions is increasingly important.¹⁴⁻²²

METHODS AND COMPONENTS USED IN OBTAINING FUNCTIONAL MEAT AND MEAT PRODUCTS

Reduction of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons; Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are harmful compounds that can form in meat during high-temperature cooking processes such as grilling or smoking. Although the European Union regulates only 16 out of over 660 PAH compounds, benzo[a]pyrene (BaP) is considered a key indicator of PAH contamination. Several strategies have been developed to reduce PAHs in meat products. These include controlling the pyrolysis temperature (keeping it below 400 °C), managing smoke density, ensuring an adequate barrier between the heat source and the meat, and minimizing smoking duration and intensity.¹⁵ The type of casing used in meat products also plays a role in influencing BaP concentrations.²⁴ Moreover, the application of certain strains of lactic acid bacteria on the surface of fermented sausages has been shown to significantly lower levels of PAHs, including BaP and chrysene.²⁵ In addition, incorporating spices like onion and garlic can further decrease PAH levels by 45% and 60%, respectively.²³

Reduction of N-Nitroso Compounds; N-nitrosamines (NAs) are carcinogenic compounds that may form in meat products preserved with nitrite or nitrate, particularly during high-temperature cooking like frying or baking. While these additives are essential for providing color, flavor, and

antimicrobial properties, reducing their use without compromising food safety remains a challenge.²⁶ One approach involves using 1% acid whey and autoclaved mustard seeds, which have demonstrated potential in nitrite-free cooked sausages.²⁷ Lactic acid bacteria can also help reduce the formation of amines during the curing process, which are precursors to N-nitroso compounds.²⁵ Additionally, essential oils, like nutmeg oil, have been explored for their antioxidant and antimicrobial properties, with 20 mg/kg of nutmeg essential oil successfully extending the shelf life of cooked sausages without the need for nitrites.²⁸

Salt Reduction; Salt (NaCl) plays a dual role in meat processing: it enhances sensory properties like taste and texture, and it ensures food safety by reducing water activity, which inhibits microbial growth. However, excessive salt intake is linked to hypertension and other health issues, so reducing salt content in processed meats has become a priority. The reduction of NaCl content is typically limited to 5-10%, as further reductions can negatively impact the sensory and technological qualities of the product.²⁹ Therefore, replacing sodium chloride with alternative salts has been investigated. For instance, glycine can replace up to 30% of NaCl, while potassium chloride or potassium lactate can substitute up to 40%, without affecting the sensory characteristics of the meat.³⁰ Potassium and calcium chloride, along with lactates, have also been found to provide antimicrobial effects similar to those of NaCl, while influencing oxidative stability in fermented sausages.³¹

The table (Table 1) below provides a detailed overview of the key functional components used to enhance the nutritional value and functional properties of meat and meat products. These components are incorporated to improve product quality, health benefits, and overall sensory characteristics, while also addressing concerns related to fat content, cholesterol, and other potentially harmful elements in meat.

Table 1. Functional Components Used in Meat and Meat Products

Component	Description
Soy Protein	Enhances fat and water retention capacity, stabilizes emulsions, and increases production. Also lowers blood lipid levels compared to animal proteins.
Probiotics	Regulates gut microbiota, strengthens the immune system, and helps prevent intestinal diseases.
Dietary Fibers	Improves fat and water retention capacity, reduces cooking losses.

Plant Sourced Anti-oxidants	Slows down lipid oxidation in meat and meat products, provides antioxidant properties with plant extracts.
Vitamins	Vitamins E, D, C, and B used in meat and meat products provide antioxidant properties and supplement essential vitamins for human health.
Minerals	Minerals such as selenium, calcium, and iron added to meat products have positive effects on human health.
Whey Proteins	Increases nutritional value by adding fat and water retention capacity to meat products, enhances product yield.
Fatty Acids	Fatty acids, such as omega-3, enhance the functionality of meat by boosting its nutritional profile.
Plant Sterols and Stanols	Plant sterols and stanols help lower cholesterol levels in meat products, supporting cardiovascular health.

Soy Protein

Soy protein, derived from soybeans, is frequently incorporated into the production of functional meat and meat products due to its versatile functional attributes and cost-effectiveness compared to lean meat. Soy proteins are especially favored in processed meat products because they improve oil and water retention, stabilize emulsions, and increase production yields.³² Additionally, soy protein is known to lower blood lipid levels when compared to animal proteins.³³ These proteins enhance the functionality of new products by partially replacing animal proteins while maintaining the sensory qualities of meat and its derivatives.³⁴ For instance, one study combined soy protein with carrageenan in sausages, which led to reduced water loss and increased protein content, according to Pietrasik and Duda.³⁵ Another study demonstrated that the addition of soy proteins and fibers to meat products not only increased antioxidant properties but also enhanced thermal efficiency.³⁶

Probiotics

Probiotics are live microorganisms that offer health benefits to the host when consumed in adequate amounts.³⁷ These beneficial bacteria help

manage gut microbiota and provide health benefits only when ingested in sufficient quantities.³⁸ Probiotics support immune function, maintain a healthy gut balance, and help mitigate the effects of gastrointestinal disorders. They have also been shown to prevent various conditions such as non-alcoholic fatty liver disease, cancer, insulin resistance, type 2 diabetes, obesity, and allergies.³⁹ Common probiotic strains used include *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. lactis*, and *B. longum*.⁴⁰ These probiotics are utilized in meat products to enhance their functional properties. Probiotic bacteria in meat processing must resist salt and nitrites, tolerate acidic conditions, quickly dominate during fermentation, survive bile salts, and colonize the intestines effectively.⁴¹ A study by Rubio et al. demonstrated the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* in fermented sausages as a probiotic strain.⁴² Another study by Zhou et al., which examined the impact of probiotics on chickens, found that adding probiotics reduced cooking loss, shear force, and drip loss while increasing muscle weight and fiber thickness.⁴³

Dietary Fibers

Dietary fibers are often added to meat products to improve functionality, enhance texture, and reduce cooking losses.⁴⁴ By retaining water and fat, dietary fibers enhance the moisture retention capabilities of meat.⁴⁵ Besbes et al. conducted research showing that adding dietary fibers to beef patties improved water retention and enhanced cooking properties.⁴⁶ Additionally, the inclusion of grape antioxidant fiber in chicken burgers increased the brown color in both raw and cooked samples, demonstrating the influence of specific fibers on meat coloration.⁴⁷ Garcia et al. investigated the effect of grain and fruit fibers on the sensory characteristics of low-fat fermented sausages, showing that these fibers improved sensory properties such as flavor and texture.⁴⁸

Plant-Sourced Antioxidants

Lipid oxidation can negatively affect the appearance, taste, texture, and nutritional value of meat and meat products.⁴⁹ Antioxidants play a crucial role in slowing down this oxidation process.⁵⁰ To produce functional meat products, natural plant extracts with antioxidant properties are often added.⁴⁵ Plant-derived antioxidants, such as those from rosemary, sage, tea, soybeans, sesame seeds, olives, carob, thyme, and grapes, are particularly effective at reducing lipid oxidation.⁵¹ Burt's research showed that thyme oil, when added to chicken breasts, reduced

Vitamins

The incorporation of vitamins such as E, D, C, and B-complex vitamins is common in the production of functional meat products.¹¹ Vitamin E consists of tocotrienols and tocopherols, which share a similar molecular structure. Its primary role is as an antioxidant, preventing the oxidation of various components like cell membranes, plasma lipoproteins, and polyunsaturated fatty acids.⁵³ Although vitamin E deficiency in humans is uncommon, it is frequently added to animal feed because of its antioxidant properties.⁵⁴

Vitamin D plays a crucial role in calcium absorption and regulation in the human body. Deficiency in this vitamin can result in conditions like osteomalacia in adults and rickets in children. Research has demonstrated that vitamin D has a positive effect on several health issues, including cardiovascular diseases, type 1 diabetes, cancer, hypertension, autoimmune diseases, and even Parkinson's disease.⁵⁵ When animals are fed a vitamin D-enriched diet, the levels of this vitamin in their tissues increase.⁵⁶ On the other hand, direct addition of vitamin C to meat is not ideal due to its instability in the meat's pH, and it alters the color, which may mask microbial activity and deceive consumers.⁵⁷ However, when vitamin C is incorporated into animal feed, it accumulates in meat based on the administered dosage.⁵⁷

B-complex vitamins, particularly folic acid (B9) and cobalamin (B12), are essential for optimal body function.⁵⁸ However, B vitamins are highly sensitive to heat, causing a significant reduction in their levels during cooking. To counteract this loss, direct vitamin fortification of meat products is necessary.⁵⁹ Studies have shown that the combination of vitamin E and selenomethionine can improve the quality of frozen, omega-3-enriched dark chicken meat by reducing lipid oxidation. This combination also helps preserve omega-3 fatty acids in meat.⁶⁰

Minerals

Meat is a rich source of several essential minerals, including iron, selenium, calcium, and zinc, which are vital for human health. However, technological advancements have enabled the fortification of meat products with additional minerals.⁶¹ For instance, selenium, calcium, and iron are frequently added to meat products to enhance their nutritional value.⁶¹ In one study, fermented sausages enriched with selenium yeast at a concentration of 2 g/kg were shown to provide the entire recommended daily intake of selenium from a 50 g serving without negatively affecting sensory attributes.⁶²

Sodium chloride reduction has been explored in products like dry-cured ham to address health issues related to excessive sodium consumption. One method to achieve this is by partially substituting sodium chloride with potassium, calcium, and magnesium salts (KCl, CaCl₂, and MgCl₂). Findings indicate that this substitution can lower sodium levels in meat products by 40-50% without adversely impacting taste or texture.⁶³

Whey proteins

Whey proteins primarily include β -lactoglobulin, α -lactalbumin, bovine serum albumin, and immunoglobulin. Their effects on food when incorporated are often studied.⁶⁴ The adhesion, cohesion, elasticity, and water retention capabilities of whey proteins enhance the uniform texture of food items. The cohesiveness between flesh particles is a significant factor that determines the quality of meat and meat products, such as chicken nuggets or reconstructed ham. Whey proteins create a growing three-dimensional structure that forms robust and permanent gels, promoting bonding and aiding in adhesion.⁶⁵ Whey proteins have been demonstrated to reduce the overall firmness and toughness of sausages while increasing their adhesive properties.⁶⁶

Fatty acids

Some of these changes include lower levels of saturated fat, higher levels of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids (MUFA and PUFA) (n-3, CLA), better balances between n-6 and n-3 PUFA, and lower levels of cholesterol. For this reason, lipids derived from non-meat sources, such as oils extracted from vegetables and fish, have been used.⁶⁷ Plant oils are the most popular choice for enhancing fatty acid profiles. At first, tropical plant oils were used because of their simple use and hard firmness at room temperature. However, there was a downside to this: they were very saturated fatty acid-rich. Hydrogenated plant fats include dangerous trans fatty acids, making them inappropriate for usage as well.⁶⁸ A study using interesterified palm oil instead of beef fat showed that fermented sausages made with beef had a higher fatty acid content. These findings indicate that interesterified oils may be a preferable alternative to hydrogenated oils.⁶⁹ Omega-3-rich liquid plant oils, such as α linoleic acid (ALA), may be added to fermented sausages only after appropriate pre-emulsification with proteins⁷⁰ or inulin.⁷¹ Research has shown that incorporating cottonseed, flaxseed, linseed, soybean, canola, olive oil and corn into sausages can lead to beneficial results. These oils usually make up around 3-6% of the sausage, whereas fatty tissue accounts for 25-35% of the stuffing. Concerning fish oil, the principal food source of the fatty acids eicosapentaenoic

(EPA) and docosahexaenoic (DHA), the primary issue is its unpleasant fishy smell. However, this may be resolved by using fish oil whether encapsulated or deodorized. The primary issue with oil-enriched sausages is their susceptibility to lipid oxidation.⁷² However, there exist some natural antioxidants that might potentially mitigate this problem.

Plant sterols and stanols

Plant substances like vegetable oils are utilized in production of meat include phytosterols including β -sitosterol, campesterol, and stigmasterol, which are absorbed by the meat products. Plant sterols may be added to meat in two ways: either as standalone compounds or through vegetable oils that contain them. Plant sterol-enriched sausage, frankfurters, and cold cuts are made using a combination of mineral salts, plant sterols, and perhaps their esterified forms.⁷³ The use of vegetable oils and other plant products in frying operations, whether for industrial or home purposes, increases the amount of sterols in meat derivatives. These oils may substitute animal fat.⁶⁷

CONCLUSION

In recent years, rapid advancements in functional foods have contributed to the development of new types of foods, such as meat. Meat and meat products are essential food sources that contain many components necessary for human nutrition. However, meat has both beneficial and harmful components. Meat and meat products can be enriched with ingredients known to be beneficial to health, or harmful components can be reduced or eliminated entirely. Functional foods aim to remove these harmful properties of meat and enhance its health benefits. However, excessive addition or reduction of these ingredients may result in a decline in the sensory and physicochemical quality of the products. Therefore, further research is needed to ensure the safety of additives used in industrial applications to enhance the functionality of meat and meat products. Striking a balance that preserves the nutritional value along with the taste, texture, and overall acceptability of the products should be a primary goal in the development of functional meat and meat products.

REFERENCES

1. Laudadio V, Lorusso, V, Lastella NMB, Dharna K, Karthik K, Tiwari R, et al. Enhancement of nutraceutical value of table eggs through poultry feeding strategies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 2015;11(3):201-212. <https://doi.org/10.3923/ijp.2015.201.212>
2. Siddiqui SA, Erol Z, Rugji J, Taşçı F, Kahraman HA, Toppi V et al. An overview of fermentation in the food industry-looking back from a new perspective. *BIOB.* 2023;10(1):85. <https://doi.org/10.1186/s40643-023-00702-y>
3. Dinçoğlu AH, İleri A, Rugji J. Determination of bioactive properties of *Caparis spinosa* fruits and use in production of Tulum cheese. *Emir. j. food agric.* 2023;335(11):1-12. <https://doi.org/10.9755/ejfa.2023.3179>
4. Birch CS, Bonwick GA. Ensuring the future of functional foods. *Int. J. Food Sci.* 2019;54(5):1467-1485. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14060>
5. Hasler CM, Brown AC. Position of the American Dietetic Association: functional foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2009;109(4):735-746. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.02.023>
6. Kruger MC, Ha PC, Todd JM, Kuhn-Sherlock B, Schollum LM, Ma J, et al. High-calcium, vitamin D fortified milk is effective in improving bone turnover markers and vitamin D status in healthy postmenopausal Chinese women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012;66(7):856-861. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.54>
7. Hertrampf E, Cortés F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB, et al. Consumption of folic acid–fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *JN. or J. Nutr.* 2003;133(10):3166-3169. <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3166>
8. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005;41(5):584-599. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42>
9. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30:145-152. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0552-8>
10. Sørensen HM, Rochfort KD, Maye S, MacLeod G, Brabazon D, Loscher C, Freeland, B. Exopolysaccharides of lactic acid bacteria: production, purification and health benefits towards functional food. *Nutr.* 2022;14(14):2938. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/nu14142938>
11. Pogorzelska-Nowicka E, Atanasov AG, Horbańczyk J, Wierzbicka A. Bioactive compounds in functional meat products. *Molecules.* 2018;23(2):307. <https://doi.org/10.3390/molecules23020307>
12. Das AK, Nanda PK, Madane P, Biswas S, Das A, Zhang W, et al. A comprehensive review on antioxidant dietary fibre enriched meat-based functional

- foods. *Trends Food Sci. Technol.* 2020;99:323-336. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.010>
13. Williams P. Nutritional composition of red meat. *Nutr. Diet.* 2007;64:113-119. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0080.2007.00197.x>
 14. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *The lancet.* 2019;393(10170):447-492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
 15. IARC (International Agency for Research on Cancer). Red meat and processed meat. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2018;114: 1-511.
 16. Thøgersen R, Bertram HC. Reformulation of processed meat to attenuate potential harmful effects in the gastrointestinal tract – A review of current knowledge and evidence of health prospect. *Trends Food Sci. Technol.* 2021;108:111–118. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.12.015>
 17. Munekata PE, Pateiro M, Tomasevic I, Domínguez R, da Silva Barretto AC, Santos E.M, et al. Functional fermented meat products with probiotics—A review. *J. Appl. Microbiol.* 2022;133(1):91-103. <https://doi.org/10.1111/jam.15337>
 18. Flores M, Toldrá F. Chemistry, safety, and regulatory considerations in the use of nitrite and nitrate from natural origin in meat products-Invited review. *Meat Sci.* 2021;171:108272. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2020.108272>
 19. Valli C, Rabassa M, Johnston BC, Kuijpers R, Prokop-Dorner A, Zajac J, et al. Health-related values and preferences regarding meat consumption: a mixed-methods systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2019;171(10):742-755. <https://doi.org/10.7326/M19-1326>
 20. Bis-Souza CV, Barba FJ, Lorenzo JM, Penna AB, Barretto ACS. New strategies for the development of innovative fermented meat products: a review regarding the incorporation of probiotics and dietary fibers. *Food Rev. Int.* 2019;35(5):467-484.
 21. Bryant C, Barnett J. Consumer acceptance of cultured meat: A systematic review. *Meat Sci.* 2018;143:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.04.008>
 22. Kumar S, Bhat ZF, Kumar P, Mandal PK. Functional meat and meat products. *Animal products techno.* 2013;404-455.
 23. Singh L, Varshney JG, Agarwal T. Polycyclic aromatic hydrocarbons' formation and occurrence in processed food. *Food Chem.* 2016;199:768-781. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.12.074>
 24. Pöhlmann M, Hitzel A, Schwägele F, Speer K, Jira W. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and phenolic substances in smoked Frankfurter-type sausages depending on type of casing and fat content. *Food Control.* 2013;31(1):136-144. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.09.030>

25. Bartkiene E, Bartkevics V, Mozuriene E, Krungleviciute V, Novoslavskij A, Santini A, et al. The impact of lactic acid bacteria with antimicrobial properties on biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons and biogenic amines in cold smoked pork sausages. *Food Control*. 2017;71:285-292. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956713516303735>
26. De Mey E, De Klerck K, De Maere H, Dewulf L, Derdelinckx G, Peeters MC, et al. The occurrence of N-nitrosamines, residual nitrite and biogenic amines in commercial dry fermented sausages and evaluation of their occasional relation. *Meat Sci*. 2014;96(2):821-828. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.09.010>
27. Wójciak KM, Karwowska M, Dolatowski ZJ. Use of acid whey and mustard seed to replace nitrites during cooked sausage production. *Meat Sci*. 2014;96(2):750-756. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.09.002>
28. Šojić B, Tomović V, Kocić-Tanackov S, Škaljac S, Ikonić P, Džinić N, et al. Effect of nutmeg (*Myristica fragrans*) essential oil on the oxidative and microbial stability of cooked sausage during refrigerated storage. *Food Control*. 2015;54:282-286. <https://doi.org/10.17221/210/2016-CJFS>
29. Tunieva EK, Gorbunova NA. Alternative methods of technological processing to reduce salt in meat products. *Theory Pract. Meat Process*. 2017;2(1):47-56. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2017-2-1-47-56>
30. Inguglia ES, Zhang Z, Tiwari BK, Kerry JP, Burgess CM. Salt reduction strategies in processed meat products—A review. *Trends Food Sci. Technol*. 2017;59:70-78. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.10.016>
31. Dos Santos BA, Campagnol PCB, Fagundes MB, Wagner R, Pollonio MAR. Generation of volatile compounds in Brazilian low-sodium dry fermented sausages containing blends of NaCl, KCl, and CaCl₂ during processing and storage. *Int. Food Res*. 2015;74:306-314. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.04.042>
32. Chin KB, Keeton JT, Miller RK, Longnecker MT, Lamkey JW. Evaluation of konjac blends and soy protein isolate as fat replacements in low-fat bologna. *Journal of Food Sci*. 2000;65(5):756-763. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2000.tb13582.x>
33. Sadler MJ. Meat alternatives—market developments and health benefits. *Trends Food Sci. Technol*. 2004;5(5):250-260. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2003.09.003>
34. Mugerza E, Gimeno O, Ansorena D, Bloukas JG, Astiasarán I. Effect of replacing pork backfat with pre-emulsified olive oil on lipid fraction and sensory quality of Chorizo de Pamplona—a traditional Spanish fermented sausage. *Meat Sci*. 2001;59(3):251-258. [https://doi.org/10.1016/S0309-1740\(01\)00075-4](https://doi.org/10.1016/S0309-1740(01)00075-4)

35. Pietrasik Z, Duda Z. Effect of fat content and soy protein/carrageenan mix on the quality characteristics of comminuted, scalded sausages. *Meat Sci.* 2000;56(2):181-188. [https://doi.org/10.1016/s0309-1740\(00\)00038-3](https://doi.org/10.1016/s0309-1740(00)00038-3)
36. Kim HW, Miller DK, Lee YJ, Kim YHB. Effects of soy hull pectin and insoluble fiber on physicochemical and oxidative characteristics of fresh and frozen/thawed beef patties. *Meat Sci.* 2016;117:63-67. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.02.035>
37. Rugji J, Çalışkan Z, Dinçoğlu AH, Özgür M, Erol Z, Özgür EB. Prebiotic effect of D-allulose and β -glucan on whey beverage with *Bifidobacterium animalis* and investigation of some health effects of this functional beverage on rats. *Food Sci. Techno.* 2022;42:e07022. <https://doi.org/10.1590/fst.07022>
38. De Vuyst L, Falony G, Leroy F. Probiotics in fermented sausages. *Meat Sci.* 2008;80(1):75-78. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2008.05.038>
39. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutr.* 2017;9(9):1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
40. Tutun S, Yurdakul O. Enkapsülasyon ve Gıda Teknolojisinde Kullanımı. *Vet Farm Toks Dern Bult.* 2022;13(2):99-119. <https://doi.org/10.38137/vftd.1096571>
41. Pennacchia C, Ercolini D, Blaiotta G, Pepe O, Mauriello G, Villani F. Selection of *Lactobacillus* strains from fermented sausages for their potential use as probiotics. *Meat Sci.* 2004;67(2):309-317. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2003.11.003>
42. Rubio R, Jofré A, Aymerich T, Guàrdia MD, Garriga M. Nutritionally enhanced fermented sausages as a vehicle for potential probiotic lactobacilli delivery. *Meat Sci.* 2014;96(2):937-942. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.09.008>
43. Zhou X, Jin E, Li S, Wang C, Qiao E, Wu G. Effects of dietary supplementation of probiotics (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, and *Bacillus natto*) on broiler muscle development and meat quality. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2015;39(2):203-210. <https://doi.org/10.3906/vet-1406-67>
44. Jiménez-Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ, Olmedilla-Alonso B. Design and development of meat-based functional foods with walnut: Technological, nutritional and health impact. *Food Chem.* 2010;123(4):959-967. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.05.104>
45. Fernández-Ginés JM, Fernández-López J, Sayas-Barberá E, Pérez-Alvarez JA. Meat products as functional foods: A review. *J. Food Sci.* 2005;70(2):37-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2005.tb07110.x>
46. Besbes S, Attia H, Deroanne C, Makni S, Blecker C. Partial replacement of meat by pea fiber and wheat fiber: effect on the chemical composition, cooking characteristics and sensory properties of beef burgers. *J. Food Qual.* 2008;31(4):480-489. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4557.2008.00213.x>

47. Sáyago-Ayerdi SG, Brenes A, Goñi I. Effect of grape antioxidant dietary fiber on the lipid oxidation of raw and cooked chicken hamburgers. *LWT-Food Sci. Technol.* 2009;42(5):971-976. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2008.12.006>
48. Garcia ML, Dominguez R, Galvez MD, Casas C, Selgas MD. Utilization of cereal and fruit fibres in low fat dry fermented sausages. *Meat Sci.* 2002;60(3):227-236. [https://doi.org/10.1016/s0309-1740\(01\)00125-5](https://doi.org/10.1016/s0309-1740(01)00125-5)
49. Gil MD, Bañón SJ, Cayuela JM, Laencina J, Garrido MD. Utilización de extractos de plantas como antioxidantes naturales en carne y productos cárnicos: revisión. *Eurocarne.* 2001;101:1-10.
50. Coronado SA, Trout GR, Dunshea FR, Shah NP. Antioxidant effects of rosemary extract and whey powder on the oxidative stability of wiener sausages during 10 months frozen storage. *Meat Science*, 2002;62(2):217-224. [https://doi.org/10.1016/s0309-1740\(01\)00249-2](https://doi.org/10.1016/s0309-1740(01)00249-2)
51. Tang S, Kerry JP, Sheehan D, Buckley DJ, Morrissey PA. Antioxidative effect of added tea catechins on susceptibility of cooked red meat, poultry and fish patties to lipid oxidation. *Food Res. Int.* 2001;34(8):651-657. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(00\)00190-3](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(00)00190-3)
52. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International journal of food microbiology*, 2004;94(3):223-253. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022>
53. Horbańczuk OK, Wierzbicka A. Technological and nutritional properties of ostrich, emu, and rhea meat quality. *J. Vet. Res.* 2016;60(3):279-286. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2016-0043>
54. Decker EA, Park Y. Healthier meat products as functional foods. *Meat Sci.* 2020;86(1):49-55. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2010.04.021>
55. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
56. Montgomery JL, King MB, Gentry JG, Barham AR, Barham BL, Hilton GG, et al. Supplemental vitamin D3 concentration and biological type of steers. II. Tenderness, quality, and residues of beef. *Anim. Sci. J.* 2004;82(7):2092-2104. <https://doi.org/10.2527/2004.8272092x>
57. Skřivan M, Marounek M, Englmaierová M, Skřivanová E. Influence of dietary vitamin C and selenium, alone and in combination, on the composition and oxidative stability of meat of broilers. *Food Chem.* 2012;130(3):660-664. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.07.103>
58. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutr.* 2013;5(11):4760-4775. <https://doi.org/10.3390/nu5114760>

59. Riccio F, Mennella C, Fogliano V. Effect of cooking on the concentration of Vitamins B in fortified meat products. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006;41(5):1592-1595. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.01.061>
60. Perez TI, Zuidhof MJ, Renema RA, Curtis JM, Ren Y, Betti M. Effects of vitamin E and organic selenium on oxidative stability of ω -3 enriched dark chicken meat during cooking. *J. Food Sci.* 2010;75(2):25-34. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01478.x>
61. Olmedilla-Alonso B, Jiménez-Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ. Development and assessment of healthy properties of meat and meat products designed as functional foods. *Meat Sci.* 2013;95(4):919-930. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.03.030>
62. Garcia-Iñiguez-de-Ciriano M, Larequi-García E, Rehecho S, Calvo MI, Cavero-Reyon RY, Navarro-Blasco I, et al. Selenium, iodine, omega-3 PUFA and natural antioxidant from *Melissa officinalis* L.: a combination of components from healthier dry fermented sausages formulation. *Meat Sci.* 2010;85:274–279. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2010.01.012>
63. Armenteros M, Aristoy MC, Barat JM, Toldrá F. Biochemical and sensory changes in dry-cured ham salted with partial replacements of NaCl by other chloride salts. *Meat Sci.* 2012;90(2):361-367. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2011.07.023>
64. Smithers GW. Whey and whey proteins—From ‘gutter-to-gold’. *nt. Dairy J.* 2008;18(7):695-704. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2008.03.008>
65. Prabhu G. US whey proteins in processed meats. Application monograph processed meats, USDEC. 2006;e-3-6-1-e-3-6-12.
66. Goode KR, Bowen J, Akhtar N, Robbins PT, Fryer PJ. The effect of temperature on adhesion forces between surfaces and model foods containing whey protein and sugar. *J. Food Eng.* 2013;118(4):371-379. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.03.016>
67. Jiménez-Colmenero F, Reig M, Toldrá F. New Approaches for the Development of Functional Meat Products. *Advanced Technologies for Meat Processing*, 2017;403-442). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315152752>
68. Vasilev D, Vuković I, Tomović V, Jokanović M, Vasiljević N, Milanović-Stevanović M, Tubić M. Some important physical, physico-chemical and sensory quality properties of functional fermented sausages. *Tehnologija mesa*, 2009;50(5/6):342-350.
69. Kılıç B, Özer CO. Effects of replacement of beef fat with interesterified palm kernel oil on the quality characteristics of Turkish dry-fermented sausage. *Meat Sci.* 2017;131:18-24. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.04.020>
70. Jiménez-Colmenero F. Healthier lipid formulation approaches in meat-based functional foods. Technological options for replacement of meat fats by non-meat fats. *Trends Food Sci Tech.* 2007;18(11):567-578. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2007.05.006>

71. Menegas LZ, Pimentel TC, Garcia S, Prudencio SH. Dry-fermented chicken sausage produced with inulin and corn oil: Physicochemical, microbiological, and textural characteristics and acceptability during storage. *Meat Sci.* 2013;93(3):501-506. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2012.11.003>
72. Grasso S, Brunton NP, Lyng JG, Lalor F, Monahan FJ. Healthy processed meat products—Regulatory, reformulation and consumer challenges. *Trends Food Sc. Tech.* 2014;39(1):4-17. <https://doi.org/> <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.06.006>
73. SCF (Scientific Committee on Food) (2003). Opinion of the Scientific Committee on Food on an application from MultiBene for approval of plant-sterol enriched foods (Scientific Committee on Food, SFC/CS/NF/DOS/24ADD2 Final). Health and Consumer Protection Directorate-General, European Commission, Brussels, Belgium. Accessed from: chrome-extension://efaid-nbmnnibpcajpcglefindmkaj/https://food.ec.europa.eu/document/download/1108cfa2-9010-4077-80f6-aa824401fcc8_en?filename=sci-com_scf_out192_en.pdf

BÖLÜM 4

MİKROBİYOTA HPV VE KANSER İLİŞKİSİ

Doç. Dr. Elçin KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI¹

¹ ORCID-ID: 0000-0002-2497-207X

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

İnsan vücudunda bulunan mikroorganizmaların tamamı mikrobiyota, bu mikroorganizmaların genomu ise mikrobiyom olarak adlandırılmaktadır. Bu mikrobiyal hücreler insan ile simbiyotik bir ilişki kurarak bir süperorganizma oluştururlar. İnsan organizmasının %10'u insan hücresinden %90'ı mikrobiyal hücrelerden oluşmaktadır. Mikrobiyom kavramı ilk olarak Lederberg ve McCray tarafından aynı yaşam alanını paylaşan ve belirli insan dokuları ile karmaşık bir etkileşim geliştiren bir dizi ortak, simbiyotik veya patojenik mikroorganizmayı belirtmek için kullanılmıştır (1). İnsan vücudunun farklı organlarında bulunan mikroorganizmaların çeşitliliğini ele alan ilk büyük çalışma, 2008'de başlayan İnsan Mikrobiyom Projesi'dir. Bu çalışmada, alt genital bölge de dahil olmak üzere vücudun farklı bölümlerinin mikrobiyom bileşimi analiz edilmiştir (2). Mikrobiyota çalışmalarının çoğunluğu gastrointestinal sistem ile ilgili olsa da son yıllarda kadın ürogenital sistem mikrobiyotası ve çeşitli hastalıklardaki rolü incelenmeye başlanmıştır. Yoğunluğun ve çeşitliliğin fazla olduğu vücudun diğer bölgelerinin tersine ürogenital sistemdeki bakteriler toplam insan mikrobiyotasının %9'unu oluştururlar ve çeşitlilikleri sınırlıdır. Kadın üreme sistemi mikrobiyotası ile ilgili çalışmalar çoğunlukla Servikovajinal Mikrobiyota (CVM) ile ilgili olsa da uterus, fallop tüpleri ve overlerin steril olmadığı ve bir mikrobiyal florası olduğu bilinmektedir (3). Sağlıklı vajinal mikrobiyotada hakim olan bakteri laktobasillerdir. Etnik köken ve genetik, vajinal mikrobiyomda bireyler arası farklılıklara yol açmaktadır. Yapılan çalışmalara göre beyaz kadınların %90'ının, Asyalı kadınların %80'nin, İspanyol ve siyah kadınların ise %60'ının Güney Afrikalı kadınların ise sadece % 37'sinin vajinal mikrobiyotasında laktobasillerin hakim olduğu saptanmıştır (4,5,6).

CVM doğumdan sonra ergenlik dönemi, adet döngüsü, gebelik ve menapoz gibi hormonal farklılıklardan etkilenmektedir. Sağlıklı insan vajinasında en fazla laktobasil türleri bulunmaktadır. Vajinada laktobasil miktarının çeşitli sebeplerle azalması bunun yerine polimikrobiyal ajanların yer alması vajinal disbiyozis olarak tanımlanır. Laktobasillerin vajinal enfeksiyonların önlenmesinde önemli görevleri bulunmaktadır. Laktobasiller öncelikle vaginal alan mukozasını kaplayarak patojenik ajanlara karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Aynı zamanda hidrojen peroksit, bakteriosin ve biyosüfaktan gibi antimikrobiyal maddeler üreterek patojen mikroorganizmaların vajinal epitele tutunmasını engel olurlar. Vajinal mikrobiyotanın şekillenmesinde östrojen en önemli role sahiptir. Östrojen vajinal hücrelerin poliliferasyonuna neden olarak hücrelerde daha fazla glikojen depolanmasını sağlar. Yıkılan glikojen laktik asit oluşumuna neden olarak vajen PH'sının 3.5-4.5 arasında tutar. Vajen PH'sının asidik olması laktobasillerin artışı uyararak pozitif bir döngü oluşturur. Vajen mikrobiyotasının sahip olduğu bu dengenin bozularak bakteri çeşitliliğinin

artması disbiyozis olarak adlandırılmaktadır. Disbiyozisde vajen florasında laktobasil sayısı azalırken *Streptococcus*, *Atopobium*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Anaerococcus* ve *Gardnerella* gibi anaerob bakterilerin sayısı artmaktadır. Vajinal florada en az beş tür laktobasil bulunur. Bu türler; *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* ve *Lactobacillus iners*'dir. Sağlıklı vaginal mikrobiyotanın ana topluluğu *Lactobacillus crispatus*'tur. Her laktobasil aynı karakterde olmadığı için hepsi aynı seviyede vaginal flora sağlığına katkı sağlamaz. Yapılan çalışmalarda standardizasyonun sağlanması ve karışıklığın giderilmesi adına Ravel ve ark. 2011'de üreme çağındaki kadınlarda 5 tür The Vaginal Community State Types (CST) topluluğu tanımlamışlardır. Bu topluluklarda baskın olan mikroorganizma karakteri belirtilmiştir (7) (Tablo 1).

Tablo 1: The Vaginal Community State Types (CST) baskın mikroorganizma

CST	BASKIN MİKROORGANİZMA
CST-I	<i>L. crispatus</i>
CST-II	<i>L.gasseri</i>
CST-III	<i>L. iners</i>
CST-IV	<i>Gardnerella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Dialister</i> , <i>Bacteroides</i>
CST-V	<i>L. jensenii</i>

CST-I; *L. crispatus*; CST-II; *L.gasseri* ve CST-V; *L. jensenii*; bakteriyel ve viral ürogenital enfeksiyonlar için koruyucu mukozal yüzey tabakası oluşturarak, glikojeni D-laktik asit ve L-laktik asit'e parçalayarak PH 3,5-4,5 arasında asidik ortam sağlarlar. Aynı zamanda patojen bakterileri öldüren hidrojen peroksit, bakteriosin ve biyosüfaktan üreterek koruyucu, sağlıklı vajen florasını oluştururlar. Yapılan çalışmalarda *L.crispatus* ile kolonizasyonunda *Gardnerella vaginalis*'in vajen epiteline yapışma yeteneğini azaltarak BV gelişme riskinin beş kat daha az olduğunu *L. gasseri*'nin ise akut Human papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonunun en hızlı şekilde temizlenmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,9).

CST III'de hakim olan *L. iners* ise diğer laktobasillerden farklı olarak sadece L-laktik asidi sentezleyebilir ve ayrıca bakteri üremesine karşı inhibitör bir etki sergileyen hidrojen peroksit üretmez. *G. vaginalis* tarafından salgılanan vajinolizin proteinine benzer şekilde gözenek oluşturucu bir sitotoksin olan inerolizini üretir. İnerolizin mukus bariyerini bozarak vajinal epitelde gözenekler oluşturarak enfeksiyon gelişme riskini artırır. Bu sebeple *L. iners*'in baskın olduğu bir vajinal mikrobiyota daha yüksek

viral enfeksiyon riski ve HPV öncü lezyonlarının kansere ilerlemesi ile ilişkilidir.

Yetersiz laktobasil ve anaerobik bakterilerin hakim olduğu CST-IV ise yüksek vajinal PH ile karakterize sağlıklı vajinal mikrobiyotayı temsil etmektedir. Ayrıca *G. vaginalis*, epitel hücrelerini ve mukus tabakası sialoglikanlarını parçalayan vaginolizin ve sialidaz salgılayarak mukus bariyerinin bozulması ile vajen epitelinde mikro yaralanmalara sebep olur. Bu davranış HPV enfeksiyonu ve kanseröz lezyonlara gidiş riskini artırır.

Sağlıklı vaginal mikrobiyota östrojenin kontrolü altındadır. Yeterli seviyedeki östrojen vajinal epitel üzerinde artışa sebep olarak glikojen depolarını artırır ve böylece asidik PH ve laktobasillerin pozitif uyarımı ile sağlıklı mikrobiyal yapıyı korur. Kadınlarda farklı dönemlerdeki östrojen seviyeleri vajinal floradaki değişikliklere sebep olmaktadır. Doğumda anneden bebeğe geçen östrojen yaklaşık 3-4 hafta sonra düşüş gösterir ve bu sebeple puberteye kadar anaerob ve enterik türden zengin vaginal mikrobiyota hakim olur. Prepubertal dönemde artmaya başlayan östrojenle birlikte vajinal mikrobiyomda laktobasillerin hakimiyeti başlar. Aynı zamanda gebelikte de östrojen seviyesi yükselerek laktobasiller yönünden vajinal mikrobiyotayı zenginleştirir. Menstrasyon siklusun farklı aşamalarında meydana gelen mikrobiyal değişimin sorumlusu ise östrojen ve progesteron arasında meydana gelen dalgalanmalardır. En yüksek çeşitlilik, östrojen ve progesteron düzeylerinin en düşük olduğu adet döneminde gözlenirken en stabil dönem ise östrojenin zirve yaptığı dönemde gözlemlenir. Postmenapozal dönemde ise östrojen seviyesi azalma ve vajinal atrofi nedeniyle laktobasiller azalarak anaerobik bakteri çeşitliliği artar. Mirmonsef ve ark. yaptığı çalışmada menopoz öncesi kadınlara kıyasla menopoz sonrası kadınlarda önemli bir serbest glikojen azalması tespit ederek bunun vajinadaki laktobasil seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadılar. Bu nedenle menopoz döneminde kadın vajinal enfeksiyonlara açık hale gelir (10). Herhangi bir sebeple östrojen seviyesindeki düşüklük (menopoz, puberte öncesi, doğum sonu, sigara kullanım) mekanizmanın tam ters yönde işlemesine ve vaginal disbiyozise sebep olur. Yapılan çalışmalarda postmenapozal kadınlarda, oral östrojen replasman tedavisinin vajinal laktobasil artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Hormonal kontraseptifler, RIA, vajinal duş, cinsel aktivasyon, sigara kullanımı gibi çeşitli kişisel davranışlar vajinal mikrobiyotada değişikliklere sebep olmaktadır. Medroksiprogesteron asetat gibi hormonal kontraseptifler, vajinal epitel tabakasının bozulmasına sebep olurken kombine oral kontraseptif kullanımı servikte artan inflamatuvar sitokin seviyesi ve inflamasyona kronik maruz kalma sonucu DNA hasarı ile kanserojenik değişikliklere sebep oluyor. RIA uygulaması ve vaginal duş mikrobiyal dengeyi bozarak enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Cinsel aktivite ise lak-

tobasil popülasyonunun azalmasına ve genital epitelde hasara sebep olarak enfeksiyonlara yatkınlığa sebep oluyor (11).

Servikovajinal mikrobiyomda olabilecek değişiklikler servikal HPV ile ilişkili pre-neoplazinin ortaya çıkmasında veya HPV enfeksiyonunun tedavi edilmesinde rol oynayabilir. Sağlıklı bir kadında bulunması beklenen laktobasillerin ortamda olmaması ve disbiyozis ile ilişkili *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vajinae*, *Sneathia spp.* ve *Megasphaera spp.* gibi anaerobik bakterilerin ortamda sayıca artması servikal neoplazi gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. HPV cinsel yolla bulaşan en yaygın viral enfeksiyon olup servikal kanser gelişimindeki ana etyolojik ajandır. Tarama programları ve aşılama gelişmiş ülkelerde vaka sayısını önemli ölçüde azaltmış olsa da, servikal kanser hala kadınlar arasında en sık görülen dördüncü kanserdir. Servikal kanser etiopatogenezi aydınlatılmış ve önlenilebilir bir kanser türüdür.

HPV, papillomaviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Bu zarfsız, dairesel şekilli olan virüsün, 200'den fazla alt tipi vardır. Kadınların yaklaşık olarak %80'i yaşamları süresince HPV ile en az bir kez enfekte olurlar. HPV, hasarlanmış deri veya mukozadan epitele girerek hücreleri enfekte etmektedir. HPV tip 16-18 serviks kanserinin yaklaşık %70 den sorumludur. HPV genomu, konakçı kromozomuna invaze olarak E6-E7 ekspresyonu sonucu hücrenin kontrolsüz çoğalmasına sebep olur. HPV 18 ile ilişkili malignitelerin tümünde ve HPV 16 ile ilişkili malignitelerin çoğunda hücre döngüsü kontrol mekanizması bu şekilde bozulur .

Serviksin iç yüzeyinde (endometrium) kolumnar epitel bulunurken vajinaya bakan dış yüzeyinde (vajen) ise yassı epitel hücreleri bulunur. Bu iki hücre arasındaki geçiş bölgesine skuamokolumnar bileşke (SKB) adı verilir. Transformasyon zonu olarak adlandırılan bu geçiş bölgesi fazla mitotik aktivite içerdiğinden karsinojenik etkilere fazlasıyla hassastır. Bu sebeple servikal neoplazilerin tamamına yakını bu bölgede oluşur.

HPV epitel yaralanmalarından geçerek bazal tabakada enfeksiyon oluşturur. Enfeksiyonun %90' ı 2 yıl içerisinde gerilerken yaklaşık %10'u ilerler bunların da yaklaşık %1-3'ünde HPV genomu, konakçı kromozomuna invaze olur. Yüksek onkojenik riskli HPV (HrHPV)'lerin onkojenik aktivitesi, onların E6 ve E7 proteinlerinin sırasıyla p53 ve retinoblastoma proteinini inaktive eder, apoptozun inhibisyonuna ve kontrolsüz hücre proliferasyonunu indükleyebilirler (12). HPV virüsü ile enfeksiyon servikal karsinogenezle sonuçlanabilecek olmasına rağmen, virüsün seyri için en olası ihtimal hastalık oluşturmadan zaman içerisinde negatifleşmesidir. HPV, hastalık oluşturma potansiyeli açısından değerlendirildiğinde 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82 yüksek riskli (Hr-HPV) ; 26, 53, 66 orta riskli; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ise düşük

riskli olarak kabul edilmektedir. HPV 16 en karsinojen ajan olup serviks kanserlerinin %50'ine sebep olurken ikinci sıklıkta da %20 ile HPV 18 yer almaktadır (13).

Serviks kanserinin gelişiminde en önemli etken olan HPV'ye karşı geliştirilen profilaktik koruyucu aşılar primer korunmada en önemli yöntemdir. Çoğu malignitede olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerin etkisi, serviks kanserinin ilerlemesinde de kritik öneme sahiptir. Çevresel faktör vajinal mikrobiyom, serviks kanseri gelişiminde olumlu veya olumsuz etki gösterebilir. Bu süreçten özellikle kişinin immünitesi olmak üzere birçok faktör sorumlu tutulabilir. Hastalığın oluşumunda, ilerlemesinde veya gerilemesinde ek faktörler rol oynamaktadır. Virüs oldukça yaygın olmasına rağmen, sadece az sayıda kadında persistan HPV enfeksiyonu görülmesinin sebebi mikrobiyal çevredeki değişikliklerden kaynaklanabilmektedir. Hr-HPV ile enfeksiyon servikal kanser gelişimi için gereklidir ancak yeterli değildir ve hastalığın oluşumunda, ilerlemesinde veya gerilemesinde ek faktörler rol oynar. Bireysel bağışıklık, sigara içme, parite, hormonal kontraseptif kullanımı ve cinsel davranış gibi farklılıklar bunların arasındadır. Erken yaşta cinsel ilişkinin başlaması ve yaşam boyu partner sayısının fazlalığı HPV ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarla karşılaşma riskini artırır. Sigara antiöstrojenik etkisi vaginal mikrobiyotada olumsuz etkiler oluştururken aynı zamanda servikal mukusda tespit edilen nikotin ve metaboliti kotinin viral DNA'nın konak genomuna entegre olmasıyla HPV enfeksiyonlarının kalıcılığı ve kansere ilerlemesine neden olur. Bu sebeple sigara içenler, sigara içmeyenlere göre servikal kanser açısından daha yüksek risk altındadır. Yapılan çalışmada HrHPV ile enfekte hücrelerde, tütün dumanının onkogen E6 transkripsiyonunda bir artışa neden olduğu, p53 aktivitesinde ve seviyelerinde bir azalmaya yol açtığı, bu da servikal kanser gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır (14,15).

Kanser patogenezinde rol oynadığı bilinen başka bir risk faktörü de kronik inflamasyon zemininden gelişen değişikliklerdir. Kronik inflamasyon, proliferasyonu indükleyerek, DNA hasarına yol açan serbest radikal üretimini artırarak ve DNA onarımını inhibe ederek karsinogenezin bir destekleyicisi olarak görev yapar. Sağlıklı vaginal mikrobiyomun olmaması kanser oluşumunda önemli bir etkiye sahiptir. Laktobasillerin önemli ölçüde azalması ve yerini fakültatif anaerobik bakterilerin alması vajinal savunmayı zayıflatır. Sialidaz

gibi disbiyotik bakteri toplulukları tarafından salgılanan enzimler, mukus bariyerini bozarak servikovajinal epitele zarar vererek bazal hücreleri HPV enfeksiyonlarına karşı savunmasız hale getirir. *L. iners*'in hakim olduğu CST-III'de sadece L-laktik asit üretebilmesi nedeniyle yüksek L/D laktik asit oranı vardır. Vajinadaki yüksek L/D laktik asit oranı, endoservikal epiteldeki sıkı bağlantıları değiştirerek external matriks metaloproteinaz indükleyicisi (EMMPRIN) ve matriks metaloproteinaz-8'in (MMP-8) artışıyla ilişkilidir ve genital sistem enfeksiyonlarına duyarlılığı artırır ve aynı zamanda metastazda rol oynadığı gösterilmiştir (16,17).

Kwasieski ve ark. 70 kontrol, 95 düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (L-SIL) ve 85 yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (H-SIL hastanın vaginal mikrobiyotasını karşılaştırdığı çalışmada vajinal mikrobiyal ortamda oluşan disbiyozisin HPV'nin neden olduğu servikal karsinojenezle ilişkili olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmada 250 kadının vajinal florasını değerlendirilmiştir. L-SIL grubunda; *L. criptatus* kontrol grubuna göre daha az sıklıkta görülmekte olup, *L. acidophilus* ve *L. iners* ise daha baskındı. H-SIL grubunda ise *G. vaginalis* ve *L. acidophilus* artarken, *L. iners*, *L. criptatus* ve *L. taiwanensis* frekansları kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (18). Bu sonuçlar VM, HPV enfeksiyonu ve Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gelişimi arasında olası bir ilişkiyi olduğunu göstermektedir. Mitra ve ark. yaptığı çalışmada farklı derecelerde servikal lezyonları olan 169 kadında mikrobiyom incelendiğinde servikal lezyonların şiddetinin artmasının, daha yüksek vajinal mikrobiyom çeşitliliği ve laktobasil türlerinin göreceli bolluğunun azalması ile ilişkili olduğunu gösterdiler (19). Elisabetta Caselli ve ark. yaptığı çalışmada ise CIN tesbit edilen grupta yüksek bir disbiyotik mikrobiyom ile vajinal proinflamatuvar sitokin artışı gösterilirken, cerrahi olarak HPV ilişkili servikal lezyonu eksize edilen kadınlarda, disbiyozis ve inflamatuvar sitokinlerde azalma ve özellikle *L. criptatus*'ta spesifik bir artış gösterilmiştir (20). Yine benzer bir sonuç olarak 1230 vakayı içeren bir derlemede ise yüksek riskli HPV ilişkili enfeksiyon ve lezyonların laktobasillerle ilişkisi analiz edildiğinde özellikle *L. criptatus*'un yüksek riskli HPV enfeksiyonunun azalmış tespiti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmış ve *L. criptatus*'un HPV enfeksiyonlarına karşı kritik bir koruyucu faktör olabileceğinin altı çizilmiştir (21).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre probiyotikler “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Günümüzde metronidazol ve klindamisin bakteriyel vajinozis (BV) tedavisinde en sık reçete edilen antibiyotiklerdir. Bu tedavi yaklaşımı laktobasillerin yeniden oluşumunu teşvik edecek bir mekanizmaya sahip bulunmamaktadırlar. Sıklıkla tedaviden sonra CST-IV'den *L. iners* baskın olduğu CST-III'e geçiş gözlenir ki bu istenen bir durum değildir. Bu sebeple; vajinal mikrobiyota kolonizasyonunu sağlıklı laktobasillerin oluşturması için tedaviye ek olarak probiyotiklerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bakteriyel vajinozis tedavisinde kullanılan probiyotiklerin uygulanma şekli oral ya da vaginal olabilmektedir. Oral kullanımda probiyotikler, bağırsaktan vajinal bölgeye kolonize olma kabiliyetine sahiptirler. İnsanlarda vajinal floranın sağlıklı duruma getirilmesi için çeşitli laktobasil suşları araştırılmış ve *L. rhamnosus GR-1* ve *L. reuteri RC-14* suşlarının, konak savunmasını modüle ettiği, patojen gelişimini engellediği, anti-adezyon ve antivirülans faktörleri indüklediği gösterilmiştir. *L. reuteri RC-14* ve *L. rhamnosus GR-1*'in oral preparatının, laktobasiller baskın vajinal mikrobiyotanın prevalansını arttırdığı ve aynı zamanda metronidazol ile kombinasyon halinde verildiğinde BV kür oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (22). Verhovan ve ark. L-SIL 54 kadın 6 ay boyunca izlemiş; çalışma grubu (n=24) *L. casei* içeren günlük bir adet probiyotik içecek tüketirken kontrol grubuna hiçbir tedavi uygulanmamıştır. Altı aydan sonra, probiyotik kullanıcılarında sitolojik anormalliklerin gerileme oranları daha fazla olduğu gözlenmiştir. HPV, probiyotik kullanıcıların % 29'unda negatifleşirken kontrol hastalarının ise sadece % 19'unda negatifleşmiştir (23).

Prebiyotikler, sağlıklı bakterilerin büyümesini destekleyen frukto-oligosakkarit (FOS) ve gliko-oligosakkarit (GOS) ailelerini içeren sindirilmeyen karbonhidratlardır. Mikrobiyota kompozisyonunu modüle ederler ayrıca mikrobiyotadan bağımsız immünomodülatör etkileri de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar FOS ve GOS'un in vitro olarak *L. crispatus* ve *L. jensenii* büyümesini teşvik ettiği ancak *Candida albicans*, *Escherichia coli* veya *G. vaginalis*'i desteklemediği gösterilmiştir (24). BV standart tedavisinden sonra hastaların %50'den fazlasında nüksler görülmektedir. Mevcut tedaviye probiyotiklerin eklenmesi ile vajinal mikrobiyotanın restorasyonunda ve vajinal homeostazın yeniden kurulmasında belirgin bir değişiklik görülmüş olup ayrıca tekrarlayan BV'li hastalarda remisyon süresini uzatmıştır. Böylece probiyotikler ile metronidazol gibi standart antibiyotik tedavisinin kombinasyonunun, iyi bir vajinal ekosistemin korunmasında tek başına antibiyotik kullanmaktan daha etkili olduğunu göstermiştir (25).

Vajinal mikrobiyom transplantasyonu (VMT) ilk çıkış yeri bakteriyel vajinozusu hastaların tedavisi de olsa günümüzde servikal, endometriyal

ve over kanserlerinin tedavisinde katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Genel mikrobiyal çeşitliliği ve stabiliteyi yeniden sağlamak için laktobasil oranı yüksek sağlıklı donör mikrobiyotası disbiyozisli hastanın vajinasına uygulanmasını içerir. Nakil yapılırken özellikle donör bulaşıcı hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir. Chen ve ark. vajinal disbiyozun antibiyotiklerle, probiyotik kombinasyonu ve insan vajinal mikrobiyotasının transplantasyonu ile tedavisini karşılaştırmak için radlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada vaginal disbiyozun normale döndürülmesinde VMT ve probiyotik kombinasyonlarının kullanımını etkili olduğunu saptamışlardır. Radların vajinal sekresyonlarında kontrol grubuna göre probiyotik kombinasyonu alanlarda ve VMT yapılanlarda proinflatuar sitokinlerin azaldığı saptanmıştır (26).

Sonuç olarak, CVM'nin bileşimi ve dinamikleri HrHPV enfeksiyonları ve servikal hastalık davranışıyla ilişkilendirilmiştir. Genel olarak yararlı bir servikovajinal mikrobiyom, alttaki epitel koruyan ve HrHPV temizlenmesini ve hastalığın gerilemesini destekleyen CST-I, CST-II ve CST-V'in hakim olduğu mikrobiyota ile karakterize edilir. Buna karşılık, dezavantajlı bir mikrobiyom, HrHPV enfeksiyonunu, viral kalıcılığı, hastalığın ilerlemesini ve karsinogenezi destekleyen CST-III ve CST-IV'ün hakim olduğu mikrobiyota ile karakterize edilir. Laktobasil türleri tarafından desteklenen anti-inflatuar durum ve vajinal pH ve bakteriyosinlerin düzenlenmesi yoluyla bakteri türlerinin inhibisyonu ve CVM ile HrHPV arasındaki ilişkiyi araştırırken dikkate alınması gereken CST'lerin temel özellikleridir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki sağlıklı mikrobiyal çevreye sebep olan anaerobik bakterilerin antibiyotik tedavisine ek olarak pro ve prebiyotik desteklerle sağlıklı laktobasillerin artışı ilk aşamada HPV enfeksiyonunu engellemek, HPV enfeksiyonu varsa kanseröz lezyonlara ilerlemesini önlemek için yapılması önerilen yaklaşımlardır. İnsanlar üzerinde yapılan az sayıda çalışma olsa da vajinal mikrobiyal transplantasyon gündemde olan bir yaklaşım olup bazı nedenlerden dolayı henüz çok yaygınlaşamamıştır. Bu bilgiler ışığında HPV enfeksiyonunun ilerlemesinde ve serviks kanseri gelişiminde risk faktörlerini ortadan kaldırmak ve mevcut tedavinin yanında pro-prebiyotik ajanların ve VMT yönteminin kullanılmasının faydalı olacağı yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Lederberg, J., & McCray, A. T. (2001). Ome SweetOmics--A genealogical treasury of words. *The scientist*, 15(7), 8-8.
2. Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss, J. A., ... & NIH HMP Working Group. (2009). The NIH human microbiome project. *Genome research*, 19(12), 2317-2323.
3. Güngör, S. Z., & Aygün, B. K. (2019). Üreme Sağlığı ve Probiyotikler. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 2(4), 123-126.
4. Cheng, L., Norenhağ, J., Hu, Y. O., Brusselaers, N., Fransson, E., Ährlund-Richter, A., ... & Du, J. (2020). Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women. *npj Biofilms and Microbiomes*, 6(1), 39.
5. Fettweis, J. M., Brooks, J. P., Serrano, M. G., Sheth, N. U., Girerd, P. H., Edwards, D. J., ... & Buck, G. A. (2014). Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*, 160(10), 2272-2282.
6. Serrano, M. G., Parikh, H. I., Brooks, J. P., Edwards, D. J., Arodz, T. J., Edupuganti, L., ... & Buck, G. A. (2019). Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. *Nature medicine*, 25(6), 1001-1011.
7. Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S., McCulle, S. L., ... & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4680-4687.
8. Brotman, R. M., Shardell, M. D., Gajer, P., Tracy, J. K., Zenilman, J. M., Ravel, J., & Gravitt, P. E. (2014). Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *The Journal of infectious diseases*, 210(11), 1723-1733.
9. Curty, G., de Carvalho, P. S., & Soares, M. A. (2019). The role of the cervico-vaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(1), 222.
10. Mirmonsef, P., Modur, S., Burgad, D., Gilbert, D., Golub, E. T., French, A. L., ... & Spear, G. T. (2015). Exploratory comparison of vaginal glycogen and Lactobacillus levels in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*, 22(7), 702-709.
11. Kroon, S. J., Ravel, J., & Huston, W. M. (2018). Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertility and sterility*, 110(3), 327-336.
12. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2000:723:35.

13. de Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., ... & Bosch, F. X. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The lancet oncology*, 11(11), 1048-1056.
14. Brotman, R. M., He, X., Gajer, P., Fadrosch, D., Sharma, E., Mongodin, E. F., ... & Rath, J. M. (2014). Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC infectious diseases*, 14, 1-11.
15. Wei, L., Griego, A. M., Chu, M., & Ozbun, M. A. (2014). Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis*, 35(10), 2373-2381.
16. Beghini, J., Linhares, I. M., Giraldo, P. C., Ledger, W. J., & Witkin, S. S. (2015). Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(12), 1580-1585.
17. Colbert, L. E., El Alam, M. B., Wang, R., Karpinets, T., Lo, D., Lynn, E. J., ... & Klopp, A. H. (2023). Tumor-resident *Lactobacillus iners* confer chemoradiation resistance through lactate-induced metabolic rewiring. *Cancer Cell*, 41(11), 1945-1962.
18. Kwasniewski, W., Wolun-Cholewa, M., Kotarski, J., Warchol, W., Kuzma, D., Kwasniewska, A., & Gozdzicka-Jozefiak, A. (2018). Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncology letters*, 16(6), 7035-7047.
19. Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., ... & Kyrgiou, M. (2015). Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific reports*, 5(1), 16865.
20. Caselli, E., D'Accolti, M., Santi, E., Soffritti, I., Conzadori, S., Mazzacane, S., ... & Bonaccorsi, G. (2020). Vaginal microbiota and cytokine microenvironment in HPV clearance/persistence in women surgically treated for cervical intraepithelial neoplasia: an observational prospective study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 540900.
21. Wang, H., Ma, Y., Li, R., Chen, X., Wan, L., & Zhao, W. (2019). Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 220(8), 1243-1254.
22. Hummelen, R., Changalucha, J., Butamanya, N. L., Cook, A., Habbema, J. D. F., & Reid, G. (2010). *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 111(3), 245-248.

23. Verhoeven, V., Renard, N., Makar, A., Van Royen, P., Bogers, J. P., Lardon, F., ... & Baay, M. (2013). Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *European journal of cancer prevention*, 22(1), 46-51.
24. Rousseau, V., Lepargneur, J. P., Roques, C., Remaud-Simeon, M., & Paul, F. (2005). Prebiotic effects of oligosaccharides on selected vaginal lactobacilli and pathogenic microorganisms. *Anaerobe*, 11(3), 145-153.
25. Coste, I., Judlin, P., Lepargneur, J. P., & Bou-Antoun, S. (2012). Safety and Efficacy of an Intravaginal Prebiotic Gel in the Prevention of Recurrent Bacterial Vaginosis: A Randomized Double-Blind Study. *Obstetrics and gynecology international*, 2012(1), 147867.
26. Chen, T., Xia, C., Hu, H., Wang, H., Tan, B., Tian, P., ... & Xin, H. B. (2021). Dysbiosis of the rat vagina is efficiently rescued by vaginal microbiota transplantation or probiotic combination. *International journal of antimicrobial agents*, 57(3), 106277.

BÖLÜM 5

YAŞLANMA SÜRECİ VE YAŞLILIKTA EGZERSİZ

Emine Büşra AYDIN¹

¹ Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0002-8162-2711

GİRİŞ

Yaşlanma tüm yaşam boyunca devam ederek gerçekleşen bir süreçtir. Anne karnından başlayarak ölüme kadar uzanan bu süreçte meydana gelen fizyolojik ve psikolojik değişiklikler kaçınılmaz ve geri döndürülemez değişikliklerdir. Yaşlılık için standart bir tanım bulunmamaktadır. Bununla birlikte; fiziksel, psikolojik ve sosyal süreçlerin yaşlanmadan olumsuz etkilendiği, yaşlanmanın kişinin günlük yaşantısında bağımlılığının arttığı dolayısı ile yaşam kalitesinin azaldığı yapılan tanımlarda ortak bir şekilde vurgulanmaktadır (Tereci ve ark., 2016).

Yaşlılık Sınıflaması

Kronolojik Yaşlanma

Kronolojik yaşlanmada kişinin doğum tarihine göre hesaplanan takvim yaşı ifade edilmektedir. Yaşlı olarak belirtilen bireyler çoğunlukla 65 yaş üstü kişilerdir. Fakat bu tanıma bakıldığında; kronolojik yaşlanmanın kişinin genel sağlık durumu, fiziksel yeterliliği, bilişsel fonksiyonları gibi özelliklerini açıklamada yeterli olmadığı görülmektedir (Çunkuş, 2019).

Biyolojik Yaşlanma

Anne karnından itibaren kişinin artan yaş ile kişide meydana gelen tüm anatomik ve fizyolojik değişiklikleri kapsar (Erkuran, 2020). Bu yaşlanma çeşidi ile; (Sağlam, 2012).

- Mortalite artmaktadır.
- Dokuda fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir.
- Genel olarak fizyolojik kapasite azalmaktadır.
- Çevresel uyarılara cevap verme zorlaşmaktadır
- Kişi hastalıklara karşı daha duyarlı ve hassastır

Psikolojik Yaşlanma

İlerleyen yaş ile kişilerin yaşam deneyimleri de artmaktadır. Bu deneyimler ile kişilerde bazı davranış değişiklikleri meydana gelmektedir ve kişinin davranışsal uyumu da değişmektedir. Çoğunlukla geçmişe duyulan özlem, anılarla yaşama, geçmişin takıntı haline getirilmesi bu davranışlar içinde yer almaktadır. Diğer bir taraftan geleceğe olan güvensizlik ve buna bağlı ortaya çıkan psikolojik problemler de söz konusudur. Uzmanlara göre yaşlılık döneminde sevilen bir yakının kaybedilmesi, maddi problem-

ler, hastalıkların artması, fiziksel ve sosyal olarak başkalarına bağımlı hale gelme depresyona yatkınlığı artırmaktadır. Bu durum psikolojik yaşlanmanın hızlanmasına neden olmaktadır (Yerli, 2017).

Depresyon yaşlılık döneminde sık karşılaşılan ruhsal bozukluklardanır. Fakat yaşlılarda bu tanı yeterince önemsendiği için ya da aileye ve doktora bağlı sebeplerden ötürü çoğunlukla fark edilemeyen bir durumdur. Hastalık belirtileri ise genelde başka problemlere bağlanmaktadır. Bu durum uzun vadede ciddi sonuçlar verebilmektedir (Tamam & Öner, 2001).

Sosyal Yaşlanma

Bu yaşlanma kişilerin sosyal hayatları ile bağlantılı yaşlanma türüdür. Her bireyin sosyal boyutta rolü ve sorumluluğu bulunmaktadır. Yaşlanma ile bu rol ve sorumluluklarda da değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durum sosyal yaşlanma olarak ifade edilmektedir. Bireyin bulunduğu topluma ait değer yargıları sosyal yaşlanmayı etkileyen bir durumdur. Bu noktada yaşlanmanın toplumsal bir boyutu da olduğu ve birçok faktörden etkilendiği söylenebilir (Sarı, 2021).

Yaşlanma ile Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler

Yaşlanma ile hücrelerden sistemlere kadar tüm yapılarda fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu fizyolojik değişimler ilgili yapıların işlevlerinin azalması şeklindedir. Bu azalmanın boyutu ve hızını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Mevcut tablonun tek başına bir hastalık ya da yaşlanma kaynaklı olağan bir fizyolojik süreç olup olmadığı bu değişikliklerin hızı ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Hastanın değerlendirmesi ve izlemi sırasında bu duruma dikkat edilmelidir (Pehlivan & Karadakovan, 2013).

Genel Vücut Değişiklikleri

Yaşlanma ile vücutta meydana gelen genel değişiklikler aşağıdaki gibidir; (Narin, 2013)

- Yaşın artması ile boy kısalmır.
- Kifoza ve göğüs çevresinde artış meydana gelir.
- Maksimum solunum kapasitesinde yaklaşık olarak %60 azalma görülür.
- Sinir iletim hızı ve bazal metabolizma azalmır.

- Otonom refleksler yavaşlar bu durum postüral hipotansiyona neden olabilir ya da ısı değişimlerine adaptasyon zorlaştığı için hipotermi ya da hipertermi riski artar.
- Postüral bozukluklar nedeni ile omurgada torasik kifozda artış ve lomber lordozda ise düzleşme meydana gelir.
- Deri tabakalarında incelme meydana gelir bu nedenle deri travmalarına karşı daha dayanıksızdır.
- Skapular protraksiyon artar.
- Alt ekstremitede kalça ve dizlerin fleksiyonu artar. Ayak bileği dorsifleksiyonu azalır.
- Kalçalarda valgus dizlerde ise varus deformiteleri gelişebilir.
- Bu postüral değişiklikler ağırlık merkezinin de yerini değiştireceği için yardımcı cihaza gereksinimi artırır. Ayrıca bu değişimler refleksleri yavaşlatıp reaksiyon zamanını da uzatacağı için ayakta duruş dengesinde de bozulmaya neden olacaktır.
- Vücut yağ oranının artan yaş ile ilişkili olarak arttığı görülmüştür. Bu durum daha çok ileri yaşlarda yeme fonksiyonunun artıp fiziksel aktivitenin azalmasıyla ilişkilidir.
- Kas dokusu ve diğer organların kütlelerinde azalma meydana gelmektedir.
- Ekstrasellüler sıvı sabitken intrasellüler sıvıda azalma meydana gelmektedir.

Solunum Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma ile göğüs kafesinde ve akciğer dokusunda değişiklikler meydana gelmektedir. Solunum fonksiyon testi bulgularında anormal sonuçlar görülür. Oksijen ve karbondioksit değişimi anormallikleri, yetersiz egzersiz kapasitesi, azalan solunum kas gücü gibi tablolar söz konusudur. Solunum kaslarının gücündeki azalmanın bir sonucu olarak solunum iş yükü de artar. Bu duruma bağlı olarak göğüs kafesi ve diyafram fonksiyonları da yetersizdir. Yine solunum kaslarının yetersizliğine bağlı olarak maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlarda azalma görülmektedir. Diğer bir taraftan yaşlanma akciğerdeki silier aktivitenin azalmasına, daha az öksürmeye ve savunma sisteminde zayıflamaya neden olduğu için kişi akciğer enfeksiyonlarına daha açıktır. Bu durum solunum sistemini olumsuz etkileyip solunum kapasitesini azaltmanın yanında hayati risk de oluşturmaktadır (Ağar, 2020).

Kardiyovasküler Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler

Kardiyovasküler hastalıklar yaşlılarda meydana gelen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Araştırmalar sonucu yaşlılarda %50-60 oranında hipertansiyon geliştiği görülmektedir. Kalpte yaşa bağlı yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Kalbin fonksiyonundaki azalma ve hareketsiz yaşamın da eklenmesiyle kalp yetmezliği riski artmaktadır. Yaşla birlikte kalp dokusunda serleşme meydana gelir. Sol ventrikül hipertrofikdir. Atrial ve mitral kapaklarda skleroz meydana gelmiştir ve kardiyak out put azalmıştır. Bu durum yaşlı bireyin egzersiz anındaki performansını olumsuz etkileyebilir ve postüral hipotansiyona neden olabilir (Yıldırım ve ark., 2012).

Yaşlanma damarlarda da önemli fizyolojik değişimlere neden olmaktadır. Artan yaşın damar duvarında yarattığı değişiklikler ile arterlerin elastikiyetinin azalmasına bağlı olarak kardiyovasküler olay riski de artmaktadır. Diğer taraftan arterlerdeki değişiklikler kan basıncı anormalliklerini de beraberinde getirmektedir. Ayrıca ilerleyen yaşla koroner arterlerde meydana gelen arteriyosklerotik değişiklikler ise koroner arter hastalıklarının önemli bir nedenidir (Akdeniz ve ark., 2019).

Kas İskelet Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma ile kemik dokunun yoğunluğu azalmasına bağlı olarak kemiklerin zayıfladığı ve daha kırılabilir hale geldiği görülür. Bu durum postürde de bozulmalara yol açmaktadır. Kadınlarda özellikle menopoza sonrası kemik kaybı hızlanmaktadır. Femur boynu, distal radius ve ulna ile vertebralar en kaybın en çok yaşandığı kemiklerdir. Ayrıca eklemlerde meydana gelen kırıldak kayıpları yaşlanma ile görülen önemli bir diğer problemdir. Bu bölgelerde yaşanan travmalar yaşlılıkta en çok karşılaşılan eklem hastalığı olan osteoartrit gelişimini hızlandırmaktadır (Pehlivan & Karadakovan, 2013).

Yaşlanmanın bir diğer sonucu ise kas kütlesindeki kayıplardır. 80 yaş civarın vücut kütlesinde %15-30'luk bir azalma söz konusudur. Bu durumdan en fazla iskelet kasları etkilenir. Bu süreçte hem tip 1 hem de tip 2 fibrillerde kayıp meydana gelmektedir. Toplumumuzda yaşla ilerleyen yaş ile fiziksel aktivitenin de azaldığı görülmektedir. Bu durum kasın kullanılmamasına bağlı olarak atrofiye neden olmaktadır. Bu süreç sarkopeni olarak tanımlanmaktadır. Sadece fiziksel aktivitenin azalması değil hormonal değişiklikler de sarkopeniye neden olmaktadır (Bölükbaşı, 2008).

Sarkopeni yaşlılıkta görülen önemli bir problem olmakla birlikte multifaktöriyeldir. Yaşlılarda düşmelere, azalan fonksiyona ve artan ba-

ğimsızlığa neden olarak ölümlerle dahi sonuçlanabilen bir durumdur. Sarkopeni 3 evrede incelenmektedir; (Sökmen & Dişçigil, 2017)

Presarkopeni Evresi: Kas gücünde ve fiziksel performansta etkilenimin henüz olmadığı fakat kas kütlelerinin azaldığı evredir.

Sarkopeni Evresi: Kas kütlelerinin yanı sıra kas gücü ya da performans azalma söz konusudur.

Ağır Sarkopeni Evresi: Bu evrede kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın her üçünde de azalma mevcuttur.

Sarkopeniden korunma tedavi kapsamında; (Sökmen & Dişçigil, 2017)

- Egzersiz ve fizik aktivite
- Sağlıklı beslenme
- Hormonal tedaviler
- Diğer tedaviler yer almaktadır.

Sinir Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlılarda beynin kanlanması ve oksijenlenmesi azalmıştır. Ayrıca nöron miktarında da yaşlanmayla birlikte azalma gerçekleşmektedir. Otonom sistem cevabı yavaşlayıp refleks iletim hızı azaldığı için algılama azalarak uyarılara geç cevap verilmektedir. Bu durum sosyal problemlere de neden olmaktadır. Bu nedenle duyuşsal uyarılar çoğaltılarak oryantasyonu artırmaya yönelik girişimlerde bulunulmalıdır. Beynin işlevini artırabilecek aktivitelere ağırlık verilmelidir (Küçük & Karadeniz, 2021).

Alzheimer ve Parkinson yaşla birlikte meydana gelen nörodejenarasyonun sonucunda ortaya çıkabilen hastalıklardır. Alzheimer’de ilerleyici bilişsel bozulma söz konusudur. Davranış değişikliğini ve günlük aktivitelerde azalmayı da beraberinde getirir. Yaşlılık öncesi ve yaşlılık dönemindeki bunamanın en yaygın türü Alzheimer hastalığıdır. Bu hastalıkla birlikte beyinde nöron ve doku kaybı meydana gelir ve tüm işlevleri etkiler. Beyinde korteksin küçülmesi nedeniyle düşünme, planlama ve hatırlama ile ilgili beyin bölgeleri zarar görmektedir. Hafıza kaybı, kişilik ve davranış değişiklikleri, depresyon sosyal izolasyon, duyuş durum bozuklukları, insanlara güvenmeme, sinirlilik ve saldırganlık Alzheimer ile görülen ve genel dengesizliğe yol açan durumlardır (Timurtaş, 2021).

Gastrointestinal Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanma sürecinde gastrointestinal sistemde görülen bazı değişimler; (Beğler, 2003)

- Sindirim sistemin başlangıcı ağızdır. Yaşlanma sürecinde ağız ve bu bölgede gerçekleşen çiğneme ve yutma fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklerden ötürü beslenme bozuklukları meydana gelir.
- Tat alma azalır.
- Midenin peristaltik hareketleri azalmıştır, özofagus ise daha geç boşalır.
- Özofagus problemleri direkt olarak burada meydana gelen fizyolojik değişikliklerden değil de daha çok hastalıklara sekonder olarak meydana gelmektedir.
- Yaşla birlikte gastroözofajial reflü daha sık ve daha uzun süreli meydana gelir.
- Gastrik astik sekresyonundaki azalmaya bağlı;
 - ❖ Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının artması
 - ❖ Besin emiliminin azalması
 - ❖ Mide boşalmasında gecikme gibi problemler meydana gelmektedir.
- Yaşlanmayla birlikte ince bağırsak, kalın bağırsak ve pankreas yapısı ve fonksiyonlarında bozulmalar söz konusudur.

Duyu Değişiklikleri

Dokunma duyusu: Yaşlılarda deri tabakası incelendiği ve hücre yenilenmesinde azalma meydana geldiği için deri yapısı bundan etkilenmektedir. Bunun sonucunda derinin bariyer özelliği, vücut ısısı kontrolü gibi fonksiyonları yetersizlik meydana gelir. Duyu kaybından ötürü kazalara ve yaralanmalara açıktır. Bu nedenlerden ötürü deri bakımı önemsenmeli, nemliliği sağlanmalı ve kesici alet kullanımından kaçınılmalıdır (Küçük & Karadeniz, 2021).

Görme Duyusu: yaşlanmaya bağlı meydana gelen görme kayıpları makular dejenerasyon, katarakt, glukom ve diyabetik nöropatiler kaynaklı olarak meydana gelmektedir. Diğer taraftan göz kapağının tonusunun azalmasıyla göz kırpması da artmıştır. Yine yaşlılarda uzaktan yakına odaklanma ve farklı noktalara odaklanma yeteneğinde bozulmalar meydana gelmektedir (Narin, 2013).

İşitme Duyusu: İç kulakta artan yaşla beraber; kulak zarının esnekliğinin azalması, iç kulakta bulunan küçük kemiklerde kalsifikasyon gelişmesi, damarların yapısal değişiklikleri ile kanı yeterince taşıyamaması diğer taraftan beyinde bulunan işitme merkezinin görevini yerine getirememesi gibi nedenlere bağlı olarak yaşlılarda işitme kayıpları meydana gelmektedir. Bu durum iletişimi zorlaştırdığı için sosyal izolasyon nedeni olabilmektedir. Ayrıca güvenlik sorunlarına ve günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirilememesine de neden olduğu için tedavi edilmesi gerek önemli bir problemdir (Akdeniz ve ark., 2019).

Proprioseptif duyu: yaşlılarda pozisyon ve hareket duygusunda duygusunda kayıp söz konusu olabilir. Buna görme kayıpları da eklendiğinde yaşlı birey vücut pozisyonunun yeterince farkında olamaz. Bu durum ambulasyon ve transferler sırasındaki güvenliği olumsuz etkileyecektir. Ayrıca yaşlılarda somatosensoryel bilginin azalması ile denge duygusunda bozulmalar meydana gelecektir. Bu durum düşme riskini de beraberinde getiren bir durumdur. Bu nedenlerle yaşlılarda pozisyon duygusu ve dengeye yönelik değerlendirme ve uygulamalar önemlidir (Narin, 2013)

Yaşlılıkta Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Yaşlılık süreci her bireyin yaşayacağı bir süreçtir. Bu dönemin fiziksel açıdan mümkün olan en aktif şekilde geçirilmesinin kişinin yaşlılık dönemindeki sağlık durumuna olumlu etki sağlayarak yaşam kalitesini yükseltecektir. Yaşlılık nüfus sağlığı halk sağlığında önemli bir yere sahiptir. Yaşlılık azalan fiziksel aktivite ve fiziksel uygunluğu beraberinde getiren bir dönemdir. Daha az fiziksel aktivite ve fiziksel uygunlukta daha fazla azalma şeklinde kısır döngü tablosu karşımıza çıkmaktadır. Düzenli fiziksel aktivitenin yetişkinlerde yaşam kalitesinde düzelmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bu alandaki çalışmalar incelendiğinde serbest zaman aktivitesi şeklinde yapılan fiziksel aktivitelerin yararlarından bahsedilmiş fakat fiziksel fonksiyonun iyileşmesinde özel egzersizlerin önemi vurgulanmıştır. Fiziksel aktivitenin çeşitli hastalıkların önlenmesinde etkili olduğu bildirilirken diğer bir taraftan yaşlı popülasyonun büyük oranda hareketsiz bir yaşam tarzını benimsediği görülmektedir (Ünver Koçak & Özkan, 2009).

Fiziksel Aktivitenin Genel Yararları

Yaşlılar ve diğer bireyler için fiziksel aktivitenin bazı genel olumlu etkileri; (Soyuer & Soyuer, 2008)

- Düzenli devam edilen fiziksel aktivite ile sistemlerin fonksiyonlarında düzelmeler sağlanabilmektedir.

- Hem gençlerde hem de yaşlılarda fiziksel aktivite ile kardiyovasküler sistem problemlerinde iyileşmeler sağlanabilmektedir.
- Düzenli fiziksel aktivitenin önemli etkilerinden bir tanesi de kardiyovasküler hastalık riskini artıran risk faktörlerini azaltmasıdır.
- Vücut kompozisyonunda değişim olmadan insülin duyarlılığını artırmaktadır.
- Kan basıncının kontrol edilmesinde etkilidir.
- Lipid profilinde düzeltilmeler sağlar.
- HDL kolesterolde artış, trigliserit ve vücut yağ oranında azalma sağlamaktadır.
- Düzenli fiziksel aktivite iş kapasitesinin artmasına yardımcı olur.
- Fiziksel aktivite ile istirahat ve egzersiz sırasındaki kalp hızında, sistolik ve diastolik kan basınçlarında düşüş meydana gelmektedir.
- Submaksimal egzersiz sırasında oksijen ihtiyacı azalmaktadır.
- Kemik yoğunluğunun artmasında etkilidir.
- Kas atrofisinin önlenmesine yardımcı olur.
- Kas iskelet sisteminde olumlu etkiler sağlayarak bireylerin hareket özgürlüğünü artırır. Bu sayede kişiler günlük işlerinde daha bağımsızdır.
- Osteoporoz görülme sıklığını azaltır.
- Özellikle emeklilik döneminde görülen anksiyete ve depresyonun azalmasında etkilidir.
- Olumlu düşünmeye teşvik eder ve stresle başa çıkmayı kolaylaştırır.

Yaşlılarda fiziksel aktivite ve egzersiz planı kapsamında önerilen uygulamalar ve egzersiz türleri; (Ergün, 2013)

- Aerobik egzersizler
- Dirençli egzersizler
- Germe egzersizleri
- Denge egzersizler

Yaşlılarda Egzersiz Planlaması

Aerobik Egzersizler

Büyük kas gruplarının çalıştırıldığı kardiyovasküler dayanıklılığı arttıran egzersizler aerobik egzersiz grubunda yer almaktadır. Yaşlılarda orta şiddette aerobik egzersiz önerilmektedir. Egzersiz şiddeti kalp atım rezervinin %70'inden az ya da 10 üzerinden yorgunluk değerlendirmesinde 5-6 seviyesinde olmalıdır. Günde 20-30 dakikadan az olmamak üzere haftalık 150 -300 dakika olmalıdır. Tolere edilebiliyorsa yüksek şiddette egzersiz haftada 75-150 dakika önerilmektedir. egzersiz sırasında kas iskelet sisteminin zarar görmemesine dikkat edilmelidir. En fazla önerilen egzersiz yürüyüştür fakat su içi egzersizler ya da sabit bisiklet de tercih edilebilir (Özmen & Contarlı, 2023).

Kuvvetlendirme Egzersizleri

Günlük işlerin yeterli bir şekilde sürdürülebilmesi, mevcut fonksiyonel kapasitenin korunması ya da artırılması için kas kuvveti önemlidir. Bu nedenle kuvvetlendirme egzersizleri yaşlı bireylerin egzersiz programında yer alması gereken bir egzersiz türüdür. Bu egzersizler statik ya da dinamik olarak yapılabilmeyle birlikte kas kuvvetinin artmasında dinamik kuvvetlendirme egzersizler etkili olmaktadır. Böylece kasların hem kuvveti artacak hem de fonksiyonel kazanım sağlanabilecektir. Kuvvetlendirme egzersizlerinin sarkopeni tedavisinde etkili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda görülmektedir. Ayrıca artan kas kuvveti ile yaşlılarda önemli bir problem olan düşmelerin de azalması mümkündür (Kırdı & Abit Kocaman, 2019).

Dirençli egzersizler çeşitli ağırlık malzemeleri ile yapılabilir. Egzersiz şiddeti 1 maksimum tekrarın %75- 80'i seviyesinde olabilir. Diğer taraftan bireyin kendi vücut ağırlığı ile yaptığı egzersizlerde tercih edilebilir. 1 set 8-12 tekrarla başlayıp daha iyi bir etki için 2-3 sete çıkılmalıdır. Egzersiz şiddeti, set ve tekrar sayıları, egzersiz sıklığı zaman içinde aşamalı bir şekilde arttırılmalıdır (Okudan, 2021).

Denge Egzersizleri

Yaşlılarda düşme riski daha fazla olduğundan denge egzersizleri yaşlıların egzersiz programında önemli bir yere sahiptir. Denge egzersizleri yaşlı bireyler için planlanan egzersiz programının düzenli devam eden bir bölümü olarak yer almalıdır. Denge eğitiminde sırasında ayakta durma anında destek alanı azaltılmaktadır (örneğin; tek ayak üstünde durmak). Bu şekilde yapılan uygulamalar ile vücut pozisyonu ve hareketlerinin kontrol

edilmesi sağlanmaktadır. Haftada en az 3 gün olmalıdır. Basit egzersizlerden başlayarak ilerlenmelidir. Düşmelerin önlenmesi için denge egzersizlerinin yanı sıra ev içi düzenlemeler de önemlidir (Erdem ve ark., 2021).

Esneklik Egzersizleri

Germe egzersizleri kas, eklem ve tendonlar için önemlidir. Eklem hareket açıklığının artırılmasını ve sert dokuların gevşetilmesini sağlar. Büyük kas gruplarına yönelik germe egzersizleri egzersiz programı kapsamında önerilmektedir. Esneklik egzersizleri haftada 4-5 gün 10-15 dakika olacak şekilde planlanmalıdır. Her bir egzersiz 20- 30 sn süre 3-4 tekrar ve 30-60 sn aralı olmalıdır. Denge egzersizleri gibi esneklik egzersizleri de düşme riskinin azaltılması açısından önemlidir (Ergün, 2013).

Egzersize Uyumun Sağlanması

Yaşlılarda egzersize uyumun kolaylaştırılmasına yönelik bazı öneriler aşağıda verilmiştir; (Çifçili, 2012)

- Grup egzersizlerinin tercih edilmesi uyumu artırmanın yanında sosyalleşmeye de katkı sağlamaktadır.
- Aile ve arkadaş desteği egzersize uyumu olumlu etkilemektedir.
- Birden fazla seçenek sunarak yaşlı bireyin bunlardan birini tercih etmesi istenebilir.
- Katılımcılar güvende olduğu yönünde bilgilendirilmelidir.
- Hedefe ulaşıldığında ödül verme gibi uygulamalara yer verilmesi uyumu arttıracaktır.
- Yaşlılıkla ilgili pozitif bakış açısı oluşturulmasının bireylerin fiziksel aktiviteye katılımını arttırdığı bilinmektedir.

Egzersizle İlgili Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Egzersiz planlaması ve uygulaması sürecinde aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir; (Kırdı & Abit Kocaman, 2019)

- Postür ve kardiyovasküler komplikasyon riskleri açısından yeterli değerlendirme yapılmalıdır.
- Egzersizin sağlık ve fonksiyon açısından yararları basit şekilde açıklanmalıdır.
- Egzersiz katılımı ve egzersiz davranışları değerlendirilmelidir.

- Egzersizin Őiddet, sūre, sıklık gibi bileşenleri doğru kararlaŐtırılmalıdır.
- En basitten itibaren egzersizler doğru bir Şekilde tarif edilmelidir.
- Uygulama için yeterli zaman ayrılmalıdır.
- Kişinin aktiviteyi sevmesi sağlanmalıdır.

SONUÇ

Yaşlanma hayat boyu devam eden karmaşık ve zorlu bir sūretir. Fiziksel ve psikolojik sağlık bu sūreten çoğunlukla olumsuz etkilenmektedir. Yaşlılık dōnemi hastalıkların arttığı bir dōnemdir. Yaşlılığın getirdiği sedanter yaşam bu sūreci daha da zorlaŐtırmaktadır. Bu nedenle yaşlılık sūrecinin doğru yōnetilmesi son derece önemlidir. Bu sūrecin önemli bileşenlerinden bir tanesi fiziksel aktivite ve egzersizdir. Toplumumuzda ilerleyen yaşla birlikte sedanter yaşamın da arttığı gōr÷lmektedir. Bu nedenle yaşlılarda fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi gerekmektedir. Fakat sağlık açısından önemli etki ancak daha ciddi ve planlı egzersiz uygulamaları ile m÷mkündür. Bu nedenle her yaşlının fiziksel kapasitesi, sağlık durumu, yaşam alışkanlıkları değerlendirilerek kendine özel egzersiz programı oluŐturulmalı ve egzersize dūzenli devam etmesi sağlanmalıdır. Ayrıca g÷nlük hayatta da fiziksel olarak aktif olması sağlanmalıdır. Bu Őekilde yaşlılık dōnemini daha sağlıklı ve daha kaliteli geçirmek m÷mk÷n olabilecektir.

KAYNAKÇA

- Ağar, A. (2020). Yaşlılarda ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler. Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi, 3(3), 347-354.
- Akdeniz, M., Kavukcu, E., & Teksan, A. (2019). Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler ve kliniğe yansımaları. Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics, 10(3), 1-15.
- Beğler, T. (2003). Geriatrik yaş grubunda fizyolojik değişiklikler. Akademik Geriatri Derneği, 5, 1-3.
- Bölükbaşı, S. (2008). Kemik ve yaşlanma. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 28(6), 130-133.
- Çifçili, S. (2012). Aktif yaşlanma: fiziksel boyut. The Journal of Turkish Family Physician, 3(1), 6-12.
- Çunkuş, N., Yiğitoğlu, G. T., & Akbaş, E. (2019). Yaşlılık ve toplumsal dışlanma. Geriatrik Bilimler Dergisi, 2(2), 58-67.
- Dişçigil, G., & Sökmen, Ü. N. (2017). Yaşlılıkta sarkopeni. The Journal of Turkish Family Physician, 8(2), 49-54.
- Erdem, H. R., Sayan, M., Gökgöz, Z., & Ege, M. R. (2021). Yaşlılarda fiziksel aktivite: Derleme. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2, 16-22.
- Ergün, M. (2013). Yaşlılık ve egzersiz. Spor Hekimliği Dergisi, 48(4), 131-138.
- Erkuran, H. (2020). Yaşlanma korkusu. Sağlık ve Toplum.
- Kırdı, N., & Abit Kocaman A. (2019). Yaşlanma sürecinde ve yaşlılık döneminde egzersizin önemi. Türkiye Klinikleri Internal Medicine Nursing-Special Topics, 5(2), 32-38.
- Koçak, F. Ü., & Özkan, F. (2010). Yaşlılarda fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesi. Türkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences, 2(1), 46-54.
- Küçük, U., & Karadeniz, H. (2021). Yaşlanmaya bağlı bireylerde görülen fizyolojik, ruhsal, sosyal değişiklikler ve korunmaya yönelik önlemler. Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi, 14(2), 96-103.
- Narin S. (2013). "Geriatrik Rehabilitasyon". Z. C. Algun (ed). Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. (s.213-234). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Okudan, N. (2021). "İleri Yaşlarda ve Geriatrik Egzersiz". M. Ünal (ed). Kronik Hastalıklarda Rehabilitasyon ve Egzersiz Uygulamaları.(s.21-31). İstanbul: 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi.
- Özmen, T., & Contarlı, N. (2023). Yaşlılarda Fiziksel Aktivite ve Egzersiz. Unika Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(1), 452-459.
- Pehlivan, S., & Karadakovan, A. (2013). Yaşlı bireylerde fizyolojik değişiklikler ve hemşirelik tanınması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(3), 385-395.

- Sağlam, E., & Özdamar, E. N. (2012). Yaşlanma teorileri ve tedavi yaklaşımları. *Maltepe Tıp Dergisi*, 4(1), 56-61.
- Sarı, H. K. (2021). Yaşlılık ve Sosyal Hizmet İlişkisi Bağlamında Yaşlılık ve Yoksulluk. *Sosyal ve Beşeri Bilimler Dergisi*, 5(1), 159-167.
- Soyuer, F., & Soyuer, A. (2008). Yaşlılık ve fiziksel aktivite. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 15(3), 219-224.
- Tamam, L., & Öner, S. (2001). Yaşlılık çağı depresyonları. *Demans Dergisi*, 1(2), 50-60.
- Tereci, D., Turan, G., Kasa, N., Öncel, T., & Arslansoyu, N. (2016). Yaşlılık kavramına bir bakış. *Ufkun Ötesi Bilim Dergisi*, 16(1), 84-116.
- Timurtaş E. (2021). “Yaşlılar”. F. Mutluay (ed). *Bulaşıcı Olmayan Hastalıklarda Fiziksel Aktivite ve Egzersiz*. (s.539-555). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Yerli, G. (2017). Yaşlılık dönemi özellikleri ve yaşlılara yönelik sosyal hizmetler. *Journal of International Social Research*, 10(52).
- Yıldırım, B., Özkahraman, Ş., & Ersoy, S. (2012). Yaşlılıkta görülen fizyolojik değişiklikler ve hemşirelik bakımı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 19-23.