

## EDİTÖRLER

*Prof. Dr. Hasan AKGÜL*

*Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU*

# SAĞLIK BİLİMLERİ

Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler

MART  
2025

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

**Birinci Basım • Mart 2025 / ANKARA**

**ISBN • 978-625-388-271-6**

© 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](http://www.gecekitapligi.com)  
[gecekitapligi@gmail.com](mailto:gecekitapligi@gmail.com)

**Baskı & Cilt**  
Bizim Buro  
**Sertifika No:** 42488

# **Sağlık Bilimleri Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler**

**Mart 2025**

**Editörler:**

**Prof. Dr. Hasan AKGÜL**

**Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU**



# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 1

### İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE DİĞER FAKTÖRLER TARAFINDAN OLUŞAN ENFEKSİYON HASTALIĞI TEHDİTLERİNİN ERKEN TESPİTİ

*Belma UZUN* ..... 1

## BÖLÜM 2

### EKZOSOM KÖKENLİ - KODLANMAYAN RİBONÜKLEİK ASİTLER

*İlkay ÇORUMLUOĞLU* ..... 21

## BÖLÜM 3

### HİPERTANSİYON VE GÜNCEL TEDAVİSİ

*Sevdenur YARDIMCI, Fatma AYDINOĞLU*..... 37

## BÖLÜM 4

### ORAL FİLMLEİN ÜRETİMİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

*İrem GÖZÜTOK, Tuğba ÇOPUR, Esra PEZİK*..... 61

## BÖLÜM 5

### ROSACEAE FAMILİYASININ KİMYASAL İÇERİĞİ VE ETNOBOTANİK KULLANIMI

*Nazlıcan DAĞKÖY, Serap SUNAR* ..... 85

## BÖLÜM 6

### BEYİN KOLESTEROL METABOLİZMASI

*Birgül KURAL, Zekeriya DÜZGÜN* ..... 103

BÖLÜM 7

BEHÇET HASTALIĞINDA HEMŞİRELİK YÖNETİMİ: OLGU  
SUNUMU

*Pınar ERMAN, Güler BALCI ALPARSLAN..... 131*

BÖLÜM 8

SİLİMARİN VE APİGENİNİN DİYABETİK YARA İYİLEŞMESİ  
ÜZERİNE ETKİSİ

*Burcu YÖN..... 147*

BÖLÜM 9

ÇİFTLİK HAYVANLARINDA İSKELET KASI  
GELİŞİMİNİ VE BÜYÜMESİNİ DÜZENLEYEN  
ANAHTAR GENLER

*Gonca SÖNMEZ, Muhammed Hüdai ÇULHA..... 161*

BÖLÜM 10

EBELERDE MERHAMET VE MERHAMET YORGUNLUĞU

*Büşra BAYDEMİR, Zeliha Burcu YURTSAL ..... 191*

BÖLÜM 11

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜST EKSTREMİTE KIRIKLARI: KLİNİK  
VE CERRAHİ PERSPEKTİF

*Ömer ESMEZ..... 207*

# BÖLÜM 1

## İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE DİĞER FAKTÖRLER TARAFINDAN OLUŞAN ENFEKSİYON HASTALIĞI TEHDİTLERİNİN ERKEN TESPİTİ

*Belma UZUN<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi; İstanbul Gedik Üniversitesi Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Bölümü; <http://orcid.org/0000-0002-2548-0675>; belma660@hotmail.com

## 1. GİRİŞ

İklim değışikliği, özellikle bulaşıcı hastalıkların söz konusu olduğu durumlarda, insan sağlığı için önemli ve ortaya çıkan bir tehdittir. İklim değışikliği ve diğer çevresel faktörler için öncelikli hastalıkların belirlenmesi, bunların duyarlılığının sistematik ve nicel analizinden fayda sağlayabilir (Alıracı, 2022). Enfeksiyon hastalıkları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kamu sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturmuştur ve ıklime duyarlı enfeksiyon hastalıkları giderek artan bir şekilde kamu sağlığı sorunlarını tehdit etmektedir. Ancak, koruma ve iklim konusunda yöntemler ve veriler arasında büyük bir fark vardır. İklim tarafından tetiklenen enfeksiyon hastalıklarının endemik duyarlılığı için özel bir yöntem yoktur, bu nedenle kullanılan yöntemler ve veriler bu konuda yetersiz kalmaktadır (Wang vd, 2015).

Araştırmalarda; iklim ve gözlemlenen hastalıklar arasındaki sıcaklık, yağış ve mutlak nem gibi değışken değışikliklerin neden olduğu birçok salgın bulaşıcı hastalığa karşı büyük duyarlılığı göstermektedir. Araştırmacılar, iklimin bazı bulaşıcı hastalıkları, örneğin dizanteri, el, ayak ve ağız hastalığı, Hepatit A, Henoch Schönlein, böbrek sendromlu kanamalı ateş, tifüs, sıtma, menenjit, influenza A ve şistozomiyazis gibi hastalıkları nasıl etkileyebileceğini göstermişlerdir (Şimşir vd., 2022). Ayrıca, bu bulaşıcı hastalıklardan bazıları, kırsal alanlarda şehirlerden daha fazla iklim değışikliğine duyarlıdır. Bu, mekansal ayırım göz önüne alındığında gelecekteki sağlık girdileri için bir veri kaynağı sağlamaktadır.

Vektör kaynaklı hastalıklar, paraziter, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere, gözlemlenen maruziyete duyarlı enfeksiyon hastalıklarının ana kategorisi olarak tanımlanmakta olup, bu hastalık grubunun gelecekteki olası önemini yansıtmaktadır. Aynı zamanda, karşılıklı model sonuçlarını doğrulamak ve iklim bağlamında gelecekteki araştırmaları teşvik etmek için daha fazla epidemiyolojik veri ve metodolojik geliştirme yapılmalıdır. Sağlık hizmetlerini, hastalık kontrollerini, temiz su teminini ve sanitasyonu etkilemek, enfeksiyon nasıl yayılır konusunda geliştirilmiş ve yoğun bir anlayış gerektirmektedir. Hastalık ortamına müdahale, eğitim, tarım, su ve iklim gibi çeşitli sektörlerde sağlık yaklaşımlarını sağlamak için bulaşıcı hastalıkları etkilemektedir. Enfeksiyon hastalıklarına maruz kalma pazarı, esasen bilgi sistemlerinden, kaynaklar üzerindeki etkiden, hükümetin ilgisinden ve hastalık paydaşlarıyla aktif etkileşimden kaynaklanmaktadır.

Ancak, tehdit altındaki hastalık sistemi ile ilgili olarak, özellikle hastalık taktik yönünde zordur. Sorun alanlarının gelişimine yönelik tehditlerin nedenlerini anlamayı ve bunlarla başa çıkmak için gerekli fırsatları ve eylemleri önceliklendirmeyi gerektirir. Tespit, önleme ve hafifletme için

kritik unsurdur. Halk sağlığı tehditlerine yanıt olarak, eylem ile eylemsizlik arasındaki maliyetler çok farklı olabilmektedir. Örneğin, SARS salgını kontrolü için önemli maliyetler gerektirmiştir. Hareketsizlik, bu tür pandemilerin maliyetlerini küresel GSYİH'nın %1-2'si arasında değişen deneysel maliyetlere dönüştürebilir (Rocklöv vd., 2023).

### 1.1. Kapsam ve Amaç

İklim değişikliği, insan sağlığı için önemli ve ortaya çıkan bir tehdit olarak tanımlanmıştır, ancak birçok sağlık durumunu, beklenmedik bölgelerde yeni bulaşıcı hastalık salgınlarının artışı nasıl etkileyeceğine dair sınırlı bir anlayış bulunmaktadır (Wang vd, 2015). İklim değişikliğine duyarlı enfeksiyon hastalıklarının sistematik ve nicel bir şekilde taranması hala önemli bir zorluktur.

Sıtma, Dang humması, Batı Nil humması ve diğer bulaşıcı hastalık prevalansları, birçok coğrafi konumda iklim değişikliğine karşı önemli bir hassasiyet göstermektedir. Mekansal hassasiyet desenleri üzerindeki analizler de birçok bulaşıcı hastalığın iklim değişikliğine karşı hassasiyetinin çeşitli mekansal heterojenlikler sergilediğini göstermektedir. Sıcaklıkların artması nedeniyle Avrupa'da dang humması sivrisineği vektörünün (*Aedes aegypti*) büyük coğrafi yayılımı, ortaya çıkma riskleri üzerinde potansiyel olarak en yüksek etkiye sahip endişe verici bir faktördür ve bu kıtada odaklanmış sivrisinek kontrolü ve önleme konusunda kamuoyuna bilgi yayımını gerektirebilir. Amaç, enfeksiyon hastalıklarının ortaya çıkışı ve coğrafi yayılmasından kaynaklanacak kaçınılmaz olumsuz sağlık etkilerini önlemek olduğundan, ulusal, bölgesel ve kıtasal düzeydeki eylemleri uyumlu hale getirmek ve diğer endemik ama aynı zamanda endemik olmayan bölgelerle yakın uluslararası işbirliği sağlamak için bütünsel ve entegre bir yaklaşım gerekmektedir (Polat, Yanıkoğlu ve Çetin, 2017).

Çeşitli kanıt tabanlarının entegrasyonunu yenilemek ve dünya genelindeki gerekli son kullanıcı grupları tarafından kullanılabilir karar destek ürünlerinin ortak üretimini sağlamak için disiplinler arası bir çaba gereklidir (Rocklöv vd., 2023). Sosyal kırılganlığın eklenmesiyle, ısınan bir dünyada enfeksiyon hastalıklarının ortaya çıkma risklerini artıran karmaşıklıkla birlikte, yenilikçi ve adil çözümlerle sağlık ve sosyal eşitlik standartlarını yükselten iyi koordine edilmiş bir önleyici ve uyum önlemleri paketi tasarlanmalı ve uygulanmalıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Enfeksiyon Hastalıkları

Enfeksiyon hastalıkları, canlı mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ve doğanın ve dünya üzerindeki yaşamın dengesine karşı kolayca yayılabilen bozukluklardır. Tek bir enfeksiyon hastalığı; nedenleri, belirtileri ve tedavilerle birlikte birçok yönlü tanıma sahiptir; ancak genellikle bakteriyel, viral, paraziter ve zehir olarak sınıflandırılır. En önemli avantajlar, bulaşıcı hastalıklar bu kritik noktalarla ayrıldıktan sonra, yeni tedavilerin ve/veya ilaçların geliştirilmesi ile nedenin ortadan kaldırılması ve ölümcül hastalıkların yayılmasının azaltılması ile elde edilebilir (Li vd., 2020).

Enfeksiyon hastalıkları, bir kişiden diğerine kapılar ve ortamlar aracılığıyla bulaşmaktadır. Bu hastalıkların nedenleri ve belirtileri ile hastalığı kapalı kişi arasındaki etkileşimler ve çevre arasında etkileşimler vardır. 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü, bulaşıcı hastalıkların kanserden sonra ölüm nedenleri arasında ikinci en önemli tehdit olduğunu, her yıl 15,1 milyon ölüme ve 258 milyon engelliye neden olduğunu açıklamıştır. Tedavi veya tedavi araştırmaları yapan birçok sağlık kuruluşu ve kurumu, yeni ortaya çıkan hastalıkların yayılmasını önlemede yetersiz kalmaktadır. Çünkü beklenen tedavi veya terapi teknikleri ölümcül bir hastalık için geliştirildiğinde, o hastalığın nedeni de kendi yayılma karakterini değiştirerek gelişmekte; bazıları zamanla daha geniş bir alana karşı daha bulaşıcı hale gelmektedir. Bu hastalıkların yayılmasındaki değişim, iklimsel nedenlerden kaynaklanan çevresel değişikliklerin bir sonucu olarak hava akımlarının yönündeki değişiklikler gibi bazı dışsal faktörlere bağlı olarak belirli bir zaman diliminde gözlemlenebilmektedir (Wang vd, 2015).

Daha önce ziyaret edilen hastalıkların ziyaret edilmemiş ülkelere doğru ilerlemesi ve bu ülkelerde iklimleri nedeniyle çok bulaşıcı olabileceği yeni ortaya konan bir gerçektir. Buna ek olarak, iklim değişikliği son yıllarda büyüyen bir endişe haline gelmiş ve özellikle zaten zayıf sağlık sistemleriyle mücadele eden ülkelerde insan sağlığını giderek daha fazla tehdit etmektedir. Böyle olayların meydana gelme olasılığı ve dünyanın bazı bölgelerinde bu tehdidin gerçeği göz önüne alındığında, iklim değişikliği nedeniyle ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların salgınlarındaki potansiyel değişiklikleri belirlemek ve etkilerine hazırlanmaya başlamak önemlidir (Jessica vd., 2017). Sadece sınırlı sayıda çalışma, gelecekteki iklim değişikliğinin bulaşıcı hastalıkların genel yükü üzerindeki etkisini incelemiştir. Sıcaklık, nem ve yağış desenleri iklim değişikliği tarafından değiştirilecek ve bulaşıcı hastalıklar üzerinde çeşitli etkiler yaratacaktır. Sıcaklık değişiklikleri, vektör kaynaklı hastalıkların dağılımını veya patojen gelişimi-

nin olgunlaşma hızını etkileyebilir, patojenin bulaşması arasındaki süreyi kısaltabilir veya uzatabilir.

## **2.2. Enfeksiyon Hastalıklarının Ortaya Çıkmasına Katkıda Bulunan Faktörler**

Bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkışı, çevresel, ekolojik, insan davranışı ve sosyo-ekonomik dinamikleri içeren karmaşık bir faktör etkileşimi tarafından yönlendirilen çok yönlü bir olgudur. SARS, Ebola ve daha yakın zamanda COVID-19 gibi ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklar, bu etkileşimlerin ortaya çıkardığı önemli zorlukları göstermektedir (Gebreyes vd., 2014). Bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörleri anlamak, yaban hayatı yaşam alanlarına insan müdahalesi, çevresel değişiklikler ve demografik değişimler dahil olmak üzere çeşitli unsurları incelemeyi gerektirmektedir.

Bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkışına ilişkin ilk tartışmalar, insan faaliyetinin doğal ekosistemler üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Tarımsal genişleme, kentleşme ve arazi kullanımındaki değişikliklerden kaynaklanan çevresel değişiklikler, zoonotik hastalıklar için kritik bir itici güç olan insanlar ve yaban hayatı arasındaki daha yakın etkileşimleri kolaylaştırmaktadır (Chua & Gubler, 2013). Ek olarak, tarımsal yoğunlaşma yaban hayatının yerinden edilmesine ve çiftlik hayvanları, yaban hayatı ve insanlar arasındaki temasların artmasına yol açmıştır (Gebreyes vd., 2014). Morse'un da belirttiği gibi, bu değişiklikler patojenlerin farklı konaklara uyum sağlama yeteneğiyle etkileşime girerek türler arasında bulaşma olaylarının potansiyelini artırmaktadır (Morse, 2004).

En önemlisi de iklim değişikliğinin etkisi göz ardı edilemez; hava desenlerindeki değişiklikler vektör kaynaklı hastalıkları ve bunların dağılımını etkileyebilir. Örneğin, daha sıcak iklimler ve yağış desenlerindeki değişiklikler sivrisinekler gibi vektörlerin aralığını genişletebilir ve sıtma ve dang humması gibi hastalıkların görülme sıklığının artmasına yol açabilir (Woolhouse vd., 2008). Ayrıca, araştırmacılar, çevresel değişikliklerin konak-patojen dinamiklerini nasıl doğrudan etkilediğini ve böylece bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojik manzarasını nasıl değiştirdiğini incelemektedir (Wilson, 2000). Bu tür değişiklikler yeni patojenlerin ortaya çıkmasına veya daha önce kontrol edilen hastalıkların yeniden ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.

Halk sağlığı altyapısı ve sosyo-ekonomik faktörler bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasında eşit derecede önemlidir. Birçok bölgede, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, yetersiz sağlık hizmeti ve kamu sağlığı sistemleri ortaya çıkan enfeksiyonların yayılmasını ve etkisini daha da kötüleştirilmektedir (Endy vd., 2011). Küresel sağlık güvenliğini; yoksulluk, kentleş-

me ve bulaşıcı hastalıklarla mücadele için kaynak eksikliği gibi faktörler tarafından tehdit edilebilir (Gebreyes vd., 2014). Dahası, küreselleşme patojenlerin sınırlar arasında hızla yayılmasını kolaylaştırır ve günümüz dünyasının sıklıkla “küresel köy” olarak adlandırılan birbirine bağlı doğasını sergilemektedir (Lashley, 2003).

Kültürel davranışlar ve uygulamalar da hastalıkların ortaya çıkmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Chua ve Gubler, 2013). Örneğin, geleneksel hayvanları bir bölgeden diğer bölgeye taşıma uygulamaları, yabani hayvan eti tüketimi ve diğer kültürel alışkanlıklar, toplulukları yaban hayatından kaynaklanan zoonotik hastalıklara maruz bırakabilir (Gebreyes vd., 2014). Salgınlar sırasında yanlış bilgilendirmeyle ilgili sorunlar, ortaya çıkan enfeksiyonlara yönelik halk sağlığı tepkilerini yönetmedeki psikolojik ve davranışsal zorlukları da önemli hale getirmektedir (Chen vd., 2021). Bu nedenle, bulaşıcı hastalıklarla ilişkili riskleri azaltmada toplum eğitimi ve farkındalığını teşvik etmek çok önemlidir.

Özetle, bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkması, çevresel değişiklikler, insan davranışı, sosyoekonomik koşullar ve halk sağlığı altyapısı gibi çok çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu dinamikleri bütünleştiren kapsamlı stratejiler, ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların etkili bir şekilde izlenmesi ve bunlara yanıt verilmesi için olmazsa olmazdır ve insan, hayvan ve çevre sağlığı hususlarının bir araya geldiği bütüncül sağlık yaklaşımının önemini vurgulamaktadır.

### 2.3. İklim Değişikliği ve Bulaşıcı Hastalıklar Üzerindeki Etkisi

Dünya, değişen bir iklim yaşamakta ve etkileri gözlemlenmektedir. Bu durum hem doğal hem de insan sistemlerini etkilemektedir. Özellikle, gelişmiş ülkelerde iklim değişikliğinin bulaşıcı hastalıklar üzerindeki olası etkileri de söz konusudur. Başlangıçta, çoğu bulaşıcı hastalık insan nüfusunu büyük ölçüde azaltmıştır. Temizlik, beslenme ve tıbbi bakımda yapılan iyileştirmelerle, bunlar artık önemli bir ölüm veya hastalık nedeni olmaktan çıkmışlardır (Kahraman ve Şenol, 2018).

Yetersiz atık temizleme, bazı hastalık vektörleri ve büyük alanlarda büyük nüfusların yoğunluğunun artması, genellikle kötü konut kalitesi vb. ile kötüleşen bu hastalıklar ve yoksulluk hastalıkları endemik hale gelmiştir. Bazı büyük ölçüde yeni patojenler ortaya çıkarken, diğer tanınmış bakteriler yeni dirençler kazanmış ve şimdi bazı hastalıkların gerçek bir yeniden ortaya çıkışı olmuştur. Bu arada, daha gelişmiş ülkelerdeki insanlar kendileri ile bu yoksulluk hastalıkları arasında engeller kurmayı başarmışlar ve birçok kişi için bu tür hastalıklar başkalarının sorunları olarak görülmektedir. Ancak, rezervuar türlerinin popülasyonundaki değişiklikler,

ormansızlaşma, kentleşme vb. her türlü öngörülemez ve karmaşık etkilere yol açabilmektedir (Rocklöv vd., 2023).

İklim değişikliği, kısmen habitatın değiştirilmesi nedeniyle hastalıkların görülme sıklığında ani yeni desenlere yol açma olasılığı taşımaktadır. Erken uyarı zordur. Mevcut programlar, tespit edilen enfeksiyonların izolasyon fraksiyonlarını ve belirli bölgelerdeki vektörlerin hareketlerini izlemeyi makul bir şekilde genişletebilir ve insan veya hayvan popülasyonlarında enfeksiyon dolaşımının olası göstergelerinin prospektif izlenmesi önerilmektedir. Artan bilgi akışını yönetmek için, neredeyse gerçek zamanlı olarak büyük bir veri çeşitliliğini entegre etme ihtiyacının altı çizilmektedir (Wang vd, 2015).

### 2.3.1. Küresel İklim Değişikliği Eğilimleri

İklim modelleri, yirmi birinci yüzyıl boyunca insan kaynaklı sera gazı emisyonlarının doğrudan bir sonucu olarak Dünya'nın geri dönüşü olmayan şekilde ısınmaya devam edeceğini öngörmektedir. Öneme rağmen, enfeksiyon hastalıklarının yüklerinin seyrindeki başlangıçtaki iklim değişikliği etkileri ve önleyici önlemlerin potansiyel verimliliği üzerine değerlendirme ve kararlar veya eylemler için destek sağlayacak kanıt temeli ve teoriler çok zayıf bir şekilde geliştirilmiştir. Bilinenlerin eleştirel bir şekilde gözden geçirilmesine olan ilgi çeşitli yönlerde artmıştır. Bir dizi faktör devrede olup bunlar arasında karmaşık enfeksiyonların ve bunların bağışıklık sistemiyle etkileşiminin anlaşılması ve insan etkisiyle yönlendirilen çevresel değişiklikler yer almaktadır (Wang vd, 2015). Ancak en önemlisi, enfeksiyon hastalığı nedenlerini sürdüren risk faktörlerindeki sürekli bozulmanın, dünya genelinde sağlıkla ilgili hala büyük ölçekli aşılama stratejilerine ihtiyaç duyulacağı gerçeği yatmaktadır.

İklim değişikliği ve diğer epidemiyolojik olarak ilgili faktörlerin potansiyel birleşik etkilerine artan ilgi, iklim değişikliğinin bulaşıcı hastalıkların yayılmasını hızlandırma tehdidi konusunda spekülasyonları tetiklemiştir. Bu, insan sağlığı için büyük ölçüde önemli olan neredeyse doğal ama belki de yönetilebilir bir risk faktörüdür (Rocklöv vd., 2023).

### 2.3.2. İklim Değişikliğinin Hastalık Yayılımı Üzerindeki Etkisine Dair Örnekler

İklim değişikliğinden kaynaklanan başlıca sağlık tehditleri olarak artan ortam sıcaklıkları, ortam hava kirliliği, aşırı hava olayları, bulaşıcı hastalıkların yayılmasındaki değişiklikler, yeni bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkması, antimikrobiyal maddelere karşı artan direnç ve bulaşıcı hastalıkların ve bunların vektörlerinin, konaklarının veya patojenlerinin

dağılımlarındaki değişiklikleri kapsamaktadır. Devam eden iklim değişiklikleri hala vardır ve bunlar arasında sera gazlarının artışı, ortalama küresel atmosfer sıcaklığının yükselmesi, kar örtüsü ve buz alanlarının azalması ve okyanusların genişlemesi, buzulların ve buzul örtülerinin erimesi ve deniz seviyesinin yükselmesi bulunmaktadır. Topluca, bu değişiklikler mevcut yaşam formları ve işleyişi üzerinde, enfeksiyon hastalıklarının gelişimi ve yayılması da dahil olmak üzere, büyük etkiler yaratacaktır. Gelecekteki iklim değişiklikleri bu yükü artıracaktır (Parums, 2024).

Son yirmi yılda, bazı bulaşıcı hastalıkların, dengue, Batı Nil virüsü enfeksiyonu, Lyme hastalığı, sıtma ve diğer vektör kaynaklı bulaşıcı hastalıklar dahil olmak üzere, yaygınlığındaki artışın yakından izlenmesinin önemli olduğunu sürekli olarak vurgulanmaktadır (Dinç ve Yıldırım, 2016). 2007'den bu yana, bu enfeksiyonların devam eden ve sürekli yayılması ve ortaya çıkması azalmamış ve halk sağlığına yönelik tehdit daha da yaygın hale gelmiştir. Önde gelen bilim insanları, vektör kaynaklı olduğu bilinen birçok bulaşıcı hastalığın artışını rapor etmeye devam etmektedir. Bu nedenle, vektör kaynaklı bulaşıcı hastalıkların artışını sınırlamak için acil olarak halk sağlığı eylemlerine ve hastalık önleme ve hafifletme stratejilerine ihtiyaç vardır (Li vd., 2020).

#### **2.4. Enfeksiyon Hastalıklarının Erken Tespitinde Teknolojik Gelişmeler**

Enfeksiyon hastalıklarının, özellikle pandemi gripi ve şiddetli akut solunum sendromu (SARS) gibi ortaya çıkan enfeksiyonların yayılması konusundaki mevcut endişeler, bu tehditlere yönelik daha küresel bir erken uyarı ve hızlı yanıt sistemine olan ihtiyacı yeniden gündeme getirmiştir. Ayrıca, ilaç dirençli tüberkülozun (TB) yayılmasıyla gösterildiği gibi, her ülkenin sağlık durumu tamamen kendi meselesi değildir, artık komşularına ve dünya genelindeki diğer ülkelere de gerçek bir tehdit oluşturmaktadır (Morse, 2007).

Bölgesel gözetim kesinlikle gereklidir, ancak patojenlerin yayılması veya potansiyel yeni biyoterör tehditleri hızla bölgesel sınırları aşabilmektedir. 2002-2003 yıllarında SARS'ın dramatik yayılması, bir ülkedeki bulaşıcı hastalıkların neden olduğu aksaklıkların Karayipler ve Kanada gibi uzak bölgeleri nasıl etkileyebileceğini göstermiştir. Küreselleşme, erken tanı, uyarı, değerlendirme ve yanıtı içeren bir "sistem" yaklaşımı kullanarak, yerel, ulusal ve uluslararası gözetim sistemlerini kullanarak, küresel gözetim ve hızlı yanıt ihtiyacını yalnızca artırmıştır (Koopmans, 2013).

Hastalıkların yayılmadan önce veya zamanında tespit edilme yeteneği son on yılda önemli ölçüde artmıştır. Ancak, odak genellikle doğal bulaşıcı hastalıklara yönelik olmuştur ve şarbon mektubu saldırılarında olduğu

gibi, kasıtlı salgınlar doğal olanları taklit edebilmektedir (Eroğlu Sevinç, 2020). Ortaya çıkan bulaşıcı hastalık tehditlerine daha iyi yanıt verebilecek daha sağlam ve özel olarak tasarlanmış sistemlere ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaç, yaklaşık 10 yıl önce SARS salgınları ve yüksek patojenik kuş gribi A/H5N1'in ortaya çıkmasının ardından küresel endişe ile ilk kez geniş çapta kabul edilmiştir. Alternatif olarak, özellikle potansiyel biyoterörist kullanımı veya bilinmeyen kaynaklardan gelen bazı benzersiz tıbbi öneme sahip hastalıklar, standart Küresel Salgın Uyarı ve Müdahale Ağı yanıtlarının ötesinde sistemler gerektirebilir. Dünya Sağlık Örgütü personelinin dünya çapındaki dağılımı ve bu tür araştırmalarda eğitim almış insan ve veteriner personelin uluslararası yayılımı göz önüne alındığında, herhangi bir olaydan 24 saat içinde temel epidemiyolojik ve ilgili uzmanlığa sahip birkaç kişinin 24 saat içinde konuşlandırılabilir kadar yakın olma olasılığı yüksektir ve daha fazla personel de kısa süre sonra olay yerine ulaşmasını sağlamaktadır (Durmuş, 2022).

#### 2.4.1 Büyük Veri ve Yapay Zekanın Rolü

Büyük Veri'nin yeni çağında, hastalık gözetimi eşsiz bir fırsata sahiptir. Veriler, eşi benzeri görülmemiş bir hızda üretilmektedir. Yeni metodolojiler, büyük veri hacimlerini işlemek ve analiz etmek için geliştirilmektedir. Sensörler, akıllı şehirler, bağlantılı araçlar, Nesnelerin İnterneti ve sosyal medya gibi yeni veri kaynakları, hastalıkları takip etmenin yeni yollarını sağlamaktadır. Bu geniş veri kaynakları ve alanları yelpazesi üzerine kurulu hastalık gözetimi, birincil sağlık merkezleri ve hastanelerden gelen daha geleneksel bilgilerle tamamlanarak kullanılmaktadır. Büyük veri analitiğinde ilerlemeler kaydedildikçe, artan hacim ve çeşitlilikteki büyük verilerin (yapılandırılmış veya yapılandırılmamış) kullanımı ve yapay zeka tekniklerinin kullanımı son derece önemli hale gelmektedir (Rodríguez-González vd., 2019).

İklim değişikliği çevreyi değiştirmektedir. Muhtemelen, hastalıkların yayılmasında yeni desenlere yol açarak hastalık iletimini dinamik olarak zaten etkilemektedir. Bu karmaşıklıklar göz önüne alındığında, mevcut gözetim kaynaklarını tamamlamak için daha fazla kanıt ve yeni tür verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu koşullara yanıt olarak, çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Önerilen büyük veri gözetim sistemi, iklim büyük verilerini analiz etmeyi ve iklim değişikliği ile Dengue hastalığı arasındaki ilişkiyi izleme yeteneğine sahip olmayı amaçlamaktadır (Li vd., 2020).

Önerilen veri madenciliği teknikleri, uydu görüntüleri üzerinde bilgi keşfi amacıyla, iklim bilgisi entegrasyonu, uydu görüntülerinin analizi yoluyla risk alanlarını belirleme yeteneği ve epidemiyolojik gözetimi güçlendirmeyi hedeflemektedir. Başka bir çalışma, iklim değişikliği ile dang

humması bulaşma dinamikleri arasındaki ilişkiyi ele almaktadır. Örneğin, Çin'in Guangzhou kentinden yeni ülkelere ve ılıman bölgelere dang humması hastalığının yayılmasıyla ilgili olarak toplanmış ve bu bağlamda, dengue gözetim verilerinin yanı sıra virüs bölgelerinin sıcaklık ve yağış miktarlarının büyük ölçekli bir analizi yapılmıştır.

#### 2.4.2. Tanı Araçlarındaki Gelişmeler

Son 10-15 yıl içinde, enfeksiyon hastalıklarının ortaya çıkma hızını artıran koşullar eşi benzeri görülmemiş bir tanınma kazanmıştır. Böylece, daha önce nüfuslarda bulunmayan veya görülme sıklığı o kadar düşük veya coğrafi olarak sınırlı olan ve bu nedenle halk sağlığı tehdidi potansiyeli tanınmayan hastalıklar dikkate alınmaktadır. Bu hastalıkların kapsamlı olmayan listesinde kuş gribi, şiddetli akut solunum sendromu (SARS), Amerika'da Batı Nil virüsü ve ABD'de ise geyik kenesi kaynaklı bakteriler tarafından neden olunan hastalıkları içermektedir (Erdemir vd., 2011).

20. yüzyılın büyük bir kısmında, bulaşıcı hastalıklar özel ortamlara (yüksek insidansa sahip popülasyonlar, hastaneler veya kalabalık şehirlerdeki yoğun pazarlar gibi) bulaşabilir, kolayca tanımlanabilir ve genellikle belirsiz tanımlanmış mekanizmalarla aktarılabilirdi. Bu iyi bilinen hastalıklar, küresel olarak büyük bir hastalık ve ölüm yükü taşıdıkları, çocukluk morbidite ve mortalitesinin başlıca nedenleri oldukları ve 2003 yılında meydana gelecek olan 54–60 milyon ölümün başlıca sebepleri oldukları için hala önemli bir halk sağlığı önceliğidir.

#### 2.5. Gözetim ve İzleme Sistemleri

İklim faktörlerindeki değişiklikler, duyarlılık faktörleri ve/veya sağlık üzerindeki sosyo-çevresel belirleyicilerdeki değişiklikler sonucunda artma potansiyeline sahip birçok bulaşıcı hastalık bulunmaktadır. Sağlık gözetimi, bu tür değişiklikleri ve eğilimleri izlemek ve salgınların erken tespitini sağlamak için, düzeltici ve önleyici önlemlerin zamanında ve etkili bir şekilde uygulanmasını mümkün kılmada anahtardır. Enfeksiyon hastalıklarının ve risk belirleyicilerinin sağlık gözetimi için bir dizi ilgili yaklaşım ve yöntem belirlenmiştir, bunlar arasında ilgili sağlık bilgisi türleri ve kaynakları, analiz araçları, göstergeler ve hedefler ile eğitim ve kapasite geliştirme bulunmaktadır (Erdoğan, 2014).

İklim değişikliğinin sağlık etkileri, değişen iklim faktörleri, duyarlılık faktörleri ve/veya sağlık üzerindeki sosyal ve çevresel belirleyicilerdeki değişiklikler nedeniyle bulaşıcı hastalıkların insidansında ve/veya daha geniş dağılımında bir artış potansiyelini içermektedir. Böyle bir artış, endemik, epidemik ve/veya yeniden ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklarda, ishal ve

yetersiz beslenme gibi temel (tropikal) hastalıklarda ve özellikle insanlara bulaşan vektör kaynaklı hastalıklarda ve hayvanlardan insanlara bulaşan diğer hastalıklarda gözlemlenen değişiklikleri içerebilir (zoonozlar). Bu tür değişiklikleri ve eğilimleri izlemek için, olası salgınlar için sağlık gözetimi gereklidir, ayrıca ilgili sağlık tehditlerinin koşulları ve doğası hakkında daha iyi bir anlayış sağlamak için de sağlık gözetimi gerekmektedir (Dönmez Öztürk ve Kurt, 2023).

Geliştirilmiş gözetim, tespit edilen risklere yanıt olarak uygun önlemlerin zamanında ve etkili bir şekilde uygulanmasına da yardımcı olur. Aşırı hava olayları ve iklim değişikliği sonucunda küresel sağlık etkileri birçok bölgede tahmin edilmiştir ve sıtma, dang humması, Japon ensefaliti, Batı Nil ateşi ve Rift Vadisi ateşi gibi hastalıklarda artış beklenmektedir (Morse, 2007).

## 2.6. Erken Teşhiste Disiplinlerarası Yaklaşımlar

Küresel değişiklikler, iklim değişikliği ve nüfus artışı gibi, ortaya çıkan enfeksiyon hastalık tehditlerinin artmasına neden olmuştur. Bu tehditlerin erken tespiti, gelecekteki bulaşıcı hastalık salgınlarını kontrol altına almak için esastır. Erken tespit olasılıkları tartışılmaktadır. Enfeksiyon hastalıklarının kontrolü çeşitli faktörler tarafından tehdit edilmektedir ve bu nedenle hastalık ekolojisi, halk sağlığı ve hayvan gözetimi alanlarında risk değerlendirmesi ve modelleme stratejilerini birleştiren disiplinler arası bir yaklaşım teşvik edilmektedir.

Son yıllarda insanları etkileyen yeni hastalıklarda bir artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, bulaşıcı hastalıkların coğrafi kapsamı genişlemekte ve yeni konakları enfekte etmektedir. Örneğin Batı Nil virüsünün kuşlara ABD'ye yayılmasına örnek verilebilir. Ayrıca, geleneksel enfeksiyonlar Hong Kong ve 13 Avrupa ülkesinde kuş gribi H5N1 ve Birleşik Krallık'ta kenelerle bulaşan ensefalit gibi yeni tehlikeli formlarda yeniden ortaya çıkmaktadır. Bu dağılım ve alan genişlemesindeki artışın birçok nedeni vardır, bunlar arasında ekolojik değişiklikler, çevresel parçalanma veya arazi kullanımındaki değişiklikler, insan ve hayvan hareketliliğinin artması, iklim değişikliği ve çevrenin aşırı sömürülmesi bulunmaktadır (Rocklöv vd., 2023).

Küresel ısınmanın önümüzdeki yüzyıl boyunca türlerin evrimi üzerinde en derin etkiye sahip faktörlerden biri olması beklenmektedir. Ayrıca, artan sıcaklıklar çeşitli ortaya çıkan enfeksiyon hastalıkları için neden olarak vurgulanmaktadır. Sıcaklık değişiklikleri, vektör-patojen dinamikleri üzerinde etkili olabilmektedir. Birçok vektör ektoterm olduğundan, ortam sıcaklığı metabolizma hızlarını kontrol etmektedir. Bir diğer sıcaklık duyarlı özellik ise, bir patojenin vektörde çoğalması için gereken süre olarak tanımlanan dışkılama kuluçka süresidir; bu süre, patojenin bir konağa bu-

laşmadan önce vektörde çoğalması için gereklidir (Akın, 2006). Bu nedenle, çoğu vektör kaynaklı hastalık sıcaklık değişimlerine son derece duyarlıdır. Sıcaklık, yumurta bırakma sıklığı veya popülasyondaki mevsimsel değişim gibi vektör popülasyon dinamiklerini de etkileyebilmektedir.

### 2.6.1. Halk Sağlığı ve Çevre Bilimleri Arasındaki İşbirliği

Halk sağlığı ve çevre bilimleri alanları arasındaki iş birliğinin bütüncül sağlık yaklaşımını kullanarak güçlendirilmesine ihtiyaç vardır. Bu amaca ulaşmak için teorik bir çerçeve oluşturulmuştur. Yaklaşım, çevresel değişikliğin hayvan ve insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerinin tartışılmasıyla gösterilmektedir (Sahinturk, 2022).

Çevresel değişikliğin sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için, halk sağlığı ve çevre bilimleri arasındaki benzerlikler ve farklılıklar metodolojik bir perspektiften incelenmektedir (Akdoğan, Saygın ve Gül, 2021). Halk sağlığı ve çevre bilimlerinin tüm yönleri, risk değerlendirme çerçevesinin aşağıdaki dört kritik bileşeninden birine geniş bir şekilde kategorize edilebilir:

- Tehlike tanımlaması,
- Doz-tepki değerlendirmesi,
- Maruz kalma değerlendirmesi ve
- Risk karakterizasyonu.

Çevresel değişikliğin belirli sağlık etkilerinin meydana gelme ve yaygınlık oranlarında artışa neden olması beklenmektedir, bu nedenle tehlike tanımlaması ve doz-tepki değerlendirmesi dikkat merkezinin odak noktasıdır.

Halk sağlığı genellikle tehlike tanımlama ve doz-tepki değerlendirmesi araştırmaları yapmaktadır. Ayrıca belirli çevresel tehlikelerle ilişkili hastalık oranı, ölüm oranı veya diğer sağlık sonuçlarının ölçülmesi gibi risk karakterizasyonunun bazı yönlerini de incelemektedir. Tersine, çevre bilimleri, çevresel kirleticilerin maruz kalma değerlendirmesini yapmak, gıda, su ve hava gibi ortamlarda çevresel tehlikelerin varlığını veya meydana gelişini incelemek ve kirleticili konsantrasyonundaki değişikliklerin yollar, süreçler ve emisyonlardaki değişikliklerden nasıl kaynaklanabileceğini araştırmak üzerine odaklanmaktadır. Halk sağlığı genellikle çevresel kirleticilerin yayılmasını veya birikimini, coğrafi bilgi sistemleri (CBS) veya peyzaj düzeyinde, veya küresel taşımadan kaynaklanan çevresel maruziyetin değişimini ve etkisini izlemeye veya modellemeye odaklanmaz. Bu farklılıkları ve benzerlikleri kavramsal bir çerçeve içinde yerleştirerek ve bu disiplinlerin küresel çevresel değişimin sağlık etkilerini değerlendir-

mek için nasıl verimli bir şekilde etkileşebileceğini inceleyerek, daha geniş bir çevresel değişim yelpazesinin dikkate alınmasını geliştirmesi beklenmektedir.

### 2.6.2. Yenilikçi Araştırma İnisyatifleri

İklim kaynaklı hastalık tehditlerindeki gelecekteki değişiklikleri tespit edebilmek ve zamanında etkili bir şekilde harekete geçebilmek için, azaltma eylemleri dikkatlice hazırlanmalı ve sektörler arasında bağlantılı olmalıdır. İklim değişikliğine yanıt olarak epidemik dayanıklılığı inşa etmek ve sürdürmek için gerekli olan ortak üretken göstergeler ve araçların araştırılması başlatılmıştır (Rocklöv vd., 2023).

Hayvan, insan ve çevre arayüzünde tehlike, maruz kalma ve hassasiyet alanlarında geçmiş, mevcut ve gelecekteki iklim kaynaklı hastalık risklerini izleyen politika ile ilgili göstergelerin ve karar destek araçlarının ortak üretimi için bir çerçeve önerilmektedir. Bu çerçeve, erken uyarı ve yanıt sistemlerinin ve araçlarının ortak geliştirilmesini, kamu sağlığı, tarım, çevre veya ulaşım gibi sektörlerde iklim değişikliği uyum ve hafifletme önlemlerinin maliyet ve faydalarını değerlendirmeyi içerir. Ayrıca, bölgesel ve yerel düzeylerde sağlık sistemi dayanıklılığını artıracak politikaları yönlendirmek ve yeni, ele alınmamış politika giriş noktalarını ve fırsatlarını ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır. Bu gelişmeler, uluslararası kuruluşlarla iş birliği içinde Avrupa, ulusal, bölgesel ve yerel aktörlerin çok düzeyli katılımını, yenilikçi metodolojiler vaat eden ve çeşitli yeni veri akışlarının değerlendirilmesini içermektedir.

### 2.7. Zorluklar ve Sınırlamalar

Halk sağlığı gözetimi, sağlık tehditlerini tespit etmek ve bunlara yanıt vermek için bir çabadır ve temel amacı sağlık tehditlerine karşı önleyici ve yanıt verici olmaktır. Gerçekten de, halk sağlığı gözetimi, Dünya Sağlık Örgütü'nün gözden geçirilmiş Uluslararası Sağlık Tüzüğü'nde küresel sağlık güvenliği için temel, "kesintisiz" bir işlev olarak tanınmıştır (Edelstein vd., 2018).

Halk sağlığı gözetimi, genellikle nüfusa dayalıdır ve bildirilmesi gereken hastalıklar ile diğer göstergeleri kapsamakta, genellikle sağlık bakanlıkları tarafından yürütülmektedir. Ancak, diğer kuruluşlar da halk sağlığı gözetimini yürütmektedir, örneğin: askeri veya istihbarat ajansları, askeri veya bölgesel çıkarların bulunduğu nüfuslar arasında ortaya çıkan tehditleri tahmin etmek veya tanımlamak amacıyla gerçekleştirilmektedir. Bu ek kuruluşlar, sağlık bakanlıklarından daha iyi finanse edilebilir ve teknolojik olarak daha gelişmiş olabilir. Ayrıca, sivil toplum kuruluşları ve özel sek-

tör—özellikle bilgi ve iletişim teknolojisi (ICT) şirketleri—da sağlık tehditlerini tahmin etmek veya tanımlamak amacıyla giderek artan miktarda sağlıkla ilgili verileri toplamakta, saklamakta ve analiz etmektedir.

Sonuç olarak, bu diğer aktörler bazen bakanlıklardan daha kapsamlı ve doğru sağlık bilgilerine sahip olabilirler. Halk sağlığı gözetimi, bireysel hasta verilerinden raporlama sistemleri verilerine kadar değişen ayrıntı seviyelerinde çeşitli veri kaynaklarından yararlanabilir.

## 2.8. Başarılı Erken Teşhis Programları

İklim değişikliği ve diğer ilgili faktörler, ortaya çıkan ve yeniden ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların risklerini artırmakta ve bu durum küresel halk sağlığı için bir tehdit oluşturmaktadır. Erken tespit yaklaşımı, bu tehdidi hafifletmek için birincil önlem olarak tanınmıştır. Gerekmeye rağmen, son zamanlarda başarılı programların sistematik değerlendirmeleri az sayıda yapılmıştır (Gudipati vd., 2020).

İklim değişikliği, hayvanlar, bitkiler, biyotik çevre ve hava durumu gibi çeşitli faktörleri etkiler ve bulaşıcı hastalıkların vektörleri ve konaklarının hayatta kalmasını, geçimini ve yayılmasını değiştirir. Bu nedenle, iklim değişikliği nedeniyle ortaya çıkan ve yeniden ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların riski artmaktadır. Son yıllarda, dünyanın bazı bölgelerinde ortalama sıcaklıkta artış, sıcak gün sayısında artış, yüksek yoğunlukta yağış, tayfun ve kasırgaların şiddetinde artış gibi iklimin önemli ölçüde değiştiği görülmektedir. Böyle anormal hava koşulları, insanların temelini oluşturan ekosistem dengesini tehdit etmektedir ve habitatlar arasındaki rekabeti, patojenlerin büyümesini, vektör olarak artropodların çoğalmasını ve parazit yüklerindeki değişiklikleri artırmaktadır. Sonuç olarak, insanların ve hayvanların bulaşıcı hastalıklara maruz kalma olasılığı artmaktadır (Steele vd., 2020). Bu tür riskleri azaltmak için, sağlık sektörlerinin uluslararası düzeyde hızlı bir yanıt, erken tespit de dahil olmak üzere, sağlaması beklenmektedir.

## 3. SONUÇ

İklim değişikliği artık bir dizi olası faktöre atfedilmektedir ve etkileri arasında hava durumu desenlerindeki değişiklikler, sel veya kuraklık gibi hidrolojik etkiler ve bölgesel veya küresel ölçekte kısa ve uzun vadeli sıcaklık değişiklikleri bulunmaktadır. Bu, yeni vektör habitatları, hastalık dinamiklerindeki değişiklikler ve yeni patojenlerin ortaya çıkması yoluyla kendini gösteren bir dizi bulaşıcı hastalık tehdidi sunmaktadır. Küresel çevresel değişim, patojenlerin seviyesini ve yayılımını olduğu kadar insan nüfuslarının faaliyetlerini, altyapısını ve yaşam koşullarını da doğrudan

etkileyebilir, dolayısıyla hastalık riskini artırabilir. Gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla yoksul olanlar en yüksek riski taşımaktadır. Bu değişen risklerin erken tespiti için karmaşık verilerin analizi, çevresel, epidemiyolojik, sosyal, coğrafi ve mikrobiyolojik unsurları uyumlu hale getiren koordineli, disiplinlerarası bilimsel yaklaşımlar gerektirir. Bu tür sistemler, tahmin modelleri ve uyarı araçları dahil olmak üzere, önümüzdeki yıllarda önleyici halk sağlığı hazırlıklarını ve planlama önlemlerini artırmak için gerekli olacaktır.

İklim değişikliğinin dünya genelinde tarım sistemlerini ve gıda üretim desenlerini önemli ölçüde etkilemesi beklenmektedir. Bu bağlamda, gıda güvenliği ve ortaya çıkan enfeksiyon hastalıklar özellikle endişe vericidir, çünkü Avian İnfluenza, BSE ve Escherichia coli O157:H7 gibi enfeksiyon hastalıklar genellikle tarımsal üretim sistemleriyle ilişkilidir (Cox, Revie ve Sanchez, 2012). Bu duruma neden olan küresel piyasa güçleri ve özellikle değişen diyetler, kitlesel gıda üretimi ve dağıtım zincirleri önemli etkenlerdir. Ayrıca, tarımsal veya ormancılık uygulamalarının yoğunlaştırılması, yeni habitatlar veya topluluklar oluşturulması ve iklim değişikliği yoluyla uzun vadede doğrudan olmak üzere, arazi kullanımı ile ortaya çıkan hastalıklar arasında bağlantılar vardır (Rocklöv vd., 2023). Ayrıca, sıkı yetiştirme ve ithalat standartlarına uyum sağlamak için artan kontrol baskısı, enfeksiyon hastalıkların bulaşıcılığını taşıyan faaliyetleri daha az düzenlenmiş ortamlara itebilir. Gıda zincirindeki bu artan küreselleşme, zaten sıklıkla sosyo-ekonomik olarak marjinalleşmiş olan tarım topluluklarının hem ihraç eden hem de ithal eden bölgelerde güvenlik önlemleri veya ambargo tarafından etkilenmesine yol açabilmektedir.

### **Uluslararası Politika Çözümleri**

Paris Anlaşması, iklim riski ve kırılma noktalarını ölçme ve izleme için bir çerçeve oluşturmuş, uyumun mevcut durumunun doğru belgelenmesi, ülkeler arası karşılaştırma ve şeffaf raporlama ihtiyacını vurgulamıştır. Artan küresel sıcaklıklara ek olarak, iklim değişikliği daha sık aşırı meteorolojik olaylara, ısı dalgalarına ve yoğun yağışlara yol açacaktır (Rocklöv vd., 2023).

İklim değişikliği kaynaklı tarım ve hayvancılık üretim uygulamalarındaki değişiklikler, arazi kullanımındaki ve insan göçü desenlerindeki değişiklikler ve yaban hayatı rezervuarlarının dağılımı, bolluğu ve dolaşımındaki değişiklikler, yeni ve mevcut bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasını ve adaptasyonunu tetikleyebilir. Avrupada şu anda sınırlı sayıda iklim kaynaklı ortaya çıkan bulaşıcı hastalık tanımlanmış olsa da, kıta coğrafi ve sosyo-ekonomik olarak çeşitlidir ve diğer dünya bölgeleri için erken uyarı işaretleri olabilecek önemli bir çevre ve insan sağlığı

zorlukları yelpazesine sahiptir. Yapılı çevre, insan ve hayvan faaliyetlerinin etkileşimleri, vektörlerin transferi ve rezervuar koşullarının oluşturulması için bir arayüz sağladığı için enfeksiyon hastalıklarının dolaşımı ve yayılması için özellikle uygundur. Afet azaltma ve acil durum hazırlık planları birçok ülkede mevcuttur ve bunlar üzerine, bulaşma yollarının tam kapsamını dikkate alabilen epidemik kullanıma hazır birimlerin inşa edilmesi mümkündür. Bu şekilde inşa edilen yapılar, ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklara karşı hazırlığı artırmak için önemli bir bileşen ekleyebilir.

## KAYNAKLAR:

- Akdoğan, M., Saygın, D. ve Gül, İ. (2021). Sağlık ve Çevre Etkileşimine AB Perspektifinden Yaklaşmak, Kırklareli Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi . 129 -155
- Akın, G. (2006). Küresel Isınma, Nedenleri ve Sonuçları. Ankara Üniversitesi Dil Ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi, 46(2), 29-43.
- Alıracı, I.D. (2022). Küresel Isınmanın Enfeksiyon Hastalıklarına Etkisi. IGU-SABDER. 2022;:284–291.
- Chen, B., Chen, X., Pan, J., Liu, K., Xie, B., Wang, W., ... & Jiang, J. (2021). Dis-semination and refutation of rumors during the covid-19 outbreak in china: infodemiology study. Journal of Medical Internet Research, 23(2), e22427. <https://doi.org/10.2196/22427>
- Chua, K. and Gubler, D. (2013). Perspectives of public health laboratories in emerging infectious diseases. Emerging Microbes & Infections, 2(1), 1-6. <https://doi.org/10.1038/emi.2013.34>
- Cox, R., W. Revie, C., & Sanchez, J. (2012). The Use of Expert Opinion to Assess the Risk of Emergence or Re-Emergence of Infectious Diseases in Canada Associated with Climate Change. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov)
- Dinç, E. ve Yıldırım, Y. (2016). Batı Nil Virüs Enfeksiyonu. Etlik Vet Mikrobiyol Derg,27 (2): 139-148
- Dönmez Öztürk, R. ve Kurt, Ş. (2023). İklim Değişikliğinin Anne ve Yenidoğan Sağlığı Üzerine Etkisi Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi.;16(1): 105-113
- Durmuş, Z. A. (2022). Dünya Sağlık Örgütü'nün Varlığına Ve Etkinliğine Yöneltilen Eleştiriler: Covid 19 Pandemi Örneği. Alinteri Sosyal Bilimler Dergisi, 6(1), 19-26. <https://doi.org/10.30913/alinterisosbil.1023486>
- Edelstein, M., M. Lee, L., Herten-Crabb, A., L. Heymann, D., & R. Harper, D. (2018). Strengthening Global Public Health Surveillance through Data and Benefit Sharing. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov)
- Endy, T., Rochford, R., Yuen, K., & Lei, H. (2011). Emerging infectious diseases as a global health threat. Experimental Biology and Medicine, 236(8), 897-898. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011i01>
- Erdemir, F., Uysal, G., Akman, A. ve Çırlak, A. (2011). Yeni Ve Yeniden Tanımlanan Enfeksiyonlar Ve Enfeksiyon Kontrolü İli 21. Yüzyılda Yeniden Tanımlanan Enfeksiyonlar Ve Enfeksiyon Kontrolü. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 27 (1) : 61-75.
- Erdoğan, Z. (2014). İklim Değişikliği ve Sağlık Üzerine Etkileri. Florence Nigh-tingale Journal of Nursing, 16(61), 71-76.
- Eroğlu Sevinç, D. (2020). Risk Ve Sağlık Yönetimi Bağlamında Covid-19 Pan-demisi: Türkiye Örneği. Uygulamalı Ekonomi ve Sosyal Bilimler Dergisi

- Gebreyes, W., Dupouy-Camet, J., Newport, M., Oliveira, C., Schlesinger, L., Saif, Y., ... & King, L. (2014). The global one health paradigm: challenges and opportunities for tackling infectious diseases at the human, animal, and environment interface in low-resource settings. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 8(11), e3257. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003257>
- Gudipati, S., Zervos, M., & Herc, E. (2020). Can the One Health Approach Save Us from the Emergence and Reemergence of Infectious Pathogens in the Era of Climate Change: Implications for Antimicrobial Resistance?. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- Jessica, E., Metcalf, C., Walter, S., Wesolowski, K., Buckee, A.O., Shevliakova, C., Tatem, E., J., Boos, R., Weinberger, D. & Pitzer, V. (2017). Identifying climate drivers of infectious disease dynamics: recent advances and challenges ahead. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- Kahraman, S. ve Şenol, P. (2018). İklim Değişikliği: Küresel, Bölgesel ve KentSEL Etkileri. *Akademia Sosyal Bilimler Dergisi*. 353-371
- Koopmans, M. (2013). Surveillance strategy for early detection of unusual infectious disease events. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- Lashley, F. (2003). Factors contributing to the occurrence of emerging infectious diseases. *Biological Research for Nursing*, 4(4), 258-267. <https://doi.org/10.1177/1099800403251238>
- Li, F., Zhou, H., Huang, D. S., & Guan, P. (2020). Global Research Output and Theme Trends on Climate Change and Infectious Diseases: A Restrospective Bibliometric and Co-Word Biclustering Investigation of Papers Indexed in PubMed (1999–2018). [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- Morse, S. (2004). Factors and determinants of disease emergence. *Revue Scientifique Et Technique De L Oie*, 23(2), 443-451. <https://doi.org/10.20506/rst.23.2.1494>
- Morse, S. (2007). Global Infectious Disease Surveillance And Health Intelligence. [PDF]
- Parums, D. (2024). Editorial: Climate Change and the Spread of Vector-Borne Diseases, Including Dengue, Malaria, Lyme Disease, and West Nile Virus Infection. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- Polat, Y., Yanıkoğlu, A. ve Çetin, H. (2017). İklim Değişikliğinin Sivrisinek Kaynaklı Hastalıklar Üzerine Etkisi. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 86-94
- Rocklöv, J., C. Semenza, J., Dasgupta, S., J.Z. Robinson, E., Abd El Wahed, A., Alcayna, T., Arnés-Sanz, C., Bailey, M., Bärnighausen, T., Bartumeus, F., Borrell, C., M. Bouwer, L., Bretonnière, P. A., Bunker, A., Chavarde, C., R. van Daalen, K., Encarnação, J., González-Reviriego, N., Guo, J., Johnson, K., P.G. Koopmans, M., Máñez Costa, M., Michaelakis, A., Montalvo, T., Omazic, A., R.B. Palmer, J., Preet, R., Romanello, M., Shafiu Alam, M., S. Sikkema, R., Terrado, M., Treskova, M., Urquiza, D., & Lowe, R.

- (2023). Decision-support tools to build climate resilience against emerging infectious diseases in Europe and beyond. [ncbi.nlm.nih.gov](https://ncbi.nlm.nih.gov)
- Rodríguez-González, A., Zanin, M., & Menasalvas-Ruiz, E. (2019). Public Health and Epidemiology Informatics: Can Artificial Intelligence Help Future Global Challenges? An Overview of Antimicrobial Resistance and Impact of Climate Change in Disease Epidemiology. [ncbi.nlm.nih.gov](https://ncbi.nlm.nih.gov)
- Sahinturk, P. (2022). Tek sağlık uygulamalarının değerlendirilmesi: standardize edilmiş güncel yöntemler. BAUN Sağ Bil Derg, 2022; 11(Supplement 1): 51-58.
- Steele, L., Orefuwa, E., Bino, S., Roe Singer, S., Lutwama, J., & Dickmann, P. (2020). Earlier Outbreak Detection—A Generic Model and Novel Methodology to Guide Earlier Detection Supported by Data From Low- and Mid-Income Countries. [ncbi.nlm.nih.gov](https://ncbi.nlm.nih.gov)
- Şimşir, G., Akverdi, Y., An, N., Turp, M.T., Kurnaz, L. (2022). Değişen İklimde Aşırı Hava Olaylarının İnsan Sağlığı Üzerinde Çok Boyutlu Etkileri ve İklimsel Risklerin Vektörel Hastalıklar Özelinde Değerlendirilmesi. Resilience. 335-370.
- Wang, Y., Rao, Y., Wu, X., Zhao, H., & Chen, J. (2015). A Method for Screening Climate Change-Sensitive Infectious Diseases. [ncbi.nlm.nih.gov](https://ncbi.nlm.nih.gov)
- Wilson, M. (2000). Environmental change and infectious diseases. Ecosystem Health, 6(1), 7-12. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0992.2000.00001.x>
- Woolhouse, M., Howey, R., Gaunt, E., Reilly, L., Chase-Topping, M., & Savill, N. (2008). Temporal trends in the discovery of human viruses. Proceedings of the Royal Society B Biological Sciences, 275(1647), 2111-2115. <https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0294>



# BÖLÜM 2

## EKZOSOM KÖKENLİ-KODLANMAYAN RİBONÜKLEİK ASİTLER

*İlkay ÇORUMLUOĞLU<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi İlkay Çorumluoğlu

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

ORCID ID: 0000-0002-5125-302X

## Ekzosomların Genel Özellikleri

Hücre dışı veziküller (EV'ler), hücreler tarafından hücre dışı boşluğa salgılanan lipit bağlı veziküllerdir. EV'lerin biyogenezlerine, salınım yollarına, boyutlarına, içeriklerine ve işlevlerine göre farklılaşan üç ana alt tipi bulunmaktadır. Bunlar mikroveziküller (MV'ler), ekzosomlar ve apoptotik cisimlerdir. EV'lerin içeriği veya yükü, lipitler, nükleik asitler ve proteinlerden oluşur. Ekzosomlar, plazma membranı, sitozol ve lipit metabolizmasında yer alan proteinlerdir (Doyle & Wang, 2019).

Ekzosomların, proteinler, DNA, RNA, enzimler ve hatta organeller gibi sinyal molekülleri taşıdığı bildirilmiştir. Kan, idrar, tükürük ve anne sütü dahil olmak üzere çeşitli biyolojik sıvılarda bulunurlar. Ekzosomlar, korunan proteinler ve ekzosom-spesifik proteinler olmak üzere iki tip protein yapısı içerirler. Korunan proteinler, her ekzosomda görülen benzer proteinlerdir ve farklılaşma kümesi CD36, CD81, CD9, CD82'yi içerir. Isı şoku proteini (Hsp) 500, Hsp70, Hsp90, ALIX ve tümör duyarlılık geni 101 (TSG101), ekzosomların ortak tespiti için pan-işaretleyiciler olarak hizmet eder. Ekzosom-spesifik proteinlerin bileşimi, ekzosomun hücre sel kökenine bağlıdır ve hücre üzerinde etkili olan fizyolojik değişikliklere ve uyarılara bağlı olarak değişebilir. Mezenkimal kök hücrelerden (MKH) türetilen ekzosomlar, bağışıklık baskılayıcı ve tümör nişi bulma yeteneklerine sahiptir (Pang et al., 2024).

Ekzosomlar, her türlü hücre tarafından salgılanan bir lipit çift tabakasından oluşan küçük veziküllerdir. Proteinler, lipitler, DNA'lar, RNA'lar ve miRNA'lar dahil olmak üzere çeşitli moleküler içerikler taşırlar. Bu veziküller 30-150 nm çapındadır, hücreler arası iletişimi sağlar ve çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerin sürdürülmesinde çok önemlidir (Tarasov et al., 2019). Erken ekzosomlar, sitoplazmik membran içe doğru tomurcuklanarak oluşturduğunda oluşur ve bunlar daha sonra geç endosomlara dönüşür. Bu geç endosomlar, çok veziküler gövdeler (MVB'ler) oluşturmak için birleşen birkaç intraluminal vezikül (ILV) içerir. Endosomlar, bu süreç sırasında hücre dışı ortamdan lipitleri, çözünür proteinleri ve membran proteinlerini bünyesine katar. Trans-Golgi ağı ayrıca ILV içeriklerinin ve endositotik kargonun kaynağıdır (Kalluri et al., 2020).

Ekzosomlar aynı zamanda, intraluminal veziküller (ILV) olarak da adlandırılır, tek bir dış kesecik içinde bulunur ve tüm hücre tipleri tarafından salgılanır. Plazma, idrar, semen, tükürük, bronşiyal sıvı, beyin omurilik sıvısı (BOS), anne sütü, serum, amniyon sıvısı, sinovyal sıvı, gözyaşı, lenf, safra ve mide asidinde de bulunmuştur (Doyle & Wang, 2019). Ekzosomlar, interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve diğer birçok durum dahil olmak üzere

sitokinleri kapsayabilir. Ayrıca, ekzosomlar hücreler arasındaki iletişimi ve materyal transferini kolaylaştırır ve çeşitli biyolojik prosedürlerde yer alan mRNA, rRNA, tRNA, piRNA, snoRNA, snRNA, miRNA ve lncRNA dahil olmak üzere önemli miktarda RNA türü içerir. CircRNA, miRNA ve lncRNA dahil olmak üzere kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar), ekzosomlar içinde aktif bileşenler olarak tanınır (Morabbi & Karimian, 2025).

### **Ekzosomların Kökeni ve Boyutu**

İlk olarak 1980'lerde tanıtilen hücre dışı veziküller (EV'ler) (Pan et al., 1985), hücrelerden farklı biyogenetik ve salgılama mekanizmalarıyla salınan heterojen zarlı yapılardır (Agostino, 2020). Son yıllarda, EV'ler hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda hücreler ve mikro çevreleri arasında biyomoleküler bilgi alışverişini aracılık edebilir (Costa-silva et al., 2018). EV'ler inflamatuvar yanıtlar, oksidatif stres, hipoksi, mekanik stres, yaşlanma, hücre ölümü ve bakterilere maruz kalma ile aktivasyon üzerine veya sürekli olarak üretilir (Master et al., 2021). EV'lerin içeriklerinin, boyutunun ve zar bileşenlerinin hücre kökenine, hücre durumuna ve ortama bağlı olarak oldukça heterojen olduğunu göstermiştir (Buzas et al., 2015; Master et al., 2021). Ekzosomlar, endosomal bir yolla oluşan EV'nin bir alt tipidir ve tipik olarak 30-150 nm çapındadır. Özellikle, ekzosomal veziküller, süreç sırasında çok veziküllü cisimlere (MVB'ler) dönüşen erken endosomların sınırlayıcı zarının içe doğru tomurcuklanmasıyla oluşur. Hücrenin plazma zarının içe doğru tomurcuklanmasıyla oluşan erken endosomlar ve MVB'ler, hücrenin materyalinin endositik ve taşıma işlevlerinde rol oynar (Doyle & Wang, 2019). Özellikle, protein ayırma, geri dönüştürme, depolama, taşıma ve salma işlemlerinde yer alırlar. MVB'ler sonunda tüm bileşenleriyle birlikte parçalanmak üzere lizozoma gönderilir veya ekzosomlar da dahil olmak üzere içeriğini hücre dışı boşluğa salmak üzere hücrenin plazma zarıyla birleştirilir. Belirli bir MVB'nin kaderini belirleyen faktörler iyi anlaşılmamıştır. Ancak, MVB'nin kaderinin MVB'deki kolesterol seviyesine bağlı olduğunu göstermek için çalışmalar yapılmıştır. Şekil 1 ve 2'de ekzosomların izolasyon ve analiz yöntemleri gösterilmiştir.

### EKZOSOMLARIN İZOLASYON YÖNTEMLERİ

<p><b>Ultra Santrifüjleme Teknikleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diferansiyel Ultra Santrifüjleme</li> <li>Yoğunluk Gradyan Santrifüjleme</li> <li>Hız-Bölgesel Santrifüjleme</li> <li>İzopiknik Santrifüjleme</li> </ul>	<p><b>Boyuta Dayalı Teknikler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ultraekzosom İzolasyon Kiti</li> <li>Sıralı Filtrasyon Akış Alanı</li> <li>Akış Fraksiyonlaması (FFFF)</li> <li>Boyut Dışlama Kromatografisi (SEC)</li> <li>Hidrostatik Filtrasyon Diyalizi (HFD) filtrasyon</li> </ul>	<p><b>İmmünoafinite Yakalama Tabanlı Teknikler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi (ELISA)</li> <li>Manyetik-İmmünopresipitasyon</li> </ul>
<p><b>Ekzosom Çökelmesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Polietilen Glikol (PEG) Çökelmesi</li> <li>Lektin İndüklenen Aglutinasyon</li> </ul>	<p><b>Mikroakışkan Tabanlı İzolasyon Teknikleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Akustik Nanofiltre</li> <li>İmmün-Tabanlı Mikroakışkan İzolasyon</li> </ul>	

Şekil 1. Ekzosomların izolasyon yöntemleri

Özellikle, kolesterol açısından zengin bir vezikül salgılanırken, kolesterol içermeyen morfolojik olarak özdeş bir vezikül parçalanma için lizozoma gönderilmiştir. MVB ve ekzosom oluşumunun ve salımının düzenlenmesi, taşıma için gerekli olan endosomal ayırma kompleksleri (ESCRT) yoluyla gerçekleşir. Tam mekanizma henüz tam olarak anlaşıl-mamış olsa da, MVB'lerin oluşumunun büyüme faktörleri tarafından uyarılabileceği ve hücrenin ekzosom üretimini ihtiyaçlarına göre ayarlayabil-diği görülmektedir (Doyle & Wang, 2019).

### EKZOSOMLARIN ANALİZ YÖNTEMLERİ

<p><b>Fiziksel Analiz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nanopartikül İzleme Analizi (NTA)</li> <li>Dinamik Işık Saçılımı (DLS)</li> <li>Elektron Mikroskobu</li> <li>Ayarlanabilir Dirençli Darbe Algılama (tRPS)</li> </ul>	<p><b>Kimyasal, Biyokimyasal ve Kompozisyonel Analiz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>İmmüno-deteksiyon Yöntemleri</li> <li>Akış Sitometrisi</li> <li>Western Blotting</li> <li>Ekzosomların Entegre İmmüno-İzolasyonu ve Protein Analizi</li> <li>Termoforetik Profilleme</li> <li>Kütle Spektrometrisi (MS)-Tabanlı Proteomik Analiz</li> <li>Küresel Proteomik Yaklaşımlar</li> <li>Hedefli Proteomik Yaklaşımlar</li> </ul>
---	---

Şekil 2. Ekzosomların analiz yöntemleri

### Ekzosomların Biyolojik Amacı

Ekzosomların başlangıçta hücrel atık kaynağı veya hücrelerin ihtiyaç duyulmayan veya istenmeyen materyalden kurtulmasının bir yolu olduğu düşünülüyordu, ancak o zamandan beri ekzosomların hücre-hücre iletişimde, hücre bakımında ve tümör ilerlemesinde rol oynadığı bulundu. Ek olarak, ekzosomların antijen sunan veziküller olarak hareket ede-

rek bağışıklık tepkilerini uyardığı bulundu. Sinir sisteminde, ekzosomların miyelin oluşumunu, nörit büyümesini ve nöronal sağkalımı teşvik etmeye yardımcı olduğu ve böylece doku onarımı ve rejenerasyonunda rol oynadığı bulundu. Aynı zamanda, merkezi sinir sistemindeki (CNS) ekzosomların hastalığın ilerlemesine yardımcı olabilecek beta amiloid peptid, süperoksit dismutaz ve alfa sinüklein gibi patojenik proteinler içerdiği bulundu (Doyle & Wang, 2019).

Son çalışmalar, hücreden türetilen ekzosomların tümör büyümesi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Örneğin, rekombinant epidermal büyüme faktörü (EGF) tedavisi, oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) hücresinden türetilen ekzosomların OSCC hücrelerine alınmasını teşvik edebilir. Buna karşılık, erlotinib ve setuksimab dahil olmak üzere EGF reseptörü (EGFR) baskılayıcı veya EGFR inhibitörleri, OSCC hücreleri tarafından ekzosom alımını ortadan kaldırır (Sasabe et al., 2022). Hücreden türetilen ekzosomların ayrıca OSCC hücrelerinin çoğalmasını, göçünü, invazyonunu, kök hücreliğini ve kemoterapi direncini indüklediği gösterilmiştir. Bu biyomoleküller, tümör hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak sinyal yollarını aktive edebilir ve tümör hücresi çoğalmasını teşvik edebilir (Y. F. Chen et al., 2024).

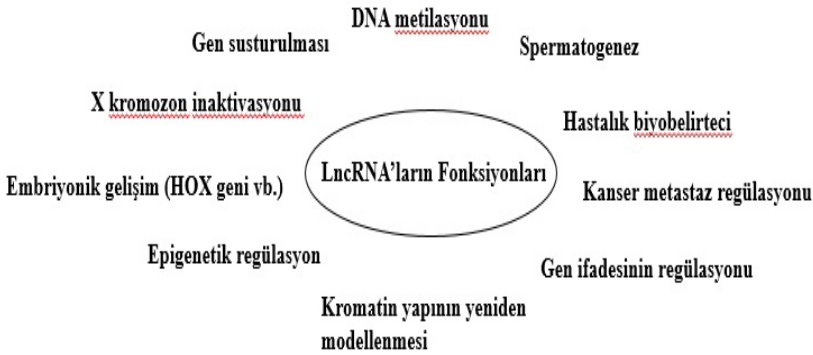
### Long Non coding RNA

İlk olarak 2002'de karakterize edilen LncRNA'lar, protein translasyon kapasitesi olmayan, uzunluğu 200 nükleotidi aşan bir RNA transkript sınıfını temsil eder. Çeşitli biyolojik süreçlerde temel olarak işlev gören LncRNA'lar, hem transkripsiyonel hem de transkripsiyonel sonrası seviyelerde düzenleyici etkiler uygular. Tek veya çoklu ekzonlardan oluşan karmaşık kovalent olarak kapalı devre yapılar olan CircRNA'lar, öncelikle tanınan protein kodlayan genler tarafından ifade edilen öncül mRNA'lardan kaynaklanır. Bu moleküller, ebeveyn genlerinin transkripsiyonunu ve translasyon sonrası modülasyonunu etkileyerek çeşitli biyolojik işlevleri düzenler (X. Li et al., 2024).

LncRNA'lar kanser hücresi çoğalmasını, metastazı, tedavi direncini, epitel-mezenkimal geçişi ve anjiyogenezi teşvik ederek kanser ilerlemesini etkilerler (Peña-flores et al., 2024). Örneğin, lncRNA HAGLROS, miR-135b-3p için bir sünger görevi görerek COL10A1 ekspresyonunu yukarı düzenler ve meme kanseri hücrelerinde çoğalmayı, metastazı, epitel-mezenkimal geçişi ve anjiyogenezi teşvik eder (Meng, 2024). LncRNA'lar, tümör ilerlemesini aynı anda birden fazla mekanizma aracılığıyla düzenleyebilir. LncRNA ekspresyonunun düzensizliği, tümör ilerlemesine önemli bir katkıda bulunur. Önceki çalışmalar, karaciğer kanserinde lncRNA düzensizliği hakkında bilgi sentezlemiş, kopya sayısı varyasyonları

(CNV'ler), DNA metilasyonu ve RNA metilasyonu ile ilişkileri genetik bir bakış açısıyla ve ayrıca histon modifikasyonlarıyla ilişkilerini proteomik bir bakış açısıyla incelemiştir (Xue et al., 2022). LncRNA aracılı tümör oluşumu üzerine araştırmalar, tümör oluşumundan tanı ve tedaviye kadar tüm süreci kapsayan son üç yılda önemli gelişmelerle öne çıkan bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda, teknolojiadaki ilerlemeler bu araştırmanın kapsamını genişletmeye devam etmektedir. LncRNA araştırmalarına zamanında bir genel bakış sağlamak için, son yıllarda yayınlanan ekzosomal lncRNA'lar üzerine makaleler seçilmiştir (Cao et al., 2025).

Organizmalarda gen transkripsiyonu karmaşık ve düzenli bir işlemdir. Çoğu genom dizisi kodlayan RNA'lara veya kodlamayan RNA'lara transkripsiyona uğrar. Kodlamayan RNA sınıfı olarak lncRNA'lar yakın zamanda belirgin bir protein kodlama işlevi olmayan uzun RNA transkriptleri grubu olarak tanımlanmıştır (Derrien et al., 2012), İntronik, sens, anti-sens, intergenik ve çift yönlü olmak üzere 5 kateoriye ayırılır. İnsan genom projesinin uygulanması ve moleküler biyolojinin gelişmesiyle birlikte lncRNA'lar giderek daha fazla keşfedilmiştir. Evrimsel olarak korunmuşlardır ve nispeten az ekzon içerirler (Sarropoulos et al., 2019).



Şekil 3. LncRNA'ların fonksiyonları

mRNA transkriptleriyle karşılaştırıldığında, lncRNA'lar daha yapılandırılmış, kararlı ve oldukça mekansal-zamansal-özellikli görünmektedir, bu da doku kökenlerinin kan ve idrar gibi biyosıvılardan izlenmesini mümkün kılar. Dahası, epigenetik düzenleme, nükleer ve sitoplazmik taşımacılık, gen transkripsiyonu, protein translasyonu ve mRNA dönüşümü dahil olmak üzere kritik ve çok yönlü gen düzenleyici roller oynarlar. LncRNA'lardaki yanlış ifade veya mutasyonlar çeşitli kanser türleri, koroner hastalık, tip II diyabet, otoimmün bozukluklar ve çok sayıda nörolojik bozuklukla ilişkilendirilmiştir (S. Chen et al., 2020).

LncRNA'ların kromozom yeniden şekillenmesini aracılık edebilen ve gen ifadesini etkilemek için kromatin değiştiricilerinin toplanmasını önleyebilen RNA polimeraz II transkripsiyonunun yan ürünleri olduğu gösterilmiştir (M. Xu et al., 2018). Sitoplazmada, lncRNA'ların gen ifadesini düzenlemek için sünger miRNA'lar olduğu bildirilmektedir. Örneğin, FOXF1 bitişik kodlamayan gelişimsel düzenleyici RNA (FENDRR) akciğer kanserinde aşağı düzenlenmiş olarak tanımlanmıştır ve bunun yüksek ekspresyonu miRNA-761/TIM2 eksenini düzenleyerek NSCLC'nin ilerlemesini baskılayabilir. CDKN2B antisens RNA 1'in (CDKN2B-AS1) NSCLC'de yüksek ekspresyona sahip olduğu kanıtlanmıştır, bu da kanser hücresi çoğalmasını ve göçünü teşvik etmiştir (M. Xu et al., 2018). LncRNA'lar ayrıca protein kodlayan genlerin transkriptleriyle tamamlayıcı çift zincirler oluşturur ve gen ekspresyon seviyesini düzenlemek için dicer enziminin etkisi altında endojen siRNA'lar üretir. Ek olarak, lncRNA'lar proteinlere bağlanabilir, protein fonksiyonlarını düzenleyebilir ve protein bozunumuna katılabilir. Genel olarak, lncRNA'lar kromatin modifikasyonu, transkripsiyonel düzenleme, pre-mRNA işlenmesi ve eklenmesi, RNA stabilite modülasyonu vb. gibi karmaşık işlevleri nedeniyle yaşamın tüm yönlerinde yer alırlar (Fan et al., 2020).

LncRNA'ların kanserdeki etkileşimi, hücre döngüsü, çoğalma yolları ve mikrobiyal denge gibi çeşitli süreçlerde iyi bilinmektedir. Ek olarak, LncRNA'lar makrofajlar, monositler, mast hücreleri, dendritik hücreler, nötrofiller, eozinofiller, doğuştan lenfoid hücreler (ILC'ler), bazofiller ve B veya T lenfositler aracılığıyla gelişimi, homeostazı ve doğuştan/edilmiş bağışıklık tepkilerini sıkı bir şekilde kontrol edebilir. Bu nedenle, LncRNA'lar otoimmün bozukluklar ve inflamatuvar yollar gibi bağışıklıkla ilişkili hastalıklarda önemli rollere sahip olabilir. Bağışıklık sistemi gen ifadesinin kesin düzenlenmesi, bir organizmanın kendi antijenlerini tanımlamadan patojenlere karşı güçlü bir bağışıklık tepkisi geliştirme yeteneğine bağlıdır. Önceki çalışmalar bu süreçte yer alan yüzey reseptör işlevlerini, salgılanan sitokinleri ve transkripsiyon faktörlerini açıklamıştır, ancak RNA'nın işlevi hakkında nispeten az bilgi mevcuttur (Ghahramani et al., 2025).

### **Ekzozom kökenli-kodlanmayan RNA'lar**

Ekzozom oluşumu, sınıflandırma ve ekzozomdan türetilen lncRNA'ların alımı süreci karmaşıktır ve çeşitli mekanizmaları içerir (Şekil 2). Şimdiye kadar en çok çalışılan ekzozom oluşum yolu, esas olarak üç aşamayı içeren klasik yoldur. Başlangıçta, sitoplazmik membran içe doğru kıvrılır ve endositotik veziküller oluşturur ve bunlar daha sonra birleşerek erken endosomları oluşturur. Bu erken endosomlar, hücre içi içerikleri kapsüllemek için daha fazla içe doğru kıvrılır ve bunun sonucunda intraluminal ve-

ziküller (ILV'ler) oluşur ve daha sonra çok veziküllü cisimlere (MVB'ler) dönüşür. Son olarak, MVB'ler plazma membranıyla birleşerek ekzosomları hücre dışı boşluğa salar (Wu & He, 2023).

Ekzosom kargolarının ayırma mekanizması kargo türüne bağlı olarak değişir. Taşıma için gerekli endosomal ayırma kompleksi (ESCRT) kompleksi proteinler için önemli bir kargo ayırma mekanizması olarak kabul edilmiştir. ESCRT kompleksi üç ana işlevi yerine getirir: ilk olarak, ubikitinlenmiş kargoyu tanıır ve bozunmasını önler ve ardından zarı deforme ederek kargoyu ayırır. Son olarak, ayrılmış kargoyu içeren ILV'ler oluşturur (Raiborg & Stenmark, 2009). Ancak, tüm protein ayırma işlemleri ubikitinasyona bağlı değildir. MVB'lere kargo taşınmasını işaret eden translayon sonrası modifikasyonlar arasında fosforilasyon, oksidasyon, sitrülasyon, glikozilasyon bulunur (Szabó-taylor et al., 2015). Ayrıca proteinler ESCRT'den bağımsız bir yolla da ekzosomlara yüklenebilir.

Tümör mikroçevresi (TME), kanser oluşumunun ve gelişiminin çeşitli aşamalarında aktif olarak yer alan karmaşık bir ekosistemdir. Proliferasyon, göç, istila, apoptozis inhibisyonu, bağışıklık kaçışı, anjiyogenez ve metabolik yeniden programlama gibi tümör biyolojik davranışının bazı özellikleri TME tarafından etkilenir. Çalışmalar, kanser kaynaklı ekzosomlardaki kodlamayan RNA'ların, özellikle uzun zincirli kodlamayan RNA'ların ve mikroRNA'ların, anjiyogenez düzenleme mekanizması olarak hücreler arası iletişimi kolaylaştırdığını göstermiştir. Tümör büyümesini, anjiyogenez, metastaz ve TME'nin yeniden programlanmasını teşvik ederler. Ekzojen kodlamayan RNA'lar ile tümörle ilişkili endotel hücreleri arasındaki ilişkiyi ve anjiyogenezdeki rollerini inceleyen klinisyenler, bunun sonucunda tedaviye ilişkin yeni bakış açıları kazanacaklardır.

Karmaşık bir ekosistem olan tümör mikroçevresi (TME), kanser gelişiminin her aşamasına aktif olarak katılır (Hanahan & Weinberg, 2011). Çeşitli hücre tipleri ve hücre olmayan bileşenler içeren dinamik bir ekosistem olan TME, tümör büyümesinde, metastazda ve ilaç direncinde önemli bir rol oynar. Kanserler, çoğalma, göç, istila, bağışıklık kaçışı, anjiyogenez ve metabolik yeniden programlama gibi bazı biyolojik davranışlar sergiler ve bunların hepsi TME'den etkilenir. Otokrin ve parakrin işlevler de dahil olmak üzere biyolojik işlevler, TME'ler içindeki karmaşık iletişim ağı tarafından düzenlenir. Ekzokrin aracılı iletişim, parakrin sinyal iletiminin önemli bir yeni yoludur (Giraldo et al., 2019). Ekzosomlar, DNA, RNA ve proteinler gibi molekülleri komşu hücrelere taşıyabilir, burada kanser hücreleri ve TME'yi oluşturan çevre hücreleri arasında etkili sinyal molekülleri olarak işlev görürler.

Fibroblastlar, endotel hücreleri (EC'ler) ve bağışıklık hücreleri gibi TME'deki tümör dışı hücreler, tümörle ilişkili aktif maddelerden etkilenir

ve orijinal hücre işlevleri tümör benzeri değişikliklere uğrar, sürekli olarak yeni ortama uyum sağlar ve tümör büyümesini teşvik eder.

TME, çeşitli işlevlere sahip farklı hücre tiplerinden oluşur ve aşırı hücre-hücre etkileşimlerini düzenler. Bu etkileşimler, her kanserin izin verdiği ortama yeniden programlamayı düzenler ve kanser gelişimi, ilerlemesi ve tedavi direnci üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (Duan et al., 2023).

Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), öncelikle gen metilasyonunun modülasyonunda, transkripsiyonun aktivasyonunda ve translasyonun ilerlemesini etkilemede işlev görür. lncRNA'lar çekirdek içinde kapsamlı sentez ve işleme tabi tutulur ve düzenleyici aktivitelerini sitoplazmada gerçekleştirir. (Mercer et al., 2008). lncRNA'ların ikincil yapısı ve alanı, temel özellikleridir. Ancak, farklı türler arasında önemli bir korumaya sahip değildirler, lncRNA: DNA veya lncRNA: protein etkileşimlerine aracılık ederler ve işlevlerinin çoğunu etkilerler (Ponti et al., 2018).

Son yıllarda, mezenkimal kök hücrelerden türetilen ekzosomlar (MSC-Exos), benzersiz rejeneratif özellikleri nedeniyle cilt yara iyileşmesi ve yara izi azaltmada yeni araçlardan biri olarak önerilmiştir (Zhou et al., 2023). Bu nanoveziküller, proteinler, lipitler ve kodlamayan RNA'lar taşıyarak yara iyileşmesini hızlandırır. MSC-Exos'taki lncRNA'lar, rejeneratif sinyal yollarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. lncRNA'ları taşıyan MSC-Exos, fibroblastların çoğalmasını artırabilir ve kollajen ve hücre dışı matris genlerinin ekspresyonunu epigenetik olarak düzenleyerek yara iyileşmesini kolaylaştırabilir (Pant et al., 2021). Ek olarak, lncRNA'lar, inflamatuvar yolları ve hücre sinyallemesini etkileyerek inflamasyonu azaltabilir. Öte yandan, MSC-Exos, VEGF gibi pro-anjiyogenik faktörlerin ekspresyon seviyesini artırarak anjiyogenezi artırabilir, yara iyileşmesine ve doku rejenerasyonuna katkıda bulunabilir. Ayrıca, MSC-Exos'ta bulunan lncRNA'lar, mitokondriyal işlevi artırarak ve oksidatif stresi azaltarak diyabetik yara iyileşmesini iyileştirmede rol oynayabilir (B. Li et al., 2020). Son olarak, MSC-Exos'un, taşıdıkları lncRNA'lar nedeniyle hücresel yolları ve onarım süreçlerini düzenlemedeki benzersiz özellikleri, onları cilt yara iyileşmesi için oldukça güçlü ve invaziv olmayan bir aday haline getirebilir (Morabbi & Karimian, 2025).

İmmüno-surveillance, adaptif bağışıklık hücreleri (örn. CD8<sup>+</sup> T hücreleri, CD4<sup>+</sup> T hücreleri, Treg'ler), miyeloid bağışıklık hücreleri (örn. makrofajlar) ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın kesiştiği noktadaki hücreler (örn. doğal öldürücü hücreler) dahil olmak üzere, esas olarak bağışıklık hücreleri tarafından aracılık edilen bir savunma mekanizmasıdır. Çeşitliliği ve uyulanabilirliğiyle bağışıklık sistemi, doku hasarını önlemek ve vücutta homeostazı yeniden sağlamak için çalışır. Ancak, kanser hücreleri bu gözetimden kaçabilir ve olgun tümör hücrelerine doğru ilerleyebilir.

Tümörlerden veya diğer hücrelerden lncRNA'ların ekzositozu, bağışıklık baskılayıcı bir mikroçevrenin kademeli olarak kurulmasına katkıda bulunabilir. Son yapılan araştırmalar T lenfositleri, NK hücreleri ve makrofajlara odaklanmıştır (Visser & Joyce, 2023).

Ekzosomal lncRNA'lar, T lenfositlerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve işlevini düzenleyerek bağışıklık tepkilerinde rol oynayan genlerin ifadesini etkiler ve böylece T hücresi tükenmesine ve bağışıklık baskılayıcı bir mikroçevrenin oluşmasına katkıda bulunur. T lenfositler, sitotoksik CD8<sup>+</sup> T hücreleri, CD4<sup>+</sup> yardımcı T (Th) hücreleri, Treg'ler, gama delta T hücreleri ve doğal öldürücü T hücreleri (NKT hücreleri) gibi çeşitli bağışıklık hücresi tiplerini içerir (Z. Xu et al., 2022).

## Sonuçlar

Özetle, ekzosomal lncRNA'lar ve circRNA'lar, kanser teşhisi ve prognozu için güçlü biyobelirteçler olarak umut vadediyor ve etkili terapötik stratejiler geliştirmek için önemli bir potansiyele sahiptir. Tümör spesifik ekzosomal lncRNA'ların ve circRNA'ların tanı ve terapötik tümör mekanizmalarındaki işlevsel rollerini ortaya çıkarmak için devam eden araştırma ve doğrulama zorunludur ve tıp alanında terapötik uygulamalarının önünü açmaktadır.

Fosfolipid çift katmanları içinde sitoplazmik proteinleri ve RNA'yı kapsülleyen minik hücre dışı veziküller olan ekzosomlar, çeşitli hücreler arasında hücreler arası iletişimde önemli haberciler olarak görev yapar. Özellikle akciğer kanserinde, nano boyutlu veziküller tümör mikroçevresini karmaşık bir şekilde düzenler, otokrin ve parakrin sinyalleme kaskadları aracılığıyla immünomodülasyonu, anjiyogenezi, tedavi direncini ve metastazı düzenler. Bu dinamik etkileşimin merkezinde, akciğer kanseri ilerlemesindeki rolleri, temel tanı, prognoz ve terapötik hedefler olarak potansiyellerini aydınlatan ekzomal lncRNA'lar ve circRNA'lar bulunur. Bu moleküller, çoğalma, göç, invazyon, epitel-mezenkimal geçiş, anjiyogenez ve bağışıklık düzenlemesini kapsayan kanserin temel ayırt edici özelliklerine aktif olarak katılırlar. Akciğer kanseri hastalarında spesifik ekzosomal lncRNA'ların ve circRNA'ların anormal ifade kalıpları, klinik önemlerini vurgulayarak, tıpta uygulanacak müdahaleler için umut vadeden adaylar olarak konumlandırılır.

lncRNA'lar RNA transkriptlerini 200'den fazla protein kodlamayan nükleotide dönüştürür, ancak sistemik lupus eritematozus, RA, SS, AITD, T1DM, SS ve insan genetik hastalıkları gibi bağışıklık tepkisi hastalıkları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Çeşitli biyolojik süreçlerde lncRNA'ların rollerinin giderek daha iyi anlaşılmasına rağmen, lncRNA'ların otoimmün bozukluklardaki işlevinin açıklanmasında hala birkaç önemli zorluk

bulunmaktadır. Otoimmün hastalıklarda lncRNA'ların anormal ekspresyonunun nedenleri ve bu gözlemi yönlendiren kesin mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır. LncRNA'lar ile diğer epigenetik faktörler arasındaki işlevsel farklılıklar ve lncRNA'lardaki değişikliklerin hastalığın ilerlemesine katkıda bulunup bulunmadığı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Giderek artan kanıtlar, lncRNA'ların çeşitli biyolojik süreçlerin önemli düzenleyicileri olduğunu ve düzensizliklerinin otoimmün hastalıkların gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu kesin olarak göstermektedir. Bağışıklık sistemi gelişiminin farklı aşamalarıyla ilişkili lncRNA'ları belirlemek, yalnızca doğal bağışıklık sistemlerinin altında yatan moleküler mekanizmaları araştıran gelecekteki araştırmalar için değerli bir kaynak olmakla kalmayacak, aynı zamanda lncRNA'ların hastalıkların patogeneğinde ve ilerlemesinde oynadığı rolü anlamak için bir temel sağlayacaktır. Uzun kodlamayan RNA işlevleri ile otoimmün hastalıklar arasındaki korelasyonları incelemek, bu otoimmün durumların gelişimi ve altında yatan mekanizmalar hakkındaki anlayışımızı artırabilir. Bu çalışmalar, otoimmün bozuklukların tedavisi, teşhisi ve yönetimi için önemli moleküler hedefler sağlayabilir.

Son yapılan çalışmalarda, lncRNA'ların ve ekzosomların, yerel hücresel mikro ortamları değiştiren ve/veya kontrol eden hücre sinyallerini yaymak için birlikte işlev görebileceğini öne sürmektedir. Bu inceleme, lncRNA'ların ve ekzosomların kanser gelişiminde oynadığı çeşitli rolleri ve ayrıca ekzosomların hücreler arası iletişim aracı olarak hücreler arasında işlevsel lncRNA'ları aktarabilme olasılığını belirleyecektir.

**KAYNAKÇA**

- Fabbiano F, Corsi J, Gurrieri E, Trevisan C, Notarangelo M, D'Agostino VG. (2020). RNA packaging into extracellular vesicles: An orchestra of RNA-binding proteins? *J Extracell Vesicles*, 10(2):e12043. doi: 10.1002/jev2.12043.
- Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, et al. (2015). Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*, 14;4:27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.
- Cao J, Feng B, Xv Y, Yu J, Cao S, Ma C. (2025). Continued attention: The role of exosomal long non-coding RNAs in tumors over the past three years. *Int Immunopharmacol*, 10;144:113666. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113666.
- Chen S, Zhu X, Huang S. (2020). Clinical applications of extracellular vesicle long RNAs. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 57(8):508-521. doi: 10.1080/10408363.2020.1751584.
- Chen, YF., Luh, F., Ho, YS. *et al.* (2024). Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials. *J Biomed Sci.*, 31,67. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01055-0>.
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK et al. (2015). Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol.*, 17(6):816-26. doi: 10.1038/ncb3169.
- Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, et al. (2012). The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res.*, 22(9):1775-89. doi: 10.1101/gr.132159.111.
- Doyle LM, Wang MZ. (2019). Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells*, 15;8(7):727. doi: 10.3390/cells8070727.
- Duan SL, Fu WJ, Jiang YK, Peng LS, Ousmane D, Zhang ZJ, et al. (2023). Emerging role of exosome-derived non-coding RNAs in tumor-associated angiogenesis of tumor microenvironment. *Front Mol Biosci.*, 4;10:1220193. doi: 10.3389/fmolb.2023.1220193.
- Fan T, Sun N, He J. (2020). Exosome-Derived LncRNAs in Lung Cancer. *Front Oncol.*, 23;10:1728. doi: 10.3389/fonc.2020.01728.
- Ghahramani Almanghadim H, Karimi B, Valizadeh S, Ghaedi K.(2024). Biological functions and affected signaling pathways by Long Non-Coding RNAs in the immune system. *Noncoding RNA Res.*, 6;10:70-90. doi: 10.1016/j.ncrna.2024.09.001.
- Giraldo NA, Sanchez-Salas R, Peske JD, Vano Y, Becht E, Petitprez F, et al. (2019). The clinical role of the TME in solid cancer. *Br J Cancer.*, 120(1):45-53. doi: 10.1038/s41416-018-0327-z.

- Hanahan D, Weinberg RA. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Kalluri R, LeBleu VS. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.*, 367(6478):eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.
- Li B, Luan S, Chen J, Zhou Y, Wang T, Li Z, et al.(2020). The MSC-Derived Exosomal lncRNA H19 Promotes Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers by Upregulating PTEN via MicroRNA-152-3p. *Mol Ther Nucleic Acids*, 19:814-826. doi: 10.1016/j.omtn.2019.11.034.
- Li B, Luan S, Chen J, Zhou Y, Wang T, Li Z, Fu Y, Zhai A, Bi C. (2020). The MSC-Derived Exosomal lncRNA H19 Promotes Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers by Upregulating PTEN via MicroRNA-152-3p. *Mol Ther Nucleic Acids*, 19:814-826. doi: 10.1016/j.omtn.2019.11.034.
- Li X, Wu Y, Jin Y. (2024). Exosomal lncRNAs and CircRNAs in lung cancer: Emerging regulators and potential therapeutic targets. *Noncoding RNA Res.*, 9(4):1069-1079. doi: 10.1016/j.ncrna.2024.06.010.
- Li SR, Man QW, Gao X, Lin H, Wang J, Su FC, et al.(2021). Tissue-derived extracellular vesicles in cancers and non-cancer diseases: Present and future. *J Extracell Vesicles.*, 10(14):e12175. doi: 10.1002/jev.2.12175.
- Meng Z, Zhang R, Wu X, Piao Z, Zhang M, Jin T. (2024). lncRNA HAGLROS promotes breast cancer evolution through miR-135b-3p/COL10A1 axis and exosome-mediated macrophage M2 polarization. *Cell Death Dis.*, 15(8):633. doi: 10.1038/s41419-024-07020-x.
- Mercer TR, Dingler ME, Sunkin SM, Mehler MF, Mattick JS. (2008). Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105(2):716-21. doi: 10.1073/pnas.0706729105.
- Morabbi A, Karimian M. (2025). Therapeutic potential of exosomal lncRNAs derived from stem cells in wound healing: focusing on mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.*, 16(1):62. doi: 10.1186/s13287-025-04200-0.
- Pan BT, Teng K, Wu C, Adam M, Johnstone RM. (1985). Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol.*, 101(3):942-8. doi: 10.1083/jcb.101.3.942.
- Li W, Pang Y, He Q, Song Z, Xie X, Zeng J, Guo J. (2024). Exosome-derived microRNAs: emerging players in vitiligo. *Front Immunol.*, 15:1419660. doi: 10.3389/fimmu.2024.1419660.
- Pant T, Juric M, Bosnjak ZJ, Dhanasekaran A. (2021). Recent Insight on the Non-coding RNAs in Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Regulatory and Therapeutic Role in Regenerative Medicine and Tissue Engineering. *Front Cardiovasc Med.*,1;8:737512. doi: 10.3389/fcvm.2021.737512.
- Peña-Flores JA, Muela-Campos D, Guzmán-Medrano R, Enríquez-Espinoza D, González-Alvarado K. (2024). Functional Relevance of Extracellular Ve-

sicle-Derived Long Non-Coding and Circular RNAs in Cancer Angiogenesis. *Noncoding RNA.*, 10(1):12. doi: 10.3390/ncrna10010012.

Delli Ponti R, Armaos A, Marti S, Tartaglia GG. (2018). A Method for RNA Structure Prediction Shows Evidence for Structure in lncRNAs. *Front Mol Biosci.*, 3;5:111. doi: 10.3389/fmolb.2018.00111.

Raiborg C, Stenmark H. (2009). The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins. *Nature.*, 458(7237):445-52. doi: 10.1038/nature07961.

Sarropoulos I, Marin R, Cardoso-Moreira M, Kaessmann H. (2019). Developmental dynamics of lncRNAs across mammalian organs and species. *Nature.*, 571(7766):510-514. doi: 10.1038/s41586-019-1341-x.

Sasabe E, Tomomura A, Liu H, Sento S, Kitamura N, Yamamoto T. (2022). Epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor signaling blockage inhibits tumor cell-derived exosome uptake by oral squamous cell carcinoma through macropinocytosis. *Cancer Sci.*, 113(2):609-621. doi: 10.1111/cas.15225.

Szabó-Taylor K, Ryan B, Osteikoetxea X, Szabó TG, Sódar B, Holub M, Németh A, Pálóczi K, Pállinger É, Winyard P, Buzás EI. (2015). Oxidative and other posttranslational modifications in extracellular vesicle biology. *Semin Cell Dev Biol.*, 40:8-16. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.02.012.

Tarasov VV, Svistunov AA, Chubarev VN, Dostdar SA, Sokolov AV, Brzecka A, Sukocheva O, Neganova ME, Klochkov SG, Somasundaram SG, Kirkland CE, Aliev G. (2021). Extracellular vesicles in cancer nanomedicine. *Semin Cancer Biol.*, 69:212-225. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.017.

de Visser KE, Joyce JA. (2023). The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell.*, 41(3):374-403. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.016.

Wu W, He J. (2023). Unveiling the functional paradigm of exosome-derived long non-coding RNAs (lncRNAs) in cancer: based on a narrative review and systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 149(16):15219-15247.

Xu M, Chen X, Lin K, Zeng K, Liu X, Pan B, Xu X, Xu T, Hu X, Sun L, He B, Pan Y, Sun H, Wang S. (2018). The long noncoding RNA SNHG1 regulates colorectal cancer cell growth through interactions with EZH2 and miR-154-5p. *Mol Cancer.*, 17(1):141. doi: 10.1186/s12943-018-0894-x.

Xu Z, Chen Y, Ma L, Chen Y, Liu J, Guo Y, Yu T, Zhang L, Zhu L, Shu Y. (2022). Role of exosomal non-coding RNAs from tumor cells and tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Mol Ther.*, 30(10):3133-3154. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.01.046.

Xue C, Gu X, Bao Z, Su Y, Lu J, Li L. (2022). The Mechanism Underlying the ncRNA Dysregulation Pattern in Hepatocellular Carcinoma and Its Tumor Microenvironment. *Front Immunol.*, 13:847728. doi: 10.3389/fimmu.2022.847728.

Zhou C, Zhang B, Yang Y, Jiang Q, Li T, Gong J, Tang H, Zhang Q. (2023). Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing. *Stem Cell Res Ther.*, 14(1):107. doi: 10.1186/s13287-023-03345-0.



# BÖLÜM 3

## HİPERTANSİYON VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN GÜNCEL KULLANIMI

*Sevdenur YARDIMCI<sup>1</sup>*

*Fatma AYDINOĞLU<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,

Doç.Dr. Fatma Aydınoğlu, Ç.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,

e-mail: [faydinoglu@cu.edu.tr](mailto:faydinoglu@cu.edu.tr), ORCID: 0000-0003-3691-208X

## 1. Hipertansiyon

Hipertansiyon kardiyovasküler, serebrovasküler ve böbrek hastalıkları riskinin artmasına yol açmaktadır (GBD, 2017). Arteriyel kan basıncının normal sınır değerlerinin üzerinde olmasıyla ortaya çıkan kardiyovasküler bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Yüksek kan basıncı için kesin bir sınır olmamakla birlikte tanısız yaklaşımı kolaylaştırmak ve tedavi kararını verebilmek için kan basıncı sınır değerleri kullanılmaktadır (ESH-ESCGC 2003). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) tarafından hazırlanmış kılavuzlarda sistolik kan basıncının (SKB)  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB)  $\geq 90$  mmHg olduğu durum hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (Williams et al., 2018; McEvoy et al. 2024).

### 1.1. Hipertansiyon Tipleri

#### 1.1.2. Esansiyel Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon, dünya çapında 1 milyondan fazla yetişkini etkileyen yaygın bir hastalıktır (Arnett & Claas, 2018). Bu hipertansiyonun nedeni tam ortaya konulmamakla beraber genetik bir yatkınlık, endüstrileşme, sedanter hayat, obezite, fazla tuz tüketimi, fazla alkol kullanımı, stres, sigara kullanımı gibi çevresel şartların etkili olduğu düşünülmektedir (Arnett & Class, 2018; Karadovan & Eti, 2014).

#### 1.1.3. Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyonda ise altta yatan bir hastalık veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Hipertansif vakaların sadece %5-10'u kadar küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Sekonder hipertansiyon prevalansı yaşa göre değişmekte olup, gençlerde daha sık görülmektedir. (Chobanian et al., 2003).

## 2. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyonun tedavisi yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavi şeklinde yönetilmektedir. Bu hastalığın tedavisi için farklı tedavi kılavuzları hazırlanmıştır. Ülkemizde hipertansiyonun tedavisinde tarafından hazırlanan ESC/ESH takip edilmektedir.

### 2.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hipertansiyon tedavisinde ilaç dışında yaşam tarzı değişiklikleri de çok önemli rol taşımaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri ilaç tedavisine baş-

lamadan ve ilaç tedavisi gerektiren basamaklarda yer almaktadır. Beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketiminin kısıtlanması, stress yönetimi gibi kavramlar yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde yer almaktadır. Hipertansiyonu önlemek için diyet yaklaşımları tuz, doymuş yağ ve şeker içeriği fazla olan gıdaların tüketiminin azaltılması ve kırmızı etin kısıtlanması şeklindedir (Piepoli et al., 2016).

## 2.2. Farmakolojik Tedavisi

Hipertansiyonda yaşam değişiklikleriyle kan basıncının regüle edilememesi ilaç tedavisini gerekli kılmaktadır (Thomopoulos et al.,2015). Tedavinin ilk amacı tüm hastalarda kan basıncı değerlerini sınır değerleri arasında tutmaktır. Hipertansiyon tedavisindeki amaçlardan bir diğeri ise kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektir (Lewington et al., 2002).

## 3. Antihipertansif İlaçlar

Genel olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar diüretikler, anjiyotensin antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri (KKB), adrenerjik reseptör blokörleri, adrenerjik nöron blokörleri, santral etkili sempatotikler veya diğer sempatotikler, direkt etkili vazodilatörler ve potasyum kanal açıcı ilaçlar ve hipertansif kriz tedavisinde ilaçlar olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Kayaalp 2012; Brunton et al., 2017, Şekil-1).



Şekil 1- Antihipertansif ilaçlar

ESC/ESH kılavuzunda kan basıncı ve kardiyovasküler olaylarda azalma, kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri açısından anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokör (ARB)'leri, dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokör (KKB)'leri, diüretikler ve beta-blokörlerinin özellikle belirtilmiştir. ADE inhibitörleri, ARB'ler, dihidropiridin CCB'ler, diüretikler (özellikle tiazid ve tiazid benzerleri), genel popülasyonda hipertansiyon tedavisine başlamak için birinci basamak seçenekleri olarak önerilmektedir (McEvoy et al. 2024).

### 3.1. Diüretikler

Diüretikler idrar hacmini ve sodyum (Na<sup>+</sup>) ve klor (Cl<sup>-</sup>) atılımını artıran ilaçlardır. Diüretik etkilerini distal tübül etkileyerek oluşturmaktadırlar. Bu gruptan tiazidler ve tiazid benzeri diüretikler, kıvrım diüretikleri ve potasyum tutucu diüretikler hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır (Wright et al., 2005; Tamargo 2014).

Hipertansiyon tedavisinde esas olarak tiazid grubu tercih edilmektedir. Ancak, böbrek yetmezliği gibi glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30 olanlarda furosemid gibi kıvrım diüretikleri kullanılmaktadır. Dirençli hipertansiyon durumlarında ise tedaviye potasyum tutucu diüretikler eklenmektedir (Mancia et al., 2013).

#### 3.1.1. Tiazidler

Bu grupta klorotiazid, hidroklorotiazid, metoklorotiazid, bendrofluzid, politiazid yer almaktadır (Tamargo et al., 2014). Tiazidler en yaygın kullanılan diüretiklerdir ve hipertansiyon tedavisinde birinci basamak ajan olarak tercih edilmektedirler (Williams et al., 2018, Mancia et al., 2013). Tiazidlerin kan basıncını düşürücü etkileri yavaş olarak olduğu ve bu yanıtın tedavi başlangıcından 4-6 hafta kadar sonra belirgin olduğu görülmüştür (Reyes 2002). Tiazid diüretikler, doz yanıt eğrileri yatık olması nedeniyle dozları arttırıldığında yan tesirleri artarken antihipertansif etkide belirgin bir artış olmamaktadır (Carlsen et al., 1990).

#### 3.1.2. Etki Mekanizmaları

Etkilerini böbreklerdeki distal tübül üzerindeki Na<sup>+</sup> / Cl<sup>-</sup> ko-transportunu inhibe ederek oluşturmaktadırlar. Oluşan diürez, plazma hacminde azalmaya ve kan basıncı düşüşüne yol açmaktadır (Duarte & Cooper-DeHoff 2010). Ancak, ilerleyen dönemde ortaya çıkan vazodilatör

etkilerinin periferik vasküler direnci düşüren ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (Tarazi & Dustan, 1977; Duarte & Cooper-DeHoff, 2010).

### 3.1.3 Yan Tesirleri

Yan tesirleri arasında hiponatremi, hipomagnezemi, hipokalemi, hiperürisemi, hiperglisemi, hiperkalsemi, metabolik alkaloz, plazma lipid profilinde değişiklikler, RAAS aktivitesinde bir artış, natriüretik peptidlerin üretiminde bir azalma, vazopressin plazma konsantrasyonunda artış yer alır (Reyes & Taylor 1999). Yan tesirleri tipik olarak doza bağımlılık göstermektedir (Carlsen et al.,1990). Tiazid tipi diüretikler gutta kesin kontrendikedir, metabolik sendrom, glukoz intoleransı, gebelik, hiperkalsemi, hipokalemi durumlarında olası kontrendikedir. NSAİİ, steroidler diüretiklerin etkisini azaltır. Diüretik kullanımında serum lityum seviyelerinin artması, ADE inhibitörleri ile hiperkalemi riskinde artış,  $\beta$ -blokörlerle diyabet ve hiperlipidemi sıklığında artış göstermektedir (Lant 1985; Williams et al., 2018).

### 3.1.2. Tiazid Benzeri İlaçlar

#### 3.1.2.1. Klortalidon

Klortalidon'un etki mekanizması ve yan tesirleri bakımından tiazidlere benzemektedir. Oral biyoyararlanımı %65 oranındadır. Klortalidon yaklaşık 47 saat kadar uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. (Kayaalp 2012; Brunton, 2017). Klortalidon, hidroklorotiazidle karşılaştırıldığında kardiyovasküler olayları daha iyi engellediği gözlemlenmiştir. Bu nedenle yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda klortalidonun hipertansiyon tedavisinde tercih edilmektesini gerektiği ileri sürülmüştür (Dorsch et al., 2011; Shahin & Johnson 2016).

#### 3.1.2.2. İndapamid

Tiazid benzeri bir diüretik olan indapamid kalsiyum blokörlerine benzer vazorelaksan etkiyle kan basıncında azalmaya neden olmaktadır (George et al. 2016). Antihipertansif etkisinin damar düz kas hücresine kalsiyum girişini azaltmasına ve vasküler reaktiviteyi düşürmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Kayaalp 2012). Özellikle yaşlı ve diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Oral biyoyararlanımı yaklaşık %93 oranındadır (Brunton, 2017).

### 3.1.3. Kıvrım Diüretikleri

JNC, ESC/ESH kılavuzlarına göre, kıvrım diüretikler hipertansiyon tedavisi için birinci basamak tedavide yer almamakta ve sadece özel durumlarda tercih edilmektedir. Kıvrım diüretikleri kalp yetmezliği olan ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda tercih edilen diüretiklerdir. Böbrek yetmezliği durumunda (kreatinin (Cr) > 1,5 mg / dL veya GFR < 30 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup>) kıvrım diüretiği önerilmektedir (Chobanian et al., 2003; Mancia et al., 2013; Williams et al., 2018).

#### 3.1.3.1. Etki Mekanizması

Kıvrım diüretikleri etkilerini, henle kıvrımının çıkan kalın kolundaki epitel hücrelerinin apikal tarafındaki Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> simportunu inhibe ederek gerçekleştirmektedirler. Kıvrım diüretikleri makula densa'da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> ko-transporter (NKCC2)'a bağlanarak vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyona yol açmaktadırlar. Hipertansif etki mekanizmasının bu vazodilatasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (Tamargo et al., 2014; Brunton, 2017).

#### 3.1.3.2. Farmakokinetik Özellikleri

Furosemid oral biyoyararlanımı yaklaşık olarak %60-65 arasında değişmektedir. Esas olarak büyük bir bölümü renal yolla itrah edilmekte, %35 oranında ise metabolizasyona uğramaktadır (Kayaalp 2012; Katzung 2018).

#### 3.1.3.3. Yan Tesirleri

Kıvrım diüretiklerinin yan tesirleri arasında hipokalemi, hiperürisemi, hiponatremi, glukoz intoleransı, kan üre azotu ve Cr artışları, kas kramp-ları, ototoksisite, sülfonamid alerjisi yer almaktadır (Malha&Mann, 2016). Yaşlı hastalarda, sahip olduğu diğer hastalıklar için gerekli olmadıkça, kalça kırığı ilişkisi nedeniyle kıvrım diüretiklerden kaçınılması önerilmiştir (Corrao 2015).

#### 3.1.4. Potasyum Tutucu Diüretikler

Potasyum tutucu diüretikler içerisinde eplerenon ve spironolakton gibi mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve amilorid gibi epitelyal sodyum kanalı (ENaC) blokörleri yer almaktadır. Hiperaldosteronizm, kalp yetmezliği, ENaC mutasyonları ile ilişkili hipertansiyonda ve belirgin ilaca dirençli hipertansiyonda terapötik yarar sağlamaktadırlar (Weinberger et al., 2002). Dirençli hipertansiyon tedavisinde spironolakton ve eplerenon

gibi mineralokortikoid antagonistleri tercih edilmektedir (Williams et al., 2018).

### 3.1.4.1. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Bu grupta eplerenon ve spironolakton bulunmaktadır. Esansiyel hipertansiyonu olan erişkinlerde kan basıncını düşürmektedirler. Bu grup ilaçlar hipokalemili hastaların hipertansiyon tedavisinde düşünülebilir. Tedaviye dirençli hipertansiyonda hasta spironolaktona toleranssızsa eplerenon, amilorid, yüksek doz tiyazid / tiyazid benzeri diüretik veya kıvrım diüretik veya bisoprolol veya doksazosin tedavisinin eklenmesi önerilmektedir (Williams et al., 2018; Whelton et al., 2018).

#### 3.1.4.1.1. Etki Mekanizmaları

Etkilerini distal tübülün son kısmı ve toplayıcı kanallarda bulunan epitel hücrelerdeki sitosolik mineralokortikoid reseptörlerine karşı aldosteron ile yarışarak oluşturmaktadırlar. Sonuç olarak  $\text{Na}^+$  atılımını artırarak ve  $\text{K}^+$ 'un reabsorpsiyonuna neden olarak hiponatremi ve potasyum tutulumuna neden olmaktadır (Calhoun 2007; Lane et al., 2007). Antihipertansif etkisinin, arteriyoller üzerindeki reseptörlerde, aldosteronun neden olduğu vazokonstriksiyonu antagonize etmesinin rolü olduğu düşünülmektedir (George et al. 2016). Aldosteron blokajı, ilaca dirençli hipertansiyonu olan erişkinlerde kan basıncını düşürmede de etkilidir (Calhoun 2007; Lane et al., 2007).

#### 3.1.4.1.2. Farmakokinetik Özellikleri

Spironolakton gastrointestinal sistemden hızlı absorbe edilmektedir. Oral biyoyararlanımının yaklaşık olarak %65 oranında olduğu bildirilmiştir. Karaciğerde aktif metaboliti kanrenon'a dönüşmektedir. Eplerenon'un eliminasyon yarılanma ömrü 5 saat kadar olup, etki süresi spironolaktondan daha uzundur (Kayaalp, 2012; Brunton, 2017; Katzung, 2018).

#### 3.1.4.1.2. Yan Tesirler

Spironolakton, progesteron ve androjen reseptörlerine orta derecede afinitesi olan, seçici olmayan bir mineralokortikoid reseptör antagonisti olması nedeniyle hormonal yan tesirlere sahiptir. Bu yan tesirler arasında libido kaybı, adet düzensizlikleri, jinekomasti ve impotens yer almaktadır (Sica, 2005a). Spironolakton, eplerenona kıyasla daha yüksek jinekomasti ve impotens riski ile ilişkilidir. Spironolakton, anüri, akut böbrek yetmez-

liği, önemli renal boşaltım fonksiyonu bozukluğu veya hiperkalemi olan hastalar için kontrendikedir (Williams et al., 2018; Whelton et al., 2018).

### 3.2. ADE İnhibitörleri

ADE inhibitörleri, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü ve diyabetik nefropati dahil bir dizi kardiyovasküler ve renal hastalık için birinci basamak tedavi haline gelmiştir. 3 ADE inhibitörü grubu: (1) kaptopril, zofenopril ve omapatrilat tiol parçasını içerenler, (2) enalapril, perindopril, lisinopril, ramipril, trandolapril, kinapril, benazepril ve silazapril dahil bir dikarboksil grubu içerenler (3) fosinopril gibi fosfor içeren ADE inhibitörleri mevcuttur (Spiller, 2014).

#### 3.2.1. Etki Mekanizması

Bu grup ilaçlar etkilerini, anjiyotensin I'den anjiyotensin II'nin oluşumunu katalize eden ADE'yi inhibe ederek oluşturmaktadırlar. ADE inhibisyonu Anjiyotensin II oluşumunu plazma ve dokulardaki seviyesini azaltmaktadır. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktör hormon olup, bu hormonun azalması damarlarda vazorelaksasyona ve periferik arter rezistansının azalmasına neden olmaktadır (Schindler et al., 2007).

Bu ilaç grubunun vazodilatör etkisine katkıda bulunan diğer mekanizma bradikinin ile ilgilidir. ADE, aynı zamanda bradikinin gibi vazorelaksan kininleri de katalize etmektedir. ADE'nin inhibisyonu sonucu bradikinin birikimi de vazodilatasyon yanıtın oluşmasına neden olmaktadır. Diüretik ve natriüretik etkileri, böbrek kan akımını artırmaları ve buna bağlı olarak aldosteron salınımını azaltmaları aracılığıyla gerçekleşmektedir (Corvol et al., 1995; Turner & Hooper, 2002).

#### 3.2.2. Farmakokinetik Özellikleri

Bu grup ilaçlardan sadece lizinopril ve kaptopril ön-ilaç değildir. Diğer tüm ADE inhibitörleri lipofilikliklerini ve oral biyoyararlanımlarını artırmak için ön-ilaç olarak tasarlanmıştır (Brown & Vaughan, 1998).

#### 3.2.3. Kaptopril

İlk ADE inhibitörü olan kaptopril 1975 yılında oral bir farmasötik şekil olacak şekilde geliştirilmiştir. 1981 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Spiller, 2014). Sindirim sisteminden hızla absorbe edilmektedir ve oral biyoyararlanımı yaklaşık %60-75 arasında değişmektedir. Doruk plazma konsantrasyonuna ise yaklaşık bir saat sonra ulaştığı bildirilmiştir (Kubo & Cody, 1985).

### 3.2.4. Enalapril

Enalapril bir ön ilaçtır ve vücutta aktif metaboliti enaprilata dönüşmektedir. Hipertansiyon ve KKY tedavisinde kullanılmaktadır (Kubo & Cody, 1985). Hipertansiyonun hafif, orta ve ağır olgularında kullanılmaktadır. Ağır hipertansiyon olgularında tiazidlerle birlikte kullanılmaktadır (Kayaalp, 2012; Katzung, 2018).

### 3.2.5. Zofenopril

Zofenopril diğer ADE inhibitörlerinden farklı olarak hidrojen sülfür salıverilmesine neden olmaktadır. Bu ilaç sülfidril grubu içermesi nedeniyle yüksek antioksidan ve anti-iskemik özellikleri H<sub>2</sub>S sisteminin aktivasyonu ile gerçekleştirdiği ve kardiyoprotektif etkiyi ortaya çıkardığı ileri sürülmüştür (Borghi & Omboni, 2020).

### 3.2.6. Yan Tesirleri

Bu grubun en belirgin yan tesirleri kuru öksürük ve anjiyoödemdir. Bu yan tesir bradikinin, substans p veya prostaglandinlerin pulmoner birikimine bağlı ortaya erken veya ileri dönemde ortaya çıkabilmektedir. Tedavinin başlangıç döneminde hipotansiyon oluşabilme ihtimali nedeniyle KKY hastalar, diüretik veya çoklu antihipertansif kullanan hastalarda dikkat edilmelidir (Wang et al., 2011). Hiperkalemi, tad bozukluğu, nötropeni, proteinüri ve deride alerjik reaksiyonlar gözlenmektedir. İnsülin rezistansının azalması, kolesterol düzeyinin düşmesi gibi metabolik yan tesirler uzun süren tedavi ile ortaya çıkabilmektedir. Potasyum tutucu diüretik kullananlarda, hiperkalemi oluşturabilmektedir. Hiperkalemi nedeniyle dijital toksisitesine neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. NSAİİ'lerin birlikte uygulanması, ADE inhibitörlerinin hipotansif etkilerini azaltabilir. ADE inhibitörleri, lityum atılımını engelleyebilir ve lityum toksisitesine neden olabilmektedir (Kayaalp, 2012; Brunton, 2017; Katzung, 2018). Bu ilaç grubunun gebelik, anjiyoödem geçmişi, hiperpotasemi ( $K^+ > 5.5$  mmol/L), bilateral şiddetli renal arter stenozu, fonksiyonel tek bir böbrekte şiddetli renal arter stenozu durumlarında kesin kontrendike olduğu bildirilmiştir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda dikkat edilmelidir (McEvoy et al. 2024).

## 3.3. Anjiyotensin Reseptör Blokörleri

Losartan, kandesartan, irbesartan, telmisartan ve valsartan bu grupta yer almaktadır (Messerli et al., 2018). ARB'ler tek başına kullanılabilirler gibi tiazidlerle veya KKB'lerle kombine preparatları da mevcuttur (Kayaalp, 2012; Katzung, 2018). Bu gruptaki ilaçların antihipertansif etki

güçlerinin kandesartan sileksetil> telmisartan = losartan > irbesartan = valsartan > eprosartan şeklinde olduğu bildirilmiştir (İsraili, 2000).

### 3.3.1. Etki Mekanizmaları

ARB'ler anjiyotensin II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasını kompetisyona girerek engeller ve Anjiyotensin II'nin etkilerini antagonize etmektedirler (Burnier, 2001).

### 3.3.2. Losartan

Losartan'ın metaboliti EXP3174 AT1 reseptörlerini losartan'dan daha güçlü antagonize etmektedir (İsraili, 2000). Losartan tromboksan A2'ye karşı da kompetitif antagonistik özellikler göstermekte ve antiagregant etki oluşturmaktadır (Kayaalp, 2012; Katzung, 2018).

### 3.3.3. Yan Tesirleri

Kinin birikimine neden olmadıkları için kuru öksürüğe neden olma olasılıkları çok düşüktür (Lacourcière et al., 1994). Benzer şekilde artmış bradikinin ile de ilişkili olabilen anjiyoödem vakaların bildirilmesine rağmen, ADE'lere göre daha seyrek görülmektedir (van Rijnsoever et al., 1998). Anafilaktik reaksiyon, hepatik bozukluk, nötropeni, agranulositosis, ürtiker, kaşıntı, hiponatremi ve alopesi yan tesirleri de bildirilmiştir. ARB'ler, anjiyoödem nedeniyle ADE inhibitörlerini kullanamayan, tedavi için endikasyonu olan hastalarda iyi seçenek olabilir; ancak çapraz reaktivite meydana gelebileceği için çok dikkatli olunmalıdır (Beavers et al., 2011). Bu ilaç grubu nun gebelik, hiperpotasemi ( $K^{+} > 5,5$  mmol/L), bilateral şiddetli renal arter stenozu, fonksiyonel tek bir böbrekte şiddetli renal arter stenozu durumlarında kesin kontredike olduğu bildirilmiştir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda dikkat edilmelidir (McEvoy et al., 2024)

## 3.4. Renin İnhibitörleri

Aliskiren direkt renin inhibitörüdür. Bu ilaç etkisini renini inhibe ederek, anjiyotensinojen'den anjiyotensin I'in oluşumunu engelleyerek gerçekleştirmektedir. Klinik sonuçlar bu ilaçtan beklenen etkiyi karşılamamıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda gelişebilecek olumsuz tesirler nedeniyle önerilmemektedir. Renal arter stenozu ve gebelikte kontrendikedir (Barrios & Escobar 2010; Williams et. al., 2018).

### 3.5. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Bu ilaç grubu, 2024 ESC yüksek kan basıncı ve hipertansiyon kılavuzunda, hipertansiyon tedavisine birinci basamak tercih edilen ilaç grupları arasında yer almaktadır (McEvoy et al., 2024). Ayrıca, hipertansiyonla birlikte stabil angina, migren, yaşlı hasta ve paroksimal subventriküler taşikardi olan durumlarda KKB tercihi önerilmektedir (Chobanian et al., 2003; Kayaalp 2012). Bu grup ilaçlar kimyasal olarak dihidropiridin (DHP) türevleri, fenilalkilamin türevleri ve bendotiazepin türevleri (diltizem) olarak ayrılmaktadır. Farmakolojik etki profilleri bakımından ise DHP türevleri ve non-dihidropiridin türevleri şeklinde sınıflandırılmaktadırlar (Wilkens et al., 2001; Zamponi et al., 2015).

#### 3.5.1. Etki Mekanizmaları

KKB'ler arteriyel düz kastaki L-tipi voltaja-bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarını bloke ederek, vazodilatasyon oluşturur ve periferik damar rezistansını düşürmektedirler. Ayrıca, bu gruptaki verapamil ve diltiazem gibi dihidropiridin türevi olmayan ilaçlar damar düz kasından başka kalpteki  $Ca^{+2}$  kanallarını bloke etmektedirler. Bunun sonucunda ise kalp kasında kontraktilite azalmasına ve sinüs pacemaker ve atrioventriküler iletim hızının yavaşlamasına neden olmaktadır. Dihidropiridin türevleri ve diltiazemin endotel kaynaklı NO salıverilmesine neden olduğu bildirilmiştir (Kayaalp, 2012; Brunton, 2017; Katzung, 2018).

#### 3.5.2. Dihidropiridin Türevleri

##### 3.5.2.1. Kısa Etki Süreli Dihidropiridinler

Bu grupta nikardipin, isradipin, nitrendipin, nifedipin ve nifedipin yer almaktadır. Nifedipin bu grubun prototipi olup, en süresi oldukça kısadır (Wilkens et al., 2001; Zamponi et al., 2015). Uzun salınımlı nifedipin gebelerde hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır (Bortolus et al., 2000; Kayaalp, 2012).

##### 3.5.2.2. Uzun Etki Süreli Dihidropiridinler

Amplodipin, lasidipin, lerkanidipin ve felodipin uzun etki süreli dihidropiridinler arasında yer almaktadır (Kayaalp, 2012; Katzung, 2018). Amplo-dipin  $Ca^{+2}$  kanallarındaki reseptörlere bağlanması ve ayrılmasının yavaş olması nedeniyle 30-50 saat arasında değişen bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir (Nayler&Gu, 1991, Bulsara, 2024). DHP'lerden farklı olarak etkisini  $Ca^{+2}$  kanallarında voltaja ve frekansa blok yapmalarına bağlı olarak gerçekleştirmektedir (Kayaalp, 2012).

### 3.5.2.3. Dihidropiridin Türevlerinin Yan Tesirleri

Ayak bileği ödemi, yüzde ve boyunda kızarıklık, palpasyon, başağrısı, ciltte yanma duyumsaması nifedipin yan tesirleri arasında bulunmaktadır. Uzun süre nifedipin kullanımına bağlı olarak diş etlerinde hiperplazi yaptığı bildirilmiştir. Amplodipin ile baş ağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, sersemlik, ayak bileği ödemi ve yorgunluk gibi yan tesirler görülebilmektedir. Amplodipin hafif derecede refleks taşikardiye neden olabileceği (Brunton, 2017; Kayaalp, 2012; Katzung, 2018).

### 3.5.3. Non-Dihidropiridin Türevleri

#### 3.5.3.1. Diltiazem

Diltiazem, antihipertansif ve antianginal özelliklere sahip benzotiazepin türevi bir KKB'dir. Kan basıncını düşürmesinin yanı sıra kardiyak miyositler, SA düğümü ve AV nodu baskılaması nedeniyle negatif kronotropik ve negatif inotropik etkileri mevcuttur (Katzung, 2018).

#### 3.5.3.2. Verapamil

Koroner vazodilatör, negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkileri mevcuttur. Günümüzde hipertansiyon tedavisinden başka anjina, aritmi ve migren tedavisinde kullanılmaktadır (Brunton, 2017; Kayaalp, 2012; Katzung, 2018)

#### 3.5.3.3. Non-Dihidropiridin Türevlerinin Yan Tesirleri

Diltiazemin sık görülen yan tesirleri arasında ödem, bradikardi, 1. derece AV blok, baş dönmesi, başağrısı, yorgunluk ve güçsüzlük yer almaktadır. Konjestif kalp yetmeliği, myokard infarktüsü ve hepatotoksisite gibi şiddetli yan tesirler nadir olarak görülmektedir. Verapamilin yan tesirleri arasında en sık konstipasyon görülmektedir. Diğer yan tesirleri arasında ciltte kızarıklık, yüzde kızarma, başağrısı, baş dönmesi, ayak bileği ödemi, ortostatik hipotansiyon, mide bozukluğu, pruritus yer almaktadır. Bradikardi ve 2. ve 3. derece AV blok oluşturabilmektedir (Brunton, 2017; Kayaalp, 2012; Katzung, 2018). Herhangi bir yüksek dereceli sinoatriyal veya atriyoventriküler blok, şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF<40%), bradikardi (kalp hızı<50 atım/dakika) non-dihidropiridin türevlerinin kesin kontrendike olduğu bildirilmiştir (McEvoy et al., 2024). Greyfurt suyu CYP3A4 enziminin inhibe ederek, verapamil metabolizmasını azaltır ve istenmeyen yan tesirlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Diltiazem kullanımı sırasında meyan kökü içeren içeceklerin kullanılmaması önerilmektedir. Diltiazem ve verapamilin  $\beta$ -blokörlerle kullanımları bradikardi

ve kalp bloğu riskini artırabilmektedir.  $\beta$ -blokörler kullananlara parenteral olarak verapamil verilmemelidir. Verapamil digoksinin plazma düzeyini yükseltebilmesi nedeniyle dijital kullananlarda dikkat edilmelidir. Verapamil, alkolün metabolizmasını önlemesi nedeniyle birlikte kullanımı önerilmemektedir (Spaulding et al., 1997; Zhou et al., 2009).

### **3.6. Adrenerjik Reseptör Blokörleri**

#### **3.6.1. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokörleri**

ADE inhibitörleri, ARB'ler, KKB'leri, diüretikler, KKB'ler, komplikasyonsuz hipertansiyon olgularında,  $\beta$ -blokörlere tercih edilmektedir. Bu ilaç grubunun birinci basamak kan basıncı düşürücü ilaçlar olarak kabul edilmemesinin nedeni, hipertansiyonlu hastalar arasında özellikle inme gibi kardiyovasküler hastalıkları önlemede daha düşük etkinliğe sahip olmaları ve yan tesirleri nedeniyle tolere edilemeleri olarak bildirilmiştir. Bu ilaç grup ilaçların ikili yarar sağlanacak özel durumlarda birincil tedavide yer aldığı belirtilmiştir. ESC/ESH kılavuzunda hipertansiyon tedavisinde  $\beta$ -blokörlerin kalp yetmezliği, angina pectoris, MI sonrası, atrial fibrilasyon gibi özel durumlarda kullanımı belirtilmiştir. Esansiyel hipertansiyon yanında renal kaynaklı sekonder hipertansiyon olgularında da etkilidirler (Williams et al., 2018; McEvoy et al., 2024).

##### **3.6.1.1. Etki Mekanizmaları**

İlk olarak tedaviye başladıklarında kalbin atış hızı, atış hacmi ve kalp debisini azaltıcı akut etkilerini kalpteki  $\beta_1$  reseptörleri bloke ederek oluşturmaktadırlar. Bu ilaçların kullanımlarından 1-2 hafta sonra ise vazodilatasyon yaparak total periferik damar rezistansını azaltmaktadırlar. Antihipertansif etkilerinin esas olarak vazodilatasyon yaparak total periferik damar rezistansını azaltmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir (Brunton, 2017; Kayaalp, 2012; do Vale et al., 2019)

##### **3.6.1.2. Sınıflandırılmaları**

###### **3.6.1.2.1. Selektif Olmayan Beta-Blokörler**

Bu gruptaki ilaçlar hem  $\beta_1$  hem de  $\beta_2$ -reseptörlerini bloke etmektedirler. Etkilerinin selektif olmaması nedeniyle kalp dışı yapıları da etkilebilmektedirler. Propranolol, nadolol, pindolol ve kartelol selektif olmayan  $\beta$ -blokörler arasında yer almaktadır (do Vale et al., 2019).

### **3.6.1.2.1.1. Propranolol**

$\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörlere eşit derecede bloke etmektedir. Bu ilaç aynı zamanda hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve aort anevrizmasında tercih edilmektedir. Propranolol lipofilik olması nedeniyle gastrointestinal kanaldan hızlı ve tama yakın oranda absorbe edilmektedir. Ancak, yoğun presistemik eliminasyona maruz kaldığı için oral biyoyararlanımı düşüktür. (Kayaalp, 2012; Brunton, 2017).

### **3.6.1.2.2. Selektif Beta-Blokörler**

Bu gruptaki ilaçlar selektif olarak  $\beta_1$  reseptörleri bloke ederek etkilerini oluştururlar ve kardiyoselektif beta blokörler olarak da adlandırılmaktadırlar. Metoprolol, asebutonolol, atenolol ve esmolol  $\beta_1$  reseptör blokörleri arasında yer almaktadırlar (Brunton, 2017; Fumagalli et al., 2020).

#### **3.6.1.2.2.1. Metoprolol**

Hipertansiyon, kalp yetmezliği, angina pectoris ve aritmi tedavisinde kullanılan kardiyoselektif bir  $\beta_1$  blokör ilaçtır (Morris et al., 2024). Kalpteki  $\beta_1$  reseptörleri propranolol ile yaklaşık olarak aynı güçte bloke etmektedir. Metabolizması CYP2D6 enzimi aracılığıyla gerçekleşmekte olup eliminasyon yarılanma ömrü 3-7 saat kadardır (Kayaalp, 2012; Brunton, 2017).

### **3.6.1.2.3. İlave Etkili Hibrit Beta-Blokörler**

#### **3.6.1.2.3.1. Karvedilol**

Karvedilol antihipertansif etkisini  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörleri bloke ederek gerçekleştirmektedir. Bu ilaç aynı zamanda membran stabilizatörü etkinliğe sahiptir. Konjestif kalp yetmezliği ve myokard infarktüsü sonrası dönemde antioksidan özelliğine bağlı olarak diğer  $\beta$  blokör ilaçlara göre daha iyi bir klinik etkinlik göstermiştir (Katzung, 2018; do Vale et al., 2019).

### **3.6.1.3. Yan Tesirleri**

Yan tesirleri arasında sinüs bradikardisi, atriyoventriküler iletinin yavaşlaması, AV blok, kalp yetmezliği, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, anjina, ödem, hipervolemi, periferik dolaşım bozuklukları, baş dönmesi, ishal, kilo alımı, glukoza dayancın azalması, lipid metabolizmasının bozulması ve kesilme sendromu ve rebound olayı, cinsel işlev bozukluğu

yer almaktadır. Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik  $\beta$  blokörler depresyon, uyku bozuklukları, canlı rüyalar ve halüsinasyonlara yol açan SSS etkilerine neden olabilmektedirler. Selektif olmayan  $\beta$  blokörler astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda bronkospazma yol açabilecekleri için bu hastalarda kullanımları kontrendikedir (Manrique et al., 2009; Sear, 2013; Kayaalp, 2012; Katzung, 2018).

### **3.6.2. Alfa-Adrenerjik Reseptör Blokörleri**

#### **3.6.2.1. Etki Mekanizmaları**

Antihipertansif etkilerini nöroefektör kavşaklarda postsinaptik  $\alpha_1$  resptörleri selektif olarak bloke ederek oluşturmaktadırlar. Bu inhibisyon, katekolaminlerin damarlar üzerindeki vazokonstriktör etkisini bloke ederek vazodilatasyona ve periferik damar rezistansının azalmasına yol açmaktadır (Jackson& Bellamy, 2015; Katzung 2018).

#### **3.6.2.2. Prazosin**

Hipertansiyon, KKY, raynaud fenomeni ve iyi huylu prostat hiperplazisi için kullanılmaktadır (Kayaalp 2012; De Berardis et al., 2015; Brunton 2017).

#### **3.6.2.2. Doksazosin Mezilat**

Doksazosin hipertansiyon dışı kullanılış yeri, selim prostat hipertrofinin semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır (Brunton, 2017; Katzung 2018).

#### **3.6.2.3. Yan Tesirler**

Bu grubun en belirgin yan tesiri ilk doz senkopudur. Özellikle yaşlılar, düşük sodyum tüketenler, verapamil ya da  $\beta$ -blokör almakta olanlar prazosin ve diğer  $\alpha$ -blokörlerin bu tesirine etkisine daha duyarlıdır. Aşırı dozda uyuşukluktan komaya kadar değişen hipotansiyon ve SSS depresyonu bildirilmiştir. Baş ağrısı, baş dönmesi, güçsüzlük, taşikardi, burun tıkanıklığı, mide bulantısı, ishal ve ödem gibi yan tesirler de mevcuttur. Erkeklerde priapizm ve ejakülasyon bozukluğu da görülebilmektedir (Kayaalp, 2012; Katzung 2018; Sica, 2005b).

### 3.7. Adrenerjik Nöron Blokörleri

#### 3.7.1. Rezerpin

Rezerpin antihipertansif etkisini sempatik sinirlerin presinaptik sinir uçlarındaki veziküler amin pompasını geri dönüşlü bir şekilde inhibe ederek oluşturmaktadır. Bu şekilde noradrenalin depolarının deplesyonuna neden olmaktadır. Rezerpinin periferik ve santral sinir sistemindeki sempatik sinirleri etkilemektedir. Sedasyon ve depresyon rezerpin tedavisinin nadir görülen ciddi yan tesirleri arasında bulunmaktadır (Kayaalp, 2011; Vongpatanasin et al., 2011, Sica, 2007).

### 3.8. Santral Etkili Sempatolitik İlaçlar ve Diğer Sempatolitikler

#### 3.8.1. Klonidin

Klonidin  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör agonistidir. Beyin sapında rostral ventrolateral medullada postsinaptik  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörlerini uyararak etkisini göstermektedir (Jin et al., 2015). Hipertansiyon, migren ve menopozal flushing için kullanılmaktadır. Özellikle yaşlı yetişkinlerde önemli santral yan tesirleri nedeniyle genellikle son seçenek olarak düşünülmektedir. Klonidin gibi diğer santral etkili ilaçlar, belirgin yan tesirleri nedeniyle günümüzde hemen hemen hiç kullanılmamaktadır (Sear, 2013; Kario, 2018; Williams et al., 2018).

#### 3.8.2. Metildopa

Bu ilaç L-dopa'nın  $\alpha$ -metil türevi bir ön-ilaç olup periferik ve santral noradrenerjik sinir uçlarında,  $\alpha_2$ -reseptör agonisti olan  $\alpha$ -metilnoradrenaline dönüştürülmektedir.  $\alpha$ -metil noradrenalin beyin sapında nucleus tractus solitarii ve çevresindeki inhibitör nöronları  $\alpha_2$ -reseptör aracılığı ile uyurarak santral sempatolitik etki oluşturmaktadır (Kayaalp, 2012; Katzung 2018). Metildopa teratojen olmaması, fetal yan tesir oluşturmaması, uterus perfüzyonunu ve maternal kalp debisini engellememesi nedeniyle gebelikte hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelerde hipertansiyon tedavisinde tercih edilen bir ilaç olmasına rağmen, istenmeyen tesirleri nedeniyle santral etkili  $\alpha_2$ -adrenoseptör agonistlerin kullanımları sınırlanmıştır (Katzung, 2018; Waller & Sampson, 2018).

#### 3.8.3. Moksonidin

Selektif imidazolin 1 (I1) reseptör agonistidir. RVLM'deki artmış olan nöronal aktivite ya baroreseptör stimülasyonu ya da I1 reseptörlerinin moksonidin tarafından doğrudan stimülasyonuyla sempatik çıkışı azalta-

rak refleks taşikardi oluşmaksızın kan basıncında azalmaya neden olmaktadır. Ağız kuruluğu, mide bulantısı, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi gibi yan tesirler görülmektedir (Waller&Sampson, 2018; Kario, 2018).

### 3.9. Direkt Etkili Vazodilatörler ve Potasyum Açıcı İlaçlar

Hidralazin ve minoksidil gibi direkt etkili vazodilatörler yan tesir profilleri nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. Hidralazin, preeklampsiyle ilişkili sekonder hipertansiyonda kullanılmaktadır (Walker &Whittlesea, 2012; Wertaschnigg et al., 2020)

#### 3.9.1. Hidralazin

Hidralazin gebelik hipertansiyonu ve preeklampside i.v. infüzyon ve i.v. enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Orta veya şiddetli hipertansiyon, kalp yetmezliği ve hipertansif kriz tedavisinde yardımcı olarak kullanılmaktadır (Kayaalp, 2012; Kario, 2018). Etkisini damar düz kaslarında potasyum kanallarını açarak gerçekleştirmektedir. Hidralazinin etki mekanizmasının özellikle arteriyollerde vasküler endotelyum tarafından NO üretimine bağlıdır (Kayaalp, 2012).

Kan basıncını düşürücü etkisine karşı psödotolerans gelişebilmektedir. Bu ilacın yan tesirleri arasında taşikardi, kızarma, palpasyon, hipotansiyon ve ödem yer almaktadır (Kario, 2018).

#### 3.9.2. Minoksidil

Minoksidil güçlü bir periferik arter dilatatörü olup, etkisini damar düz kaslarında repolarizasyonundan sorumlu olan ATP'ye duyarlı  $K^+$  (KATP) kanallarını açarak ve voltaja-bağımlı  $Ca^{2+}$  kanallarının kapanmasıyla oluşturmaktadır (Kayaalp, 2012).

### 3.10. Sadece Hipertansif Krizde Kullanılacak İlaçlar

Hipertansif kriz, SKB/DKB $\geq$ 180/110 mmHg olduğu ve müdahale edilmediğinde akut organ hasarı ile ilişkilendirilmiş, acil durum olarak tanımlanmıştır. Baş ağrısı, görme bozuklukları, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve baş dönmesi gibi semptomlar hipertansif kriz sırasında görülebilmektedir.

#### 3.10.1. Sodyum Nitroprusiat

SNP, şiddetli hipertansiyon tedavisi için ilk kez 1974 yılında FDA tarafından onaylanan güçlü bir vazodilatördür (Friederich & Butterworth, 1995). Kan basıncı üzerindeki etkisini arter ve venüllerde vazodilatasyonla gerçekleştirir.

yon yapması sonucunda, periferik damar rezistansını düşürerek ve venöz dönüşü azaltarak oluşturmaktadır. Bu gevşetici etkisi çeşitli mekanizmalar üzerinden gerçekleştirmektedir. Öncelikle NO'nun salıverilmesi sGC-sGMP-protein kinaz G (PKG) yolağını aktive etmekte ve gevşemeye yol açmaktadır. Ayrıca, SNP potasyum kanalları açması, elektrojenik sodyum pompasını aktive etmesi ve reseptörle çalıştırılan kalsiyum kanallarını inhibe etmesi diğer vazodilatör etki mekanizmaları arasında yer almaktadır (Fok et al. 2012).

#### 4.KAYNAKLAR

- Arnett DK, Claas SA.** Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circ Res.* **2018** May 11;122(10):1409-1419.
- Barrios V, Escobar C.** Aliskiren in the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* **2010**;10:349-358.
- Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE.** The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Annals of Pharmacotherapy,* **2011**;45: 520–524.
- Borghi C, Omboni S.** Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition: Beyond Blood Pressure Control-The Role of Zofenopril. *Adv Ther.* **2020** Oct;37(10):4068-4085
- Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, et al.** Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG.* **2000**;107(6):792–794.
- Brown NJ, Vaughan DE.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* **1998**;97: 1411–1420
- Brunton LL.** Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York : McGraw-Hill, 2017
- Bulsara KG, Patel P, Cassagnol M.** Amlodipine. 2In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls,2025: PMID: 30137793.
- Burnier M.** Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* **2001**;103: 904–912
- Calhoun DA.** Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* **2007**; 9:19–24.
- Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johansen P.** Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ,* **1990**;300:975–978
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.** Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* **2003**;42(6): 1206-1252
- Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlino L, Annoni G, Mancina G.** Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging* **2015**;32:927–936.

- Corvol P, Michaud A, Soubrier F, Williams TA.** Recent advances in knowledge of the structure and function of the angiotensin I converting enzyme. *Journal of Hypertension*, **1995**;13,3–S10.
- De Berardis D, Marini S, Serroni N, Iasevoli F, Tomasetti C, et al.** Targeting the noradrenergic system in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of Prazosin trials. *Current Drug Targets* 2015;16: 1094–10106.
- do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC.** Three Generations of  $\beta$ -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev.* **2019**;15(1):22-31.
- Duarte JD, Cooper-DeHoff RM.** Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* **2010**;8(6):793-802.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee.** 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, **2003**;21:1011–1053.
- Fok H, Jiang B, Clapp B, Chowienczyk P.** Regulation of vascular tone and pulse wave velocity in human muscular conduit arteries: selective effects of nitric oxide donors to dilate muscular arteries relative to resistance vessels. *Hypertension.* **2012** Nov;60(5):1220-5.
- Friederich JA, Butterworth JF.** Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesth Analg.* **1995** Jul;81(1):152-62.
- Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D.**  $\beta$ -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacol Res.* **2020**;Jan;151:104587.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators.** Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018;392:1736–88.
- George C. Roush, Domenic A. Sica** Diuretics for Hypertension: A Review and Update, *American Journal of Hypertension*, 2016; 29(10): 1130–37.
- Jing Wang G, Belley-Cote´ E, Burry L, et al.** Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, **2015**;4:154.
- Katzung BG.** Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition. Mc Graw Hill, **2018**
- Karadakovan A, Eti Aslan F.** *Hipertansiyon, Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*, Üçüncü Baskı, Ankara, Akademisyen Tıp Kitap Evi, **2014**, s. 49-72.
- Kario, K.** Central Sympathetic Agents and Direct Vasodilators. Hypertension: A Companion to Braunwald’s Heart Disease, **2018**;254–260.
- Kayaalp O.** Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2012, 1. Cilt, Ankara.

- Kubo SH, Cody RJ.** Clinical pharmacokinetics of the angiotensin converting enzyme inhibitors. A review. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(5):377-91.
- Israili ZH.** Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14(1):S73-86.
- Lant A.** Diuretics. Clinical pharmacology and therapeutic use (Part II). *Drugs.* 1985;29(2):162-88.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.** Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002 14;360(9349):1903-13.
- Lacourcière Y, Brunner HR, Irwin R, et al.** Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *Journal of Hypertension* 1994;12: 1387–1393.
- Lane DA, Shah S, Beevers DG.** Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens,* 2007;25:891–894.
- Malha L, Mann SJ.** Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18(4): 27
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al.** 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J,* 2013;34:2159–2219.
- Manrique C, Whaley-Connell A, Sowers JR.** Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11:309–15
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MS, Ceconi C, et al.,** 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), *European Heart Journal,* 2024;45(138):3912–4018,
- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF.** Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol.* 2018;3;71(13):1474-1482.
- Morris J, Awosika AO, Dunham A.** Metoprolol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025:PMID: 30422518.
- Nayler WG, Gu XH.** Vascular and myocardial effects of amlodipine: an overview. *Postgrad Med J.* 1991;67(5):S41-3.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al., ESC Scientific Document Group.** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease

prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, **2016**;37:2315–2381

- Reyes AJ.** Diuretics in the therapy of hypertension. *J Hum Hypertens*, **2002**;16:S78–S83
- Schindler C, Bramlage P, Kirch W, Ferrario CM.** Role of the vasodilator peptide angiotensin-(1-7) in cardiovascular drug therapy. *Vasc Health Risk Manag*. **2007**;3(1):125-37.
- Sear JW.** Antihypertensive Drugs and Vasodilators. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*, **2013**;405–425.
- Sica DA.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev*. **2005a**;10(1):23-9.
- Sica DA.** Alpha1-adrenergic blockers: current usage considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. **2005b**;7(12):757-62.
- Sica DA.** Centrally acting antihypertensive agents: an update. *J Clin Hypertens*. **2007**;9(5):399-405.
- Spaulding C, Cabanes L, Weber S.** Pharmacological and therapeutic basis for combined administration of beta blockers and calcium channel blockers in the treatment of stable chronic angina. *Br J Clin Pract Suppl*. **1997**;88:17-22.
- Spiller HA.** Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Encyclopedia of Toxicology*, **2014**;14–16.
- Tamargo J, Segura J, Ruilope LM.** Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother*. **2014**;15(5):605-21.
- Tarazi RC, Dustan HP.** Hemodynamic effects of diuretics in hypertension. *Contrib Nephrol*. **1977**;8:162-70
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A.** Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens*. **2015**;33(2):195-211.
- Turner AJ, Hooper NM.** The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, **2002**;23, 177–183
- van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J.** Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Archives of Internal Medicine*, **1998**;158: 2063–2065.

- Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG.** Central sympatholytic drugs. *J Clin Hypertens.* **2011**;13:658-661.
- Waller DG, Sampson AP.** Systemic and pulmonary hypertension. *Medical Pharmacology and Therapeutics,* **2018**;111-129.
- Walker R, Whittlesea C.** Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5th edition. Elsevier Ltd, 2012
- Wang X, Wu S, Xu D, Xie D, and Guoc H.** Inhibitor and substrate binding by angiotensin-converting enzyme: quantum mechanical/molecular mechanical molecular dynamics Studies. *Journal of Chemical Information and Modelling,* **2011**;51: 1074-1082.
- Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ.** Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens,* **2002**;15:709-716
- Wertaschnigg D, Wang R, Reddy M, Costa FDS, Mol BWJ, Rolnik DL.** Treatment of severe hypertension during pregnancy: we still do not know what the best option is. *Hypertens Pregnancy.* **2020**;39(1):25-32.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, et al.** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* **2018**;71(6):1269-1324.
- Wilkens CM, Grabner M, Beam KG.** Potentiation of the cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> channel ( $\alpha 1C$ ) by dihydropyridine agonist and strong depolarization occur via distinct mechanisms. *J Gen Physiol* **2001**;118: 495-500.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al.** Authors/ Task Force Members:. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* **2018**;36(10):1953-2041.
- Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al.** Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA.* **2005**;293:1595-608.
- Zamponi GW SJ, Koschak A, Dolphin AC.** The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev* **2015**;67:821-30.
- Zhou SF, Zhou ZW, Yang LP, Cai JP:** Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr Med Chem.* **2009**;16(27):3480-675.



# BÖLÜM 4

## ORAL FİLMLEİN ÜRETİMİNDE GÜNCEL GELİŐEMELER

*İrem GÖZÜTOK<sup>1</sup>*

*Tuğba ÇOPUR<sup>2</sup>*

*Esra PEZİK<sup>3</sup>*

---

1 Ecz. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Orcid ID: 0009-0002-8495-9982

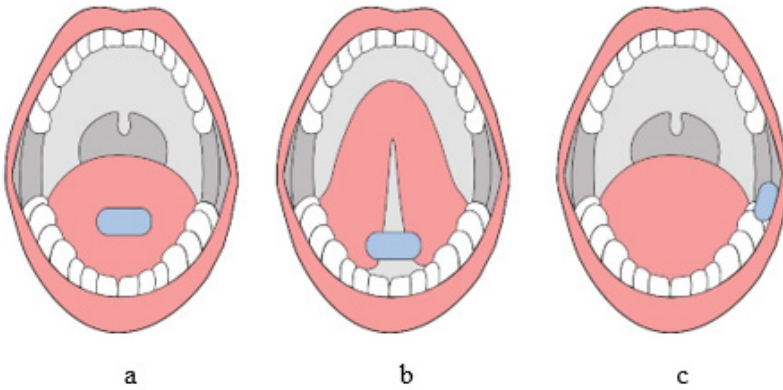
2 Öğr. Gör. Dr. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Orcid ID:0000-0003-4223-879X

3 Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Orcid ID: 0000-0002-4713-1249

## 1. Oral Kavitenin Özellikleri

Ağız, sindirim sisteminin başlangıç noktasıdır. Diş eti, dişler, yumuşak ve sert damak gibi yapılardan oluşan ağız, enzim ve anti-kor yönünden de zengindir. Bu zenginlik, zararlı bakterilerin büyümesini engellerken aynı zamanda ağzın doğal fizyolojisini desteklemektedir (Ram ve ark., 2024). Ağzın içerisinde üretilen tükürük, tükürük bezleri tarafından salgılanan viskoz, sulu bir salgıdır. Tükürük, su (%99), mukus, çeşitli proteinler, mineral tuzları ve karbonhidrat metabolizmasından sorumlu olan amilaz enzimleri gibi temel bileşenlerden oluşmaktadır. Bazı enfeksiyon durumlarında pH değeri 5,5'a kadar düşebilen tükürük salgısının pH'ı sağlıklı bir bireyde 6,0 ile 7,5 arasında değişmektedir. Tükürük, özellikle hidrofilik polimer bazlı taşıyıcı sistemler olmak üzere, taşıyıcılardan ilaç salımını destekleyen sulu bir ortam sağlamaktadır (Nguyen ve ark., 2021).

Oral dozaj formları, sistemik etki elde etmek için en sık tercih edilen ilaç taşıyıcı sistemlerden biridir ve günümüzde tüketilen ilaçların yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır (Thakur ve ark., 2013; He ve ark., 2021). Yapılan birçok çalışmada oral kavitenin yapısının, etkin maddelerin hem lokal hem de sistemik etki oluşturmasına uygun bir ortam sunduğu bildirilmiştir. Oral yol ile uygulanan etkin maddelerin oral kaviteden emilimi sayesinde sindirim sistemi boyunca karşılaşılan birçok sorunun (asitlerin ve enzimlerin etkisine maruziyet ile parçalanma) ortadan kaldırılması hedeflenmektedir (Cocoş ve ark., 2024). Oral kaviteye uygulama için günümüzde bukkal, dil altı ve ağızda dağılan ilaç taşıyıcı sistemler olmak üzere birçok dozaj şeklinin üretildiği bildirilmiştir (Şekil 1). (Nguyen ve ark., 2021).



**Şekil 1.** Oral kaviteye uygulanan ilaç taşıyıcı sistemler (<sup>a</sup>Ağızda dağılan, <sup>b</sup>Dil altı, <sup>c</sup>Bukkal)

## 2. Oral Filmler

Oral filmler, polimer matris yapılarından oluşan tek veya çok katmanlı kompozit filmler olup, ilk kez 1970'lerde nefes tazeleyici olarak geliştirilmiş ve geleneksel dozaj şekillerine alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kolay erişilebilir ve uygulanabilir olmaları ve uygun maliyetleri nedeniyle bu dozaj şekillerinin kullanımı günümüzde yaygın hale gelmiştir (Özen ve ark., 2023).

Tablet ve kapsül gibi oral katı dozaj şekillerini yutmakta güçlük çeken hastalar için oral filmler önemli bir uygulama kolaylığı sunmaktadır. Bu hastalar arasında yaşlılar, çocuklar, parkinson hastaları ve anestezi sonrası iyileşen bireyler bulunmaktadır. Literatürde yutma güçlüğü yaşayan bu hasta gruplarının ihtiyaçlarına cevap vermek ve aynı zamanda ilacın oral biyoyararlanımını artırmak amacıyla, son zamanlarda özellikle oral film formülasyonlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalara yoğunlaşıldığı görülmektedir (He ve ark., 2021). Bu yüzden günümüzde oral yoldan ilaç uygulanması, geleneksel dozaj şekillerinden modifiye salım sistemlerine ve ağızda dağılan tabletlerden oral filmlere doğru evrilmiştir. Özellikle ağızda dağılan tabletler, kırılabilir yapıları ve dayanıklılıklarının az olması nedeniyle depolama ve taşımada özel koşullar gerektirmektedir. Oral filmler ise daha esnek, uyumlu ve işlenmesi kolay formlardır. Oral filmler, "tükürükle hızla ıslanan, mukozaya yapışarak birkaç saniye içinde dağılıp çözünerek etkin maddeyi oromukozal emilim yoluyla serbest bırakan hidrofilik polimer temelli dozaj formları" olarak tanımlanmaktadır. Dil altı mukozası, ince yapısı ve geniş damarlanması sayesinde yüksek permeabilite potansiyeline sahip olup, ilaçların hızlı bir şekilde emilimine olanak sağlamaktadır (Mahboob ve ark., 2016). Bu nedenle son zamanlarda ilaç endüstrisinin dikkatini çekmiştir (Irfan ve ark., 2016). Literatür incelendiğinde oral filmlerin çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olduğu görülmekte olup Tablo 1'de genel bir sınıflandırma özeti sunulmuştur.

**Tablo 1.** *Oral filmlerin sınıflandırılması (Palezi ve ark., 2023).*

Özellikler	Hızlı Salım Yapan Filmler	Mukoadezif Filmler	Kontrollü Salım Yapan Mukoadezif Filmler
Alan (cm <sup>2</sup> )	2-8	2-7	2-4
Kalınlık (µm)	20-70	50-500	50-250
Filmin Yapısı	Tek katmanlı	Tek katmanlı/ Çok katmanlı	Çok katmanlı
Polimerin Yapısı	Yüksek çözünürlük özelliklerine sahip hidrofilik polimerler	Hidrofilik polimerler	Düşük çözünürlük özelliklerine sahip / çözünmeyen polimerler
Uygulama Yeri	Dil (üst damak)	Dişeti veya bukkal bölge	Dişeti (ağız boşluğunun başka bir bölgesi)
Dağılma Zamanı	60 saniyeden az	Birkaç dakika	Maksimum 8–10 saat
Etki Yeri	Sistemik/lokal	Sistemik/lokal	Sistemik/lokal

Günümüzde oral filmler, küçük moleküller ve biyolojik ilaçların monoterapisinde kullanılabildiği gibi birden fazla etkin maddenin yüklenmesiyle kombine tedavi seçeneği de sunmaktadır. Ayrıca esnek üretim olanakları sayesinde kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarını da desteklemektedir (Paul ve Ray, 2023). Oral filmler; diş ağrısı, ağız yaraları, uçuk veya diş çıkarma gibi ağız içi lokal etki gerektiren durumlar için lokal tedavide kullanılabildiği gibi öksürük, boğaz ağrısı, bulantı, astım, alerji, merkezi sinir sistemi hastalıkları, erektil disfonksiyon ve gastrointestinal bozukluklar gibi birçok farklı sistemik etki gerektiren durumlar için de kullanılmaktadır. Bunun yanında, kafein filmleri, ağız kokusu gidericiler, multivitaminler ve uyku düzenleyici ilaçlar içeren çeşitli destekleyici formları da mevcuttur. (Mahboob ve ark., 2016). Oral filmlerin klinikte kullanımına ilişkin sunduğu avantaj ve dezavantajlar Tablo 2’de özetlenmiştir (Choudhary ve ark., 2012; Irfan ve ark., 2016; Arif Muhammed ve ark., 2023).

**Tablo 2.** *Oral filmlerin avantaj ve dezavantajları.*

AVANTAJ	DEZAVANTAJ
İlaç kullanımı için suya ihtiyaç yoktur.	Doz sınırlaması vardır (1-30 mg).
Sıvı formülasyonlarla karşılaştırıldığında dozlama kolaylığı sunar.	Dozaj tekdüzeliği zordur.
Esnek yapıda ve kullanımı kolaydır.	Higroskopik bir yapısı vardır.
Pediyatrik, geriyatrik, yatalak, psikotrop hastalara ilaç uygulanmasında ideal bir dozaj şeklidir.	Oral filmler genelde pasif difüzyonla emilen ilaçlar için uygundur.
İlacın acı tadı maskelenebilir.	Ürün güvenliği ve stabilitesi için özel paketleme gereklidir.
Bukkal bölge, ilaç emilimi için geniş bir yüzey alanı sunar.	Polimerin akış özellikleri filmin üretimini ve nihai ürünün özelliklerini doğrudan etkilediği için önemlidir.
Film hızla dağılır ve etkin madde hızlı bir şekilde serbest bırakılır.	Sınırlı sayıda polimer kullanılır.
Hızlı emilim, artmış biyoyararlanım ve hızlı etki başlangıcı sağlar.	Çok acı etkin maddeler için tat maskeleyme güçlükleri yaşanabilir.
İlacın geliştirilmiş etkililiği ve güvenli kullanımı mevcuttur.	Üretim aşamasında uygulanan termal işlemler, ilaç ve polimerler için stabilite sorunlarına neden olabilir.
Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçların biyoyararlanımının iyileştirilmesini sağlar.	

### 2.1. Oral Filmlerde İlaç Adayı Seçimindeki Kriterler

Oral filmlerin tedavilerde kullanabilmesi için etkin maddelerin seçiminde belirli kriterler dikkate alınmaktadır. Bu kriterlerden bazıları aşağıda listelenmiştir (Hoffmann ve ark., 2011; Keshari ve ark., 2014; Paul ve ark., 2023).

- Etkin madde miktarı 40 mg'dan fazla olmamalıdır.
- Tadı hoş olmalı ve ağızda iyi bir his bırakmalıdır.

- Esnek ve taşınabilir olmalı, yapışkan olmamalı ve düz formunu koruyabilmelidir.
- Dağılma süresi olabildiğince kısa olmalıdır.
- İlaç için düşük molekül ağırlığı ve küçük molekül boyutu arzu edilir.
- Hem suda hem de tükürükte çözünür ve stabil olmalıdır.
- Ağız boşluğunun pH'ında kısmen çözünebilir olmalıdır.
- İlaç çevre koşullarına daha az duyarlı olmalıdır.
- Ağız mukoza dokusuna nüfuz etme yeteneğine sahip olmalıdır.

## 2.2. Oral Filmlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler

Oral filmlerin üretiminde birçok formülasyon bileşeni kullanılmaktadır. Bu bileşenler Tablo 3'te özetlenmiştir (Ketul ve ark., 2013; Thakur ve ark., 2013; Nagendra ve ark., 2024).

**Tablo 3.** Oral filmler için formülasyon bileşenleri ve miktarları.

Bileşenler	Yüzde Miktarları (%)
Etkin madde	1-30
Polimer	40-50
Plastikleştirici	0-20
Tükürük Uyarıcı Madde	2-6
Tatlandırıcı	3-6
Aromatizan	0-10
Stabilizan	0-5
Yüzey Etkin Madde	km
Renklendirici	km

\*km: kafi miktarda

Oral filmler; etkin madde, polimer, plastikleştirici, tükürük uyarıcı, tatlandırıcı, stabilizan, yüzey aktif madde ve renklendirici gibi çeşitli grup bileşenleri içermektedir. Ancak oral bir filmin yapısını oluşturan en önemli bileşen polimerlerdir. Oral filmler, dil veya yatak mukozasında hızla dağılarak çözünen ve ilacın sistemik dolaşımını geçmesini sağlayan hidrofilik polimerlerin kullanımı ile geliştirilmiştir. Polimer seçimi, film kompozisyonun başarısı için kritik bir

aşama olup, polimerin türü ve miktarı genel olarak filmin mukavemetini belirlemektedir. Genellikle filmin kuru ağırlığının %45-65'ini polimerler oluşturmaktadır. Böylece dayanıklı ve hızlı çözünen bir yapı elde edilmektedir (Nagar ve ark., 2011). Polimerler filmin mekanik özelliklerinden sorumludur. Oral filmin, kullanım ve nakliyat sırasında zarar görmesini önlemek için uygun sertlikte olması istenmektedir. Bu amaçla günümüzde hızlı dağılan oral filmlerin hazırlanmasında hem doğal hem de sentetik polimerler kullanılmaktadır (Patil ve ark., 2012).

Plastikleştiriciler, oral filmlerin üretiminde önemli bir yere sahip olan diğer maddelerdir (Mishra ve Pathak, 2017). Düşük molekül ağırlıklı, uçucu olmayan türevlerden seçilen plastikleştiriciler, polimerin yapısal özelliklerini ve işlenebilirliğini arttırmak için formülasyonlara eklenmektedir (Snejdrova ve Dittrich, 2012). Plastikleştiriciler, polimer zincirlerinin arasına girerek ve polimerlerin arasındaki çekim kuvvetini azaltarak filmin esnekliğini arttırmaktadır (Somwanshi ve ark., 2016).

Tükürük uyarıcı maddeler, ağızda tükürük oluşumunu arttıran maddelerdir. Bu yardımcı maddeler, ağız kuruluğu yaşayan veya yeterli tükürük üretemeyen kişiler için yararlı olmaktadır (Jacob ve ark., 2023). Ağız kuruluğu yaşayan insanlarda oral filmlerin dağılma ve çözünme süresi uzamaktadır. Bu nedenle, tükürük uyarıcı maddelerin formülasyona eklenmesi ile filmlerin daha hızlı çözünmesi sağlanmaktadır (Arora ve Chakraborty, 2017).

Tatlandırıcılar, özellikle etkin maddelerin veya yardımcı maddelerin hoşla gitmeyen tadını ve kokusunu maskeleymeyi hedeflemektedir ve bu yüzden genellikle hasta uyuncunu arttırmak için formülasyona eklenmektedir (Jacob ve ark., 2023).

Stabilizanlar, oluşturulan film çözeltilerinin veya dispersiyonlarının viskozitesini arttırmak için kullanılmaktadır. Ksantan zımkı, keçi boynuzu zımkı, karragenan ve selüloz türevleri gibi doğal zımkılar, etkili stabilizan maddeler olarak %5'e (a/a) kadar formülasyonlara dahil edilebilmektedir (Dixit ve Puthli, 2009).

Yüzey etkin maddeler, çözücü ortam ile etkin madde arasındaki yüzey gerilimini azaltarak, oral filmlerde suda düşük çözünürlüğe sahip olan etkin maddelerin çözünürlüğünü belirgin şekilde arttırmaktadır ve bu şekilde filmin daha hızlı dağılmasını ve çözünmesini sağlamaktadır (Paul ve Ray, 2023).

Oral filmlerde, estetik görünümü iyileştirmek veya farklı formülasyonları ayırt etmek amacıyla renklendirici maddeler sıklıkla tercih edilmektedir (Patil ve Daswadkar, 2020). Renklendirici maddeler, genellikle

oral film bileşimine ağırlıkça maksimum %1 oranına kadar ilave edilmektedir (Jacob ve ark., 2023).

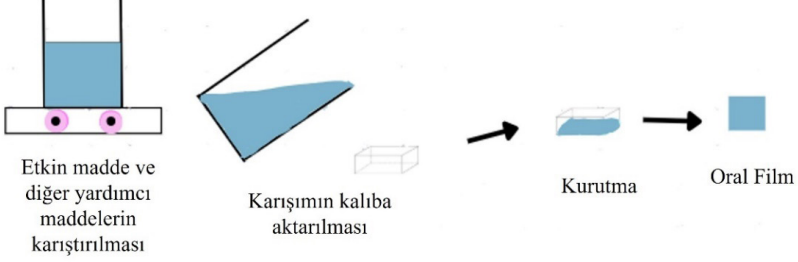
### 2.3. Oral Filmlerin Üretim Yöntemleri

Oral filmlerin üretiminin temelleri, 1964 yılında selülozik kağıt filmlerinin hazırlanmasıyla atılmıştır (Morath ve ark., 2022). Oral filmler, günümüzde hem laboratuvar ortamında Ar-Ge boyutunda hem de endüstriyel ölçeklerde geleneksel üretim teknikleriyle başarıyla üretilebilmektedir (Gupta ve ark., 2021). Geleneksel olarak, oral filmlerin hazırlanmasında döküm ve ekstrüzyon teknikleri temel yöntemler olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda bu tekniklerin çeşitli varyasyonları geliştirilmiştir. Özellikle, bant dökümü ve baskı teknikleri, dökme ve ekstrüzyon yöntemlerinin yenilikçi türevleri olarak dikkat çekmekte ve üretim süreçlerine esneklik sağlamaktadır (Palezi ve ark., 2023). Çeşitli baskı teknolojileri kullanılarak üretilen bu filmler, literatürde basılı ağızda dağılan filmler olarak tanımlanmaktadır. Bu tür yenilikçi yaklaşımlar, oral filmlerin üretim süreçlerinde özelleştirilebilirlik ve fonksiyonellik açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Gupta ve ark., 2021). Bu çerçevede, günümüze kadar ilaç filmleri tek katmanlı, çift katmanlı veya çok katmanlı yapıdaki filmler olarak başarıyla formüle edilmiş ve çeşitli terapötik uygulamalara uyarlanmıştır (Morath ve ark., 2022).

#### 2.3.1. Çözücü Dökme (Solvent casting) Yöntemi

Çözücü dökme yöntemi, düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle oral filmlerin üretiminde en sık tercih edilen yöntemlerden biridir (Palezi ve ark., 2023). Bu yöntemle oral film hazırlanmasında; etkin madde, polimerler ve diğer bileşenler uygun miktarlarda tartılır ve daha sonra polimerler (Morath ve ark., 2022), homojen bir sıvı oluşturmak için polimerin tamamen hidratlaşmasına izin veren bir çözücüde dağıtılır veya çözülür. Geriye kalan formülasyona giren bileşenler ayrı bir yerde çözülür ve viskoz homojen bir çözelti elde etmek için etkin madde ve diğer bileşenler polimer çözeltisine eklenir (Siddique ve ark., 2022). Ardından; dökme basamağı bir petri kabı veya düz bir levha kullanılarak gerçekleştirilir (Gupta ve ark., 2021). Kurutma işlemi yapılır ve bu işlemden sonra, filmler hedeflenen uygulamaya uygun olacak şekilde istenilen şekil ve boyutlarda kesilir. Bu yöntemde oral filmler genellikle  $2 \times 2$  cm<sup>2</sup> veya  $3 \times 2$  cm<sup>2</sup>

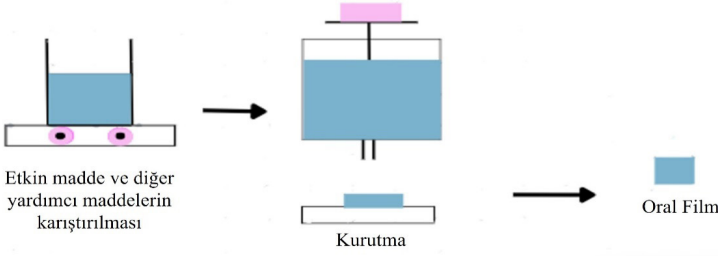
boyutlarında hazırlanmaktadır (Siddique ve ark., 2022). Çözücü dökme yöntemi ile oral filmlerin üretimi **Şekil 2**'de şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 2.** Çözücü dökme yöntemi ile oral film hazırlanması.

### 2.3.2. Yarı Katı Dökme (Semi-solid casting) Yöntemi

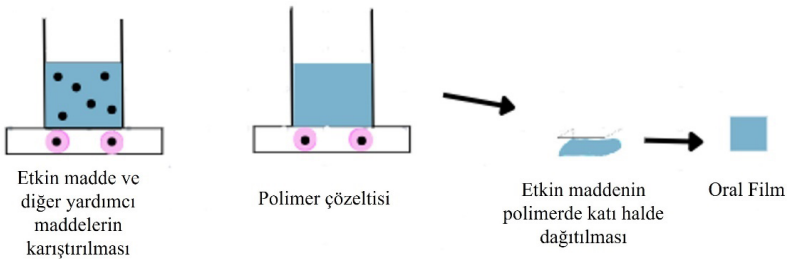
Çözücü dökme yöntemiyle çeşitli benzerlikler taşımaya rağmen, bu yöntem hidrofilik ve hidrofobik özellikleri bulunduran iki ayrı polimeri içermektedir (Lee ve ark., 2017). Bu yöntemde ilk aşamada suda çözünebilir polimerlerin kullanılmasıyla bir polimer çözeltisi hazırlanmaktadır. Bu işlemden sonra, selüloz asetat ftalat veya selüloz asetat bütirat gibi asitte çözünmeyen polimerler, sodyum veya amonyum hidroksit çözeltisi içinde çözülerek hazırlanan polimer çözeltisine eklenmektedir. Ardından, uygun miktarda plastikleştirici ilavesiyle jel formunda bir kütle elde edilmektedir (Bül-bül ve ark., 2019). Burada, çözünebilir film oluşturucu polimerin, asitte çözünmeyen polimere oranının 1:4 oranında olması gerektiği bildirilmiştir. Son aşamada ise, hazırlanan jel kütlesi, ısı kontrollü tamburlar üzerine dökülerek film haline getirilmektedir (Lee ve ark., 2017). Yarı katı dökme yöntemi ile oral film üretimi **Şekil 3**'te şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Yarı katı dökme yöntemi ile oral film hazırlanması.

### 2.3.3. Katı Dispersiyon (Solid dispersion) Yöntemi

Katı dispersiyon yöntemi, bir veya daha fazla etkin maddenin inert çözelti içerisinde hidrofilik polimerler ile katı halde dağıtılması prensibine dayanmaktadır. Hazırlanış olarak etkin madde öncelikle çözücü olarak seçilen maddenin içerisinde çözülmekte ve plastikleştiricilerden polietilen glikol (PEG400) içerisine eklenmektedir. Oluşturulan katı dispersiyon içerisinde çöken etkin maddenin formu kullanılan çözücünden etkilenebilmektedir (Bülbül, 2018). Yani etkin madde katı dispersiyon oluşturmak için karışmayan bileşenlerle ekstrüde edilerek hazırlanmaktadır. Daha sonra oluşturulan katı dispersiyon kalıplara dökülerek şekillendirilmektedir (Bin ve ark., 2022). Katı dispersiyon yöntemi ile oral film üretimi **Şekil 4**'te şematik olarak gösterilmiştir.

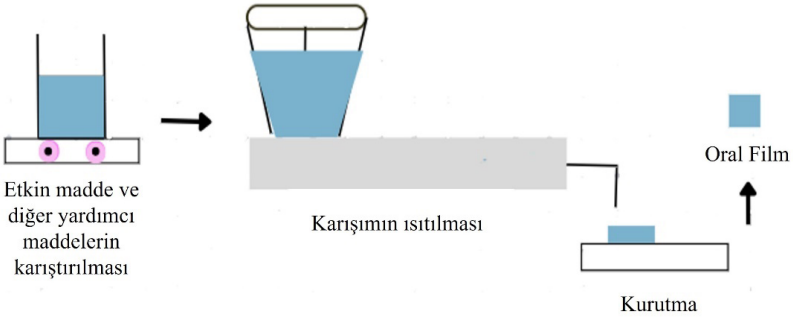


**Şekil 4.** Katı dispersiyon yöntemi ile oral film hazırlanması.

### 2.3.4. Sıcak Eriyik Ekstrüzyon (Hot-melt extrusion) Yöntemi

Sıcak eriyik ekstrüzyon yöntemi, çözücü kullanımını ortadan kaldıran ve farmasötik formülasyonların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan

bir tekniktir. Bu yöntem, etkin madde ve yardımcı maddelerin kuru halde karıştırılmasını, ısıtma işlemine tabi tutulmasını ve ardından erimiş malzemenin ekstrüde edilmesini içermektedir (Morath ve ark., 2022). Etkin madde ve diğer bileşenler, çözücü olmadan kuru formda karıştırıldıktan sonra, polimerin erimesi ve şekillendirilmesi sağlanmaktadır. Ardından, elde edilen erimiş malzeme, filmler halinde dökülmekte ve belirli boyut ve şekillerde kesilmektedir (Javier ve ark., 2011). Sıcak eriyik ekstrüzyon yönteminin, temel zorluklarından biri, bu yöntemde kullanılacak uygun polimerlerin sınırlı sayıda olmasıdır. Sıcak eriyik ekstrüzyon işlemi için kullanılan polimerlerin termoplastik özellikte olması, 50–180 °C aralığında uygun bir camı geçiş sıcaklığına sahip olması, ekstrüzyon sıcaklığında kararlı olması, düşük higroskopik özelliklere sahip olması ve toksik olmaması gerekmektedir (Morath ve ark., 2022). Sıcak eriyik ekstrüzyon yöntemi ile oral film üretimi **Şekil 5**'te şematik olarak gösterilmiştir.



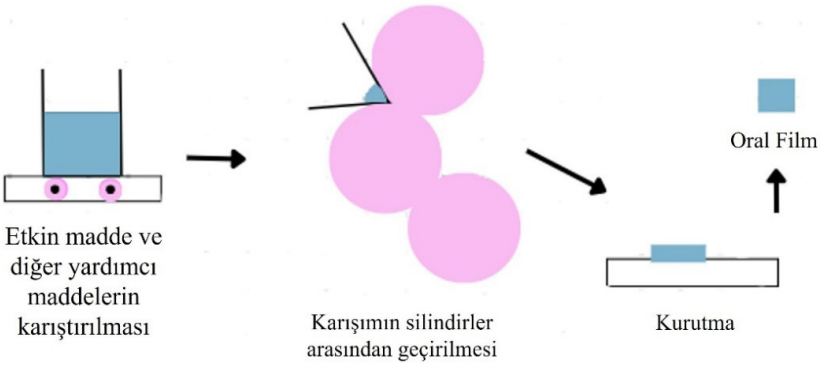
**Şekil 5.** Sıcak eriyik ekstrüzyonu yöntemi ile oral film hazırlanması.

### 2.3.5. Elektrospinleme (Electrospinning) Yöntemi

Elektrospinleme, yüksek gözenekli bir iç yapı ile karakterize edilen oral filmlerin üretimi için geliştirilmiş çözücü bazlı bir teknolojidir (Musazzi ve ark., 2020). Bu yöntem, formülasyonun kontrollü bir akışla sisteme verildiği ve 10–35 kV aralığında yüksek voltajlı bir elektrik akımı altında yüklendiği metalik bir iğne ve zıt yüklü bir kollektörden oluşan özel bir elektrospinleme cihazı gerektirmektedir. Etkin madde, eğirme işleminden önce veya sonra sisteme dahil edilebilir. Bu iki yöntemin her biri farklı avantajlar sunar; özellikle, eğirme işleminden önce etkin maddenin dahil edilmesi, belirli farmasötik özelliklerin optimize edilmesine olanak tanımaktadır (Musazzi ve ark., 2020; Morath ve ark., 2022).

### 2.3.6. Yuvarlama (Rolling) Yöntemi:

Yuvarlama yönteminde, film oluşturan polimerin kullanıldığı bir çözelti veya süspansiyon hazırlanmakta ve silindirik bir mekanizma aracılığıyla işlenmektedir (Panda ve ark., 2012). Çözelti veya süspansiyon belirli akışkan özelliklere sahip olmalıdır (Bülbül, 2018). Çözücü genellikle su veya su-alkol karışımından oluşmaktadır. Hazırlanan film, silindirler üzerinde kurutulup stabilize edildikten sonra istenen ölçülerde kesilerek kullanıma uygun hale getirilmektedir (Panda ve ark., 2012). Yuvarlama yöntemi ile oral film üretimi **Şekil 6**'da şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 6.** Yuvarlama yöntemi ile oral film hazırlanması.

### 2.3.7. Sprey Yöntemi

Sprey yönteminde, etkin madde, hidrofilik polimer ve formülasyondaki diğer yardımcı maddeler, homojen bir çözelti oluşturmak için uygun bir seyreltici içinde çözülür. Daha sonra çözelti, cam ya da teflon levha gibi uygun bir taşıyıcıya püskürtülmektedir. Uygun sıcaklıklarda kurutulduktan sonra, film levhadan soyulmakta ve arzu edilen boyutlarda kesilerek üretim tamamlanmaktadır (Bin ve ark., 2022).

### 2.3.8. Baskı (Printing) Yöntemi

Bilim insanları hastaların ilaç kullanımındaki uyumunu arttırmak ve hedeflenen maksimum terapötik indekse ulaşmak için araştırmalar yapmakta ve yeni formülasyon stratejileri geliştirmektedir. Son yıllarda hala popülerliğini koruyan geleneksel üretim yöntemleri yerine alışılmadık üretim yöntemleri ile dozaj şekli üretimi yeni

bir hedef haline gelmiştir (Gazzaniga ve ark., 2023). Bu hedeflerden biri olan baskı teknolojisi, hastaların öngörülen kişiselleştirilebilir ihtiyaçlarının bir kısmını karşılamak için özel olarak tasarlanmıştır (Germini ve ark., 2021). Gelecekte önemli rol oynayacağı düşünülen baskı teknolojilerinin, özel tedavilerin gerçekleştirilmesini desteklemek için yeni alanlar yaratabileceği düşünülmektedir. İlaç endüstrisinde ve eczanelerde kişiselleştirilmiş ilaçların üretilmesi hasta ihtiyaçlarını karşılamak için etkili çözümler sunmaktadır. Aynı zamanda bu teknoloji, istenen oranda etkin madde ve yardımcı maddelerin kullanılmasıyla yüksek hassasiyetli ve kontrollü bir şekilde, arzulan özelliklere sahip tekli veya çoklu dozaj formların hazırlanmasına olanak tanınmaktadır. Ayrıca baskı teknolojileri, geleneksel teknolojilerle karşılaştırıldığında üretim teknolojileri bağlamında dozaj formlarının işlevselliğini değiştirmek veya arttırmak için kaplamalar ve filmler oluşturmayı da sağlamaktadır (Preis ve ark., 2015). 3D baskı yönteminin avantaj ve dezavantajları Tablo 4’te özetlenmiştir (Kim ve ark., 2022, Mancilla-De-la-Cruz ve ark., 2022).

**Tablo 4.** 3D Baskı yönteminin avantaj ve dezavantajları.

AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Sınırlama olmaksızın dozaj formları üretilmektedir.	Sınırlı sayıda onaylı yardımcı madde ve kalite kontrol tekniği bulunmaktadır.
Hasta odaklı ilaç kullanımına doğru tedavi gelişimini desteklemekte ve hızlandırmaktadır.	Farmakokinetik çalışmaları nadirdir.
İlaç endüstrisinin mevcut “tek beden herkese uyar” paradigmasına karşı koymakta ve 3D baskı yoluyla kişiselleştirilmiş ilaçlar geliştirilebilmektedir.	3D baskı ile üretilmiş farmasötik ürünler için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yayınlanan özel bir kılavuz mevcut değildir.
Hastanın yaşına, cinsiyetine, kilosuna, ırkına, metabolik durumuna, genetik bilgilerine ve altta yatan hastalıklara göre ilaç dozu hassas bir şekilde ayarlanabilmektedir.	Mevcut yayınlanmış araştırmalar çoğunlukla laboratuvar ölçeğine odaklanmıştır ve süreci ölçeklendirmek için büyük ölçekli üretim göstergeleri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

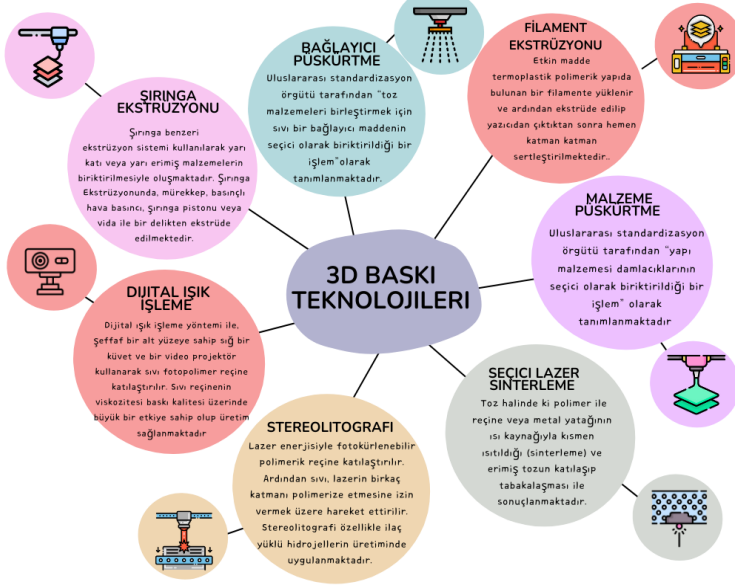
Hastalara birden fazla oral dozaj formunun uygulanması gerektirdiğinde, bu baskı yöntemi ile birden fazla ilacı tek bir tablet veya kapsülde birleştirmenin yanı sıra, zararlı olmadığı sürece hastanın tercih ettiği renk veya tada sahip ilaç üretmenin kolaylığını sağlamaktadır.

İlaç salım modelinin 3D baskı teknolojisi kullanılarak kolayca kontrol edilebilir olmasının yanı sıra suda az çözünen ilaçlar için hızlı salımlı dozaj formları üretilebilmektedir.

3D baskı tekniğiyle ilişkili özel zorluklar mevcuttur (örneğin ekstrüzyon tabanlı baskı durumunda, baskı için gereken yüksek enerji yoğunlukla termostabil malzemelerle sınırlı olmasına neden olmaktadır).

---

3D baskı yöntemi, son zamanlarda birçok endüstriyel alanda dikkatleri üzerine toplayan yeni nesil bir teknolojidir. (Kim ve ark., 2022). Uluslararası Standartlar Örgütü (ISO)'ne göre, 3D baskı; bir baskı ucu, püskürtme veya başka bir yazıcı teknolojisi kullanılarak oluşturulan malzemenin biriktirilmesiyle filmlerin oluşturulması olarak tanımlanmaktadır (Jamróz ve ark., 2017; Öblom ve ark., 2019). Bu üretim yönteminin temelleri 1980'lere kadar uzanmaktadır. İlk patentli 3D yazıcı, Hull tarafından geliştirilmiş olup ışık kullanılarak reçineyi sertleştiren bir stereolitografi yöntemiyle tasarlanmıştır. Bu dönemden itibaren, filament kullanılan erimiş biriktirme modelleme ve toz kullanan seçici lazer sinterleme gibi çeşitli 3D baskı teknolojileri geliştirilmiştir ve hala geliştirilmeye devam edilmektedir (Kim ve ark., 2022; Mancilla-De-la-Cruz ve ark., 2022). Bu yöntemler Şekil 7'de özetlenmiştir.

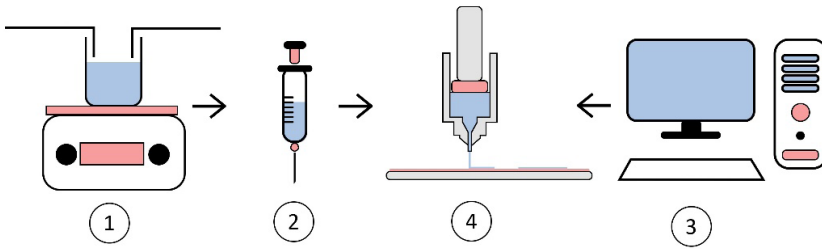


Şekil 7. 3D baskı teknolojileri.

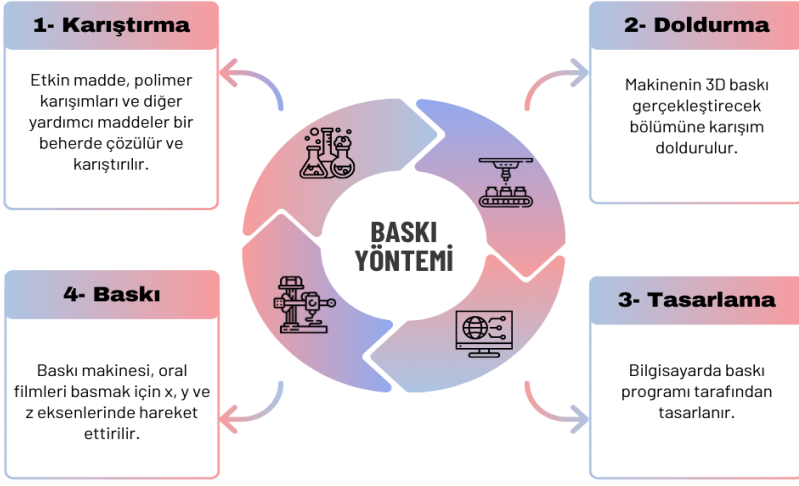
Bağlayıcı püskürtmeli baskı, mürekkep püskürtmeli baskı olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca bazı kaynaklarda 2D baskı yöntemi olarak da isimlendirilmektedir. Mürekkep püskürtmeli baskı, etkin maddenin çözünerek veya süspansiyon halinde hazırlanmış bir mürekkep ve mürekkebin basıldığı bir alt tabakadan oluşmaktadır. Mürekkep uygulanıp kurutulduktan sonra üretim süreci tamamlanmakta ve oral filmler kullanılmaya hazır hale gelmektedir. Bu yöntemde etkin maddenin yükleme dozu diğer dozaj formlarına göre düşük olmaktadır. Bu nedenle yöntem çoğunlukla dar terapötik indeksle sahip etkin maddeler veya yüksek potansiyele sahip etkin maddeler için uygulanabilmektedir. Çocuklarda olduğu gibi düşük dozda kullanılması gereken etkin maddeler için kullanılabilir bir yöntemdir. Oluşturulan filme etkin madde yüklemesinden sonra filmin mekanik özellikleri değişebilmektedir ve bu sorunu çözümenin en iyi yolu üretimden sonra filmi kaplamaktır (Morath ve ark., 2022).

3D baskı yöntemi, damla damla veya katı üzerine damla oluşturulması şeklinde, lazer tabanlı yazı sistemleri ve ekstrüzyon tabanlı yöntemler gibi hızlı oluşturma yöntemlerini ifade etmekte olup yarı katı ekstrüzyon yöntemi olarak da adlandırılmaktadır (Jamróz ve ark., 2017; Öblom ve ark., 2019). Sayılan bu yöntemler arasında katı üzerine damla yönteminin, bu zamana kadar geliştirilen en başarılı yöntemlerden biri olduğu bildirilmiştir. 3D baskı teknolojisi ile üretilmiş ilk ilaç, müstahzar ismi *Spritam*<sup>®</sup> olan levetirasetam, katı üzerine damla 3D baskıya dayalı yöntemle geliştirilerek 2016 yılında piyasaya sürülmüştür (Jamróz ve ark., 2017).

3D baskı yönteminin uygulanmasında eritilerek modelleme yapılması tekniği günümüzde iyi bilinen baskı tekniklerinden biri olmuştur. Baskı modeli bir bilgisayarda uygun yazılımlarla tasarlanmakta ve tasarım dosyaya dönüştürülerek baskı yapacak makinalara yüklenmektedir. Etkin madde içeren sıcaklığa dayanıklı polimerin katı filamentleri yumuşatılmakta veya eritilmekte ve bir plakaya aktarılmaktadır. Baskıyı yapacak olan makina x, y ve z ekseninde hareket ettirilebilmekte ve 3D filmler oluşturulmaktadır (Morath ve ark., 2022). Çeşitli polimerlerin film oluşturucu olarak kullanılabilirdiği ve birçoğunun da erimiş biriktirme modellemesinde kullanılabilirdiği 3D baskı tekniğinin, oral filmlerin başarılı bir şekilde hazırlanmasında kolaylıkla kullanılacak bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Oral film bileşimine giren yardımcı maddelerden biri olan polimerler olarak, suda çözünen bir polimerin kullanılması çözünme hızını artırması açısından faydalı olmaktadır (Jamroz ve ark., 2017). 3D baskı yönteminin üretimi Şekil 8’de ve 3D baskı yönteminde üretim basamakları Şekil 9’da özetlenmiştir. 3D baskı teknolojileri kullanılarak yapılan bazı çalışmalar ve elde edilen sonuçlar Tablo 5’de verilmiştir.



Şekil 8. 3D baskı yönteminin üretim şeması.



Şekil 9. 3D baskı yönteminde üretim basamakları.

Tablo 5. 3D baskı teknolojileri kullanılarak yapılan bazı çalışmalar ve elde edilen sonuçlar.

Etkin Madde	Terapötik Endikasyon	Kullanılan Poli-mer	Hazır- lama Yöntemi	Yorum	Kaynak
Ari- pipra- zol	Antipsi- kotik	Polivinil alkol	Erimiş Birik- tirme Model- lemesi temelli 3D Bas- kı Yöntemi	Bu çalışmada 3D baskı yöntemi ile suda az çözünen bir etkin madde olan aripiprazol içeren oral filmler hazırlanmıştır. 3D baskı yöntemi ve çözücü dökme yöntemi ile oluşturulan filmler, fizikokimyasal ve mekanik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. 3D baskı yöntemiyle oluşturulan filmlerin çözünme hız profiline çözücü dökme yöntemine kıyasla daha iyi olduğu ve filmlerin daha hızlı çözüldüğü gözlemlenmiştir.	Jamróz ve ark., 2017

Ari- pipra- zol	Antipsi- kotik	Hidroksipropil selüloz ve Polivinil alkol	3D Bas- kı Yön- temi	Bu çalışmada 3D baskı ile ari- piprazol içeren oral filmler üretilmiş ve çözücü dökme yöntemi ile hazırlanan filmlerle karşılaştırılmıştır. 3D baskı ile üretilen filmlerin dağılma süresinin, çözücü dökme yöntemi ile hazırlanan filmlere göre daha az olduğu bulunmuştur. Aynı örnekleme zamanında polivinil alkol filmlere kıyasla çözünme hızında yaklaşık %5 ila %10'luk bir fark oluşmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, polimer seçimi ve 3D baskı teknolojisinin birleştirilmesi ile psikiyatrik hastaların ihtiyaçlarını karşılamak için yenilikçi bir adım atılmıştır.	Lee ve ark., 2022
Indo- meta- zin	Antienf- lamatuar	Hidroksipropil metil selüloz	Yarı Katı Eks- trüzyon Yön- temine dayalı 3D Bas- kı Yön- temi	Bu çalışmada ıslak öğütme tekniği ile hazırlanan indometazin nanok- ristallerinin yarı katı ekstrüzyon yöntemi kullanılarak ağızda hızla dağılan polimerik filmleri hazırlan- mıştır. 3D baskı ile üretilen filmler- in, fizikokimyasal davranış ve far- masötik performansının geleneksel çözücü dökme yöntemiyle hazırlan- an filmlere benzer olduğu sonucu- na varılmıştır.	Germini ve Pel- tonen, 2021
Kafein	Analje- zik	Pullulan ve Hidroksipropil metil selüloz	3D Bas- kı Yön- temi	Bu çalışmada, 3D baskı teknolojisi ile model ilaç olarak kafeinle yük- lenen pullulan ve hidrokspipropil metilselülözün hibrit formda film formülasyonu oluşturulmuştur. Pullulanın bazlı filmlerin mekanik özelliklerini arttırdığı tespit edil- miştir. Ayrıca, yapılan bu çalışma ile 3D baskı yönteminin karışmayla ilgili sorunları ortadan kaldırabile- ceği ve pullulanın filmin mekanik özelliklerini değiştirebileceği orta- ya koyulmuştur.	Elba- dawi ve ark., 2021

---

**Tablo 5.** 3D baskı teknolojileri kullanılarak yapılan bazı çalışmalar ve elde edilen sonuçlar (Devam).

Et-kin Madde	Terapötik Endikasyon	Kullanılan Polimer	Hazırlama Yöntemi	Yorum	Kaynak
Montelukast	Astım tedavisi ve alerjik rinit	Hidroksipropil metilselüloz	3D Baskı Yöntemi	Bu çalışmada, 3D baskı teknolojisi ile hazırlanan montelukast sodyum içeren oral film formülasyonlarının kütle ve içerik tekdüzeliği, kalınlık, dağılma süresi, pH, in vitro ilaç salımı, nem içeriği, katlama dayanıklılığı gibi mekanik özellikler ve sitotoksosite çalışmaları ile biyolojik ortamlar için uyumluluğu test edilmiştir. Karakterizasyon çalışma sonuçlarına bakıldığında yeni teknikle hazırlanan bu formülasyonun alerjik rinit ve astım hastalıklarına etkili ve hızlı bir çözüm yolu sunabileceği gözlemlenmiştir.	Özcan-Bülbül ve ark., 2024
Olanzapin	Antipsikotik	Çeşitli hidrofilik polimerler (Polietilen oksit, Kollidon® VA64, Poloxamer 407, Poloxamer 188)	Sıcak Eriyik Pnömatik Ekstrüzyona dayalı 3D Baskı Yöntemi	Bu çalışmada 3D baskı teknolojisi kullanılarak olanzapin içeren oral film formülasyonları hazırlanmış ve hazırlanan oral filmlerin 22 saniye içinde hızlı bir şekilde dağıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca çözünme hızı testinde 5 dakika içinde maddenin %88'inin çözüldüğü saptanmıştır. 3D baskı teknolojisi ile üretilen oral filmler, suda az çözünen ilacın çözünürlüğünü iyileştirerek, hızlı bir şekilde emilimine katkı sağladığı için uygun bulunmuştur.	Cho, 2020

On- dan- setron	Antieme- tik	Polivinil pirolidon ve vinil asetat kopolimer- leri	3D Baskı Yöntemi	Bu çalışmada, ondansetron içeren oral filmlerin baskı teknolojisi ile üretilmesi için seçici lazer sinterleme 3D baskı yöntemi kullanımının u y g u l a n a b i l i r l i ğ i araştırılmıştır. Etkin maddenin farklı miktarlardaki mannitol ile karıştırılıp 3D baskı ile basılmasıyla formülasyon hazırlanmış ve elde edilen formülasyon üzerinde çeşitli karakterizasyon testleri yapılmıştır. Ayrıca elde edilen formülasyonlar ondansetron içeren ağızda dağılan tablet (Vonau® Flash) müstahzarı ile karşılaştırılmıştır. 3D baskı ile üretilen her iki formülasyon da yaklaşık 15 saniyede dağılmış, 5 dakika içinde ilacın %90'ından fazlasını çözüdüğü gözlenmiştir. Sonuç olarak formülasyon çıktılarının birbirine çok benzer olduğu tespit edilmiş ve 3D baskı yöntemi oral filmlerde kişiselleştirilmiş ilaçların hazırlanabilmesine olanak sunduğu için daha avantajlı bulunmuştur.	Allah- ham ve ark., 2020
Para- seta- mol	Analjezik	Polivinil alkol	3D Baskı Yöntemi	Bu çalışmada tadı maskeleme amacıyla hazırlanan tek ve çok katmanlı filmler analiz edilmiş ve yeterli kararlılık gösterdikleri gözlemlenmiştir. 3D baskı teknolojisi kullanılarak hazırlanan oral film üretiminde oldukça iyi sonuçlar (dağılma süresi ve içerik tekdüzeliği gibi) elde edilmiştir.	Ehte- zazi ve ark., 2018

## Kaynaklar

- Allahham, N., Fina, F., Marcuta, C., Kraschew, L., Mohr, W., Gaisford, S., ... & Goyanes, A. (2020). Selective laser sintering 3D printing of orodispersible deliverables containing ondansetron. *Drugs*, 12(2), 110.
- Arora, L., & Chakraborty, T. (2017). A review on new generation orodispersible films and its novel approaches. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 7, 7451-7470.
- Bülbül, E. Ö., Peköz, A. Y., & Özsoy, Y. (2019). Yeni dozaj formları: Oral filmler. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 8(3), 171-184.
- Cho, H. W., Baek, S. H., Lee, B. J., & Jin, H. E. (2020). Orodispersible polymer films with the poorly water-soluble drug, olanzapine: hot-melt pneumatic extrusion for single-process 3D printing. *Pharmaceutics*, 12(8), 692.
- Choudhary, D.R., Patel, V.A., Chhalotiya, U.K., Patel, H.V., Kundawala, A.J., 2012. Development and characterization of pharmacokinetic parameters of fast-dissolving films containing levocetirizine. *Scientia Pharmaceutica*. 80, 779-787.
- Cocoş, D. I., Dumitriu Buzia, O., Tatu, A. L., Dinu, M., Nwabudike, L. C., Stefan, C. S., ... & Galea, C. (2024). Challenges in optimizing nanoplatforms used for local and systemic delivery in the oral cavity. *Pharmaceutics*, 16(5), 626.
- Dixit RP, Puthli SP. (2009). Oral strip technology: overview and future potential. *Journal of Controlled Release*,139(2):94-107.
- Ehtezazi, T., Algellay, M., Islam, Y., Roberts, M., Dempster, N. M., & Sarker, S. D. (2018). The application of 3D printing in the formulation of multilayered fast dissolving oral films. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(4), 1076-1085.
- Elbadawi, M., Nikjoo, D., Gustafsson, T., Gaisford, S. Ve Basit, AW (2021). Pressure-assisted microsyringe 3D printing of oral films based on pullulan and hydroxypropyl methylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 595, 120197.
- Gazzaniga, A., Foppoli, A., Cerea, M., Palugan, L., Cirilli, M., Moutaharrik, S., ... & Maroni, A. (2023). Towards 4D printing in pharmaceutics. *International Journal of Pharmaceutics: X*, 5, 100171.
- Germini, G., & Peltonen, L. (2021). 3D printing of drug nanocrystals for film formulations. *Molecules*, 26(13), 3941.
- Gupta, M. S., Kumar, T. P., Gowda, D. V., & Rosenholm, J. M. (2021). Orodispersible films: Conception to quality by design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 178, 113983.
- He, M., Zhu, L., Yang, N., Li, H., & Yang, Q. (2021). Recent advances of oral film as platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 604, 120759.

- Hoffmann, E. M., Breitenbach, A., ve Breitreutz, J. (2011). Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(3), 299–316.
- Irfan, M., Rabel, S., Bukhtar, Q., Qadir, MI, Jabeen, F. ve Khan, A. (2016). Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24 (5), 537-546.
- Jacob, S., Boddu, S. H., Bhandare, R., Ahmad, S. S., & Nair, A. B. (2023). Orodispersible films: Current innovations and emerging trends. *Pharmaceutics*, 15(12), 2753.
- Jamróz, W., Kurek, M., Łyszczarz, E., Szafraniec, J., Knapik-Kowalczyk, J., Syrek, K., ... & Jachowicz, R. (2017). 3D printed orodispersible films with aripiprazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(2), 413-420.
- Javier, J. O, Morales, & McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187–199.
- Keshari, A., Sharma, P. K. ve Parvez, N. (2014). Fast dissolving oral film : A novel and innovative drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(03), 92–95.
- Ketul, P., Patel, K., Patel, M., & Patel, N. (2013). Fast dissolving films: A Novel approach to oral drug dilivery. *Safety*, 4, 6.
- Kim, J. H., Kim, K., & Jin, H. E. (2022). Three-dimensional printing for oral pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 52(3), 293-317.
- Lee, Y., Kim, K., Kim, M., Choi, D. H., & Jeong, S. H. (2017). Orally disintegrating films focusing on formulation, manufacturing process, and characterization. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 47, 183-201.
- Lee, J. H., Park, C., Song, I. O., Lee, B. J., Kang, C. Y., & Park, J. B. (2022). Investigation of patient-centric 3D-printed orodispersible films containing amorphous aripiprazole. *Pharmaceutics*, 15(7), 895.
- Mahboob, M. B. H., Riaz, T., Jamshaid, M., Bashir, I., & Zulfiqar, S. (2016). Oral films: A comprehensive review. *International Current Pharmaceutical Journal*, 5(12), 111-117.
- Mancilla-De-la-Cruz, J., & Rodriguez-Salvador, M. (2022). Applications of 3D printing technologies in oral drug delivery. *Materials Today: Proceedings*, 70, 477-482.
- Mishra, A., & Pathak, A. K. (2017). Plasticizers: A vital excipient in novel pharmaceutical formulations. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, 1-10.
- Morath, B., Sauer, S., Zaradzki, M., & Wagner, A. H. (2022). Orodispersible films—recent developments and new applications in drug delivery and therapy. *Biochemical Pharmacology*, 200, 115036.

- Musazzi, U. M., Khalid, G. M., Selmin, F., Minghetti, P., & Cilurzo, F. (2020). Trends in the production methods of orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 576, 118963.
- Nagar, P., Chauhan, I., & Yasir, M. (2011). Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films. *Drug Invention Today*, 3(12).
- Nagendra, R., Sheetal, P., Nanditha, V. V., & Venkatesh, K. (2024). Oral Disintegrating Film: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 206-216.
- Nguyen, O. O. T., Tran, K. D., Ha, N. T., Doan, S. M., Dinh, T. T. H., & Tran, T. H. (2021). Oral cavity: an open horizon for nanopharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 51(4), 413-424.
- Öblom, H., Sjöholm, E., Rautamo, M., & Sandler, N. (2019). Towards printed pediatric medicines in hospital pharmacies: comparison of 2D and 3D printed orodispersible warfarin films with conventional oral powders in unit-dose pouches. *Pharmacy*, 11 (7), 334.
- Özcan Bülbül, E. (2018). Oral film formülasyonlarının geliştirilmesi ve optimizasyonu (Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi (Türkiye)).
- Bin, L. K., Ruslan, F. H. B., Uddin, A. H., Sarker, Z. I., & Janakiraman, A. K. (2022). Orally disintegrating film: a revisit of its two decades development. *European Chemical Bulletin*, 11(9), 16-20.
- Özcan-Bülbül, E., Kalender, Y., Bal-Öztürk, A., & Üstündağ-Okur, N. (2024). Preparation and in vitro evaluation of montelukast sodium-loaded 3D printed orodispersible films for the treatment of asthma. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 25(7), 218.
- Özen, M. İ. (2023). Donepezil Hidroklorür İçeren Ağızda Dağılan Filmlerin Hazırlanması ve Değerlendirilmesi (Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi (Türkiye)).
- Palezi, S. C., Fernandes, S. S., & Martins, V. G. (2023). Oral disintegration films: applications and production methods. *Journal of Food Science and Technology*, 60(10), 2539-2548.
- Panda, B. P., Dey, N. S., & Rao, M. E. B. (2012). Development of innovative orally fast disintegrating film dosage forms: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 5(2), 1666-1674.
- Patil, S. L., Mahaparale, P. R., Shivnikar, M. A., Tiwari, S. S., Pawar, K. V., & Padm, P. N. S. (2012). Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system. *International Journal of Drug Discovery And Medical Research*, 1(1), 39-41.
- Patil, S. B. S., & Daswadkar, S. (2020). A comprehensive review: natural polymers used for fast dissolving mouth film. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 65(3), 14-21.

- Paul, D., & Ray, P. (2023). Exploring the potential of fast dissolving oral films. *Current Trends in Pharmaceutical Research*, 10(2).
- Preis, M., Breitzkreutz, J., & Sandler, N. (2015). Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 494(2), 578-584.
- Ram, M., Jakhmola, P., Deshmukh, S., & Dhattrak, P. (2024). Review about the application of biocompatible materials in oral cavity drug delivery systems. *In Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 2837, No. 1, p. 012034). IOP Publishing.
- Siddique, M. I., Sarfraz, M., Rehman, K., Sohail, M. F., & Katas, H. (2022). Oral dispersible films from product development to end-user acceptability: A review. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 39(1).
- Snejdrova, E., & Dittrich, M. (2012). Pharmaceutically used plasticizers. *Recent Advances in Plasticizers*, 45-68.
- Somwanshi, S. B., Dolas, R. T., Wagh, V. D., & Kotade, K. B. (2016). Pharmaceutically used plasticizers: A review. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3, 277-285.
- Thakur, N., Bansal, M., Sharma, N., Yadav, G., & Khare, P. (2013). Overview “A novel approach of fast dissolving films and their patients”. *Advances in Biological Research*, 7(2), 50-58.

# BÖLÜM 5

## ROSACEAE FAMILİYASININ KİMYASAL İÇERİĞİ VE ETNOBOTANİK KULLANIMI

*Nazlıcan DAĞKÖY<sup>1</sup>*

*Serap SUNAR*

<sup>1</sup> Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

[nazlican.dagkoy@gmail.com](mailto:nazlican.dagkoy@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2011-1117

## 1. GİRİŞ

Rosaceae (Gülgiller) familyası otsu ve odunsu bitkilerden oluşan ve türleri dünyanın her yerine yayılan oldukça geniş bir familyadır. Rosaceae familyası dünyada 100 cins ve yaklaşık 2000 türü bünyesinde barındırır. Familyanın türleri tüm dünyada yayılım gösterse de en çok kuzey yarım kürede gelişmiştir. Bitki aleminin en büyük 19. familyası olan Rosaceae; Türkiye’de 37 cins ve 297 türe sahiptir. Türlerinin ekonomik değeri yüksek ve tıpta kullanımları mevcuttur. Türkiye’de Gülgiller ailesi 58 endemik türe sahiptir ve odunlu türlere sahip familyalar arasında 218 takson ile Türkiye florasındaki en zengin familyadır[1].

Rosaceae familyasının üyelerinden olan elma, badem, kiraz, armut, kayısı, şeftali, kuşburnu, muşmula, güvem, ahududu ve çilek gibi türler gıda olarak ekonomik öneme sahiptir. Rosaceae üyeleri genellikle odunsu bitkilerdir. Türler çoğunlukla çalı veya ağaç şeklindedir. Bazı türler otoburları caydırmak için dikenli yapıdadır. Familyadaki cinslerin birbirinden net bir şekilde ayırımını sağlayacak morfolojik benzerlikler yoktur fakat hipantiyum varlığı, endospermin olmaması veya indirgenmiş olması ve stamenin çok olması familyadaki türler için ortak özellik olarak sayılmaktadır[1].

Bitkiler her dönemde insanlar için önemli kaynak olmuştur. İnsanların deneme-yanılma yoluyla bitkilerden elde ettikleri bilgiler, ihtiyaç duyulan besine ve sağlığa kavuşmak amacıyla kullanılmıştır. Yıllar içinde değişerek ve gelişerek günümüze ulaşan bitkiler sayesinde etnobotanik biliminin temelleri atılmıştır[2].

Etnobotanik terimi insan ve bitki ilişkilerini ele alarak yeni ilaç ve gıda kaynaklarının araştırılmasını amaçlar ve 1896’da John W. Harshberger tarafından “ilkel halkların bitkileri kullanımını kaydetmek” şeklinde basitçe tanımlanmıştır[3].

Dünya üzerinde yaklaşık 4.22 milyon çiçekli bitki rapor edilmiştir ve bunların 50.000’den fazlası dünya çapında tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Tıbbi bitkiler dünya nüfusunun büyük bir kısmı için ucuz bir ilaç kaynağı halindedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya nüfusunun %80’inin öncelikle yerli tıbbı bağımlı olduğunu bildirmiştir. Bitkiler, yalnızca doğrudan uygulanabilir ilaçlar sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda yeni ilaçların daha iyi farmakolojik özelliklerle sentezlenmesi için bir başlangıç noktası olabilecek çok çeşitli kimyasal bileşenler sunmaktadır[4].

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Rosaceae Familyasının Morfolojik Özellikleri

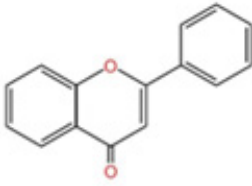
Rosaceae familyasının bitkileri; otsu, odunsu, çalimsı ve ağaçlar şeklinde gruplandırılır. Birkaç tanesi hariç bitkilerin büyük kısmı çok yıllık bitkilerden oluşur. Bazı bitkiler dikenlidir ve tırmanıcı olan türleri mevcuttur. Bazı türler kışın yaprak döker, bazıları kalıcı yapraklara sahiptir. Yapraklar genellikle alternan dizilişindedir, karşılıklı diziliş nadir görülür. Yapraklar tam ya da pennat şeklindedir. Yaprak sapının tabanı ile stipula birleşiktir. Büyük ve gösterişli çiçekler aktinomorf, hermafrodit ve nadiren monoik yapıda olabilir. Rosaceae türleri tozlaşma için güzel renkli ve çekici çiçeklere sahiptir ve çiçekleri perigin veya epigin yapıdadır. Çiçekler genellikle hipantiyum taşır. Genel çiçek formülü  $a.K5 C5 A5/10/29 G(1-5-20)$  olarak tanımlanmıştır. Kaliks 5 sepale sahiptir ve sepaller alternat dizilişindedir. Çoğunlukla 5 üyeden oluşan epikaliks vertisallat dizilişindedir. Mavi hariç her renkte görülebilen petallerin sayısı 5'tir. Stamen sayısı, petal sayısı kadar veya 2, 3, 4 katı kadardır. Karpeller serbest ve çok sayıdadır. Her karpel 2 adet anatrop ovül içerir. Meyve tipleri çeşitlidir; etli veya kuru aken, nuks, drupa ve folikül tipinde genellikle agregat yapıdadır. Tohumlar endosperma içermez, besin maddeleri kotiledonlarda gözlenmiştir[5].

### 2.2. Rosaceae Familyasının Kimyasal İçeriği

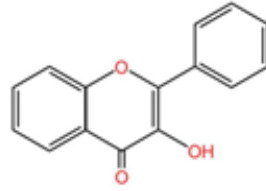
Rosaceae familyasının kimyasal içeriğinde genel olarak flavonoidler, triterpenler, tanenler, fenolik asitler, polisakkaritler, yağ asitleri, organik asitler, karotenoidler ve vitaminler gibi bileşenler bulunur. Rosaceae, üyeleri genel olarak flavonoidler ve fenolik asitler bakımından oldukça zengin olan bir familyadır. Fenolik bileşikler, sekonder metabolitlerin en kalabalık grubudur ve doğada çok yaygın olarak bulunan önemli tıbbi değere sahip bileşiklerdir. Doğada serbest veya glikozit formunda bulunabilen fenolik madde gruplarının birçok farklı farmakolojik aktivitesi vardır[6].

#### Flavonoidler

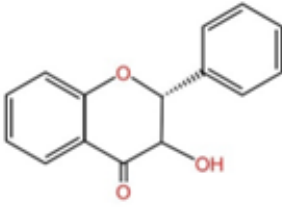
Rosa cinsinden toplam 61 flavonoid bileşeni izole edilmiştir. Bunlar; 4 flavon, 39 flavonol, 5 flavonon, 1 dihidrokalkon, 1 biflavon ve 11 antosiyanin olmak üzere gruplandırılır. Kersetin ve kemferoller Rosaceae familyasının içerdiği ana flavonoid bileşenleridir. Birçok flavonoid sırasıyla *R. laevigata*, *R. canina*, *R. rugosa* ve *R. Roxburghii* türlerinden izole edilmiştir. Bunlar arasında meyvelerindeki toplam flavonoid içeriği %80,5 ile en yüksek olanı *R. laevigata*'dır[6].



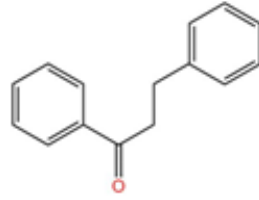
Şekil 1: Flavon Yapısı



Şekil 2: Flavonol Yapısı



Şekil 3: Flavonon Yapısı



Şekil 4: Dihidroalkon Yapısı

### Triterpenoitler

Triterpenler ve glikozitleri, Rosaceae familyasının birçok türünde yaygın olarak bulunmaktadır. Triterpenler günümüzde esas olarak köklerde, yapraklarda ve meyvelerde gözlenir. Familyada bugüne kadar 83 triterpenoit çeşidi bulunmuştur ancak hala yeni yapılara sahip triterpenoitler keşfedilmektedir. İn vitro çalışmalar sonucu *R. laevigata* türüne ait bazı triterpenlerin 0.5-50 µg/mL aralığındaki konsantrasyonlarda antiinflamatuvar aktivite gösterdiği saptanmıştır[6].

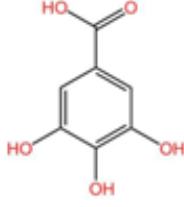
### Tanenler

Tanenler tohum, rizom ve kabuklarda bulunan bir tür polifenol maddesidir. Son yıllarda Rosaceae türlerinden 58'i hidroliz olabilen tanen ve 17'si kondanse tanen olmak üzere toplam 75 tanen izole edilmiştir. Hidroliz olabilen tanenler esas olarak *R. chinensis*'in çiçeklerinde bulunan başkın tanen türüdür ve bu tanenler üzerine yapılan çalışmalar esas olarak antioksidan kapasite ile ilişkilendirilmiştir[6].

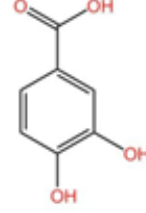
### Fenolik Aitler

Rosaceae familyasında sadece 10 tane küçük moleküllü fenolik asit rapor edilmiştir. Bunlar gallik asit, protokateşik asit, metilgallat, salisilik asit, metil gallat 3-O-β-glukozit, vanilik asit, ferulik asit, p-hidroksibenzo-

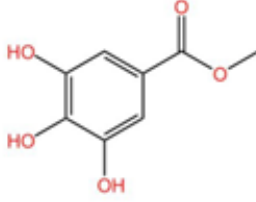
kasit, şiringik asit ve kafeik asittir. Fenolik asitler çoğunlukla *R.chinensis*, *R.canina* ve *R.damascena* türlerinden elde edilmiştir[6].



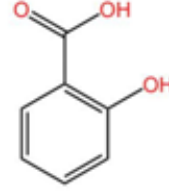
Şekil 5: Gallik asit



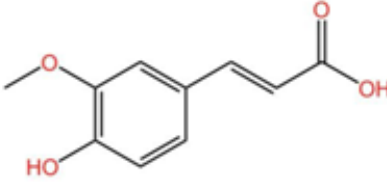
Şekil 6: Protokateşik asit



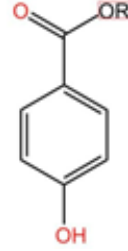
Şekil 7: Metilgallat



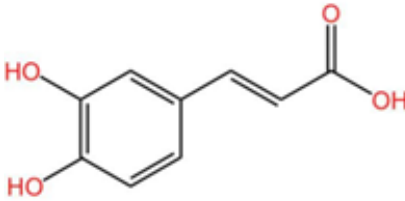
Şekil 8: Salisilik asit



Şekil 9: Ferulik asit



Şekil 10: *p*-hidroksibenzoik asit (paraben)



Şekil 11: Kafeik asit

## Polisakkaritler

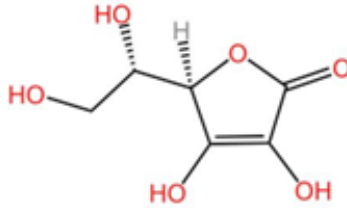
Son yıllarda doğal polisakkaritler oksidatif stresle mücadeleleri açısından yaygın olarak incelenmektedir. Şu anda Rosaceae familyasında 10 çeşit polisakkarit rapor edilmiştir ve bunlardan bazıları mannoz, glikoz, galaktoz ksiloz ve ramnozdur. Üçlü helezonik konformasyona sahip bazı polisakkaritlerin insan nötrofil göçünü önemli ölçüde engelleyebildiği ve in vivo nötrofil infiltrasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle polisakkaritler yeni bir antiinflamatuvar ve antioksidatif ajan geliştirmede potansiyel aday olarak kabul edilmektedir[6].

## Organik Asitler ve Yağ Asitleri

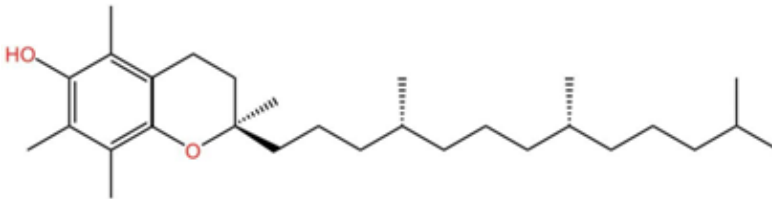
Rosaceae familyasında bulunan organik asitler; sitrik asit, malik asit, kinik asit, tartarik asit, şikimik asit, fumarik asit, oksalik asit ve süksinik asittir. Ayrıca bazı Rosa türlerinden palmitik asit, linolenik asit, oleik asit gibi yağ asitleri de elde edilmiştir[6].

## Diğer Bileşenler

Karotenoidler ve vitaminler gibi başka bileşenler de Rosaceae familyasının içeriğinde bulunmaktadır. Familyada rapor edilen 15 karoten ve iki vitamin çeşidi bulunmaktadır. Başlıca karotenoidler; likopen, β-karoten, lutein, rubiksantin, zeaksantin ve başlıca vitaminler; *R.canina*, *R.damascene* ve *R.davurica* türlerinden elde edilen askorbik asit (vitamin C) ve *R.rugosa* ve *R.canina* türlerinden elde edilen tokoferollerdir (vitamin E)[6].



Şekil 12: Askorbik asit (vitamin C)



Şekil 13: Vitamin E

### 2.3. Rosaceae Familyası Türlerinin Bazı Farmakolojik Etkileri ve Yapılan Etnobotanik Çalışmalar

Ekonominin gelişmesi ve insanların yaşam standartlarının iyileştirilmesiyle birlikte kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar, hiperglisemi, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar gibi birçok kronik hastalık hızla artmıştır. Rosaceae bitkileri çeşitli aktif bileşenleri içermesi nedeniyle iyi bir farmakolojik etkiye sahiptir. Rosaceae familyasının bitkileri, kimyasal bileşenler ve biyolojik aktivite açısından zengin oldukları için tüm dünyada sağlıklı gıda ve ilaç olarak hastalıkları önlemede kullanılmaktadır[7].

Rosaceae türlerinin çiçek, yaprak, kök, meyve ve sap gibi çeşitli kısımları tedavi amacıyla kullanılmıştır. Türlerin her biri özel etkilere sahiptir ve geçmişten günümüze yaygın olarak kullanılan bitkisel ilaçlardır[6].

**Tablo 1**

*Rosaceae Familyasının İçerdiği Farklı Aktivitelere Sahip Kimyasal Bileşenler*

AKTİVİTE	BİLEŞENLER
Antikanser	Apigenin, Naringin, Kersetin, Luteolin, Ar-junik Asit
Antiinflamatuvar	Polisakkaritler, İzorhamnetin, Tormentik Asit
Antioksidan	Flavonoidler, Polisakkaritler
Antiaging	Flavonoidler, Polisakkaritler
Hepatoprotektif	Flavonoidler, Saponinler
Antihiperglisemik	Flavonoidler, Fenolik Asitler, Triterpenoidler

Polonya’da yapılan bir çalışmaya göre *A.vulgaris* bitkisi içerdiği polifenolik ve polisakkarit bileşenlerden dolayı antikoagülan aktiviteye sahiptir. Diğer bir çalışmada kumarin ve türevlerinin karaciğere etkileri incelenmiş ve *Alchemilla* türlerinden elde edilen eskuletinin antienflamatuvar etkisi 5-lipoksijenaz inhibitör aktivitesi ile açıklanmıştır[8].

Rosaceae familyasının bitkileri birçok farklı farmakolojik aktiviteye sahiptir. Bunlar; antineoplastik ve antikanser, antienflamatuvar, antioksidan, karaciğer koruyucu, kan şekerini düzenleyici, antimikrobiyal, antiviral, sinir sistemini koruyucu ve kardiyovasküler sistemi koruyucu aktivitelerdir. Tıbbi bitkiler, kronik hastalıkların iyileştirilmesi, yaşlanmanın geciktirilmesi ve artrit, diyabet, depresyon gibi hastalıkların önleyici tedavisi için benzersiz avantajlara sahiptir[6].

Arjantin’de yapılan çalışmalara göre *Cydonia oblonga* Mill. meyvelerinin infüzyonu ateş düşürücü, migren ağrılarını giderici ve bulantı önleyici etkilere sahiptir. *Rosa multiflora* Rusby petallerinin dekoksasyonu göz rahatsızlıklarında kullanılmıştır. *Prunus persica* (L.) Batsch. türünün çiçek ve tohumlarının dekoksasyonu sindirim sistemi rahatsızlıklarına karşı iyileşme sağlamıştır.[9] *Prunus persica* L. bildiğimiz adıyla şeftalidir ve meyvesinin zengin biyoaktif içeriği (antioksidanlar, şekerler, vitamin C ve E, fenolik bileşikler, organik asitler, karotenoidler) cinsin önemini artırmaktadır[10].

Portekiz’deki etnobotanik araştırmalara göre *Cydonia oblonga* ve *Fragaria vesca* L. türlerinin yapraklarının dekoksasyonu hipertansiyon tedavisinde kullanılırken *Fragaria vesca* L.’nin yaprak ve köklerinin dekoksasyonu üriner sistem rahatsızlıklarında ve romatizma tedavisinde kullanılmıştır. *Potentilla erecta* (L.) Raeuschel türünün herba, kök, çiçek ve yapraklarının dekoksasyonu yara iyileştirmede etkilidir[11].

İtalya’nın Sarrabus kentinde birkaç etnobotanikçinin yaptığı çalışmalarda *Cydonia oblonga* yapraklarının dekoksasyonu hiperglisemi tedavisinde; *Prunus dulcis* Mill. tohum yağı cilde topikal uygulama suretiyle egzama ve güneş döküntülerinin tedavisinde; *Rosa sempervirens* L. meyveleri ise laksatif amaçlarla yerel halk tarafından kullanıldığı saptanmıştır[12].

Batı Azerbaycan’da *Prunus mahaleb* L. tohumları halk arasında analjezik olarak kullanılmıştır. *A. scoparia* Spach türünün yaprak, meyve ve kökleri infüzyon, dekoksasyon, maserasyon, banyo suyuna katma ve lapa şeklinde, astım, hemoroit ve osteomalazi tedavilerinde, el ve ayaklardaki ağrıları giderici, alerji ve ödemlerde, yara iyileştirici ve kelleşme tedavisinde kullanıldığı gözlemlenmiştir. *Pyrus communis* L. meyveleri yenerik kabızlık tedavisinde ve kan temizleyici amaçlarla kullanılmıştır[13].

Çin’in Yunnan bölgesindeki etnobotanik araştırmalarda *Fragaria nilgerrensis* Schlecht. türünün tüm bitki olarak dekoksasyonu ishal ve öksürük tedavisinde yerel halk tarafından kullanılmaktadır[14].

Pakistan’da yerel halk geleneksel olarak *Crataegus songarica* K.Koch. türünün yaprak, gövde ve gövde kabuğu kısımlarının dekoksasyonunu doğum sancılarını azaltmada kullanmıştır[15].

Cezayir’de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb türünün tohumları diyabet tedavisinde; Etiyopya’da *Hagenia abys sinica* J.F.Gmel. türünün çiçeklerini bal ile karıştırarak veya infüzyon şeklinde kurt düşürücü olarak; Güney Afrika’da *Prunus africana* türünün kabukları HIV tedavisinde, tüberkülozda ve göğüs şikayetlerinde halk tarafından geleneksel olarak kullanılmaktadır[1].

Etnobotanik çalışmalar, insanların deneme yanılma yoluyla edindiği, uzun süreçler sonunda geçmişten günümüze ulaşmış hazine değerinde bilgileri içermekte ve bilimsel analizlere katkı sunmaktadır. Ülkemiz coğrafyasının zenginliği etnobotanik açıdan önemli bir bilgi hazinesine ve çalışma potansiyeline sahiptir[16].

Erzincan ili geniş bitki çeşitliliği ile Türkiye'nin önemli illerinden biri olduğundan birçok etnobotanik araştırmaya ev sahipliği yapmıştır. Ergan Dağı'nda ve Erzincan Ovası'nda yapılan etnobotanik çalışmalar sonucu kiraz olarak bilinen *Cerasus avium* (L.) Moench türünün meyve, meyve sapı ve çekirdekleri halk tarafından kullanılmıştır. Meyve olarak tüketimi yaygındır ve meyvelerinin aç karnına tüketimi kanı temizler. Çekirdek ve meyve sapsularının kurutulmasıyla yapılan çayı nefes darlığında kullanılır. Kurutulan meyve sapsuları çay gibi demlenip içildiğinde idrar yolları iltihabında faydalıdır[2]. Dağ muşmulası olarak bilinen *Cotoneaster nummularia* Fisch. & Mey. türünün olgun meyveleri yenerek balgam sökücü olarak kullanılmaktadır[17]. Alıç yöresel adıyla literatüre giren *Crataegus monogyna* Jacq. subsp. *monogyna* türünün çiçek ve filizlerinden kaynatılıp demlenen çayı; sedatif, antihipertansif, antiaritmik ve idrar söktürücü özellikler gösterir. Meyve dallarının dekoksyonu afrodisyak etki gösterir[18]. Alıç meyvesi hiperosid, epikateşin ve klorojenik asit gibi biyoaktif bileşiklerin varlığından dolayı güçlü antioksidan özelliklere ve hepatoprotektif, nöroprotektif, nefroprotektif, kardiyoprotektif gibi farmakolojik aktivitelere sahiptir. Bazı çalışmalarda hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabileceği belirtilmiştir[19]. Ayva olarak bilinen *Cydonia oblonga* Mill. türünün yaprakları çay gibi demlenip içilerek soğuk algınlığında ve öksürük tedavisinde tüketilir. Yaprak ve tohumları hemoroide karşı kullanılmaktadır[18]. *Prunus domestica* L.; Türkçe adıyla erik meyvelerinin yenerek tüketimi gastrointestinal sistemde mide ve bağırsakları temizler[2]. Armut olarak bilinen *Pyrus communis* L. türünün olgun meyveleri diyabete karşı kullanılmaktadır[17]. *Sorbus umbellata* (Desf.) Fritsch; halk arasında yaban ayvası, dağ elması ve ayı elması olarak bilinir. Türün meyvesi yenerek müshil ve göğüs yumuşatıcı amaçlarla kullanılır. Dekoksyonu böbrek rahatsızlıklarında kullanılmaktadır[18].

Kuşburnu olarak bilinen *Rosa canina* L. ve 'Siyah meyveli kuşburnu' olarak bilinen *Rosa pimpinellifolia* L. türleri hastalıkların tedavisinde ilaç (drug) olarak oldukça fazla kullanıma sahiptir[20]. Meyveleri mineral, karotenoid, tokoferol, bioflavonoid, meyve asidi, tanen, pektin, aminoasit ve önemli yağları içerir[21] ve A, B1, B2, C, E, K ve P vitaminlerince zengindir. C vitamini ve likopen içeren iyi bir bitkisel antiinflamatuardır. Kuşburnu takviyeleri osteoartrit, romatoid artrit ve kanser gibi bazı kronik hastalıklarda kullanılmaktadır. Kuşburnu nektarı ya da marmelatı yetişkin bir insanın günlük vitamin ve

mineral ihtiyacını önemli bir düzeyde karşılar. Kuşburnunun etnobotanik olarak böbrek ve mesane taşlarının düşürülmesi, ishal, diş eti kanamaları ve göğüs ağrılarına karşı kullanıldığı görülmüştür. Ayrıca kuşburnu yağı topikal olarak uygulandığında; cilt bariyerini koruyucu, yaşlanmayı geciktirici, kırışıklık önleyici, dokuları iyileştirici ve hücre yenileyici amaçlarla kullanılmaktadır[20].

Doğu Anadolu Bölgesi'nde halk tarafından 'Yıldız nişanı' olarak bilinen *A. pseudocartalinica* türünün yaprakları infüzyon şeklinde diüretik ve tonik olarak kullanılmaktadır[8].

Rosaceae ailesinden mahlep (*Prunus mahaleb*), vişne (*Prunus cerasus* L.), alıç (*Crataegus monogyna*), ayva (*Cydonia oblonga*), taflan (*P. lauro-cerasus*), yabancı elma (*Malus sylvestris* L.), muşmula (*Mespilus germanica* L.), güvem (*Prunus spinosa*), ahlat (*Pyrus Elaeagrifolia* L.), kuşburnu (*Rosa canina*), böğürtlen (*Rubus fruticosus*) ve üzve (*Sorbus* L.) bitkilerinin yaprak, çiçek, yumru, rizom, kök, dal, tohum, genç sürgünleri veya bitkinin tümü su ile kaynatma, birkaç gün soğuk suda bekletme, üzerine kaynatılmış su ekleme, çığ olarak tüketme veya pişirme gibi farklı şekillerde diyabeti önlemede kullanılmaktadır. Antidiyabetik etkiye sahip bileşenler bitkilerde fenolik asitler, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler, kumarinler, antrakinonlar, tanenler, saponinler ve kardiyak glikozitler olarak tespit edilmiştir[22].

Kahramanmaraş bölgesinde yapılan etnobotanik çalışmalara göre Rosaceae ailesinden *Agrimonia* türlerinin antiviral, antitümör, diüretik ve antidiyabetik aktiviteleri dolayısıyla dahilen dekoksasyon şeklinde, haricen yara tedavilerinde ve gargara olarak ağız içi enfeksiyonlarında kullanıldığı görülmüştür. *A. eupatoria*'nın sulu ekstresi HBV virüsüne karşı antiviral etki göstermektedir[5].

Batı Karadeniz'deki etnobotanik çalışmalarda *Cydonia oblonga*'nın meyveleri ishali önlemede, yapraklarının infüzyonu grip ve soğuk algınlığında; *Laurocerasus officinalis* M.Roem.'in taze yaprakları haricen ateşi düşürmede; *L. officinalis*'in tohumları oral olarak kullanıldığında mide düşüklüğü (*descensus ventriculi*) tedavisinde kullanılmıştır. Aynı bölgede halk geleneksel amaçlarla *Mespilus germanica* L. kabuklarının infüzyonunu öksürük ve basur tedavisinde, kök ve yapraklarının dekoksasyonunu tüberkülozda, yaprakları haricen egzamada kullanılmıştır. *Rosa canina* meyvelerinin dekoksasyonu böbrek taşı, diyabette, basurda ve bronşitte kullanılırken meyvelerin oral yolla tüketimi mide rahatsızlıklarında ve ülserde kullanılmıştır. Bölgede kısırlık tedavisinde *Rubus canescens* DC. köklerinin kaynatılıp içildiği belirlenmiştir[23].

Kırklareli ilindeki etnobotanik çalışmalar sonucu *Amygdalus communis* L. meyvelerinin 3 gün yağ içinde bekletildikten sonra günde 2

kez içmek sureti ile karın ağrılarını azaltmada kullanıldığı saptanmıştır. *Agrimonia eupatoria* L. dal ve çiçeklerinin dekoksiyonu guatrd; *Cerasus avium* (L.) Moench. yaprak saplarının dekoksiyonu nefrit ve böbrek taşı tedavisinde; *Crataegus monogyna* Jacq. subsp. *monogyna* dikenleri yılan sokmalarında etnobotanik amaçlarla halk tarafından kullanılmıştır[24].

Elazığ'ın Sivrice ilçesinde yerel halk *Crataegus orientalis* Pallas ex Bieb. var *orientalis* türünün meyve ve çiçeklerinin infüzyonunu vazodilatör amaçlarla; *Rubus sanctus* Schreber meyve ve yapraklarının infüzyonunu diüretik amaçlarla; *Rosa canina* meyvelerini haricen antiseptik olarak kullanmaktadır[25].

Elazığ'ın Maden ilçesinde yapılan çalışmaya göre *Amygdalus communis* L. tohumlarının toz edilip oral yolla tüketimi halk tarafından yüksek kolesterol tedavisinde kullanılmaktadır[26].

Şarkışla ve Akmağdeni arasında yapılan bir etnobotanik çalışmada *Rubus umbellata* (Desf.) Fritsch meyvelerinin yenerek öksürük ve nefes darlığı tedavisinde kullanıldığı belirlenmiştir[27].

Balikesir-Edremit'te yapılan çalışmalarda halkın *Amygdalus communis* L. meyvelerinin yağını haricen yaralarda; *Crataegus monogyna* meyvelerinin dekoksiyonunu kalp damar rahatsızlıklarında; *Cydonia oblonga* yapraklarının dekoksiyonunu karın ağrısı ve diyabette, meyvelerinin infüzyonunu ise bademcik iltihabında etnobotanik amaçlarla kullandıkları tespit edilmiştir[28].

Muğla'nın Marmaris ilçesinde *Crataegus aronia* L. meyvelerinin toz halde oral yolla tüketimi baş ağrısında ve kalp damar rahatsızlıklarını önlemede halk tarafından geleneksel olarak kullanılmaktadır[29].

Bingöl'ün Solhan ilçesinde yerel halkın, *Crataegus aronia* (L.) Bosc. ex DC. var. *aronia* (L.) Bosc. çiçek ve meyvelerinin dekoksiyonu veya infüzyonunu romatizma, ülser, uykusuzluk, stres ve eklem ağrılarında; *Prunus kurdica* Fenzl ex. Fritsch meyvelerinin infüzyonunu anemide; *Rosa canina* ve *Rosa dumalis* Bechst. Meyvelerinin dekoksiyonu veya infüzyonunu soğuk algınlığı, grip ve bronşitte geleneksel olarak kullandığı görülmüştür[30].

Malatya'da yapılan etnobotanik çalışmalara göre *Agrimonia eupatoria* L. türünün kök ve herbasının birlikte infüzyonu prostatta ve ödem attırıcı olarak; *Cydonia oblonga* yaprakları dekoksiyon şeklinde öksürük tedavisinde, ateş düşürücü olarak ve solunum yolu rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmıştır[31].

Manisa'nın Turgutlu ilçesinde *Pyrus eleagrifolia* L. yaprak ve meyvelerinin toz halde oral yolla tüketimi ishali önlemede, tozun haricen yara

üzerine örtülmesi ile zehirli hayvan sokmalarına karşı geleneksel olarak halk tarafından kullanıldığı bildirilmiştir[32].

Mersin'in Bozyazı ilçesinde yapılan etnobotanik çalışmalarda *Eriobotrya japonica* yapraklarının infüzyonu veya dekoksiyonu bağışıklığı destekleyici olarak ve diyabet tedavisinde; *Prunus avium*, *P. divaricata* Ledeb. ssp. *divaricata*, *P. dulcis* türlerinin tohum, meyve veya petalleri böbrek taşı rahatsızlıkları, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve obezite tedavisinde; *Rosa canina* meyve, kök ve tohumlarının dekoksiyonu basur, anemi, menstrual rahatsızlıklar ve böbrek taşı düşürmede halk tarafından kullanılmaktadır[33].

Rosaceae familyasına dahil olan ve ülkemizde yetişen *Cotoneaster* cinsi genellikle meyve olarak tüketilmektedir. Sivas çevresinde yerel halk *C. nummularia*'nın dallarını kaynatıp içerek kalp rahatsızlıklarının tedavisinde etnobotanik amaçlarla kullanılmaktadır[1].

Denizli'nin Acıpayam ilçesinde *Amelanchier parviflora* Boiss. var. *dentata* Browicz bitkisinin dallarının dekoksiyonu diüretik olarak kullanılmaktadır[34].

Kahramanmaraş ilinde yapılan bir etnobotanik çalışmada 'çağla' olarak bilinen *Amygdalus communis* L. meyvelerinin gıda olarak tüketildiği; 'alıç' olarak bilinen *Crataegus monogyna* Jacq. subsp. *monogyna* Jacq. bitki gövdesinin kalp ve damar sistemini güçlendirdiği; 'yenidünya' olarak bilinen *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. yapraklarının romatizma tedavisinde ve nefes açıcı olarak kullanıldığı; 'at elması' olarak bilinen *Malus trilobata* C.K. Schneid. meyvelerinin nefes darlığında ve sindirim kolaylaştırıcı olarak kullanıldığı; 'yonuz eriği' olarak bilinen *Prunus divaricata* Ledeb. subsp. *divaricata* Ledeb. meyvelerinin guatrda ve 'kuşburnu' olarak bilinen *Rosa canina* L. köklerinin nefes darlığında halk tarafından geleneksel olarak kullanıldığı görülmüştür[35].

Rosaceae familyası üyelerinden 'geyik elması' olarak bilinen *Malus trilobata* C.K. Schneid. türü üzerinde yapılan etnobotanik çalışmalara göre bitkinin yeşil yaprakları Erdemli ilçesi-Sarıkaya köyü halkı tarafından yüksek kolesterolü düşürmede, taze meyvelerinin tüketimi ise nefes darlığında kullanılmaktadır. Gülnar ve Silifke ilçelerinde bitkinin olgun meyvelerinin yenerek tüketimi vücuttaki şekeri düşürme amacıyla halk tarafından kullanılmaktadır. *Malus trilobata* C.K. Schneid. bitkisinin Gülnar-Kuskan bölgesi ile Silifke ilçesinde yüksek tansiyonu düşürmede kullanıldığı ifade edilmiştir[36].

Antalya'da yapılan etnobotanik çalışmalarda *Eriolobus trilobatus* bitkisinin meyve ve yapraklarından demlenen çay kalp hastalıklarında; kuru-

tulmuş yapraklarından demlenen çayı diyabette; meyvelerinin taze olarak tüketimi kabızlıkta ve tansiyon dengesizliklerinde kullanılmaktadır[37].

Gümüşhane ilinin Kelkit ilçesinde yapılan bir etnobotanik çalışmaya göre 'kayısı' olarak bilinen *Prunus armeniaca* L. türü meyve ve çekirdeklerinin çiğ olarak tüketimi veya suyunun çıkarılması bağırsak problemlerine, susuzluğa ve kansızlığa karşı etkilidir. Çekirdeği dövülüp yenerek bağırsak solucanı düşürmede kullanılmaktadır. Fazla tüketimi uyku (sedasyon) verir[38].

Elazığ'ın Elmasuyu köyünde yapılan çalışmalarda 'elma' olarak bilinen *Malus sylvestris* (L.) Mill. türünün meyveleri karın ağrısı ve hazımsızlıkta, astımda, kulak ağrısında, soğuk algınlığında ve diyabette gıda olarak yerel halk tarafından tüketilmektedir[39].

Bursa'nın Orhangazi ilçesinde yapılan etnobotanik çalışmalar sonucunda *Prunus avium* (L.) meyve saplarının dekoksasyonu diüretik olarak; *Prunus spinosa* L. taze meyveleri yenerek diyabette ve *Rubus sanctus* Schreb taze yapraklarının çiğnenerek lokal olarak uygulanmasıyla çizik ve kesiklerde kullanıldığı bildirilmiştir[40].

Erzurum'da yapılan çalışmalarda halk *Crataegus pontica* K.Koch meyvelerinin dekoksiyonunu kardiyak rahatsızlıklarda ve hipertansiyonda; *Pyrus elaeagnifolia* Pallas yapraklarını yaralarda, yılan ısırığında ve akrep sokmasında lokal olarak kullanılmaktadır[41].

Mersin'de yapılan etnobotanik çalışmalara göre *Rosa canina* L. meyvelerinin dekoksiyonu diyabette; *Rubus sanctus* Schreb. kök ve yapraklarının dekoksiyonu böbrek rahatsızlıklarında, infüzyonu diyabette ve adet düzenleyici olarak, ezilerek tüketimi ise boğaz ağrılarında kullanılmaktadır[42].

Türkiye'de dermatolojide kullanılan tıbbi bitkilerin incelendiği bir etnobotanik çalışmada *Amygdalus communis* L. meyve, dal ve yağının yanık ve kızarıklıklarda haricen kullanıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada *Fragaria vesca* L. yapraklarının lapa şeklinde akne tedavisinde; *Mespilus germanica* L. meyveleri saç rengini değiştirici olarak haricen kullanıldığı görülmüştür[43].

### 3. SONUÇ

Rosaceae familyasında bulunan türlerin halk tarafından geleneksel kullanımları ülkelere, yerel bitki örtüsüne ve türün kimyasal içeriğine göre değişiklikler göstermektedir. Türkiye'nin ve dünyanın farklı bölgelerinde farklı araştırmacılar tarafından yapılmış çalışmalarda, Rosaceae familyası-

na ait tıbbi bitkilerin geleneksel kullanım bilgilerinin benzer olduğu tespit edilmiştir.

Türkiye'nin farklı bölgeleri olan Batı Karadeniz'de ve Erzincan'da *Cydonia oblonga* yapraklarının infüzyonu soğuk algınlığında ve öksürük tedavisinde benzer amaçlarla kullanılmıştır. *Cerasus avium* (L.) Moench. türü Türkiye'nin iki farklı ili Erzincan ve Kırklareli illerinde benzer amaçlarla genellikle böbrek rahatsızlıklarında kullanılmıştır. Arjantin'de *Prunus persica* (L.) Batsch. türü sindirim sistemi rahatsızlıklarını gidermede kullanılmaktayken Türkiye'nin Kahramanmaraş ilinde *Malus trilobata* C.K. Schneid. türünün aynı amaç ile kullanıldığı gözlemlenmiştir. Afrika'da *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb tohumları diyabete karşı kullanılırken Mersin'in Bozyazı ilçesinde obezitede kullanılmaktadır. Bu bulgu türün dünya genelinde farklı kıtalarda benzer amaçlar ile kullanıldığını göstermektedir. Avrupa'da *Cydonia oblonga* ve *Fragaria vesca* L. türlerinin yapraklarının dekoksyonu; Türkiye'nin Erzincan ilinde *Crataegus monogyna* Jacq. subsp. *monogyna* çiçek ve filizlerinin kaynatılıp çay olarak tüketimi ve Erzurum'da *Crataegus pontica* K.Koch meyvelerinin dekoksyonunu hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu verilere göre Rosaceae familyasına ait farklı türlerin farklı kıtalarda ve farklı bölgelerde aynı amaçla kullanıldığı saptanmıştır.

Bitkilerin birçoğu faydalı özelliklere sahip olsalar da zehirli olanları da bulunur. Bitkilerin doğrudan zehirli özelliğe sahip olmalarının dışında, kullanım sıklığı, kullanılan miktar ve bitkinin genetik ve fiziki özellikleri ile de zehirlenme oluşabilir. Bu sebeple hangi bitkinin ne ölçüde kullanılacağı son derece önemlidir[44]. Tıbbi bitkiler daha çok yarar sağlamak amacıyla bilinçsiz ve kontrolsüz bir şekilde tüketilmemelidir. Doğru şekilde kullanıldığında tedavi edici özellikte olan tıbbi bitkiler ile tedavi, geçmişte olduğu kadar günümüzde de büyük bir öneme sahiptir. İnsan-bitki ilişkilerinin geleceğe ulaştırılması, geleneksel kullanımlarından ilham alınarak yeni ilaç kaynaklarının keşfedilmesinde büyük katkılar sağlayacaktır. İnsan hayatı için önemli bir yere sahip olan etnobotanik çalışmalar, gözlemler veya deneme-yanılma yolu ile bugüne kadar ulaşarak evrenselleşmiştir.

**KAYNAKLAR**

- Hürkul, M. M., & Köroğlu, A. (2019). Etnobotanik Bir Derleme: Amygdaloidae (Rosaceae) Alt Familyası. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(1), 35-46.
- Korkmaz, M., & Alpaslan, Z. (2014). Ergan Dağı Erzincan-Türkiye'nin etnobotanik özellikleri. *Bağbahçe Bilim Dergisi*, 1(3), 1-31.
- Nolan, J. M., & Turner, N. J. (2011). Ethnobotany: the study of people-plant relationships. *Ethnobiology*, 9, 133-147.
- Rahman, I. U., Afzal, A., Iqbal, Z., Ijaz, F., Ali, N., Shah, M., ... & Bussmann, R. W. (2019). Historical perspectives of ethnobotany. *Clinics in dermatology*, 37(4), 382-388.
- Doğan Atıcı, A. *Türkiyede yayılış gösteren Agrimonia L. cinsi (rosaceae) üzerinde farmasötik botanik araştırmalar* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Wang, Y., Zhao, Y., Liu, X., Li, J., Zhang, J., & Liu, D. (2022). Chemical constituents and pharmacological activities of medicinal plants from Rosa genus. *Chinese Herbal Medicines*, 14(2), 187-209.
- Gong, H. L., Y. Y. Yin, W. P. Li, W. Z. Li, Y. L. Zhang, G. C. Wu, and F. F. Zhu. 2008. Effects of polysaccharose on blood glucose level and antioxidant activity in diabetic mice induced by alloxan. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui* 43 (5):538–40.108.
- İlgün, S., Baldemir, A., & Koşar, M. (2014). Alchemilla L. türlerinin kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 17-30.
- Hilgert, N.I. (2001). Plants used in home medicine in the Zenta River basin, Northwest Argentina, *Journal of Ethnopharmacology*, 76, 11-34.
- Küçük<sup>1</sup>, O., & Muradoğlu F. Mustafakemalpaşa (Bursa) yöresinde yetiştirilen bazı şeftali (*Prunus persica* L.) çeşitlerinin pomolojik ve kimyasal özellikleri.
- Camejo-Rodrigues, J., Ascensao, L., Bonet, M.A., Valles, J. (2003). An ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants in the Natural Park of "Serra de São Mamede" (Portugal), *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 199-209.
- Palmese, M.T., Manganelli, R.E.U., Tomei, P.E. (2001). An ethno-pharmacobotanical survey in the Sarra bus district (south-east Sardinia), *Fitoterapia*, 72, 619-643.
- Miraldı, E., Ferri, S., Mostaghimi, V. (2001). Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran), *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 77-87.
- Long, C-L., Li, R. (2004). Ethnobotanical studies on medicinal plants used by the Red-headed Yao People in Jinping, Yunnan Province, China, *Journal of Ethnopharmacology*, 90, 389-395.

- Tariq, A., Adnan, M., Iqbal, A., Sadia, S., Fan, Y., Na zar, A., Mussarat, S., Ahmad, M., Olatunji, O.A., Begum, S., Mazari, P., Ambreen, B., Khan, S.N., Ullah, R., Khan, A.L. (2018). Ethnopharmacology and toxicology of Pakistani medicinal plants used to treat gynecological complaints and sexually transmitted infections, *S. Afr. J. Bot.*, 114, 132-149.
- Kendir, G., & Güvenç, A. (2010). Etnobotanik ve Türkiye’de yapılmış etnobotanik çalışmalara genel bir bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 49-80.
- Çakılcıoğlu, U., Khatun, S., Türkoğlu, İ. ve Hayta, Ş. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology* 137: 469-486.
- Şimşek, I., AYTEKİN F., YEŞİLADA, E. ve YILDIRIMLI, Ş. (2004). Anadolu’da halk arasında bitkilerin kullanılış amaçları üzerinde etnobotanik bir çalışma. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Eskişehir.
- Şükran, A. M. A. Ç., & Amaç, B. (2023). Alıç (*Crataegus monogyna*) ve Fito-kimyasal Özellikleri: Derleme Makale. *Acta Medica Ruha*, 1(2), 158-166.
- Öz, M., Baltacı, C., & Deniz, İ. (2018). Gümüşhane yöresi kuşburnu (*Rosa canina* L.) ve siyah kuşburnu (*Rosa pimpinellifolia* L.) meyvelerinin C vitamini ve şeker analizleri. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 8(2), 284-292.
- Ekincialp, A., & Kazankaya, A. (2012). Hakkari yöresi kuşburnu genotiplerinin (*Rosa* spp.) bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesi. *Yüzüncü Yıl University Journal of Agricultural Sciences*, 22(1), 7-11.
- Findicak, G. (2019). *Bazı rosaceae bitkilerinin yapraklarının antidiyabetik ve antioksidan kapasitelerinin in vitro incelenmesi* (Master’s thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Yeşilada E., Sezik E., Honda G., Takaishi Y., Takeda Y., Tanaka T.(1999). Traditional medicine in Turkey IX: Folk medicine in north-west Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*. 64: 195-210.
- Kültür Ş.(2007). Medicinal plants used in Kırklareli Province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 111: 341-364.
- Çakılcıoğlu U., Türkoğlu I.(2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 132: 165-175.
- Çakılcıoğlu U., Khatun S., Türkoğlu I., Hayta S.(2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137: 469-486.
- Özüdoğru B., Akaydın G., Erik S., Yeşilada E.(2011). Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137: 85-98.
- Polat R., Satıl F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 139: 626-641.

- Gürdal B., Kültür Ş. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146: 113-126.
- Polat R., Çakılcıoğlu U., Satıl F.(2013). Traditional uses of medicinal plants in Solhan (Bingöl-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 148: 951-963.
- Tetik F., Civelek Ş., Çakılcıoğlu U. (2013). Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146: 331-346.
- Güler B., Kümüştekin G., Uğurlu E. (2015). Contribution to the traditional uses of medicinal plants of Turgutlu (Manisa – Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 176: 102-108.
- Hürkul, M. M. (2017). Türkiye’de doğal olarak yetişen cotoneaster medik.(rosaceae) türleri üzerinde farmasötik botanik yönünden araştırmalar.
- Hürkul, M. M., & Köroğlu, A. (2020). AMELANCHIER MEDİK.(ROSACEAE) CİNSİNİN FARMASÖTİK BOTANİK AÇISINDAN ÖNEMİ. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(1), 99-111.
- Kocabaş, Y. Z., & Gedik, O. (2016). Kahramanmaraş il merkezi semt pazarlarında satılan bitkiler hakkında etnobotanik araştırmalar. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(4), 41-50.
- Yılmaz, M., & Yüksel, M. C. (2016). Geyik Elması (*Malus trilobata* CK Schneid.)’nın Etnobotanik Özellikleri ve Fidan Üretimi. *El-Cezeri Journal of Science and Engineering*, 3(1), 1-8.
- Çınar, N., & Göktürk, R. S. (2019). Geyik elması’nın (*Eriolobus trilobatus*) doğal yayılış alanları, bazı morfolojik, ekolojik ve etnobotanik özellikleri: Antalya ili örneği. *Mediterranean Agricultural Sciences*, 32(3), 281-287.
- Korkmaz, M. (2014). Kelkit (Gümüşhane) aktarlarında satılan tıbbi bitkilerin etnobotanik özellikleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 18(3), 60-80.
- Olçay, B., Gül, R., & Kültür, Ş. (2022). An ethnobotanical study of Elmasuyu village, Elazığ (Eastern Anatolia) in Turkey. *Phytologia Balcanica*, 28(1).
- Doğan, Ş., & Doğan, A. (2025). The ethnobotanical study of traditional medicinal plants in Orhangazi (Bursa–Türkiye). *Genetic Resources and Crop Evolution*, 1-29.
- Karakaya, S., Polat, A., Aksakal, Ö., Sümbüllü, Y. Z., & İncekara, Ü. (2019). Plants used in traditional medicine and other uses in South of Erzurum (Turkey): An ethnobotanical study. *Ethnobotany Research and Applications*, 18, 1-18.
- Emre, G., Dogan, A., Haznedaroglu, M. Z., Senkardes, I., Ulger, M., Satiroglu, A., ... & Tugay, O. (2021). An ethnobotanical study of medicinal plants in Mersin (Turkey). *Frontiers in Pharmacology*, 12, 664500.
- Demirci Kayiran, S., Parlak, M., & Yılmaz Oral, D. (2023). Ethnobotany of medicinal plants used in dermatology in Türkiye: A review. *Turkish Journal of Botany*, 47(6), 408-463.

Yücel, E. (2012). Türkiye'nin Çayır, Mera ve Ormanlarının Zehirli Bitkileri. Eskişehir.

# BÖLÜM 6

## BEYİN KOLESTEROL METABOLİZMASI

*Birgül KURAL*

*Zekeriya DÜZGÜN*

## 1. Giriş

Kolesterol, dört hidrokarbon halkasından (A, B, C ve D), A halkasındaki 3. C'da bir hidroksil grubu ve D halkası 17. C'na bağlı 8 karbonlu izooktil kuyruğundan oluşan polisiklik sterol yapısına sahip 27 karbonlu bir bileşiktir (Tateiwa H ve Evers AS, 2024).

Kolesterol beyin dahil birçok dokunun plazma membranlarının önemli temel yapısal bileşenidir (Huang R vd., 2025). Merkezi Sinir sistemi (MSS) en fazla lipid içeren organdır; kuru ağırlığının yaklaşık %50-60'ı lipidlerden oluşur. Bunun %20-25'i kolesteroldür (Damiza-Detmer A vd., 2024). Esterleşmemiş kolesterol, diğer dokulara kıyasla beyinde daha yüksek seviyede bulunur. Beyin kolesterolünün yaklaşık %1'i esterleşmiştir ve hücrelerin içinde fazla kolesterolü depolayan lipid damlacıkları olarak oluşur (Yoon JH vd., 2022). Beyin kolesterolünün yaklaşık %80'i miyelin kılıflarının yapımında kullanılır. Miyelin, kolesterole ek olarak fosfolipidler ve glikosfingolipidler gibi diğer lipidleri de içerir (Damiza-Detmer A vd., 2024).

Beynin mikro damar sisteminde, kan-beyin bariyeri (KBB) gibi oldukça önemli unsur bulunur. Bu bariyer, endotel hücrelerinin kan ile beyin arasındaki molekül hareketini düzenler ve kısıtlama getirir (Wheless ve Rho, 2024). Beyindeki optimum miktarını muhafaza etmek için, serebral kolesterol metabolizması periferik dokularınkinden bağımsızdır. Plazma ve beyin kolesterol havuzları KBB ve kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyeri tarafından ayrılır (Testa G vd., 2024). KBB'nin kolesterole geçirgen olmaması nedeniyle lokal olarak sentezlenir. (Damiza-Detmer A vd., 2024; Zhu S vd., 2024). Beyindeki kolesterol sentezi, taşınması ve metabolizması öncelikle astrositler ve nöronlar arasında gerçekleşir (Liu S vd., 2024). Kolesterol, çoğunlukla olgun MSS'de astrositler ve doğum sonrası dönemde oligodendrositler ve nöronlar tarafından *de novo* sentezlenir (Damiza-Detmer A vd., 2024). Gelişmekte olan nöronlarda kolesterol sentezi güçlüdür ve çok az ekzojen kolesterol alımı meydana gelir. Oysa tam olarak farklılaşmış nöronlar öncelikle glial hücrelerden, özellikle astrositlerden gelen kolesterole bağımlıdır (Huang R vd., 2025). Özetlersek, esas olarak, yeni sentezlenen kolesterol, embriyonik gelişim sırasında nöronlardan, doğum sonrası miyelinleşme esnasında oligodendrositlerden ve yetişkinde astrositlerden kaynaklanır denilebilir (Wang NQ vd., 2025).

Kolesterol nöronlarda Kandutsch-Russell yolu ve glial hücrelerde, astrositlerde, Bloch yolu aracılığıyla sentezlenir (Wang NQ vd., 2025; Huang R vd., 2025; Guo J vd., 2024). Astrositler, Apo E'ye bağlanan ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü (LDLR) aracılığıyla nöronlar, mikroglia ve oligodendrositler tarafından alındığı hücre dışı sıvıya salgılanan kolesterol üretir (Guo J vd., 2024). Astrositler tarafından sentezle-

nen kolesterol hücre içi Apo E ile etkileşir, ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları aracılığıyla salgılanır ve en sonunda nöronlara ulaşır. Nöronlar LDLR ve LDLR ile ilişkili protein 1 (LRP1) aracılığıyla lipoproteinlerden kolesterolü alır, lizozomlarda serbest kolesterole dönüştürülür. Apo E4 izoformunu eksprese eden astrositlerde kolesterol salgısı fazladır. Bu da artan kolesterol birikimine yol açar (Wheless JW ve Rho JM, 2024).

Beyin, kolesterolün beyindeki kolesterol homeostazını düzenleyen ve ayrıca periferik kolesterol yönetimine katkıda bulunan 24-hidroksikolesterol (24-OHC) ve 27-hidroksikolesterol (27-OHC) gibi daha hidrofilik metabolitlere dönüştürülmesi yoluyla periferik dokularla etkileşime girer (Guo J vd., 2024). Beynin birincil kolesterol metabolik enzimi, beyindeki fazla kolesterolün yaklaşık %80'inin atılmasından sorumlu olan ve kolesterolü 24-OHC'e dönüştüren kolesterol 24 hidroksilazdır. 24-CH24H'dir (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Bu enzim CYP46A1 olarak da bilinir. Toksik 27-OHC, beyinden uzaklaştırılmak üzere CYP7B1 tarafından 7-OH-CA'ya dönüştürülebilir (Liu LC., 2024). Metabolitler KBB'ni geçebilir ve mikroglial fonksiyon ve karaciğer temizliği dahil olmak üzere çeşitli homeostatik süreçlerde yer alır (Guo J vd., 2024). Beyin kolesterol atılım ürünleri, safra asitlerine parçalanmak üzere karaciğere gidebilir (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Diğer metabolik enzimler ve bunların oksisterol ürünleri de beyinde tanımlanmıştır, ancak seviyeleri 24-OHC'ninkinden çok daha düşüktür (Wheless JW ve Rho JM, 2024).

Kolesterol hücre membranını oluşturmasına ilaveten koruyucu özellik de gösterir. Hücre membran stabilitesinin korunması, beyin enerji metabolizması, miyelinleşmede, nöronal dendrit ve akson oluşumu, astrosit çoğalması, sinir onarımı ve yeniden şekillenmesi, sinir gelişimiyle ilişkili sinyal yolları ve inflamasyon sinyali gibi birçok temel yaşam fonksiyonuna katılır (Huang R vd., 2025; Guo J vd., 2024). Kolesterol, esas olarak MSS içindeki nöronal membran yapılarında dağılarak sinaptogenez, sinaptik vezikül füzyonu ve endositozda önemli rol oynar. Kolesterol sinir sinyali iletimi için gerekli olan miyelin kılıfının temel bileşenidir (Wang NQ vd., 2025).

Kolesterol seviyelerindeki anormalliklerin, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve Multipl Skleroz gibi MSS hastalıkları üzerinde önemli etkilere sahip olabileceğini belirtmek önemlidir (Wang NQ vd., 2025).

Bu derlemede, beyin fonksiyonları için oldukça önemli olan kolesterolün düzeyi, önemi metabolizması, atılım ürünleri, düzenlenmesi ve hastalıklarla ilişkisi değerlendirilecektir.

## 2. Beyin Kolesterol Düzeyi

Beyin, en yüksek kolesterol konsantrasyonuna sahip organdır (Zhu S vd., 2024; Liu LC vd., 2024). Beyin, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmaya rağmen tüm vücuttaki kolesterolün %20'sini (Zhu S vd., 2024) - % 25'ini (Liu S vd., 2024; Wheless JW ve Rho JM, 2024) bulundurur. Bunun da yaklaşık %80'i miyelin yapısında yer alır ve geri kalanı da glial hücreler ve nöronlar tarafından nöronal onarım ve yeniden şekillendirme amaçlı olarak kullanılır (Huang R vd., 2025). Beyin kolesterolü iki havuzdan oluşur: Metabolik olarak stabil havuz yaklaşık %70'ini oluşturur ve beyaz cevherin miyelin membranlarında bulunur. Diğer havuz gri cevherdeki glial hücrelerde ve nöronal membranlarda bulunur ve metabolik olarak aktiftir (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Kolesterol hem aksonların hem de dendritlerin sinaptik yapılarında bol miktarda bulunur (Wang NQ vd., 2025).

Kolesterol düzeyi doğumda düşüktür, ancak daha sonra hızla artar ve yaklaşık 3 yaşında zirveye ulaşır (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Erken gelişim evrelerinde, özellikle perinatal dönem ve ergenlik döneminde, beyin önemli miktarda kolesterol biriktirir. Ancak yetişkinlikte, nöronlar kolesterol sentezleme kapasitelerini neredeyse tamamen kaybederler ve ters taşıma yoluyla kolesterol alımı için öncelikle astrositlere güvenirlir. Yetişkin nöronlarda lanosterol sentaz aktivitesi yetersizliği nedeniyle nöronların lanosterol etkili bir şekilde dönüştürülemez (Wang NQ vd., 2025).

Beyinde esterleşmemiş kolesterol formu fazladır. Fazla hücre içi kolesterol esterleştirilmiş forma dönüştürülür. Esterleşmesi endoplazmik retikulumda (ER) bulunan açıl-koenzim A kolesterol asiltransferaz (ACAT) tarafından katalize edilir ve daha sonra lipid damlacıklarında kolesterol esterleri olarak depolanır. Hücre içi serbest kolesterol ve kolesterol esterleri arasındaki dinamik denge kontrol edilir. İnsanlarda, kolesterolün yarı ömrü beyinde plazmadan daha uzundur. Bu nedenle, plazma ve hücre içi membranlarındaki fazla kolesterol ya esterleştirilir ve sitozolde depolanır ya da toksik serbest kolesterol birikimini önlemek için ters kolesterol taşımacılığı yoluyla hücreden atılır. Kolesterolün hücre içinde hareketini ve geri dönüşümünü yönlendiren taşıma mekanizmaları, hem hücre dışı hem de hücre içi yollarla kolesterol taşımacılığına verilen yanıtlarda önemli rol oynar. ABC taşıyıcıları kolesterolü hücre dışına taşımada rol oynar (Huang R vd., 2025).

### 3. Beyinde Kolesterolün Önemi

Kolesterol, doğum öncesi ve doğum sonrası gelişen beyin için önemlidir (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Esterlenmemiş kolesterol (daha az oranda da deaminasyon sterolleri ve kolesterol esterleri) yetişkin beyindeki ana steroldür (Guo J vd., 2024). Kolesterol, ön beyin ve serebellumun gebelik gelişiminde erken bir rol oynayan sinyal yolunun indükleyicisidir. Aksonları çevreleyen ve yalıtkan bir membran olan miyelinin, yapısını stabilize etmek ve viskoziteyi artırmak için gerekli olan yaklaşık %40 kolesterolden oluşur (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Yüksek kolesterol seviyeleri işlevsel fayda sağlar, çünkü miyelin kılıfının kolesterol açısından zenginleştirilmesi iyon geçirgenliğini kontrol ederek akımların membranlar boyunca yayılmak yerine aksonlar boyunca hareket etmesini sağlar (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Kolesterol yalnızca hücre membranlarının ve miyelinin önemli bir yapısal bileşeni olmakla kalmaz, aynı zamanda sinaps, vezikül ve dendritik oluşum için de gereklidir (Guo J vd., 2024; Zhu S vd., 2024). Kolesterol, ayrıca, amiloid  $\beta$  (A $\beta$ ) metabolizmasında da rol oynar (Villa M vd., 2024).

Astrostitlerde üretilen kolesterol nöronlara ileterek kolesterol homeostazını ve bilişsel işlevi korur. Astrositik kolesterol sentez yolunun bozulması aksonel büyüme kısıtlamasına, sinaptik hasara ve öğrenme ve hafıza bozukluğuna yol açabilmektedir (Zhu S vd., 2024).

Kolesterolün sinir sistemindeki önemli fizyolojik rolleri şöyle özetlenebilir:

- Kolesterol, hücre membran yapısını stabilize eder; membran akışkanlığını düzenler; membran protein aktivitesinin düzenlenmesine katkı sağlar (Liu S vd., 2024).
- Kolesterol, sinaptik proteinlerin düzenleyicisi olarak sinaptik proteinlere (sinaptofizin ve SNARE gibi) bağlanarak vezikül fonksiyonunu etkiler. Bu molekül, fosfolipidler arasındaki boşlukları doldurur ve lipid ikili tabakasının hidrofobik çekirdeğindeki yağ asidi zincirleriyle etkileşime girerek vezikül membranını stabilize eder ve füzyon süreci sırasında itici kuvvetleri azaltır. Ayrıca, vezikül membranları ile pre-sinaptik/post-sinaptik membranlar arasındaki ayrılma veya füzyon için gereken enerjiyi azaltır ve vezikül geri dönüşümünü kolaylaştırır. Bu, nöronların sinaptik veziküllerin tedarikini tüketmeden yüksek bir sinaptik iletim oranını sürdürmesini sağlar (Wang NQ vd., 2025).

- Sinir uyarılarının normal iletiminde ve nöronlar arasındaki sinyal iletiminde rol alır. Sinir uyarılarının iletim hızını artırmaya yardımcı olur (Liu S vd., 2024).
- Kolesterol MSS'deki miyelin kılıflarının önemli bir bileşenidir. Oligodendrositler maksimum miyelinleşme fazına ulaştığında beyindeki kolesterol sentezinin zirveye ulaşmaktadır (Wang NQ vd., 2025).
- Kolesterol, önemli bir postsinaptik reseptör olan N-metil-D-aspartat reseptörünün (NMDAR'ın) ve bunların sinaptik lokalizasyonunu korumak için çok önemlidir. NMDAR disfonksiyonu, uyarıcı postsinaptik akımları önemli ölçüde azaltır. Yetersiz kolesterol, sinaptik yapışma komplekslerinin birleşmesini bozar ve bu da sinapsları daha kararsız hale getirir (Wang NQ vd., 2025).
- Kolesterol, beyindeki öğrenme ve hafıza gibi bilişsel süreçler için önemli bir rol oynayan bir moleküldür (Zhu S vd., 2024).
- Sinir sisteminde antioksidan etkilere katkıda bulunur. Sinir hücrelerini oksidatif hasardan korumaya yardımcı olarak sinir sisteminin sağlığını korumaya etki sergileyebilir (Liu S vd., 2024).
- Kolesterol ayrıca nörosteroidlerin öncüsüdür. Bu hormonlar glukoz metabolizmasını ve elektrolit dengesini düzenleyerek organizmanın homeostazını korur (Tateiwa H ve Evers AS, 2024; Talvio K ve Castrén ML, 2024; Liu S vd., 2024).

#### 4. Beyinde Kolesterol Sentezi

KBB'nin varlığı nedeniyle, MSS'deki hücre içi kolesterolün temini esas olarak *de novo* senteze bağlıdır. MSS'deki hemen hemen tüm hücre tipleri kolesterol biyosentezinde rol oynar. Ancak sentez hızı gelişim aşamaları ve beyin bölgeleri arasında değişiklik gösterir. Nöronlar ve astrositler arasındaki sterol değişimi embriyonik gelişim sırasında sınırlıdır, bu nedenle yeni oluşan nöronlar hayatta kalmak için kendileri kolesterol üretmelidir (Huang R vd., 2025). Gelişim sırasında nöronlar, gelişim ve sinaptogenez için gerekli olan kolesterolü otonom olarak sentezleyebilir (Liu S vd., 2024). Nöronlar ve glial hücrelerdeki kolesterol sentezi embriyonik ve erken doğum sonrası gelişim aşamalarında zirveye ulaşır ve beyaz cevher miyelinleşmesiyle aynı zamana denk gelir; yaşlanan beyinde ise sentez azalır. Miyelinleşme için gerekli kolesterolün büyük kısmı oligodendrositler tarafından sentezlenirken, astrosit kaynaklı kolesterol bu süreci destekler (Huang R vd., 2025). Yani nöronlar olgunlaştığında, endojen kolesterol sentezinin miktarı azalır ve bunun yerine astrositler ve oligodendrositler tarafından sentezlenen kolesterol nöronlar tarafından kullanılır (Liu S vd.,

2024). Kolesterol nöronlara LDLR/LRP1 yoluyla alınır. Miyelinizasyonun tamamlanmasından sonra oligodendrositler, miyelin bakımı için düşük bir oranda kolesterol sentezlemeye devam eder. Özetle, kolesterol sentezi tamamen farklılaşmış nöronlarda azalır ve esas olarak dış tedarikle, özellikle astrositlere bağlıdır (Huang R vd., 2025).

Kolesterolün biyosentezi, çoğu aktivitenin ER'de meydana geldiği birden fazla enzim ve metabolik yolu kapsar. Sentez, önce 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sentaz tarafından yoğunlaştırılan ve daha sonra HMG-CoA redüktaz (HMGCR) tarafından mevalonik aside dönüştürülen asetil-CoA ile başlar. Bu adım, kolesterol sentezindeki hız sınırlayıcı reaksiyondur ve HMGCR'yi hız sınırlayıcı enzim yapar. Mevalonik asit, izopentenil pirofosfat (IPPP) oluşturmak için fosforilasyon, dekarboksilasyon ve hidrosilasyona uğrar, bu daha sonra yoğunlaştırılır ve skualen sentaz tarafından skualene indirgenir (Liu S vd., 2024). HMGCR'a ilaveten skualen monooksijenaz (skualen epoksidaz, SKLE) kolesterol biyosentezinde bir diğer önemli hız sınırlayıcı ve geri dönüşümsüz reaksiyonu katalizleyen anahtar enzimdir ve skualeni skualenin lanosterol için nonsterol öncüsü olan 2,3 (S)-monooksidoskualene dönüştürür (Wang NQ vd., 2025; Huang R vd., 2025). Lanosterol, lanosterol sentaz ve siklazın etkisiyle oluşur (Liu LC vd., 2024). Lanosterolden, nöronlarda Kandutsch-Russel yoluyla veya astrositlerde Bloch yoluyla bir dizi oksidasyon, dekarboksilasyon ve indirgeme reaksiyonu yoluyla kolesterol üretilir (Huang R vd., 2025; Liu S vd., 2024). Bloch yolu, lanosterolü desmosterol dönüştürür (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Gelişmekte olan beyinlerde, desmosterol geçici olarak birikerek toplam beyin sterollerinin %30'una kadarını oluşturur (Gallegos CE vd., 2023). Desmosterol, 3 $\beta$ -hidroksisterol- $\Delta$ 24 redüktaz (DHCR24) aracılığıyla kolesterole dönüşür (Huang R vd., 2025; Gao vd., 2023). Kandutsch-Russell yolu, lanosterolü 7-dehidrokolesterol aracılığıyla kolesterole dönüştürür (Wheless JW ve Rho JM, 2024). Bazı araştırmalar hem nöronların hem de astrositlerin Bloch yolunu öncelikli olarak kullandıklarını öne sürmüşlerdir (Huang R vd., 2025; Wheless JW ve Rho JM, 2024).

Beyinde kolesterol pregnenolona ve postsinaptik  $\gamma$ -aminobütirik asit tip A (GABA A) reseptörlerinin modülasyonu yoluyla sinaptik düzeyde nöronal uyarılabilirliği doğrudan düzenleyebilen nörosteroidlere parçalanabilir (Wheless JW ve Rho JM, 2024).

## 5. 24-Hidroksikolesterol ve 27-Hidroksikolesterol

Kolesterol homeostazının korunması için, sentez ve metabolizma süreçlerine ek olarak, hücrelerden uzaklaştırılması işlemine ihtiyaç duyar. Kolesterol, oksisterollere metabolize edilir veya esterleşmeye uğrar (Da-

miza-Detmer A vd., 2024). Bu molekül, 24-OHC, 25-OHC ve 27-OHC dahil olmak üzere birkaç önemli hidroksikolesterölün biyosentezine gider. Beyinde, çözünür hidroksikolesterollerin kolesterol atılımı için temel öneme sahip olduğu genel olarak kabul edilmektedir. İntraserebral hidroksikolesteroller, beyindeki KBB ve hücre membranlarını pasif difüzyonla doğrudan geçerek plazmaya ve ardından periferik dolaşıma girebilir (Huang R vd., 2025).

Oksitleyici enzimler - sterol hidroksilazlar - sayesinde hidroksisteroller oluşur. Bu enzimlerin çoğu sitokrom P450 kompleksi ailesine aittir (Damiza-Detmer A vd., 2024). Aşırı kolesterolün atılmasının ana yolu, 24-OHC (serebrosterol) metaboliti iledir. 24-OHC, beyindeki en bol bulunan hidroksikolesteroldür ve biyosentezi kolesterol 24-hidroksilaz (CYP46A1) tarafından katalize edilir (Huang R vd., 2025; Damiza-Detmer A vd., 2024). Nöronlar, gliadan daha yüksek CYP46A1 ekspresyon seviyelerine sahiptir ve bu enzim nöronlardan fazla kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlar. Beyindeki kolesterol sentezinin yaklaşık üçte ikisi 24-OHC'nin nöronal oluşumu ile dengelenmektedir (Huang R vd., 2025). Hidrofilik yapısı nedeniyle, 24-OHC KBB'yi geçebilir ve serumda bulunur. Periferik olarak yerleşmiş 24-OHC, esterleşmeye uğrar, LDL veya yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yapısına katılabilir (Damiza-Detmer A vd., 2024).

Kanda bol miktarda bulunan hidroksikolesteröl olan 27-OHC'nin oluşumu, kolesterol 27-hidroksilaz (CYP27A1) tarafından katalize edilir (Huang R vd., 2025). 24-OHC'den farklı olarak, 27-OHC esas olarak periferde sentezlenir ve KBB yolu ile beyin tarafından alınır. Yani, beyin 27-OHC'nin çoğu, KBB'den gelen akışla dolaşımdan kaynaklanır (Huang R vd., 2025; Testa G vd., 2024). Daha sonra dolaşıma geçen steroid aside dönüştürülür; bu işlem bir tür detoksifikasyon olarak kabul edilebilir. Dolayısıyla, 27-OHC beyinde plazmadaki kolesterol seviyelerinin bir göstergesi olarak işlev görebilir. Beyinde kandan çok daha yüksek konsantrasyonda 24-OHC bulunurken, 27-OHC için bunun tersi geçerlidir. Bu nedenle, eğer KBB sızdırırsa, 24-OHC kana daha kolay girerken, 27-OHC beyin iç kısmına daha kolay ulaşır (Huang R vd., 2025). Beyin kolesterolü 27-OHC de oksitlenebilir. Ancak, 27-OHC:24-OHC oranı sıkı bir şekilde düzenlenir (Testa G vd., 2024).

Hidroksikolesterollerin (özellikle 24-OHC'in) akışı karaciğer X reseptörünü (LXR'yi) aktive ederek ve sterol düzenleyici element bağlayıcı proteini (SREBP'i) inhibe ederek kolesterol homeostazını düzenleyebilir (Huang R vd., 2025). Beyin kolesterol homeostazı için en önemli oksisteröl olan 24-OHC, LXR-β'nin en temel ligantıdır (Menteşe Babayigit T

vd., 2024). LXR nörogenez gibi gelişimsel süreçleri düzenleyen bir sinyal molekülü olarak da hareket edebilir. Bu mekanizma beyin kolesterol dışarı akışının %50-60'ını oluştururken, Apo E kalan %40'ı oluşturur (Huang R vd., 2025).

## 6. Nörosteroidler

Adrenal bezler, gonadlar ve plasenta tarafından üretilen dolaşımdaki steroidler lipofilik- hidrofobik özellikleri ile KBB'ini hızla geçebilir ve MSS'deki hedef hücrelere ulaşabilir. Ancak MSS sıfırdan steroid sentezleme yeteneğine de sahiptir (Hogan A ve Mut M, 2024; Wang M vd., 2024). Nörosteroidler, MSS içindeki steroid sınıfıdır (Tateiwa H ve Evers AS, 2024). Bu nöroaktif steroid sınıfı, beyinde bulunan hidrolize edilemeyen lipid türevleridir ve genomik olmayan (elektriksel) ve genomik (hormonal) yollar aracılığıyla nöronal sinaptik etkileşimleri düzenleme işlevi görürler (Hogan A ve Mut M, 2024). Nörosteroidler, nükleer veya membran bağlı steroid reseptörlerinin aksine nörotransmitter reseptörlerine bağlanarak etkilerini göstermeleri bakımından seks steroidlerinden ve glukokortikoidlerden farklıdır (Gore IR ve Gould E, 2024).

Nörosteroid enzimleri nöroektodermal dokularda, miyelin sentezleyen glial hücrelerde ve elektrokimyasal sinyal nöronlarında da bulunur (Hogan A ve Mut M, 2024). Mitokondriler, çoklu sitokrom P450 enzimlerini içeren nörosteroidogenezisin kritik bölgesidir (Tateiwa H ve Evers AS, 2024). Steroidogenezisin ilk adımı, kolesterolün mitokondriye taşınmasıyla başlar (Wang M vd., 2024; Tateiwa H ve Evers AS, 2024). Dış mitokondriyal membrandaki steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR), kolesterolü mitokondriye taşımada önemli bir rol oynar (Tateiwa H ve Evers AS, 2024). StAR, dış mitokondriyal membran (OMM) üzerindeki çeşitli proteinlere bağlanarak kolesterolün mitokondriye girişini kolaylaştırır (Wang M vd., 2024). Kolesterol yan zincir kesme enzimi P450<sub>scc</sub>, steroidojenik enzimlerin temelidir (Hogan A ve Mut M, 2024). Bu enzim ile iç mitokondriyal membranın kolesterolün izooktil kuyruğunun pregnenolon üretmek üzere kesilir. Pregnenolon ER'de, mitokondride, sitozolde ve mitokondri-ER temas bölgelerinde birden fazla nörosteroidde metabolize edilir (Angeloni E vd., 2025). Pregnenolondan farklı enzimatik basamaklarla progesteron, 3 $\alpha$ -hidroksi-5 $\beta$ -pregnan-20-on (Preg), allopregnanolon (AlloP), 5 $\alpha$ -dihidroprogesteron, 5 $\beta$ -dihidroprogesteron, dehidroepiandrosteron (DHEA), sülfat (DHEAS), kortizol, testosteron, östrojen, estradiol gibi çok sayıda steroid hormon üretilir (Tateiwa H ve Evers AS, 2024; Wang M vd.,

2024). Kolesterolde sentezlenen nöroaktif steroidler üç kategoriye ayrılabilir: Pregnan, androstan ve sülfatlanmış nöroaktif steroidler. Progesterondan sentezlenen pregnanolon steroidlerine AlloP ve pregnanolon; androstan steroidlerine DHEA ve testosterondan türetilen steroidlere androstanediol; sülfatlanmış steroidlere pregnenolon sülfat ve DHEAS örnek olarak verilebilir (Balan I vd., 2024). Ağırıklı olarak, Oligodendrositler pregnenolon, progesteron ve androstendion; astrositler pregnenolon, progesteron, DHEA, androstendion, testosteron ve estradiol; nöronlar pregnenolon, progesteron, DHEA, AlloP, androstendion ve estradiol sentezleme kapasitesine sahiptir (Angeloni E vd., 2025).

Nörosteroidler beyin metabolizmasında ve fonksiyonlarında önemli rol oynarlar. Bu nörosteroidler, miyelin oluşumu, beyin gelişimi, nöronal farklılaşma, nöroproteksiyon, anksiyolitik, antidepresan ve anti-epileptik ve hafızayı iyileştirme dahil olmak üzere birçok beyin sürecinde önemli bir rol oynarlar (Wang M vd., 2024). Nöroprotektif gösterirler; inflamasyon, hücre stres ve otofaji dahil beyin ve hücre içi süreçlerdeki için önemli sinyal sistemlerini düzenler; miyelin büyümesini teşvik ederler; anti-inflamatuar özellikler gösterir; nöronal adaptasyonu teşvik ederler; duygusal durumları, bilişsel durumları ve davranışları etkilerler; Etkileri, bilişsel görevler, duygusal işleme, hafıza tutma ve beceri edinimi dahil olmak üzere farklı moleküler mekanizmalar yoluyla çeşitli fizyolojik işlevlerde belirgindir (Wang M vd., 2024). Endojen nörosteroid, ruh hali ve davranışta değişikliklere aracılık eder. Ancak ekzojen uygulanan nörosteroid genel anestezi görevi görür (Tatewa H ve Evers AS, 2024).

Nörosteroidler hem otokrin hem de parakrin sinyal mekanizmalarını takip eder (Hogan A ve Mut M, 2024). Ancak nörosteroidlerin çoğu, sinir hücrelerinin yakınına veya sinaptik boşluğa salınarak parakrin bir şekilde etki eder (Wang M vd., 2024). Bu steroidler, elektriksel reseptörler ve iyon kanalları için güçlü afiniteye ve hızlı aktiviteye sahiptirler ve nöronal membran potansiyelini değiştirirler (Hogan A ve Mut M, 2024).

Pregnenolonun beyindeki ana nörosteroiddir ve bazı nörosteroidin öncüsüdür. Nörotransmisyon, miyelinleşme, nöroinflamasyon ve sinir yolu esnekliği gibi önemli işlevleri düzenler. Bu işlevler hafızayı, bilişsel işlevi, yaşlanmayı ve bağımlılığa duyarlılığı etkiler (Wang M vd., 2024).

Progesteron, nöronal ölümü inhibe ederek, öğrenme ve hafızayı iyileştirerek, proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak ve beyin fonksiyonlarının iyileşmesini teşvik ederek güçlü nöroprotektif etkiler gösterir. Ayrıca, oligodendrosit büyümesi ve miyelin oluşumu gibi önemli görevler de üstlenir. Bu etkilere ilaveten, Purkinje nöronlarının büyümesini kolay-

laştırmacı ve dendrit ve sinapsların oluşumunu etkileyici rolleri de vardır. Bu steroid duygu tanıma ve duygu hafızası gibi davranışsal durumları etkiler hem de beyin düzeylerinde duygusal işlemeyi etkiler (Wang M vd., 2024).

DHEA periferik düzeyde zayıf bir androjen olarak kabul edilmesine rağmen, reseptörlerin/iyon kanallarının modüle edebilmesi özelliği ile beyinde güçlü aktivite gösterir (Angeloni E vd., 2025). DHEA, beyinde nöroprotektif etki gösterir, beyin aktivitelerini kontrol eder, beyinin uyum sağlama yeteneğini geliştirir, depresyonu hafifletir, apoptoz yolları düzenler. DHEA ile birlikte DHEAS'nin yeni nöronların büyümesi, nöronların hayatta kalması ve uyum sağlamasında rolü vardır. Bu etki iyonotropik amino asit reseptörleri, glutamat, GABA ve sigma-1 reseptörleri ile etkileşiminden kaynaklanabilmektedir (Wang M vd., 2024). Glutamat, kalsiyumun hücre içi konsantrasyonlarını artıran ve membran potansiyelini artıran uyarıcı N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanan uyarıcı bir moleküldür (Hogan A ve Mut M, 2024). Nörotransmitterler glutamat ve gama-aminobütirik asit (GABA), uyarıcı/inhibitör (E/I) yanıtla iyi bilinir ve beyinin genel uyarılma seviyesini kontrol eder. Glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması, glutamat birikimine neden olan diğer eksitotoksinlerin salınmasına yol açar, bu da hücrel homeostazın kaybına, ATP seviyelerinde azalmasına, mitokondriyal disfonksiyona ve hatta hücre ölümü gibi patolojik değişikliklere katkıda bulunabilir (Lin J vd., 2023). DHEAS'ın GABA ve glutamat nörotransmisyonu üzerinde de önemli etkisi vardır: İkisinin dengesi beyinin normal işlevinde önemli bir rol oynar. DHEAS, GABA reseptörleri üzerinde antagonistik ve glutaminerjik sistem üzerinde kolaylaştırıcı etki sergilyerek beyin uyarılabilirliğini artırabilir. Nöral plastisiteyi kolaylaştırabilir (Wang M vd., 2024).

AlloP, pregnanolon, androsteron ve androstanediol gibi steroidler GABA'nın pozitif modülatörleri olarak etki ederler. Ancak pregnan türevleri androstan türevlerine göre çok daha yüksek afiniteye ve güce gösterir (Ballan I vd., 2024).

Testosteron, insanlarda birincil erkek cinsiyet hormonudur. Bu hormon üreme olgunlaşmasında rol almakla birlikte, aynı zamanda, beyin büyümesi ve belirli bilişsel yetenekleri de etkiler; erken yaşam dokularında sinir sistemini aktive eden dolaşımdaki testosteron seviyelerindeki dalgalanmalara bağlı olarak gelişmekte olan beyni uyarır. Hafıza ve dikkat bozukluğu durumlarında testosteron seviyeleri azalabilmektedir. Bu steroid, androjen reseptörü ile etkileşime girerek nigrostriatal sistemin dopamine verdiği yanıtı düzenler (Wang M vd., 2024).

Östrojen hem erkek hem de dişi farelerin gelişmekte olan beyinlerinde bulunur. Nöronal koruma, bilişsel işlev, anti-inflamatuar yanıt ve sinaptik adaptasyon, estradiol tarafından önemli ölçüde

etkilenir. Estradiol ağırlıklı olarak nöronlarda üretilirken, astrositlerdeki üretim stres, beyin hasarı veya iskemi tarafından indüklenir. Bu steroid nöronların ve glial hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını kontrol ederek beyin gelişimi üzerinde etki gösterdiğinden cinsiyete özgü farklılıkların oluşmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, NMDA reseptör aktivasyonu yoluyla CA1 piramidal nöronlardaki kalsiyum geçişini artırma yeteneğine sahiptir (Wang M vd., 2024). Kadınlarda hipotalamusda, AlloP konsantrasyonu yüksektir. AlloP hamilelik boyunca ve doğumdan sonraki dönemde duygusal dengeyi korumada rol oynayabilir (Wang M vd., 2024). AlloP veya pregnanolon gibi 3 $\alpha$ -hidroksi-pregnan steroidleri, nöronal uyarılabilirliği engeller (Tateiwa H ve Evers AS, 2024). 17 $\beta$ -estradiol, DHEA ve AlloP nöroinflamatuvar yanıtları modüle eder (Wang M vd., 2024).

## 7. Beyin Lipoprotein Metabolizması

Beyin, plazmadaki gibi, lipoproteinler adı verilen lipid-protein kompleksleri bulundurur. MSS'de *de novo* üretilen ve diğerleri periferde üretilen protein bileşenlerinden üretildiği BOS lipoproteinleri vardır. Bu BOS lipoproteinlerinin MSS'de lipid homeostazını muhafaza etmede önemli roller oynadığı düşünülür (Tsujita M vd., 2024).

Plazmada bulunan lipoproteinler beyinde tespit edilmez çünkü KB-B'den geçemezler (Huang R vd., 2025). Yani, KBB'nin bu moleküllere geçirgen olmaması nedeniyle, BOS ve serumdaki lipoproteinlerin profili farklıdır. MSS şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve LDL analoglarından yoksundur (Tsujita M vd., 2024). BOS'ta apoB bulunmaz (Damiza-Detmer A vd., 2024). Apo E ve Apo A1'in BOS lipoproteinlerinin birincil apolipoproteinleridir. Yani BOS'da Apo A1 veya Apo E açısından zengin lipoproteinler bulunur (Tsujita M vd., 2024). Ayrıca Apo A2, Apo A4, Apo H, Apo D ve Apo J de bulunur (Tsujita M vd., 2024; Damiza-Detmer A vd., 2024). Apolipoproteinler, LDLR, LRP1 ve miyeloit hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör 2 (TREM2) dahil olmak üzere kolesterolün hücrelere alınması için çeşitli reseptörlere bağlanabilir (Gallegos CE vd., 2023).

Apo A1, MSS hücrelerinde sentezlenemediğinden, beyin lipoprotein oluşumuna ekzojen olarak katılmaktadır; plazmadan BOS'a aktarılır (Huang R vd., 2025; Tsujita M vd., 2024). Apo A1'in büyük kısmının kan-BOS bariyerinde koroidal endotel hücreleri tarafından alınmakta ve transitoz yoluyla MSS'ye girmektedir (Tsujita M vd., 2024). BOS'taki Apo A1

ve plazma Apo A1 seviyeleri arasında korelasyon görülmektedir (Tsujita M vd., 2024).

Apo E, insan BOS lipoproteinlerinin çoğunda tanımlanan önemli bir proteindir. Apo E periferik dokularda, karaciğerde en bol miktarda eksprese edilirken, MSS’de esas olarak astrositler, mikroglialar ve çok daha az oranda nöronlar tarafından eksprese edilir. Ancak MSS’de ApoE esas olarak astrositler tarafından üretilir ve salgılanır (Huang R vd., 2025). Kolesterol çoğunlukla astrositlerden nöronlara lipoprotein parçacıkları aracılığıyla iletilir. ApoE yalnızca kolesterol alımında yer almaz, aynı zamanda hücrelerden kolesterol dışarı akışını yönlendiren önemli bir kolesterol taşıyıcısıdır (Huang R vd., 2025). Endojen olarak sentezlenen Apo E’nin salgılanmasından önce mi yoksa sonra mı ABCA1 ile etkileşime girdiği konusunda net bir bilgi mevcut değildir (Tsujita M vd., 2024). Lipidlenmiş ApoE ve/veya kümelemen, mikroglia tarafından ifade edilen TREM2 reseptörüne etkili bir şekilde bağlanır. Mikroglia, astrositlerden gelen HDL benzeri lipoproteinlerle karşılaşır ve kolesterolü TREM2 ve LDLR reseptörleri aracılığıyla alır (Galletos CE vd., 2023). Astrositlerden dışarı aktarıldıktan sonra, ApoE ayrıca LDLR ve LRP1 gibi reseptörler aracılığıyla nöronlara kolesterol iletebilir (Huang R vd., 2025). Nöronlarda reseptörlerine bağlanır, burada kolesterol endosomlar ve lizozomlar tarafından alınır. Endositoz yoluyla hücreler tarafından içselleştirilir ve lizozomlardaki asit lipaz tarafından hidrolize edildikten sonra serbest kolesterol salınır; ER ve plazma membranlarına aktarılır (Wheless ve Rho, 2024).

MSS’de Apo E, nöronlara lipid ve kolesterol taşıdığı, nöroimmün yanıtı düzenlediği, serebrovasküler bütünlüğü koruduğu ve sinaptogenezi uyardığı pleiotropik işlevselliğe sahiptir (Tsujita M vd., 2024). *ApoE* geninin üç farklı aleli vardır,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$ . Bunlardan  $\epsilon 3$  insanlarda en sıklıkla görülenidir ve Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etki sergiler. Hem  $\epsilon 2$  hem de  $\epsilon 4$ , iskemi için risk oluşturur.  $\epsilon 4$  çeşitli zihinsel, nörolojik ve serebrovasküler bozukluklarda artar; Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve vasküler demans geliştirme riskini artırmaktadır. Çeşitli hücre tiplerinde lipid ve kolesterol homeostazını etkileyerek miyelinleşmeyi bozabilir.  $\epsilon 2$  aleli ise üçü arasında en az sıklıkta görülenidir ve Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olarak kabul edilir (Huang R vd., 2025; Tsujita M vd., 2024).

BOS’da Apo E ve Apo A1, HDL biyogenezine katılır (Tsujita M vd., 2024). İnterstisyel sıvıda ve beyin sıvısında lipid açısından zengin ApoE yapıları bulunur, ayrıca bunlar “HDL benzeri parçacıklar” olarak da adlandırılır (Damiza-Detmer A vd., 2024) ABC taşıyıcıları arasında, ABCA1, Apo E lipidasyonunda ve seviyesini kontrol etmede rol alan başlıca grup iken kolesterol ABCG1 yoluyla transfer edilerek HDL benzeri parçacıklar oluşturulur (Testa G vd., 2024). Bu lipoproteinlerin fizikokimyasal özellik-

leri plazma HDL'ye benzemektedir; BOS'daki lipoproteinlerin yoğunluk ve lipid kompozisyon analizi, bunların periferde bulunan HDL'ye benzediğini göstermektedir (Huang R vd., 2025; Tsujita M vd., 2024). Ancak, HDL benzeri bu parçacıklar periferik benzerlerinden daha büyüktür (Damiza-Detmer A vd., 2024). MSS'de, periferdeki HDL'lere benzer yapıların yanı sıra, kompozisyonel ve yapısal olarak farklı lipoproteinler de bulunabilir (Tsujita M vd., 2024).

HDL kolesterolün dışa akış fonksiyonu beyin A $\beta$  birikimini ve nörodejenerasyonu önleyebilir. Merkezi sinir sistemindeki aşırı kolesterol seviyeleri, A $\beta$  birikimini artırarak nörotoksiteyi ve Alzheimer hastalığının (AD) gelişimine neden olabilir. Yüksek HDL kolesterol dışatım kapasitesi ve yüksek düzeyde küçük HDL parçacıkları daha fazla gri madde hacmi ile orantılıdır (Giacona JM vd., 2024). HDL anti-inflamatuar, antioksidan ve nitrik oksit sentez özellikleriyle KBB bütünlüğünü ve vasküler endoteli etkiler; endotel aktivasyonunu düzenler; adezyon molekülleriyle etkileşime girerek KBB'yi oluşturan endotel hücrelerini korur; lökosit göçünü ve KBB geçirgenliğini azaltır (Damiza-Detmer A vd., 2024).

Apo J (clusterin), beyinde bulunan ikinci büyük apolipoproteindir. MSS'de ekstraselüler matrisinde yaygın olarak eksprese olan çok işlevli bir glikoproteindir. Hücre içi Apo J, apoptozu ve mitokondriyal işlevi düzenler ve kolesterolü taşıdığı bilinmemektedir (Gallegos CE vd., 2023). Apo J, A $\beta$  agregasyonu ve klirensi ile ilgili çok işlevli bir şaperondur Bonaterra-Pastra A vd., 2024).

## 8. Beyin Kolesterol Homeostazı Düzenlenmesi

Beyin kolesterol homeostazı, toplam kolesterol içeriğini sürekli olarak koruyan ve hücre bakımını, nöronal iletimi ve sinaps oluşumunu destekleyen sıkı bir sistemdir (Huang R vd., 2025). Kolesterol homeostazı; kolesterol biyosentezi (HMGCR, SREBP2, SCAP, INSIG, S1P ve S2P), alımı (LDLR, PCSK9 ve NPC1L1), esterifikasyonu (ACAT), dışa akışı (LXR, ABCA1, ABCG1, ABCG5 ve ABCG8) ve ürünleri (safra asitleri, steroid hormonları ve oksisteroller) dahil olmak üzere çeşitli yollar ve bileşenlerden oluşan karmaşık bir düzenleyici ağ sistemi ile gerçekleşmektedir. Bu düzenleyici ağ sistemi hücre içi kolesterol seviyelerinde dinamik bir denge sağlar (Jiang W vd., 2024).

### 8.1. HMGR ve SKLE

Kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı enzimler olan HMGR ve SKLE, kolesterol sentez yolunda önemli faktörlerdir (Chen M vd., 2024).

HMGCR, HMG CoA'nın mevalonata indirgenmesini katalize eden ER'de yerleşik glikoproteindir (Faulkner RA vd., 2024; Chen M vd., 2024). Kolesterol, ER'de sterol üretimi için hız sınırlayıcı enzim olan HMGCR'nin aktivitesini baskılar. Bu inhibisyon hem transkripsiyonel hem de translasyon sonrası düzeydedir. HMGCR ekspresyonu, aktif kolesterolün ve yan zincir oksisterol ürünlerinin SREBP2 üzerindeki birleşik etkisiyle kontrol altında tutulur. Kolesterol bolluğunda enzim inhibe edilir. Kolesterol, ubiquitin ile konjugasyonunu teşvik eden HMGCR'ye bağlanan ve proteozomal bozunmasını uyaran 27HC sentezi için substrattır (Lange Y ve Steck TL, 2024).

Statinler, HMG-CoA redüktazı yarışmalı ve seçici bir şekilde inhibe eden farmasötik ajanlardır. Bu enzim inhibisyonu ile mevalonat olumşunu azalmakta ve buna bağlı olarakta izoprenoidleri (farnesil pirofosfat ve geranilgeranil pirofosfat gibi) oluşumunu önler. Statinler kolesterol düşürücü etkinin ötesinde antiinflamatuvar, antioksidan, antiplatelet ve antitrombotik etkiler gibi pleiotropik etkilere de sahiptir (Rajab HA vd., 2025). Pleyotropik etkiler yoluyla nörovasküler üniteyi düzenler ve böylece BBB bütünlüğünü ve homeostazının koruyucu etki sergiler (Liu JC vd., 2024).

SKLE skualeni 2,3-epoksiskualene dönüştürür. Bu ara ürün lanosterol sentazın etkisi ile lanosterole dönüşür. Ancak lanosterol sentaz eksikliğinde SKLE bu sefer, şant yolu ile, 2,3-epoksiskualeni dioksidoskualene dönüştürür ki bu üründen de daha sonra 24(S),25-epoksilanosterole ve ardından 24(S),25-epoksikolesterol oluşur. SKLE, proteozomal bozunmasını düzenleyen kolesterol algılayan yapısal alan bulundurur. Hücrede SKLE ekspresyonu, transkripsiyon, mRNA düzeyinde transkripsiyon sonrası düzenleme ve translasyon sonrası düzenleme dahil olmak üzere karmaşık düzenleyici sistemlere tabidir. SKLE, sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinlerin (SREBP'ler) doğrudan hedefidir. Post-translasyonel düzeyde gen ekspresyonu miRNA'lar/lncRNA'lar ile SQLE mRNA'ları arasındaki etkileşimler yoluyla düzenlenir (Chen M vd., 2024).

Kan-beyin bariyeri yoluyla Schwann hücrelerindeki SQLE aktivitesini inhibe edildiğinde kolesterol sentezinin inhibe olurken skualen birikimi de olur. Bu da miyelin kılıf oluşumunu olumsuz etkileyebilir; nörotransmisyonu ciddi şekilde engelleyebilir; perife-

rik gangliyonik sinir dejenerasyonu, segmental demiyelinizasyon ve periferik sinirlerin felci ile sonuçlanabilir (Chen M vd., 2024).

## 8.2. ABC Taşıyıcı Proteinleri

ABC taşıyıcıları, hücre membranları boyunca çeşitli moleküllerin taşınmasında temel roller oynayan transmembran protein süper ailesidir. ABC taşıyıcılarının MSS'deki ekspresyonu ve aktivitesi normal beyin fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Bu taşıyıcılar KBB ve kan-koroid pleksus bariyerlerinde (KKPB) bulunarak endojen bileşiklerin, ksenobiyo-tiklerin ve terapötik ilaçların giriş ve çıkışını kontrol ederler. ABC taşıyıcıları beynin farklı bölgelerinde, nöronlarda ve astrositler ile oligodendrositler gibi glia hücrelerinde bulunur; hücrel lipit homeostazını koruma, nörotransmitter seviyelerini ve MSS'deki inflamatuvar yanıtları düzenleme gibi roller üstlenirler (Villa M vd., 2024).

Beyindeki kolesterol dışarı atımı, ters kolesterol taşınması olarak bilinir. Nöronlardaki ABC taşıyıcıları, hayati öneme sahip ters kolesterol taşıyıcılarıdır ve HDL oluşumunda kritik faktörlerdir; aşırı kolesterol birikimini önlerler (Huang R vd., 2025). Kolesterolün hücreden transmembran taşınmasında rol oynayan ana proteinler olan bu taşıyıcılar nöronal hücre membranında bulunurlar (Damiza-Detmer A vd., 2024). ABCA1, ABCA2, ABCA7 ve ABCG1, fosfolipid ve kolesterol homeostazının karmaşık düzenlenmesinde ayrılmaz bileşenlerdir ve nöronal kolesterol dışarı akışında önemli roller oynarlar, kolesterol dışarı akışını düzenleyerek hücrel kolesterol dengesinin korunmasına yardımcı olurlar ve nöronlarda kolesterol birikimini önlerler (Villa M vd., 2024).

ABC ailesi proteinleri, lipoproteinlerin oluşumu sırasında gereklidir. Fosfolipidlerin Apo E'ye dahil edilmesini sağlarlar ve bunun sonucunda HDL adlı bir lipoprotein diski oluşur (Damiza-Detmer A vd., 2024). ABCA1 başlangıçta lipitlenmemiş veya zayıf lipitlenmiş ApoE parçacıklarıyla etkileşime girer; bunu ABCG1/ABCG4 ve lipitlenmiş parçacıklar arasındaki etkileşimler izler ve kolesterolle zenginleştirilmiş lipit parçacıklarının oluşumu tamamlanır. ApoE varlığında, ABCA1 ayrıca beyin hücrelerinden kolesterolün dışarı atılmasını da sağlayabilir. ABCG1, lipitli ApoE diskleri gibi lipoprotein kompleksleri için daha seçicidir. ABCG1 özellikle mikroglialarda bol miktarda bulunur, bunu oligodendrositler, nöronlar ve astrositler takip eder. ABCG1 ve ABCG4 taşıyıcıları, kolesterol dışarı akışının düzenlenmesinde örtüşen işlevlere sahiptir (Huang R vd., 2025). ABCA1 ve ABCG1, astrositlerden nöronlara kolesterol akışında önemli roller oynayarak beyindeki kolesterol homeostazının düzenlenmesine katkıda bulunur (Villa M vd., 2024). ABCG4, esas olarak beyinde eksprese edilir ve ABCG1 ile benzer fonksiyon görür. Astrositlerden ko-

lesterol dışarı atılımına ABCA1 ve ABCG1 aracılık edilirken, nöronlardan atılımına ABCG4 aracılık eder. ABCG1 ve ABCG4'ün mRNA düzeyleri ABCA1'inkinden daha yüksektir. Geç gelişim dönemi boyunca lipid homeostazının düzenlenmesinde kritik roller oynarlar. ABCG1 ve ABCG4'ün bulunmaması veya azalması, hidrosikolesterollerin toksik birikimine neden olur. Bu da ApoE ve HDL içeriğini azaltır; LXR ve SREBP2 hedef genlerinin ekspresyonu da azalır (Huang R vd., 2025). ABCG1 ve ABCG4 taşıyıcıları nöronlarda hücrel lipid taşınmasının temel düzenleyicileri olup, lipid raftlarını bileşimini ve A $\beta$  öncü proteininin (APP) işlenmesini etkilemektedir. Bu iki taşıyıcı ayrıca oligodendrositlerden lipidlerin dışarı atılmasını düzenleyerek miyelin bütünlüğünü etkiler (Villa M vd., 2024).

### 8.3. ACAT

Kolesterol, beyinde esterleştirilmiş formda depolanabilir (Huang R vd., 2025; Cantando I vd., 2024). Fazla kolesterol, iki ayrı genin biyosentetik aktivitesi yoluyla kolesterol esterlerine dönüştürülür: açıl-CoA: kolesterol açıltransferaz 1 (Acat1) ve 2 (Acat2). Bu genler tarafından kodlanan hem ACAT1 hem de ACAT2 enzimlerinin doğum sonrası gelişim sırasında astrositlerde yüksek oranda eksprese edilir. ACAT'lar nöronlarda glial hücrelerden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve genellikle substrat olarak kolesterol ve çeşitli hidrosikolesterolleri kullanır (Huang R vd., 2025). ER'de ve mitokondriyle ilişkili ER membranında bulunan bu enzimler, substrat olarak uzun zincirli yağ açıl-CoA'ları ve kolesterol ve çeşitli oksisteroller dahil olmak üzere 3-beta-OH'li sterolleri kullanırlar (Cantando I vd., 2024).

ACAT'ın katalitik aktivitesi, aşırı kolesterolünün hücreye girişi ile akut olarak uyarılır. Sterol (kolesterol) ve oksisterol ürünleri hem enzim substratları hem de allosterik aktivatörleridirler (Lange Y ve Steck TL, 2024; Cantando I vd., 2024). Esterleştirilmiş kolesterol ürünü lipid damlacıklarında depolanır (Lange Y ve Steck TL, 2024).

Kolesterol astrositlerde ACAT'ın önemli bir aktivatörü olduğundan, ApoE eksik olduğunda veya kolesterol aşırı bol olduğunda esterleştirilir ve depolanır. Kolesterol açısından zengin ortamlarda, kolesterol-kolesterol ester döngüsü sürekli olarak gerçekleşir. Kolesterol esterleri esterlerinin hidrolizinden türetilen serbest kolesterol, plasma membranına taşınabilir veya ER-yerleşik protein ACAT tarafından yeniden esterleştirilebilir (Huang R vd., 2025).

#### 8.4. LDLR

LDL kolesterol, LDL reseptörü (LDLR) yoluyla dolaşımdan temizlenir. LDLR, LDL'nin endositozunu kolaylaştırdığı çoğu dokuda ifade edilir. LDLR bolluğunun düzenlenmesi, kolesterol homeostazının korunması için kritik bir belirleyicidir. Bunu daha sonra LDLR-LDL kompleksinin endositotik veziküllere klathrin bağımlı endositozu izler [ 1 , 4 ]. Lüminal pH'daki bir azalma, LDL partikülünün reseptöründen ayrılmasına neden olur ve bu da LDL partikülünün serbest kolesterolün salındığı ve çıktıktan sonra hücresel kullanım için kullanılabilir hale geldiği lizozomlara doğru yönlendirilmesine yol açar [ 5 ]. Buna karşılık, LDLR'nin büyük çoğunluğu yeni bir endositotik döngü için plazma membranına geri dönüştürülür.

LDL reseptör ailesi, benzer bir yapıya sahip olan LDLR, LRP1 ve LRP8 dahil olmak üzere birkaç transmembran reseptörü ve yapısal olarak farklı üyeler olan LRP5 ve LRP6'yı içerir (Mastrantuono E vd., 2024). LDLR ailesinin çok sayıda lipoprotein reseptörü MSS'de tanımlanmıştır (Huang R vd., 2025). Beyinde LDLR, nöronlarda, astrositlerde ve mikroglialarda belirlenmiştir (Feng S vd., 2025). Nöronlar, mikroglia ve araknoid hücreler, olgun lipoproteinleri çoğunlukla LRP1 olmak üzere LDLR aracılığıyla kullanır (Damiza-Detmer A vd., 2024). LDLR, kolesterol içeren lipoproteinlerin endositozunu aracılık eden membran glikoproteinleridir (Feng S vd., 2025). Kan dolaşımındaki LDL molekülleri, KBB endotel hücrelerindeki caveolin veya klathrin kaplı veziküllerde LDLR tarafından aracılık edilen bir süreçte KBB'i geçebilir. KBB bütünlüğünün bozulması, endotelin kolesterol taşıyan lipoproteinlere karşı geçirgenliğinin artmasına yol açabilir ve kan dolaşımındaki bileşenlerin nöronlara maruz kalmasını kolaylaştırabilir (Borrell-Pages M vd., 2024).

Membran glikoproteini olan LDLR, ekstraselüler ligandlara bağlanan ve lipoprotein hücrelere girmesini sağlayan Apo B veya Apo E içeren lipoproteinlerin alımını ve katabolizmasını düzenler (Huang R vd., 2025). Bu reseptöler aracılığıyla taşıma, apoE ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Damiza-Detmer A vd., 2024). Periferdekinin aksine, beyinde ApoE, LDLR ailesi üyeleri için ligandır (Huang R vd., 2025). LDLR ve LRP1, nöronlara ve glia'ya lipoprotein bağlanması ve kolesterol iletimi için sorumlu birincil reseptörlerdir. Her ikisi de nöronlarda ve glia'da bulunur, ancak LDLR glia'da ve LRP1

ise nöronlarda daha fazla eksprese edilir. Karakteristik olarak, astrosit tarafından salgılanan yeni lipoproteinler LDLR'ye daha fazla afiniteye sahipken, beyin omurilik sıvısı ApoE içeren HDL benzeri parçacıklar LRP1'e sıkıca bağlanır (Huang R vd., 2025). Nöronlardaki ekzojen sterol alımı ApoE kompleksine bağlıdır. Kolesterol bir hücreye girdikten sonra normal hücresel işlevi korumak için reseptör aracılı yollar aracılığıyla taşınır ve metabolize edilir (Huang R vd., 2025).

LDLR'nin ana fonksiyonu kolesterol homeostazını düzenlemek olsa da, inflamasyonu ve A $\beta$  agregasyonunu da düzenlemektedir (Feng S vd., 2025).

### 8.5. PCSK9

Protein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9), öncelikli olarak karaciğer hücreleri tarafından eksprese edilen serin proteazdır (Jaafar AK vd., 2023). Bu protein ilk olarak primer serebellar nöronlarda tanımlanmış ve apoptotik yollardaki rolü nedeniyle nöral apoptozisle düzenlenen konvertaz-1 olarak adlandırılmıştır (Testa G vd., 2024). PCSK9 ekspresyonu nörogenezin erken evrelerinde ve telensefalik ve serebellar embriyonik nörogenez sırasında tespit edilebilir. Yetişkin beyindeki PCSK9 ekspresyonu düşüktür. İnsanlarda PCSK9, plazmadakinden çok daha düşük konsantrasyonlarda olsa da BOS'da tespit edilebilir (Jaafar AK vd., 2023).

PCSK9, hücre yüzeyindeki LDLR'ye bağlandığında, endositoza uğrar ve LDLR, endosomdaki konformasyonu değiştirmeyi başaramaz ve plazma membranına normal geri dönüşümü engeller. LDLR daha sonra, LDL parçacığıyla birlikte bozduğu lizozoma taşınır. PCSK9 yokluğunda, endosomun asidik ortamı, reseptörün parçacıktan ayrışmasını indükler ve LDLR, LDL parçacığı bozunma için lizozoma yönlendirilirken hücre yüzeyine geri dönüştürülür. (Jaafar AK vd., 2023). LDLR PCSK9 trafiğini düzenler, çünkü pro-PCSK9'un LDLR'nin öncü formuna bağlanması PCSK9 oto-katalitik parçalanmasını destekler (Testa G vd., 2024).

PCSK9, beynin içinde astrosit tarafından sentezlenen kolesterol ve nöronlar tarafından kolesterol alımında rol oynayan reseptörleri ve taşıyıcıları etkiler. PCSK9, beyinde yüksek oranda eksprese edilen LDL reseptör ailesi üyeleri LDLR, LRP1, VLDLR ve ApoER2

ile etkileşime girer (Testa G vd., 2024). Beyinde, PCSK9 nöronlar, astrositler ve oligodendrositler tarafından eksprese edilen LDLR, LRP1, VLDLR ve apoER2'nin yanı sıra mikroglia tarafından eksprese edilen LRP1 ve CD36 üzerinde de etki edebilir. Bu reseptörler beyinde lipid homeostazını, nörogenezi, apoptozu ve inflamatuvar süreçleri düzenler (Jaafar AK vd., 2023).

Dolaşımdaki PCSK9, fizyolojik koşullar KBB'i geçme yeteneğine sahip olmadığından, yalnızca lokal olarak sentezlenen PCSK9, bu reseptörlerin lizozomal bozunmasını etkiler (Jaafar AK vd., 2023). Dolaşımdaki PCSK9, LDL reseptörlerinin geri dönüşümünü önleyerek hiperkolesterolemi, inflamasyon ve oksidatif strese neden olur ve böylece PCSK9'un beyne girmesine izin veren KBB hasarına yol açar (Testa G vd., 2024). Serebral PCSK9, gelişmekte olan beyindeki kolesterol homeostazını doğrudan düzenleyebilir. PCSK9 iltihaplanma, oksidatif stres ve Aβ birikimi gibi Alzheimer hastalığı gelişiminden sorumlu bazı temel süreçlerde doğrudan yer alabilmektedir (Testa G vd., 2024).

PCSK9'un beyin sağlığı üzerindeki olumsuz rolü, LDL kolesterol seviyelerini artırarak, intrakraniyal aterosklerozunu hızlandırarak, iskemik inmelere yol açmasıdır. PCSK9 inhibitörleri serebral kan damarlarındaki inflamatuvar süreçleri de düşürebilir ve böylece Alzheimer ilerlemesini hafifletebilir (Jaafar AK vd., 2023).

## 8.6. SREBP ve LXR

Kolesterol sentezi, transkripsiyonel düzeyde sterol duyarlı element bağlayıcı protein (SREBP) ve karaciğer X reseptörü (LXR) transkripsiyon faktörleri ve translasyon sonrası düzeyde ubiquitin-proteazom sistemi tarafından mükemmel bir şekilde kontrol edilir (Gallegos CE vd., 2023). Bu proteinler, beyinde kolesterol homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar (Liu S vd., 2024). SREBP2 ve LXR, sırasıyla kolesterol sentezinde ve ters taşımada rol alan iki kritik transkripsiyon faktörüdür. Kooperatif etkileşimleri, beyin kolesterol metabolizmasının dengesini ayarlar ve MSS hastalıklarını önleme ve tedavi etmede potansiyel terapötik değer gösterirler (Wang NQ vd., 2025).

SREBP'ler kolesterolle ilişkili transkripsiyon faktörleridir. SREBP'lerin üç alt tipi vardır, SREBP1a kolesterol ve yağ asidi senteziyle ilgili genleri, SREBP1c adipogenezi, ve SREBP2 kolesterol sentez ve LDL reseptörlerini uyarır. SREBP2, kolesterol azalmasına yanıt olarak aktive olur ve kolesterol alımının ve sentezinin telafi edici bir şekilde yukarı düzenlenmesini uyarır (Liu S vd., 2024). SREBP1 nöronlara kıyasla astrositlerde daha eksprese edilir (Gallegos CE vd., 2023).

Hücre içi kolesterol seviyeleri düşerse, ER'deki insülin kaynaklı gen (Insig) proteininden SREBP kesme aktive edici protein (SCAP)-SREBP2 kompleksinin salınmasına neden olur (Jiang W vd., 2024). ER'de kolesterol seviyesi toplam hücre içi lipid seviyesinin %5'inden az olduğunda, SREBP'ler aktive olur ve SCAP, Insig-1 proteininden ayrılmak için konformasyonel bir değişime uğrar (Chen M vd., 2024). SCAP-SREBP2 kompleksi bozulunca ER membranından ayrılır ve kompleksi II (COPII) vezikülleri aracılığıyla Golgi kompleksine taşınır. Bu protein daha sonra site-1 proteaz (S1P) ve site-2 proteaz (S2P) protein hidrolaz kesmesiyle kesilir ve aktive edilmiş nükleer form SREBP2'ye (nSREBP2) dönüştürülür (Jiang W vd., 2024; Chen M vd., 2024). S2P tarafından gerçekleştirilen ikinci bir proteolitik bölünme, transkripsiyonel olarak aktif olan bazik-Heliks-ilmek-Heliks (bHLH) alanını serbest bırakır, bu alan çekirdeğe taşınır ve burada sterol düzenleyici eleman (SRE) içeren genlerin promotörlerine bağlanır ve bunların transkripsiyonunu başlatır (Ndoj K vd., 2024). SREBP2'nin N-terminali nükleusa giden kısımdır ve HMGCR, LDLR ve Niemann-Pick tip C1 benzeri 1 (NPC1L1) gibi hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Bu da kolesterol biyosentezi ve alımını artırır (Jiang W vd., 2024).

Kolesterol biyosentezini düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörü olan SREBP2 kaybı, beyin kolesterol homeostazının bozulmasına neden olur ve bu da nörit büyümesinin bozulmasına ve öğrenme ve hafızanın bozulmasına katkıda bulunabilir. SREBP2'deki kusur, Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılıdır. Kolesterol seviyesi, SREBP2 dahil olmak üzere kolesterol biyosentez yolunda yer alan çok sayıda genin aşağı düzenlenmesinin bir sonucu olarak diyabet ve Huntington hastalığı modellerinde ciddi şekilde engellendi (Zhu S vd., 2024).

Nükleer SREBP2 ekspresyonu yüksekliği Alzheimer hastalığında A $\beta$  klirensini bozar (Liu S vd., 2024). SREBP2 tau protein üretimine katkıda bulunan belirli genlerin düzenlenmesine de katkıda bulunur (Liu S vd., 2024).

LXR, bir kolesterol sensörü olarak görev yapar ve kolesterol yüklenmesini çeşitli yollarla önleyebilir (Liu S vd., 2024). LXR'lerin doğal ligandları arasında 24-OHC dahil çok sayıda oksisterol ve kolik asit gibi kolesterol türevleri vardır (Zhang R vd., 2024). LXR'nin iki izotipi vardır, LXR $\alpha$  ve LXR $\beta$  (Zhang R vd., 2024). LXR $\alpha$ , karaciğer, bağırsak ve yağ dokusu gibi lipid metabolizması için kritik dokularda ve makrofajlar gibi hücre tiplerinde yüksek eksprese edilirken LXR $\beta$  daha geniş bir ifadeye sahiptir ve esas olarak gelişmekte olan beyin dokusunda yüksek seviyelerde ifade edilir ve LXR $\beta$  ise beyin de yüksek eksprese edilmekle birlikte bir çok yerde eksprese olur (Menteşe Babayigit T vd., 2024; Zhang R vd., 2024).

LXR'ler, BBB'nin temel bileşenleri olan beyin kılcal endotel hücrelerinde ifade edilir. LXR lipid metabolizmasını, kolesterol geri dönüşümünü, inflamatuvar yanıtı ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü düzenleyerek genetik, immün aracılı, nörodejeneratif ve vasküler patolojiler dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklara etki edebilecek potansiyeline sahiptir (Zhang R vd., 2024). LXR yolu, bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 1 (NRF1) tarafından düzenlenir. Düşük kolesterol durumunda, NRF1 çekirdeğe taşınır ve LXR yolunu baskılayarak kolesterolün uzaklaştırılmasını önler. Kolesterol fazlalığı durumunda, transkripsiyon faktörünü endoplazmik retikulumda tutar; bu da LXR aktivitesinin baskılanmasının ortadan kaldırılması ve kolesterol ihracatının aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu nedenle, NRF1, LXR yolunun ana düzenleyicisidir (Galletos CE vd., 2023).

### 9. Bazı Nörolojik Hastalıklarda Kolesterol

Beyin yaralanmaları veya hastalıkları normal kolesterol metabolizmasını etkileyebilir ve zararlı sonuçlara yol açabilir (Huang R vd., 2025). Bu nedenle, kolesterol homeostazındaki anormallikler nörodejeneratif hastalıkların gelişmesinde etkilidir (Liu LC vd., 2024). Nöronlarda kolesterol düşüklüğü, sinaptik veziküllerin ekzositozu, nöronal aktivitesi ve nörotansmisyonunu bozarak dendritik ve sinaptik dejenerasyona yol açabilir. Bu nedenle, kolesterol nöronal fizyoloji için önemlidir (Guo J vd., 2024).

Kolesterol 24-hidroksilaz ve 24-OHC düzensizliği, bir dizi mekanizma aracılığıyla nöronal uyarılabilirliği etkileyebilir. 24-OHC, NMDAR'nın pozitif allosterik modülatörüdür ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$ 'ya bağlı yollarla glutamat salınımını artırabilir. Kolesterol metabolizmasının artması, uyarıcı amino asit taşıyıcı 2'nin işlev bozukluğuna yol açabilir ve glutamat geri alımını bozabilir. Glutamat beyindeki birincil uyarıcı nörotansmitterdir; NMDAR ve  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörü aracılığıyla etki eder. NMDAR'ların aşırı uyarılması, kolesterol metabolizmasını daha da aktive ederek aşırı aktivasyonun kısır döngüsüne yol açabilir. Glutamat artışı hipereksitabiliteye yol açabilir. Epilepside, status epileptikus sırasında salınan glutamat, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına, uzun süreli nöbet aktivitesinin devam etmesine ve potansiyel beyin hasarına yol açar. 24-OHC inhibisyonu nöronal hipereksitabilite ve gelişimsel ve epileptik ensefalopatileri, epilepside nöbet davranışını azaltabilir (Wheless JW ve Rho JM, 2024).

Nörosteroidler, GABA A reseptörleri aracılığıyla sinaptik iletimi artırarak ve tonik akımları etkileyen  $\delta$  alt birimini bulunan GABA A reseptörlerini aktive ederek epilepsi geliştirme olasılığını etkilerler (Wang M vd., 2024).

Merkezi sinir sisteminde (CNS) yaygın olarak dağılmış bir glial hücre türü olan astrositler, nöronlar, oligodendrositler ve mikroglia hücreleri ile lipid sinyalizasyonuna katılır ve birincil olarak lipid sentezi ve metabolizmasından sorumludur. Astrositlerdeki lipid metabolizmasının bozulması Alzheimer Hastalığında temel bir olay olarak kabul edilir (Zhang X vd., 2024). Bu hastalıkta yüksek kolesterol seviyeleri ve beyin kolesterol dis-homeostazının önemli bir rol oynar (Testa G vd., 2024). Hücre membranı oluşumunda ve nörotransmitter sentezinde hayati olan kolesterolün anormal metabolizması Alzheimer Hastalığının başlangıcıyla ilişkilidir. Yüksek kolesterol seviyeleri vasküler disfonksiyona yol açarak nöronal işlevi etkileyebilir (Liu LC vd., 2024). Bu hastalıkta, SREBP2 artışı, LXR azalışı ve CYP46A1 azalışı gözlenebilir ki bu durumlarda kortikal beyin bölgelelerinde kolesterol aşırı yüklenmesine yol açar. Bu yükselme, hastalığın ilerlemesiyle birlikte giderek artmaya devam eder (Wang NQ vd., 2025).

Alzheimer hastalığı, esas patolojisi beyinde A $\beta$  birikiminden kaynaklanan çok faktörlü bir nörodejeneratif hastalıktır (Wang NQ vd., 2025; Testa G vd., 2024). Kolesterol sentezi ve metabolizmasındaki değişiklikler, A $\beta$  birikimini değiştirerek ve nörodejenerasyonu etkileyerek Alzheimer Hastalığının başlamasını tetikleyebilir (Liu LC vd., 2024). Lipid raftlarındaki kolesterol artışı,  $\beta$ -sekretaz ve  $\gamma$ -sekretaz aktivitesini artırarak A $\beta$  üretimini artırabilir (Wang NQ vd., 2025). A $\beta$  monomerleri, normal fizyolojik koşullar altında A $\beta$  fibrillerine fibrilleşebilen A $\beta$  oligomerleri oluşturma potansiyeline sahiptir. Ancak, Alzheimer hastalığında A $\beta$  agregatları Tau'ya bağlı nörotoksisiteye neden olabilir (Zhang, X vd., 2024). A $\beta$  birikintileri, Tau protein hiperfosforilasyonuna yol açarak nöronlarda tau nörofibril agregasyonuna ve böylece nörodejenerasyona ve hem nöronal hem de sinaptik kayba neden olmaktadır (Testa G vd., 2024). Hiperfosforile Tau sitoplazmada nörofibriler yumakları oluşturarak hücrel toksisiteye yol açabilir (Zhang, X vd., 2024).

A $\beta$ , nöronlarda ve astrositlerde ABCA1 ve HMGCR proteinlerinin ekspresyonunu artırarak kolesterol sentezine ve birikimine katkıda bulunur (Wang NQ vd., 2025). A $\beta$  sinaptozom lipid raftlarında serbest kolesterol içeriğini artırır ve böylece kolesterol ester depolarından kolesterol salınımını teşvik ederek sinaps dejenerasyonunu artırır (Testa G vd., 2024).

Nörosteroidlerin bu hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde önemli yeri vardır. Östrojen A $\beta$ 'nin farklı aşamalarda sinir sistemi üzerindeki zararlı etkilerini hafifletebilir. Estradiol hipokampal nörogenezi artırarak bilişsel işlevi iyileştirebilir (Wang M vd., 2024).

## **Sonuç**

Hayati bir organ olan beynin fonksiyonları açısından oldukça önemli olan kolesterol'ün düzeyinin ve metabolizmasının düzenlenmesine yönelik çalışmaların artması, nörolojik hastalıkların önlenmesi veya tedavilerine ışık tutabilecektir.

## Kaynakça

- Angeloni, E., Germelli, L., Costa, B., Martini, C., & Da Pozzo, E. (2025). Neurosteroids and Translocator Protein (TSPO) in neuroinflammation. *Neurochemistry international*, 182, 105916. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105916>.
- Balan, I., Boero, G., Chéry, S. L., McFarland, M. H., Lopez, A. G., & Morrow, A. L. (2024). Neuroactive steroids, Toll-like receptors, and neuroimmune regulation: Insights into their impact on neuropsychiatric disorders. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(5), 582. <https://doi.org/10.3390/life14050582>.
- Bonaterra-Pastra, A., Solé, M., Lope-Piedrafita, S., Lucas-Parra, M., Castellote, L., Marazuela, P., Pancorbo, O., Rodríguez-Luna, D., & Hernández-Guillamon, M. (2024). The presence of circulating human apolipoprotein J reduces the occurrence of cerebral microbleeds in a transgenic mouse model with cerebral amyloid angiopathy. *Alzheimer's research & therapy*, 16(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01541-5>.
- Borrell-Pages, M., Luquero, A., Vilahur, G., Padró, T., & Badimon, L. (2024). Canonical Wnt pathway and the LDL receptor superfamily in neuronal cholesterol homeostasis and function. *Cardiovascular research*, 120(2), 140–151. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad159>.
- Cantando, I., Centofanti, C., D'Alessandro, G., Limatola, C., & Bezzi, P. (2024). Metabolic dynamics in astrocytes and microglia during post-natal development and their implications for autism spectrum disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 18, 1354259. <https://doi.org/10.3389/fn-cel.2024.1354259>.
- Chen, M., Yang, Y., Chen, S., He, Z., & Du, L. (2024). Targeting squalene epoxidase in the treatment of metabolic-related diseases: current research and future directions. *PeerJ*, 12, e18522. <https://doi.org/10.7717/peerj.18522>
- Damiza-Detmer, A., Pawełczyk, M., & Głąbiński, A. (2024). Protective role of high-density lipoprotein in multiple sclerosis. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(11), 1276. <https://doi.org/10.3390/antiox13111276>.
- Faulkner, R. A., Yang, Y., Tsien, J., Qin, T., & DeBose-Boyd, R. A. (2024). Direct binding to sterols accelerates endoplasmic reticulum-associated degradation of HMG CoA reductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(7), e2318822121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2318822121>.
- Feng, S., Li, J., Liu, T., Huang, S., Chen, X., Liu, S., Zhou, J., Zhao, H., & Hong, Y. (2025). Overexpression of low-density lipoprotein receptor prevents neurotoxic polarization of astrocytes via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in experimental ischemic stroke. *Neural regeneration research*, 20(2), 491–502. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01263>.
- Gallegos, C. E., Bartos, M., Gumilar, F., Minetti, A., & Baier, C. J. (2023). Behavioral and neurochemical impairments after intranasal administration of

chlorpyrifos formulation in mice. *Pesticide biochemistry and physiology*, 189, 105315. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2022.105315>.

Giacona, J. M., Wang, J., Zhang, R., Kelley, B. J., Hajjar, I., Thomas, B. P., Yu, F. F., de Lemos, J. A., Rohatgi, A., & Vongpatanasin, W. (2024). Associations Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Efflux and Brain Grey Matter Volume. *Journal of clinical medicine*, 13(20), 6218. <https://doi.org/10.3390/jcm13206218>.

Gore, I. R., & Gould, E. (2024). Developmental and adult stress: effects of steroids and neurosteroids. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 27(1), 2317856. <https://doi.org/10.1080/10253890.2024.2317856>.

Guo, J., Chen, S., Zhang, Y., Liu, J., Jiang, L., Hu, L., Yao, K., Yu, Y., & Chen, X. (2024). Cholesterol metabolism: physiological regulation and diseases. *MedComm*, 5(2), e476. <https://doi.org/10.1002/mco2.476>.

Hogan, A., & Mut, M. (2024). Neurosteroids in Glioma: A Novel Therapeutic Concept. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(8), 975. <https://doi.org/10.3390/life14080975>.

Huang, R., Pang, Q., Zheng, L., Lin, J., Li, H., Wan, L., & Wang, T. (2025). Cholesterol metabolism: physiological versus pathological aspects in intracerebral hemorrhage. *Neural regeneration research*, 20(4), 1015–1030. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01462>.

Jaafar, A. K., Techer, R., Chemello, K., Lambert, G., & Bourane, S. (2023). PCSK9 and the nervous system: a no-brainer?. *Journal of lipid research*, 64(9), 100426. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100426>.

Jiang, W., Jin, W. L., & Xu, A. M. (2024). Cholesterol metabolism in tumor microenvironment: cancer hallmarks and therapeutic opportunities. *International journal of biological sciences*, 20(6), 2044–2071. <https://doi.org/10.7150/ijbs.92274>.

Lange, Y., & Steck, T. L. (2024). How active cholesterol coordinates cell cholesterol homeostasis: Test of a hypothesis. *Progress in lipid research*, 96, 101304. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2024.101304>.

Lin, J., de Rezende, V. L., de Aguiar da Costa, M., de Oliveira, J., & Gonçalves, C. L. (2023). Cholesterol metabolism pathway in autism spectrum disorder: From animal models to clinical observations. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 223, 173522. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173522>.

Liu, J. C., Lei, S. Y., Zhang, D. H., He, Q. Y., Sun, Y. Y., Zhu, H. J., Qu, Y., Zhou, S. Y., Yang, Y., Li, C., & Guo, Z. N. (2024). The pleiotropic effects of statins: a comprehensive exploration of neurovascular unit modulation and blood-brain barrier protection. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 30(1), 256. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-01025-0>

Liu, L. C., Liang, J. Y., Liu, Y. H., Liu, B., Dong, X. H., Cai, W. H., & Zhang, N. (2024). The Intersection of cerebral cholesterol metabolism and Alz-

- heimer's disease: Mechanisms and therapeutic prospects. *Heliyon*, 10(9), e30523. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30523>.
- Liu, S., Li, X., Fan, P., Gu, Y., Yang, A., Wang, W., Zhou, L., Chen, H., Zheng, F., Lin, J., Xu, Z., & Zhao, Q. (2024). The potential role of transcription factor sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) in Alzheimer's disease. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 180, 117575. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117575>
- Mastrantuono, E., Ghibaudi, M., Matias, D., & Battaglia, G. (2024). The multifaceted therapeutical role of low-density lipoprotein receptor family in high-grade glioma. *Molecular oncology*, 18(12), 2966–2976. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13730>.
- Menteşe Babayiğit, T., Gümüş-Akay, G., Uytun, M. Ç., Doğan, Ö., Serdar, M. A., Efendi, G. Y., Erman, A. G., Yürümez, E., & Öztop, D. B. (2024). Investigation of Liver X Receptor gene variants and oxysterol dysregulation in Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel, Switzerland)*, 11(5), 551. <https://doi.org/10.3390/children11050551>.
- Ndoj, K., Meurs, A., Papaioannou, D., Bjune, K., & Zelcer, N. (2024). The low-density lipoprotein receptor: Emerging post-transcriptional regulatory mechanisms. *Atherosclerosis*, 401, 119082. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.119082>
- Rajab, H. A., Al-Kuraishy, H. M., Shokr, M. M., Al-Gareeb, A. I., Al-Harchan, N. A., Alruwaili, M., Papadakis, M., Alexiou, A., & Batiha, G. E. (2025). Statins for vascular dementia: A hype or hope. *Neuroscience*, 567, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.12.059>
- Talvio, K., & Castrén, M. L. (2024). Astrocytes in fragile X syndrome. *Frontiers in cellular neuroscience*, 17, 1322541. <https://doi.org/10.3389/fn-cel.2023.1322541>.
- Tateiwa, H., & Evers, A. S. (2024). Neurosteroids and their potential as a safer class of general anesthetics. *Journal of anesthesia*, 38(2), 261–274. <https://doi.org/10.1007/s00540-023-03291-4>.
- Testa, G., Giannelli, S., Staurengi, E., Cecci, R., Floro, L., Gamba, P., Sottero, B., & Leonarduzzi, G. (2024). The emerging role of PCSK9 in the pathogenesis of Alzheimer's Disease: A possible target for the disease treatment. *International journal of molecular sciences*, 25(24), 13637. <https://doi.org/10.3390/ijms252413637>.
- Tsujita, M., Melchior, J. T., & Yokoyama, S. (2024). Lipoprotein Particles in Cerebrospinal Fluid. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 44(5), 1042–1052. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.318284>.
- Villa, M., Wu, J., Hansen, S., & Pahnke, J. (2024). Emerging role of ABC transporters in glia cells in health and diseases of the central nervous system. *Cells*, 13(9), 740. <https://doi.org/10.3390/cells13090740>.

- Wang, M., Hu, S., Fu, X., Zhou, H., Yang, S., & Yang, C. (2024). Neurosteroids: A potential target for neuropsychiatric disorders. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 239, 106485. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2024.106485>
- Wang, N. Q., Sun, P. X., Shen, Q. Q., & Deng, M. Y. (2025). Cholesterol metabolism in CNS diseases: The potential of SREBP2 and LXR as therapeutic targets. *Molecular neurobiology*, 10.1007/s12035-024-04672-w. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04672-w>
- Wheless, J. W., & Rho, J. M. (2024). Role of cholesterol in modulating brain hyperexcitability. *Epilepsia*, 10.1111/epi.18174. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/epi.18174>
- Yoon, J. H., Seo, Y., Jo, Y. S., Lee, S., Cho, E., Cazenave-Gassiot, A., Shin, Y. S., Moon, M. H., An, H. J., Wenk, M. R., & Suh, P. G. (2022). Brain lipidomics: From functional landscape to clinical significance. *Science advances*, 8(37), eadc9317. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adc9317>.
- Zhang, R., Wuerch, E., Yong, V. W., & Xue, M. (2024). LXR agonism for CNS diseases: promises and challenges. *Journal of neuroinflammation*, 21(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03056-0>
- Zhang, X., Chen, C., & Liu, Y. (2024). Navigating the metabolic maze: anomalies in fatty acid and cholesterol processes in Alzheimer's astrocytes. *Alzheimer's research & therapy*, 16(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01430-x>
- Zhu, S., Wang, Y., Li, Y., Li, N., Zheng, Y., Li, Q., Guo, H., Sun, J., Zhai, Q., & Zhu, Y. (2024). TMAO is involved in sleep deprivation-induced cognitive dysfunction through regulating astrocytic cholesterol metabolism via SREBP2. *Frontiers in molecular neuroscience*, 17, 1499591. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1499591>.

# BÖLÜM 7

## BEHÇET HASTALIĞINDA HEMŞİRELİK YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

*Pınar ERMAN<sup>1</sup>*

*Güler BALCI ALPARSLAN<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Uzm. Hemşire Pınar ERMAN (Sorumlu Yazar), Kocaeli Şehir Hastanesi-Yoğun Bakım Ünitesi, ORCID ID: 0000-0003-1033-0735.

<sup>2</sup> Prof. Dr. Güler BALCI ALPARSLAN, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi- İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0003-3734-3843.

## GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH) değişken alevlenme ve remisyon dönemleri ile karakterize, vücutta aynı anda birçok sistemi tutabilen ve nedeni tam olarak bilinmediği için de spesifik tedavisi olmayan kronik vaskülit olarak adlandırılan bir hastalıktır (Türkoğlu ve Oksel, 2019; Yazıcı, 2013). BH ilk olarak 1937 yılında dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan ağız ülserleri, genital ülser ve üveit üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmıştır. Ek olarak deri, nörolojik, pulmoner, kardiyojenik, gastro-intestinal, kas-iskelet ve vasküler tutulumda olabilmektedir. (Türkoğlu ve Oksel, 2019). Hipokrat'tan itibaren hastalığın üçlü komponentleri tanımlanmışsa da bunları ayrı bir hastalığın belirtileri olarak ilk kez tanımlayan Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet olmuştur. (Alpsoy, 2009).

BH dünya genelinde görülmekle birlikte İpek yolu coğrafyası üzerinde bulunan ülkelerde daha yaygın görüldüğü için “İpek Yolu Hastalığı” olarak da bilinir (Yazıcı, 2013). En sıklıkla Türkiye, İran ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore)’ da görülür (Türkoğlu ve Oksel, 2019; Aytuğar ve Namdar Pekiner, 2011; Alpsoy, Leccese, ve Ergun, 2021). Ülkemizde BH ile ilgili yapılan ilk epidemiyolojik çalışma 1981 yılında yapılmış olup, prevalans 8/10.000 olarak saptanmıştır (Demirhindi vd., 1981). Etnik köken, genetik ve çevresel faktörler hastalığın görülme sıklığı ve prognozunu etkilemektedir. BH’ nin Anadolu ve kırsal kesimlerde daha sık görüldüğü, juvenil başlangıçlı olguların az olduğu bilinmektedir. BH Genellikle 20-30 lu yaşlarda başlar. Önceki zamanlarda erkeklerde daha sık olduğu bildirilse de şuan kadın ve erkek cinsiyette yaklaşık olarak eşit oranda görülmektedir. Ayrıca BH’ de erken başlangıç ve erkek cinsiyet prognozu kötüleştirdiği için morbitide ve mortalite artmaktadır (Alpsoy vd, 2021; Davatchi, Shahrām, Chams, Chams, ve Nadji, 2005; Tursen, Gurler, ve Boyvat, 2003; Al-Otaibi, Porter, ve Poate, 2005).

BH’ nin etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak yaş, psikolojik faktörler, cinsiyet, genetik faktörler, çevresel, immünolojik ve infeksiyöz faktörlerin oluşturduğu yoğun inflamasyon yanıtının hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Alpsoy vd., 2021; Türkoğlu ve Oksel, 2019). Genetik faktör olarak HLA-B51(%12-19) taşıyıcılığı BH ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. BH’ nin spesifik tanı kriteri yoktur. Hafif kronik anemi, Sedim- CRP artışı, lökositöz görülmektedir. Tanı için: yılda en az 3 kez tekrarlayan ağız ve genital ülserlere ek diğer tanı kriterlerinden en az ikisinin (göz, deri lezyonları, paterji testinin pozitif olması) bulunması gereklidir (Türkoğlu ve Oksel, 2019; Yazıcı, 2013; Alpsoy vd, 2021; Şaş, Koçak, ve Acar, 2021). BH’ nin tedavisinde amaç inflamasyonu kontrol etmek ve semptomları yönetmektir. Mevcut tedavi stratejileri kortikosteroidleri, immünosüpresif ajanları ve kullanımı giderek yaygınlaşan biyolojik tedavileri içermektedir (Lavallo vd., 2024).

Hastalığın hem lokal hem de sistemik belirti bulguları bireyin fizyolojik, sosyal, iş ve psikolojik yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu belirtiler bireyin yaşam kalitesinin azalmasına, cinsel yaşamının bozulmasına, benlik saygısının bozulmasına ve depresyona neden olmaktadır (Bagheri, Mani, Tadayyoni, Firozi, ve Nazarinia, 2013; Kocak, Basar, Vahapoğlu, Mert, ve Güngör, 2009; Canbolat ve Yurtsever, 2011). Ataklarla devam eden belirti ve bulgular bireyin tüm yaşamını etkilediği için hemşirelik bakımı verilirken holistik bir bakımın verilmesine önem verilmelidir. Hasta birey yaşamının çoğu alanında hastalığın etkilerini gördüğü için hastalığa uyum sağlama konusunda bireyin güçlendirilmesi gereklidir. Bu açıdan bakıldığında BH' de hasta bireye verilen hemşirelik bakımının temel amaçları; bireyin tedaviye uyumu arttırmak, Bilgi eksikliğini gidermek için hastaya yönelik eğitim düzenlemek, hastalığa ve tedaviye bağlı gelişen, yaşam kalitesini düşüren komplikasyonların olumsuz etkilerini en aza indirmek, tıbbi tedavi, diyet, egzersize uyumu değerlendirmek ve semptom yönetimini sağlayarak bireyin günlük yaşam aktivitelerini optimal düzeye çıkarmaktır (Türkoğlu ve Oksel, 2019; Özkaraman vd., 2017).

Bu olgu sunumu ile BH olan erişkin bireyin hemşirelik bakımının ortaya koyulması amaçlanmıştır.

## **OLGU**

### **Hasta bilgileri**

**Hasta adı:** M.Y.

**Yaş:** 34

**Cinsiyet:** Kadın

**Kilo/boy/BKİ:** 66 kg/1.54 cm/ 27.82 kg/m<sup>2</sup>

**Tıbbi Tanı:** Behçet Hastalığı (2017), Ankilozan Spondilit (2018), Fibromiyalji (2018), Panik Bozukluk (2018)

### **Fiziksel/biyolojik gereksinimler/ özellikler:**

**Uyku:** Gündüz çocuğunun okula gidişinden sonra tekrar uyuyup 10.00 civarı uyanıyor, akşam 22.00 civarı uyuyor. Ağrıları olduğunda uyku uyuyamadığını, bazen ağlayarak acile gittiğini ifade etti.

**Beslenme:** Günde 2 bazen tek öğün beslenir. Günde 8-9 fincan çay içeriyor. Asitli içecekler, baharatlı yiyecekler, kuruyemiş, çekirdek, cips sıklıkla tüketiyor. 1-1.5 litre/gün su içeriyor. Süt ve süt ürünleri tükettiğinde eklemelerinin şiştiğini ifade etti. Alkol ayda 1-2 kez kullanıyor. Sigara kullanmıyor.

**Fiziksel aktivite:** 2-3 ay boyunca pilatese gitmiş. Seansları bitince akşam 30 dk lık yürüyüşlere başlamış. Şuan ağrıları ve hareket kısıtlaması olmazsa yürüyüş yapmaya çalıştığını ifade etti.

**Sosyokültürel- bireysel özellikler:** İzmir’de yaşayan M.Y. evli ve 14 yaşında bir erkek çocuk annesidir. Eşi işçidir. Aile tipi çekirdek ailedir. Eğitim düzeyi önlisansdır. Ev hanımıdır. Eşinden ötürü sosyal güvencesi bulunmaktadır. Ev tipi 2+1 olup üç kişilik aile için yeterli olduğu hasta tarafından ifade edilmiştir. Hasta genelde vaktini evde geçirir. Sosyal aktivite olarak arkadaşları ile görüşme, alışveriş, nadiren şehir dışına seyahat yapıyor. Akşamları yürüyüş yapıyor.

Aile tipi

**Ailenin/hastanın hastalık geçmişi:**

**Geçirilmiş ameliyat:** Sezeryan (2010), abdominoplasti (2023)

**Ailede bilinen hastalık öyküsü:** Baba: Serebrovasküler olay, hipertansiyon, Tip-2 diyabet, koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü; Çocuk: Hiperimmünglobülin D sendromu (HİDS); Kardeş 1: Fibromiyalji; Kardeş 2: Ülseratif kolit

**MY’ nin hastalığına ilişkin ataklar:** 1.5 ayda her iki omuz, ayak ve her iki el bileğinde şiddetli ağrı ve şişlik ile karakterize ataklar yaşamaktadır.

**MY’ nin geçmiş hastalık öyküsü**

M.Y. Behçet Hastalığı tanısını 2017 yılında Kocaeli Eğitim ve Araştırma Hastanesinden almıştır. Sonrasında Kocaeli’ de özel bir hastaneye geçerek tedavisine burada devam etmiştir. Behçet için deri testi yapılmış ve paterji deri testi POZİTİF çıkmıştır. Eşinin işi dolayısıyla İzmir’e taşınan M.Y ve ailesi İzmir’de birkaç hastaneye giderek muayene olmuştur. Her gittiği hastanede fazlaca kan tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yapılmıştır.

**İlaç öyküsü**

M.Y. farklı zamanlar aşağıda belirtilen ilaçları kullanmıştır.

- 2017 yılında plaquenil 200 mg 1x1- salazopyrin 500 mg 2x2 ile başlamıştır. İlaçlar yetersiz geldikçe, Behçet’ in tutulumu ve alevlenme dönemleri devam ettikçe hekim tarafından başka ilaçlara geçilmiştir.
- İmuran 50 mg 2x1, kolsişin tb 2x2, voltaren SR 75 mg 2x1, etol SR 600 mg 2x1, Arava 10 mg 2x1- kolsişin 2x2, salazopyrin 500 mg 2x2. Bu ilaçlar esnasında PPD testi yapılmış 9mm gelince riskli olarak sık tetkike alınmış.

- Panik bozukluğu olan hasta psikiyatrik muayeneye sık sık gitmiş. Farklı zamanlarda: prozac 20 mg 1x1, secita 10 mg 1x1, duloksetin 120 mg geçilmiş. Xanax tedavisi verilmiş ancak hasta ilaç korkusundan dolayı kullanmamış.
- Bu ilaçlar fayda etmediğinde farklı bir hekim aşı tedavisine geçmiş ve 2 senede 1 ilaç değiştirilmiş. Metotreksat, humira, cimzia, enbrel (15 günde bir) kullanmış. Aşılarda etkisiz olduğunda IV tedavilere geçilmiş.
- En son remsia 100 mg IV infüzyon tedavisi sırasında dil uyuşması ve kan basıncının yükseldiğini ifade ettiği zaman diliminde ilaç birkaç kez denenmiş ancak yarıda bırakılmış. İxıfı 100 mg (1x400) order edilmiş ancak hasta bu ilacı da tekrar dil uyuşması yaşayacağı düşüncesi ile hiç almamış.
- Şuan duloksetin 60 mg, kolsişin tb 2x2 kullanmaktadır.

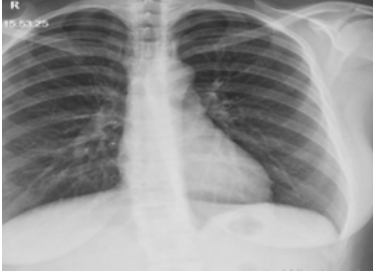
*Tablo 1. Laboratuvar bulguları*

<b>Hemogram</b>	WBC: 16, RBC: 5.75, HGB: 10 RDW: 17.8, NEUT%: 70, HCT: 50 Lenfosit %: 56, Monosit: %11, PLT: 296PCT:0.41
<b>Biyokimya</b>	Amilaz: 64, LDH: 188, Kolesterol: 210, LDL: 119, HDL: 62, Alkaleen Fosfataz (serum/plazma): 109 Trigliserid: 113, AST: 30, ALT: 56, ALP: 108, GGT: 114, Kreatinin (serum/plazma): 0.6 mg/Dl Ürik asit (serum/plazma): 5.8 mg/Dl, Üre (serum/plazma): 12, Glukoz (açlık): 80 mg/dL Potasyum: 5.1, Kalsiyum: 9.2, Fosfor: 3.4, sodyum: 135 mmol/L, CRP: 65 mg/L, PCT: 3.2 ng/mL Folik asit: 4.55 mg/L, 25 -Hidroksi Vit D: 10.82 ng/ML, Albumin (serum/plazma): 39.1 g/L Ferritin: 9, Demir (serum): 73, B12: 262, Folat: 6.9 Total demir bağlama kapasitesi: 266, TSH: 5.19 Anti TPO: 3.19 ,HbA1c: %4.8, Sedimentasyon: 55 mm/saat
<b>Koagülasyon</b>	Koagülasyon: Aptt: 30- PTZ/INR: 12, INR: 0.9

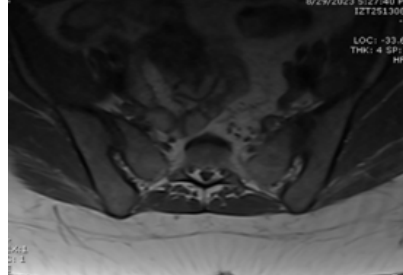
<b>Gen testleri- spesifik testler (önceden yapılan testler)</b>	HLA-B51 Gen POZİTİF IgG: 20.01, IgM: 1.95 g/L, IgA: 2.67 g/L Romatoid Faktör <20, Globin: 37 mg/L Anti-SM, Anti- SM-RNP, Anti SSA, Anti Sentromer(IFA), Anti- J01, Nükleosom, Anti Histon Antikor, Anti- SCL 70, Anti Ribozomal P Protein, Anti DS DNA, Anti- SSB: NE- GATİF ANA- ANCA: NEGATİF, CCP<1 Anti kardiyolipin IgG: <2, Anti kardiyolipin IgM :3
---	--

*MY'nin laboratuvar bulguları Tablo 1' de verilmiştir.*

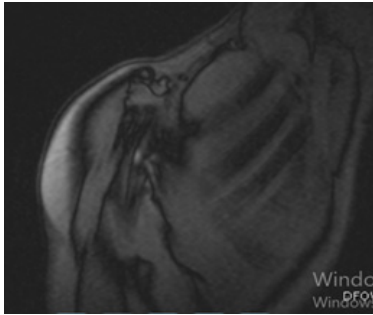
### Radyolojik görüntüler



*Şekil 1. Akciğer grafisi (2024)*



*Şekil 2. Sakroiliak MR (2024)*



*Şekil 4. Sağ omuz MR (2024)*



*Şekil 6. Ayak grafileri (2024)*

MY' nin radyolojik görüntülemeleri yukarıda bulunan 4 şekilde verilmiştir.

### **M.Y.' nin Hastaneye geliş şekli**

M.Y. 04.04.2024 tarihinde gece ani olarak el ve ayak bilek şişmesi, şiddetli ağrı ile Ege Üniversitesinin acil servise başvurdu. Fizik muayenesi yapıldıktan sonra IM dikloron 1x1 yapılmış ve yaklaşık 60 dk müşadede yattı. Kan basıncı: 140/70, nabız: 89, spo2: oda havası ile 97, solunum: 24 Ateş: 37.2. Sonrasında 1 gece takip amaçlı romatoloji servisine yatış yapıldı.

### **Klinik durum**

M.Y. serviste yattığı anda kan tetkiki yapıldı. Yaşam bulguları değerlendirildi. Serviste ağrı durumu: Numerik ağrı skalasına göre analjezi öncesi: 7-8, analjezi sonrası 2-3 olduğunu ifade etti. Sonrasında arveler amp 1X1 VE prednol 250 mg (100 cc SF içinde) 3-4 saat IV infüzyon şeklinde alındı. Öncesinde panto 40 mg flk 1x1 yapıldı. Mide bulantısı için metpamid 1x1 (100 cc SF içinde) IV infüzyon uygulandı. Seftriakson 1 gr 1x1 uygulandı. Fizik muayene yapıldı. Anemnez alındı. Uygun hemşirelik girişimleri planlandı, uygulandı ve değerlendirildi.

### **Fiziksel muayene:**

*Mukokutanöz lezyonlar:* M.Y en çok ağızda çıkan aftlardan şikayetçi olmaktadır. Kenacort kremi sürekli kullandığını ancak ağızının içinde, dil kenarlarında sürekli geçmeyen aftlardan şikayetçi. Genital aftöz ülserler mevcut. Vajina çevresinde bazı skar alanlar mevcutmuş. Bundan dolayı cinsel isteksizliği olduğunu, cinsel ilişki sırasında ağrı yaşadığını ifade etti. Behçet hastalığı teşhisini ilk vajinal aftöz ülserler sırasında aldığını söyledi. Yutkunduğunda boğazında da ağrı olduğunu ifade etti.

*Deri belirtiler:* Herhangi bir deri belirti- bulgusu yok.

*Göz tutulumu:* Daha önce birçok kez göz muayenesine gitmiş. Konjunktivit geçirmiş. Göz damlaları kullanmış. Üveit? İle takip ediliyor. Şuan gözlük kullanıyor. Gözlük kullanmadığında kendisini iyi hissetmediğini ifade etti. Herhangi bir eksuda, kanama, papliödem bulgusu yok.

*Kas-iskelet tutulumu:* Oldukça yoğun yaşıyor. Özellikle ataklar- alevlenme döneminde yerinden kalkamadığını, günlük yaşam aktivitelerini yardımsız yapamadığını (yürüme, kıyafet giyme, oturduğu yerden kalkama) özellikle sağ omuz, her iki ayak bileği ve el bileğinde sık sık ödem, şişlik ve şiddetli ağrı olduğunu, omzunun ince askıyı bile kaldıramadığını,

ayağa kalkamadığını ifade etti. Özellikle DIF, PIF, MKF eklemlerinde şiddetli ağrı olduğunu ifade etti. Sağ ayağı sola göre daha ödemli. Yorgun ve halsiz olduğunu ifade etti.

*Nörolojik tutulum:* Herhangi bulgu yok.

*Kardiyak tutulumu:* Herhangi bulgu yok.

*Venöz- arteriyel lezyonlar:* Sağ ayağı ve bacağına yayılan bir şişlik mevcut. Daha önce doppler USG çekilmiş. Venöz yetmezlik olduğu biliniyor.

*Gastrointestinal sistem tutulumu:* Herhangi bir belirti yok. Günde 3-4 kez defekasyona çıkıyor. Konstipasyon durumu yok. Haftada 3-4 kez diyare oluyor.

*Ürolojik sistem:* İşeme fonksiyonunda bozukluk yok.

## **Hemşirelik Tanıları Kapsamında Hemşirelik Bakımı**

### ***Hemşirelik bakımında temel amaçlar;***

- Semptom yönetimini sağlayarak bireyin günlük yaşam aktivitelerini optimal düzeye çıkarmak
- Tedaviye uyumu arttırmak
- Bilgi eksikliğini gidermek için hastaya yönelik eğitim düzenlemek
- Hastalığa ve tedaviye bağlı gelişen, yaşam kalitesini düşüren komplikasyonların olumsuz etkilerini en aza indirmek
- Tıbbi tedavi, diyet, egzersize uyumu değerlendirmek ve uygun birimlere yönlendirmek

### **Tanı 1. Akut Ağrı**

*Amaç:* Hastanın ağrısı azaltarak günlük yaşam aktiviteleri kolay yerine getirebilmesi sağlamak.

#### ***Hemşirelik girişimleri***

- Ağrı ile ilgili etyolojik ve risk faktörleri değerlendirildi. Hastanın özellikle gece uykudan uyandıracak kadar ağrı yaşadığını, numarik olarak sorulduğunda dün 6-7 şiddetinde ağrı yaşadığını belirtti. Ayağa kalkma, yürüme gibi basit hareketleri yapamadığını ifade etti.

- Ağrının klinik özelliği değerlendirildi. (yeri, süresi, şiddeti, yayımlı, ağrıyı başlatan ve rahatlatan faktörler)
- Ağrı değerlendirme ölçeği kullanılarak ağrının derecesi belirlendi. (Numerik skala).
- Ağrının süresi, nedenleri, işlemler ve tedavi süreci hakkında bilgi eksikliği giderildi.
- Hastaya ağrıyı azaltıcı non-farmakolojik teknikler öğretildi.
- Bölgeye duruma uygun ise lokal soğuk veya sıcak uygulama yapıldı.
- Doktor istemine göre analjezik ilaç uygulaması yapıldı. Analjezik uygulamasından sonra etkinliği değerlendirildi.

*Değerlendirme:* Hasta analjezi sonra ağrısının 1-2 düzeyine indiğini ifade etti. Ayağa kalıp yavaş şekilde yürüyebiliyor.

## **Tanı 2. Bozulmuş Oral mukoz membranda bozulma**

*Amaç:* Hastanın oral mukoz membranlarda oluşan aftları tedavi ederek yeni aft oluşumunu önlemek

*Hemşirelik girişimleri:*

- Uygun sıklıkta oral mukoz membranda bozulma olup olmadığı değerlendirildi.
- Hastanın oral beslenme durumu ve sıvı alımı yakından izlendi.
- Ağız hijyeni, dudak nemliliği hakkında bilgi verildi.
- Oral Aftlar için kullanılabilir steroid pomad vd. ilaçlar doktor bilgisi dahilinde önerildi.
- Kanamayı önlemek için yumuşak diş fırçası kullanılması önerildi.
- Günlük sıvı alımının 2.5- 3 litre olması önerildi.

*Değerlendirme:* Hasta ağızında var olan aftların ağrısını daha az hissettiğini ifade etti. Yeni aft oluşumun hastayı gözlem süresi göz önüne alındığında değerlendirilemedi.

## **Tanı 3. Aktivite İntoleransı**

*Amaç:* Hastanın fiziksel hareketi esnasında daha az yorgun olmasını sağlamak, mobilizasyonu arttırmak.

*Hemşirelik girişimleri:*

- Hastada aktivite intoleransına neden olan risk faktörleri tanımlandı (Ağrısı olduğunda)
- Hastanın tolere ettiği aktivite düzeyi ve fiziksel sınırlılığı belirlendi.
- Aktivite kısıtlılığı ve aktivite sırasında gelişen değişiklerle ilgili hekimle iş birliği yapıldı.
- Hastada aktivite sırasında gerçekleşen değişimler gözlenir ve kayıt altına alındı.
- Aktivite sırasında gelişen ağrı veya rahatsızlığın yeri ve şekli izlendi.
- Evde ağrısı olduğunda yapması gereken hareketler önerildi.

*Değerlendirme:* Hastanın hastaneye geliş zamanından değerlendirme zamanına kadar aktivitesi hastaneye başvuru esnasına göre arttı.

#### **Tanı 4. Enfeksiyon Varlığı**

*Amaç:* Hastanın kandaki ve mukoz membranlardaki enfeksiyonlarını azaltmak, yeni enfeksiyon oluşum odağını engellemek.

*Hemşirelik girişimler:*

- Olası risk faktörleri belirlendi.
- Enfeksiyon belirti- bulguları gözlemlendi.
- Labaratuvar bulguları, yaşam bulguları değerlendirildi.
- El hijyeni konusunda bilgi verildi.
- Doktor istemine göre uygun ilaç tedavisi başlandı.
- Ek hastalıklara göre sıvı alması konusunda bilgilendirildi.

*Değerlendirme:* Laboratuvar bulgularında enfeksiyon parametrelerinde düşüş yaşandı. (Hastaneden çıkmadan önceki değerler: CRP: 50, sedimentasyon: 40)

#### **Tanı 5. Yorgunluk**

*Amaç:* Hastanın yorgunluğunu azaltmak

*Hemşirelik girişimleri:*

- Yorgunluğa neden olan faktörler belirlendi. (Hafif anemi, enfeksiyon, ağrı, hareket kısıtlılığı)

- Hastanın yorgunluk düzeyi ve algısı değerlendirilerek kayıt altına alındı.
- Hastanın bozulan uyku örüntüsünü düzeltmek için gerekliyse analjezi ve kendi kullandığı ilaç olan duloksetini atlamaması söylendi.
- Hasta anemi belirti bulguları yönünden değerlendirilir.
- Hastanın yoga gibi enerjisi arttıran aktiviteleri yapması konusunda bilgi verildi.
- Beslenme konusunda eğitim verildi.

*Değerlendirme:* Hasta önceki zamana göre yorgunluğunun biraz azaldığını ve taburcu olduğunda da yorgunluğu azaltacak aktiviteleri eğitimde belirtildiği gibi yapacağını ifade etti.

### **Tanı 6. Cinsel Yaşam Örüntüsünde Bozulma**

*Amaç:* Hastanın cinsel yaşamının aktif olmasını sağlamak, cinsel birleşme esnasında yaşadığı ağrıyı azaltmak

*Hemşirelik girişimleri:*

- Cinsel yaşam konusunda güven çerçevesi için yeterli zaman olmadığından dolayı yalnızca korunma yöntemleri ve genital aflatlar için hekim ile iş birliği içerisinde ilaçlar önerildi.

*Değerlendirme:* Hasta ile yeterince vakit geçirilemediği için değerlendirme yapılamadı.

### **Tanı 8. Anksiyete**

*Amaç:* Hastanın anksiyetesini azaltmak.

*Hemşirelik girişimleri:*

- Atak döneminin yoğun yaşandığı Behçet hastalığı konusunda bilgi verildi. Yönetim süresinde hem ailesinin hem de kendisinin olması gerektiği söylendi.
- Eşlik eden diğer hastalıkların yarattığı anksiyete ve sık olarak sağlık kuruluşuna başvuru konusunda konuşuldu.

*Değerlendirme:* Hasta önceki zamanlara göre psikolojik olarak rahatladığını ifade etti.

- Sahip olunan hastalıkları en çok hastanın kendisinin yönetebileceği, hastaneye sık başvurunun hastalığı ortadan kaldırmayacağı,

yalnızca atak dönemlerinin yönetiminde yardımcı olacağı konusunda hasta ile terapötik çevre oluşturularak sohbet eşliğinde bilgi verildi.

- Psikiyatrik muayeneleri aksatmaması, verilen ilaçları kendi kendine kesip yada dozunu arttırmaması konusunda bilgi verildi.
- Gerektiğinde psikolog ile iletişime geçebileceği konusunda bilgi verildi.

### **Tanı 9. Bilgi Eksikliği**

*Amaç:* Hastanın bilgi eksikliğini gidermek.

*Hemşirelik girişimleri:*

- İlaç yan etkileri ve etkileri konusunda bilgilendirildi. Kendi kendine ilaç almamak ya da düşük- yüksek doz ilaç almaması gerektiği konusunda uyarıldı. Kullandığı kolsişin ilacının terapötik etkisinin dar indeksli oluşundan kaynaklı zehirlenmeye yol açabileceği konusunda bilgi verildi.
- Fazla değil, yeterli ilaç kullanımı konusunda bilgi verildi.
- Beslenme konusunda asitli, baharatlı gıdalardan uzak durması konusunda beslenme eğitimi verildi.
- Fiziksel aktivite konusunda bilgi verildi.
- Hastalığının atak dönemlerinin yönetimi konusunda bilgi verildi.

*Değerlendirme:* Hasta bilgi sahibi olmadığı ve eksik olduğu konularda geri bildirimlerde bulundu. Eksik bilgilerini eğitim sayesinde tamamladığını ifade etti.

### **SONUÇ**

Behçet Hastalığı tekrarlayan ağız içi ülserler, genital ülserler, deri lezyonları, eklem inflamasyonu, hastalık süreci- tedavi sürecine yönelik duyulan anksiyete, tedavi yan etkileri- semptomlara yönelik ağrı, depresyon ve yorgunluk semptomlarıyla hastanın bireysel, sosyal, cinsel yaşamı ve iş hayatını olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır (Lavalle vd., 2024). Hastanın yaşadığı yoğun semptomlar ve atakların olduğu dönemde ve hastalığının şiddetinin azaldığı dönemde hemşireye önemli sorumluluklar yüklenmektedir (Bagheri vd., 2013; Koçak vd., 2009). Behçet hastalığı olan bireyde hemşirenin odaklanması gereken alanlar; öz bakım, günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yerine getirme, hastalığa yönelik bireyin kontrol yanıtları, hastanın konforu ve hastanın baş etme yöntemleridir

(Türkoğlu ve Oksel, 2019; Özkaraman vd., 2017). Bu noktada hastaya ve hasta yakınına ihtiyaç duyduğu hastalık yönetimine dair verilen eğitim ve danışmanlıkla hasta ve hasta yakını güçlenmiş olarak yaşamını devam ettirmiş olacaktır.

### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### **Araştırmanın Finansal Desteği**

Araştırmanın yapılması için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

### **Çalışmanın Sınırlılıkları**

Bu olgu sunumu olan makalede sınırlılık bulunmamaktadır.

### **Araştırmanın Etik Yönü**

Olgu sunumu hazırlanırken yayın etiğine ve hastanın mahremiyetine uyulmuştur. Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

### **Teşekkürler**

Bu çalışmanın gerçekteşmesinde katkısı bulunan hastaya teşekkür ederiz.

## KAYNAKÇA

- Türkoğlu, İ. ve Oksel, E. (2019). Behçet Hastalığı ve Bakım. Oksel, E. ve Balcı Alparslan, G. (Ed.). Romatoloji Hemşireliği içinde (s. 83-89). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- Alpsoy, E. (2009). Behçet hastalığı. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*, 43(2), 21-3.
- Yazıcı, A. (2013). Behçet hastalığının etiopatogenezi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 39 (2), 131-136.
- Alpsoy, E., Leccese, P., ve Ergun, T. (2021). Behçet's disease: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Frontiers in Medicine*, 8, 794874.
- Davatchi, F., Shahram, F., Chams, C., Chams, H., ve Nadji, A. (2005). *Behçet's disease. Acta Medica Iranica*, 43(4),233-42.
- Tursen, U., Gurler, A., ve Boyvat, A. (2003). Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol*, 42(5),346-51.
- Al-Otaibi, L.M., Porter, S.R., ve Poate, T.W.J. (2005). Behçet' disease: A review. *J Dent Res*, 84(3),209-22.
- Demirhindi, O., Yazıcı, H., Binyıldız, P., Dayıoğlu, N., Tüzün, Y., Altaç, M.,... Pazarlı, H. (1981). Silivri fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Dergisi*, 12,509-514.
- Şaş, S., Koçak, F.A. ve Acar, E.M. (2020). Behçet hastalarında tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi. *J PMR Sci*, 23(1), 7-11 doi: 10.31609/jpmrs.2019-70580.
- Kocak, M., Basar, M.M., Vahapoğlu, G., Mert, C., Güngör, S. (2009). The effect of Behçet's disease on sexual function and psychiatric status of premenopausal women. *J Sex Med*, 6, 1341–1348.
- Bagheri, F., Mani, A., Tadayyoni, A., Firozi, F., ve Nazarinia, M.A. (2013). The prevalence of psychiatric symptoms in the patients with Behçet's disease in Shiraz, Southwest of Iran. *Journal of Mood Disorders*, 3(1), 28-32.
- Özkaraman, A., Özel, F., Alparslan, G.B., Yılmaz, H., Kul, E.S., Kaşifoğlu T., ve Korkmaz, C. (2017). Evaluation of the body image and self-esteem in Behçet's syndrome. *ACU Sağlık Bil Dergisi*, 4, 226-231.
- Aytuğar, E. ve Namdar Pekiner, F. (2011). Behçet Hastalığı. *MÜSBED*, 1(1),65-73.
- Lavalle, S., Caruso, S., Foti, R., Gagliano, C., Cocuzza, S., La Via, L.,... Maniaci A. (2024). Behçet's disease, pathogenesis, clinical features, and treatment approaches: A comprehensive review. *Medicina (Kaunas)*, 60(4),562. doi: 10.3390/medicina60040562. PMID: 38674208; PMCID: PMC11051811.

Canbolat, Ö., ve Yurtsever, S. (2011). The quality of life in patients with Behçet's disease. *Asian Nursing Research*, 5(4), 229-235. doi:10.1016/j.anr.2011.12.003



# BÖLÜM 8

## SİLİMARİN VE APİGENİNİN DİYABETİK YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

*Burcu YÖN<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Öğr.Gör.,Burcu YÖN, Düzce Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, İlk ve Acil Yardım Programı, Düzce, TÜRKİYE ORCID ID: 0000-0002-5717-3637

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği ya da insülinin kullanımı ve etkinliğinde ki yetersizlikler nedeniyle protein, yağ, karbonhidrat metabolizmasının bozulduğu kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2021 yılında yayınladığı 'Onuncu Diyabet Atlası' verilerine göre dünya genelinde 537 milyon bireyin diyabet hastası olması, bu sayının 2030'da 643 milyona ve 2045'te 783 milyona çıkmasının beklendiği belirtilmiştir. Hasta sayısının giderek artması ve diyabete bağlı komplikasyon gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle, diyabet dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olup bireylerin yaşam kalitesini ve bakım maliyetini olumsuz yönde etkilemektedir (Reynolds ve ark., 2023).

Akut ve kronik komplikasyonlara neden olan diyabet, bireyin sağlığını etkileyen önemli bir metabolik hastalıktır. Diyabet retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara da yol açarak görme bozuklukları, böbrek hastalığı ve alt ekstremitte ampütasyonlarına zemin hazırlamaktadır (Olgun & Çelik, 2021).

DM'nin en ciddi komplikasyonlarından biri olan diyabetik yaralar, görülme oranının yüksekliği, kolay enfekte olması, iyileşmesinin uzun sürmesi, onarımının zor olması, yüksek maliyet gerektirmesi, yaşamı tehdit eden bir durum olması ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeniyle klinik açıdan önemli bir sorun haline gelmiştir (Burgess ve ark., 2021).

İnflamasyon diyabetin gelişimi ve ilerlemesine katkı sağlamaktadır. İnflamasyon, vücudun kendisini patojenlerden (örn. bakteriler ve toksinler) korumakla birlikte, doku onarımını ve iyileşmesini desteklemek için ürettiği immünolojik tepkilerin aktivasyonudur. Hafif ve kısa süreli olduğunda bu yanıt koruyucudur. Kronik düşük dereceli inflamasyonun, T2DM'nin bilinen bir özelliği olan insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Oguntibeju ve ark., 2019). İnflamasyon, insülin sinyallerinin hücre içinde iletilmesini engelleyerek vücudun insüline etkili bir şekilde yanıt vermesini zorlaştırır; bu durum T2DM'nin ayırt edici özelliği olan insülin direnci olarak adlandırılan bir sonuçtur (Sorski & Gidron, 2023). Kronik inflamasyon aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve nöropati gibi diyabetle ilişkili komplikasyonların artmasıyla da ilişkilidir (Furman ve ark., 2019, Reynolds ve ark., 2023).

Endotele bağımlı vazodilatasyonun azalması, aşırı kapiller geçirgenlik, lökosit yapışması ve hücre yaşlanması ile karakterize vasküler endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyonun neden olduğu vaskülopatinin başlangıç aşamasıdır ve diyabetik vasküler komplikasyonların geliştiğinin göstergesidir (Lespagnol ve ark.,2020). Bu nedenle, komplikasyonların gelişme riskini artırabileceğinden, hem diyabeti hem de inflamasyonu etkili bir şekilde yönetmek oldukça önemlidir (Nedesugova ve ark.,2023).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, birikmesi ve hücre veya dokulardaki antioksidan sistemlerin yetersizliğiyle karakterize denge bozulduğu bir redoks durumudur. Diyabetik hastalarda vasküler endotel hücrelerinin, endotel bağlantılarını tahrip eden, intravasküler geçirgenliği artıran ve sonuçta makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan oksidatif stres nedeniyle hasarlandığı bilinmektedir (Scioli ve ark., 2020).

Cilt bütünlüğünün bozulması olarak tariflenen yara, uzun süreli yatışlar, sosyal izolasyon, bakımın maliyetli olması, benlik saygısında bozulma, iş gücü kaybı gibi pek çok olumsuz etkileri beraberinde getirmektedir (Dhar ve ark.,2020; Yan ve ark, 2021). Oksidatif stres diyabetik yaraların gelişme nedenleri arasında yer almaktadır. ROS aşırı birikmesi, kronik yara iyileşmesindeki en sık karşılaşılan sorunlardan biridir; proteinlerin bozulmasına, dermal fibroblast ve keratinosit fonksiyonunun kaybına yol açmaktadır (Wu ve ark., 2021).

Antioksidanların, ROS' ları temizleyerek, endojen ve eksojen antioksidanları yenileyerek, redoks dengesizliğini tersine çevirerek diyabetik nöropatinin ilerlemesini azalttığı ve yara oluşumunu yavaşlattığı/iyileştirdiği bilinmektedir (Balachandran ve ark., 2023). Bu nedenle endotel hücrelerini oksidatif stresin neden olduğu hasardan korumak, yara iyileşmesini hızlandırmak için umut verici bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir (Lin ve ark., 2024).

Yara bakım süreçlerinde kullanılan çeşitli tedavi seçenekleri olmasına karşın, bu yaklaşımlar mortalite ve morbiditeyi azaltmada yetersiz kalabilmektedir (Jiang ve ark., 2023). Antibakteriyel ve proteolitik enzimler, greft, debridman, topikal büyüme faktörleri, elektrik stimülasyonu, hiperbarik oksijen tedavisi, negatif basınçlı terapi, larva uygulaması, irigasyon gibi tedaviler diyabetik yarada güncel tedaviler arasında yer alsada etkilerinin yanısıra yan etkileri de bulunan yöntemlerdir. Bireye ve sağlık sistemine yükü olan bu uygulamalar yeni terapötik ajanlara olan ihtiyacı artırmaktadır (Chen ve ark., 2024).

Diyabetik ayak ülserleri (DAÜ) diyabetik hastalarda çok ciddi ve sık görülen bir komplikasyondur ve alt ekstremité amputasyonlarının başlıca nedenidir (Geiss ve ark., 2019). Yara iyileşmesindeki birçok ilerlemeye rağmen, DAÜ'lerin tamamen iyileşmesinde güçlükler yaşanmaya devam etmektedir. DAÜ'ler nedeniyle artan amputasyon sayısı, bu alanda devam eden araştırmaların önemini vurgulamaktadır (Bus ve ark., 2020). Diyabet ve periferik damar hastalığında iyileşmeyen yaraların önemli bir yönü, anjiyogenez yoluyla, mikro damar sistemini yeniden büyütme yeteneğinin azalmasıdır (Veith ve ark., 2019). Ek olarak uzun süreli ve dirençli diyabe-

tik yaralar, kalıcı proinflatuar makrofaj aktivasyonu ile karakterize aşırı inflamasyonla ilişkilidir (Louiselle ve ark., 2021).

Diyabetik yara oluşumunda kan glikoz dengesi de oldukça önemlidir. Hiperglisemi kan akışında azalmaya/iskemiye, enfeksiyona yatkınlığa, inflamasyon gelişimine, oksidatif strese ve apoptoza yol açarak diyabetik yara oluşumunu hızlandırır veya iyileşmeyi geciktirici etki göstermektedir (Shen ve ark., 2023; Xu ve ark., 2023). Bu nedenle DAÜ tedavisinde inflamasyonun azaltılması, hipoksinin hafifletilmesi, kan glikoz dengesinin sağlanması, anjiyogenezin artırılması ve patojenik bakterilerin ortadan kaldırılması odak noktası olmalıdır (Shang ve ark., 2023).

Yara iyileştirici özelliği de bilinen Flavonoidler cilt problemlerini tedavi etmek için en ilgi çekici ve gelecek vaat eden doğal ürün ailelerinden biridir. Bazı flavonoid türleriyle yapılan çalışmalarda flavonoidlerin, kollajen yıkım aktivitesini etkileyerek, anjiyogenez hızlandırarak, epitelizasyonu artırarak, antibakteriyel özellik göstererek yara iyileşmesine katkı sağladığı ortaya koyulmuştur (Abid ve ark., 2022, Chen ve ark., 2023; Geana ve ark., 2023). Ek olarak güncel araştırmalar, bitkilerden izole edilen pek çok flavonoidin, T2DM'yi ve komplikasyonlarını, antiinflatuar, antioksidan özelliklerine ek olarak glukoneogenezin inhibisyonu yoluyla güvenli ve etkili bir şekilde önleyebildiğini ya da tedavi edebildiğini raporlamışlardır (Chen ve ark., 2018; Li ve ark., 2019; Sharma ve ark., 2019; Li ve ark., 2021; Naidoo & Khathi, 2023; Bouyahya ve ark., 2024).

Devediken (*Silybum marianum*) meyvelerinde, miktarı yere, iklim ve bitki türüne bağlı olarak değişen çeşitli flavonoidler üretilmekte ve depolanmaktadır. Bitkinin ana bileşimi silimarin olarak adlandırılan ve çok güçlü antioksidan etkilere sahip olan flavonolignanların bir karışımıdır (Attia ve ark., 2019). Bu flavonoid bileşiğin, antioksidan ve antiinflatuar özelliklerinden dolayı antidiyabetik özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (Zhu ve ark., 2023).

Bir araştırmada silimarinin kronik inflamasyonu engelleyerek diyabet gelişimini yavaşlattığı ifadesine yer verilmiştir (Azadpour ve ark., 2021). Silimarin'in diyabetik sıçanlarda glikoz ve lipit profillerini etkili bir şekilde iyileştirebildiği, ROS'u temizleyebildiği ve proinflatuar sitokinlerin üretimini engelleyebildiği bilgisi literatürde karşımıza çıkmaktadır (Shahidi ve ark., 2022; Cai ve ark., 2023; Golestaneh ve ark., 2023). Feng ve arkadaşları 2021 yılında yaptıkları çalışmalarında silimarinin, insülin direncinde önemli rol oynayan sirtuin-1'in (Sirt-1) artışına yol açarak glikoz homeostazisinin düzenlenmesine katkı sağladığını raporlamışlardır.

Randomize kontrollü çalışmaların incelendiği iki ayrı metanaliz çalışmasında silimarin uygulamasının müdahale gruplarında açlık kan glikozunu, Homeostasis Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci indeksini

(HOMA-IR), HbA1c ve lipid profilini azalttığı ifade edilmiştir (Xiao ve ark., 2020; Ravari ve ark., 2021). Bir diğer metaanaliz çalışmasında silimarin, oksidatif stres belirteci olan Malondealdehit'i (MDA) ve inflamatuar belirteçler C reaktif protein (CRP) ve İnterlökin 6'yı (IL-6) azaltarak diyabet hastalarında inflamasyonun tedavisine yardımcı olabilir sonucuna varılmıştır (Bahari ve ark., 2024). Pourheydar ve arkadaşlarının (2022), yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve silimarin uygulaması diyabetli sıçanlarda oksidatif stres biyobelirteçlerinde düşüşe neden olmuştur.

Bir çalışmada 60 gün boyunca 60 ve 120 mg/kg silimarin tüketiminin, T2DM'li sıçanların karaciğer dokusu yağ oranını, insülini, açlık kan şekerini, HOMA-IR, karaciğer enzimlerini ve oksidatif stresi azalttığı raporlanmıştır (Kheiripour ve ark., 2019).

Silimarin'in diyabetli sıçanlarda kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, 30 gün boyunca günlük 200mg/kg silimarin uygulamasının diyabetin öğrenme, bellek, anksiyete ve hafıza merkezlerindeki olumsuz etkisini azalttığı ifade edilmiştir (Yön ve ark., 2019).

Apigenin, meyveler, baharatlar ve sebzeler de dahil olmak üzere bitkiler dünyasında yaygın olarak bulunan flavonoid bileşiklerinden biri olup; portakal, sebzeler (maydanoz, kereviz), şifalı bitkiler (papatya, kekik) ve içecekler (çay, bira ve şarap) gibi meyvelerde bulunmaktadır (Wang ve ark., 2019). Apigenin antitümör, antioksidan, antiapoptotik ve antiinflamatuar özellikleri içeren çok yönlü biyolojik etkileri sahip bir flavonoiddir. Farklı organlar (kalp, beyin, karaciğer ve akciğer) üzerindeki bu biyolojik etkiler, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, osteoporoz, artrit ve bağışıklık düzenlemesi dahil olmak üzere çok sayıda hastalık durumunda terapötik ve önleyici potansiyel bir ajan olarak ifade edilmiştir (Kashyap ve ark., 2022).

Apigenin iştahın inhibisyonu, glikoz sinyal yolları ve lipid metabolizması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla obeziteyi ve komplikasyonlarını hafifletmektedir. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyomunu düzenlediği, mitokondriyal fonksiyonu geliştirdiği, inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir (Xu ve ark., 2022). Bir çalışmada apigenin oral uygulanmasının antiinflamatuar ve antioksidan etki göstererek sıçanları nefrotoksisiteye karşı koruduğu gösterilmiştir (Wu ve ark., 2021).

Çeşitli klinik öncesi araştırmalar, apigenin'in T2DM üzerinde oksidatif stresin hafifletilmesi, insülin direncinin azalması ve glikolipid metabolizmasındaki düzensizliklerin olumlu şekilde düzeltilmesi gibi koruyucu etkilerini ortaya koymuştur (Petersen ve Shulman, 2018; Fang ve ark., 2020; Xu ve Wang, 2022). Diyabetik nefropatide apigeninin etkileri araştıran bir sistematik derlemede, apigenin kullanımının antioksidan,

antiapoptotik ve antiinflamatuvar aktiviteleri yoluyla böbreklerde diyabetin neden olduğu olumsuz etkileri azaltabileceğini bildirmişlerdir (Muhammed ve ark., 2024).

Bir sistematik derleme çalışmasında antioksidan enzimlerin aktivitesinin sürdürülmesi, hücre içi ROS üretiminin azaltılması, hücre DNA hasarı, protein karbonilasyonu ve  $\beta$  hücre apoptozunun hafifletilmesi yoluyla apigenin antidiyabetik etki göstermektedir (Javadi & Sobhani, 2024).

Ihim ve arkadaşları 2023 yılında yaptıkları bir çalışmada apigeninin, endoplazmik retikulum stresinin aracılık ettiği  $\beta$  hücre apoptozunu önleyerek ve glukozla uyarılan insülin salgılanmasını kolaylaştırarak,  $\beta$  hücreleri üzerinde güçlü antidiyabetik etkileri olduğunu raporlamışlardır. Apigenin'in periferik nörodejeneratif süreçlere etkisini araştıran bir çalışmada, periferik sinir dejenerasyonu sırasında apigeninin, Schwann hücrelerindeki oksidatif stres yükünü doğrudan azaltabildiği ve miyelin dejenerasyonunun geciktirilmesinde güçlü bir rol oynadığı ifade edilmiştir (Kim ve ark., 2019).

## SONUÇ

Multidisipliner bir ekip ile yönetilmesi gereken yara tedavisinde hemşirenin rolü önemlidir. Yara bakımı hemşirenin temel sorumlulukları içerisinde yer almaktadır. Yara bakımını sürdürürken en güncel yöntemler ve ürünler kullanılarak en az komplikasyonla iyileşme sürecinin desteklenmesi hemşire ve diğer sağlık çalışanlarından beklenmektedir (Gürkan, 2019).

Günümüzde yaraların etkili yönetiminde hastalar için bakım sonuçlarını en üst düzeye çıkarmak amacıyla, tedavi ve bakımdan sorumlu olanların uygun bilgi ve becerilere sahip olmaları önerilmektedir (Kapp ve ark. 2023). Hemşirelerin yara bakımı bilgilerini sürekli güncellemeleri, klinikte yara değerlendirmesi yapmaları, yara bakımını kanıta dayalı olarak gerçekleştirmeleri gerekmektedir. Hemşire, yara bakımının temel ilkeleri doğrultusunda hastanın yarası için gerekli değerlendirmeyi yaparak, en iyi bakım ürününe karar verip uygulayarak yara iyileşme sürecine yardım edebilir. Sonuçta hasta bakım kalitesinin ve memnuniyetinin artması sağlanacaktır (Rızalar ve ark 2019).

## KAYNAKLAR

- Abid, H. M. U., Hanif, M., Mahmood, K., Aziz, M., Abbas, G., & Latif, H. (2022). Wound-healing and antibacterial activity of the quercetin–4-formyl phenyl boronic acid complex against bacterial pathogens of diabetic foot ulcer. *ACS omega*, 7(28), 24415-24422.
- Aslan, E., Demirel, H. H., Güzel, H., Yüksel, Y., Aladağ, T., & Pektaş, M. B. (2024). Silymarin promotes wound healing through regulating epithelial-mesenchymal transition in rat model: Histopathological and immunohistochemical evidences.
- Azadpour, M., Farajollahi, M. M., Dariushnejad, H., Varzi, A. M., Varezardi, A., & Barati, M. (2021). Effects of synthetic silymarin-PLGA nanoparticles on M2 polarization and inflammatory cytokines in LPS-treated murine peritoneal macrophages. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(10), 1446.
- Balachandran, A., Choi, S. B., Beata, M. M., Małgorzata, J., Froemming, G. R. A., Lavilla, C. A., Jr, Billacura, M. P., Siyumbwa, S. N., & Okechukwu, P. N. (2023). Antioxidant, Wound Healing Potential and In Silico Assessment of Naringin, Eicosane and Octacosane. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(3), 1043. <https://doi.org/10.3390/molecules28031043>
- Branch, K., & Kazeroun, I. (2011). Evaluation of Wound Healing Activity of Silymarin (*Silybum marianum*) in Streptozotocin Induced Experimental Diabetes in Rats” Ali Aliabadi,“Alireza Yousef,“Amirashkan Mahjoor and” Maryam Farahmand” Department of Clinical Sciences,“Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine,“Department of Biology, Islamic Azad University. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10(24), 3287-3292.
- Bouyahya, A., Balahbib, A., Khalid, A., Makeen, H. A., Alhazmi, H. A., Albratty, M., Hermansyah, A., Ming, L. C., Goh, K. W., & El Omari, N. (2024). Clinical applications and mechanism insights of natural flavonoids against type 2 diabetes mellitus. *Heliyon*, 10(9), e29718. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29718>
- Burgess, J. L., Wyant, W. A., Abdo Abujamra, B., Kirsner, R. S., & Jozic, I. (2021). Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(10), 1072. <https://doi.org/10.3390/medicina57101072>
- Bus, S. A., Van Netten, J. J., Hinchliffe, R. J., Apelqvist, J., Lipsky, B. A., Schaper, N. C., & IWGDF Editorial Board (2020). Standards for the development and methodology of the 2019 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36 Suppl 1, e3267. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3267>
- Cai, J., Zhu, Y., Li, X., Deng, G., Han, Y., Yuan, F., Yi, G., & Xia, X. (2023). Liposomal Silybin Improves Glucose and Lipid Metabolisms in Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

- via AMPK/TGF- $\beta$ 1/Smad Signaling. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 261(4), 257–265. <https://doi.org/10.1620/tjem.2023.J050>
- Chen, L., Hao, L., Yanshuo, C., FangFang, W., Daqin, C., Weidong, X., Jian, X., Shaodong, C., Hongyu, Z., & Ke, X. (2023). Grape seed proanthocyanidins regulate mitophagy of endothelial cells and promote wound healing in mice through p-JNK/FOXO3a/ROS signal pathway. *Archives of biochemistry and biophysics*, 749, 109790. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109790>
- Chen, P., Vilorio, N. C., Dhatariya, K., Jeffcoate, W., Lobmann, R., McIntosh, C., Piaggese, A., Steinberg, J., Vas, P., Viswanathan, V., Wu, S., & Game, F. (2024). Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 40(3), e3644. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3644>
- Chen, Y. H., Chen, Z. W., Li, H. M., Yan, X. F., & Feng, B. (2018). AGE/RA-GE-induced EMP release via the NOX-derived ROS pathway. *Journal of diabetes research*, 2018.
- Dhar, A., Needham, J., Gibb, M., & Coyne, E. (2020). The outcomes and experience of people receiving community-based nurse-led wound care: A systematic review. *Journal of clinical nursing*, 29(15-16), 2820–2833. <https://doi.org/10.1111/jocn.15278>.
- Fang, X., Gao, W., Yang, Z., Gao, Z., & Li, H. (2020). Dual anti-/prooxidant behaviors of flavonoids pertaining to Cu (II)-catalyzed tyrosine nitration of the insulin receptor kinase domain in an antidiabetic study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(22), 6202-6211.
- Feng, B., Huang, B., Jing, Y., Shen, S., Feng, W., Wang, W., ... & Zhu, D. (2021). Silymarin ameliorates the disordered glucose metabolism of mice with diet-induced obesity by activating the hepatic SIRT1 pathway. *Cellular Signalling*, 84, 110023.
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., ... & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine*, 25(12), 1822-1832.
- Geana, E. I., Ciucure, C. T., Tamaian, R., Marinas, I. C., Gaboreanu, D. M., Stan, M., & Chitescu, C. L. (2023). Antioxidant and Wound Healing Bioactive Potential of Extracts Obtained from Bark and Needles of Softwood Species. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(7), 1383. <https://doi.org/10.3390/antiox12071383>
- Geiss, L. S., Li, Y., Hora, I., Albright, A., Rolka, D., & Gregg, E. W. (2019). Resurgence of diabetes-related nontraumatic lower-extremity amputation in the young and middle-aged adult US population. *Diabetes care*, 42(1), 50-54.
- Golestaneh, E., Aslani, A., Aghaei, M., Hashemnia, M., & Aarabi, M. H. (2023). Preparation and characterisation of a new form of silymarin as a potential antidiabetic agent in the adult male rat. *Archives of physiology and biochemistry*, 129(3), 799–809. <https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1874018>

- Gürkan A. Ameliyat sonrası yara iyileşmesi komplikasyonları ve hemşirelik bakımı. Yıldız Fındık Ü, editör. Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar ve Hemşirelik Bakımı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.37-42.
- Javadi, B., & Sobhani, Z. (2024). Role of apigenin in targeting metabolic syndrome: A systematic review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 27(5), 524–534. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2024.71539.15558>
- Jiang, P., Li, Q., Luo, Y., Luo, F., Che, Q., Lu, Z., Yang, S., Yang, Y., Chen, X., & Cai, Y. (2023). Current status and progress in research on dressing management for diabetic foot ulcer. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1221705. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.12217>
- Kapp, S., Gerdtz, M., Miller, C., Gefen, A., Padula, W., Wilson, L., Woodward, M., & Santamaria, N. (2023). The clinical and cost effectiveness of remote expert wound nurse consultation for healing of pressure injuries among residential aged care patients: A protocol for a prospective pilot parallel cluster randomised controlled trial. *International*
- Kashyap, P., Shikha, D., Thakur, M., & Aneja, A. (2022). Functionality of apigenin as a potent antioxidant with emphasis on bioavailability, metabolism, action mechanism and in vitro and in vivo studies: A review. *Journal of food biochemistry*, 46(4), e13950. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13950>
- Kheiripour, N., Karimi, J., Khodadadi, I., Tavilani, H., Taghi Goodarzi, M., & Hashemnia, M. (2019). Hepatoprotective Effects of Silymarin on Liver Injury via Irisin Upregulation and Oxidative Stress Reduction in Rats with Type 2 Diabetes. *Iranian journal of medical sciences*, 44(2), 108–117.
- Kim, M., Jung, J., Jeong, N. Y., & Chung, H. J. (2019). The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant that effectively delays peripheral neurodegenerative processes. *Anatomical science international*, 94(4), 285–294. <https://doi.org/10.1007/s12565-019-00486-2>
- Lespagnol, E., Dauchet, L., Pawlak-Chaouch, M., Balestra, C., Berthoin, S., Felisch, M., ... & Heyman, E. (2020). Early endothelial dysfunction in type 1 diabetes is accompanied by an impairment of vascular smooth muscle function: a meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 11, 203.
- Li, L., Luo, W., Qian, Y., Zhu, W., Qian, J., Li, J., ... & Liang, G. (2019). Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF-κB-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses. *Phytomedicine*, 59, 152774
- Lin, Z., Li, L. Y., Chen, L., Jin, C., Li, Y., Yang, L., Li, C. Z., Qi, C. Y., Gan, Y. Y., Zhang, J. R., Wang, P., Ni, L. B., & Wang, G. F. (2024). Lonicerin promotes wound healing in diabetic rats by enhancing blood vessel regeneration through Sirt1-mediated autophagy. *Acta pharmacologica Sinica*, 45(4), 815–830. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01193-5>
- Liu, Y., Qiu, Y., Chen, Q., Han, X., Cai, M., & Hao, L. (2021). Puerarin suppresses the hepatic gluconeogenesis via activation of PI3K/Akt signaling pathway

- in diabetic rats and HepG2 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111325.
- Li, K., Wu, L., & Jiang, J. (2024). Apigenin accelerates wound healing in diabetic mice by promoting macrophage M2-type polarization via increasing miR-21 expression. *Molecular and cellular biochemistry*, 10.1007/s11010-023-04885-y. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04885-y>
- Louiselle, A. E., Niemiec, S. M., Zgheib, C., & Liechty, K. W. (2021). Macrophage polarization and diabetic wound healing. *Translational Research*, 236, 109-116.
- Malik, B., & Al-Khedairy, E. B. (2023). Formulation and in vitro/in vivo Evaluation of Silymarin Solid Dispersion-Based Topical Gel for Wound Healing. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences (P-ISSN 1683-3597 E-ISSN 2521-3512)*, 32(Suppl.), 42-53.
- Muhammed, T. M., Jalil, A. T., Taher, W. M., Aminov, Z., Alsaikhan, F., Ramírez-Coronel, A. A., Ramaiah, P., & Farhood, B. (2024). The Effects of Apigenin in the Treatment of Diabetic Nephropathy: A Systematic Review of Non-clinical Studies. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 24(3), 341–354. <https://doi.org/10.2174/1389557523666230811092423>
- Naidoo, K., & Khathi, A. (2023). The Potential Role of Gossypetin in the Treatment of Diabetes Mellitus and Its Associated Complications: A Review. *International journal of molecular sciences*, 24(24), 17609. <https://doi.org/10.3390/ijms242417609> *wound journal*, 20(8), 2953–2963. <https://doi.org/10.1111/iwj.14121>
- Nedosugova, L. V., Markina, Y. V., Bochkareva, L. A., Kuzina, I. A., Petunina, N. A., Yudina, I. Y., & Kirichenko, T. V. (2022). Inflammatory mechanisms of diabetes and its vascular complications. *Biomedicines*, 10(5), 1168.
- Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 45.
- Olgun N, Çelik S. Endokrin Sistem -Metabolizma Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. In: Olgun N, Çelik S, editors. Tüm Yönleriyle İç Hastalıkları Hemşireliği. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2021. p. 295–362.
- Oryan, A., Naeini, A. T., Moshiri, A., Mohammadalipour, A., & Tabandeh, M. R. (2012). Modulation of cutaneous wound healing by silymarin in rats. *Journal of wound care*, 21(9), 457-464.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*.
- Pourheydar, B., Azarm, F., Farjah, G., Karimipour, M., & Pourheydar, M. (2022). Effect of silymarin and metformin on the sperm parameters and histopathological changes of testes in diabetic rats: An experimental study. *Internati-*

- onal journal of reproductive biomedicine*, 19(12), 1091–1104. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i12.10060>
- Ravari, S. S., Talaei, B., & Gharib, Z. (2021). The effects of silymarin on type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Medicine*, 26, 100368.
- Reynolds, L., Luo, Z., & Singh, K. (2023). Diabetic complications and prospective immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1219598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1219598>
- Rızalar, S., Tural Büyük, E., Kaplan Uzunkaya, G., Şahin, R., vd.(2019). Hemşirelerin Yara Bakım Uygulamaları; Üniversite Hastanesi Örneği. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 12(3), 163-169.
- Tabari, S. A., Carpi, S., Polini, B., Nieri, P., Esfahani, M. L., Moghadamnia, A. A., ... & Kazemi, S. (2019). Topical application of silymarin enhances cutaneous wound healing in rats. *South African journal of botany*, 124, 494-498.
- Scioli, M. G., Storti, G., D'Amico, F., Rodríguez Guzmán, R., Centofanti, F., Doldo, E., Céspedes Miranda, E. M., & Orlandi, A. (2020). Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1995. <https://doi.org/10.3390/jcm9061995>
- Shahidi, M., Abazari, O., Dayati, P., Bakhshi, A., Zavarreza, J., Modarresi, M. H., ... & Tofighi, D. (2022). Multicomponent siRNA/miRNA-loaded modified mesoporous silica nanoparticles targeted bladder cancer for a highly effective combination therapy. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 949704.
- Shang, L., Yu, Y., Jiang, Y., Liu, X., Sui, N., Yang, D., & Zhu, Z. (2023). Ultrasound-Augmented Multienzyme-like Nanozyme Hydrogel Spray for Promoting Diabetic Wound Healing. *ACS nano*, 17(16), 15962–15977. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c04134>
- Sharma, D., Gondaliya, P., Tiwari, V., & Kalia, K. (2019). Kaempferol attenuates diabetic nephropathy by inhibiting RhoA/Rho-kinase mediated inflammatory signalling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1610-1619.
- Sharifi, R., Pasalar, P., Kamalinejad, M., Dehpour, A. R., Tavangar, S. M., Paknejad, M., ... & Rastegar, H. (2013). The effect of silymarin (Silybum marianum) on human skin fibroblasts in an in vitro wound healing model. *Pharmaceutical Biology*, 51(3), 298-303.
- Sepahdar, A., Rahnamafar, R., Bahadorikhalili, S., Azadbakht, K., Eslami, O., Rezvanfar, MA, ... & Javar, HA (2024). Diyabetik yara iyileşmesi için poli (kaprolakton)/kitosan polimerik nanofiber bazlı pedlere yüklenen metformin ve silimarın. *Yeni Kimya Dergisi* .
- Shen, J. M., Chen, J., Feng, L., & Feng, C. (2023). A scientometrics analysis and visualisation of diabetic foot research from 1955 to 2022. *International Wound Journal*, 20(4), 1072-1087.

- Sorski, L., & Gidron, Y. (2023). The Vagal Nerve, Inflammation, and Diabetes-A Holy Triangle. *Cells*, 12(12), 1632. <https://doi.org/10.3390/cells12121632>
- Veith, A. P., Henderson, K., Spencer, A., Sligar, A. D., & Baker, A. B. (2019). Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Advanced drug delivery reviews*, 146, 97–125. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.09.010>
- Wang, M., Firrman, J., Liu, L., & Yam, K. (2019). A review on flavonoid apigenin: Dietary intake, ADME, antimicrobial effects, and interactions with human gut microbiota. *BioMed research international*, 2019.
- Wu, K., Wu, X., Guo, J., Jiao, Y., & Zhou, C. (2021). Facile polyphenol–europium assembly enabled functional poly (l-lactic acid) nanofiber mats with enhanced antioxidation and angiogenesis for accelerated wound healing. *Advanced Healthcare Materials*, 10(19), 2100793.
- Wu, Q., Li, W., Zhao, J., Sun, W., Yang, Q., Chen, C., Xia, P., Zhu, J., Zhou, Y., Huang, G., Yong, C., Zheng, M., Zhou, E., & Gao, K. (2021). Apigenin ameliorates doxorubicin-induced renal injury via inhibition of oxidative stress and inflammation. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapie*, 137, 111308. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111308>
- Xiao, F., Gao, F., Zhou, S., & Wang, L. (2020). The therapeutic effects of silymarin for patients with glucose/lipid metabolic dysfunction: A meta-analysis. *Medicine*, 99(40), e22249
- Xu, Y., Li, X., & Wang, H. (2022). Protective Roles of Apigenin Against Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review. *Frontiers in nutrition*, 9, 875826. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.875826>
- Xu, Y., Li, X., & Wang, H. (2022). Protective roles of apigenin against cardiometabolic diseases: a systematic review. *Frontiers in nutrition*, 9, 875826.
- Xu, Z. H., Ma, M. H., Li, Y. Q., Li, L. L., & Liu, G. H. (2023). Progress and expectation of stem cell therapy for diabetic wound healing. *World Journal of Clinical Cases*, 11(3), 506.
- Yadav, S., Yadav, A., Shukla, A. K., Kori, M. L., & Lodhi, S. Formulation preparation and evaluation of Apigenin ointment for anti-inflammatory and wound healing activities.
- Yan, R., Strandlund, K., Ci, H., Huang, Y., Zhang, Y., & Zhang, Y. (2021). Analysis of Factors Influencing Anxiety and Depression among Hospitalized Patients with Chronic Wounds. *Advances in skin & wound care*, 34(12), 638–644. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000797948.13759.ba>
- Yön, B., Belviranlı, M., & Okudan, N. (2019). The effect of silymarin supplementation on cognitive impairment induced by diabetes in rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 30(4), 10.1515/jb-cpp-2018-0109. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2018-0109>

Zhu, D., Du, Y., Zhou, L., Alahmadi, T. A., Hussein-Al-Ali, S. H., & Wang, Q. (2023). Testosterone with Silymarin Improves Diabetes-obesity Comorbidity Complications by Modulating Inflammatory Responses and CYP7A1/ACC Gene Expressions in Rats. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 10.2174/0113862073272401231108054024. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/0113862073272401231108054024>



# BÖLÜM 9

## ÇİFTLİK HAYVANLARINDA İSKELET KASI GELİŞİMİNİ VE BÜYÜMESİNİ DÜZENLEYEN ANAHTAR GENLER

*Gonca SÖNMEZ<sup>1</sup>*

*Muhammed Hüdai ÇULHA<sup>2</sup>*

1 Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-4946-3749

2 Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-8963-5605

## 1. GİRİŞ

Karmaşık ve heterojen bir doku olan iskelet kası, kas sistemi için hayati bir organ olarak kabul edilir (Bentzinger ve ark 2012). Omurgalılarda bol miktarda bulunan bu dokunun farklı metabolik etkileri vardır. Yağsız iskelet kası kütlesi vücudun enerji harcama oranını düzenlemektedir (Mifflin ve ark 1990, Nelson ve ark 1992, Taguchi ve ark 2011). Teorik olarak artan kas kütlesi ve kas protein döngüsünden elde edilen enerji tüketimi obeziteyi önleyebilmektedir (Wolfe 2006). Ayrıca iskelet kası, insülinle uyarılan glikoz alımının en yüksek olduğu kastır ve bu nedenle tüm vücudun insülin duyarlılığını korumaktadır (DeFronzo ve ark 1981). Çiftlik hayvanlarında yüksek iskelet kası gelişimi, insanların et tüketimine yönelik ihtiyaçlarını karşılayan doku oluşturduğu için önemlidir. Fetal iskelet kasının gelişimi öncelikle mezenkimal kök hücrelerden (MSC'ler) türetilen miyojenez, fibrogenezi ve adipogenez içerir (Du ve ark 2010). Et kalitesi, MSC'lerin kastan adiposit gelişimine doğru değiştirilmesiyle, daha fazla kas içi yağ sağlanması yoluyla değiştirilebilmektedir. İskelet kası gelişimi esas olarak kas hücrelerinin öncüsü olan miyoblastların çoğalması ve farklılaşmasıyla belirlenmektedir. Miyojenik düzenleyici faktörler (MRF'ler) ve büyüme destekleyicileri çiftlik hayvanlarında kas gelişimi için önemlidir (Parakati ve ark 2013). Kalıtsal bir özellik olarak sınıflandırılan kas büyümesi, özellikle metabolizma ve kasılma hızının yanı sıra sıcaklık ve gıda bulunabilirliği açısından lif tipi pozisyonuna göre modüle edilebilmektedir (Leatherland 1994, Rehfeldt ve ark 2011). İskelet kası, kas kök hücrelerinin veya uydu hücrelerinin aktivasyonu yoluyla, büyümeye ve yaralanmaya yanıt olarak kendini yenileme ve yeniden oluşturma konusunda çok benzersiz bir yeteneğe sahiptir (Shi ve Garry 2006, Meadows ve ark 2008).

## 2. MİYOJENEZ

Miyojenez, çiftlik hayvanları da dahil olmak üzere çeşitli türlerde iskelet kası oluşumunun karmaşık sürecidir. Genel olarak miyojenezin amacı kasılma aktivitesine sahip çok çekirdekli miyofiberlerin oluşumudur. Her gelişim aşaması için gereken süre türler arasında farklılık gösterir (Knight ve Kothary 2011). Tipik olarak miyojenez, farklı fazlardaki kinaz adı verilen proteinleri kodlayan genler ve MRF genleri tarafından izlenen içsel ve dışsal faktörlerden oluşan karmaşık bir ağ tarafından düzenlenir (Knight ve Kothary 2011, Bentzinger ve ark 2012). Beslenme aynı zamanda miyojenezin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. Gebelik sırasında yetersiz veya aşırı beslenme fetal miyojenez azaltmıştır, ancak aşırı beslenme kas arası yağ birikimini artırmıştır (Berri ve ark 2006, Zao ve ark 2019). Doğum öncesi kas gelişimi miyojenik faktörlerin çoğalması ve farklılaşmasıyla sağlanırken; doğum sonrası kas büyümesi kas uydu

hücrelerinin kademeli eylemleriyle sağlanmaktadır. Çiftlik hayvanlarında kas oluşumu protein birikmesi ve kas hücresi çoğalması dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçler yoluyla gerçekleşmektedir (Du ve ark 2010). Miyotomda küçük oranlarda bulunan progenitör hücreler çoğalır ve daha sonra miyoblastlara farklılaşır. Bu miyoblastlar hücre döngüsünden ayrılır, farklılaşmaya başlar, miyotüpleri ve birincil miyofiberleri oluşturmak için birbirleriyle kaynaşır (Buckingham ve ark 2012). Birincil kas liflerinin yakınındaki miyoblastlar çoğalır ve ikincil kas liflerini oluşturmak üzere birleşirler (Beermann ve ark 1978). Yetişkin hayvanlardaki kas lifleri öncelikle ikincil miyojenez yoluyla oluşturulur. Geç fetal aşamada miyojenik hücreler hareketsiz hale gelir ve uydu hücrelerin oluşumuna yol açar. Dolayısıyla miyoblastların sayısı sadece kas liflerinin miktarını etkilemez, aynı zamanda doğum sonrası büyüme sırasında mevcut olan uydu hücrelerinin miktarını da etkiler (Zao ve ark 2019). Çoğu durumda kas liflerinin sayısı doğumdan sonra değişmediğinden, fetal miyojenez çiftlik hayvanlarında etkili kas büyümesi için kritik öneme sahiptir (Du ve ark 2010). Uydu hücreleri önce çoğalır, sonra farklılaşır ve mevcut kas lifleriyle birleşir, bu da doğum sonrası boyutta büyümeye veya hipertrofiye yol açar. Yetişkin hayvan kaslarındaki uydu hücreleri, dışsal uyaranlarla (yani yaralanma ve egzersiz) aktive edilmedikçe hareketsiz kalır. Aktive edilmiş uydu hücreleri, etkilenen kastaki lifleri onarır veya yeniler. Yaşa bağlı bazı hastalıklar uydu hücrelerinin sayısını azaltarak rejenerasyonun bozulmasına ve kas dejenerasyonuna neden olur (Fukada 2018).

### **2.1. Transkripsiyon Faktörlerinin ve Miyojenik Kinomun Miyojenez Üzerindeki Etkileri**

Miyojenez esas olarak MRF'ler (MYF5, MYOD, miyogenin ve MRF4), PAX7 ve PAX3 dahil olmak üzere kasla ilgili spesifik transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir. Bu faktörler, sinyalleme prosedürlerinin terminal etkileyicileri olarak hareket eder ve her aşamaya özgü transkriptlerin uygun şekilde geliştirilmesine katkıda bulunur. Transkripsiyon faktörleri ilk önce mezoderm hücrelerinde eksprese edilir, ardından MYF5 ve MYOD ekspresyonu başlar (Buckingham 2001). PAX3 ekspresyonu iskelet kası gelişimi için vazgeçilmezdir; iskelet miyojenezi sırasında MYOD'un ekspresyonunu artırmaktadır. PAX7 uydu hücrelerini hareketsiz tutar ve MYF5'in ekspresyonuyla birlikte aktif miyoblastların gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır (Ridgeway ve Skerjanc 2001, Knight ve Kothary 2011). Rehfeldt ve arkadaşları (2011), MYOD ve MYF5'in kas hücresi tiplerinin oluşumu için gerekli olduğunu, buna karşın miyogenin ve MRF4'ün kas lifi yapısının uyarılma ve farklılaşması için önemli olduğunu belirtmişlerdir. MYF5, MYOD ve MRF4 tipik olarak hareketsiz kas kök hücrelerinin aktive edilmesinden ve kas kök hücresi çoğalması

için gerekli genlerin uyarılmasından sorumludur (Meadows ve ark 2008). Ayrıca bu faktörler miyoblast farklılaşması ve miyotüplere füzyonu için gereklidir. Aktifleştirilmiş miyoblastların farklılaşması için MYOD gereklidir; miyogenin ve miyosit arttırıcı faktör 2 (MEF2) ile birlikte farklılaşma sürecini uyarır (Knight ve Kothary 2011). Pownall ve Emerson (1992) yaptıkları bir çalışmada MYOD'un diğer MRF'leri ve dolayısıyla kuş türlerinde kasa özgülü proteinlerin ekspresyonunu uyarabildiğini bildirmiştir.

Yapılan bir çalışmada *in vitro* kültürlerde 5-20 saatteki miyoblast proliferasyon oranının, 6 aylık Angus sığırlarından alınan numunelerde, aynı yaşta Hereford ve Wagyu x Angus sığırlarından alınan örneklerle göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve Angus sığırlarına göre Wagyu x Angus sığırlarında MYF5 ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Coles ve ark 2015). Pektoralis majör kasındaki PAX3, MYOD ve MRF4 ekspresyonunun, kuluçka gününde düşük ağırlıklı seçilmiş tavuklarda yüksek ağırlıklı seçilmiş tavuklara göre arttığı tespit edilmiş ve bu kastaki PAX3, PAX7, MYF5, MYOD1, MYOG ve MRF4 ekspresyonunun 28. günde yüksek ağırlıklı seçilmiş tavuklarda düşük ağırlıklı seçilmiş tavuklara göre arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada gastrocnemius kasında PAX3, MYF5, MYOD ve MYOG ekspresyonunun kuluçka gününde yüksek ağırlıklı seçilmiş tavuklara göre düşük ağırlıklı seçilmiş tavuklarda arttığı ve PAX7, MYF5, MYOD1 ve MRF4 ekspresyonunun kuluçka gününde düşük ağırlıklı seçilmiş tavuklara göre yüksek ağırlıklı seçilmiş grupta 28. günde arttığı tespit edilmiştir (Yin ve ark 2014). Dzhalginsky Merinos koyunlarından alınan numunelerin kantitatif gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) analizi, MYOD1'in bel kasında araştırılan 48 genden en yüksek ekspresyona sahip olarak tespit edilmiştir (Trukhachev ve ark 2016). Miyojenezin bir diğer önemli düzenleyicisi olan MYF5'in sığırlarda (Ujan ve ark 2011) ve domuzlarda (Liu ve ark 2008) et kalitesiyle ilgili özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Miyojenez yalnızca süreci hızlandıran karmaşık sinyalleşme basamaklarına katkıda bulunan kasla ilişkili transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenmemektedir. Aynı zamanda bir enzim ailesi oluşturan protein kinazlar, miyojenezin temel bir parçası olan temel ve geri dönüşümlü fosforilasyon yoluyla hedef proteinlerin etkilerini değiştirebilmektedir. Birçok protein kinazın miyojenezin farklı aşamalarına katıldığı gösterilmiştir; dolayısıyla bunların aktivasyonu veya inhibisyonu kas hücresi davranışını doğrudan etkileyebilmektedir (Knight ve Kothary 2011). Protein kinaz A (PKA), farklı kas gelişim aşamalarında gereklidir ve dermomiyotomdaki miyojenik öncüllerin yapımı için vazgeçilmezdir; katılımı, dermomiyotom hücrelerinde PAX3, MYOD ve MYF5 gibi miyojenik faktörler tarafından miyotom yapımına yol açmaktadır (Chen ve ark 2005). Bu aktivite, ektoderm dışındaki dorsal nöral tüpler tarafından üretilen Wnt1 ve Wnt7a'nın

katılımıyla başlatılır. (Wnt)/-katenin kaskadının sinyalleşmesinin yukarı regülasyonu ve aşağı regülasyonu sırasıyla miyogenezi ve adipogenezi kontrol etmektedir (Du ve ark 2010). PKA, MYF5, MYOD ve PAX3 miyojenik faktörlerin ekspresyonunu teşvik ederek ve fosforilasyon yoluyla MEF2 aktivitesini baskılayarak proliferasyonu uyarılmaktadır (Knight ve Kothary 2011). Sikline bağımlı kinazlar 2 ve 4 (CDK2, CDK4), retinoblastoma proteininin (Rb) E2 faktörüne (E2F) bağlanmasını önleyen Rb fosforilasyonu yoluyla hücre döngüsü ilerlemesini kontrol eder, böylece hücre döngüsü ile ilgili genlerin ekspresyonuna izin vermektedir. Ek olarak, fosforile edilmiş Rb, S fazı girişini tetikleyen MYOD'a bağlanamaz ve CDK2 ve CDK4 tarafından farklılaşmanın baskılanmasına izin verir (Gu ve ark 1993, Skapek ve ark 1996). Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) aktivasyonu, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) dahil olmak üzere büyüme faktörlerinin (GF'ler) mevcudiyetine bağlıdır. Erken miyojenezde, ERK1/2 aktivasyonu miyoblast proliferasyonu ve miyoblast farklılaşmasının baskılanması için çok önemlidir; geç miyojenezde uygun miyosit füzyonu için gereklidir (Knight ve Kothary 2011). Akt1 ayrıca p27 de dahil olmak üzere hücre döngüsü çıkışıyla ilişkili genlerin ekspresyonunu baskılayan FOXO1'i fosforile ederek proliferasyonu destekler. p38a'nın birçok hücre tipinin farklılaşması için önemli olduğu gösterilmiştir (Morooka ve Nishida 1998, Nagata ve ark 1998, Bhat ve ark 2007). Miyojenezde, MEF2 ve E47'nin fosforilasyonu yoluyla miyojenik öncü hücrelerin hücre döngüsünden çıkmasına neden olur. Tüm bu faktörler, MYOD ve CDK9 tarafından aktive edilen fosforile edilmiş RNA polimeraz II ile birlikte farklılaşmayı tetikler. Pek çok çalışma, kültürde ve in vivo farklılaşma ve hipertrofinin uyarılmasında Akt aktivitesinin rolünü ortaya koymuştur (Li ve ark 2000, Cabane ve ark 2004, Lai ve ark 2004, Sarker ve ark 2004). Spesifik olarak, Akt1 miyoblast çoğalması için çok önemli gibi görünmektedir ancak farklılaşma için gerekli değildir; tek başına çalıştığında farklılaşmayı engellemektedir (Héron-Milhavet ve ark 2006, 2008). Akt2 seviyesinin yükselmesi farklılaşma için vazgeçilmezdir ancak çoğalma için Akt2 aktivasyonu gerekli değildir (Héron-Milhavet ve ark 2006). Akt düzeyine yanıt olarak GSK3b'nin etkisizleştirilmesi de farklılaşmaya katkıda bulunur; aktive edilmiş GSK3b, NFATC3 ve  $\beta$ -katenin fosforilasyonu yoluyla miyoblast farklılaşmasını ve füzyonunu baskılamaktadır (Rochat ve ark 2004, Van der Velden ve ark 2006, Pansters ve ark 2011) Akt ayrıca hipertrofi sırasında fosforilasyon yoluyla GSK3b inaktivasyonunun sürdürülmesinden de sorumludur (Bodine ve ark 2001, Pansters ve ark 2011). Rapamisin'in memeli hedefi (mTOR) farklılaşma ve hipertrofi için gereklidir (Pallafacchina ve ark 2002), ancak kinaz aktivitesi sadece hipertrofi için gereklidir (Ge ve ark 2009, Shu ve ark 2009). Hipertrofi sırasında katılımı çok önemli olan mTOR ve onun substratı S6K, cap bağımlı transferi başlatarak protein sentezini indükler (Knight ve Kothary

2011). mTOR aynı zamanda microRNA-1 (miR-1) ekspresyonunu arttırarak HDAC4 ekspresyonunu baskılar ve profüzyon proteini follistatin gibi önemli miyojenik genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (Sun ve ark 2010).

## 2.2. Adipogenez ve Transkripsiyon Faktörleri

İskelet kasında bulunan temel hücreler miyosit, adiposit ve fibroblastlardır. Adipositler, çoğunlukla fetal dönemde üretilen adipojenik progenitörlerden türetilir (Joe ve ark 2010, Uezumi ve ark 2010). Adipogenez kontrol eden transkripsiyonel faktörler arasında C/EBP ve PPAR ailesinin üyeleri yer almaktadır. PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  ve  $\delta/\beta$ , lipid metabolizması ile ilişkili nükleer hormon reseptörünü düzenleyen genlerdir (Muoio ve ark 2002). Çizgili kasta bol miktarda eksprese edilen PPAR $\alpha$ , kemirgen karaciğerlerinde peroksizomal proliferasyonu uyaran bir aracı olarak kabul edilmiştir (Muoio ve ark 2002). Aktivasyonu kastaki yağ asidi  $\beta$ -oksidasyonunu artırıp vücut ağırlığının azalmasına yol açmaktadır (Koh ve ark 2003). PPAR $\alpha$ 'ya kıyasla PPAR $\gamma$ , adipoz dokularda daha güçlü bir şekilde eksprese edilir (Muoio ve ark 2002) ve adiposit farklılaşmasını uyarır (Oberkofler ve ark 2002, Yu ve ark 2006). PPAR $\delta$  iskelet kası, kalp ve yağ dokusunda bol miktarda eksprese edilir. Aktif formu, yağ dokusu ve kasta yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır (Wang ve ark 2003). Açlık sırasında iskelet kasında ekspresyonu artacak şekilde düzenlenmektedir (Holst ve ark 2003). Erken adipogenez sırasında C/EBP $\alpha$  uyarılır ve PPAR $\gamma$  promotörüne bağlanarak ekspresyonunu uyarılmaktadır (Wu ve ark 1999). C/EBP $\alpha$  ve PPAR $\gamma$ , kendi kendini güçlendiren bir düzenleyici döngüde diğerinin ekspresyonunu indükler (Du ve ark 2010). Adiposit protein 2 (AP2), lipoprotein lipaz (LPL), farklılaşma kümesi 36 (CD36) ve glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) gibi genlerin uyarılması yoluyla terminal adiposit farklılaşması için C/EBP $\alpha$  ve PPAR $\gamma$  gereklidir (Xue ve ark 2020).

## 2.3. İskelet Kası Büyümesinde GF'lerin Rolü

İskelet kası büyümesinin farklılaşmasını ve çoğalmasını GF'ler etkilemektedir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF), miyojenik hücrelerin çoğalmasını ve göçünü indüklemektedir (Bandow ve ark 2004) ve in vitro sığır uydu hücrelerinin yüzey elastikiyetini artırdığı bulunmuştur (Lapin ve ark 2013). FGF2'nin uydu hücreleri ve miyoblastlar da dahil olmak üzere kas öncü hücrelerinin çoğalmasını teşvik ettiği ve tavuklarda hücre farklılaşmasını baskıladığı bulunmuştur (Velleman 2007). Bu nedenle embriyonik dönemde kas liflerinin uygun şekilde yapılandırılması FGF2 ekspresyonunu gerektirmektedir. Bununla birlikte, bu faktör aynı zamanda uygun miyotüp oluşumu için gerekli olan miyogenin transkripsiyonunu baskılayarak miyojenezi de inhibe etmektedir (Brunetti ve Goldfine 1990).

IGF'ler, miyojenez sırasında hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, hipertrofiyi ve protein sentezini düzenlemektedirler (Kamanga-Sollo ve ark 2003, Knight ve Kothary 2011). Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- $\beta$  ve miyostatin (GDF-8), farklılaşma üzerinde ters etkiye sahiptir (Shahjahan 2015); bu nedenle et için yetiştirilen çiftlik hayvanlarında ekspresyonunun az olması gereklidir. Tavuk kasında, IGF-1 mRNA'nın ekspresyonu embriyogenez sırasında az, kuluçkadan sonra fazla ve kuluçkadan sonraki 7. günden sonra az olarak tespit edilmiştir. Embriyonik kasta embriyonik karaciğere göre ekspresyonu ise fazla bulunmuştur (Wu ve ark 2011). Domuz uydu hücrelerinde, farklılaşma sırasında IGF-I ve IGF-II genlerinin ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (Theil ve ark 2006). Fetal koyunlarda, IGF-II ekspresyonunun, bacakta miyojenik lif gelişimi döneminde, gestasyonel 85. günde en fazla olduğu tespit edilmiştir (Fahey ve ark 2005). Ayrıca IGF-II ekspresyonundaki gecikme ve MSTN geninin mutasyonu, çift kaslı (DM) sığırlarda kas liflerinin sayısında artışa yol açmaktadır (Gerrard ve Grant 1994). GH-IGF yolağı çiftlik hayvanlarında iskelet kası gelişimini (genetik ve çevresel olarak) etkileyen önemli bir mekanizmadır (Rehfeldt ve ark 2011).

#### 2.4.Sığırlarda Kas Gelişimini Etkileyen Aday Genler

Sığır eti üretimi önemli ölçüde iyileştirilmiştir ancak araştırmacılar hala sığırlarda et üretimini ve büyümesini etkileyen niceliksel özellik lokuslarını (QTL'ler) ve aday genleri bulmakta zorlanmaktadır. QTL'ler ve kas gelişimiyle ilgili aday genler sığır kromozomlarında (BTA2, BTA3, BTA4, BTA6, BTA20, BTA29) dağılmış haldedirler (Setoguchi ve ark 2009, Clure ve ark 2010, Nishimura ve ark 2012, Takasuga ve ark 2017, Bordbar ve ark 2019). Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) dizileriyle gerçekleştirilen genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS'lar), ekonomik açıdan önemli özelliklerdeki çeşitliliği açıklayan genetik varyantları tespit etmenin ana yoludur. Yaklaşık 12 milyon SNP ile yeni nesil dizilemeyi (NGS) kullanarak, Çin Simmental sığırlarında arka kas gelişimini etkileyen birkaç önemli aday gen belirlenmiştir (Bordbar ve ark 2019). Belirlenen bu genler BTA4'te IQUB, NDUFA5, ASB15, LMOD2 ve WASL'dir. Hipertrofik iskelet kaslarında ekspresyonu olan ASB15 geninin protein sentezini uyararak kas öncü hücre farklılaşmasını ve kas hücresi gelişimini indüklediği bulunmuştur (McDanel ve ark 2004,2008). İskelet kasında ekspresyon artışı gösteren NDUFA5 geninin Hanwoo sığırlarında mermerleşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ackrell ve ark 1984, Seong ve ark 2016). IQUB geninin ekspresyonunun durması miyoplast proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynayan c-myc ekspresyonunu baskılayabilmektedir (Li ve ark 2018). LMOD2 geninin kastaki ince filamentle-

rin uzunluğunun düzenlenmesinde rol oynadığı bulunmuştur (Yu ve ark 2007). WASL geninin ise kas kasılmasında rol oynayan hücre iskeletini etkilediği rapor edilmiştir (Pinto ve ark 2018). Bu kanıtlara dayanarak, bu genlerin bulunduğu sığırlarda BTA4 kromozomu üzerindeki 280 kb'lik bölgenin kas gelişimini güçlü bir şekilde etkilediği düşünülmektedir (Bordbar ve ark 2019). NGS verileri kullanılarak miyotrofin (MTPN) geninin net ağırlık ile ilişkili aday gen olabileceği düşünülmüştür (Bordbar ve ark 2020). Miyotrofin geninin kas farklılaşmasını düzenleyen altı belirteci (MyoD, MyoG, MYH1, MYH2, MYH3 ve MYH4) uyardığı, miyotüp çaplarını genişleterek miyotüp hipertrofini indüklediği, akış sitometrisi ve hücre canlılığı deneylerinde miyoblast proliferasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Bordbar ve ark 2020). MTPN geninin domuzlarda da kas gelişimini etkilediği gösterilmiştir (Wang ve Wang 2012). Ayrıca MTPN ve IGF-I'in tavuklarda miyotüp çaplarını artırarak kas hücresi hipertrofini indüklediği gösterilmiştir (Hayashi ve ark 2001). Kim ve ark (2011) Illumina sığır SNP50 beadchip kullanarak DVL1 geninde göz kası alanını (EMA) bir işaretleyici olarak tanımlamışlardır. Sığırlarda bu genin işlevi bilinmemekle birlikte araştırmalar bunun insan ve farelerde kas gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Pizzuti ve ark 1996, Luo ve ark 2002). Çin Qichuan sığırında, longissimus kasında yetişkinlere göre fetal dönemde NCAPG, LCORL ve DCAF16 genlerinin ekspresyonlarının arttığı tespit edilmiştir (Liu ve ark 2015). NCAPG geninin sığırlarda ortalama günlük kilo artışı (ADG) ile bağlantı dengesizliği içinde olduğu rapor edilmiştir (Lindholm-Perry ve ark 2013). Simmental sığırlarında kas gelişimi ve büyümesi için belirlenen aday genler; MYH10 (bir yaşındakinin ağırlığıyla ilişkili), RLF (doğumdan bir yaşına kadar ADG ile ilişkili), SQOR ve ARHGAP31 (18 aylıktan vücut ağırlığıyla ilişkili) ve TBCB (doğum ağırlığı ile ilişkili) genleridir. TBCB, aktin ve hücre iskeleti filament gelişimi ile ilişkili olduğundan domuzlarda et kalitesini etkileyen aday bir gen olarak tanımlanmıştır (Marques ve ark 2018). RLF'nin embriyonik kas büyümesi için transkripsiyonel düzenlemeyle ilişkili faktörlerin DNA metilasyonunu belirgin şekilde artırdığı rapor edilmiştir (Harten ve ark 2015). Miyostatin genindeki mutasyonların çift kaslı (double muscled) sığırlarda kaslılığa yol açtığı, normal sığırlarla karşılaştırıldığında yaklaşık %20 daha fazla hipertrofiye ve yaklaşık %50 daha az yağ birikimine neden olduğu bulunmuştur (Wegner ve ark 1998). Adipoz ile ilişkili genler arasında FABP4, kaslar arası yağ birikimiyle ilgili aday bir gen dir (Jurie ve ark 2007). RAI14 ve ZNF423 genlerinin sığır kasındaki adipogenezde rol oynadığı rapor edilmiştir (Du ve ark 2013, Hudson ve ark 2015). Fetal sığır longissimus kasında FSTL1 ve IGFBP5'in kas gelişimi ile ilgili önemli

genler olarak tanımlanması gen ekspresyon profilleri ile gerçekleşmiştir (Lehnert ve ark 2007). Bu genlerin ayrıca MYOD ekspresyonu ile ilişkili olduğu fare modelinde gösterilmiştir (Bergstrom ve ark 2002). Büyümeyle ilişkili aday genlerde potansiyel olarak kas gelişimiyle ilişkilidir. BTA14 kromozomu RPL39, PLAG1, RGS20, FAM110B, TOX, RP1, TCEA1, UBXN2B ve MRPL15 dahil olmak üzere büyümeyle ilişkili birçok önemli aday geni barındırmaktadır (Grigoletto ve ark 2019). SNP dizileri ile yapılan bir araştırmada, BTA14 kromozomundaki PLAG1-OXR1 bölgesinin Wagyu sığırlarının et verimini etkileyen aday bir bölge olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark 2019). Ayrıca OXR1 geninin kas gelişimini düzenlediği rapor edilmiştir (Cali-Daylan ve Dincer 2017). Ekspresyonu FABP5 geni tarafından düzenlenmektedir. RAB28, BTG1 ve SMN1 genleri Brahman sığırlarında kas gelişimi için aday genler olarak tanımlanmıştır (Crispim ve ark 2015). RAB28, endotelial ve düz kas hücrelerinin çoğalmasında rol oynamaktadır (Jiang ve ark 2013). BTG1 miyojenik indüksiyonda miyoblast farklılaşmasını düzenlemektedir (Rodier ve ark 2001, Busson ve ark 2005). SMN1 geni ise farelerde iskelet kası büyümesiyle ilişkilendirilmiştir (Cifuentes-Diaz ve ark 2001). Kas gelişimiyle ilgili aday genlerin belirlenmesi, et üretiminin artırılmasına yardımcı olacağından sığır eti endüstrisine faydalı olabileceği düşünülmektedir.

## 2.5.Koyunlarda Kas Gelişimini Etkileyen Aday Genler

Koyun yetiştiricilerinin amacı kas büyümesinin ve kas gelişiminin düzenlenmesi hakkında bilgi edinmektir. Son zamanlarda yapılan pek çok araştırma, koyun et üretimini etkileyen ve kas gelişimiyle ilgili olan aday genlere odaklanmıştır. Koyunlarda en kapsamlı şekilde incelenen QTL'ler kas hipertrofisi ile ilgilidir. Paternal heterozigot callipyge mutasyonu iskelet kası hipertrofisine yol açmaktadır (White ve ark 2008). Callipyge varyantı, koyunlarda 18. kromozom (OAR18) üzerinde DLK1 ve GTL2 arasındaki intergenik bölgede bulunan, BEGAIN (Smit 2004), DLK1 (Kobayashi ve ark 2000), RTL1 (Charlier ve ark 2001), DIO3 (Hernandez ve ark 2002) gibi paternal olarak eksprese edilen genleri içeren, SNP<sup>CLPG</sup> mutasyonu ile ilişkilidir. Bu bölge aynı zamanda maternal eksprese edilen kodlamayan RNA genlerini içermektedir (antiPEG11 (Charlier ve ark 2001), GTL2 (Miyoshi ve ark 2000), MIRG (Seitz ve ark 2003), MEG8 (Charlier ve ark 2001)). Dlk1, callipyge koyunlarında kas hipertrofisi oluşturma potansiyeline sahip güçlü bir aday genidir. Bu varyant koyunların kaslarında Dlk1 mRNA ekspresyonu, gebeliğin 120. gününden doğumdan sonraki 84. güne kadar artış göstermiştir (White ve ark 2008). Carwell lokusu karkas yağı üzerinde etkisi bulunmamasına rağmen kas hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir (Nicoll ve ark 1998). Carwell fenotipinin musculus

psoas major %11 ve longissimus dorsi kas ağırlığını %7 oranında artırdığı rapor edilmiştir (McEwan ve ark 2000). Callipyge ve Carwell fenotipleri karşılaştırıldığında et sertliği, kas içi yağ içeriği birbirinden farklı bulunmamıştır (Knapik ve ark 2017). Miyostatini kodlayan MSTN geni koyunlarda kas gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Texel koyunlarında (çift kas oluşumuyla bilinir), mRNA molekülleri için yeni bir bağlanma bölgesi üreten MSTN üzerindeki bir mutasyonun kas hipertrofinine yol açtığı bulunmuştur (Clop ve ark 2006). Bu mutasyonun kuzu karkaslarındaki et ve yağ içeriğini etkilediği gösterilmiştir (Kijas ve ark 2007). Miyostatin geninde ADG ile ilişkili olarak, çift kas fenotipi ve miyostatin gen fonksiyonu ile bağlantılı olan mutasyonlar tanımlanmıştır (Gan ve ark 2008). MSTN geninin, kalpastatin (CAST) ekspresyonu ve kuzu et kalitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bagatoli ve ark 2013, Koohmaraie ve ark 2002). Ayrıca CAST geninin, kastaki protein aktivitesi ve ölüm sonrası yumuşama oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Koohmaraie ve ark 2002, Goll ve Thompson 2003, Wendt ve ark 2004). Nikmard ve ark (2012) yaptıkları bir çalışmada CAST genini koyunlarda kas kütlesi artışı ile ilişkilendirmişlerdir. MEF2B geni, MEF2A, MEF2C ve MEF2D'yi de içeren miyosit arttırıcı faktör-2 ailesinin bir üyesidir. MEF2B koyunlarda kas büyümesini ve gelişimini düzenlemektedir (Wang ve ark 2015, Kominakis ve ark 2017). MSL1, POL ve SHISA 9 genleri hücre büyümesini ve kas farklılaşmasını düzenleyen aday genler olarak belirlenmiştir (Wang ve ark 2015, Zhang ve ark 2013). Yapılan bir çalışmada MEF2B geninin etrafında büyüme ve et üretiminde rol oynayan 5 gen (RFXANK, RIPK2, GRM1, POL ve UBR2) tanımlanmıştır. Aynı çalışmada miyoblastlarda TRAF6 geninin ekspresyonunun azaldığı; miyoblast çoğalması ve farklılaşmasında rol oynadığını öne sürülmüştür (Zhang ve ark 2013). İskelet kası transkriptom analizi, Bandur koyunlarında kas gelişimini etkileyen aday genleri ortaya çıkarmıştır; Kelch ailesinin genlerinin (KLHL6, KLHL34 ve KLHL40), ANKRD2 ve KLHL13'ün kas gelişiminde rol oynadığı bulunmuştur (Arora ve ark 2019). Beş İspanyol et ırkı koyun iskelet kasındaki gen ekspresyon profillerinin analiziyle hücre iskeleti ile ilgili ACTA1, MYL6, MYH2 ve MYH2 genleri, kas kasılmasıyla ilgili MYH7, TPM2 ve TTN genleri tanımlanmıştır (Noce ve ark 2018). Fan ve ark (2020), Hu koyunlarında genom çapında DNA metilasyon profillerini incelemek için yaptıkları bir çalışmada kas büyümesi ve metabolizması ile ilişkili birçok metillenmiş gen tanımlamışlardır. Bu genlerden kas hücresi çoğalması ve farklılaşmasıyla ilişkili olabilecek dokuz aday gen (ADIPOQ, CCNA2, ITGA2, MYOG, MAPT, DIAPH1, NR4A1, DLK1 ve COL1A2) tespit etmişlerdir. İzlanda koyunlarında kas büyümesi ve gelişimi ile ilgili daha önce tanımlanan SNP'lerin yakınında 13 aday gen (CSF3R, ADAM17, GADD45B, GRID2, SPG11, DAB2, FREM3, GAB1, KLF13, AKAP6, PNN, DOCK1 ve TRAP) tanımlanmıştır (Guðmundsdóttir ve ark 2015). Flicek ve ark.

(2014) yaptıkları çalışmalarda koyunlarda kas büyümesi, gelişimi ve kas lifi gelişimi ile ilişkili kromozomlar üzerinde birçok gen bildirmişler [USMG5 (OAR13), IFRD1 (OAR4), MSC (OAR9), PPP2R3A (OAR1), PITX1 (OAR5), TCF21 (OAR8), CACNA1S (OAR12), PITX2 (OAR6), MYOG (OAR12) ve MYOD1 (OAR15)]. Dorper × Han koyunları ile Han koyunlarının kaslarında yapılan genom çapında DNA metilasyonunun karşılaştırmalı bir analizi, kas üretimi ve büyümesiyle potansiyel olarak ilişkili aday genleri (ACOX2, PPARG2, NTN1, RIN2, MAPRE1, ACSL1, SH3PXD2B, ADAMTS2, MYOM1, ZDHHC13, TGFB3 ve RYR1) ortaya çıkarmıştır (Cao ve ark 2017). Koyunlarda kas büyümesi, et kalitesi ve karkas yağ içeriği ile ilişkili leptin geninde çeşitli mutasyonlar tespit edilmiştir (Boucher ve ark 2006, Sadeghi ve ark 2014). FABP4 geni sığırlarda olduğu gibi koyunlarda da et kalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir; bu genin polimorfizmi, longissimus dorsinin mermerleşmesi, kesme kuvveti ve kas içi yağ içeriğini etkilemektedir (Knapik ve ark 2017). FABP4 geninin A alelinin araştırıldığı bir çalışma bu alelin kuzu etinin yumuşaklığını artırdığını rapor etmiştir (Xu ve ark 2011).

## 2.6. Tavuklarda Kas Gelişimini Etkileyen Aday Genler

Kümes hayvanlarının etine olan talebin sürekli olarak artması, üretim değeri daha yüksek olan tavukların yetiştirilmesini teşvik etmiştir (Buzala ve Janicki 2016). Tavuğun büyüme hızını, yem verimliliğini ve karkas et içeriğini artırmak için kontrollü seleksiyon yapılmıştır (Havenstein ve ark 2001). Tavuk kaslılığı ve kas büyümesi, önemli tarımsal etkileri olan ekonomik açıdan önemli özelliklerdir. Bu nedenle kas kütlesi artmış ve et kalitesi kabul edilebilir olan tavukların seçimi tüketici memnuniyetinin sağlanması açısından önemlidir. Kas gelişimi ve büyümesinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması ve ilgili aday genlerin belirlenmesi, kümes hayvanı üretiminde oldukça önemlidir. Et (broyler) ve yumurta üretimi (yumurtacı) için yetiştirilen tavuklar, miyojenez hızının ve kas gelişiminin düzenlenmesinin altında yatan mekanizmaların araştırılması için model olarak kullanılmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda seleksiyon tavuklarda büyüme hızının ve kas kütlesinin iyileştirilmesi amaçlı yapılmıştır.

Etçi ve yumurtacı tavuk kaslarının gen ekspresyonları karşılaştırıldığı bir çalışmada büyüme oranlarıyla pozitif veya negatif ilişkili genler belirlenmiştir; yumurtacı tavuklara göre yavaş büyüme hızının, yavaş tip kasla ilgili genlerin (MB, MYH7B, TNNI1, MYL3 ve MYL2B) daha yüksek ekspresyonu olduğu ve kas hipertrofisiyle ilgili genlerin (MUSTN1, FHL2, FGFR2, HS6ST2 ve CSRP3) ekspresyonunun değiştiği tespit edilmiştir (Zheng ve ark 2009). CSRP3'ün patojenik kalp hipertrofisi olan insanlarda ekspresyonunun azaldığı rapor edilmiştir (Ecartot-Laubriet ve ark 2000). Kas öncü hücrelerindeki FHL2 ekspresyonunun farelerde miyoblast farklı-

laşmasını uyardığı ve tavuklarda uydu hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesi yoluyla kas büyümesini ve hipertrofiyi kontrol edebileceği bildirilmiştir (Martin ve ark 2002). MUSTN1 ekspresyon seviyesi hipertrofik kasta egzersiz sonrasında artış göstermiştir (Kostek ve ark 2007). Piliçlerde yumurtacı tavuklara göre yüksek bulunan MUSTN1 ekspresyonu, bu genin iskelet kası hipertrofisinin düzenleyicisi olduğunu düşündürmüştür (Zheng ve ark 2009).

FBXO22, FBXO30, UCHL1, RNF12, HERC4, RLD5 ve HERC5 genlerinin ekspresyonları yumurtacı tavuklara göre etlik piliçlerde daha düşük bulunmuştur, bu genler protein bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir ve yumurtacı tavuklarla karşılaştırıldığında piliçlerde daha fazla kas kütlesi oluşmasından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Zheng ve ark 2009). DKK3 geninin tavuklarda kas gelişimiyle ilişkili olabileceğini, piliçlerde yumurtacı tavuklarda daha fazla eksprese edildiğini bildirmiştir (Zheng ve ark 2009). Ayrıca DKK3 geninin insanda kanser hücresi proliferasyonunu inhibe ederek tümör büyümesini baskıladığı bildirilmiştir (Abarzua ve ark 2005, Koppen ve ark 2008, Yue ve ark 2008). POMC, NMU, NPW, PMCH, GAL ve FOS genlerinin tavukların hipotalamusunda büyüme hızına bağlı olarak değişen ekspresyonlara sahip olduğu tespit edilmiştir (Piórkowska ve ark 2020). Yapılan bir çalışmada tavuklarda miyoblast çoğalması ve farklılaşmasıyla potansiyel olarak ilişkili 13 aday gen (CDKN2B, ACTC1, MYH15, TNNT1, TNNT2, TNNT2, CCK, CXCL14, MDK, PENK, CSRP2, MFAP5 ve UCHL1) tanımlanmıştır (Nihashi ve ark 2019). CXCL14 proteininin azalması, farelerde miyoblast hücre döngüsünün baskılanması yoluyla miyojenik farklılaşmayı uyarmaktadır (Waldemer-Streyer ve ark 2017). CSRP3'ün miyoblast farklılaşmasını indüklediği (Arber ve ark 1994) ve CSRP2'nin ise tavukta düz kas hücrelerinin farklılaşmasıyla ilişkilendirildiği belirtilmiştir. (Chang ve ark 2003). Tavuklarda miyojenik hücrelerde farklılaşma boyunca Broiler miyoblastları aktif olarak çoğalmış ve yumurtacı tavuk miyoblastlarına kıyasla hızlı bir şekilde miyotüplere farklılaşmış ayrıca CSRP2 ekspresyon seviyesi yüksek bulunmuştur. MFAP5 geninin yumurtacı tavukların miyojenik hücrelerinde etlik piliçlere göre ekspresyonunun artma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (Waldemer-Streyer ve ark 2017). Broilerlerin ve yumurtacı tavukların arka bacaklarındaki BMP4 ekspresyon düzeyinin Hamburger-Hamilton 31-34 evresinde (E7-8) en yüksek olduğu bulunmuştur (Al-Musawi ve ark 2012).

Jinghai Sarı tavuk kas dokularının farklı erken gelişim aşamalarındaki transkriptomlarının analiz edildiği bir çalışmada kas gelişimi ve büyümesiyle ilgili farklı ekspresyon seviyelerine sahip genler (GH, IGF2BP2, IGFBP3, CEBPB, FGF2 ve IGFBP5) tanımlanmıştır. FN1, MYH10, MAPK9, FGF2, CFL2, IRS1, PHKA1, FGF16, PHKG1 ve PHKB dahil

olduğu 44 aday gen gelişim aşamaları arasındaki büyüme farklılıklarıyla ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada kas farklılaşması ve gelişimi ile ilişkili MYOD1, MYLK2, SMYD1, BTG2, ANKRD2, PPP3CA, GPX1, TCF15, KLHL40 ve CRYAB genlerinin ekspresyon seviyelerinin değiştiği tespit edilmiştir (Xue ve ark 2017). CEBPB geninin miyojenezi baskıladığı ve adipogenezi aktive ettiği bulunmuştur (Wiper-Bergeron ve ark 2007, Marchildon ve ark 2012). Kas gelişimi ile ilgili gen lokuslarını ve genomik bölgeleri tanımlamak için GWAS yöntemi diğer yaklaşımlara göre daha sağlam ve tutarlı bir şekilde kullanılmıştır (Nicolae ve ark 2011). GWAS kullanılan bir çalışmada, F2 jenerasyonundaki tavuk popülasyonunda kas büyümesiyle ilişkili olarak KPNA3-FOXO1A bölgesinde beş SNP tanımlanmıştır; bu SNP'lerden ikisinin FOXO1A genine yakın olduğu ADG'yi etkilediği belirlenmiştir (Xie ve ark 2012). FOXO1A iskelet kası gelişimi için önemli bir transkripsiyon faktörüdür (Kamei ve ark 2004, Kitamura ve ark 2007, Yuan ve ark 2011). Tavuklarda 4. kromozomdaki çeşitli SNP'ler tavuk büyümesiyle önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (Gu ve ark 2011, Liu ve ark 2015). Bu SNP'lere yakın bulunan genler, LIM alanı bağlama 2, ligand bağımlı nükleer reseptör koruyucu benzeri protein 1 ve mikrotübülle ilişkili protein tau, yavaş büyüyen tavukların göğüs kaslarında hızlı büyüyen tavuklara göre daha az ekspresyon gösterdiği için kas gelişimi ile ilişkili olduğunu düşünülmüştür (Liu ve ark 2015). Yapılan başka bir çalışmada ise tavuklarda 3. kromozomda yer alan GJA1 geninin ekspresyon artışının gelişim sırasında artan göğüs kası ağırlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Liu ve ark 2013). Kas gelişimi ile ilişkili çeşitli miyojenik gen polimorfizmleri [IGF1R (Lei ve ark 2008), IGFBP2 (Lei ve ark 2008), IGF1 (Sato ve ark 2012), GHR (Ouyang ve ark 2008), PIT1 (Nie ve ark 2008), GHSR (Fang ve ark 2010), GHRL (Fang ve ark 2007), MSTN (Zhang ve ark 2012), MEF2A (Zhou ve ark 2010), MYF5 (Yin ve ark 2011) ve PAX7 (Zhang ve ark 2014)] tavuklarda tanımlanmıştır. Mazandaran yerli tavuğunda büyüme özellikleriyle ilişkili UCP gen polimorfizmi de belirlenmiştir (Moazeni ve ark 2016). UCP2 geninin insanda yağ ve iskelet kasında ekspresyonunun fazla olduğu tespit edilmiştir (Rudofsky ve ark 2006). Beyaz kaya ve Xinghua tavuklarından alınan iskelet kası örneklerinin RNA sekans analizi sonucunda Xinghua ırkında iskelet kası gelişimini baskılayabilen FOXO3'ün ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir; FOXO3 ekspresyonunun azalması, DF-1 hücrelerinde büyümeyle ilişkili genlerin ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur. (Chen ve ark 2015). Cüce tavuklarda ekspresyon farklılıklarının araştırıldığı bir çalışmada embriyonik 14. gün ile 7. hafta arasında normal ve cinsiyete bağlı Wnt, insülin, MAPK ve PI3K-Akt yolaklarında yer alan tavuk kası gelişimi ile ilişkili genler tanımlanmıştır; bu genlerin miRNA'larla etkileşimi, iskelet kası gelişimi için düzenleyici (örneğin, miRNA-mRNA) ağların oluşumunu hakkında bilgi vermiştir (Luo ve ark 2016).

Çeşitli miRNA'ların kas gelişiminin farklı aşamalarında düzenleyici etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir. gga-miR-1a, ACVR2B gen ekspresyonunu inhibe ettiği RECK mRNA'sının gga-miR-200b'nin hedefi olduğu tespit edilmiştir (Zheng ve ark 2009). Başka bir çalışmada, let-7b'nin GHR gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve tavuklarda iskelet kası gelişiminde rol oynadığı bulunmuştur (Lin ve ark 2012). miR-206 geninin tavuk doğum ağırlığı üzerinde etkisi olduğu bulunmuştur (Jia ve ark 2016). İn vitro deneyler, miR-203'ün c-JUN ve MEF2C'yi baskılayarak tavuklarda miyoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ettiğini göstermiştir (Luo ve ark 2014). c-JUN ve E2F1 genlerinin tavuklarda miyoblast çoğalmasının uyarılmasında rol oynadığı tespit edilmiştir (Luo ve ark 2014, 2016).

### 3. Sonuç

Kas gelişimi, çiftlik hayvanlarında seleksiyon ve aday genlerin tanımlanması yoluyla iyileştirilebilen karmaşık fakat tutarlı bir süreçtir. Geçtiğimiz yıllarda, kas büyümesi ve gelişiminin mekanizmalarının anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu çalışmada çiftlik hayvanlarında kas gelişimi ve büyümesi için önem taşıyan düzenleyicileri ve (aday) genleri kapsayan bir bölüm yazılmaya çalışılmıştır.

Transkripsiyon faktörleri, miyojenik kinom ve GF'ler gibi önemli düzenleyiciler vurgulanmış ve bunların kas büyümesinin farklı yönleri üzerindeki rolü derlenmiştir. Ayrıca MTPN, IQUB, NDUFA5, ASB15, LMOD2 ve WASL (sığır eti) gibi birçok önemli (aday) genin, diferansiyel olarak metillenmiş genlerin (koyun, tavuk) etkileşim ağının kas üzerindeki rolü çiftlik hayvanlarında büyüme üzerine tartışılmıştır. Bu kadar önemli düzenleyicilerin ve genlerin tanımlanması, işaretleyici destekli seçim için çok büyük yardım sağlayabilir, et verimini artırma hedefine yönelik önemli bir rol oynayabilir ve yetiştiricilerin et miktarını ve kalitesini en üst düzeye çıkarmasına yardımcı olabilir. Ek olarak, bahsedilen gen setleri, memeli kas büyümesine ilişkin uygulamalı çalışmalara genel olarak faydalı olma potansiyeline sahiptir. Ancak çiftlik hayvanlarında, özellikle de sığır ve koyunlarda kas gelişimi ve büyümesinin altında yatan mekanizmaların daha fazla araştırılması gerekmektedir.

## Kaynakça

- Abarzua, F., Sakaguchi, M., Takaishi, M., Nasu, Y., Kurose, K., Ebara, S., Miyazaki, M., Namba, M., Kumon, H., & Huh, N. (2005). Adenovirus-mediated overexpression of REIC/Dkk-3 selectively induces apoptosis in human prostate cancer cells through activation of c-Jun-NH2-kinase. *Cancer Research*, *65*(18), 9617–9622.
- Ackrell, B. A., Maguire, J. J., Dallman, P. R., & Kearney, E. B. (1984). Effect of iron deficiency on succinate- and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, *259*(16), 10053–10059.
- Al-Musawi, S. L., Stickland, N. C., & Bayol, S. A. (2012). In ovo temperature manipulation differentially influences limb musculoskeletal development in two lines of chick embryos selected for divergent growth rates. *Journal of Experimental Biology*, *215*(9), 1594–1604.
- Arber, S., Halder, G., & Caroni, P. (1994). Muscle LIM protein, a novel essential regulator of myogenesis, promotes myogenic differentiation. *Cell*, *79*(2), 221–231.
- Arora, R., Kumar, S. N., Sudarshan, S., Fairoze, M. N., Kaur, M., Sharma, A., Giridhar, Y., Sreesujatha, R. M., Devatkal, S. K., Ahlawat, S., & et al. (2019). Transcriptome profiling of longissimus thoracis muscles identifies highly connected differentially expressed genes in meat type sheep of India. *PLOS ONE*, *14*(6), e0217461.
- Bagatoli, A., Gasparino, E., Soares, M. A. M., Amaral, R. M., Macedo, F. A. F., Voltolini, D. M., & Vesco, A. P. D. (2013). Expression of calpastatin and myostatin genes associated with lamb meat quality. *Genetics and Molecular Research*, *12*(4), 6168–6175.
- Bandow, K., Ohnishi, T., Tamura, M., Semba, I., & Daikuhara, Y. (2004). Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates migration of muscle precursors in developing mouse tongue. *Journal of Cellular Physiology*, *201*(2), 236–243.
- Beermann, D. H., Cassens, R. G., & Hausman, G. J. (1978). A second look at fiber type differentiation in porcine skeletal muscle. *Journal of Animal Science*, *46*(1), 125–132.
- Bentzinger, C. F., Wang, Y. X., & Rudnicki, M. A. (2012). Building muscle: Molecular regulation of myogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *4*(5), a008342.
- Bergstrom, D. A., Penn, B. H., Strand, A., Perry, R. L. S., Rudnicki, M. A., Tapscott, S. J. (2002). Promoter-specific regulation of MyoD binding and signal transduction cooperate to pattern gene expression. *Molecular Cell*, *9*(3), 587–600.

- Berri, C., Godet, E., Haj Hattab, N., & Duclos, M. J. (2006). Growth and differentiation of the chicken Pectoralis major muscle: Effect of genotype and early nutrition. *Archives of Animal Breeding*, 49, 31–32.
- Bhat, N. R., Zhang, P., & Mohanty, S. B. (2007). p38 MAP kinase regulation of oligodendrocyte differentiation with CREB as a potential target. *Neurochemical Research*, 32(3), 293–302.
- Bodine, S. C., Stitt, T. N., Gonzalez, M., Kline, W. O., Stover, G. L., Bauerlein, R., Zlotchenko, E., Scrimgeour, A., Lawrence, J. C., Glass, D. J., & et al. (2001). Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature Cell Biology*, 3(11), 1014–1019.
- Bordbar, F., Jensen, J., Du, M., Abied, A., Guo, W., Xu, L., Gao, H., Zhang, L., Li, J. (2020). Identification and validation of a novel candidate gene regulating net meat weight in Simmental beef cattle based on imputed next-generation sequencing. *Cell Proliferation*, 53(1), e12870.
- Bordbar, F., Jensen, J., Zhu, B., Wang, Z., Xu, L., Chang, T., Xu, L., Du, M., Zhang, L., Gao, H., & et al. (2019). Identification of muscle-specific candidate genes in Simmental beef cattle using imputed next generation sequencing. *PLOS ONE*, 14(12), e0223671.
- Boucher, D., Palin, M. F., Castonguay, F., Gariépy, C., & Pothier, F. (2006). Detection of polymorphisms in the ovine leptin (LEP) gene: Association of a single nucleotide polymorphism with muscle growth and meat quality traits. *Canadian Journal of Animal Science*, 86(1), 31–35.
- Brunetti, A., & Goldfine, I. D. (1990). Role of myogenin in myoblast differentiation and its regulation by fibroblast growth factor. *Journal of Biological Chemistry*, 265(10), 5960–5963.
- Buckingham, M. (2001). Skeletal muscle formation in vertebrates. *Current Opinion in Genetics & Development*, 11(4), 440–448.
- Buckingham, M., & Mayeuf, A. (2012). Muscle. In *Skeletal Muscle Development* (J. A. H. N. Olson, Ed.), Academic Press (pp. 749–762). Boston, MA, USA.
- Busson, M., Carazo, A., Seyer, P., Grandemange, S., Casas, F., Pesseme, L., Rouault, J., Wrutniak-Cabello, C., & Cabello, G. (2005). Coactivation of nuclear receptors and myogenic factors induces the major BTG1 influence on muscle differentiation. *Oncogene*, 24(11), 1698–1710.
- Buzala, M., & Janicki, B. (2016). Review: Effects of different growth rates in broiler breeder and layer hens on some productive traits. *Poultry Science*, 95(10), 2151–2159.
- Cabane, C., Coldefy, A. S., Yeow, K., & Dérijard, B. (2004). The p38 pathway regulates Akt both at the protein and transcriptional activation levels during myogenesis. *Cell Signaling*, 16(12), 1405–1415.

- Cali-Daylan, A. E., & Dincer, P. (2017). Gene co-expression network analysis of dysferlinopathy: Altered cellular processes and functional prediction of TOR1AIP1, a novel muscular dystrophy gene. *Neuromuscular Disorders*, 27(3), 269–277.
- Cao, Y., Jin, H., Ma, H., & Zhao, Z. (2017). Comparative analysis on genome-wide DNA methylation in longissimus dorsi muscle between Small Tailed Han and Dorper - Small Tailed Han crossbred sheep. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 30(11), 1529–1539.
- Chang, D. F., Belaguli, N. S., Iyer, D., Roberts, W. B., Wu, S., Dong, X., Marx, J. G., Moore, M. S., Beckerle, M. C., Majesky, M. W., & et al. (2003). Cysteine-rich LIM-only proteins CRP1 and CRP2 are potent smooth muscle differentiation cofactors. *Developmental Cell*, 4(1), 107–118.
- Charlier, C., Segers, K., Wagenaar, D., Karim, L., Berghmans, S., Jaillon, O., Shay, T., Weissenbach, J., Cockett, N., Gyapay, G., & et al. (2001). Human-ovine comparative sequencing of a 250-kb imprinted domain encompassing the callipyge (clpg) gene and identification of six imprinted transcripts: DLK1, DAT, GTL2, PEG11, antiPEG11, and MEG8. *Genome Research*, 11(6), 850–862.
- Chen, A. E., Ginty, D. D., & Fan, C. M. (2005). Protein kinase A signalling via CREB controls myogenesis induced by Wnt proteins. *Nature*, 433(7025), 317–322.
- Chen, B., Xu, J., He, X., Xu, H., Li, G., Du, H., Nie, Q., & Zhang, X. (2015). A genome-wide mRNA screen and functional analysis reveal FOXO3 as a candidate gene for chicken growth. *PLOS ONE*, 10(8), e0137087.
- Cifuentes-Diaz, C., Frugier, T., Tiziano, F. D., Lacène, E., Roblot, N., Joshi, V., Moreau, M. H., & Melki, J. (2001). Deletion of murine SMN exon 7 directed to skeletal muscle leads to severe muscular dystrophy. *Journal of Cell Biology*, 152(6), 1107–1114.
- Clop, A., Marcq, F., Takeda, H., Pirottin, D., Tordoir, X., Bibé, B., Bouix, J., Caiment, F., Elsen, J., Eychenne, F., & et al. (2006). A mutation creating a potential illegitimate microRNA target sites in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nature Genetics*, 38(8), 813–818.
- Clure, M. C., Morsci, N. S., Schnabel, R. D., Kim, J. W., Yao, P., Rolf, M. M., McKay, S. D., Gregg, S. J., Chapple, R. H., Northcutt, S. L., & et al. (2010). A genome scan for quantitative trait loci influencing carcass, post-natal growth and reproductive traits in commercial Angus cattle. *Animal Genetics*, 41(6), 597–607.
- Coles, C. A., Wadeson, J., Leyton, C. P., Siddell, J. P., Greenwood, P. L., White, J. D., & McDonagh, M. B. (2015). Proliferation rates of bovine primary muscle cells relate to live weight and carcass weight in cattle. *PLOS ONE*, 10(3), e0124468.

- Crispim, A. C., Kelly, M. J., Guimarães, S. E. F., Silva, F. F. E., Fortes, M. R. S., Wenceslau, R. R., & Moore, S. (2015). Multi-trait GWAS and new candidate genes annotation for growth curve parameters in Brahman cattle. *PLOS ONE*, *10*(9), e0139906.
- DeFronzo, R. A., Jacot, E., Jequier, E., Maeder, E., Wahren, J., & Felber, J. P. (1981). The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*, *30*(12), 1000–1007.
- Du, M., Huang, Y., Das, A. K., Yang, Q., Duarte, M. S., Dodson, M. V., & Zhu, M. (2013). Meat science and muscle biology symposium: Manipulating mesenchymal progenitor cell differentiation to optimize performance and carcass value of beef cattle. *Journal of Animal Science*, *91*(4), 1419–1427.
- Du, M., Tong, J., Zhao, J., Underwood, K. R., Zhu, M., Ford, S. P., & Nathanielsz, P. W. (2010). Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. *Journal of Animal Science*, *88*(E-Suppl 1), E51–E60.
- Ecarnot-Laubriet, A., Luca, K. D., Vandroux, D., Moisant, M., Bernard, C., Assem, M., Rochette, L., & Teyssier, J. R. (2000). Downregulation and nuclear relocation of MLP during the progression of right ventricular hypertrophy induced by chronic pressure overload. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *32*(12), 2385–2395.
- Fahey, A. J., Brameld, J. M., Parr, T., & Buttery, P. J. (2005). Ontogeny of factors associated with proliferation and differentiation of muscle in the ovine fetus. *Journal of Animal Science*, *83*(10), 2330–2338.
- Fan, Y., Liang, Y., Deng, K., Zhang, Z., Zhang, G., Zhang, Y., & Wang, F. (2020). Analysis of DNA methylation profiles during sheep skeletal muscle development using whole-genome bisulfite sequencing. *BMC Genomics*, *21*(1), 327.
- Fang, M., Nie, Q., Luo, C., Zhang, D., & Zhang, X. (2007). An 8bp indel in exon 1 of Ghrelin gene associated with chicken growth. *Domestic Animal Endocrinology*, *32*(3), 216–225.
- Fang, M., Nie, Q., Luo, C., Zhang, D., & Zhang, X. (2010). Associations of GHSR gene polymorphisms with chicken growth and carcass traits. *Molecular Biology Reports*, *37*(3), 423–428.
- Flicek, P., Amode, M. R., Barrell, D., Beal, K., Billis, K., Brent, S., Carvalho-Silva, D., Clapham, P., Coates, G., Fitzgerald, S., & et al. (2014). Ensembl 2014. *Nucleic Acids Research*, *42*(D1), D749–D755.
- Fukada, S. (2018). The roles of muscle stem cells in muscle injury, atrophy and hypertrophy. *Journal of Biochemistry*, *163*(5), 353–358.
- Gan, S. Q., Du, Z., Liu, S. R., Yang, Y. L., Shen, M., Wang, X. H., Yin, J. L., Hu, X. X., Fei, J., Fan, J. J., & et al. (2008). Association of SNP haplotypes at the myostatin gene with muscular hypertrophy in sheep. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, *21*(7), 928–935.

- Ge, Y., Wu, A. L., Warnes, C., Liu, J., Zhang, C., Kawasome, H., Terada, N., Boppart, M. D., Schoenherr, C. J., & Chen, J. (2009). mTOR regulates skeletal muscle regeneration in vivo through kinase-dependent and kinase-independent mechanisms. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 297(6), C1434–C1444.
- Gerrard, D. E., & Grant, A. L. (1994). Insulin-like growth factor-II expression in developing skeletal muscle of double muscled and normal cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 11(4), 339–347.
- Goll, E. G., Thompson, V. Y. F., Li, H., Wei, W., & Cong, J. (2003). The calpain system. *Physiological Reviews*, 83(3), 731–801.
- Grigoletto, L., Brito, L. F., Mattos, E. C., Eler, J. P., Bussiman, F. O., Silva, B. D. C. A., Silva, R. P., Carvalho, F. E., Berton, M. P., Baldi, F., & et al. (2019). Genome-wide associations and detection of candidate genes for direct and maternal genetic effects influencing growth traits in the Montana Tropical® Composite population. *Livestock Science*, 229, 64–76.
- Gu, W., Schneider, J. W., Condorelli, G., Kaushal, S., Mahdavi, V., & Nadal-Ginard, B. (1993). Interaction of myogenic factors and the retinoblastoma protein mediates muscle cell commitment and differentiation. *Cell*, 72(2), 309–324.
- Gu, X., Feng, C., Ma, L., Song, C., Wang, Y., Da, Y., Li, H., Chen, C., Ye, S., Ge, C., & et al. (2011). Genome-wide association study of body weight in chicken F2 resource population. *PLOS ONE*, 6(5), e21872.
- Guðmundsdóttir, Ó. Ó. (2015). Genome-wide association study of muscle traits in Icelandic sheep (Master's thesis). Agricultural University of Iceland, Hvanneyri, Iceland. Available online: <http://hdl.handle.net/1946/20392>.
- Harten, S. K., Oey, H., Bourke, L. M., Bharti, V., Isbel, L., Daxinger, L., Faou, P., Robertson, N., Matthews, J. M., & Whitelaw, E. (2015). The recently identified modifier of murine metastable epialleles, Rearranged L-Myc Fusion, is involved in maintaining epigenetic marks at CpG island shores and enhancers. *BMC Biology*, 13, 21.
- Havenstein, G. B., Ferket, P. R., & Qureshi, M. A. (2003). Carcass composition and yield of 1957 versus 2001 broilers when fed representative 1957 and 2001 broiler diets. *Poultry Science*, 82(9), 1509–1518.
- Hayashi, T., Ogawa, T., Sato, M., Tsuchida, N., Fotovati, A., Iwamoto, H., Ikeuchi, Y., Cassens, R. G., & Ito, T. (2001). S-myotrophin promotes the hypertrophy of myotube as insulin-like growth factor-I does. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 33(9), 831–838.
- Hernandez, A., Fiering, S., Martinez, E., Galton, V. A., & Germain, D. S. (2002). The gene locus encoding iodothyronine deiodinase type 3 (Dio3) is imprinted in the fetus and expresses antisense transcripts. *Endocrinology*, 143(11), 4483–4486.

- Héron-Milhavet, L., Franckhauser, C., Rana, V., Berthenet, C., Fisher, D., & Hemmings, B. A. (2006). Only Akt1 is required for proliferation, while Akt2 promotes cell cycle exit through p21 binding. *Molecular and Cellular Biology*, 26(21), 8267–8280.
- Héron-Milhavet, L., Mamaeva, D., Rochat, A., Lamb, N. J. C., & Fernandez, A. (2008). Akt2 is implicated in skeletal muscle differentiation and specifically binds Prohibitin2/REA. *Journal of Cell Physiology*, 214(1), 158–165.
- Holst, D., Luquet, S., Nogueira, V., Kristiansen, K., Leverve, X., & Grimaldi, P. A. (2003). Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor delta in fatty acid catabolism in skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1633(1), 43–50.
- Hudson, N. J., Reverter, A., Greenwood, P. L., Guo, B., Cafe, L. M., & Dalrymple, B. P. (2015). Longitudinal muscle gene expression patterns associated with differential intramuscular fat in cattle. *Animal*, 9(4), 650–659.
- Jia, X., Lin, H., Abdalla, B. A., & Nie, Q. (2016). Characterization of miR-206 promoter and its association with birthweight in chicken. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 559.
- Jiang, J., Qi, Y., Zhang, P., Gu, W., Yan, Z., Shen, B. R., Yao, Q., Kong, H., Chien, S., & Jiang, Z. (2013). Involvement of Rab28 in NF- $\kappa$ B nuclear transport in endothelial cells. *PLOS ONE*, 8(3), e56076.
- Joe, A. W. B., Yi, L., Natarajan, A., Grand, F. L., So, L., Wang, J., Rudnicki, M. A., & Rossi, F. M. V. (2010). Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nature Cell Biology*, 12(2), 153–163.
- Jurie, C., Cassar-Malek, I., Bonnet, M., Leroux, C., Bauchart, D., Boulesteix, P., Pethick, D. W., & Hocquette, J. F. (2007). Adipocyte fatty acid-binding protein and mitochondrial enzyme activities in muscles as relevant indicators of marbling in cattle. *Journal of Animal Science*, 85(10), 2660–2669.
- Kamanga-Sollo, E., Pampusch, M. S., White, M. E., & Dayton, W. R. (2003). Role of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 in TGF- $\beta$  and GDF 8 (myostatin)-induced suppression of proliferation in porcine embryonic myogenic cell cultures. *Journal of Cell Physiology*, 197(2), 225–231. <https://doi.org/10.1002/jcp.10335>
- Kamei, Y., Miura, S., Suzuki, M., Kai, Y., Mizukami, J., Taniguchi, T., Mochida, K., Hata, T., Matsuda, J., Aburatani, H., et al. (2004). Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glyce-mic control. *Journal of Biological Chemistry*, 279(40), 41114–41123. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405719200>
- Kijas, J. W., McCulloch, R., Hocking Edwards, J. E., Hutton Oddy, V., Lee, S. H., & Van der Werf, J. (2007). Evidence for multiple alleles affecting muscling

- and fatness at the ovine GDF8 locus. *BMC Genetics*, 8(1), 80. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-8-80>
- Kim, Y., Ryu, J., Woo, J., Kim, J. B., Kim, C. Y., & Lee, C. (2011). Genome-wide association study reveals five nucleotide sequence variants for carcass traits in beef cattle. *Animal Genetics*, 42(4), 361–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2011.02194.x>
- Kitamura, T., Kitamura, Y. I., Funahashi, Y., Shawber, C. J., Castrillon, D. H., Kollipara, R., DePinho, R. A., Kitajewski, J., & Accili, D. (2007). A Foxo/Notch pathway controls myogenic differentiation and fiber type specification. *Journal of Clinical Investigation*, 117(9), 2477–2485. <https://doi.org/10.1172/JCI31513>
- Knapik, J., Ropka-Molik, K., & Pieszka, M. (2017). Genetic and nutritional factors determining the production and quality of sheep meat—A review. *Annals of Animal Science*, 17(1), 23–40. <https://doi.org/10.1515/aoas-2017-0042>
- Knight, J. D. R., & Kothary, R. (2011). The myogenic kinome: Protein kinases critical to mammalian skeletal myogenesis. *Skeletal Muscle*, 1(1), 29. <https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-29>
- Kobayashi, S., Wagatsuma, H., Ono, R., Ichikawa, H., Yamazaki, M., Tashiro, H., Aisaka, K., Miyoshi, N., Kohda, T., Ogura, A., et al. (2000). Mouse Peg9/Dlk1 and human PEG9/DLK1 are paternally expressed imprinted genes closely located to the maternally expressed imprinted genes: Mouse Meg3/Gtl2 and human MEG3. *Genes & Cells*, 5(12), 1029–1037. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2000.00385.x>
- Koh, E. H., Kim, M., Park, J., Kim, H. S., Youn, J., Park, H., Youn, J. H., & Lee, K. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha activation prevents diabetes in OLETF rats: Comparison with PPAR-gamma activation. *Diabetes*, 52(10), 2331–2337. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.10.2331>
- Kominakis, A., Hager-Theodorides, A. L., Zoidis, E., Saridaki, A., Antonakos, G., & Tsiamis, G. (2017). Combined GWAS and ‘guilt by association’-based prioritization analysis identifies functional candidate genes for body size in sheep. *Genetics Selection Evolution*, 49(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0329-4>
- Koohmaraie, M., Kent, M. P., Shackelford, S. D., Veiseth, E., & Wheeler, T. L. (2002). Meat tenderness and muscle growth: Is there any relationship? *Meat Science*, 62(3), 345–352. [https://doi.org/10.1016/S0309-1740\(02\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S0309-1740(02)00004-9)
- Koppen, A., Ait-Aissa, R., Koster, J., Øra, I., Bras, J., Sluis, P. G., Caron, H., Versteeg, R., & Valentijn, L. J. (2008). Dickkopf-3 expression is a marker for neuroblastic tumor maturation and is down-regulated by MYCN. *International Journal of Cancer*, 122(6), 1455–1464. <https://doi.org/10.1002/ijc.23331>

- Kostek, M. C., Chen, Y., Cuthbertson, D. J., Shi, R., Fedele, M. J., Esser, K. A., & Rennie, M. J. (2007). Gene expression responses over 24 h to lengthening and shortening contractions in human muscle: Major changes in CSRP3, MUSTN1, SIX1, and FBXO32. *Physiological Genomics*, *31*(1), 42–52. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00117.2006>
- Lai, K. M. V., Gonzalez, M., Poueymirou, W. T., Kline, W. O., Na, E., Zlotchenko, E., Stitt, T. N., Economides, A. N., Yancopoulos, G. D., & Glass, D. J. (2004). Conditional activation of akt in adult skeletal muscle induces rapid hypertrophy. *Molecular and Cellular Biology*, *24*(21), 9295–9304. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.21.9295-9304.2004>
- Lapin, M. R., Gonzalez, J. M., & Johnson, S. E. (2013). Substrate elasticity affects bovine satellite cell activation kinetics in vitro. *Journal of Animal Science*, *91*(5), 2083–2090. <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5786>
- Leatherland, J. F. (1994). Reflections on the thyroidology of fishes: From molecules to humankind. *Guelph Ichthyology Review*, *2*, 1–67.
- Lehnert, S. A., Reverter, A., Byrne, K. A., Wang, Y., Natrass, G. S., Hudson, N. J., & Greenwood, P. L. (2007). Gene expression studies of developing bovine longissimus muscle from two different beef cattle breeds. *BMC Developmental Biology*, *7*(1), 95. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-7-95>
- Lei, M., Peng, X., Zhou, M., Luo, C., Nie, Q., & Zhang, X. (2008). Polymorphisms of the IGF1R gene and their genetic effects on chicken early growth and carcass traits. *BMC Genetics*, *9*(1), 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-9-70>
- Lei, M. M., Nie, Q. H., Peng, X., Zhang, D. X., & Zhang, X. Q. (2005). Single nucleotide polymorphisms of the chicken insulin-like factor binding protein 2 gene associated with chicken growth and carcass traits. *Poult. Sci.*, *84*, 1191–1198.
- Li, K., Ma, Y., Zhang, Z., Tian, Y., Xu, X., He, Y., Xu, L., Gao, Y., Pan, W., Song, W., et al. (2018). Upregulated IQUB promotes cell proliferation and migration via activating Akt/GSK3 $\beta$ -catenin signaling pathway in breast cancer. *Cancer Med.*, *7*, 3875–3888.
- Li, Y., Jiang, B., Ensign, W. Y., Vogt, P. K., & Han, J. (2000). Myogenic differentiation requires signalling through both phosphatidylinositol 3-kinase and p38 MAP kinase. *Cell Signal.*, *12*, 751–757.
- Lin, S., Li, H., Mu, H., Luo, W., Li, Y., Jia, X., Wang, S., Jia, X., Nie, Q., Li, Y., et al. (2012). Let-7b regulates the expression of the growth hormone receptor gene in deletion-type dwarf chickens. *BMC Genomics*, *13*, 306.
- Lindholm-Perry, A. K., Kuehn, L. A., Oliver, W. T., Sexten, A. K., Miles, J. R., Rempel, L. A., Cushman, R. A., & Freetly, H. C. (2013). Adipose and muscle tissue gene expression of two genes (NCAPG and LCORL) located in a chromosomal region associated with cattle feed intake and gain. *PLoS ONE*, *8*, e80882.

- Liu, M., Peng, J., Xu, D., Zheng, R., Li, F., Li, J., Zuo, B., Lei, M., Xiong, Y., Deng, C., et al. (2008). Association of MYF5 and MYOD1 gene polymorphisms and meat quality traits in Large White-Meishan F2 pig populations. *Biochem. Genet.*, 46, 720–732.
- Liu, R., Sun, Y., Zhao, G., Wang, F., Wu, D., Zheng, M., Chen, J., Zhang, L., Hu, Y., & Wen, J. (2013). Genome-wide association study identifies loci and candidate genes for body composition and meat quality traits in Beijing-You chickens. *PLoS ONE*, 8, e61172.
- Liu, R., Sun, Y., Zhao, G., Wang, H., Zheng, M., Li, P., Liu, L., & Wen, J. (2015). Identification of loci and genes for growth-related traits from a genome-wide association study in a slow-fast-growing broiler chicken cross. *Genes Genomics*, 37, 829–836.
- Liu, Y., Duan, X., Chen, S., He, H., & Liu, X. (2015). NCAPG is differentially expressed during longissimus muscle development and is associated with growth traits in Chinese Qinchuan beef cattle. *Genet. Mol. Biol.*, 38, 450–456.
- Luo, W., Li, G., Yi, Z., Nie, Q., & Zhang, X. (2016). E2F1-miR-20a-5p/20b-5p auto-regulatory feedback loop involved in myoblast proliferation and differentiation. *Sci. Rep.*, 6, 27904.
- Luo, W., Lin, S., Li, G., Nie, Q., & Zhang, X. (2016). Integrative analyses of miRNA-mRNA interactions reveal let-7b, miR-128 and MAPK pathway involvement in muscle mass loss in sex-linked dwarf chickens. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 276.
- Luo, W., Wu, H., Ye, Y., Li, Z., Hao, S., Kong, L., Zheng, X., Lin, S., Nie, Q., & Zhang, X. (2014). The transient expression of miR-203 and its inhibiting effects on skeletal muscle cell proliferation and differentiation. *Cell Death Dis.*, 5, e1347.
- Luo, Z. G., Wang, Q., Zhou, J. Z., Wang, J., Luo, Z., Liu, M., He, X., Wynshaw-Boris, A., Xiong, W. C., Lu, B., et al. (2002). Regulation of AChR clustering by Dishevelled interacting with MuSK and PAK1. *Neuron*, 35, 489–505.
- Marchildon, F., Lala, N., Li, G., St-Louis, C., Lamothe, D., Keller, C., & Wipperfurber, N. (2012). CCAAT/enhancer binding protein beta is expressed in satellite cells and controls myogenesis. *Stem Cells*, 30, 2619–2630.
- Marques, D. B. D., Bastiaansen, J. W. M., Broekhuijse, M. L. W. J., Lopes, M. S., Knol, E. F., Harlizius, B., Guimarães, S. E. F., Silva, F. F., & Lopes, P. S. (2018). Weighted single-step GWAS and gene network analysis reveal new candidate genes for semen traits in pigs. *Genet. Sel. Evol.*, 50, 40.
- Martin, B., Schneider, R., Janetzky, S., Waibler, Z., Pandur, P., Kühl, M., Behrens, J., von der Mark, K., Starzinski-Powitz, A., & Wixler, V. (2002). The LIM-only protein FHL2 interacts with beta-catenin and promotes differentiation of mouse myoblasts. *J. Cell Biol.*, 159, 113–122.

- McDanel, T. G., Hancock, D. L., & Moody, D. E. (2004). Altered mRNA abundance of ASB15 and four other genes in skeletal muscle following administration of  $\beta$ -adrenergic receptor agonists. *Physiol. Genomics*, 16, 275–283.
- McDanel, T. G., & Spurlock, D. M. (2008). Ankyrin repeat and suppressor of cytokine signaling (SOCS) box-containing protein (ASB) 15 alters differentiation of mouse C2C12 myoblasts and phosphorylation of mitogen-activated protein kinase and Akt1. *J. Anim. Sci.*, 86, 2897–2902.
- McEwan, J. C., Broad, T. E., Jopson, N. B., Robertson, T. M., Glass, B. C., & Burkin, H. B. (2000). Rib-eye muscling (REM) locus in sheep: Phenotypic effects and comparative genome localization. In *Proceedings of the 27th Conference of the International Society of Animal Genetics*, Minneapolis, MN, USA, 22–26 July 2000 (Vol. 7).
- Meadows, E., Cho, J. H., Flynn, J. M., & Klein, W. H. (2008). Myogenin regulates a distinct genetic program in adult muscle stem cells. *Dev. Biol.*, 322, 406–414.
- Mifflin, M. D., St Jeor, S. T., Hill, L. A., Scott, B. J., Daugherty, S. A., & Koh, Y. O. (1990). A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.*, 51, 241–247.
- Miyoshi, N., Wagatsuma, H., Wakana, S., Shiroishi, T., Nomura, M., Aisaka, K., Kohda, T., Surani, M. A., Kaneko-Ishino, T., & Ishino, F. (2000). Identification of an imprinted gene, *Meg3/Gtl2* and its human homologue *MEG3*, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q. *Genes Cells*, 5, 211–220.
- Moazeni, S. M., Mohammadabadi, M., Sadeghi, M., Moradi Shahrababak, H., Esmailizadeh Koshkoiech, A., & Bordbar, F. (2016). Association between *UCP* gene polymorphisms and growth, breeding value of growth and reproductive traits in Mazandaran Indigenous Chicken. *Open J. Anim. Sci.*, 6, 1–8.
- Morooka, T., & Nishida, E. (1998). Requirement of p38 mitogen-activated protein kinase for neuronal differentiation in PC12 cells. *J. Biol. Chem.*, 273, 24285–24288.
- Muoio, D. M., Way, J. M., Tanner, C. J., Winegar, D. A., Kliewer, S. A., Houmard, J. A., Kraus, W. E., & Dohm, G. L. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  regulates fatty acid utilization in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*, 51, 901–909.
- Nagata, Y., Takahashi, N., Davis, R. J., & Todokoro, K. (1998). Activation of p38 MAP kinase and JNK but not ERK is required for erythropoietin-induced erythroid differentiation. *Blood*, 92, 1859–1869.
- Nelson, K. M., Weinsier, R. L., Long, C. L., & Schutz, Y. (1992). Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. *Am. J. Clin. Nutr.*, 56, 848–856.

- Nicolae, D. L., Gamazon, E., Zhang, W., Duan, S., Dolan, M. E., & Cox, N. J. (2010). Trait-associated SNPs are more likely to be eQTLs: Annotation to enhance discovery from GWAS. *PLoS Genet.*, 6, e1000888.
- Nicoll, G. B., Burkin, H. R., Broad, T. E., Jopson, N. B., Greer, G. J., Bain, W. E., Wright, C. S., Dodds, K. G., Fennessy, P., & McEwan, J. C. (1998). Genetic linkage of microsatellite markers to the Carwell locus for rib-eye muscling in sheep. In *Proceedings of the 6th World Congress of Genetics Applied to Livestock*, Armidale, Australia, 11–16 January 1998 (Vol. 26, pp. 529–532).
- Nie, Q., Fang, M., Xie, L., Zhou, M., Liang, Z., Luo, Z., Wang, G., Bi, W., Liang, C., Zhang, W., et al. (2008). The PIT1 gene polymorphisms were associated with chicken growth traits. *BMC Genet.*, 9, 20.
- Nihashi, Y., Umezawa, K., Shinji, S., Hamaguchi, Y., Kobayashi, H., Kono, T., Ono, T., Kagami, H., Takaya, T. (2019). Distinct cell proliferation, myogenic differentiation, and gene expression in skeletal muscle myoblasts of layer and broiler chickens. *Sci. Rep.*, 9, 16527.
- Nikmard, M., Vahid Molaei, V., Eskandarinasab, M. P., Djadid, N. D., & Vajhi, A. R. (2012). Calpastatin polymorphism in Afshari sheep and its possible correlation with growth and carcass traits. *J. Appl. Anim. Res.*, 40, 346–350.
- Nishimura, S., Watanabe, T., Mizoshita, K., Tatsuda, K., Fujita, T., Watanabe, N., Sugimoto, Y., & Takasuga, A. (2012). Genome-wide association study identified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CH-CHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle. *BMC Genet.*, 13, 40.
- Noce, A., Cardoso, T. F., Manunza, A., Martínez, A., Cánovas, A., Pons, A., Bermejo, L. A., Landi, V., Sánchez, A., Jordana, J., et al. (2018). Expression patterns and genetic variation of the ovine skeletal muscle transcriptome of sheep from five Spanish meat breeds. *Sci. Rep.*, 8, 10486.
- Oberkofler, H., Esterbauer, H., Linnemayr, V., Strosberg, A. D., Krempler, F., & Patsch, W. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma coactivator-1 recruitment regulates PPAR subtype specificity. *J. Biol. Chem.*, 277, 16750–16757.
- Ouyang, J. H., Xie, L., Nie, Q., Luo, C., Liang, Y., Zeng, H., & Zhang, X. (2008). Single nucleotide polymorphism (SNP) at the GHR gene and its associations with chicken growth and fat deposition traits. *Br. Poult. Sci.*, 49, 87–95.
- Pallafacchina, G., Calabria, E., Serrano, A. L., Kalthovde, J. M., & Schiaffino, S. (2002). A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 9213–9218.
- Pansters, N. A. M., van der Velden, J. L. J., Kelders, M. C. J. M., Laeremans, H., Schols, A. M. W. J., & Langen, R. C. J. (2011). Segregation of myoblast fusion and muscle-specific gene expression by distinct ligand-dependent inactivation of GSK-3 $\beta$ . *Cell. Mol. Life Sci.*, 68, 523–535.

- Parakati, R., & DiMario, J. X. (2013). Repression of myoblast proliferation and fibroblast growth factor receptor 1 promoter activity by KLF10 protein. *J. Biol. Chem.*, 288, 13876–13884.
- Pinto, C. S., Khandekar, A., Bhavana, R., Kiesel, P., Pigino, G., & Sonawane, M. (2018). Microridges are apical projections formed of branched F-actin networks that organize the glycan layer. *Biorxiv*.
- Piórkowska, K., Żukowski, K., Połtowicz, K., Nowak, J., Ropka-Molik, K., Derebecka, N., Wesoly, J., & Wojtysiak, D. (2020). Identification of candidate genes and regulatory factors related to growth rate through hypothalamus transcriptome analyses in broiler chickens. *BMC Genomics*, 21, 509.
- Pizzuti, A., Amati, F., Calabrese, G., Mari, A., Colosimo, A., Silani, V., Giardino, L., Ratti, A., Penso, D., Calzà, L., et al. (1996). cDNA characterization and chromosomal mapping of two human homologues of the *Drosophila* dishevelled polarity gene. *Hum. Mol. Genet.*, 5, 953–958.
- Pownall, M. E., & Emerson, C. P. (1992). Sequential activation of three myogenic regulatory genes during somite morphogenesis in quail embryos. *Dev. Biol.*, 151, 67–79.
- Rehfeldt, C., Te Pas, M. F. W., Wimmers, K., Brameld, J. M., Nissen, P. M., Berri, C., Valente, L. M. P., Power, D. M., Picard, B., Stickland, N. C., et al. (2011). Advances in research on the prenatal development of skeletal muscle in animals in relation to the quality of muscle-based food. *Animal*, 5, 703–717.
- Ridgeway, A. G., & Skerjanc, I. S. (2001). Pax3 is essential for skeletal myogenesis and the expression of Six1 and Eya2. *J. Biol. Chem.*, 276, 19033–19039.
- Rochat, A., Fernandez, A., Vandromme, M., Molès, J. P., Bouchet, T., Carnac, G., Lamb, N. J. C. (2004). Insulin and wnt1 pathways cooperate to induce reserve cell activation in differentiation and myotube hypertrophy. *Mol. Biol. Cell*, 15, 4544–4555.
- Rodier, A., Rochard, P., Berthet, C., Rouault, J. P., Casas, F., Daury, L., Busson, M., Magaud, J. P., Wrutniak-Cabello, C., & Cabello, G. (2001). Identification of functional domains involved in BTG1 cell localization. *Oncogene*, 20, 2691–2703.
- Rudofsky, G., Schroedter, A., Schlotterer, A., Voron'ko, O. E., Schlimme, M., Tafel, J., Isermann, B. H., Humpert, P. M., Morcos, M., Bierhaus, A., et al. (2006). Functional polymorphisms of UCP 2 and UCP 3 are associated with a reduced prevalence of diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 29, 89–94.
- Sadeghi, S., Hajihosseini, A., & Bohlouli, M. (2014). Haplotype association of ovine leptin gene on breeding value of body measurements in Makoei sheep breed. *Biotechnol. Anim. Husb.*, 30, 233–242.

- Sarker, K. P., & Lee, K. Y. (2004). L6 myoblast differentiation is modulated by Cdk5 via the PI3K-AKT-p70S6K signaling pathway. *Oncogene*, 23, 6064–6070.
- Sato, S., Ohtake, T., Uemoto, Y., Okumura, Y., & Kobayashi, E. (2012). Polymorphism of insulin-like growth factor 1 gene is associated with breast muscle yields in chickens. *Anim. Sci. J.*, 83, 1–6.
- Seitz, H., Youngson, N., Lin, S. P., Dalbert, S., Paulsen, M., Bachellerie, J. P., Ferguson-Smith, A. C., & Cavallé, J. (2003). Imprinted microRNA genes transcribed antisense to a reciprocally imprinted retrotransposon-like gene. *Nat. Genet.*, 34, 261–262.
- Seong, J., Yoon, H., & Kong, H. S. (2016). Identification of microRNA and target gene associated with marbling score in Korean cattle (Hanwoo). *Genes Genomics*, 38, 529–538.
- Setoguchi, K., Furuta, M., Hirano, T., Nagao, T., Watanabe, T., Sugimoto, Y., & Takasuga, A. (2009). Cross-breed comparisons identified a critical 591-kb region for bovine carcass weight QTL (CW-2) on chromosome 6 and the Ile-442-Met substitution in NCAPG as a positional candidate. *BMC Genet.*, 10, 43.
- Shahjahan, M. D. (2015). Skeletal muscle development in vertebrate animals. *Asian J. Med. Biol. Res.*, 1, 139–148.
- Shi, X., & Garry, D. J. (2006). Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. *Genes Dev.*, 20, 1692–1708.
- Shu, L., & Houghton, P. J. (2009). The mTORC2 complex regulates terminal differentiation of C2C12 myoblasts. *Mol. Cell. Biol.*, 29, 4691–4700.
- Skapek, S. X., Rhee, J., Kim, P. S., Novitch, B. G., & Lassar, A. B. (1996). Cyclin-mediated inhibition of muscle gene expression via a mechanism that is independent of pRB hyperphosphorylation. *Mol. Cell. Biol.*, 16, 7043–7053.
- Smit, M. A. (2004). Long-range transcriptional regulation at the ovine callipyge imprinted gene cluster (Ph.D. dissertation). Utah State University, Logan, UT, USA.
- Sun, Y., Ge, Y., Drnevich, J., Zhao, Y., Band, M., & Chen, J. (2010). Mammalian target of rapamycin regulates miRNA-1 and follistatin in skeletal myogenesis. *J. Cell Biol.*, 189, 1157–1169.
- Taguchi, M., Ishikawa-Takata, K., Tatsuta, W., Katsuragi, C., Usui, C., Sakamoto, S., & Higuchi, M. (2011). Resting energy expenditure can be assessed by fat-free mass in female athletes regardless of body size. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 57, 22–29.
- Takasuga, A., Watanabe, T., Mizoguchi, Y., Hirano, T., Ihara, N., Takano, A., Yokouchi, K., Fujikawa, A., Chiba, K., Kobayashi, N., et al. (2017). Identification of bovine QTL for growth and carcass traits in Japanese Black

- cattle by replication and identical-by-descent mapping. *Mamm. Genome*, 18, 125–136.
- Theil, P. K., Sørensen, I. L., Nissen, P. M., & Oksbjerg, N. (2006). Temporal expression of growth factor genes of primary porcine satellite cells during myogenesis. *Anim. Sci. J.*, 77, 330–337.
- Trukhachev, V., Stavropol State Agrarian University, Skripkin, V., Kvochko, A., Kulichenko, A., Kovalev, D., Pisarenko, S., Volynkina, A., Selionova, M., Aybazov, M., et al. (2016). Correlation between gene expression profiles in muscle and live weight in Dzhalginsky Merino sheep. *RCCP*, 29, 188–198.
- Uezumi, A., Fukada, S., Yamamoto, N., Takeda, S., & Tsuchida, K. (2010). Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat. Cell Biol.*, 12, 143–152.
- Ujan, J. A., Zan, L. S., Ujan, S. A., Adoligbe, C., & Wang, H. B. (2011). Back fat thickness and meat tenderness are associated with a 526 T ! A mutation in the exon 1 promoter region of the MyF-5 gene in Chinese Bos taurus. *Genet. Mol. Res.*, 10, 3070–3079.
- Van der Velden, J. L. J., Langen, R. C. J., Kelders, M. C. J. M., Wouters, E. F. M., Janssen-Heininger, Y. M. W., & Schols, A. M. W. J. (2006). Inhibition of glycogen synthase kinase-3<sub>β</sub> activity is sufficient to stimulate myogenic differentiation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 290, C453–C462.
- Velleman, S. G. (2007). Muscle development in the embryo and hatchling. *Poult. Sci.*, 86, 1050–1054.
- Waldemer-Streyer, R. J., Reyes-Ordoñez, A., Kim, D., Zhang, R., Singh, N., & Chen, J. (2017). Cxcl14 depletion accelerates skeletal myogenesis by promoting cell cycle withdrawal. *NPJ Regen. Med.*, 2, 16017.
- Wang, H., Zhang, L., Cao, J., Wu, M., Ma, X., Liu, Z., Liu, R., Zhao, F., Wei, C., & Du, L. (2015). Genome-wide specific selection in three domestic sheep breeds. *PLoS ONE*, 10, e0128688.
- Wang, L., & Wang, Y. (2012). Molecular characterization, expression patterns and subcellular localization of Myotrophin (MTPN) gene in porcine skeletal muscle. *Mol. Biol. Rep.*, 39, 2733–2738.
- Wang, Y., Lee, C., Tiep, S., Yu, R. T., Ham, J., Kang, H., & Evans, R. M. (2003). Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell*, 113, 159–170.
- Wegner, J., Albrecht, E., & Ender, K. (1998). Morphological aspects of growth in subcutaneous and intramuscular adipocytes in cattle. *Arch. Tierz.*, 41, 313–320.
- Wendt, A., Thompson, V. F., & Goll, D. E. (2004). Interaction of calpastatin with calpain: A review. *Biol. Chem.*, 385, 465–472.
- White, J. D., Vuocolo, T., McDonagh, M., Grounds, M. D., Harper, G. S., Cocckett, N. E., & Tellam, R. (2008). Analysis of the callipyge phenotype throu-

- gh skeletal muscle development; association of Dlk1 with muscle precursor cells. *Differentiation*, 76, 283–298.
- Wiper-Bergeron, N., Salem, H. A., Tomlinson, J. J., Wu, D., & Haché, R. J. G. (2007). Glucocorticoid-stimulated preadipocyte differentiation is mediated through acetylation of C/EBPbeta by GCN5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 2703–2708.
- Wolfe, R. R. (2006). The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 84, 475–482.
- Wu, G., Siegel, P. B., Gilbert, E. R., Yang, N., & Wong, E. A. (2011). Expression profiles of somatotropic axis genes in lines of chickens divergently selected for 56-day body weight. *Anim. Biotechnol.*, 22, 100–110.
- Wu, Z., Rosen, E. D., Brun, R., Hauser, S., Adelmant, G., Troy, A. E., McKeon, C., Darlington, G. J., & Spiegelman, B. M. (1999). Crossregulation of C/EBP<sub>α</sub> and PPAR controls the transcriptional pathway of adipogenesis and insulin sensitivity. *Mol. Cell*, 3, 151–158.
- Xie, L., Luo, C., Zhang, C., Zhang, R., Tang, J., Nie, Q., Ma, L., Hu, X., Li, N., Da, Y., et al. (2012). Genome-wide association study identified a narrow chromosome 1 region associated with chicken growth traits. *PLoS ONE*, 7, e30910.
- Xu, Q. L., Tang, G. W., Zhang, Q. L., Huang, Y. K., Liu, Y. X., Quan, K., Zhu, K. Y., & Zhang, C. X. (2011). The FABP4 gene polymorphism is associated with meat tenderness in three Chinese native sheep breeds. *Czech J. Anim. Sci.*, 56, 1–6.
- Xue, P., Hou, Y., Zuo, Z., Wang, Z., Ren, S., Dong, J., Fu, J., Wang, H., Andersen, M. E., Zhang, Q., et al. (2020). Long isoforms of NRF1 negatively regulate adipogenesis via suppression of PPAR expression. *Redox Biol.*, 30, 101414.
- Xue, Q., Zhang, G., Li, T., Ling, J., Zhang, X., & Wang, J. (2017). Transcriptomic profile of leg muscle during early growth in chicken. *PLoS ONE*, 12, e0173824.
- Yin, H., Zhang, S., Gilbert, E. R., Siegel, P. B., Zhu, Q., & Wong, E. A. (2014). Expression profiles of muscle genes in postnatal skeletal muscle in lines of chickens divergently selected for high and low body weight. *Poult. Sci.*, 93, 147–154.
- Yin, H., Zhang, Z., Lan, X., Zhao, X., Wang, Y., & Zhu, Q. (2011). Association of MyF5, MyF6 and MyoG gene polymorphisms with carcass traits in Chinese Meat Type Quality chicken populations. *J. Anim. Vet. Adv.*, 10, 704–708.
- Yu, S. L., Chung, H. J., Sang, B. C., Park, C. S., Lee, J. H., Yoon, D. H., Lee, S. H., & Choi, K. D. (2007). Identification of differentially expressed genes in distinct skeletal muscles in cattle using cDNA microarray. *Anim. Biotechnol.*, 18, 275–285.

- Yu, Y. H., Liu, B. H., Mersmann, H. J., & Ding, S. T. (2006). Porcine peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces transdifferentiation of myocytes into adipocytes. *J. Anim. Sci.*, 84, 2655–2665.
- Yuan, Y., Shi, X. E., Liu, Y. G., & Yang, G. S. (2011). FoxO1 regulates muscle fiber-type specification and inhibits calcineurin signaling during C2C12 myoblast differentiation. *Mol. Cell Biochem.*, 348, 77–87.
- Yue, W., Sun, Q., Dacic, S., Landreneau, R. J., Siegfried, J. M., Yu, J., & Zhang, L. (2008). Downregulation of Dkk3 activates beta-catenin/TCF-4 signaling in lung cancer. *Carcinogenesis*, 29, 84–92.
- Zhang, G. X., Zhao, X. H., Wang, J. Y., Ding, F. X., & Zhang, L. (2012). Effect of an exon 1 mutation in the myostatin gene on the growth traits of the Bian chicken. *Anim. Genet.*, 43, 458–459.
- Zhang, L., Liu, J., Zhao, F., Ren, H., Xu, L., Lu, J., Zhang, S., Zhang, X., Wei, C., Lu, G., et al. (2013). Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep. *PLoS ONE*, 8, e66569.
- Zhang, R., Miao, J., Song, Y., Zhang, W., Xu, L., Chen, Y., Zhang, L., Gao, H., Zhu, B., Li, J., et al. (2019). Genome-wide association study identifies the PLAG1-OXR1 region on BTA14 for carcass meat yield in cattle. *Physiol. Genomics*, 51, 137–144.
- Zhang, S., Han, R. L., Gao, Z. Y., Zhu, S. K., Tian, Y. D., Sun, G. R., & Kang, X. T. (2014). A novel 31-bp indel in the paired box 7 (PAX7) gene is associated with chicken performance traits. *Br. Poult. Sci.*, 55, 31–36.
- Zhao, L., Huang, Y., & Du, M. (2019). Farm animals for studying muscle development and metabolism: Dual purposes for animal production and human health. *Anim. Front.*, 9, 21–27.
- Zheng, Q., Zhang, Y., Chen, Y., Yang, N., Wang, X., & Zhu, D. (2009). Systematic identification of genes involved in divergent skeletal muscle growth rates of broiler and layer chickens. *BMC Genomics*, 10, 87.
- Zhou, Y., Liu, Y., Jiang, X., Du, H., Li, X., & Zhu, Q. (2010). Polymorphism of chicken myocyte-specific enhancer-binding factor 2A gene and its association with chicken carcass traits. *Mol. Biol. Rep.*, 37, 587–594.
- Zhuang, Z., Xu, L., Yang, J., Gao, H., Zhang, L., Gao, X., Li, J., & Zhu, B. (2020). Weighted Single-Step Genome-Wide Association Study for Growth Traits in Chinese Simmental Beef Cattle. *Genes*, 11, 189.

# BÖLÜM 10

## EBELERDE MERHAMET VE MERHAMET YORGUNLUĞU

*Büşra BAYDEMİR*

*Zeliha Burcu YURTSAL*

Merhamet, bir bireyin veya canlının karşılaştığı olumsuz bir durum nedeniyle hissettiği üzüntü olarak tanımlanan duygusal bir algıdır. Merhamet kelimesi, Arapça “şefkat, acıma” anlamlarına gelen rahim kelimesinden köken alır. (TDV İslam Ansiklopedisi, 2025). Bu kavram genel olarak, yardım ihtiyacı içinde olan birine destek olma isteği ve onun yaşadığı durumu anlama hissiyatı ile ifade edilir. Başka bir deyişle, merhamet, başkalarının yaşadığı olaylarla empati kurarak onlara yardım etme arzusunun bireyde ortaya çıkmasıdır. (Öztürk, 2024).

Merhamet, insani duygulara duyulan hassas yaklaşımın yanı sıra, öğretiler ve dinler tarafından da önemli bir değer olarak kabul edilmektedir. İnsanlık tarihinin en erken dönemlerinden itibaren, dini inançlarda, ahlaki yapılar ve toplumsal yaşamda erdemli olmanın temel koşullarından biri olarak kabul edilen merhamet, zor durumda olan insanlara ya da hayvanlara karşı hissettiğimiz bir duygu olarak da tanımlanmaktadır. (Ünlü, 2023).

Eğer merhamet yalnızca duygu ve düşünce düzeyinde kalırsa, bunu davranışlara yansıtılmazsa, bu durum yalnızca bir acıma hissi olarak görülebilir. Merhameti acıma duygusundan ayıran temel nokta, bireyin başka birinin dertlerini ve acılarını hafifletmek için harekete geçme isteğidir. (Yağmuroğlu, 2024). Bu tanımlardan yola çıkarak merhameti profesyonel bir sağlık çalışanının hastaya olan bakımında sergilediği tutum ve empati olarak da ifade edebiliriz. (Kaya ve Gündüz, 2022).

Hasta bakımında merhamet duygusunun bulunması hastanın yaşadığı acıları ve travmaları, derin bir şekilde anlamakla birlikte, hastaların iyileşme süreçlerine de olumlu katkı sağlayabilir. Merhametli yaklaşım hem hastaların hem de onların yakınlarının sağlık personeline olan güvenini artırabilir ve hasta memnuniyetini yükseltebilir. Bu hissiyatla hastalara karşı daha merhametli bir bakım hizmeti sunulur. (Tanrıku & Denat, 2022; Yağmuroğlu, 2024)

Uluslararası Hemşirelik Konseyi, hemşirelik uygulamalarında önemli olan profesyonel değerlerden birinin merhamet olduğunu belirtmiştir.

Amerikan Hemşireler Birliği'nin etik kuralları, hemşireleri bakım sağladıkları kişilere karşı nazik, saygılı ve merhametli olmaya teşvik etmektedir.

Benzer şekilde, Genel Tıp Konseyi (The General Medical Council/GMC) ve Hemşirelik Ebelik Konseyi (Nursing Midwifery Council / NMC) hemşirelerin hastalara karşı şefkatli ve kibar olmaları gerektiğini vurgulamaktadır. (Çingöl vd., 2018)

Lancet dergisi 2014 yılında ebeyi gebelik öncesinde, doğumda ve doğum sonrası ilk haftalarda kadınlara, bebeklere ve ailelere yetenekli, bilgili

ve şefkatli bakım sağlayan bir profesyonel olarak tanımlamıştır.(The Lancet, 2014).

Bakım kavramını incelediğimizde Türk Dil Kurumu, bakım kavramını “bir şeyin iyi bir şekilde gelişmesi ve sağlıklı bir durumda kalması için gösterilen çaba; birinin beslenme, giyinme gibi ihtiyaçlarını karşılama ve üstlenme süreci” olarak tanımlamıştır. (Türk Dil Kurumu Sözlükleri,)

Hemşireler ve ebeler bakım hizmeti sunarken, hastaların ihtiyaçlarına yönelik planlama, uygulama ve değerlendirme süreçlerini planlar. Merhametli bir bakım sunabilmek için sağlık çalışanları hastaya yalnızca hizmet etmez, aynı zamanda hasta ile özel bir ilişki kurmasıyla oluşur. (Kayacan, 2023). Ayrıca, bireylerin psikolojik, sosyal ve kültürel ihtiyaçlarının karşılanmasına da dikkat ederler. Bu süreçte karşılıklı güven, empati, mahremiyet, etik ve ahlaki değerler her zaman ön planda tutulur. (Göçmen, 2024)

Sağlık çalışanları hastalara bakım hizmeti sunarken göz teması kurar, duygularını ve düşüncelerini ifade etmelerini sağlar. Onları motive eder, doğru bir bakım hizmeti sunmak için tüm vicdani değerleriyle hareket eder. Bu vicdani değerlerle bakım hizmeti sunmaya çalışır.(Göğüş,2016)

Bu doğrultuda Doktor, hemşire, ebe ve diğer sağlık çalışanları doğru bakım hizmeti sunmak için merhametli olmalıdır. Bu hasta bakımında vazgeçilmez bir olgudur ve mesleki etik açısından büyük bir öneme sahiptir. Sağlık profesyonelleri, hastaların duygusal ve fiziksel ihtiyaçlarını anlayabilmek ve karşılayabilmek için empati geliştirmeli, onların yaşadığı zorluklara karşı hassas olmalıdırlar.( Kaya & Gündüz, 2022).

Sağlık profesyonellerinin her bir dalı hastanın yaşadığı olumsuz deneyimleri, travmayı ve acıyı derinden hisseder ve vicdani duyguları ile hastaya yaklaşır. Bu duygu durumu sağlık çalışanlarının bireylere bakım hizmeti sunarken daha merhametli olmalarını sağlar. Bireylerle empati kurmasını kolaylaştırırken, aynı zamanda hasta için de iyileştirici bir özelliğe sahiptir.( Yağmuroğlu,2024). Dolayısıyla, sağlık çalışanlarının doktor , ebe ve hemşire ve diğer sağlık profesyonellerinin temel görevleri olan bakım hizmetlerini sunmanın yanı sıra, hizmet verdikleri hastalara karşı da merhametli olmaları büyük önem taşımaktadır.( Çingöl, vd., 2018)

Kendi tarihimize baktığımızda da sağlık personelinin, maddi destekle birlikte manevi destek sağlama konusuna da büyük önem verdiği görülmektedir. Osmanlı döneminde doktorların bakım hizmetlerinden bahsedilirken maddi destek kadar manevi desteğinde olması hastaya verilmesi gerektiği konusunda hassas davrandıkları görülmektedir. Doktorun beklenen özelliklerine ek olarak, hasta ile nasıl iletişim kuracağı ve nasıl konuşması gerektiği, şefkatli davranması, hakkında da çok özel ve detaylı kurallar bulunmaktadır.( Songur & Saygın, 2014).Bu durum Vakfiyede geçen şu

ifadelerle anlatılır: “Hastalardan her birine candan dost gibi ref’et ile nazar eder. Onları asık suratla karşılamaz, onlara az da olsa vahşet ve nefret uyandıracak söz söylemez. Zira sözde bulunan sert bir kelime bazen hastaya en büyük dertten daha ağır gelir. Belki hastalara en latif ibarelerle söz söyler. Onlara en güzel şekilde hitap eder. Soru ve cevapta onlarla en şefkatli yolu tutar. Zira sarf olunan nice sözler vardır ki, onlar hastanın nezdinde cennet kevserinden zülâl ve selsebilden daha tatlıdır. Hastanın tatlı söze ihtiyacı daha çoktur. Hastalara şefkat ve riayet kanatlarını indirip döşer, onların üzerine inayet ve himaye kemerlerini gerer. Küçük, büyük hepsinin ahvalini sorar ve küçük şeyleri bile ihmal etmez.”

Burada dikkatle vurgulamak gerekir ki bir doktor, yalnızca tıp yasalarını değil, aynı zamanda insan psikolojisi, sosyolojisi, ahlakı, doğası, ruhsal yapısı, manevi boyutu ve algı dünyası ile ilgili kuralları da bilmek durumundadır. Hastaların, özellikle şefkat, merhamet ve yumuşak bir muameleye ihtiyaç duyduğu sıkça ifade edilir. Zira bazen sert ve kaba sözler ile muamelelerin hastalığı daha da ağırlaştırabileceği belirtilmektedir. (Songur & Saygın, 2014). Buradan özetle Osmanlıdan günümüze kadar bakıldığında hasta bakımında merhametli yaklaşımın ne kadar önemli olduğu görülmektedir. (Göğüş, 2016) .

Merhamet duygusuyla sağlanan hasta bakımının yansıması olarak sağlık çalışanında merhamet memnuniyeti oluşur. Merhamet memnuniyeti, hastalara sunulan hizmetin ve şefkatin duygusal bir ödülü olarak kendini gösterir. Sağlık profesyonelleri, hastalarda ya da onların aile bireylerinde olumlu bir değişiklik gördüklerinde, yaptıkları işin sonucunu almak onları mutlu eder. (Şeremet & Ekinci, 2021)

Merhamet memnuniyetinin tükenmişlik ve merhamet yorgunluğuna karşı kalkan görevi gördüğü düşünülmektedir. Yardım etmenin olumlu bir sonucu olan merhamet, bakım verenlerin yaptıkları işten keyif almasına ve iş hayatında tatmin olmasına da katkıda bulunur. (Yılmaz, 2023).

## MERHAMETLİ OLMANIN GÖRÜNMEYEN YÜZÜ

Merhamet, her ne kadar sağlık profesyonellerinin bakım süreçlerini daha etkili ve başarılı bir şekilde sürdürebilmeleri için sahip olmaları gereken önemli bir değer olsa da sürekli olarak merhametli olma durumu sağlık çalışanlarının da merhamet yorgunluğu yaşamalarına sebep olabilir. Bu durum, zamanla duygusal, fiziksel ve sosyal açıdan yorgunluğa ve tükenmişliğe yol açabilir. (Şeremet & Ekinci, 2021).

Merhamet yorgunluğu yaşayan çalışanlarda ki en büyük benzerlik, travma geçiren veya bununla karşı karşıya olduğunu düşünen bireylere yardım etmeleriyle ilgilidir.(Öztürk, 2024).Merhamet yorgunluğu üye-

rine gerçekleştirilen araştırmalara baktığımızda, en fazla etkilenen meslek grupları arasın da sağlık çalışanlarının da yer aldığı görülmektedir.(Çakmak, 2022)

Sağlık çalışanlarında merhamet yorgunluğu kavramı, ilk olarak acil servis hemşirelerinin beslenme bozuklukları vb. sorunlarla karşılaşması üzerine hemşire Joinson tarafından farkedilmiştir.( Kayacan, 2023). Bu konu üzerinde araştırma yapan Joinson, hemşirelerin hastaların hayatını tehdit eden durumlarla veya travmalarla karşılaştıklarında ortaya çıkan stres durumunu ele alarak, bu süreçte hemşirelerin kendi duygularını bastırdıklarını bunu sonucunda çaresizlik ile öfke hissettiklerini tanımlamaktadır. (Dikmen & Aydan,2016).

Merhamet yorgunluğu üzerine yapılan kavram analizi çalışmasında, merhamet yorgunluğunun gelişim süreci şu şekilde tanımlanmıştır: “Hastalarla uzun süreli, sürekli ve yoğun etkileşim, bireyin bilgi ve becerilerini kullanması ve aynı zamanda strese maruz kalması sonucunda ortaya çıkan merhamet stresinin, hafifletilmediği takdirde ilerleyerek gelişen ve birikimsel bir süreç olan nihai sonucudur Pehlivan & Güner, 2018).

Figley “Merhamet stresi ve merhamet yorgunluğunu” birbiriyle etkileşen on değişkenin olduğu bir modelle açıklamıştır.

1. **Hastaya maruz kalma:** Çekilen acıya doğrudan maruziyet nedeniyle oluşan duygudur
2. **Empatik İlgi: Yardım** ihtiyacı duyanlara destek olma arzusu, empati yeteneğimizin güçlü kalabilmesi için önemlidir. Destekleme isteği eksik olduğunda, empati kurma becerimiz de zayıflar.
3. **Empati Yeteneği:** Merhametle doğru orantılıdır.
4. **Empatik Tepki:** Empatik yaklaşım ile acı çeken insanların yaşadıkları sıkıntıları hafifletmek amacıyla uygulanan bir yöntemdir.
5. **Geri çekilme:** Sağlık çalışanlarının hastanın durumuna olan duygusal uzaklıklarını ne ölçüde koruyabildiklerinin bir göstergesidir. Bu geri çekilme, merhamet stresini azaltabilen veya önleyebilen önemli bir unsurdur.
6. **Başara Duygusu:** Sağlık çalışanlarının hastalara yardımcı olma çabaları, onların memnuniyet düzeyini etkileyen önemli bir unsurdur. Bu faktör, merhamet stresini azaltabilen veya önleyebilen unsurlar arasında yer almaktadır.
7. **Merhamet Stresi:** Hastanın acısını hafifletmek amacıyla gerçekleştirilen eylemlerdir.

8. **Uzamış maruziyet:** Zamanla meydana gelen ve acı çeken birine yardım edebilmek için gerekli sorumluluğu üstlenme hissidir. .
9. **Travmatik birikimler:** Depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu belirtileri, acı çeken hastaların deneyimleri ile bağlantılı anılardan kaynaklanmakta ve bu durumları tetikleyen olaylarla ilişkilidir.
10. **Yaşamdaki aksaklıklar:** Rutinler ve planlardaki ani değişimler, yaşamda ortaya çıkan aksaklıklar olarak tanımlanmıştır.(Figley,2002)

Sağlık çalışanlarında merhamet yorgunluğu süreci; hastalara doğrudan bakım vermeleri, çalıştıkları birimlerde (yoğun bakım, acil bakım, doğumhane vb.) hastaların uzun süreli acı çekmelerine şahit olmaları, acı çeken hastasıyla kurduğu empati ve özdeşleşmeye rağmen hastanın hissedilen acısının hafifletilememesi sebebiyle sağlık çalışanında fiziksel, sosyal, duygusal ve ruhen tükenme belirtileri gösterebilir. Bu da merhamet duygusunu zamanla merhamet yorgunluğuna bırakabilir. (Pehlivan & Güner 2018).Bir başka ifadeyle merhamet yorgunluğu bakım hizmeti veren sağlık çalışanlarında hastalardan kaynaklı duygusal, ruhsal, fiziksel ve sosyal tükenmişlik halidir. (Şeremet & Ekinci, 2021).

Merhamet kavramı, özellikle hastalarla uzun süreli etkileşimde bulunan mesleklerde daha büyük bir önem taşımaktadır. Son yıllarda, bu kavramın sağlık alanında özellikle öne çıktığı mesleklerden biri de ebektir. Bu durum beraberinde ebelerde de yoğun merhamet yorgunluğunu yaşamasına sebep olabilir.( Yüksekol vd., 2020).

Ebeler; görev, yetki ve sorumluluklarıyla toplumun içine entegre olan, en hassas ve mahrem konularda ailelere bakım sunan, sağlık camiasının en önemli unsurlarından biridir.( Sökmen, & Taşpınar,2021)

Ülkemizde kadın doğum konusunda çalışan ebeler, cinsel sağlık ve üreme sağlığı ile aile planlaması, gebelik izleme ve güvenli ebeveynliğe hazırlık, doğum öncesi ve normal spontan doğum hizmetleri sunmaktadır. Ayrıca, postpartum bakım, perinatal bakım, yeni doğan bakımı ve ailenin uyum sağlaması, perimenopozal, menopozal ve menopoz sonrası sağlık ile jinekolojik hastalıkların tedavi ve bakımı konusunda da görevleri vardır. Bunun yanı sıra, sağlıklı bir yaşlılık süreci için sağlık geliştirme ve sürdürme konularında da sorumluluk taşımaktadırlar.( Memişoğlu, 2023).

Ebelik mesleğinin temelinde kadın ve aile bulunur. Kadınların en mahrem anlarından olan doğum sürecinde kadının yanında olan, acı ve ıstırap anlarında destek veren kadın merkezli bakım sunar. (Sökmen, & Taşpınar,2021)

Toplumda hizmet veren ebelerin güçlü empati yeteneklerine sahip olmaları ve merhametle bakım sunmaları, ebelik hizmetinin temel taşlarından biridir. Şefkatli bir bakım, hastaların en önemli ihtiyaçlarından biridir. Gebelik ve doğum sürecinin, kadınlar için birçok olumlu ve olumsuz duygu taşıdığı düşünülürse, ebeler bu duyguları yönetmek ve gerekli desteği sağlamak için merhametle yaklaşarak önemli bir görevi üstlenmektedir.( Hacıvelioğlu vd.,2020).

Kadınların olumlu bir doğum yaşaması için merhamet önemlidir. Hamilelik ve doğum sürecinde kadınlar, endişe, acı, korku, üzüntü ve travma gibi bir dizi yoğun duygu yaşayabilirler. Ebeler, kadınlara bakım sunarken bu duygularla da karşılaşmakta ve travmatik doğum süreçlerinde yüksek bir empati göstererek onlarla özdeşleşebilmekte ve aynı süreçleri yaşamaktadırlar. (Demirci, 2024).Doğum esnasında kadınlara etkileşim kurmak ve onun doğum deneyimini birlikte yaşamak, ebeyi “kadınlara birlikte olmanın bedeli” olarak tanımlanan şefkat yorgunluğu riskine maruz bırakmaktadır. (Memişoğlu, 2023).

Bu yönüyle ebelik duygusal açıdan zorlu bir meslek olarak kabul edilmekte ve bu durum ebeleri merhamet yorgunluğu açısından riskli bir meslek grubu haline getirmektedir. (Demirci, 2024).Ebeler, kadınlara etkili bir şekilde 24 saat hizmet sunarak sağlıklarının korunması ve rehabilitasyon süreçlerinde önemli bir rol oynarlar. Doğumhanelerde çalışan ebelerin başlıca görevleri, doğum sırasında gebenin hem fiziksel hem de psikolojik ihtiyaçlarını karşılamak, doğum sancularıyla başa çıkmalarına destek olmak ve gebenin sürece aktif katılımını sağlayarak doğumun sorunsuz ve olumlu bir deneyimle gerçekleşmesini temin etmektir.( Mucuk & Özkan,2021).

Doğum genellikle sevgi ve mutluluk dolu bir yaşam deneyimi olarak görülse de, bazı durumlarda karmaşık veya olumsuz bir doğuma tanık olmak ya da bu sürece katılmak, ebeler için travmatik bir deneyim haline gelebilir. (Memişoğlu, 2023).

Ebe, ağrı hissederek gelen bir hamileyle karşılaştığında, duygusal bir bağ kurarak onun acısını hissettiği ve empati yaptığı görülür. Ebe ile kadın arasındaki empati bağının, travmatik doğum deneyimi sonrası ebelerin psikolojik sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yarattığı ortaya konmuştur.(Sökmen & Taşpınar, 2021).

Doğumhane de uzun süre ve yoğun bir şekilde hastalarla etkileşimde bulunan ebelerin sorumluluğu altında ki hastalarla aynı tür travma, ağrı ve ıstıraplara maruz kalması sonucu hem zihinsel hem de fiziksel olarak kendinden sürekli fedakarlık yapması merhamet yorgunluğuna sebep olur. (Yılmaz, 2023).

Ebelerin çalışma hayatlarında karşılaştıkları doğum sonrası kanama, omuz sıkışması, üçüncü derece perine yaralanmaları, ölü doğum, düşük, üreme kaybı ve aile içi şiddet gibi durumlar ve (Demirci, 2024) bunlara ek olarak travmatik doğum olaylarına mesleki mecburiyetlerden dolayı maruz kalması ebeler için büyük stres sebepleridir. Travmatik doğum sonrası bu stres ebelerde yıpranmaya sebep olabilir. (Leinweber & Rowe, 2010). Tüm bu tür sorunları yaşayan kadınlar ve aileleriyle yakın ilişkide olan ebeler zamanla bu stresörlerle başa çıkamayabilir ve bu durum merhamet yorgunluğu yaşamalarına yol açabilir. Bu durum, mesleki bir risk taşımakta ve ebelerin mental sağlığını ile bakım sunma yeteneklerini olumsuz yönde etkilemektedir. (Demirci, 2024).

Stresli doğum durumları ebelerin mesleki ve kişisel kimlikleri üzerinde uzun vadeli bir etkiye sahip olabilir. Ebelerin duygusal stresle başa çıkabilmeleri için desteklendiklerini ve değer gördüklerini hissetmeleri gerekir. (Halperin vd., 2011) Yoksa bu durum ebeler de yardım etmeye isteksiz hale gelme, enerjilerinin düşmesine, sinirli olmalarına, tükenmişlik hissetmelerine sebep olabilir. Ayrıca, ebeler, hastalar ve onların yakınlarına gösterdikleri empatiyi yitirebilirler. Bazı hastalarla ilgilenmekten kaçınabilir, neşe bulamamış hissedebilirler. Sıklıkla izin almak isteyebilirler. (Kayacan, 2023).

2023 yılında İstanbul İl Sağlık Müdürlüğüne bağlı bir hastanede ebelerin merhamet yorgunluğuyla ilgili yapılan bir çalışmada merhamet yorgunluğunu şu şekillerde ifade etmişlerdir.

‘...hastalara sürekli merhamet göstermek, onu anlamaya çalışmak ve bunların verdiği yorgunluk.’ (Katılımcı 19, yaş 25, 2 yıllık deneyim)

‘...çok fazla empati yapmaktan kaynaklı yorgunluk olabilir.’ (Katılımcı 22, yaş 29, 6 yıllık deneyim)

‘...Merhamet yorgunluğu mesela ilk gördüğüm ölü doğumla şu an gördüğüm arasında aynı tepkiyi verememek, aynı hisleri yaşayamamak bir nevi hissizleşme.’ (Katılımcı 18, yaş 30, 6 yıllık deneyim)

‘...sürekli aynı olumsuz duyguları yaşadıkça, üzücü tablolarla karşılaştıkça insanın artık üzerinde o enerjinin birikmiş olabileceğini düşünüyorum. Yani yaşanan bu olumsuz kötü duyguların birikmişliği...’ (Katılımcı 4, yaş 31, 7 yıllık deneyim)

‘‘ Çoğu ebe tarafından merhamet yorgunluğu tanımlanırken: merhametli olmaktan yorulma, hissizleşme, enerji ve duygu kaybı yaşama olarak ifade etmişlerdir. (Yılmaz, 2023).

Mayıs-Temmuz 2020 tarihleri arasında Çin’in orta kesimindeki Henan Eyaletindeki 62 hastanede, 206 ebeyle gerçekleştirilen bir çalışmada

ebelerin merhamet memnuniyeti ve tükenmişlik düzeyleri orta riskli olarak bulunmuş. Ebelerin sürekli olarak ebelik mesleğini bırakmayı düşünmenin yanı sıra, düşük sosyal destek, gece-gündüz vardiyasında çalışma zorunluluğu, sağlığın bozulması, son yıllarda ortalama olarak daha fazla travmatik doğum olayıyla karşılaşılması ve ebe olarak daha az iş doyumunu yaşamak gibi faktörlerin tükenmişlik üzerinde olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir. (Qu vd., 2022).

Kumari ve Bist tarafında 2020 yılında Hindistan da 50 ebeyle yapılan bir çalışmada ebelerin çoğunluğunun 43'ünün (%86) ortalama düzeyde şefkat yorgunluğu yaşadığı, 33'ünün (%66) ortalama düzeyde tükenmişlik yaşadığını, sadece 16'sının (%32) yüksek düzeyde şefkat memnuniyetine sahip olduğunu ortaya koydu.( Kumari & Bist, 2020) .

Amerika' da 473 ebe ile yapılan çalışmada ebelerin %29 'u İkincil travmatik stres (STS) , %36'sı travmatik doğumlara katılmaları nedeniyle travmatize olmuş hastalarına maruz kalmaktan kaynaklanan travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) semptomlarını pozitif çıktığı görülmüştür. (Beck vd., 2015)

Bu çalışmalardan sonuçla merhamet yorgunluğu, ebelerde fiziksel, zihinsel, sosyal, duygusal, manevi belirtilerle kendini gösterir. Merhamet yorgunluğunun en belirgin belirtisi ise duygusal hissizleşmedir. ( Evli vd., 2023).

Sonuç olarak bakım veren ebeler, merhamet yorgunluğu nedeniyle bazı hastalarla çalışma konusunda isteksizlik veya korku yaşayabilirler. Bu durum, empati yeteneklerinin azalmasına, sürekli baş ağrıları, sindirim sorunları, hassasiyet, anksiyete, depresyon ve öfke kontrolünden kayıplara yol açabilir.( Ünlü, 2023).

Ebelerin çalıştıkları bölümlerde tanık oldukları olumsuz durumlardan dolayı yaşadıkları merhamet yoğunluğunu meslektaşları, aileleri ve arkadaşları ile paylaşması ve yine meslektaşlarının desteğini alması, sonrada da bilgi ve danışma hizmetlerinde ki eksikliklerin giderilmesinin ebelere yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir.( Sökmen & Taşpınar,2021).

## **MERHAMET YORGUNLUĞUNUN NEDENLERİ VE BELİRTİLERİ:**

Birçok sağlık çalışanı, yardıma ihtiyaç duyan hastaların duygusal hallerine maruz kalırlar ve zamanlarının büyük bir kısmını bu durumla geçirir. Bu durum sağlık çalışanlarının psikolojik ve fiziksel açıdan olumsuz durumlar yaşamalarına neden olabilir.(Aslan, 2020).

Aynı zamanda sağlık çalışanlarının hastaların yaşadığı acı ve ıstırap karşısında empati kurmaları, hastanın yerine kendini koyarak vicdan duygusuyla yaklaşması ve zamanla bu duygularla başa çıkamamaları yerini merhamet yorgunluğuna bırakır.( Dikmen & Aydın, 2016).

Merhamet yorgunluğunun fiziksel, davranışsal, psikolojik, ruhsal ve iş ile ilgili belirtileri bulunmaktadır.(Makas,2023).

**İşle ilgili belirtiler:** Aktif çalışmada isteksizlik, işe gitmek istememe, sürekli izin kullanmak isteme, tıbbi hataların artması. (Esin, 2022). Bakım verme isteğinin azalması, yardımlaşma arzusunun giderek zayıflaması, bakım sağlanan bireylere karşı kayıtsızlık ya da alaycı bir tutum sergileme, işe gitme isteksizliği, işe gecikmeler ve devamsızlığın artması gibi olumsuz durumlar ortaya çıkabilir. Bu durumlar, iş kaynaklı sorunlara karşı tepkisizlik, aşırı çalışkanlık yani işkoliklik, yetersiz kayıt tutma, düşük motivasyon, mesleğe dair olumsuz düşünceler ve iş ile iletişimin kalitesinde düşüş ile kendini gösterir. Ayrıca, karar verme yeteneğinde azalma, obsesif kompulsif davranışlar, profesyonel çaresizlik, mesleki aidiyet duygusunda gevşeme, üretkenlik ve verimlilikte düşüş, kariyer amacının kaybolması gibi durumlar da yaşanabilir. (Demirci, 2024).

**Fiziksel belirtiler:** Güç kaybı, kronik yorgunluk, hızlı kilo alıp verme, sebepsiz baş ağrıları, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, uyku bozuklukları, mide-bağırsak problemleri, bağışıklık sistemi zayıflaması gibi belirtilerdir. (Esin, 2022).

**Duygusal belirtiler:** Yüksek beklentiler, tükenmişlik duygusunu besleyerek, güçsüz hissetmeye ve suçluluk duygusunun artmasına neden olur. İnsanlar kendi içlerine kapanarak, uyuşukluk, korku ve çaresizlik hissi ile baş başa kalır. Üzüntü ve karamsarlık, başkalarının sorunları hakkında tekrarlayan düşüncelerle birleşince, irritabilite ve bunalmışlık hissini artırır. (Demirci, 2024). Bunlara bağlı olarak İsteksizlik, umutsuzluk, işten ayrılma arzusu, duygusal soğuma, aşırı madde kullanımı, öfke, endişe, depresyon ve başarısızlık gibi birçok belirti bulunmaktadır.(Esin,2022).

**Davranışsal belirtiler:** Hasta ile ilgilenmeme, hastanın acısını basite indirgeme, yaralanma ve kazalarda artma, hastalara dikkat etmeme, bazı şeyleri erteleme, hata yapma, yardım talebinde azalma, hastalarla daha az süre geçirme, kayıtsızlıktır. (Esin, 2022). Hata yapma eğilimi, öz bakımda eksiklik, iğneleme davranışları, sabırsızlık, kâbus görme, dinleme becerisinde azalma, yeme bozuklukları, sürekli yakınma, bağımlılıkların (alkol, uyuşturucu, cinsellik vb. ) gelişimi , ilaç kullanma isteğindeki artış, duygusal paylaşımdan kaçınma, yakınlık ve cinselliğe ilginin azalması, güvensizlik, aşırı koruma eğilimi, hoşgörünün azalması, tahammülsüzlük, kişiler arası ilişkilerde zayıflama, çatışmalarda artış, özel yaşamın etkilen-

mesi, tepkisizlik ve sosyal izolasyon durumları gözlemlenmektedir. (Demirci, 2024).

**Manevi Belirtiler:** İnanç ve değer yargılarında olumsuz değişiklikler, manevi duyarsızlık, başkalarının inançlarına saygı göstermeme gibi durumlarla kendini gösterebilir. Büyük bir değişikliğin, örneğin iş değişikliği, yer değişikliği veya boşanma gibi, gerekli olduğu düşüncesi sıklıkla ortaya çıkar. Bu süreçte hayatın anlamı sorgulanabilir, hayat amacı kaybolmuş hissedilebilir, Tanrı'ya karşı bir öfke duyulabilir. Ayrıca dini inançlar sorgulanmaya ve şüphecilik artmaya başlayabilir. (Demirci, 2024)

**Bilişsel Belirtiler:** Dikkat eksikliği, müdahaleci düşünceler, geçmiş dönüşler, iş-yaşam dengesinde zorluk çekme, kişisel tatminin olmaması, düşük konsantrasyon düzeyi, düşük özsaygı, dezoryantasyon yaşama, mü-kemmeliyetçilik, travmaya aşırı odaklanma, başkalarına ya da kendine zarar verme düşünceleri, nesnellikte kayıplar, kişisel başarı hissini azaltması, bellek sorunları ve zihin yorgunluğu olarak adlandırılabilir. (Demirci, 2024)

Son dönemlerde sağlık sektöründe çalışanların ayrılması, hasta memnuniyetinin düşmesi ve iş güvenliği konularının da sorunlar yaşanması, iş tatminsizliği, verimlilikte düşüş ve tükenmişlik gibi sorunlar merhamet yorgunluğunun sağlık sektörünü ne kadar etkilediğini göstermektedir. (Çakmak, 2022).

Merhametli yaklaşımın sağlanması, ortam güvenliğinin artması için yalnız hastaların gereksinimleri değil, bakım verenlerin gereksinimleri de dikkate alınmalı, çalışma ortamından kaynaklı olumsuzluklar en aza indirilmelidir. (Memişoğlu, 2023).

Sağlık çalışanlarının ağır merhamet yükü taşımaları, uygun olmayan bakım tutumlarına, bakım kalitesini bozulmasına, mesleki hatalara ve hasta sağlığını daha da tehlikeye tehlike atacak uygulamalara sebep olabilir. (Demirci, 2024).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Merhamet yorgunluğunu önlemenin en önemli yolu, belirtileri tanımak ve bunların farkında olmaktır. Zira bu olumsuz işaretler, sağlık çalışanlarının mesleki tükenmişlik yaşamalarına ve işlerinden tamamen kopmalarına neden olabilmektedir. Merhamet yorgunluğunu etkili bir şekilde yönetebilmek için, öncelikle bu durumu kabul etmek ve gerekli önlemleri almak büyük bir önem taşır. Bu yaklaşım, hastalara sunulan hizmetin kalitesini artırmak ve geliştirme için de kritik bir rol oynamaktadır. (Esin, 2022)

Merhamet yorgunluğunu önlemeyi maddeler halinde ifade edersek:

**İlk Basamak:** Merhamet yorgunluğu kavramının derinlemesine araştırma ve öğrenmek.

**İkinci Basamak:** Bakım hizmeti sunan personelin travmatik stresörlere karşı tepkisizleştirilmesi öğretmek ve uygulamasını sağlamak

**Üçüncü Basamak:** Travmayla karşı karşıya kalmış personelin terapötik uygulamalarla gevşeme tekniklerinin öğrenmesi sağlanmalıdır ve bu teknikleri çalışma hayatında uygulanması sağlanmalıdır.

**Dördüncü Basamak:** Kişinin sosyal desteklerini inceleyerek bu desteklerin miktarını ve çeşitlerini artırmak. Bu dört basamakta ki adımlarla merhamet yorgunluğunun hafifletilmesi sağlanabilir.(Çınarlı, 2019).

Bu basamaklar haricinde merhamet yorgunluğuna yönelik eğitim programı olan “Farkındalık Tabanlı Stres Azaltma Programı” ile çalışanların stresörleri azaltılıp (Esin, 2022) , günlük hayatın gereksinimleri doğrultusunda stres, acı ve hastalıklarla başa çıkmayı metotlarını ve merhamet yorgunluğunda nasıl yaklaşım sergilemeleri gerektiğini öğretmektedir. Sağlık çalışanlarının, merhamet yorgunluğunu daha iyi anlayabilmeleri için çeşitli değerlendirme araçlarıyla kendilerini test etmeleri önerilmektedir. Bu değerlendirmeler, bireylerin sorunlarını çözmek için gerekli adımları atmalarına ve iş tatminlerini artırmalarına yardımcı olmaktadır. (Çınarlı, 2019).

Merhamet yorgunluğunu azaltabilmek için kişisel, profesyonel ve kurumsal stratejiler belirlenmelidir.

**Kişisel stratejiler olarak:** Manevi ihtiyaçlarını ertelememek, iş ve özel hayat ayrımını yapabilmek, gerek duyulduğunda psikolojik destek almaktan çekinmemek

**Profesyonel strateji olarak:** Yapılan işin önemini farkındalığı, tecrübeli yaklaşım sergileyebilme, mesleki danışmalık becerilerini geliştirme, iş ile ilgili amaçlar belirlemek ve bunlara uyum sağlamak

**Kurumsal strateji olarak:** hastalarla birlikte daha saygılı bir hastane ortamı yaratmak, çalışma ortamını rahatlatmak ve iyileştirmek.

Kurum yöneticilerinin personelde ki merhamet yorgunluğu azaltmaya yönelik faaliyetler geliştirmelidir. Bu süreçte idare ve personellerle ortak adımlar atarak merhamet yorgunluğunu minimum seviyeye düşürmelidir. Sağlık personelinin kendinden daha deneyimli meslektaşlarıyla rahatça iletişim kurabilmesi ve sıkı bir denetleme kaygısı taşımadan hastalarla ilgili konular üzerinde çalışabilmesi önemlidir. Ayrıca, klinik sorumlusunun kendi yöntemini açıkça ve özgür bir şekilde ifade edebileceği düzenli bir mesleki danışmanlık sağlamak gereklidir.( Çakmak, 2022).

Sağlık kuruluşları ve yöneticileri, sağlık çalışanlarının çalışma yaşam kalitesini artırmak amacıyla çeşitli önlemler almalıdır. Çalışanlar için daha destekleyici ortamlar yaratmak, iş yükünü dengede tutmak, duygusal destek sağlamak ve mesleki gelişimi teşvik eden adımlar atmak, sağlık çalışanlarının iş yaşam kalitelerini yükseltmelerine yardımcı olabilir. Bu iyileşmeler, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin kalitesini de artırma potansiyeline sahiptir. (Öztürk, 2024).

Bu kapsam da ebelerin çalışma hayatına bakıldığında toplum-sağlığı, kadın ve üreme sağlığı, ergen-sağlığı, yeni doğan-sağlığı, gibi ülkelerin gelişmişlik derecelerinin belirlenmesinde etkili birimlerde görev yaptıkları görülmektedir. Toplumun her kesimine hitap eden ebelik mesleğinde bakım kalitesini artırmak için ebelerin merhamet ve merhamet yorgunluğu kavramlarını sentezleyebilmeleri, ayırımını yapabilmeleri sağlanmalıdır. Bu başlıklar doğrultusunda eğitimler verilmeli, kurumların bu konuda eğitici programlar düzenlemesi önemli. Risk faktörlerinin belirlenip yönetimle birlikte hareket edilerek ebeler için uygun ortamı çalışma alanları sağlanmalıdır. Merhamet yorgunluğun oluşumu engellenerek hizmet kalitesi artırılabilir. Bu sonuçlar doğrultusunda ebelik mesleği ve merhamet kavramları üzerine çalışmaların sayısı artırılması önerilmektedir.

## KAYNAKÇA

- Aslan, Y. (2020). Palyatif bakımda psikososyal yaklaşım ve değerlendirme: kısa bir derleme. *J Med Palliat Care* 1(2), 41-45.
- Beck, CT., LoGiudice, J., Gable RK. A mixed-methods study of secondary traumatic stress in certified nurse-midwives: shaken belief in the birth process. *J Midwifery Womens Health*. 2015.
- Coetzee, S. K., Klopper, & H. C. (2010). Compassion Fatigue With in Nursing Practice: A Concept Analysis. *Nursing&Health Sciences*. 12(2), 235-243
- Çakmak B (2022). Cerrahi hemşirelerde merhamet düzeyi ve merhamet yorgunluğunun incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Çınarlı T (2019). Acil hemşirelerinde merhamet yorgunluğunu etkileyen faktörler. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Acil Hemşireliği Anabilim Dalı, Samsun
- Çingöl, N., Çelebi, E., Zengin, S., Karakaş, M. (2018). Bir Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin Merhamet Düzeylerinin İncelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 21, 61-67
- Dalgacı, B., & Gürses, İ. (2018). Merhametin Sağlık Hizmetlerindeki Yeri Ve Önemi. *Sinop Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2(1), 181-204.
- Demirci G (2024). Ebelerde Merhamet Yorgunluğu Ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Dikmen Y., Aydın Y. (2016). Hemşirelerde Merhamet Yorgunluğu: Ne? Nasıl? Ne Yapmalı? *Journal of Human Rhythm*; 2(1), 13-21.
- Esin G (2022).Sağlık çalışanlarında koronavirüs pandemisinin merhamet, merhamet yorgunluğu, hayatın anlam ve amacı ölçekleri ile değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van
- Evli, M., Ödek, Ö., Şimşek, N. (2023). Hemşirelerde Merhamet Yorgunluğunun Yordayıcısı Olarak Bilişsel Değerlendirme, Pozitif/Negatif Duygular. *Anadolu Akademi Sosyal Bilimler Dergisi* 5(1),22-32
- Figley, CR. Compassion Fatigue: Psychotherapists Chronic Lack of Self Care, *Journal of Clinical Psychology*. 2002;58 (11):1433–1441.
- Göçmen Baykara, Z. (2014). Hemşirelik bakımı kavramı.
- Göğüş F (2016). Cerrahi hastaların ve cerrahi hemşirelerinin bakım davranışı değerlendirmelerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara
- Hacıvelioğlu, D., Can, H. Ö., Oran, N. T. (2020). Ebelik Mesleğinde Duygusal Emek. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 20(4), 163-172.

- Halperin, O., Goldblatt, H., Noble, A., Raz, I., Zvulunov, I., Liebergall, Wischnitzer, M. (2011). Stressful childbirth situations: A Qualitative study of midwives. *Journal of Midwifery&Women's Health*,
- Hiçdurmaz D, İnci F.A. Eş duyum yorgunluğu: tanımı, nedenleri ve önlenmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2015; 7(3): 295-303
- İnternet: Türk Dil Kurumu Sözlükleri, "Bakım" sözlük anlamı. <https://sozluk.gov.tr/>
- Kaya, E., & Gündüz, S. (2022). Sağlık Kurumlarında Merhamet Yorgunluğu ve Hasta Güvenliğinin Önemi. *Uygulamalı Sosyal Bilimler ve Güzel Sanatlar Dergisi*, 4(8), 46-6
- Kayacan S (2023). Acil servis hemşirelerinde vicdan stresinin merhamet yorgunluğu ve hemşirelik bakım kalitesi algısı üzerine aracılık etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı
- Kumari, K., Bist, L. (2020). A descriptive study to assess the prevalence of compassion fatigue, burnout and compassion satisfaction among staff nurses working in selected hospitals of gautam buddh nagar, Uttar Pradesh, India. *International Journal of Nursing & Midwifery Research (E-ISSN: 2455-9318)*, 7(3), 16-23.
- Leinweber J, Creedy DK, Rowe H, Gamble J. Responses to birth trauma and prevalence of posttraumatic stress among australian midwives. *Women and birth*. 2017;)
- Makas Ö.B (2023). Ebelerin psikolojik dayanıklılığının merhamet yorgunluğu ve merhamet memnuniyeti ile ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- Memişoğlu A (2023). Kadın doğum alanında çalışan hemşire ve ebelerin öz-şefkati, öz-bakım, şefkat yorgunluğu ve psikolojik dayanıklılık yordar mı? Bir karma yöntem çalışması. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı
- Mucuk, Ö., Özkan, H.(2021). Travmatik doğum eylemi ve ebelik bakımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 30(4), 218-225.
- Öztürk G (2024). Kadın hastalıkları ve doğum alanında çalışan sağlık profesyonellerinin merhamet düzeyleri ve merhamet düzeylerinin, merhamet yorgunluğuna ve çalışma yaşam kalitesine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi
- Pehlivan T, Güner P (2018). Merhamet yorgunluğu: bilinenler, bilinmeyenler. *Journal of Nursing Education and Practice* 9(2): 129-34.
- Qu L, Gao J, Liu L, Lun B, Chen D. Compassion fatigue and compassion satisfaction among Chinese midwives working in the delivery room: A cross-sectional survey. *Midwifery*. 2022

- Songur, H., & Saygın, T. (2014). Şifahaneden hastaneye: Sağlık kuruluşlarının değişimine genel bir bakış. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, (19), 199-212.
- Sökmen, Y., Taşpınar, A. (2021). Doğumhanede Çalışan Ebelerde Merhamet Yorgunluğu Algısı: Nitel Bir Çalışma. Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(1), 55-62.
- Şeremet, G. G., Ekinci, N. (2021). Sağlık çalışanlarında merhamet yorgunluğu, merhamet memnuniyeti ve merhamet korkusu. Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi, 12(29), 330-344.
- Tanrıkulu, E., & Denat, Y. (2022). SAĞLIK HİZMETLERİNDE MERHAMET. Sağlık Bilimleri Dergisi, 31(1), 120-125.
- The Lancet. (2014). Midwifery: an executive summary for The Lancet's Series. <https://www.thelancet.com/series/midwifery>
- Türkiye Diyanet Vakfı İslam Ansiklopedisi. Merhamet. 10/03/2025 tarihinde MERHAMET - TDV İslâm Ansiklopedisi (islamansiklopedisi.org.tr) adresinden erişim sağlanmıştır.
- Ünlü Ş (2023). Hemşirelerin merhamet düzeyi ve bakım davranışları ile ilişkili faktörler ve merhametin bakım davranışına etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir.
- Yağmuroğlu Cansu (2024). Yoğun bakım hemşirelerinin psikolojik dayanıklılık düzeyi ve merhamet yorgunluğu arasında ki ilişkinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yılmaz E (2023). Perinatal kaybı olan kadınlarla çalışan ebelerin merhamet yorgunluğu ve merhamet memnuniyeti deneyimleri. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Yılmaz, E. , Nazik, F. (2018). Annelerin doğumu algılayışı ile hemşirelik bakımını algılayışı arasındaki ilişki. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi, 15(2)52-56.
- Yüksekol, Ö. D., Orhan, İ., Yıldız, E., Yılmaz, A. N., (2020). Ebelik bölümü öğrencilerinin merhamet düzeylerinin belirlenmesi. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi 8(3),566-577.

# BÖLÜM 11

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜST EKSTREMİTE KIRIK- LARI: KLİNİK VE CERRAHİ PERSPEKTİF

*Ömer ESMEZ<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Uzman Dr., Fethi Sekin Şehir Hastanesi , Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü , Elazığ, Türkiye , [dresmezomer@gmail.com](mailto:dresmezomer@gmail.com) , ORCID : 0000-0002-4475-3501

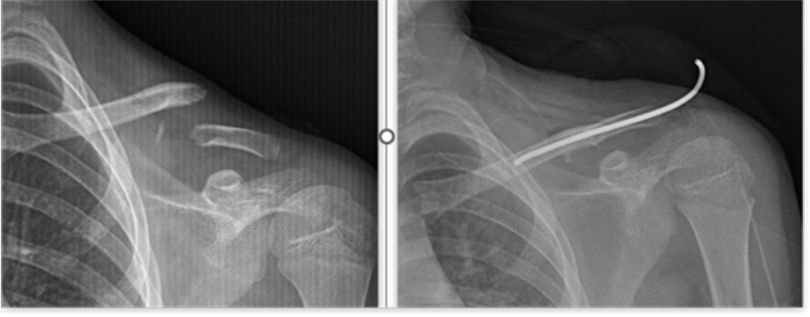
## 1.GİRİŞ

Çocuk kırıkları yetişkin dönem kırıklarından bazı yönleriyle ayrılır. Çocukluk dönemi kemikleri kırılmaya daha müsait olup, yetişkin dönem kemiklerden en önemli farkı; büyüme çekirdeği (fizis) ve kalın perios-teumun olmasıdır. Büyüme çekirdeği yaralanmalarının, ekstremitelerde uzunluk farkı oluşması çocuk kırıklarını önemli kılar. Çocuklardaki kalın periost, hızlı iyileşme ve kırık remodelizasyonuna yardımcı olur. Hızlı iyileşmesine ve redüksiyonuna yardımcı olmasını sağlar. Buna bağlı olarak da çocuklardaki kırıklar daha stabildir (Rodríguez-Merchán, 2005).

## 2.ÇOCUK ÜST EKSTREMİTE KIRIKLARI

Sternoklaviküler yaralanmalar nadir olup, posterior çıkıklar hayati risk oluşturabildiğinden bu bölge yaralanmalarına dikkat edilmelidir (Honeycutt et al., 2021). Fizik muayenede sternoklaviküler asimetri, omuz abdüksiyonunda ağrı ve şişlik göze çarpar. Eklemde öne olan çıkıkları nefes alıp verme mekanizmasını çok fazla etkilemezken, arka çıkıklarda nefes darlığı, yutma güçlüğü gibi semptomlar oluşabilir (Kiel et al., 2023). Klavikula damar-sinir paketine çok yakın olduğundan brakial pleksus hasarı ve subklavian arter hasarı konusunda uyanık olunmalıdır (Fenig et al., 2010). Tanı için direk grafi ilk başvuru yöntemidir. Fakat bu bölgedeki vasküler ve akciğer patolojilerini değerlendirmede bilgisayar tomografinin kullanımı günümüzde artmıştır. (Medvecky & Zuckerman, 2000). Tedavide anterior çıkıklara sedasyon altında kapalı redüksiyon, posterior çıkıklara perkütan-açık operasyon önerilir (Honeycutt et al., 2021; Morell & Thyagarajan, 2016).

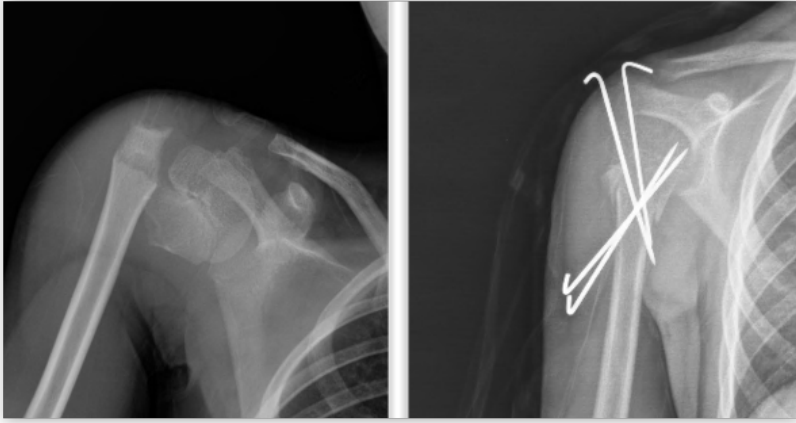
Pediyatrik popülasyonda yetişkinlere benzer şekilde klavikula kırıkları en çok şaft kısmında görülmektedir. Yeniğan döneminde zor doğuma sekonder olurken, yürüme çağı çocuklarda travmaya sekonder görülür. Brakial pleksus hasarı ile doğan çocuklarda klavikula kırığı araştırılmalıdır (Ergün & Sarıkaya, 2022). Dört yaş altı çocuklarda görülen klavikula kırıklarında istismardan şüphelenilmelidir (Oppenheim et al., 1990). Adölesan dönemde spor sırasında çarpışma sebebiyle kırıklar oluşur (Kang et al., 2021). Klavikula şaft kırıklarının çocuk popülasyonda kendiliğinden kaynama oranları yüksek olduğundan bandaj veya kol askısı ile konservatif tedavi sıklıkla önerilmektedir (Neer, 1960; Ersen et al., 2015). Nörovasküler hasar, açık kırık ve cilde bası yapan çatılama durumlarında cerrahi önerilir (Sassi et al., 2022) (Şekil 1 ). Distal klavikula kırıkları şaft kırıklarına göre daha az sıklıktadır (Craig, 1996).



*Şekil1: Klavikula kırığı olan hastamızın operasyon öncesi ve sonrası direk grafileri*

Skapula kırıkları çocuklarda nadir olup genellikle yüksek enerjili travmalara eşlik eder .Eşlik eden kafa ve akciğer travmalarına dikkat edilmelidir (Shannon et al., 2019; Goss, 1995). Tanıda öncelikle grafi kullanılır. Operasyon planı yapılacaksa bilgisayarlı tomografi çekilebilir. Skapula kırıkları eklem içi basamaklanma yoksa genellikle konservatif takip edilmektedir (Naňka et al., 2022).

Humerus kemik büyümesinde proksimal humerus önemli yer tutmaktadır. Bu bölge kırıkları özellikle küçük yaş çocuklarda yüksek remodelizasyon kapasitesine sahiptir (Binder et al., 2016). Yüksek enerjili kırıklarda nadir de olsa aksiller sinir ve arter yaralanması olabileceğinden ilk muayenede nabız ve nörolojik muayene gözden kaçırılmamalıdır (McLaughlin et al., 1998). Hastalar omuz abdüksiyonda ağrı şikayeti ile gelir. Tanıda direk grafi ilk başvuru yöntemidir .Fiz hasarı olabileceğinden hastalar yakın takip edilmelidir. Bu bölge kırıklarının büyük kısmı metafiz yerleşimli fazla ayrışmamış kırıklar olup velpau bandajı ile konservatif takip edilmektedir. Ayrışmış kırıklarda çocuğun yaşına göre cerrahi karar verilmesi önerilir (Bae, 2020). Cerrahi tedavide perkütan pinleme, intramedüller elastik çiviler, kanüle vidalar ve plaklar kullanılabilir (Şekil 2).



*Şekil 2: Humerus proksimal kırığı olan hastamızın operasyon öncesi ve sonrası direk grafileri*

Humerus shaft kırıkları omuz çevresi kırıkların 1/10'unu oluşturur (O'Shaughnessy et al., 2019). Trafik kazası, yüksekten düşme, spor yaralanmaları gibi yüksek enerjili travmalara olabileceği gibi; patolojik zeminde düşük enerjili travmalarla da olabilir . Yenidoğan dönem düşük el şikayeti olan çocuklarda klavikula kırıkları yanında humerus kırıkları da araştırılmalıdır. Hasta da kolu kaldırırken ağrı, ciltte ekimoz, şişlik kırık şüphemizi destekleyecek fizik muayene bulgularıdır. Direk grafi ile tanı konulmaktadır. Remodelizasyon potansiyeli yüksek olup hasta yaşı ve kırık stabilitesine göre tedavi kararı verilir. Stabil ayrışmamış kırıklar vel-pau bandajı , hanging cast alçı veya u ateli tercih edilir (Waters et al., 2019; Sarmiento & Latta, 1999). Açık kırık, bilateral kırık, çoklu travma ve ilerleyici sinir yaralanması cerrahi endikasyon olarak kabul edilebilir (Gordon & Garg, 2010). Cerrahi tedavi olarak titanyum elastik çivi sıklıkla tercih edilmektedir (Kong et al.,2021) (Şekil 3).



*Şekil 3: Humerus proksimal shaft kırığı olan hastamızın operasyon öncesi ve sonrası direk grafileri*

Suprakondiler kırıklar humerus alt uç bölge kırıklarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır (Kasser & Beaty, 2006). Bu bölge kırıkları ciddi komplikasyonlara sebep olabileceğinden tedavi kararında dikkat edilmelidir. 10 yaş altı erkek çocuklarda daha sık görülmektedir (Otsuka & Kasser, 1997; Omid, Choi, & Skaggs, 2008). Suprakondiler humerus kırıkları distaldeki kırığın yönüne göre ekstansiyon ve fleksiyon tipi olarak 2 alt gruba ayrılır. Ekstansiyon tipi suprakondiler kırıklar %95 sıklıkta iken fleksiyon tipi %5 civarındadır (Cheng et al., 2001; Mahan et al., 2007). Çocuklarda bu kırık genellikle dirsek açıkken el üzerine düşmeye sekonder sonucu oluşur (Omid, Choi, & Skaggs, 2008). Kırılma esnasında arka periostun sağlam olması redüksiyonun kolay olmasını sağlar (Abraham et al., 1982). Suprakondiler kırıklarda ilk muayene çok önemlidir. Muayenede cilt büzülmesi, nabız, ekstremité rengi ve sıcaklığı, nörolojik muayene not edilmelidir (Pirone et al., 1988). Eşlik eden diğer kemik kırıkları durumunda kompartman sendromu ihtimali arttığı unutulmamalıdır (Omid, Choi, & Skaggs, 2008). Tanı için direk grafi kullanılmaktadır. Ön ve yan dirsek grafileri çekilmelidir. Nondeplase suprakondiler humerus kırıkları atlanmaması için yan grafide posterior yağ yastıkçığı görüntüsüne dikkat edilmelidir (Skaggs & Mirzayan, 1999). Dirsek yan grafide humerus anterior korteksden çizilen hat kapitellumu orta üçte birinden geçmelidir Ekstansiyon tipi kırıkta, kapitellum bu hattın arkasında kalır (Omid, Choi, & Skaggs, 2008). Suprakondiler humerus kırıkları sınıflandırmasında modifiye edilmiş Gartland sınıflandırması sıklıkla kullanılmaktadır (Gartland, 1959). Tip I de kırık hattı ayrışmamıştır. Tip II de kırık hattı distalinded bir miktar arkaya basamaklanma vardır. Tip III de kortikal devamlılık yoktur. Tip IV birçok ekseninde instabil suprakondiler humerus kırıklarıdır (Leitch et al., 2006; Gartland, 1959). Suprakondiler humerus kırıklarında tip I kırıklar uzun kol atelleme ile konservatif takip edilebilir (Omid, Choi, & Skaggs, 2008). Deplase olmuş cerrahi gerektiren kırıklar erken dönemde kırık hattını sıkımayacak şekilde bol pamukla uzun kol atele alınarak kompartman sendromu ve damar sinir hasarı gelişimi önlenir (Battaglia et al., 2002; Mapes & Hennrikus, 1998). Cerrahi tedavide en sık perkütan pinleme tedavisi kullanılır (Şekil 4). Başarısız kapalı redüksiyon ve nabız olmayan soluk el durumunda açık cerrahi planlanır (Omid, Choi, & Skaggs, 2008). Suprakondiler humerus kırıkları sonrası sinir hasarı, kompartman sendromu, yanlış kaynama, hareket kısıtlılığı ve tel dibi enfeksiyonu gibi önemli komplikasyonlar gelişebileceğinden bu kırıklara multisipliner yaklaşım önemlidir (Özkaya & Fidan, 2024). Lateral kondil kırıkları çocuklarda suprakondiler kırıklardan sonra en sık gözükten 2. Kırık tipidir. Bu bölge kırığında dikkat edilmesi gereken husus avasküler nekroz ve kaynamama gibbi komplikasyonların ciddi deformiteye sebep olmasıdır Milch ve Weiss sınıflaması en sık tercih edilir. 2 mm üstü yer değıştirme cerrahi endikasyondur. (Milch, 1964; Weiss et al., 2009)



*Şekil 4: Suprakondiler humerus kırığı olan hastamızın operasyon öncesi ve sonrası direk grafileri*

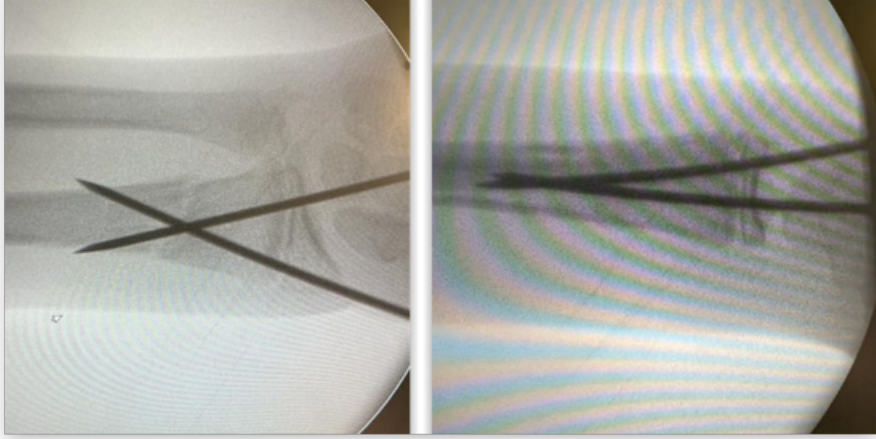
Ön kol kırıkları çocuklarda en sık görülen uzun kemik kırıkları olup tüm kırıkların yaklaşık 1/5'ini oluşturmaktadır (Caruso et al., 2021). Fizik muayenede ağrı, şişlik, krepitasyon ve dışardan gözükten açılanma ilk göze çarpan bulgulardır. Tanı direkt grafi ile konulur (Kyriakides et al., 2022). Çocuk ön kol kırıklarında kabul edilebilir redüksiyon kriterleri yaşa göre farklılık göstermektedir (Caruso et al., 2021). Küçük çocuklarda remodelizasyon daha yüksek olduğu için kabul aaralığı daha geniştir. Redüksiyon yaparken traksiyon ve açılanma yönünü düzeltici manevralar yapılır (Alagöz & Güleç, 2020; Cohen et al., 2022). Redüksiyondan sonra ilk 24 saat kompartman sendromu açısından takip edilmeli ve aile dolaşım takibi açısından bilgilendirilmelidir. Kapalı redüksiyon sonrası yapılan alçı 6-8 hafta uzun kol alçı ile kaynama takibi yapılır (Caruso et al., 2021; Alagöz & Güleç, 2020). Pediatrik ön kol kırıklarında kapalı redüksiyona rağmen redüksiyon sağlanamazsa, kırık hattı takiplerde deplase olursa cerrahi planlanır (Elia et al., 2020). Günümüzde aile beklentileri de hekimleri cerrahiye yönlendirmektedir (Caruso et al., 2021). Cerrahi tedavide sıklıkla kapalı redüksiyon ve intramedüller elastik çivi tercih edilmektedir (Poutoglidou et al., 2020) (Şekil 5). İskelet matüritesini tamamlamış çocuklarda plak tercih edilebilir (Caruso et al., 2021). Ulna kırığı ile radius proksimal eklem çıkığına Monteggia kırıklı çıkık özel adı verilmiştir . Bu kırıkta

erken tanı önemlidir. Atlanması durumunda kronik radius başı çıkığı ve hareket kısıtlılığı oluşabilir (Hubbard et al., 2018; Foran et al., 2017)



Şekil 5: Önkol çift kırığı olan hastamızın operasyon sonrası direk grafileri

Çocuk popülasyonda en sık görülen kırık distal radius kırıkları olup, çoğunlukla stabil tek korteksi içeren torus kırıklarıdır. Konservatif takip edilmektedir (Perry et al., 2022; Caruso et al., 2021). Deplase olan kırıklarda kapalı redüksiyon pinleme yapılabilir (Colaris et al., 2013) (Şekil 6). Bu bölge kırıklarının %20'si epifiz ayrışması görülür (Herring & Tachdjian, 2002). Epifize erken dönem müdahale önerilir . 10. günden sonra fize daha fazla hasar verebileceği için kapalı redüksiyon yapılmamalıdır (Dua et al., 2017). Metakarp kırıkları en sık olarak metakarp boyun bölgesinde görülür. Metakarp kırıklarının büyük çoğunluğu konservatif olarak tedavi edilir(Rajesh et al., 2001; Godfrey & Cornwall, 2017). Pediyatrik popülasyonda el yaralanmaları içerisinde parmak kırıkları büyük bir pay oluşturmaktadır. Ön-arka ve lateral parmak grafileri ile parmak kırığının tanısı büyük oranda koyulabilir. Basamaklanma varsa K teli ile tespit uygulanabilir (Hastings & Simmons, 1984; DaCruz et al., 1988).



*Şekil 6: Radius distal metafiz kırığı olan hastamızın operasyon sonrası direk grafileri*

### **3.SONUÇ**

Çocuk üst ekstremitte kırıkları yetişkin kırıklarından birçok yönüyle ayrılmaktadır. Bu popülasyonda çocuğun yaşı, kırık yerleşim yeri , kırığın deplasman miktarı tedavi kararında belirleyicidir. Birçok kırık konservatif yöntemle iyileşebilmektedir. Muayenede vasküler ve nörolojik muayene önemlidir. Dirsek bölgesi kırıkları ve fiz hasarları tedavisi zor morbiditelere sebep olabileceği unutulmamalıdır.

## REFERENCES

- Alagöz, E., & Güleç, M. A. (2020). Factors affecting re-displacement in pediatric forearm fractures and the role of cast indices. *Jt Dis Relat Surg*, 31(1), 95-101.
- Abraham, E., Powers, T., Witt, P., & Ray, R. D. (1982). Experimental hyperextension supracondylar fractures in monkeys. *Clin Orthop Relat Res*, 171, 309-318.
- Bae, D. (2020). Shoulder dislocation and fractures of the proximal humerus and humeral shaft. In *Rockwood and Wilkins Fractures in Children* (pp. 661-717). Wolters Kluwer Health.
- Battaglia, T. C., Armstrong, D. G., & Schwend, R. M. (2002). Factors affecting forearm compartment pressures in children with supracondylar fractures of the humerus. *J Pediatr Orthop*, 22, 431-439.
- Binder H, Tiefenboeck TM, Payr S, Schurz M, Aldrian S, Sarahrudi K. Treatment of proximal humerus fractures in children and young adolescents. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(3-4):120-4.
- Caruso, G., Caldari, E., Sturla, F. D., Caldaria, A., Re, D. L., Pagetti, P., et al. (2021). Management of pediatric forearm fractures: What is the best therapeutic choice? A narrative review of the literature. *Musculoskelet Surg*, 105(3), 225-234.
- Cheng, J. C., Lam, T. P., & Maffulli, N. (2001). Epidemiological features of supracondylar fractures of the humerus in Chinese children. *J Pediatr Orthop B*, 10, 63-67.
- Colaris, J. W., Allema, J. H., Biter, L. U., Reijman, M., van de Ven, C. P., de Vries, M. R., et al. (2013). Conversion to below-elbow cast after 3 weeks is safe for diaphyseal both-bone forearm fractures in children. *Acta Orthop*, 84(5), 489-494.
- Cohen, N., Gigi, R., Haberman, S., Capua, T., & Rimon, A. (2022). Risk factors for failure of closed forearm fracture reduction in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 10, 1097.
- Craig EV. Fractures of the clavicle In: Rockwood CA Jr, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD, eds *Rockwood and Green's Fractures in Adults* 4th ed Philadelphia, PA: JB Lippincott;1996:1109-93.
- DaCruz, D. J., Slade, R. J., & Malone, W. (1988). Fractures of the distal phalanges. *J Hand Surg Br*, 13(3), 350-352.
- Dua, K., Abzug, J. M., Sesko Bauer, A., Cornwall, R., & Wyrick, T. O. (2017). Pediatric distal radius fractures. *Instr Course Lect*, 66, 447-460.
- Elia, G., Blood, T., & Got, C. (2020). The management of pediatric open forearm fractures. *J Hand Surg Am*, 45(6), 523-527.

- Ergün, T., & Sarikaya, S. (2022). Newborn clavicle fractures: Does clavicle fracture morphology affect brachial plexus injury? *J Pediatr Orthop*, 42(4), e373-e376.
- Ersen A, Atalar A, Birisik F, Saglam Y, Demirhan M. Comparison of simple arm sling and figure of eight clavicular bandage for midshaft clavicular fractures: A randomised controlled study. *Bone Joint J* 2015;97:1562-5.
- Foran, I., Upasani, V. V., Wallace, C. D., Britt, E., Bastrom, T. P., Bomar, J. D., et al. (2017). Acute pediatric monteggia fractures: A conservative approach to stabilization. *J Pediatr Orthop*, 37(6), e335-e341.
- Fenig, M., Lowman, R., Thompson, B. P., & Shayne, P. H. (2010). Fatal posterior sternoclavicular joint dislocation due to occult trauma. *Am J Emerg Med*, 28(3), 385.e5-385.e8.
- Gartland JJ. Management of supracondylar fractures of the humerus in children. *Surg Gynecol Obstet*. 1959;109:145-54.
- Goss, T. P. (1995). Scapular fractures and dislocations: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*, 3(1), 22-33.
- Gordon, J. E., & Garg, S. (2010). Pediatric humerus fractures: Indications and technique for flexible titanium intramedullary nailing. *J Pediatr Orthop*, 30, S73-S76.
- Godfrey J, Cornwall R. Pediatric Metacarpal Fractures. *Instr Course Lect* 2017;66:437-45.
- Hastings, H. 2nd, & Simmons, B. P. (1984). Hand fractures in children: A statistical analysis. *Clin Orthop Relat Res*, 188, 120-130.
- Herring JA, Tachdjian MO. Upper extremity injuries. In: Herring JA editor(s). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. 3rd Edition. Vol 3, London: Saunders, 2002:2233-41.
- Honeycutt, M. W., Cox, K., Michaeli, D., Hulon, B., & Brewer, J. (2021). Pediatric posterior sternoclavicular dislocation closed reduction and management. *J Orthop Trauma*, 35, S11-S.
- Hubbard, J., Chauhan, A., Fitzgerald, R., Abrams, R., Mubarak, S., & Sangimino, M. (2018). Missed pediatric monteggia fractures. *JBJS Rev*, 6(6), e2.
- Kang M, Kohli S, Naumowicz Z, Barlow I. Stress fracture of the clavicle in a young adolescent male-A case report. *Trauma Case Rep* 2021;36:100558.
- Kasser, J. R., & Beaty, J. H. (2006). Supracondylar fractures of the distal humerus. In J. H. Beaty, J. R. Kasser, K. E. Wilkins, & C. E. Rockwood (Eds.), *Rockwood and Wilkins' fractures in children* (6th ed., pp. 543-589). Lippincott Williams and Wilkins.
- Kiel, J., Ponnarasu, S., & Kaiser, K. (2023). Sternoclavicular joint injury. In *Stat-Pearls [Internet]*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024.

- Kong, J. S., Huang, Y., Chen, T., Weng, Q. H., Zheng, Y. J., & Yu, Y. (2021). Comparison of open reduction and internal fixation with plate and titanium elastic intramedullary nail in treating pediatric humeral fracture. *Orthop Surg*, 13, 434-441.
- Kyriakides J, Peeters W, Ahluwalia AK, Elvey M. Paediatric forearm fractures: Assessment and initial management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2022;83(9):1-9.
- Leitch, K. K., Kay, R. M., Femino, J. D., Tolo, V. T., Storer, S. K., & Skaggs, D. L. (2006). Treatment of multidirectionally unstable supracondylar humeral fractures in children: A modified Gartland type-IV fracture. *J Bone Joint Surg Am*, 88, 980-985.
- Mapes, R. C., & Hennrikus, W. L. (1998). The effect of elbow position on the radial pulse measured by Doppler ultrasonography after surgical treatment of supracondylar elbow fractures in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 18, 441-444.
- Mahan, S. T., May, C. D., & Kocher, M. S. (2007). Operative management of displaced flexion supracondylar humerus fractures in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 27, 551-556.
- McLaughlin JA, Light R, Lustrin I. Axillary artery injury as a complication of proximal humerus fractures. *J Shoulder Elbow Surg* 1998;7(3):292-4.
- Medvecky, M. J., & Zuckerman, J. D. (2000). Sternoclavicular joint injuries and disorders. *Instructional Course Lectures*, 49, 397-406.
- Milch, H. (1964). Fractures and fracture dislocations of the humeral condyles. *Journal of Trauma*, 4, 592-607.
- Morell DJ, Thyagarajan DS. Sternoclavicular joint dislocation and its management: A review of the literature. *World J Orthop* 2016;7(4):244-50
- Naňka O, Bartoniček J, Havránek P. Diagnosis and treatment of scapular fractures in children and adolescents: A critical analysis review. *JBJS Rev* 2022;10(2).
- Neer, C. S. 2nd. (1960). Nonunion of the clavicle. *Journal of the American Medical Association*, 172, 1006-1011.
- Omid, R., Choi, P. D., & Skaggs, D. L. (2008). Supracondylar humeral fractures in children. *Journal of Bone and Joint Surgery American*, 90-A(5), 1121-1132.
- Oppenheim, W. L., Davis, A., Growdon, W. A., Dorey, F. J., & Davlin, L. B. (1990). Clavicle fractures in the newborn. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 250, 176-180.
- O'Shaughnessy MA, Parry JA, Liu H, Stans AA, Larson AN, Milbrandt TA. Management of paediatric humeral shaft fractures and associated nerve palsy. *J Child Orthop* 2019;13(5):508-15.
- Özkaya, U., & Fidan, F. Çocuklarda distal humerus kırıkları.

- Perry DC, Achten J, Knight R, Appelbe D, Dutton SJ, Dritsaki M, et al. Immobilisation of torus fractures of the wrist in children (FORCE): A randomised controlled equivalence trial in the UK. *Lancet* 2022;400(10345):39-47.
- Poutoglidou, F., Metaxiotis, D., Kazas, C., Alvanos, D., & Mpeletsiotis, A. (2020). Flexible intramedullary nailing in the treatment of forearm fractures in children and adolescents, a systematic review. *Journal of Orthopaedics*, 20, 125-130.
- Pirone, A. M., Graham, H. K., & Krajbich, J. I. (1988). Management of displaced extension-type supracondylar fractures of the humerus in children. *Journal of Bone and Joint Surgery American*, 70, 641-650.
- Rajesh, A., Basu, A. K., Vaidhyanath, R., & Finlay, D. (2001). Hand fractures: A study of their site and type in childhood. *Clinical Radiology*, 56(8), 667-669.
- Rodríguez-Merchán, E. C. (2005). Pediatric skeletal trauma: A review and historical perspective. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 432, 8-13.
- Sarmiento, A., & Latta, L. L. (1999). Functional fracture bracing. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 7(1), 66-75.
- Sassi E, Hannonen J, Serlo W, Sinikumpu JJ. Increase in surgical fixation of pediatric midshaft clavicle fractures since 2008. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23(1):173.
- Shannon, S. F., Hernandez, N. M., Sems, S. A., Larson, A. N., & Milbrandt, T. A. (2019). High-energy pediatric scapula fractures and their associated injuries. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 39(7), 377-381.
- Skaggs, D. L., & Mirzayan, R. (1999). The posterior fat pad sign in association with occult fracture of the elbow in children. *Journal of Bone and Joint Surgery American*, 81, 1429-1433.
- Waters, P. M., Skaggs, D. L., & Flynn, J. M. (2019). *Rockwood and Wilkins fractures in children*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Weiss, J. M., Graves, S., Yang, S., Mendelsohn, E., Kay, R. M., & Skaggs, D. L. (2009). A new classification system predictive of complications in surgically treated pediatric humeral lateral condyle fractures. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 29, 602-605.