SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR - II

CİLT 2

Editör :
PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU

gece kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Editör / Edıtor • Prof. Dr. Cem Evereklioğlu
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Karaf Ajans

Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2020
ISBN • 978-625-7858-07-6

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

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR
Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - II

Cilt 2

Editör

Prof. Dr. Cem Evereklioğlu[1]

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye Elektronik Posta: evereklioglu@erciyes.edu.tr

gece kitaplığı

İÇİNDEKİLER

Bölüm 33

KRONİK ÖKSÜRÜK
Seda BEYHAN SAGMEN 1

Bölüm 34

ALT EKSTREMİTENİN VARİKÖZ VENLERİ VE KRONİK VENÖZ YETMEZLİK TANI VE TEDAVİSİ
Serkan YILDIRIM 15

Bölüm 35

KÜRESELLEŞME ve SAĞLIK
Aysel ÖZDEMİR, Tuba BAYDAN 29

Bölüm 36

KISRAKLARDA JİNEKOLOJİK LAPAROSKOPİ
Tuğra AKKUŞ, Güneş ERDOĞAN 41

Bölüm 37

ALZHEIMER HASTALIĞI
Ülkü Figen DEMİR 63

Bölüm 38

KANSER VE YAŞAM KALİTESİ
Zeliha BÜYÜKBAYRAM 83

Bölüm 39

PORSELEN LAMİNATE VENEERLERDE MATERYAL SEÇİMİNİN KLİNİK BAŞARIYA ETKİSİ
Zeynep Buket KAYNAR 95

Bölüm 40

NİTRİK OKSİT, NİTRİK OKSİT SENTAZ ve DİŞİ ÜREME SİSTEMİNDEKİ ROLLERİ
Abdulsamed KÜKÜRT, Mushap KURU, Mahmut KARAPEHLİVAN 113

Bölüm 41

TÜRKİYE'DE 2019 YILINDAN BU YANA RUHSAT ALMIŞ BAZI HERBİSİTLERİN ÜREME ÜZERİNE ETKİLERİ-I
A. Arzu YİĞİT, Ruhi KABAKÇI 125

Bölüm 42

MİTOKONDRİYAL APOPTOZ
Aslı GİRAY 145

Bölüm 43

MEZENKİMAL KÖK HÜCRE
Ayhan VURMAZ 159

Bölüm 44

HEMŞİRELİKTE ÖRGÜTSEL SİNİZM
Aysun TÜRE , Merve ÖZ 185

Bölüm 45

ADÖLESANLARDA TEKNOLOJİ BAĞIMLILIĞININ ETKİLERİ
Behiye DİLMEN BAYAR 207

Bölüm 46

OVSYNCH PROTOKOLÜNDE KULLANILAN HORMON VE ANTİOKSİDANLARIN BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ
Selim ÇEVİK, Betül APAYDIN YILDIRIM 221

Bölüm 47

ÇOCUKLARDA UYKU BRUKSİZMİ
Selim ÇELİK 241

Bölüm 48

COVID-19 TANISINDA KULLANILAN MOLEKÜLER ANALİZ YÖNTEMLERİ
Çağdaş AKTAN 255

Bölüm 49

ŞARBON; BİYOLOJİK SİLAH MI? MASUM BİR BAKTERİ Mİ ?
Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK 267

Bölüm 50

HEMŞİRELER BİLİMSEL ARAŞTIRMA SONUÇLARINI UYGULAMADA KULLANABİLİYOR MU? ÜNİVERSİTE HASTANESİ DÂHİLİYE KLİNİKLERİ ÖRNEĞİ
Dilek Büyükkaya BESEN, Cansu Koşar ŞAHİN 279

Bölüm 51
KIZARTMA YAĞLARINDA OLUŞAN POLAR MADDELER: OLUŞUM MEKANİZMALARI VE SAĞLIK ETKİLERİ
Duygu AĞAGÜNDÜZ 295

Bölüm 52
ALZHEİMER HASTALIĞI
Ege SEVİNÇ, Duygu AYGÜNEŞ JAFARİ, Buket KOSOVA..... 309

Bölüm 53
MEME KANSERİNDE KULLANILAN DOĞAL BİLEŞİKLER
Duygu AYGÜNEŞ JAFARİ..... 325

Bölüm 54
NÖROTROFİN AİLESİ
İbrahim Halil ÇİTÇİ, Duygu AYGÜNEŞ JAFARİ, Buket KOSOVA 333

Bölüm 55
TNF- RESEPTÖRÜ İLE İLİŞKİLİ PERİYODİK SENDROM
Duygu AYGÜNEŞ JAFARİ, Gülay ALP..... 349

Bölüm 56
GEBELERDE VENÖZ YETMEZLİK TANI VE TEDAVİSİ
Ergin ARSLANOĞLU..... 363

Bölüm 57
KLİNİK PSİKOLOJİNİN PSİKOTERAPİLER AÇISINDAN GELİŞİMİ
Fatih BAL, Beril Zeynep HACIOSMAN 373

Bölüm 58
DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE YAKLAŞIM
Ferda Ulviye HOŞGÖRLER..... 389

Bölüm 59
KAROTENOİDLER VE TAKVİYE EDİCİ GIDALARDA KULLANIMI
İnci SÖĞÜTLÜ, Semih YAŞAR, Handan MERT, Nihat MERT..... 409

Bölüm 33

KRONİK ÖKSÜRÜK

Seda BEYHAN SAGMEN[1]

1 SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği , sedabeyhansagmen@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1632-2966

Öksürük, hava yollarının temizlemede ve korumada rol oynayan bir savunma mekanizmasıdır. Kronik öksürük göğüs hastalıkları polikliniklerinde en sık karşılaşılan ve akciğer dışı hastalıklarda da görülebilen bir semptom olarak değerlendirilmektedir (Richard S. Irwin et al., 2006). Öksürük yaşam kalitesinde bozulmaya, iş kaybına yol açmaktadır. Kronik öksürük etiyolojisinde birçok durum araştırılmaktadır. Ancak tanıya götürecek kesin bir test bulunmamaktadır (Birring, 2011). Deneysel tedaviler olmakla beraber tedavide nedene yönelik tedavi yaklaşımı uygun olmaktadır. Öksürüğe neden olabilecek çok sayıda hastalık olması nedeniyle, ayırıcı tanıda kolaylık sağlamak amacıyla öksürük süreleri tanımlanmıştır. Üç haftadan kısa süreli öksürük akut öksürük, 3-8 hafta arası süren öksürük subakut öksürük, 8 haftadan uzun süreli öksürük kronik öksürük olarak adlandırılmaktadır. Son zamanlarda nedeni saptanan kronik öksürükler spesifik öksürük, bunlardan tedaviyle düzelmeyenler refrakter öksürük, tüm yapılan tetkiklere rağmen etiyolojisi saptanamayanlar da kronik idiopatik öksürük olarak tanımlanmıştır. Kronik öksürük nedenleri arasında en sık üst hava yolu öksürük sendromu, astım ve gastroözofageal reflü hastalığı yer almaktadır (A.H. Morice et al., 2007; Pavord & Chung, 2008; Pratter, Brightling, Boulet, & Irwin, 2006). Kronik öksürüğün %39-75'inde tek bir neden saptanmaktadır. Bazı durumlarda birden fazla neden de bulunmaktadır (K.F. Chung & Widdicombe, 2010). Öksürük sadece üst ve alt solunum yollarının epitelyumunda değil, aynı zamanda perikard, özofagus, diyafram ve midede de bulunan öksürük reseptörlerinin irritasyonuyla başlatılmaktadır. Soğuğa, sıcağa, aside, kapsaisin benzeri bileşiklere ve diğer kimyasal irritanlara duyarlı kimyasal reseptörler, geçici reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (TRPV1) ve geçici reseptör potansiyeli ankirin tip 1 (TRPA1) sınıflarının iyon kanallarının aktivasyonu yoluyla öksürük refleksi tetiklenmektedir (Belvisi, Dubuis, & Birrell, 2011; Khalid et al., 2014).

EPİDEMİYOLOJİ

Palombini ; mekanik ve kimyasal maruziyeti olmayan, akciğer grafisinde patoloji saptanmayan, sigara ve ilaç kullanımı bulunmayan hastaların %93.6'sında öksürük nedeni olarak astım, gastroözofageal reflü ve postnazal akıntı sendromunu saptamış ve bu üçlü "kronik öksürüğün patojenik triadı" olarak tanımlamıştır (Palombini et al., 1999). Bunun yanı sıra yapılan olgu serilerinde nedeni açıklanamayan öksürük oranının %42'lere ulaştığı görülmüştür (Haque, Usmani, & Barnes, 2005). Bir öksürük merkezinde yapılan çalışmada nedeni açıklanamayan öksürüğün yaşla arttığı, kadınların daha çok öksürmekte olduğu ve kadınların öksürük merkezlerine daha sık başvurduğu tespit edilmiştir (Dicpinigaitis, 2011). Öksürük refleks duyarlılığının, özellikle hormonal etkinin ve somatosensoriyel aktivasyonun anlamlı derecede fazla olduğu postmenapozal kadınlarda arttığı gözlenmektedir (Kelsall, Decalmer, McGuinness, Woodcock, & Smith,

2009). Öksürük sıklığı çevre kirliliği ve sigara ile de değişmektedir. Öksürük, halen sigara içenlerde, içmeyenlere göre üç kat daha fazla görülmektedir.

Kronik öksürük çalışmaları incelendiğinde özellikle sigara ve ACE inhibitörü kullanım öyküsü olmayan, akciğer grafisinde patoloji tespit edilmeyen hastalarda **öksürükle seyreden astım (ÖVA), üst hava yolu öksürük sendromu (ÜHÖS) ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)** ön plana çıkmaktadır (Richard S. Irwin et al., 2006; Kauffmann & Varraso, 2011; Pavord & Chung, 2008).

ÜST HAVA YOLU ÖKSÜRÜK SENDROMU

Postnazal drip olarak isimlendirilen boğazın gerisinden akıntı hissedilmesi durumu kronik öksürüğe yol açmaktadır. Öksürükle beraber üst havayolu hastalığının bulunması hali American College of Chest Physicians rehberi tarafından "Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu (ÜHÖS)" olarak tanımlanmıştır (R. S. Irwin, French, Chang, & Altman, 2018). Üst hava yolu öksürük sendromu hastalarında öksürüğe ek olarak rinosinüzit ve nazal polip birlikte görülebilmektedir. Hastalarda burun akıntısı, geniz akıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı, damakta, burunda, boğazda kaşınma hissi gibi semptomlar bulunmaktadır (Meltzer et al., 2004). Hastaların sıklıkla boğaz temizleme ihtiyacı vardır. Bu semptomların yokluğu tanıyı dışlamaz, olgularda sadece öksürük mevcut olabilir. Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu hastalarında rinit, rinosinuzit ve nazal polipin tüm klinik bulguları eşlik edebilir. Kulak burun boğaz ve göğüs hastalıkları bölümü tarafından değerlendirilmelidir.

Kronik öksürüğü olan hastada üst hava yolu öksürük sendromunun ampirik tedavi olarak başlangıçta düşünülmesi gereken bir durum olduğu unutulmamalıdır.

ÖKSÜRÜKLE SEYREDEN ASTIM

Astım, öksürüğün önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Tanısal testler ve tedavi seçenekleri vardır. Tipik olarak öksürüğün yanı sıra hışıltılı solunum ve nefes darlığı gibi semptomlarla birlikte görülmektedir. Astımın bir alt tipi olarak değerlendirilen öksürükle seyreden astımda ise hışıltılı solunum ve dispne yokken öksürük tek semptom olarak görülmektedir. Daha önceden astım tanısının olmaması, fizik muayenede ronkus olmaması, son 8 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü bulunmaması, bronkodilator tedaviye yanıt alınması, radyolojik olarak patoloji saptanmaması tanıda değerlidir (Niimi et al., 2013). Reverzibilite testi sık kullanılmaktadır. Klinik bulgular ve öykü yanı sıra destekleyen tanısal testler ve inhale steroide yanıt alınması öksürükle seyreden astım tanısında önemlidir (Fujimura, Sakamoto, Kamio, & Matsuda, 1992). Bu hastalar

incelendiğinde solunum fonksiyon testleri ve fizik muayene bulguları normal olarak görülebilmektedir (Feng-Jia, Xin-Yan, Geng-Peng, Yang-Li, & Can-Mao, 2018). Öksürükle seyreden astımın kronik öksürük nedenleri arasında büyük bir önemi vardır. Tanı konulduğunda inhale steroidlerin kullanılmasının kalıcı havayolu değişikliklerini önlemede yeri büyüktür.

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

Gastroözofageal reflü (GÖR), mide içeriğinin geri akımı ile oluşan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Vakil, van Zanten, Kahrilas, Dent, & Jones, 2006). Gastroözofageal reflü sık görülen bir hastalık olmakla beraber değişik bölgelerde yapılan çalışmalara göre prevalansı %10-20'lerde tespit edilmiştir (Bor, Mandiracioglu, Kitapcioglu, Caymaz-Bor, & Gilbert, 2005).

Gastroözofageal reflü ile ilişkili öksürükten sorumlu üst solunum yolundaki reseptörlerin stimulasyonu ve gastrik içeriğin aspirasyonuna bağlı olarak alt solunum yolundaki reseptörlerin stimulasyonu reflü ilişkili öksürükte nedenler arasında yer almaktadır (Kahrilas et al., 2016). Reflü larinks, bronşlar ve özofagus bölgelerinde oluşturduğu etki ile öksürüğe neden olabilmektedir. Reflü, öksürüğü doğrudan ortaya çıkarabileceği gibi öksürük refleksinde duyarlılığı da arttırabilmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığı bazen özofagusa ait tipik retrosternal yanma ve regürjitasyon ile bazen de gastrointestinal sisteme ait bulgu vermeden öksürük, larenjit, otit gibi ekstraözofageal semptomlarla ortaya çıkabilir.

Hastanın klinik özellikleri gastroözofageal reflü hastalığını düşündürüyorsa, ampirik olarak antireflü medikal tedaviye başlanmalıdır. Hastanın yaşam tarzında yapacağı değişikliklerin tedavinin önemli bir parçası olduğu unutulmamalıdır.

EOZİNOFİLİK BRONŞİT

Eozinofilik bronşit bronş aşırı duyarlılığının veya hava yolu reverzibilitesinin olmamasıyla öksürükle seyreden astımdan ayrılmaktadır. Balgamda eozinofil sayısının artması ile tespit edilir. Eozinofilik bronşit inhale steroide iyi yanıt vermektedir. Ancak eozinofilik bronşit tanımı tartışmalıdır (Gibson, Fujimura, & Niimi, 2002; L. McGarvey, Heaney, MacMahon, & Ennis, 2000). Astım veya KOAH yönünde değişim gösterebileceği düşünülmektedir.

Kronik öksürük nedenleri Şekil 1'de gösterilmiştir:

Şekil 1. *Kronik öksürük nedenleri*

PATOFİZYOLOJİ

Öksürük; özellikle larinks ve trakeobronşiyal ağaçta olan duyu sinirlerinin çeşitli uyaranlarla (inflamatuvar, mekanik, termal veya kimyasal) uyarılması sonucunda oluşmaktadır (Canning, 2006). Öksürük zorlu ekspiratuvar manevra ya da kapalı glottise karşı bir manevra sonucu oluşan tipik bir sesi olan ekspiratuvar akım olarak tanımlanmaktadır. Öksürük refleks bir savunma mekanizmasıdır. 4 fazdan oluşmaktadır:

1. İnspiratuvar faz
2. Kompresyon fazı
3. Eksipratuvar faz
4. Relaksasyon fazı

Öksürüğün başladığı yere göre bu dönemler farklılaşabilir.

Öksürük reseptörleri gerçek bir reseptör olmamakla beraber öksürükle ilişkileri uyarılara cevap veren afferent sinir uçlarını tarif etmek amacıyla kullanılmaktadır.

Öksürük mekanizmasında 3 tip reseptör rol oynamaktadır:

1. Hızlı adapte olan reseptörler: Larinks ve trakeonbronşiyal sistemde bulunan, sigara, toz, asit ve alkali solüsyon gibi birçok uyaranı olan reseptörlerdir.

2. Yavaş adapte olan gerilme reseptörleri: İnspirasyonu sonlandırıp ekspirasyonu başlatan reseptörlerdir.

3. Myelinsiz vagal afferent lifleri olan C lifleri veya J tipi reseptörler: Larinks, bronş ve alveol duvarında bulunur. Asit pH, kapsaisin en önemli uyaranlardır.

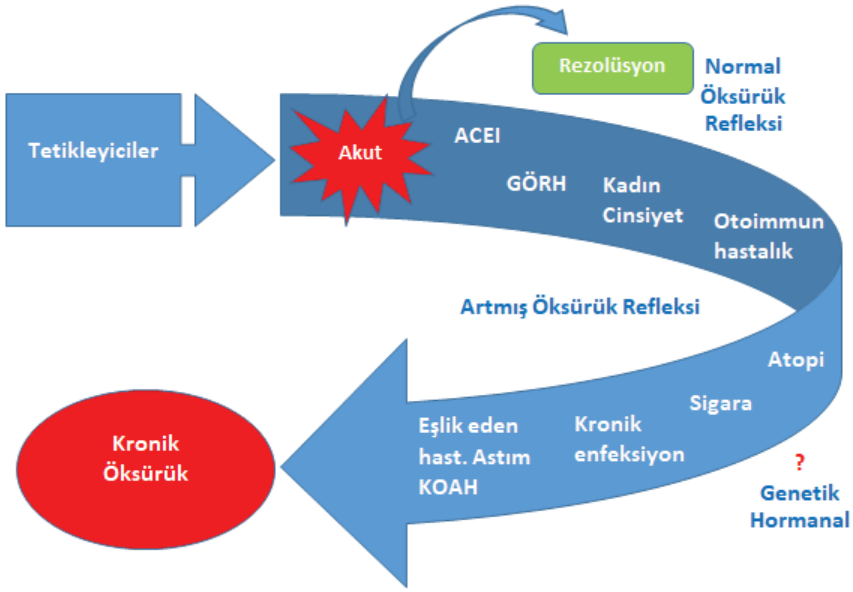
Kapsaisin için duysal bir reseptör olan TRPV1 primer olarak duyusal sinirlerin C liflerinden açığa çıkmaktadır. Kronik öksürüklü hastalarda havayolunda bu reseptörün arttığına dair görüşler vardır (Belvisi et al., 2011; Groneberg et al., 2004). Sıcak, soğuk, kokular, çevresel irritanlar, virüsler, allerjenler duysal nöronlarda fenotipik değişime yol açar ve öksürük cevabını artırır (L. P. McGarvey & Morice, 2006).

ÖKSÜRÜK REFLEKS AŞIRI DUYARLILIĞI SENDROMU

Kronik öksürük genelde birçok kronik hastalıkla beraber olmakla birlikte bazı durumlarda tek başına bulunmaktadır. Öksürük refleks aşırı duyarlılık sendromu olarak tanımlanan bu durumun mekanik veya kimyasal maruziyetlerin tetiklemesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Viral enfek-

siyon sonrası oluşan kronik öksürük normalde birkaç gün içinde düzelir. Bir grupta standart tedaviye rağmen gerilemeyen açıklanamayan öksürük olarak tanımlanan bu duruma öksürük aşırı duyarlılık sendromunun yol açtığı düşünülmektedir (K. F. Chung, 2014; L. P. McGarvey, Polley, & MacMahon, 2007; A. H. Morice, 2010). Viral enfeksiyonlarda öksürük aşırı duyarlılığının özelliği kadınlarda sık görülmesi, 2 aydan daha uzun suren bir öksürük görülmesi ve daha çok kuru öksürük şeklinde gözlenmesidir. Bu durumda öksürük gülmek, sıcak, soğuk, kokular, derin soluk almak gibi zararsız nedenlerle tetiklenir (Şekil 2). Hasta boğazını sürekli temizleme ihtiyacı duyar.

Viral enfeksiyonlar, ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabet, otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklar, ACE inhibitörü kullanımı, gastroözafageal reflü öksürük aşırı duyarlılığını arttırmakta ve öksürük kronikleşmektedir (Terasaki & Paauw, 2014). Öksürük aşırı duyarlılığında artış olan kişilerde öksürük aylar yıllar boyunca devam etmekte, yaşam kalitesini bozmaktadır. Anksiyete ve depresyon gibi psikojenik durumlar görülmektedir. Nedeni açıklanamadığında "refrakter öksürük, persistan öksürük, psikojenik öksürük, tik öksürüğü" gibi tanımlar kullanılmaktadır. Tüm araştırmalara rağmen öksürüklerin %12-42'si açıklanamayan öksürük grubuna girmektedir. İdiopatik öksürük kadın cinsiyet ile ilişkilendirilmiştir. Sıklıkla viral enfeksiyon sonrası gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ileri yaşlarda konstipasyon ve kontrolsüz diyabet ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (K. F. Chung, 2011).



Şekil 2. *Öksürüğü tetikleyen nedenler*

TANISAL YAKLAŞIM

Kronik öksürük ilk kez sistematik olarak 1977 yılında Irwin ve arkadaşları tarafından "anatomik diagnostik protokol" tanımlamasıyla değerlendirilmiştir. Sistematik değerlendirme hastanın öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerini içermektedir.

Öksürük değişik anatomik lokalizasyonlarda bulunan birçok hastalığın yol açtığı bir semptomdur ve kişiyi rahatsız eden, yaşam kalitesini bozan, tanı ve tedavide sıkıntı yaratan bir durumdur. Sistematik bir değerlendirme ile öksürüğün nedenleri çoğunlukla saptanabilmektedir. Yapılan tüm araştırmalara rağmen, yaklaşık %7 oranında kronik öksürüğün nedeni saptanamamaktadır (K. F. Chung & Pavord, 2008; Xie et al., 2009).

Kronik öksürüklü hastanın değerlendirilmesinde öykü ve fizik muayene en önemli basamağı oluşturmaktadır. Öyküde sigara içimi ve ACE inhibitörü kullanımı sorgulanması önem taşımaktadır. Öksürük değerlendirilirken mutlaka süresi, balgamın eşlik edip etmediği, hangi saatlerde olduğu, şiddeti, tetikleyici faktörler ve eşlik eden diğer yakınmalar sorgulanmalıdır. İyi bir öykü birçok gereksiz tetkikten uzaklaştırır. Kronik öksürüğü olan hastalara ilk yapılacak tetkik akciğer grafisidir. Akciğer grafisinin normal olması malign hastalıkları, bronşektaziyi, sarkoidozu ekarte ettirmektedir. Bunun yanı sıra astım, üst havayolu öksürük sendromu, reflü ihtimalini arttırmaktadır.

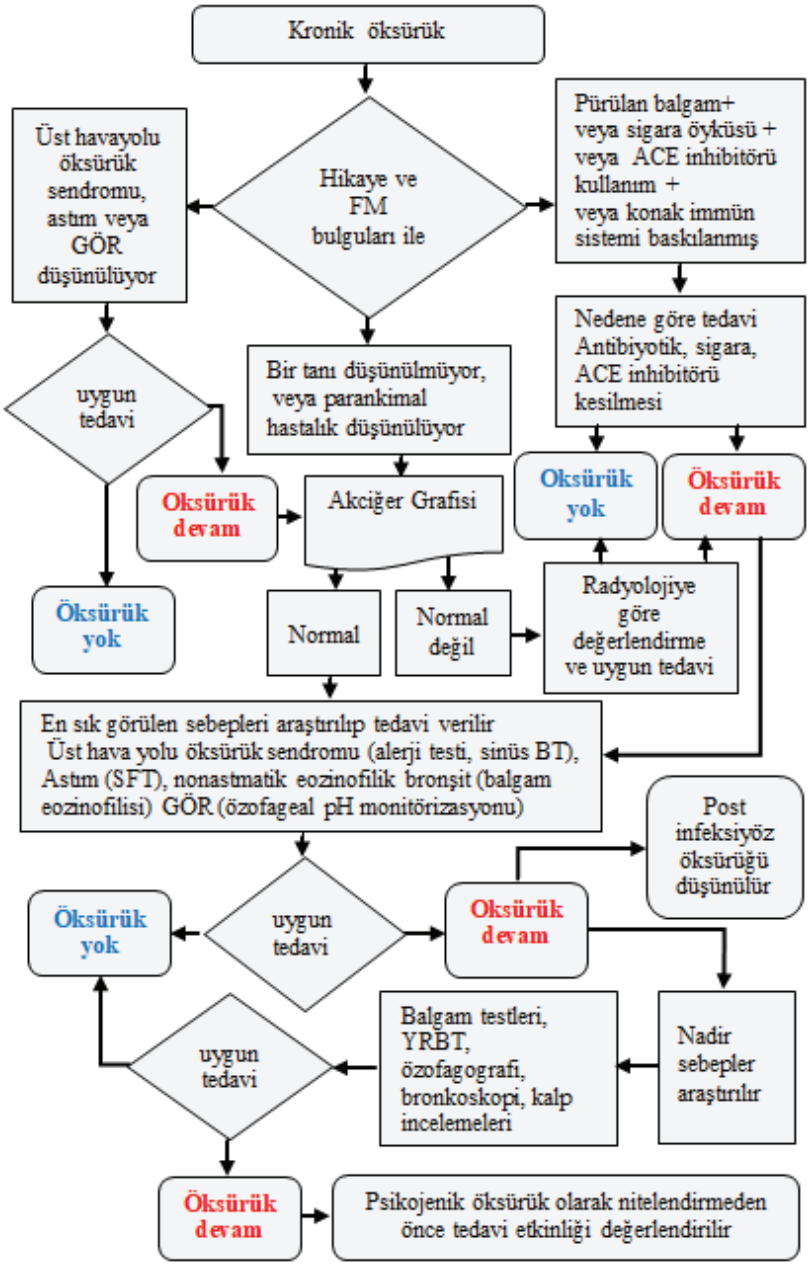
Akciğer grafisi normal olan sigara içen hastalarda sigara bıraktıktan sonraki yanıt beklenir. ACE inhibitörü kulanan hastalarda ise ilaç bırakıldıktan 4 hafta sonraki yanıta bakılarak ileri tetkik için karar verilir.

Akciğer grafisi normal olan, sigara veya ACE inhibitörü öyküsü olmayan kronik öksürük nedeniyle başvuran hastalarda ön planda astım, üst havayolu sendromu ve reflü akla gelmelidir. İyi bir öykü ile büyük bir çoğunluğunda ayırıcı tanı yapılabilir.

Üst havayolu öksürük sendromu düşünülen hastalarda sinüs grafisi ve alerjik değerlendirme tanıda yardımcı olabilir. Astım tanısında, solunum fonksiyon testi, günlük PEF izlemi, reverzibilite testi yarar sağlayabilir. Sadece öksürük semptomu olan ve fizik muayenesi normal olan hastalarda bronş provokasyon testi öksürükle seyreden astım tanısında yardımcı olmaktadır. Bu testler negatif tespit edildiğinde eozinofilik bronşit yönünden gerekli balgam tetkiki yapılması uygun olmaktadır. Gastroözofageal reflü hastalığında 24 saatlik özofageal pH izlemi ve modifiye baryumlu özofagografi tanıda kullanılır ancak semptomlar genelde tanı koydurucu olmaktadır.

Akciğer grafisi normal olan hastalarda postenfeksiyöz öksürük ve psikojenik öksürük gibi diğer nedenler de akılda tutulmalıdır.

Akciğer grafisinde patoloji saptanan hastalarda öksürük nedenlerinin tespiti için balgam incelemeleri, akciğer bilgisayarlı tomografi, bronkoskopi ve noninvaziv kardiak incelemeler yapılması uygundur. Öykü ve fizik muayenede kardiyak bulgu yoksa kalp ile ilgili tetkikler en son basamak olarak yapılmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. *Öksürükte tanı ve tedavi algoritması*

TEDAVİ

Kronik öksürük tedavisinin başlıca yolu direkt olarak öksürüğün nedenine yönelik tedavidir. Kronik öksürüğün nedenlerinden astım, öksürükle seyreden astım ve eozinofilik bronşitte genellikle inhaler steroide yeterli yanıt alınmaktadır. Ancak diğer nedenlere yönelik tedavide her zaman yanıt alınmayabilir. Kronik öksürüğün tedavisi, yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedeniyle önemlidir. Bu durumlarda spesifik tedaviye ek olarak antitusif tedaviler önerilir. Antitusifler, öksürük nedenine yönelik olmayan, semptom giderici tedavilerdir. Nedeni tespit edilemeyen ve spesifik tedavinin yapılamadığı durumlarda kullanılır. Amaç öksürüğü kesmek değil öksürüğü kontrol atında tutmaya çalışmak ve hastayı rahatlatmaktır.

KAYNAKLAR

Belvisi, M. G., Dubuis, E., & Birrell, M. A. (2011). Transient receptor potential A1 channels: insights into cough and airway inflammatory disease. *Chest, 140*(4), 1040-1047.

Birring, S. S. (2011). Controversies in the evaluation and management of chronic cough. *American journal of respiratory and critical care medicine, 183*(6), 708-715.

Bor, S., Mandiracioglu, A., Kitapcioglu, G., Caymaz-Bor, C., & Gilbert, R. J. (2005). Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol, 100*(4), 759-765. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41065.x

Canning, B. J. (2006). Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest, 129*(1 Suppl), 33s-47s. doi:10.1378/chest.129.1_suppl.33S

Chung, K. F. (2011). Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': a more precise label for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther, 24*(3), 267-271. doi:10.1016/j.pupt.2011.01.012

Chung, K. F. (2014). Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis, 6*(Suppl 7), S699-707. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.41

Chung, K. F., & Pavord, I. D. (2008). Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet, 371*(9621), 1364-1374. doi:10.1016/s0140-6736(08)60595-4

Chung, K. F., & Widdicombe, J. G. (2010). Causes and treatment of acute and chronic cough. In *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine* (5th ed., pp. 628-646). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Dicpinigaitis, P. V. (2011). Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol, 163*(1), 116-124. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01198.x

Feng-Jia, C., Xin-Yan, H., Geng-Peng, L., Yang-Li, L., & Can-Mao, X. (2018). Validity of fractional exhaled nitric oxide and small airway

function indices in diagnosis of cough-variant asthma. *J Asthma, 55*(7), 750-755. doi:10.1080/02770903.2017.1366509

Fujimura, M., Sakamoto, S., Kamio, Y., & Matsuda, T. (1992). Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J, 5*(3), 291-295.

Gibson, P. G., Fujimura, M., & Niimi, A. (2002). Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax, 57*(2), 178-182. doi:10.1136/thorax.57.2.178

Groneberg, D. A., Niimi, A., Dinh, Q. T., Cosio, B., Hew, M., Fischer, A., & Chung, K. F. (2004). Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med, 170*(12), 1276-1280. doi:10.1164/rccm.200402-174OC

Haque, R. A., Usmani, O. S., & Barnes, P. J. (2005). Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest, 127*(5), 1710-1713. doi:10.1378/chest.127.5.1710

Irwin, R. S., Baumann, M. H., Bolser, D. C., Boulet, L.-P., Braman, S. S., Brightling, C. E., . . . Dicpinigaitis, P. V. (2006). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest, 129*(1), 1S-23S.

Irwin, R. S., French, C. L., Chang, A. B., & Altman, K. W. (2018). Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest, 153*(1), 196-209. doi:10.1016/j.chest.2017.10.016

Kahrilas, P. J., Altman, K. W., Chang, A. B., Field, S. K., Harding, S. M., Lane, A. P., . . . Irwin, R. S. (2016). Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest, 150*(6), 1341-1360. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1458

Kauffmann, F., & Varraso, R. (2011). The epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther, 24*(3), 289-294. doi:10.1016/j.pupt.2010.10.012

Kelsall, A., Decalmer, S., McGuinness, K., Woodcock, A., & Smith, J. A. (2009). Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. *Thorax, 64*(5), 393-398. doi:10.1136/thx.2008.106237

Khalid, S., Murdoch, R., Newlands, A., Smart, K., Kelsall, A., Holt, K., . . . Smith, J. A. (2014). Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of allergy and clinical immunology, 134*(1), 56-62. e54.

McGarvey, L., Heaney, L., MacMahon, J., & Ennis, M. (2000). Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med, 161*(5), 1763-1764; author reply 1765.

McGarvey, L. P., & Morice, A. H. (2006). Clinical cough and its mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol, 152*(3), 363-371. doi:10.1016/j.

resp.2005.11.011

McGarvey, L. P., Polley, L., & MacMahon, J. (2007). Common causes and current guidelines. *Chron Respir Dis, 4*(4), 215-223. doi:10.1177/1479972307084447

Meltzer, E. O., Hamilos, D. L., Hadley, J. A., Lanza, D. C., Marple, B. F., Nicklas, R. A., . . . Zinreich, S. J. (2004). Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol, 114*(6 Suppl), 155-212. doi:10.1016/j.jaci.2004.09.029

Morice, A. H. (2010). The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung, 188 Suppl 1*, S87-90. doi:10.1007/s00408-009-9185-z

Morice, A. H., Fontana, G. A., Belvisi, M. G., Birring, S. S., Chung, K. F., Dicpinigaitis, P. V., . . . Tatar, M. (2007). ERS guidelines on the assessment of cough. *European respiratory journal, 29*(6), 1256-1276.

Niimi, A., Ohbayashi, H., Sagara, H., Yamauchi, K., Akiyama, K., Takahashi, K., . . . Adachi, M. (2013). Cough variant and cough-predominant asthma are major causes of persistent cough: a multicenter study in Japan. *J Asthma, 50*(9), 932-937. doi:10.3109/02770903.2013.823444

Palombini, B. C., Villanova, C. A., Araújo, E., Gastal, O. L., Alt, D. C., Stolz, D. P., & Palombini, C. O. (1999). A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest, 116*(2), 279-284. doi:10.1378/chest.116.2.279

Pavord, I. D., & Chung, K. F. (2008). Management of chronic cough. *The Lancet, 371*(9621), 1375-1384.

Pratter, M. R., Brightling, C. E., Boulet, L. P., & Irwin, R. S. (2006). An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest, 129*(1), 222S-231S.

Terasaki, G., & Paauw, D. S. (2014). Evaluation and treatment of chronic cough. *Med Clin North Am, 98*(3), 391-403. doi:10.1016/j.mcna.2014.01.002

Vakil, N., van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., & Jones, R. (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol, 101*(8), 1900-1920; quiz 1943. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x

Xie, S., Macedo, P., Hew, M., Nassenstein, C., Lee, K. Y., & Chung, K. F. (2009). Expression of transforming growth factor-beta (TGF-beta) in chronic idiopathic cough. *Respir Res, 10*(1), 40. doi:10.1186/1465-9921-10-40

Bölüm 34

ALT EKSTREMİTENİN VARİKÖZ VENLERİ VE KRONİK VENÖZ YETMEZLİK TANI VE TEDAVİSİ

Serkan YILDIRIM[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi, serkaneo1@gmail.com

Venöz hastalıkların tarihi eski çağlara kadar dayanmaktadır. Hipokrat uzun süre ayakta kalmanın ayak ülseri için uygun olmadığını söylemiştir. 16.yy'dan sonra venöz sistem hakkında birçok araştırma ve tanımlama çalışmaları yapılmış ve nihayet 17.yy'da Brodie kronik venöz hastalığın semptom ve bulgularını tarif etmiştir (1). 1670'de Lower venöz dönüşün, arteryel atım ve kas pompası ile sağlandığını bildirdi (2). 1710 yılında Valsalva torakoabdominal solunumun neden olduğu, kalbe venöz dönüşü artıran basınç değişikliklerini tanımlanmıştır (3).

1891 yılında Trendelenburg yüzeyel ve derin venöz sistem arasındaki akım için testi önerdi. Bundan beş yıl sonra Perthes derin venlerin patensini ölçmeye yarayan bir test daha bildirdi (3). Her iki test de baldırı komprese etmeye dayanıyordu. Sonrasında Homans ayak ülserlerinin yüzeyel veya derin venöz sistem kaynaklı olup olmamasına göre farklı karakter gösterdiğini buldu (4). Linton ise venöz hipertansiyonu tarif ederek bunun KVH için temel patofizyolojik mekanizma olduğunu söyledi (5).

Venöz hastalıklar uzun bir süre boyunca yalnızca kozmetik bir problem olarak görülmüştür. Bu sebeple ağrı, iş gücü kaybı, yaşam kalitesini etkileyen ve rahatsızlık veren bir olgu olarak görülmemiştir. Fakat ciddi kronik venöz hastalık (KVH) ekstremite ve hatta yaşam kaybına neden olabilmektedir (6).

Venöz hastalıkların tedavisinin gelişmesi duplex ultrasonografinin yaygın kullanılmaya başlamasından sonra olmuştur. Aynı şekilde tedavisindeki büyük değişiklikler ise perkutan tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla başlamıştır.

Günümüzde venöz sistem hastalıklarının tedavisi günübirlik cerrahi işlem olarak yapılmakta, minimum iş gücü kaybı, maksimum hasta konforu ve güvenliği sağlanarak yaşam kalitesini artırmaya odaklanmaktadır.

ANATOMİ

Alt ekstremite venöz sistem 3 başlıkta incelenmektedir. Bu üç sistemin de anatomik ve fonksiyon olarak çok iyi bilinmesi tedavide elimizi güçlendirecektir.

1. **Yüzeyel venler**
2. **Derin venler**
3. **Perforan (kominikan) venler**

Yüzeyel venler

Vena Saphena Magna (VSM) ve Vena Saphena Parva (VSP) dan oluşmaktadır. VSM ayak sırtındaki venöz arktan başlayıp, medial malleolün

anteriorundan, bacak ve uyluk medialinde seyrederek fossa ovaliste femoral vene açılır. Femoral vene açıldığı yerde VSM'ye üç tane dal açılır. Bunlar V. Epigastrica süperior, V. circumflexa ilium superficialis ve V. Pudenda superficialis externadır. Vücudun en uzun venöz yapısıdır ve koroner bypass ameliyatlarında venöz greft olarak kullanılmaktadır.

VSP ise ayak lateral venöz arktan başlayıp baldır posterior kesimde orta hatta devam eder, sonrasında derin fasyayı geçerek popliteal fossada popliteal vene açılır. Giacomini veni olarak da adlandırılan intersafenöz ven baldır posteriorunda VSM ve VSP'yi birbirine bağlar.

Derin venler

Derin venöz sistem venleri eşlik eden arterlerle isimlendirilirler. V. Tibialis anterior ve posterior popliteal fossada popliteal veni adıyla anılır ve o da Hunter kanalından sonra superficial femoral ven olur sekiz ila on santimetre ilerledikten sonra profunda femoral ven ile birleşerek common femoral veni oluşturur. VSM fossa ovaliste common femoral vene açılır.

Perforan venler

Yüzeyel venöz sistem ile derin venöz sistem arasında bağlantı sağlarlar. Akım yönü yüzeyelden derine doğru olmaktadır. En önemlilerinden olan Cockett perforan venleri posterior tibial ven ile posterior ark veni (Leonardo) arasında bağlantı kurmaktadır. Posterior ark veni ise VSM'ye açılmaktadır.

Tüm alt ekstremite venlerinde akımın tek yönlü olmasını sağlayan kapakçıklar bulunmaktadır. Bu kapakçıklar biküpit yapıdadırla ve geri akım sebebiyle sinüzal genişlemeleri mevcuttur. Sayıları farklılık göstermekle beraber fonksiyon bozukluğu olduğu zaman alt ekstremitede venöz yetmezlikten bahsedilecektir. Kanın venöz sistemdeki hareketinden sorumlu olan mekanizmalar ise kalbin pompa fonksiyonu, solunumun etkisi, kas pompasının etkisi ve postür etkisi olarak sayılabilir.

TANI

Tanıya ulaşmada hastanın anamnezi, geçmiş öykü sorgulaması ve fizik muayene önemli yer tutar. Anamnezde hastalarda genelde bir semptom bulunmaz veya hasta semptomları başka hastalıkların semptomları ile karıştırabilir. Hastaların birçoğunda altta yatan fizyolojik durumdan çok kozmetik sebepler ön plandadır.

Varis veya KVH ile ilgili en çok bulunan semptomlar arasında karıncalanma, ağrı, yanma, kas krampları, ayak bileği çevresinde şişlik, zonklama veya ağırlık hissi, kaşıntı cildi, huzursuz bacaklar, bacak yorgunluğu ve yorgunluk bulunur. Bunlar tanı koydurucu değildir. Fakat bu semptomların

özellikle sıcaklık ve işte sonra artması, dinlenmekle veya ayakları kaldırınca, bandaj veya soğuk suyla yıkama ile rahatlaması kronik venöz hastalığın tanısına yardımcı olmaktadır.

Öyküsünde hastanın doğum kontrol ilacı kullanımı, derin venöz tromboz (DVT) geçirip geçirmediği, hamilelikleri, ailesinde varis olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca KVH düşünülen, varisi olan tüm premenopozal kadınlar pelvik konjesyon açısından (pelvik ağrı, disparoni) sorgulanmalıdır.

Uygun muayene şartlarında tüm hastalar ayrıntılı olarak muayene edilmelidir. Hasta iyi ışık alan bir yerde ayakta muayene edilmelidir. Varis olan yer, varisin büyüklüğü gözlenmelidir. Varis pakesi palpe edilip bir tromboflebit veya geçirilmiş tromboflebit açısından değerlendirilmelidir. Oskültasyonda ise vasküler malformasyon ya da arteriovenöz fistül üfürümü dinlenmesi gerekmektedir. Yine endurasyonlar, renk değişiklikleri, atrofik cilt değişiklikleri ile iyileşmiş ya da aktif venöz ülserler de fizik muayenede tespit edilmelidir.

Corona phlebectatica (ayak bileği parlaması veya malleolar parlama), ayak bileği veya ayağın dorsumu çevresinde bulunan küçük intradermal damarların yelpaze şeklinde olmasıdır. Bu, ileri venöz hastalığın erken bir belirtisi olarak kabul edilir. Variköz venlerin paterni değerlendirilmelidir. Çünkü perineal, vulvar veya kasık varisleri, pelvik konjesyon sendromuna neden olan iliak ven tıkanıklığı veya internal iliak ven veya gonadal ven yetmezliğinin bir işareti olabilir. Skrotal varisler, gonadal ven yetmezliğinin, superior mezenterik arter ile aort (Nutcracker sendromu) arasında sol renal ven sıkışmasının veya bazen İnferior Vena Cava (IVC) lezyonlarının veya renal karsinomun bir işareti olabilir.

Geçmişte yapılan bazı testler (Perthes, Trendelenburg) artık günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Amerikan Venöz Forumu 1994 yılında venöz hastalıkların sınıflamasında ortak bir yol oluşturulması amacıyla bir öneri ortaya koydu. Buna göre kısaca CEAP olarak adlandırılan, C: klinik, E: etyoloji, A: anatomik ve P: patofizyolojik sınıflama geliştirildi. (Tablo 1)

CEAP SINIFLAMASI	AÇIKLAMA
C: KLİNİK SINIFLAMA	
C_0	Görünür veya palpe edilebilir venöz hastalık bulgusu yok
C_1	Telenjiektazi veya retiküler ven
C_2	Varikoz ven
C_3	ödem
C_{4a}	Pigmentasyon ve/veya egzema

C_{4b}	Lipodermatoskleroz ve / veya beyaz atrofi
C_5	İyileşmiş venöz ülser
C_6	Aktif venöz ülser
a: asemptomatik s: semptomatik	Semptomlar: sızı, ağrı, gerginlik, cilt tahrişi, ağırlık, kas krampları ve venöz disfonksiyona atfedilebilecek diğer şikayetler
E: Etyoloji	
E_c	konjenital
E_p	primer
E_s	sekonder
E_n	Venöz etyoloji tespit edilemedi
Anatomic classification	
As	Yüzeyel venler
Ap	Perforator venler
Ad	Derin venler
An	Venöz yerleşim yeri tespit edilememiş
Patofizyolojik sınıflama	
P_r	reflü
P_o	obstrüksüyon
$P_{o,r}$	Reflü ve obstrüksüyon
P_n	Venöz patoloji tespit edilememiş

Tablo 1: CEAP sınıflaması

Terminoloji ise

Telenjiektazi; Çapı 1 mm'den küçük genişlemiş intradermal venül.

Retiküler ven: çapı 1-3 mm arasında intradermal, küçük ve kıvrımlı, genişlemiş ven

Variköz ven: çapı 3mm'den büyük geniş, kıvrımlı ven genişlemeleri olarak belirlenmiştir.

CEAP sınıflaması klinik bir sınıflama değildir. Bu sebeple bir de klinik sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Bunun için de Venöz kliniğin şiddeti skoru (Venous clinical severity score - VCSS) düzenlenmiştir. (Tablo 2)

Kronik venöz yetmezlik tanısını koyabilmek için yapılabilecek tetkik-

ler Sürekli Dalga Doppler Ultrasonografi (USG), Renkli Doppler USG, Venografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT) anjiyografi ve Manyetik Rezonans (MR) anjiyografidir. Bunların arasında en sık kullanılan ve invaziv olmayan test renkli doppler USG'dir.

Sürekli dalga Doppler USG eskiden Trendelenburg testi ile elde ettiğimiz bilgileri sağlamaktadır.

CVD şüphesi olan tüm hastalar için ilk tanısal test olarak Renkli Doppler USG ile tarama önerilir (6). Test güvenli, noninvaziv, uygun maliyetli ve güvenilirdir. Venöz yetmezliğin değerlendirilmesinde sürekli dalga Doppler ultrasonografiden çok daha iyi tanı doğruluğu vardır (7). B-modu görüntüleme, darbeli Doppler numune hacminin doğru yerleştirilmesine izin verir ve renk eklenmesi, tıkanıklık, türbülans ve venöz ve arteriyel akış yönünün kurulmasını kolaylaştırır. Çift yönlü tarama, infrainguinal venöz tıkanıklığın ve kapak yetersizliğinin değerlendirilmesi için mükemmeldir (8). Akut venöz tromboz ile kronik venöz değişiklikler arasında da ayrım yapar (9). Patolojik kabul edilen geri akım (reflü) ise;

Yüzeyel venler, derin femoral ven ve baldır venlerinde 0,5 saniyeden büyük,

Perforan venlerde 0,35 saniyeden büyük,

Popliteal ven, yüzeyel femoral ven ve ana femoral vende ise 1 saniyeden büyük olanlardır (10).

KLİNİK	**YOK**	**HAFİF**	**ORTA**	**CİDDİ**
Ağrı veya başka bir rahatsızlık (sızlama, ağırlık, yorgunluk, ağrı, yanma); venöz kökenli olduğunu varsayar	Yok	Ara sıra ağrı veya diğer rahatsızlıklar (yani, düzenli günlük aktiviteyi kısıtlamayan)	Günlük ağrı veya diğer rahatsızlıklar (düzenli günlük aktivitelere etki var, ancak bunları kısıtlamaz)	Günlük ağrı veya diğer rahatsızlıklar (günlük aktiviteleri kısıtlar)
Varikoz venler Ayakta dururken 3 mm'den büyük çapta olmalıdır	Yok	Az: dağınık (izole edilmiş dal varisleri veya kümeleri); ayrıca korona phlebectatica (ayak bileği parlaması) içerir	Baldır ve uyluğa sınırlı	Baldır ve uyluğu da içine alan geniş bir kesimde
Venöz ödem Venöz orijin	Yok	Ayak ve bileğe sınırlı	Bilek ile diz arasında uzanan	Diz ve üzerine uzanan

Deri pigmentasyonu Venöz kökenli olduğu varsayılan varisli damarlar üzerinde fokal pigmentasyon veya diğer kronik hastalıklara (vaskülit purpura) bağlı pigmentasyon içermez	Yok ya da lokal	Perimalleolar alana sınırlı	Baldırın alt üçte birine yayılmış	Baldırım alt üçte birinden daha fazla alana yayılmış
Enflamasyon Sadece son pigmentasyondan daha fazlası (yani eritem, selülit, venöz egzama, dermatit)	Yok ya da lokal	Perimalleolar alana sınırlı	Baldırın alt üçte birine yayılmış	Baldırım alt üçte birinden daha fazla alana yayılmış
Endurasyon Venöz orijine bağlı ikincil deri ve subkutanöz değişiklikler (kronik ödem fibrozisle birlikte, hipodermitis) beyaz atrofi ve lipodermoskleroz dahil	Yok ya da lokal	Perimalleolar alana sınırlı	Baldırın alt üçte birine yayılmış	Baldırım alt üçte birinden daha fazla alana yayılmış
Aktif ülser sayısı:	0	1	2	2 den çok
Aktif ülser süresi (en uzun süre)	Yok	3 aydan az	3 ay ile 1 yıl arasında	1 yıldan uzun süredir iyileşmeyen
Aktif ülser boyutu (en büyük aktif)	Yok	2 cm'den küçük	2-6 cm arasında	6 cm'den büyük
Kompresyon tedavisi	Yok: 0	Ara sıra:1	Sıklıkla: 2	Her zaman: 3
	Kullanmamış	Aralıklı kullanım	Günlerin çoğunda kullanım	Tam uyum

Tablo 2: Venöz kliniğin ciddiyeti skoru (VCSS)

TEDAVİ

KOMPRESYON TEDAVİSİ

Kompresyon tedavisi KVH ve varisin en temel ve en etkili tedavisidir. Kompresyon tedavisinin kilo verme, egzersiz ve bacakların yükseltilmesi gibi yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak venöz hipertansiyon tedavisi için gün boyu uygulanması önerilmektedir.

Kompresyon tedavisinde kullanılan birçok materyal vardır. En sık kullanılanlar ise kompresyon çorapları, Unna botu, çok katmanlı elastik sargılar, elastik ve elastik olmayan bandajlar ve elastik olmayan giysiler bulunur. Özellikle geceleri uygulanan pnömatik kompresyon cihazları ise KVH'nin yanında refrakter ödemi ve venöz ülseri olan hastalarda kullanılır (11).

KVH'nin C_0'dan C_6'ya kadar tümünü kapsayan 112 hastalık bir vaka serisinde, hastaların 30-40 mmHg basınçlı kompresyon çorapları ile 16 aylık tedavisi sonucunda; ağrı, şişlik, cilt pigmentasyonu ve günlük aktivitede anlamlı değişiklikler olduğu tespit edildi (12).

MEDİKAL TEDAVİ

Varisli damarlar için tedavi arayan hastaların çoğunda ağrı, zonklama, ağır bacak hissi, yorgunluk, kramplar, kaşıntı, huzursuz bacak, ayak bileği şişmesi ve şişkin varisli damarlar boyunca hassasiyet veya ağrı belirtileri vardır. Bazılarında ise geçirilmiş veya aktif tromboflebit, yüzeyel varisli damarlardan kanama öyküsü, ödem, lipodermatoskleroz, egzama, pigmentasyon, atrophie blanche, korona flebectatica ve iyileşmiş veya aktif ülserasyon gibi cilt değişiklikleri gibi daha gelişmiş KVH belirtileri olacaktır. Daha az sıklıkla, hastalar varis damarlarından sadece kozmetik olarak endişe ederler.

Venoaktif ajanlar, uzun süredir KVH semptomları, varisli damarların tedavisi, DVT'ye sekonder venöz yetmezlik tedavisi, aktif venöz ülser tedavisinde kullanılagelmiştir (13).

KVH tedavisinde birçok bileşik değişen başarı ile denendi, ancak en umut verici ilaçlar at kestanesi gibi saponinleri içeren tohum özü (essin) (14); rutosidler, diosmin ve hesperidin gibi gama-benzopirenler (flavonoidler); mikronize saflaştırılmış flavonoid fraksiyonu (MPFF), (15) ve Fransız deniz çamı kabuğu ekstraktı gibi diğer bitki özleri. Sentetik ürünler arasında kalsiyum dobesilat, naftazon ve benzaron bulunur (16). Bu ilaçların çoğunun kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte etkileri venöz tonus ve kılcal geçirgenliği arttırmak olmuştur. Flavonoidlerin, enflamasyonun derecesini değiştirerek ve ödemi azaltarak lökositleri ve endoteli etkilediği görülmektedir (17).

CERRAHİ TEDAVİ

KLASİK AÇIK CERRAHİ (SAFEN VEN STRİPPİNGİ)

Varikoz venlerin açık cerrahi tedavisi VSM ve VSP için ligasyon ve stripping (sıyırma, fakat cerrahide hep stripping dendiği için sonrasında da öyle devam edilecek) uygulaması ile pakeleşmiş damarların çıkarılmasını içeren ve çok uzun zamandır kullanılan bir tekniktir. İnvajinasyon stripping ilk olarak 1905 yılında Keller tarafında uygulanmıştır (18). 1906 yılında Charles Mayo VSM'yi çıkarmak için eksternal bir stripper kullanmıştır (19). 1907 yılında Babcock bugün de kullandığımız intraluminal stripperı üretti ve kullandı (20). O günden sonra metal veya tek kullanımlık stripperlar ile yapılan yüksek ligasyon ve safen ven stripping KVH tedavisinde temel cerrahi metod olarak kullanılmıştır.

Ayak bileğinden kasığa kadar uygulanan safen stripping sırasında sık görülen safen sinir hasarının tanınması ve venöz hemodinamiğin daha iyi anlaşılması, tekniği sınırlı, kasık-diz arası strippinge bırakmıştır.

ENDOVENÖZ TERMAL ABLASYON

VSM'nin termo-ablasyonu 90'lı yıllarda kullanılmaya başlanmış, variköz venlerde yaygın kullanımı ise 2000'lerin başlarını bulmuştur. Açık cerrahiye göre daha konforlu ve minimal invaziv bir işlemdir. Günübirlik şartlarda tümesant anestezi kullanılarak yapılmakta ve hastalar birkaç saat sonra taburcu edilebilmektedir. Klasik cerrahiye göre ağrı, hastanede kalış ve taburculuk süreleri bakımından avantajlıdır. Bu tedavi için günümüzde yaygın olarak kullanılan iki ayrı yöntem vardır. Birincisi endo-venöz lazer ablasyon (EVLA) ve diğeri radyo-frekans ablasyondur (RFA). Üçüncü bir yöntem olan buhar ablasyon başlarda kullanılsa da bununla ilgili yeterli data bulunmamaktadır. Bu sebeple yazımızda EVLA ve RFA'dan bahsedeceğiz.

Her iki yöntem de USG yardımı ve bir kateter yerleştirilerek gerçekleştirilmektedir. Kateterden gönderilen fiber lazer probu veya RF kateteri yardımıyla oklüde edilmek istenen vene değişik yollarla ısı verilmektedir. EVLA çeşitli dalga boylarında (810-1470 nm) olup direk olarak damar duvarında termal hasar yapmaktadır. Bu da damar endotelinde bozulmaya, media tabakasında kollajen denatürasyonuna sebep olarak damarın trombozu ve fibrozisi ile sonuçlanmaktadır. RFA aynı işi radyo dalgaları ile yapmaktadır.

Bu işlemleri uygulayabilmek için preoperatif dönemde iyi bir Doppler USG yapılmalıdır. Kaçak (reflü) miktarı ve reflü oluşan segmentler düzgün olarak tespit edilmelidir. Bu şekilde çalışma rekürrensin önüne geçmek için önemlidir. Tortiyoze VSM, geçirilmiş tromboflebit ve RFA için 2mm'den

küçük veya 15 mm'den büyük damarlar kontrendikasyonları oluşturmaktadır. Aynı şekilde geçirilmiş derin venöz trombozu (DVT) olan hastalar da RFA için iyi değerlendirilmelidir çünkü oklüde edilmek istenen yüzeyel venler venöz akımı sağlayan yegane venler olabilirler.

Her ne kadar Lawrence ve arkadaşları (21) 8 mm'lik merkezi VSM çapının trombüsün femoral vene yayılma riskinin artmasıyla bir ilişki önermesine rağmen, EVLA'ya damar çapı dahil olmak üzere mutlak kontrendikasyon yoktur. Endovenöz safen ven ablasyonuna (EVLA veya RFA) karşı rölatif kontrendikasyonlar ise; düzeltilemeyen koagulopati, lokal anestezi kullanımını sınırlayan karaciğer fonksiyon bozukluğu, hareketsiz (immobil) hastalar, gebelik ve emzirmeyi içerir.

Lazer fiber veya RF probu, kılıftan GSV'ye sokulur ve SFJ'ye proksimal olarak ilerletilir. Kateterin ucu daha sonra yüzeysel epigastrik ven ile izdihamın 1 cm distalinde veya SFJ'nin 2 cm distalinde yerleştirilir.

Teknik her ikisi için de aynıdır. Hasta öncelikle ters Trendelenburg pozisyonuna getirilmeli ve VSM'nin dolması sağlanmalıdır. Sonra USG yardımıyla diz-üstü bölgeden VSM'ye bir iğne aracılığıyla girilir, iğneden kılavuz tel gönderilip kılıf (sheat) yerleştirilir (RFA için. EVLA için ise kılavuz telden uzun bir mikro kılıf gönderilir. EVLA probu bunun içinden yerleştirilir). Daha sonra RFA kateteri bu kılıftan gönderilir. Her iki yöntem için de ya Süperior Epigastrik venin birleşim yerinden bir cm aşağısından veya safeno-femoral birleşme yerinden iki cm aşağısından başlanarak VSM oklüde edilir. Tümesant anestezi VSM subkompartmanına enjekte edilir. Tümesant anestezi hem ısı etkisinin yayılmasını engellerken hem de VSM'nin kateter üzerine kapanmasına da fayda sağlamaktadır. İşlemden sonra VSM oklüde olup olmadığının tespiti için yeniden değerlendirilmelidir. Gerekirse oklüde olmayan segmentler için yeniden girişim düşünülmelidir.

Hasta elastik bandaj veya kompresyon çorapları ile odaya alınır. Erken mobilizasyon önerilmelidir. İşlemden 3-4 saat sonra taburculuk düşünülebilir. Hastanın 20-30 mmHg basınçlı kompresyon çoraplarını bir hafta boyunca gece ve gündüz giymesi önerilir (22). Risk faktörü yok ise rutin antikoagülasyon önerilmez. Risk faktörleri arasında geçirilmiş DVT, tromboflebit, bilinen trombofilisi olan ve obezite yer almaktadır. Antikoagülasyon ameliyathaneye alınmadan veya prosedüre başlarken uygulanabilmektedir.

Endovasküler alandaki gelişmeler venöz hastalıkların tanı ve tedavisini oldukça değiştirmiştir. Uygulanacak tüm tedaviler ülkelerin uluslararası kuruluşların oluşturduğu kılavuzlara göre düzenlenmelidir. Bu kılavuzların yanısıra işlemi uygulayacak olan cerrahın tecrübesi ve hastanın istekleri göz önünde bulundurularak en uygun tedavi için seçim yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Illig KA, Rhodes JM, DeWeese J. Venous and lymphatic disease: a historical review. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders. London: Edward Arnold Publishers Ltd; 2009. p. 3e11.
2. Caggiati A, Allegra C. Historical introduction. In: Bergan JJ, editor. The vein book. London: Elsevier Academic Press; 2007. p. 1e14
3. Korn P, Patel ST, Heller JA, Deitch JS, Krishnasastry KV, Bush HL, Kent KC. Why insurers should reimburse for compression stockings in patients with chronic venous stasis. J Vasc Surg. 2002 May;35(5):950-7. PubMed PMID: 12021694.
4. Homans J. The etiology of treatment of varicose ulcer of the leg. Surg Gyn Obstet 1917:300e11 Linton RR. The post-thrombotic ulceration of the lower extremity: its etiology and surgical treatment. Ann Surg 1953;138:415e33.
5. Caggiati A, Allegra C. Historical introduction. In: Bergan JJ, editor. The vein book. London: Elsevier Academic Press; 2007. p. 1e14
6. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaides A, Cavezzi A, et al. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs: UIP consensus document: part I. Basic principles. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;31:83-92.
7. McMullin GM, Smith C. An evaluation of Doppler ultrasound and photoplethysmography in the investigation of venous insufficiency. Aust N Z J Surg 1992;62:270-5.
8. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Ashraf Mansour M, et al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. J Vasc Surg 2003;38:793-8.
9. Labropoulos N. Vascular diagnosis of venous thrombosis. In: Mansour MA, Labropoulos N, editors. Vascular diagnosis. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, p. 429-38.
10. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Ashraf Mansour M, Baker WH. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. J Vasc Surg. 2003 Oct;38(4):793-8. PubMed PMID: 14560232.
11. Moneta GL, Partsch H. Compression therapy for venous ulceration. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2009, p. 348-58
12. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ, Overom E, Mokhtee D, et al. Evaluation of therapeutic compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency. Dermatol Surg 1999;25:116-20
13. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpentier P, et al. Veno-active drugs in the management of chronic

venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc 2005;33:309-19.
14. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD003230. 130.
15. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a metaanalysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;30:198-208.
16. Coleridge-Smith PD. Drug treatment of varicose veins, venous edema, and ulcers. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2009, p. 359-65.
17. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005;111:2398-409.
18. Keller WL. A new method of extirpating the internal saphenous and similar veins in varicose conditions: a preliminary report. N Y Med J 1905;82:385.
19. Mayo CH. Treatment of varicose veins. Surg Obstet Gynecol 1906;2: 385-8.
20. Babcock WW. A new operation for the extirpation of varicose veins of the leg. N Y Med J 1907;86:153-6.
21. Lawrence PF, Chandra A, Wu M, Rigberg D, DeRubertis B, Gelabert H, et al. Classification of proximal endovenous closure levels and treatment algorithm. J Vasc Surg 2010;52:388-93
22. Biswas S, Clark A, Shields DA. Randomised clinical trial of the duration of compression therapy after varicose vein surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33:631-7.

Bölüm 35

KÜRESELLEŞME VE SAĞLIK

Aysel ÖZDEMİR[1], Tuba BAYDAN[2]

1 Doç.. Dr., Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, ayozdemir@uludag.edu.tr
2 Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü /Hemşirelik Yük.Lisans Öğrencisi

Küreselleşme

Küreselleşme, dünyanın herhangi bir noktasında gelişen olayların, farklı noktalardaki olayları etkilemesiyle oluşan toplumsal bağlantıların dünya genelinde yoğunlaşmasıdır(Özkan, Özbek, & Bursa).

Küreselleşmenin büyük bir değişimi ifade ettiği konulara Dünya genelinde kültür, sosyal yaşam, siyaset ve sağlık örnek verilebilir. Politik etkiler, ekonomik baskılar, teknolojik gelişmeler gibi zorlayıcı ve itici güçler küreselleşmeyi etkilemektedir (Yıldız & Turan, 2010).

Küreselleşme ve Sağlık

Küreselleşme sürecinin sağlık sistemleri üzerindeki etkisi ve daha da önemlisi sağlığın politik, ticari, ekonomik ve sosyal belirleyicilerini etkileyerek sağlığı nasıl etkilediği araştırılmaktadır (Labonté, 2018).

Günümüzde küreselleşme ile ilgili tartışmalar mevcuttur. Bu tartışmaların temelinde küreselleşmenin istenmeyen bir gelişme mi ya da istenen bir durum mu olduğu bulunmaktadır (Yıldız & Turan, 2010).

Küreselleşmeyi eleştirenler küreselleşmenin zenginle fakir arasındaki uçurumu açtığını, sağlık sektöründe ise ulaşılabilirlik ve eşitlik sorunlarına neden olan ulusal halk sağlığı sistemlerinin çökmesine zemin hazırladığını belirtmektedirler. Küreselleşmenin neden olduğu göç, güvencesiz yaşam koşulları ve yoksulluğun, bir kısır döngü içerisinde sağlığı olumsuz etkilediğini ifade etmektedirler. Bunun yanında çevre üzerindeki olumsuz etkisinin de sağlığı tehdit ettiğini savunmaktadırlar (Başaran, 2017).

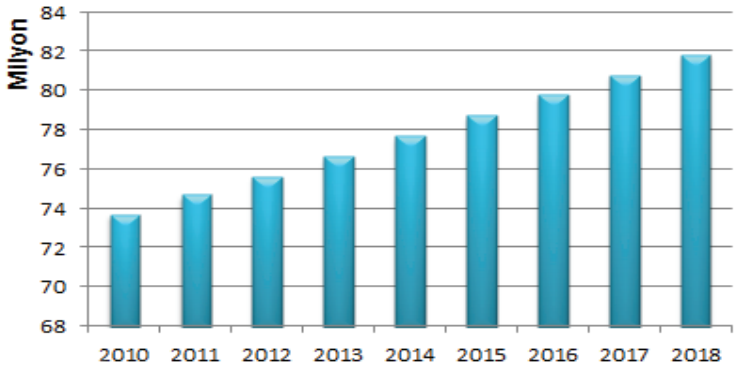
Küreselleşme savunucuları ise bu sürecin sağlık üzerinde önemli katkıları olduğunu düşünmektedirler. Bu bağlamda sağlıkta meydana gelişmeler ve daha önce tedavisi olmayan birçok hastalıkların günümüz tıp teknolojisi ile kolaylıkla yapılabiliyor olması kanıt olarak gösterilmektedir (Alu, 2018)

Sağlık alanındaki küreselleşmenin diğer bir olumsuz yönü ise sağlık hizmetinin toplumun bütün kesimlerine eşit biçimde sunulamamasıdır. Özel sektöre bırakılan tedavi hizmetlerinin değerinin artması, Koruyucu hizmetlerin sahipsiz kalması ve devletin sağlık hizmetinde rolünün azalması sonucu başta kadınlar olmak üzere halk sağlığı açısından riskli gruplar olan çocuklar yaşlılar, yoksullar zarar görmektedir (Yıldız & Turan, 2010).

TÜRKİYE' ve DÜNYA'DA NÜFUS ve SAĞLIK SORUNLARI

Nüfus

Sınırları belli olan bir alanda (kent, köy, kıta vb.), belirli bir zamanda yaşayan insanların oluşturdukları topluluğa nüfus denir(Oktay, 2014). Türkiye'nin nüfusu 2010 yılında 73.722.988 iken 2018 yılında nüfusu 82.003.882 olmuştur.



Şekil 1. *Türkiye'nin Nüfusu (2010-2018)*

Nüfus Politikası Kavramı

Nüfus politikası kavramı genellikle, hükümetlerin bilinçli şekilde, dağılımını, niceliğini ve niteliğini etkileyen kararlarının tümü olarak ele alınmaktadır(Kaya & Yalçınkaya, 2014).

Yapılan bir diğer tanıma göre ise; nüfus politikası; devletin nüfus alanında ulusal menfaatlerinin korunması amacıyla aldığı tedbirlerin bütünüdür (Oktay, 2014).

Nüfus politikası ile ilgili pek çok tanım yapılmaktadır. Genel bir tanım olarak Birleşmiş Milletlerin tanımı kullanılabilir. Bu tanımda Nüfus Politikası, nüfusun tüm nitelikleriyle sosyal, ekonomik ve siyasal olmak üzere bazı hedefler doğrultusunda şekillendirilmesi için gerçekleştirilen politikalar şeklinde açıklanmaktadır(Hamza & Bektaş, 2018).

Tarihsel süreçte yaşanan kıtlık, savaşlar, salgın hastalıklar vb. gibi durumların sebep olduğu ölümler hükümetleri endişelendirmiştir. Siyasi, dini, askeri ve ekonomik sebeplerle nüfus artış politikaları izlenmiştir. Böylelikle artan nüfusun başta gıda sorunları olmak üzere, çevresel, ekonomik, sosyal sorunlara sebep olacağı endişesi nüfusu azaltmaya yönelik politikaların uygulanmasına yol açmıştır(Oktay, 2014).

Nüfus Artış Hızını Yükseltmeye Yönelik Nüfus Politikaları (Pronatalist Politikalar)

Pronatalist Politikalar; kalkınma için gerekli nüfusun olmadığı ya da yaşlı nüfusun çalışan nüfusa oranla artış gösterdiği, nüfusun giderek azaldığı durumlarda uygulanan politikalardır(Hamza & Bektaş, 2018).

Örnek olarak eski Yunanistan'a baktığımızda; savaşların neden olduğu ölümleri telafi edebilmek için sağlıklı ve çok sayıda gence ihtiyaç duyulmuş, bu sebeple belli bir yaşa gelen kişilere evlenme zorunluluğu getirilmiş ve çok çocuklu babalara çeşitli ayrıcalıklar tanınmıştır(Oktay, 2014).

Baby Boomers (Bebek Patlamaları)

1946-1964 yılları arasında doğan Baby Boom nesli Amerikalılar için büyük değişiklikler getirmiştir. Bebek Patlamaları 18 yıllık bir dönemi temsil etmekte ve bu dönemde kadın başına düşen tamamlanmış doğurganlık hızı 3,0 çocuktan fazlaydı(Fingerman, Pillemer, Silverstein, & Suitor, 2012).

Daha basit tabirle aslen Kuzey Amerika-İngiliz kaynaklı olan bu dönem 1960'lı yılların başına kadar devam eden kaba doğum hızındaki büyük artış anlamına gelmektedir.

Nüfus Artış Hızını Azaltmaya Yönelik Nüfus Politikaları (Antinatalist Politika)

Antinatalist Politikalar, nüfusun hızla arttığı yerlerde ya da nüfusun çok fazla olduğu yerlerde nüfus artış hızının azaltılmasını hedefleyen politikalardır(Demir, 2016).

Nüfusun Nicelik Ve Niteliğini İyileştirmek Amacıyla Uygulanan Nüfus Politikaları

Nüfusun yenilenme oranındaki artışının devam ettirilmesi ve bununla birlikte niteliğinin de geliştirilmesi yönünde uygulanan nüfus politikalarıdır (Hamza & Bektaş, 2018).

Türkiye'de Uygulanan Nüfus Politikaları

1923-1963 Döneminde Uygulanan Nüfus Politikaları

Nüfusu artırmaya yönelik politikaların uygulandığı 1923-1963 döneminde doğum ve ölüm hızları arasındaki fark ülkemizdeki nüfus artışını belirlemiştir(Peker, 2016).

Cumhuriyet'in ilk yıllarında düşük nüfus artış oranı, savaşlardan dolayı insan kaybıyla azalan nüfus, salgın ve hastalıkların ölüm oranlarını arttırması gibi sebeplerle Pronatalist Politikalar yani nüfusun arttırılması

hedeflenmiştir. Bunun yanı sıra Cumhuriyetin ilk yıllarında fazla nüfus, siyasi ve askeri güç anlamına gelmekteydi(Demir, 2016).

1950'li yıllarda; nüfusun beklenenden hızlı artması, şehirleşmenin hızla artması ve gebeliği önleyici araç ve yöntemlere yönelik sıkı uygulanan yasaklar anne ölümleri başta olmak üzere, sağlık sorunlarına sebep olduğu için nüfus politikası tartışılmaya başlamıştır(Demir, 2016).

1963-2002 Döneminde Uygulanan Nüfus Politikaları

1963 yılında planlı dönemin başlamasıyla beraber Cumhuriyetin kurulmasından beri devam eden nüfus politikasının, dönemin ekonomik ve sosyal şartlarına uygun olmadığı, bu sebeple yeni bir nüfus politikasının geliştirilmesi fikri egemen olmuştur(Demir, 2016).

Nüfus artış hızının azaltılması ve Pronatalist Politikalardan vazgeçilmesi gerektiği fikri üzerinde birlik sağlanmıştır. Ancak o dönemde bu düşünceler bazı eleştirilere maruz kalmıştır. Fakat, 1965 yılında 557 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanunu'nun kabulünden sonra iki karşıt görüş arasında bulunan fikir mücadelesi azalarak devam etmiştir. Bu kanunla beraber ülkede nüfus politikalarında yeni bir döneme girilerek, nüfus artış hızını azaltmaya yönelik olan antinatalist politikalar uygulanmaya başlamıştır(Bektaş, Kayacan, & Ömür, 2015).

Bu kanunla beraber çiftlerin aile planlaması konusunda sağlık eğitimlerinin desteklenmesine modern gebeliği önleyici yöntemlerin ithaline ve devletin sağlık kuruluşlarında ücretsiz olarak hizmet sunumuna izin verilmiştir.

Nüfus Planlaması Hakkında Kanun

1983 yılında yürürlüğe giren 2827 sayılı kanunun amacı, nüfus planlaması esaslarını, sterilizasyon ameliyelerini ve gebeliğin sona erdirilmesi, acil müdahale halleriyle gebeliği önleyici araç ve ilaçların imal, temin ve saptanmasına dair hususları düzenlemektir.

Bu kanunun en önemli özelliği, kürtaja gebeliğin 10. haftası doluncaya kadar izin vermesidir. On haftadan fazla olan gebeliklerde, anne hayatı tehdit altındaysa ya da doğacak çocuk ile onu izleyecek kuşaklar için ağır sakatlığa yol açacak bir sorun varsa ilgili uzmanın vereceği rapora dayanarak kürtaja izin verilebilir.

2003'ten Günümüze Uygulanan Nüfus Politikaları

Bu dönemde nüfus politikasının temel hedeflerinde nüfusun sağlık, insan gücü ve eğitim yönünden niteliklerinin iyileştirilmesi, bu alanlar arasındaki farklılıkların ortadan kaldırılması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi yer almaktadır. 2014-2018 yıllarında özellikle kadınların çalışma hayatı göz önünde bulundurularak, toplam doğurganlık hızının kademeli

bir şekilde arttırılmasını amaçlayan politikalar yapılması hedeflenmiştir. Bu yılları kapsayan Onuncu Beş Yıllık Kalkınma Planı'nda esnek çalışma olanaklarının sağlanması, çocuk yuvası ve kreş gibi hizmetlerin teşviki, doğum izni haklarının geliştirilmesi önerilmiştir.

Nüfus Planlaması Hakkında Kanun

1983 yılında yürürlüğe giren 2827 sayılı kanunun en önemli özelliği, kürtaja gebeliğin 10. haftası doluncaya kadar izin vermesidir. On haftadan fazla olan gebeliklerde, anne hayatı tehdit altındaysa ya da doğacak çocuk ile onu izleyecek kuşaklar için ağır sakatlığa yol açacak bir sorun varsa ilgili uzmanın vereceği rapora dayanarak kürtaja izin verilebilir (TNSA, 2013).

2003'ten Günümüze Uygulanan Nüfus Politikaları

Bu dönemde nüfus politikasının temel hedeflerinde nüfusun sağlık, insan gücü ve eğitim yönünden niteliklerinin iyileştirilmesi, bu alanlar arasındaki farklılıkların ortadan kaldırılması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi yer almaktadır. 2014-2018 yıllarında özellikle kadınların çalışma hayatı göz önünde bulundurularak, toplam doğurganlık hızının kademeli bir şekilde arttırılmasını amaçlayan politikalar yapılması hedeflenmiştir. Bu yılları kapsayan Onuncu Beş Yıllık Kalkınma Planı'nda esnek çalışma olanaklarının sağlanması, çocuk yuvası ve kreş gibi hizmetlerin teşviki, doğum izni haklarının geliştirilmesi önerilmiştir (TNSA, 2013).

Nüfus Yapısı

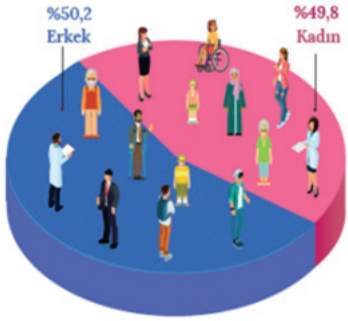
Bir toplumun nüfus yapısı o toplumun sağlık hizmetlerinin sunumu yönünden oldukça önemli bir yer teşkil etmektedir. Nüfus yapısı; Nüfusun yaş, medeni durum, meslek ve cinsiyete göre dağılımı, nüfus yoğunluğu, toplumda konuşulan diller, nüfusun kentsel ve kırsal dağılımı gibi kavramlarının incelenmesiyle elde edilir (Gelekçi, 2015).

Nüfusun Yapısal Özellikleri

1. Cinsiyet Yapısı

Tablo 1. *1927-1960 Yılları Arasında Kadın Erkek Nüfus Oranı (Tüik, 2019)*

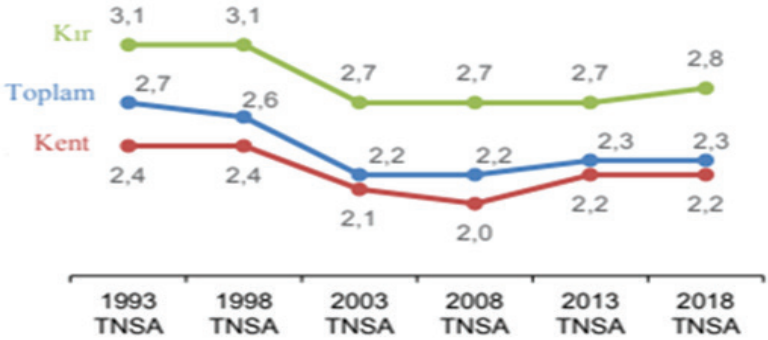
Yıllar	Erkek Nüfus(%)	**Kadın Nüfus(%)**
1927	48,1	51,9
1935	49,1	50,9
1940	49,9	50,1
1945	50,3	49,7
1950	50,5	49,5
1955	50,8	49,2
1960	51,0	49,0



Şekil 2. 2019 Yılı Kadın-Erkek Nüfus Oranı (Tüik, 2019)

Tablo 1.'de görüldüğü gibi 1940 yılına kadar olan dönemde kadın nüfusu erkek nüfusuna oranla daha fazladır. Ancak günümüzde bu durum değişmiştir. Şekil 2.'de gördüğümüz 2019 verilerine baktığımızda erkek nüfus %50,2 iken kadın nüfus ise %49,2'dir. Günümüzde erkek nüfusu kadın nüfusuna oranla daha fazladır.

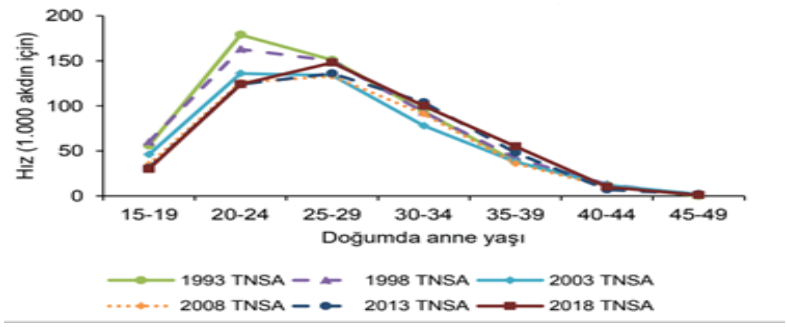
2. Doğum ve Ölümler



Şekil 3. Toplam Doğurganlık Hızının 1993-2018 Yılları arasında Yerleşim Yerine Göre Değişimi (TNSA, 2018)

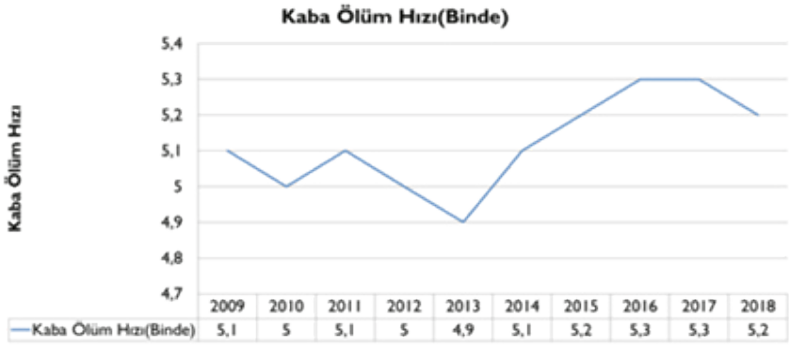
Ölümler ve doğumlar nüfus kitlelerinin başlıca değişkenlerinden biridir. Ülke nüfusunda kaba ölüm hızının tanımı "1000 nüfus başına düşen yıllık ölüm sayısına" denmektedir. Buna karşılık genel doğurganlık hızı 15-49 yaşları arasındaki 1000 kadın başına düşen yıllık doğum sayısı olarak tanımlanmaktadır.

Şekil 3. 'te görüldüğü gibi 1990'lı yılların sonunda doğurganlık 2,6 çocuk düzeyine inerken 2000'li yılların başlarında 2,1 çocuk (yenilenme düzeyinin) üzerinde durağanlaştığını görmekteyiz.



Şekil 4. *Yaşa Özel Doğurganlık Hızındaki Değişim (TNSA, 2018)*

Şekil 4. te görüldüğü gibi yaşa özel doğurganlığın 2003 TNSA' ya kadar en yüksek olduğu yaş grubunun 20-24 olduğu görülmektedir. TNSA 2018 verilerine göre yaşa özel doğurganlığın en yüksek olduğu yaş grubunun 25-29 yaş aralığı olduğu görülüp bu yaş aralığının 2008 TNSA verilerinden beri değişmediği görülmektedir.



Şekil 5. *Yıllara Göre Kaba Ölüm Hızı (TNSA, 2018)*

TNSA 2018 verilerine baktığımızda 2017 5,3 olan kaba doğum hızının 2018 yılında 5,2'ye düştüğünü görmekteyiz.

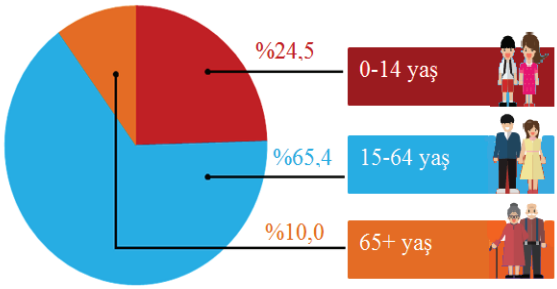
3. Yaş Yapısı

Bir nüfus kitlesinin kararlaştırılmış yaş gruplarına göre birleşim kısmını tanımlar. Bu kavramın önemi çalışmayan ve çalışabilir nüfusu ortaya koymaktır.

0-14 yaş grubu Çocuk

15-64 yaş grubu(Çalışabilir veya yetişkin nüfus)

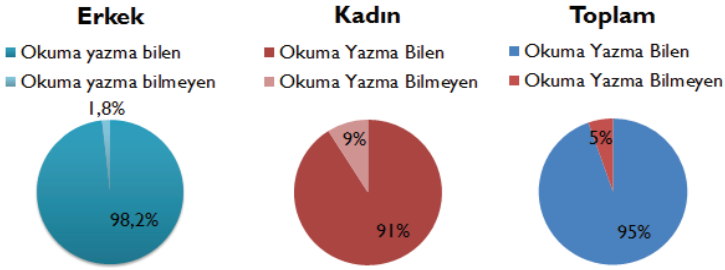
65 yaş ve üzeri yaş grubu (Yaşlı nüfus)



Şekil 6. *Türkiye'nin Yaş Yapısı (TNSA, 2018)*

4. Eğitim Durumu

Eğitim alanı, toplumsal göstergeler içerisinde, ekonominin gereksinimde bulunduğu nitelikli nüfusun yetiştirildiği ana kaynak olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 7. *Cinsiyete Göre Okuma Yazma Oranı (Tüik, 2019)*

Erkeklerde okuma yazma bilmeyen oran %1,8 iken kadınlarda bu oran %9'a çıkmaktadır. Genele baktığımıza nüfusun %5'i okuma yazma bilmezken %95'i okuma yazma bilmektedir.

5. Aile Nüfus Büyüklüğü

Aile, büyüklüğü yönünden çeşitli çalışmalarda 4 rakamı temel alınmaktadır. Lakin bu rakam bize ülkenin durumuyla alakalı bir bilgi vermemekle beraber, kırdan kente, ilden ile büyük farklılıklar göstermektedir. Ortalama hane halkı büyüklüğü 2018 TNSA verilerine göre 3,5'tur.

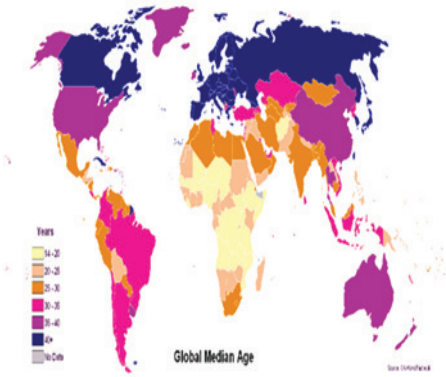
6. Yaş Bağımlılık Oranı

65 yaş ve üzeri kişilerle 0-14 yaşlarındaki nüfusa, toplumdaki üretim faaliyetlerine katılmadıkları varsayıldığı için "Bağımlı Nüfus" denir. Bağımlık oranı ise şu şekilde bulunmaktadır:

Yaş bağımlılık oranı, 15-64 (aktif nüfus) yaşındaki her 100 kişinin teo-

rik olarak bakmak mecburiyetinde olduğu yaşlı ve çocuk nüfusu belirtmesi bakımından anlamlıdır.

7. Medyan Yaş



Ülkelerin nüfusunun yaşlanma sürecinde mi veya genç mi olduğu sorularına yanıt bulabilmek o ülkenin medyan yaş hesabına başvurulur. Medyan yaş yükseldikçe nüfusun yaşlandığı düştükçe gençleştiği anlaşılır.

Medyan yaşı hesaplamak için ülkedeki tüm kişilerin yaşları küçükten büyüğe doğru sıralandığında en ortadaki yaş medyan yaş olmaktadır. 2018 TNSA verilerine göre Türkiye'nin medyan yaşı 32'dir.

KAYNAKLAR

Alu, A. (2018). Küreselleşme ve Sağlık. *Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi, 1*(1), 1-9.

Başaran, A. G. (2017). Hemşirelik Bölümü Sağlık Politikaları Dersini Alan Öğrencilerin Küreselleşme, Sağlık ve Hemşirelik Mesleğine Etkisi Konusundaki Görüşleri. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi, 2*(2), 55-65.

Bektaş, H., Kayacan, E., & Ömür, U. (2015). Türkiye'de Planlı Kalkınma Döneminde İktisadi Büyüme ile Nüfus Artışı İlişkisinin Ekonometrik Analizi. *İşletme ve İktisat Çalışmaları Dergisi, 3*(2), 69-77.

Demir, O. (2016). Nüfus Politikalari Ve Çin, Fransa Ve Türkiye Örneklerinin Değerlendirilmesi. *Social Sciences, 11*(1), 41-61.

Fingerman, K. L., Pillemer, K. A., Silverstein, M., & Suitor, J. J. (2012). The baby boomers' intergenerational relationships. *The Gerontologist, 52*(2), 199-209.

Gelekçi, C. (2015). 1960 Sonrasi Dönemde Türkiye'de Nüfus Yapisi Ve Bazi Temel Özellikleri Üzerine Tespitler. *Sosyoloji Konferansları*.

Hamza, A., & Bektaş, M. (2018). 2008 Sonrası Türkiye'de Uygulanan

Nüfus Politikaları ve Paydaş Analizi. *Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 20*(3), 483-504.

Kaya, V., & Yalçınkaya, Ö. (2014). Nüfus ekonomik büyüme kaynağı olabilir mi?:"En az üç çocuk" politikasına tarihsel bir bakış.

Labonté, R. (2018). Reprising the globalization dimensions of international health: BioMed Central.

Oktay, E. Y. (2014). Türkiye'de Cumhuriyet'in ilanından günümüze uygulanan nüfus politikaları. *Yalova Sosyal Bilimler Dergisi, 4*(7).

Özkan, H. A., Özbek, Ş., & Bursa, A. G. Küreselleşen Sağlik Ve Kadin Sağliği Hemşireliği. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi, 2*(2), 46-57.

Peker, M. (2016). Türkiye'de Nüfussal Dönüşüm. *Sosyoloji Dergisi*(34), 133-196.

TNSA. (2013). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması *Ankara: Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü Yayınları*.

TNSA. (2013). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması *Ankara: Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü Yayınları*.

TNSA. (2018). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması *Ankara: Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü Yayınları*.

Utkualp N,Özdemir A(2015).Occupational Problems of Health Care Personnel in Health Transformation in Turkey. Education at the Beginning of 21st Century. St.Klıment Ohrıdskı Unıversıty Press. 46/642-648.

Utkualp N,Özdemir A(2015).Occupational Problems of Health Care Personnel in Health Transformation in Turkey. Education at the Beginning of 21st Century.

St.Klıment Ohrıdskı Unıversıty Press. 46/642-648.

Yıldız, H., & Turan, M. (2010). Küreselleşme ve sağlık. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 36*(1), 39-41.

Bölüm 36

KISRAKLARDA JİNEKOLOJİK LAPAROSKOPİ

Tuğra AKKUŞ[1], Güneş ERDOĞAN[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi , Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, tugraakkus08@hotmail.com
2 Prof. Dr, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Giriş

Tıp dünyasındaki teknolojik gelişmeler incelendiğinde son 30 yıl içerisinde cerrahi anlayışında köklü değişimler olduğu görülmektedir. Vücut boşluklarını açmadan organ ve dokuların görüntülenmesi (endoskopi) fikri tıp tarihinin başlangıcından beri hekimlerin ilgisini çekmiştir.

Endoskopinin alt birimlerinden biri olan laparoskopik görüntüleme pek çok genital hastalığın tanısında ve sağıtım aşamasında laparotomiye gerek kalmadan cerrahi uygulamalara izin veren bir tekniktir. Yirmi yıl öncesinde sadece tanı ve basit uygulamalar için tercih edilirken, günümüzde laparoskopik cerrahinin endikasyonları büyük artış göstermiştir.

Ülkemizdeki laparoskopi uygulamaları 1960'lı yılların sonu ve 1970'li yılların başından beri yapılagelmektedir. Başlangıçta insan hekimliğinde kullanım alanı bulan laparoskopi son zamanlarda artan sıklıkla veteriner hekimlikte uygulama alanı bulmuştur. Kısraklarda laparoskopi uygulaması 1970'lerde uygulanmaya başlamış ve son 40 yılda ovaryektomi, kriptoşidektomi, ovaryohisterektomi, diagnostik abdominal incelemeler ve daha birçok reprodüktif uygulamalarda rutin olarak kullanılabilmiştir. Gelecekte de birçok reprodüktif durumlara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Laparoskopi Tanımı

Kendine özel bir ışık kaynağı bulunan, ucundaki kamera aracılığı ile görüntü almayı sağlayan bükülebilen tüp şeklindeki bir aletle iç organların incelenmesi işlemine endoskopi denir. Bu uygulamanın alt sınıfı olan laparoskopi terimini incelendiğimizde laparo eski yunancada kalça kemiği ve kostalar arası yumuşak bölgeyi, skopie ise inceleme anlamına geldiği görülür. Günümüzde laparoskopi periton boşluğuna hava verme işlemi oluşturulduktan sonra, karın duvarına küçük bir ensizyon vasıtasıyla karın içi organlar üzerinde operasyon ve inceleme amaçlı kullanılan bir tanı ve sağıtım yöntemidir (Moore ve Facog 1975; Conley ve Lee 2012).

Laparoskopik Uygulamaların Tarihçesi

Laparoskopik olarak ışığın yansıması kullanılarak serviksin incelenmesi Albukasim tarafından rapor edilen ilk uygulamadır. Mum ışığı altında çift lümenli ürethral kanül ile kadın ürethrasını 19. yy ilk yarısında Bozzini incelemiştir (Hendrickson, 2012). İlk gerçek endoskop ürethra ile idrar kesesi incelemelerinde Desormeaux tarafından 1853 yılında geliştirilmiştir. Orjinal endoskop modelini oluşturup, endoskopik görüntüyü büyütmek için cam optik kullanımı 19. yy ikinci yarısında Kussmaul ve Nitze gibi diğer hekimler tarafından denenmiştir (Akdemir, 2008). Periton boşluğunun ilk endoskopik girişimi 1901 yılında Kelling tarafından yapılıp bu inceleme celioscopy olarak isimlendirilmiştir. Zollikofer 1924 yılında

periton içine hava vermede karbondioksit (CO_2) gazını kullanıp ağrı duyusunu önemli bir ölçüde azaltmaya öncülük etmiştir (Hendrickson, 2012). İlk ileri doğru görüş alanına ve gelişmiş lens sistemine ait üstün nitelikli laparoskop geliştirerek modern laparoskopinin babası unvanını 1929 yılında Alman gastroenterolog Heinz Kalk elde etmiştir (Kelley, 2008).

Laparoskopinin jinekolojik amaçlı kullanımını incelediğimizde ise; laparoskopik olarak koter kullanarak karın içi yapışmaları 1933'te Karl ayırmayı başarmıştır. Yumurta kanallarının elektrokoagülasyonu yoluyla ilk laparoskopik kısırlaştırmayı ise 1936 yılında Boesch gerçekleştirmiştir (Nezhat, 2003). Modern laparoskopinin jinekoloji alanına girişi, 1936 yılında Hope'nin ektopik gebelik tanısı ile başlamıştır. Palmer 1940'lı yılların sonlarına doğru infertilite muayenelerinde laparoskopiyi rutin olarak kullanmaya başlamıştır. Organ refraksiyonu ve manipülasyonu için çift trokar uygulamasını 1951 yılına gelindiğinde yine Palmer tarafından geliştirmiştir. Optiklerin gelişmeye başlaması ile Hopkins kuarz mercekleri ve fiber optik soğuk ışık kaynağı 1960'larda geliştirilmiştir (Akdemir, 2008). Semm, otomatik hava verme cihazı, sıvı emme aleti, güvenli elektrokoagülasyon aletleri, vücut içi ve dışı bağlama tekniği ve myomlar için elektrik morcellator cihazı gibi teknik yöntemlerin çoğunu 1960 ve 1970ler arasında kullanıp, laparoskopik teknolojiye büyük bir şekilde katkı sağlamıştır (Vecchio ve ark., 2000). Hasson, açık giriş tekniğinde trokar uygulamasını getirmiştir (Perissat ve ark., 1998). Minyatür video kameraların üretilmesi ve bunların teleskopa entegre edilerek görüntünün televizyon ekranında seyredilebilmesi 1980'li yılların ortalarından itibaren hem cerrahın hem de cerrahi ekibinin işini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır (Beksaç ve ark., 2006).

Veteriner jinekoloji alanındaki ilk laparoskopik uygulamaları incelediğimizde diğer türlere oranla kısrakların büyük ölçüde kullanıldığı görülmektedir. Kısraklarda gece ovulasyonlarını tespit etmek amacıyla yapılan diagnostik girişimler üzerine çalışmalar bulunmaktadır (Witherspoon ve Talbot, 1970a,b). Yine kısraklarda genital sistemin optik olarak incelenmesi ve pelviskopi üzerine araştırmalara rastlanmaktadır (Heinze ve ark., 1972). Atlarda tanısal laparoskopik uygulamalar ve seksüel davranış bozuklukların sağıtımında bilateral ovaryektomi operasyonları karşımıza çıkan çalışmalardır (Fischer ve ark., 1986). Benzer bir başka araştırma sırasında laparoskopik ovaryektomi ile 35 kısrakta davranış problemleri sağıtılmıştır. Buna göre, saldırganlık problemleri %86, genel kabul edilemez davranışlar %81, aşırı heyecanlılık %75, tepme ve ısırma %73, antreman ile ilgili sorunlar %72, sık sık ürinasyon ve diğer kısraklarla yaşanan problemler ise %64 oranında iyileşme sağlanmıştır (Kamm ve Hendrickson, 2007).

Laparoskopik Uygulamalarda Kullanılan Aletler

Teleskop (laparoskop): Teleskop karın boşluğunu ve karın organlarını görerek muayene ve ameliyat amacıyla karın duvarından sokulan ucu ışıklı aygıta verilen isimdir. Teleskopların çapı, 2 ila 12 mm arasında değişmektedir fakat en sık 5 ve 10 mm çaplı olanları kullanılır (Tok, 2008; Fakraden, 2013).

Kamera ve monitörler: Kameralar operatöre; cerrahi uygulamalarda intraabdominal görüntülemeyi sağlar. Kamera, abdominal kaviteye yerleşmeden önce, teleskopa bağlanır ve parlaklık ayarı yapılır (Fakraden, 2013). Minimal invaziv yöntem için çok farklı monitör tipleri vardır. Video monitörler 13-19 inç çapındadır ve katod ışınlı tüp (CRT) ve likid kristal diyot (LCD) çeşitleri vardır (Tok, 2008; Hendrickson, 2012).

Işık kaynakları: Laparoskopi uygulamaları esnasında operatör, intraabdominal görüntü elde etmek için ışık kaynağını kullanması zorunludur. Işığın kalitesi kullanılan lambaya bağlıdır. Sıklıkla halojen ve xenon soğuk ışık kaynağı kullanılmaktadır. İşlem esnasında ışık kablosunun ucu hastaya ve örtülere temas etmemelidir aksi halde ciddi yanıklara neden olabilmektedir (Tok, 2008; Hendrickson, 2012).

İnsuflasyon sistemi: Laparoskopik uygulama sırasında minimal hasar oluşturmak için operatör dokular arası boşluk alanı oluşturmak zorundadır bu işleme pneumoperitoneum adı verilir. Pneumoperitoneum oluşturmak için insüflasyon sistemine ihtiyaç vardır. Sıklıkla insuflasyon için veress iğnesi yoluyla CO_2 gazı kullanılmaktadır (Leighton ve ark., 1993; Tok, 2008).

Trokar: Trokarlar; minimal invaziv teknikte karın içi basıncı kaybetmeksizin periton boşluğu içerisine aletlerin yönlendirilmesine izin vermektedir. Trokarların çapları 2 ile 20 mm arasında boyları ise 5-15 cm arasında değişmektedir (Tok, 2008).

El aletleri: Laparoskopik aletler; el aletleri ve hemostaz aletleri olarak 2 kısımda incelenebilir. El aletleri; tutucular (grasper, klinch, babcock vs), dissektörler, makas, retraktörler, Hook ve aspirasyon-irrigasyon sistemlerinden oluşmaktadır (Tate ve ark., 2012).

Laparoskopik Uygulamalarda Ligasyon ve Hemostaz Teknikleri

Laparoskopik uygulamalar esnasında abdomen içindeki yapıların etkili ligasyonu ve hemostazisi kritik bir nokta olmaktadır. İki boyutlu görüş ve vücut duvarının dayanıklılığı gibi zorluklar hemostazis ve ligasyon sağlamak için birçok farklı tekniklerin gelişmesine neden olmuştur (Cokelaere ve ark., 2005).

Sütür ligasyon: Sütür ligasyon abdomen içi ligasyon ve hemostazis için geliştirilmiş ilk tekniklerden birisidir ve laparoskopik cerrahi boyunca kullanılan en düşük maliyetli hemostazis tekniğidir. Hemostazisin diğer metotlarından farklı olarak teknik gerektirmesi sütür ligasyon kullanımının zorluğudur (Hendrickson, 2012). İlk olarak atlarda kastrasyon için uygulama alanı bulan sütür ligasyon, inen testisi abdomen içine geri yerleştirmek amacıyla atılan ligasyon işleminde de kullanılmıştır (Wilson ve ark., 1996). Birkaç araştırmacı ise; kısraklarda ovaryektomi esnasında hemostazis sağlamak ve ligasyon oluşturmak için sütür ligasyonu kullanmışlardır (Boure ve ark., 1997).

Poliamid tie-rap: Ticari olarak beyaz renkteki poliamid tie-rap mezovaryum ligasyonunda kullanılmaktadır (Cokelaere ve ark., 2005). Kısraklar üzerinde yapılan bir çalışmada, tie-rap kullanılarak oluşturulan laparoskopik ovaryektomi olguları teknik açıdan kolay, ucuz ve güvenli olduğu görülmüştür. İki kısrakta mesenteryum ile sol ligatür kalıntısı arasında yapışma gözlenmiş ancak yapışmaya dair bir belirti saptanmamış olmasına rağmen araştırmacılar, bunlardan birinde yapışma riski olması sebebiyle tekrar operasyona alarak doku kalıntısını uzaklaştırmışlardır (Cokelaere ve ark., 2005).

Monopolar ve bipolar elektrocerrahi aletleri: Monopolar ve bipolar elektrocerrahi; yapışmaların yanısıra ovaryektomi, inen testis ve kriptorşidi olgularında abdomen boşluğu içinde hemostazis için kolaylık sağlamaktadır (Hanrath ve Rodgerson, 2002; Smith ve Mair, 2008). Monopolar elektrocerrahi; insan laparoskopi uygulamalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Fischer ve Vachon, 1998; Fischer, 2002). Bipolar elektrocerrahi; sadece iki ucu arasında elektrik akımı olması sebebiyle dokuda istenilen yerde sabitlenen aletler yoluyla yapılan bir tekniktir. Bipolar teknik, diğer dokuları etkileyen kaçak enerji ile ilişkili olarak ve anormal akımın kollateral dokulara hasarını azaltması sebebiyle monopolar teknikten daha güvenlidir (Rodgerson ve ark., 2001; Hanrath ve Rodgerson, 2002). Kısraklarda bipolar ve monopolar elektrocerrahi forsepsi üzerinde yapılan bir çalışmada; 23 kısraktan 2'si nedeni bilinmeyen sebeplerden ötürü operasyondan sonra ötenazi edilmiş ve 1 kısrakta da operasyon sonrası 24 saat içinde orta şiddette kolik bulgusuna rastlanmıştır. Operasyon sonrası 6-24 aylık süre içinde 21 kısrakta uzun vadeli komplikasyona rastlanmamıştır (Rodgerson ve ark., 2001).

Damar kapatan cihazlar (radyofrekans): Monopolar ve bipolar uygulamalarında damar çapının küçük olması nedeniyle farklı elektrocerrahi prensibinde cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazlar damar kapatan cihazlar (LigaSure, Endo GIA vb) olarak bilinmekte ve diğer elektrocerrahi teknikler arasında koagülasyon açısından kıyaslandığında radyo frekans enerjisini kullanmaktadırlar (Hendrickson, 2012). Atlarda yaygın bir şekilde LigaSure cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz; normalin üç katı kan basıncına

dayanabilen ve 7 mm üzerinde damar çapına uygun olarak tasarlanmıştır. Kesiciler genellikle keskin bıçak içermektedir ve bu sayede alet değiştirme ve çıkarma olmaksızın ardışık olarak kesme ve koagülasyonda kullanılabilmektedir (Hendrickson, 2012). LigaSure cihazı; ovaryum izolasyonu, hemostazisi ve çıkarımı için kullanılmış ve cihaz; son derece güvenli, etkili, hızlı ve yeterli bir hemostazisi sağladığı belirlenmiştir (Beccati ve ark., 2011). Damar kapama cihazı kullanımı atlarda; granüloza hücre tümörü yanısıra normal ovaryumların çıkarımı için de kullanılmıştır. Çoğu vakada uygulanan prosedürlerin herhangi bir aşamasında kanama olmaksızın tam bir hemostazis sağlanmıştır ve komplikasyonlar rapor edilmemiştir (Hand ve ark., 2002; De Bont ve ark., 2010).

Ultrasonik kesme ve koagülasyon cihazları: Ultrasonik kesme ve koagülasyon cihazları, dokular üzerine güvenli bir şekilde ses dalgaları göndermektedirler. Yüksek güç düzeyi ve yoğunluğundaki ses dalgaları; dokularda diseksiyon, koagülasyon ve kesme işlemini gerçekleştirmektedir. Ultrasonik cerrahi üniteleri olarak bilinen harmonik bıçak kullanılarak yapılan çift taraflı laparoskopik ovaryektomi çalışmasında; bütün kısraklarda ovaryum pediküllerinin hemostazisi sağlanmıştır. Ovaryum pedikülleri için kesme işlemi yaklaşık 28 dakika sürmüştür. Operasyon sonrası komplikasyonlar; geçici ateş, hafif derialtı amfizem ve ensizyonal seroma formasyonu olarak belirlenmiş, yapılan nepropsi incelemelerinde ise; yapışma formasyonu, kanama ve generalize peritonitis tablosu ile karşılaşılmamıştır (Düsterdieck ve ark., 2003).

Stapling cihazlar: Cerrahi stapling cihazlar; abdominal yapıların ampütasyonunda kolay ve güvenli hemostazis uygulamasına izin vermesi sebebiyle geliştirilmiştir. Laparoskopik ovaryektomiye maruz kalan 10 kısrakta, normal ovaryumların ampütasyonu ve ligasyonu işlemlerinde endoskopik stable cihazlar başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Van Hoogmoed ve Galuppo, 2005).

Cerrahi lazerler: Lazer cerrahi; ısı oluşturan çeşitli maddelerin ışık görüntüsü altında uygulanması işlemidir. Lazer ışını, fotonlardan meydana gelmiştir. Yaygın olarak lazer medyumları veteriner hekimlik alanında CO_2 içermektedir (Hendrickson, 2012). Yapılan bir araştırmada, normal kısraklarda tek taraflı ovaryektomi uygulamalarında, endoskopik stapling cihaz ve lazerleri kullanmışlar ve operasyon sonrası iki hafta içinde kısrakların normal aktivitesine geri döndükleri ve hiçbir komplikasyon şekillenmediğini belirtmişlerdir (Palmer, 1993).

Kısraklarda Laparoskopi Bölgeleri

Atlarda abdomen sol arka ve sağ arka olmak üzere iki ana bölümde incelenir. Bu bölgeler de kendi içlerinde alt ve üst olarak daha alt kısımlara

ayrılırlar (Alsafy ve ark., 2013). Laparoskopi sırasında hastanın pozisyonu oldukça önemlidir. Bağırsaklar özellikle kolon ve sekum yetişkin atlarda büyük bir alanı kapsar, dolayısıyla sadece abdomenin üst kısımları daha net, derin dokular ise düşük kalitede görüntülenmektedir. İncelenecek dokular dorso-abdominal bölgede ise hastaya ayakta müdahale yapmak gerekir. Eğer ilgili dokular sağ veya sol tarafı da kapsıyorsa kısrak yan tarafına yatırılmalıdır (Hendrickson, 2012). Flank laparoskopi için başlıca uygulama alanı; son kosta, tuber koksa ve vertebraların transversal çıkıntılarının sınırladığı noktalardır. İnternal abdomen kasının dorsal kenarının yakınına lokalize olan iliak arter ve ven, dikkat edilmesi gereken damarlardır (Hendrickson, 2008). Atta ayakta uygulanan laparoskopik görüntülemede sol tarafta; mide, diyafram, dalak, böbrek, küçük kolon, mesokolon, ince bağırsaklar, sol ovaryum, sol kornu uteri, idrar kesesi bulunmaktadır. Sağdan yaklaşımda ise; duodenum, sekumun ventral bandı, küçük kolon, mesokolon, ince bağırsak, sağ ovaryum, sağ kornu uteri ve idrar kesesi görülmesi muhtemel yapılardır (Galuppo ve ark., 1995).

Ventro-abdominal yerleşimli organların görüntülemesinde ise kısrağın sırt üstü pozisyonda yatırılması daha doğru olacaktır (Hendrickson, 2012). Bu pozisyon için uygun laparoskopi bölgesi; umbilikus, ksiphoid kıkırdak ve inguinal kanalların sınırlandırdığı noktalardır. Rektus abdominalis kasının kenar kısmında bulunan derin ve yüzeysel epigastrik arterler ve venler uygulama esnasında dikkat edilmesi gereken bir noktadır Dorsal sırt üstü pozisyonda; karaciğer, diyafram, idrar kesesi, dalak, ince bağırsaklar, sekum ve kolonun üst noktası görülebilmektedir. Arka abdomen en iyi şekilde; baş aşağıda, kuyruk yukarıda duruşu adı verilen trendelenburg pozisyonunda gözlenebilmesine rağmen ön abdomen en iyi şekilde; baş yukarıda, kuyruk aşağıda duruşu olan ters- trendelenburg pozisyonunda görülebilmektedir (Galuppo ve ark., 1996; Boure ve ark., 1997).

Kullanılan Anestezi Teknikleri

Sedasyon: Sedasyon ve lokal anestezi kombinasyonu ile ayakta laparoskopi uygulaması her at için uygun olmayabilir. Hasta seçiminde ayakta sabit durabilecek hayvanlar seçilmelidir (Hendrickson, 2012). Sedasyon amacıyla alfa-2 agonistleri ve opioidler oldukça yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bunlar ksilazin (0,5-1 mg/kg) ve butarfanol (0,02 mg/kg) veya detomidin (2-10 mcg/kg) ve butarfanol (0,02 mg/kg) kombinasyonları şeklinde yapılır. Genellikle birçok operatör uzun süren ardıl enjeksiyonlar yerine tek doz intravenöz enjeksiyonla uzun süreli sedasyon oluşturma yolunu seçmişlerdir. Bu amaçla alfa-2 agonistlerin infüzyonu yanı sıra alt epidural şeklinde kullanımı da başarılı olmuştur (Van Dijk ve ark., 2003).

Epidural anestezi: Atlarda ayakta laparoskopi uygulamalarında vücudun arka kısmının duyarsızlığını sağlamak için ksilazin (0,18mg/kg)

S5-C1 veya C1-C2 boşluğuna epidural olarak verilmektedir (Skarda ve Muir, 1994). Detomidin epidural olarak 40-60 mg/kg dozunda kullanılmakta, idame dozu ise 60 mg/kg düzeyindedir. Ancak bazı atlarda uygulama sonrası ataksi görülmesi nedeniyle cerrahi uygulamalarda 40 mg/kg'dan daha fazla kullanımı önerilmemektedir (Wittern ve ark., 1998). Bu yöntemle önemli miktarda sedasyon sağlaması sebebiyle ek uygulamalara ihtiyaç duyulmadığı çalışmalarda belirlenmiştir (Hendrickson, 2012).

Sürekli infüzyon anestezisi: Bu amaçla kullanılan medetomidin-morfin kombinasyonunda güvenilir bir sedasyon sağlanmış, solunum-kalp fonksiyonlarında olumsuz bir değişim gözlenmemiştir (Solano ve ark., 2009). Benzer amaçla, 1 litre FTS içinde 20 mg detomidinin sürekli infüzyonuna ek olarak butarfanol da kullanılabilir (Hendrickson, 2008). Epidural anestezi yönteminin sürekli infüzyona kıyasla daha iyi sedasyon oluşturduğu özellikle sol ovaryumun çıkartılması sırasındaki ağrının infüzyon grubunda daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, sürekli infüzyonun da kullanım kolaylığı ve at tarafından daha iyi tolere edildiği unutulmamalıdır (Virgin ve ark., 2010).

Lokal anestezi uygulamaları: Ayakta cerrahi esnasında, hastalar sadece sedasyonda olması ve deri hassasiyetini koruması nedeniyle, uygulama esnasında sıklıkla hareket edebileceği unutulmamalıdır (Walmsley, 1999). Bu nedenle ek olarak lokal anestezi kullanımı kaçınılmazdır. Karın duvarı ve derinin lokal anestezisi amacıyla açlık çukurluğu bölgesinde ters ''L'' şeklinde lokal anestezik verilebilir veya her bir portal girişe anestezik damlatılabilir. Araştırmacılar, 20 gauge (1,5 inch) iğne kullanarak her bir giriş noktasına %2'lik lidokain vermektedirler. Portal bölge anestezisinde deride kabartı oluşumu önem taşır. Eğer deri ensizyonu anestezi bölgesinden uzakta olursa hasta ağrı hissedecektir ve ek lidokain kullanımına gereksinim duyulacaktır. Oysaki atlarda kritik doz kesin olarak saptanamamıştır. Kimi araştırmacılar her 500 kg için 200 ml geçmemesini tavsiye etmektedir (Hendrickson, 2012). Kriptorşidektomi ve ovaryektomi gibi abdomen içi operasyonlar sırasında atların hareketleri, sedasyon ile sınırlandırılmasına karşın yeterince azaltılamayabilir. Araştırmacılar ligasyon ve ampütasyondan önce mezovaryum ile mezorşium içine %2'lik lidokain kullanımı tavsiye etmişlerdir. Yapılan birçok çalışmada; bu bölgelere lokal anestezinin damlatılması atlarda uygulama esnasında hareketi sınırlandırmıştır (Farstvedt ve Hendrickson, 2005; Joyce ve Hendrickson, 2006).

Jinekolojik Laparoskopi Uygulama Teknikleri

Ayakta laparoskopi: Atlarda laparoskopi uygulamasından 12-24 saat önce yem alımının kesilmesi bağırsak içeriğinin volümünü önemli oranda azaltmakta, uygulama sırasında görüş kalitesini arttırmaktadır (Fischer, 1991). Flank bölgesinin kılları kesilmekte ve aseptik olarak uygula-

maya hazırlanmaktadır. Araştırma amaçlı planlanan olgularda operasyon için her iki flank bölgesinin de hazırlanması tavsiye edilmektedir. Sedasyon, operatörün tercih sebebine göre uygun olacak şekilde önceden belirlenmelidir. Tek doz damar içi, damar içi sürekli infüzyon, alt epiduralin yanında damar içi sedasyon veya detomidin kullanılarak sadece alt epidural anestezi yapılan uygulamalar arasındadır (Farstvedt ve Hendrickson, 2005; Joyce ve Hendrickson, 2006). Ayakta uygulanan laparoskopik uygulamalarda; sedasyon ve lokal anestezi uygulaması gerekirken, sırt üstü pozisyonda ise genel anestezi gerekmektedir (Lee ve Hendrickson, 2008). Flank bölgesinin lokal anestezisi; deri ve kas katmanına %2'lik lidokain veya %2'lik mepivakain ters 'L' şeklinde, 40-60 ml arasında veya daha çok son zamanlarda sadece giriş noktalarına ve her noktaya 10-15 ml lokal anestezi uygulaması ile oluşturulmuştur. Araştırmacılar, trokar yerleşiminden önce CO_2 vermek için periton boşluğu içine girişte 8 mm çapında kısrak üriner katater veya 10 mm çapında 20 cm uzunluğunda kör trokar kullanımını tavsiye etmişlerdir. Tuber koksa'nın en alt seviyesi ve son kosta ile tuber koksa'nın orta noktası olan flank bölgesinde deriye küçük bir ensizyon yapılmıştır. Diğer bir giriş tekniği ise, kontrollü bir şekilde kanül ile girmektir. Periton boşluğu içine kateterin giriş mevcutiyeti, abdomen içine çekilen hava giriş sesi ve oluşan negatif basınç ile belirlenebilmektedir (Hendrickson, 2012). Alet girişi için üç delik oluşturulmaktadır; bunlardan biri, son kosta ile tuber koksa orta noktasına ve tuber koksanın hizası temelli olarak diğeri; ilk kanülün 10 cm önüne ve son kanül ise, ilk kanülün 5-10 cm altına yerleştirilmektedir (Alsafy ve ark., 2013).

Yatan hastada laparoskopi: Ayakta yapılması mümkün olmayan durumlarda incelenecek dokunun yerleşimine bağlı olarak lateral veya median bölgeden laparoskopi yapılabilir. Lateral uygulamalarda açlık çukurluğu tercih edilmektedir. Yatan hastada preoperatif hazırlıklar benzerlik gösterir. Operasyon öncesi hazırlama, ayakta yapılan uygulama ile benzerdir. Abdominal bölgede arzu edilen tarafta lateral sırt üstü pozisyona yerleştirilerek anesteziye alınır. Açlık çukurluğu bölgesindeki kıllar traş edilir ve aseptik olarak hazırlanır. Pneumoperitoneum ayakta flank bölgesine yapılan uygulama ile benzerdir, bu yaklaşım sadece abdominal bölgenin en üst kısmına ulaşma olanağı verir ve genellikle büyümüş granüloza hücre tümörü olgularında avantaj sağlamaktadır (Hendrickson, 2012). Median hattan gerçekleştirilecek laparoskopik yaklaşımda ise bağırsak volümünü azaltmak için operasyon öncesi aç bırakılmaları önem taşır. Bu uygulama sayesinde dorsal abdominal yapılara ulaşmak daha kolay olacaktır (Ragle ve ark., 1998). Hasta anestezi altına alındıktan sonra sırt üstü yatırılır. Trendelenburg pozisyonunda (vücudun arka kısmının kaldırılması) yerleştiren hayvanda; araştırma amaçlı uygulamalar ve arka abdomen içindeki manipülasyonlar daha kolaydır tersi olarak vücudun ön kısmının kaldırılması

ise ön abdomen içindeki manipülasyonların ve araştırmaların daha kolay yapılmasını sağlamıştır. Her iki durumda da hastanın masada kaymasını olasılığını azaltmak için masaya bağlanmalıdır. Bölgenin asepsisi ve serviyet bezinin yerleştirilmesi operasyon alanına bağlı olmakla birlikte, göbek, inguinal ve ksiphoid bölgeleri de içine almalıdır. Uygulamada Veress iğnesi, meme kanülü veya laparoskopik trokar aracılığıyla 10-15 mmHg basıncında CO_2 karın içine verilir. Abdomen şiştiğinde veress iğnesi veya meme kanülü çıkarılıp, deri ensizyonu teleskop kanülü boyutuna göre genişletilir ve kör obturator ile kanül vücut duvarına yerleştirilir. Diğer kanüller direkt görüş altında yerleştirilebilir. Bazı cerrahlar ilave kanüllerin tam giriş noktalarını belirlemek için kanül yerleşiminden önce spinal iğne yerleştirmeyi tercih etmektedirler (Donaldson ve ark., 1998; Canola ve ark., 2011).

Kolpotomi: Laparoskopik yardımlı vagina duvarına küçük bir ensizyon vasıtasıyla el yardımlı uygulanan bir teknik olan kolpotomi; büyük flank ensizyonlarını takiben seröz sıvı birikimi, bozulmuş estetik görünüm ve geç iyileşme komplikasyonlarına alternatif olarak geliştirilmiş (Smith ve Devine, 2013) ve kısraklarda ilk olarak M. Charlier (1850) ve daha sonra Williams (1903) tarafından ovaryektomi uygulamalarında kullanılmıştır. Kolpotomi ilk olarak boyutları 8-10 cm çapındaki ovaryumlar veya küçük granüloza hücre tümörleri çıkarımında tercih edilmiştir (Tate ve ark., 2012). Kolpotomi tekniğinde iki operatör gerekli olup, birincisi kolpotomi oluşturup ezici zinciri kullanırken, diğeri laparoskopu maniple etmektedir. Operasyona flank orta noktasında 1 cm ensizyon ile başlanır, sonrasında ise 10 mm çapında equine laparoskopik trokar abdominal bölgeye yerleştirilir. 10 mm çapında 33 cm boyutunda 30 derece açılı laparoskop ekran ve kayıt ile ilişkili video kamera ile abdomen içine yönlendirilir ve 15 mmHg CO2 abdomen içine verilir. Dakikada 20 L akış korunur. Abdominal iç organlar, özellikle sol ovaryum ve mezovaryum belirlenir. Bu ensizyonun 2 cm caudali ve ventraline deri ve deri altı dokular boyunca ensizyon yapılır. Enjeksiyon iğnesi içeren 4 mm çaplı kanül, laparoskopa paralel bir şekilde abdomen içine ve abdominal kaslar boyunca kör bir şekilde ilerletilir. İğne ile mezovaryuma girilir ve 10-15 ml mepivakaine mezovaryum içine enjekte edilir. Diğer cerrah ise forniksin sağ ön açısından saat 2 pozisyonunda cerviks lateraline 3-5 cm kolpotomi yapar. Bisturi uzaklaştırıldıktan sonra el, işaret parmağı yardımıyla vaginaya tekrar sokulur ve karın içinde ilerletilir (Smith ve Devine, 2013).

Jinekolojik Laparoskopide Klinik Uygulamalar

Kısraklarda reprodüktif amaçlı laparoskopik uygulamalar incelendiğinde çok çeşitli endikasyonların bulunduğunu söylemek mümkündür. Bunlar arasında elektif ve sağıtım amaçlı kısırlaştırma operasyonları, başta granüloza teka hücre tümörleri ve leiomyomlar olmak üzere ovaryan ve

uterin bening ve malign tümörlerin ekstirpasyonu, masere fötüsler, reprodüktif kaynaklı kolikler, seksüel davranış bozukluklarının sağıtımı, östrüsun kimyasal yollarla başlatılması ve çeşitli infertilite olgularında kesin tanının konulmasına yönelik yapılan örnek alımı ve çeşitli muayeneler sayılabilir.

Ovaryektomi operasyonları: Laparoskopik ovaryektomi operasyonları sayesinde görüş alanının arttığı, abdominal kontaminasyon ve kanama riskinin azaldığı, hemostaziste kolaylık, postoperatif yara kalitesinde iyileşme olduğu görülmüştür (Rodgerson ve Hanson, 2000; Delling ve ark., 2004; Hoogmoed ve Galuppo, 2005; Alsafy ve ark., 2013, Kambayashi ve ark., 2014). Kısraklarda ovaryektomi; flank ensizyon aracılığıyla ayakta pozisyonda veya median, paramedian, flank yaklaşımla genel anestezi altında oluşturulabilmektedir (Tate ve ark., 2012). Ovaryum boyutu, kısrak cüssesi ve huyu, mevcut personel, olanaklar, cerrahi aletler ve operatör seçimine göre yapılacak yaklaşım belirlenmektedir (Murphy ve ark., 2005; Goodin ve ark., 2011). Dorsal sırt üstü olarak trendelenburg pozisyonunda uygulama agresif atlarda önerilebilir. Abdominal organları uterus ve ovaryumlardan ileri ve uzağa hareket ettirmek için uygulama yapılan masanın en az 30 derece yana yatılması tavsiye edilmiştir (Ragle ve Schneider, 1995; Ragle, 2000). Çift taraflı ovaryektomi uygulandığında her iki flank bölgesi de operasyon için hazırlanmalıdır. Bu uygulama için altı kanül gereklidir. Amputasyondan önce mezovaryuma 10-15 ml lokal anestezi infiltre edilmelidir (Farstvedt ve Hendrickson, 2005). Normal boyutlardaki ovaryumlarda mesovaryumun ligasyonunda sütür ligasyon (Boure ve ark., 1997; Hendrickson, 2006), damar kapatan cihazlar (Düsterdieck ve ark., 2003; Alldredge, 2004; Van Hoogmoed ve Galuppo, 2005), elektrocerrahi (Rodgerson ve ark., 2001; Smith ve Mair, 2008), lazer (Palmer, 1993), ve poliamid tie-rap (Cokelaere ve Martens, 2005) kullanılabilir. Ovaryumların ampütasyonundan sonra, sağ ovaryum; abdomenin sol yanından küçük kolon altından geçirilerek her iki ovaryum genişletilmiş alt flank ensizyonundan çıkarılır. Genç kısraklarda ampütasyon sonrası ovaryumların abdomen içine düşme riski olduğu unutulmamalıdır (Shoemaker ve ark., 2004). Bu riske karşın ovaryum pediküllerinin kesilmesinden sonra ovaryumların çıkarılmaması alternatif bir seçenek olarak düşünülebilir. Ovaryumların karın içerisinde bırakıldığında 10 hafta içerisinde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadığı görülmüştür (Shoemaker ve ark., 2004). Kısraklarda laparoskopik ovaryektomilerin önemli bir endikasyonu ise ovaryan granüloza hücre tümörleridir. Median hattan, açlık çukurluğundan ve vagina duvarından kolpotomi tekniği bu olgularda ovaryektomi için kullanılabilir. Genellikle 15cm'den büyük ovaryumlar için median hat kullanılırken, küçük ovaryumlarda ise açlık çukurluğu ve kolpotomi tecih edilebilir (Murphy ve ark., 2005). Granüloza hücre tümörü operasyonlarında sadece etkilenen ovaryum tarafı hazırlanmalıdır (Ragle ve ark., 1996). Büyümüş GTC

olgularında sütür ligasyon kullanımında zorluk olabileceğinden LigaSure cihazlar tavsiye edilmektedir. Genel olarak 18 cm çapındaki ovaryumlarda sütür ligasyon kullanımı, 25 cm çap ve üzerindeki olgularda LigaSure cihaz kullanımı tavsiye edilmiştir. Eğer tümörün ultrasonografisinde kistik alanlar görülüyorsa, ovaryum boyutunu azaltmak için kistik sıvıların, enjeksiyon iğnesi takılmış emici cihazlar vasıtasıyla sıvılarını boşaltılması yoluna gidilmiştir (Hendrickson, 2012). Büyük ovaryumları çıkarmak amacıyla; delikten plastik çanta sokulmuş ve bu çanta içinde ovaryumlar iki veya daha fazla parçaya ayrılarak küçük karın ensizyonundan çıkarılabilmiştir. Bu şekilde büyük ensizyon ve genel anestezi gereksimini ortadan kaldırmıştır (De Bont ve ark., 2010). Araştırmacılar, ovaryektomi için el yardımlı laparoskopi kullanımı üzerine yoğunlaşmışlardır. Bu teknik için daha büyük ensizyon gerekmekte iken, ovaryumların çıkarımı için gereken ensizyon bundan oldukça küçük kalmaktadır. Bu sebeple bu teknik özellikle granüloza hücre tümörlerinde doğru bir uygulamadır ve direkt laparoskopik yaklaşımdan teknik olarak daha kolay olabilmektedir (Rodgerson ve ark., 2002).

Ovidukta yapılan uygulamalar: Kısrak oviduktu; hem taşıyıcı hem de salgı fonksiyonu olması sebebiyle erken gebelik döneminde reprodüktif öneme sahiptir. Bölgenin hastalıklarında tanı ve sağıtım oldukça zorlayıcı olup seçenekler sınırlıdır. Transrektal palpasyon ve ultrasonografik değerlendirmelerde elde edilen bulgular hekimi kararsız bırakabilir. Günümüzde yumurta kanalı patolojilerinin sağıtımında, yumurta ya da embriyonun intrafallopik naklinde ayakta/yatan hastada flank laparoskopiden yararlanmaktadır. Sedasyon altında oviduktun yıkanması ve kataterize edilmesi mümkün olabilir. Bu işlem için kısraklarda transvajinal laparoskopik yaklaşım uygun olmayıp sadece lateral uygulamalar tercih edilmelidir (Köllmann ve ark., 2011).

Ovaryohisterektomi operasyonları: Ovaryohisterektomi operasyonları kısrak ve eşeklerde yaygın olmamakla birlikte medikal sağıtıma yanıt vermeyen uterus hastalıklarında radikal bir sağıtım yöntemidir. Başlıca endikasyonları arasında pyometra ve enfeksiyona bağlı oluşan uterus proliferasyonudur. Ayrıca uterusun tümörlerinde de tercih edilebilir. Kısraklarda gecikmiş uterus torsiyonlarında laparoskopik ovaryohisterektomi uygulanmaktadır. Damar ligasyonunda LigaSure gibi cihazlar uterus ve ovaryumda oluşturduğu gerginlik nedeniyle, hızlı ve güvenli iyileşme sağlamaktadır. Ancak uterusun aşırı gergin ve içi sıvı ile dolu olduğu olgularda ve kaudal uterus segmentindeki patolojilerde laparoskopik yöntem doğru bir seçenek olmayacaktır (Santschi, 2014). Kısraklarda laparotomi ve el yardımlı laparoskopi ile kronik metritisler başarılı bir şekilde sağıtılmaktadır (Scharner ve ark., 2009). Bir diğer örnekte: 13 yaşlı bir kısrakta abort sonrası endometritis tanısı konulan ama medikal uygulamalara direnç gösterdiği dö-

nemde ultrasonografide enfekte uterus içerisinde ekojenik sıvı birikimi ve fetal kalıntılara rastlanmıştır. Bunlara ek olarak kornu ucunda yaklaşık 5-6 cm çapında kitle tespit edilmiştir. Sağıtımında kitle laparoskopik ovaryohisterektomi ile alınmış ve histopatolojisinde leiomyom ve bazı alanlarda leiomyosarkom alanları belirlenmiştir (Heijltjes ve ark., 2009).

Uterus tümörleri: Primer kitle ve metastatik lezyonların değerlendirilmesi, diğer yöntemlerle kolay saptanamayan küçük çaplı metastatik lezyonların (0,5 cm veya daha küçük) tanısı ve biyopsisi laparoskopi ile mümkündür (Jones, 1990; Richter, 2001; Monnet ve Twedt, 2003; Twedt ve Monnet, 2005). Kısraklarda ve diğer türlerde uterusun iyi huylu tümörleri infertilite nedenleri arasındadır. Leiomyomlar kısrakların en yaygın uterus tümörleri arasında olup tekli ya da çok sayıda, sıklıkla küçük ve saplı oluşumlardır. Büyük veya invaziv tümörler, anestezi altındaki kısraklarda paramedian, orta hat yoluyla tam ya da kısmi ovaryohisterektomi yoluyla çıkarılabilir (Gablehouse ve ark., 2009). Kısrakta uterus leiomyomlarının tedavisinde, el yardımlı ayakta laparoskopi ile tek taraflı ovaryektomi ve kısmi histerektomi oluşturulduğu bildirilmiştir (Gablehouse ve ark., 2009). Bir başka olgu sunumunda, rektal palpasyon ve ultrasonik incelemelerde 15 cm çapında uterus leyomiyomu el yardımlı laparaskopi yardımlı ovaryektomi ile tümör uzaklaştırılmıştır. Ancak operasyon sonrası ağrı, taşikardi, yara enfeksiyonu gibi komplikasyonların gözlendiği rapor edilmiştir (Muurlink ve ark., 2008). Benzer şekilde ovaryektomi ve sol kornuda 9 cm çapındaki kitlenin uzaklaştırılması amacıyla ayakta laparoskopik yardımlı vajinal ovaryohisterektomi uygulanan bir kısrakta herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar ayakta laparoskopik yardımlı vajinal ovaryohisterektominin geleneksel ovaryohisterektomi tekniğine uygun bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir (Gablehouse ve ark., 2009).

Jinekolojik Laparoskopide Karşılaşılan Güçlükler ve Komplikasyonlar

Sahip olduğu pek çok avantaj nedeniyle tercih edilen laparoskopik cerrahide uygulama sırasında karşılaşılabilecek sorunlar unutulmamalı ve uygun önlemler alınmalıdır. İki boyutlu ekranda görüntülenen doku ve organların hekim tarafından doğru simülasyonu ve uzmanlaşmış el-göz koordinasyonu ihtiyacı bu zorlukların en başında gelir. İki boyutlu maternal üzerinde çalışırken derinlik algısını anlamak zor olmuştur. Doğru manipülasyonlar eşliğinde teleskop hareketi ile derinlik algısı oluşturmak, bu durumda doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu anlamda kamera operatörüne ihtiyaç duyulmuştur ve abdominal boşluğa yönlendirilen diğer aletlerin alanından uzakta olarak teleskopu hareket ettirme görevini yerine getirmekte ve kullanılan aletlerle aynı hızda hareketini sağlamaya yardımcı ol-

maktadır. Bu uyum, cerrah ve asistan arasında dengeli bir koordinasyonu sağlar. Laparoskopik yetkinliğin oluşmasında hekimlerin çok sayıda pratik yapmaları gerektiği unutulmamalıdır (Hendrickson, 2012).

Bununla birlikte, manipülasyonlara karşı karın duvarının direnci hekimin başarısını önemli oranda etkilemektedir. Duvarının direncini azaltmak için operatör ile asistan aktif el ile teleskopik alete zıt yönde hareket vermelidir. Eğer fazla miktarda alet abdominal boşlukta ise, teleskopik ucun daha yavaş bir şekilde hareket ettirilmelidir. Aksine, abdominal boşluk içine az miktarda alet sokulursa el, teleskop ucunun minimum hareketi sağlamak için daha fazla miktarda hareket ettirilmelidir. Birçok şirket, aletlerin abdomen içi manipülasyonu ile uygulama güçlüğünün bağlantılı olduğu görerek abdomen içinde basitçe hareket eden aletler geliştirmişlerdir. Bu sayede çeşitli manipülasyonlar, dikiş ve hemostazis daha kolay gerçekleştirilmektedir (Hendrickson, 2012).

Laparoskopi sonrası başlıca komplikasyonlar arasında intraoperatif kanamalar (özellikle paralumbal ensizyondan) ve operasyon sonrası hafif derecedeki sancı sayılabilir. Diagonal paramedian, laparoskopik ve kolpotomi ile oluşturulan ovaryektomiler sonrasında kısraklarda hafif şiddette sancı görülebilir. Bununla birlikte iliak arterin ön kolunun travması sonucu kanamaların görüldüğü de rapor edilmiştir (Goodin ve ark., 2011). Sırt üstü yatırılan kısraklarda laparoskopik ovaryektomi uygulamalarında trokar yerleşiminde dikkatli olunmalıdır. Ayakta laparoskopi uygulamalarında karşılaşılabilecek komplikasyonlar kanül yerleştirme veya hava verme esnasında oluşmaktadır. Bu komplikasyonlar peritonal ayrılma, dalak veya böbrekte yaralanmalar, bağırsak delinmesi ve iliak arterin rupturudur (Desmaizieres ve ark., 2003). Ayakta laparoskopik ovaryektomi uygulamalarında başlıca önemli ilk kural hastanın operasyon boyunca sedasyon altında ayakta durabileceğindan emin olunmasıdır. Ayrıca ovaryumun kesilmesinden sonra karın boşluğuna düşme olasılığı unutulmamalıdır. Karın içinde ovaryumu bulunması ve uzaklaştırılması laparoskopik aletler ile mümkündür. Ancak bazı durumlarda ovaryumu elle bulup çıkarmak için ensizyonu büyütmek gerekebilir. Kimi olgularda da ovaryumlarda bulunan büyük foliküller dışarı alınmayı zorlaştırır ve foliküllerin karın içinde drene edilip boyutlarının küçültülmesi gerekebilir (Lee ve Hendrickson 2008). Laparoskopi sonrasında ensizyon bölgesinde enfeksiyon, iştahsızlık, mesovaryuma atılan ligatürün açılması, postoperatif taşikardi ve yüksek ateş görülebilecek diğer komplikasyonlar arasında sayılabilir (Kamm ve Hendrickson, 2007). Kanül yerleşimi esnasında bağırsak ve dalakta delinme, hatalı çalışma açısına bağlı olarak retroperitoneal hava birikimi sekonder komplikasyonlar arasında sayılmaktadır (Madron ve ark., 2012).

Kaynaklar

Conley SP, Lee BR. (2012). Patient Preparation and Operating Room Set-up for Laparoscopic and Robotic Surgery. Smith's Textbook of Endourology, 783-92.

Moore DT, Facog MD. (1975). Laparoscopy: the eyes of gynecology. Journal of the National Medical Association, 67(2), 145-8.

Hendrickson DA. (2012). A review of equine laparoscopy. Veterinary Science, 2012, 1-32.

Akdemir BP. (2008). Elektif retroperitoneal laparoskopik ürolojik cerrahi uygulanan hastalarda CO2, insuflasyonun kan gazı, solunum mekaniği ve hemodinamik parametrelere etkisi. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve reanimasyon kliniği, İstanbul, Türkiye.

Kelley WE. (2008). The evolution of laparoscopy and the revolution in surgery in the decade of the 1990s. Journal of the Society of Laparoendoskopic Surgeons, 12(4), 351-7.

Nezhat F. (2003). Triumphs and controversies in laparoscopy: the past, the present and the future. Journal of the Society of Laparoendoskopic Surgeons, 7, 1-5.

Vecchio R, Macfayden BV, Palazzo F. (2000). History of laparoscopic surgery. Panminerva medicine, 42, 87-90.

Perissat J, Collet D, Monguillon N. (1998). Advances in laparoscopic surgery. Digestion, 59, 606-18.

Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş B, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce K. (2006). Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. Ankara: Medikal Network. Öncü Basımevi, p.1385-1402, 1830-41, 1757-801.

Witherspoon DM, Talbot RB. (1970a). Nocturnal ovulation in the equine animal. Veterinary Record, 87(11), 302-4.

Witherspoon DM, Talbot RB. (1970b). Ovulation site in the mare. Journal of the American Veterinary Medical Association, 31(2), 387-91.

Heinze H, Klug H, Von Lepel JD. (1972). Optical demonstration of internal genitalia for diagnostics and therapy in equines. Deutsche Tierarztliche Wochenschrift, 79(3), 49-51.

Fischer AT, Lloyd KC, Carlson GP, Madigan JE. (1986). Diagnostic laparoscopy in the horse. Journal of the American Veterinary Medical Association, 189(3), 289-92.

Kamm JL, Hendrickson DA. (2007). Clients' perspectives on the effects of laparoscopic ovariectomy on equine behaviour and medical problems. Journal of Equine Veterinary Science, 27, 435-7.

Tok A. (2008). Retroperineoskopi endikasyonlar, teknik ve komplikasyonlar. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesi üroloji kliniği, İstanbul, Türkiye.

Fakraden AH. (2013). Bin beş yüz jinekolojik laparoskopi olgusunun

retrospektif analizi. Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Leighton TA, Liu SY, Bongard FS. (1993). Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. Surgery, 13, 527-31.

Tate LP, Fogle CA, Bailey CS, Tate KB, Davis JW. (2012). Laparoscopic-assisted colpotomy for ovariectomy in the mares. Veterinary Surgery, 41, 625-8.

Cokelaere SM, Martens AMJG, Wiemer P. (2005). Laparoscopic ovariectomy in mares using a polyamide tie-rap. Veterinary Surgery, 34(6), 651-6.

Wilson DG, Hendrickson DA, Cooley AJ, Degrave-Madigan E. (1996). Laparoscopic methods for castration of equids. Journal of the American Veterinary Medical Association, 209(1), 112-4.

Boure L, Marcoux M, Laverty S. (1997). Paralumbal fossa laparoskopic ovariectomy in horses with use of endoloop ligatures. Veterinary Surgery, 26(6), 478-83.

Hanrath M, Rodgerson DH. (2002).Laparoskopic cryptorchidectomy using electrosurgical instrumentation in standing horse. Veterinary Surgery, 31(2), 117-24.

Smith LJ, Mair TS. (2008). Unilateral and bilateral laparoscopic ovariectomy. Veterinary Record, 163(10), 297-300.

Fischer AT, Vachon AM. (1998). Laparoscopic intraabdominal ligation and removal of cryptorchid testes in horses. Equine Veterinary Journal, 30(2), 105-8.

Fischer AT. (2002). Electrosurgery in laparoscopy. In: Fischer AT (eds), Equine diagnostic and surgical laparoscopy. Philadelphia: WB Saunders, 79-82.

Rodgerson DH, Belknap JK, Wilson DA. (2001). Laparoscopic ovariectomy using sequential electrocoagulation and sharp transection of the equine mesovarium. Veterinary Surgery, 30(6), 572-9.

Beccati F, Pepe M, Gialletti R, Cercone M, Bazzica C, Nannarone S. (2011). Is there a statistical correlation between ultrasonographic findings and definitive diagnosis in horses with acute abdominal pain. Equine Veterinary Journal, 43(39), 98-105.

Hand R, Rakestraw P, Taylor T. (2002). Evaluation of a vessel-sealing device for use in laparoscopic ovariectomy in mares. Veterinary Surgery, 31(3), 240-4.

De Bont MP, Wilderjans H, Simon O. (2010). Standing laparoscopic ovariectomy technique with intraabdominal dissection for removal of large pathologic ovaries in mares. Veterinary Surgery, 39(6), 737-41.

Düsterdieck KF, Pleasant RS, Lanz OI, Saunders G, Howard RD. (2003). Evaluation of the harmonic scalpel for laparoscopic bilateral

ovariectomy in standing horses. Veterinary Surgery, 32, 242-50.

Van Hoogmoed LM, Galuppo LD. (2005). Laroscopic ovariectomy using the endo-GIA stapling device and endo-catch pouches and evaluation of analgesic efficacy of epidural morphine sulfate in 10 mares. Veterinary Surgery, 34(6), 646-50.

Palmer SE. (1993). Standing laparoscopic laser technique for ovariectomy in five mares. Journal of the American Veterinary Medical Association, 203(2), 279-83.

Alsafy MAM, El-Kammar MH, Kassem MM, El-Gendy SAA, El-Khamary AN. (2013). Laparoscopic anatomy of the abdomen and laparoscopic ligating loops, electrocoagulation, and a novel modified electroligation ovariectomy in standing mares. Journal of Equine Veterinary Science, 33, 912-23.

Hendrickson DA. (2008). Complications of laparoskopic surgery. The Veterinary Clinics of North America, 24(3), 557-71.

Galuppo LD, Snyder JR, Pascoe JR. (1995). Laparoscopic anatomy of the equine abdomen. American Journal of Veterinary Research, 56(4), 518-31.

Galuppo LD, Snyder JR, Pascoe JR, Stover SM, Morgan R. (1996). Laparoscopic anatomy of the abdomen in dorsally recumbent horses. American Journal of Veterinary Research, 57(6), 923-31.

Van Dijk P, Lankveld DP, rijken huizen AB, Jonker FH. (2003). Hormonal, metabolic and physiological effects of laparoscopic surgery using a detomidine-buprenorphine combination in standing horses. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 30(2), 72-80.

Wittern C, Hendrickson DA, Trumble T, Wagner A. (1998). Complications associated with administration of detomidine into the caudal epidural space in a horse. Journal of the American Veterinary Medical Association, 213(4), 516-8.

Solano AM, Valverde A, Desrochers A, Nykamp S, Boure LP. (2009). Behavioural and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of medetomidine and morphine for sedation during standing laparoscopy in horses. Equine Veterinary Journal, 41(2), 153-9.

Virgin J, Hendrickson D, Wallis T, Rao S. (2010). Comparison of intraoperative behavioral and hormonal responses to noxious stimuli between mares sedated with caudal epidural detomidine hydrochloride or a continuous intravenous infusion of detomidine hydrochloride for standing laparoscopic ovariectomy. Veterinary Surgery, 39(6), 754-60.

Walmsley JP. (1999). The Sir Frederick Hobday memorial lecture: review of equine laparoscopy and an analysis of 158 laparoscopies in the horse. Equine Veterinary Journal, 31(6), 456-64.

Farstvedt EG, Hendrickson DA. (2005). Intraoperative pain responses following intraovarian versus mesovarian injection of lidocaine in

mares undergoing laparoscopic ovariectomy. Journal of the American Veterinary Medical Association, 227(4), 593-6.

Joyce J, Hendrickson DA. (2006). Comparison of intraoperative pain responses following intratesticular or mesorchial injection of lidocaine in standing horses undergoing laparoscopic cryptorchidectomy. Journal of the American Veterinary Medical Association, 229(11), 1779-83.

Fischer AT. (1991). Standing laparoscopic surgery. The Veterinary Clinics of North America, 7(3), 641-7.

Lee M, Hendrickson DA. (2008). A rewiew of equine standing laparoscopic ovariectomy. Journal of Equine Veterinary Science, 28(2), 105-11.

Ragle CA, Southwood LL, Howlett MR. (1998). Ventral abdominal approach for laparoscopic cryptorchidectomy in horses. Veterinary Surgery, 27(2), 138-42.

Donaldson LL, Trostle SS, White NA. (1998). Cardiopulmonary changes associated with abdominal insufflation of carbon dioxide in mechanically ventilated, dorsally recumbent, halothane anaesthetised horses. Equine Veterinary Journal, 30(2), 144-51.

Canola PA, Perotta JH, Laskoski LM, et al. (2011). Effect of passive pneumoperitoneum on oesophageal pressure, cardiovascular parameters and blood gas analysis in horses. Equine Veterinary Journal, 43(4), 446-50.

Smith SE, Devine DV. (2013). Hand-assisted laparoscopic ovariectomy and colpotomy in standing mares. Veterinary Surgery, 42, 586-590.

Rodgerson DH, Hanson RR. (2000). Ligature slippage during standing laparoscopic ovariectomy in a mare. Canadian Veterinary Journal, 41(5), 395-7.

Delling U, Howard RD, Pleasant RS, Lanz OI. (2004). Hand-assisted laparoscopic ovariohysterectomy in the mare. Veterinary Surgery, 33, 487-94.

Hoogmoed LM, Galuppo LD. (2005). Laparoskopic ovariectomy using the endo-gia stapling device and endo-catch pouches and evaluation of analgesic efficacy of epidural morphine sulfate in 10 mares. Veterinary Surgery, 34, 646-50.

Kambayashi Y, Tsuzuki N, Seo J, Yamaga T, Tanabe T, Uchiyama H, Sasaki N. (2014). Evaluation of single-incision laparoscopic ovariectomy in standing mares. Journal of Equine Veterinary Science, 34, 446-50.

Murphy J, Hendrickson DA, Hendrix S. (2005). Right flank laparoscopic ovariectomy of a regressing granulosa thecal cell tumor of a pregnant mare: a case review. Journal of Equine Veterinary Science, 25(7), 309-11.

Goodin JT, Rodgerson DH, Gomez JH. (2011). Standing hand-assisted laparoscopic ovariectomy in 65 mares. Veterinery Surgery, 40, 90-2.

Ragle CA, Schneider RK. (1995). Ventral abdominal approach for laparoscopic ovariectomy in horses. Veterinary Surgery, 24(6), 492-7.

Ragle CA. (2000). Dorsally recumbent female equine urogenital endoscopic surgery. The Veterinary Clinics of North America, 16(2), 317-28.

Hendrickson DA. (2006). Electrosurgery as an adjunct to minimally invasive procedures. In: Wilson DG (eds), Recent advance in laparoscopy and thoracoscopy. Ithaca: International Veterinary Information Service; http://www.ivis.org/

Alldredge JG, Hendrickson DA. (2004). Use of high-power ultrasonic shears for laroscopic ovariectomy in mares. Journal of the American Veterinary Medical Association, 225(10), 1578-80.

Shoemaker RW, Read EK, Duke T, Wilson DG. (2004). An alternative to laparoscopic ovariectomy in juvenile horses. Canadian Journal of Veterinary Research, 68(1), 27-32.

Murphy J, Hendrickson DA, Hendrix S. (2005). Right flank laparoscopic ovariectomy of a regressing granulosa thecal cell tumor of a pregnant mare: a case review. Journal of Equine Veterinary Science, 25(7), 309-11.

Ragle CA, Southwood LL, Hopper SA, Buote PL. (1996). Laparoscopic ovariectomy in two horses with granulosa cell tumors. Journal of the American Veterinary Medical Association, 209(6), 1121-4.

De Bont MP, Wilderjans H, Simon O. (2010). Standing laparoscopic ovariectomy technique with intraabdominal dissection for removal of large pathologic ovaries in mares. Veterinary Surgery, 39(6), 0000737-41.

Rodgerson DH, Brown MP, Watt BC, Keoughan CG, Hanrath M. (2002). Hand-assisted laparoscopic technique for removal of ovarian tumors in standing mare. Journal of the American Veterinary Medical Association, 220(10), 1503-7.

Köllmann M, Rötting A, Heberling A, Sieme H. (2011). Laparoskopic tecniques for investigating the equine ovidukt. Equine Veterinary Journal, 43(1), 106-11.

Santschi EM. (2014). Laparoscopic ovariohysterectomy in the equine; an elusive goal. Equine Veterinary Education, 26(2),79-80.

Scharner D, Crzbowski M, Brehm W. (2009). Laparoscopic ovariohysterectomy in a mare with chronic pyometra. Praktische Tierarzt, 90(4), 328-33.

Heijltjes JM, Rijkenhuizen ABM, Hendriks WK, Stout TAE. (2009). Removal by laparoscopic partial ovariohysterectomy of a uterine leiomyoma assumed to have caused fetal death in a mare. Equine Veterinary Education, 21(4), 198-203.

Jones BD. (1990). Laparoscopy. The Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice, 20, 1243-63.

Richter KP. (2001). Laparoscopy in Dogs and Cats. The Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice, 31, 707-27.

Monnet E, Twedt DC. (2003). Laparoscopy. The Veterinary Clinic of North America, 33, 1147-63.

Twedt DC, Monnet E. (2005). Laparoscopy: Technique and Clinical Experience. In: McCarthy (eds), Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner. St Louis: Elsevier Saunders, 357-385.

Gablehouse KB, Cary J, Farnsworth K, Ragle CA. (2009). Standing laparoskopic-assisted vaginal ovariohysterectomy in a mare. Equine Veterinary Education, 21(6), 303-6.

Muurlink T, Walmsley J, Whitton C. (2008). Successful laparoscopic surgery for a uterine leiomyoma in a mare. Equine Veterinary Education, 20(10), 508-11.

Desmaizieres L, Martinot S, Lepage MO, Bareiss E, Cadore J. (2003). Complication associated with cannula insertion techniques used for laparoscopy in standing horse. Veterinary Surgery, 32, 501-6.

Madron MS, Caston SS, Tracey AK, Kersh KD. (2012). Instrument associated complication of a laparoscopic ovariectomy. Equine Veterinary Education, 24(7), 325-30.

Bölüm 37

ALZHEIMER HASTALIĞI

Ülkü Figen DEMİR [1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, drfigendemir@gmail.com

1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH) günümüzde, yaşlı popülasyonda gözlenen demansın en yaygın nedenidir ve 65 yaş üzerindeki nüfusun %10'undan fazlasını etkilemektedir (1). AH prevalansı, ilerleyen yaş ile birlikte artış gösterir ve 75-84 yaş arası bireylerin %17'si ve 84 yaşından büyük bireylerin de yaklaşık %32'si hastalıktan etkilenmektedir (2). 90 yaş sonrasında ise hipokampal sklerozun daha yaygın dağılım göstermesiyle birlikte tanı sıklığında giderek azalma gözlenmektedir (3). Demans vakalarının yaklaşık dörtte üçünde, altta yatan neden AH olmakla birlikte, vasküler demans, AH ile birlikte gözlenen vasküler demans, Lewy cisimli demans ve frontotemporal demans yaşlı popülasyondaki demans nedenlerinin geri kalanını oluşturmaktadır (4).

AH ilk kez Alman nörobilimci Alois Alzheimer tarafından 1901'de muayene ettiği 51 yaşında bir kadın hasta olan Auguste Deter'in sahip olduğu davranışsal ve bilişsel semptomlar üzerinden tanımlanmıştır. Hasta 1906 yılında öldüğünde, Dr Alzheimer tarafından tanımlanan otopsi bulguları, "yaygın beyin atrofisi" ve "kortikal hücre topluluklarında kayda değer değişiklikler" şeklinde *Psychiatrie* isimli ders kitabında 1908'de yayınlanarak literatüre girmiştir. Ancak, hastalığı asıl tanımlayıcı patolojik bulgular olan, günümüzde de geçerliğini koruyan amiloid plaklardaki amiloid β peptidi (Aβ) ve nörofibriler yumaklardaki hiperfosforillenmiş Tau proteini birikimleri 1980'lerin ortalarına kadar açıklığa kavuşturulamamıştır (5, 6, 7).

Bulguların ortaya çıkış zamanı ve genetik geçiş şekline göre AH üç ana grupta incelenmektedir. Erken başlangıçlı AH (EBAH), 65 yaşın altındaki bireylerde gözlenen, ve genellikle 40-50 yaş arasında teşhis konulabilen hastalık formudur ve hastaların %5'i bu forma sahiptir. Genetik değişiklikler ve mutasyonlara bağlı olgular, EBAH olgularında daha sıklıkla tanımlanmaktadır. Geç başlangıçlı AH (GBAH), hastalığın en yaygın şekli olup, 65 yaş üzeri bireylerde gözlenir. Bu form için günümüzde kesin olarak saptanmış bir genetik mutasyon bulunmaması nedeniyle, patogenezde multifaktöriyel nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (8). Ailesel AH (AAH) ise, etkilenen ailelerde en az iki neslin üyelerinin hastalık tanısı aldığı ve kesin olarak genlerle bağlantılı olduğu gösterilmiş AH tipidir ve tüm AH olgularının %1'inden daha azı bu gruptadır. AAH olgularının büyük çoğunluğunu EBAH tanısı almış hastalar oluşturmaktadır (9, 10).

Genel olarak basit unutkanlıklar şeklinde başlayan sinsi ve yavaş bir seyirle ilerleyen hastalığa süreç içinde ek kognitif ve nörolojik semptomlar eklenir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte hasta artık tamamen gözetime muhtaç ve kendi kararlarını alamayacak hale ve nihayetinde ise tüm yaşamsal fonksiyonlarını yerine getirebilmek için tam zamanlı bakıma ihtiyaç duyar.

2. AH ETYO-PATOGENEZİ

Genom dizileme ve biyoinformatik alanındaki ilerlemeler ile birlikte, AH patogenezinde rol oynadığı ileri sürülen 20'nin üzerinde sayıda olası genetik risk faktörü detaylı olarak değerlendirilmekte ve bu moleküllere yönelik araştırmalar dünya çapında sürdürülmektedir (11).

2.1 Amiloid kaskat hipotezi

AH'nın patofizyolojisi oldukça karmaşık ve çok büyük oranda açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, 'Amiloid kaskat' hipotezi, 1990'lardan bu yana, hastalığın patofizyolojisinde en yaygın kabul gören model olmayı sürdürmektedir (12, 13). Merkezi sinir sisteminde, transmembran bir protein olan amiloid prekürsör protein (APP), iki farklı yol üzerinden parçalanarak, Aβ proteinlerini meydana getirmektedir. Normal şartlar altında solübl bir protein olan Aβ'nin tüm bu aşamalar sırasında fazla miktarda üretimi ya da ortamdan uzaklaştırılmasındaki aksamalar, proteinin AH nedenli ölümlerde otopsi materyallerinden hazırlanmış patolojik preparatlarda da mikroskobik olarak gözlenebilen oligomerler ve amiloid fibril içeren plaklar şeklinde birikimine neden olmaktadır. APP'nin parçalanması sürecinde oluşan Aβ proteinleri 37-42 adet amino asitten oluşmaktadır. Ancak, daha uzun amino asit dizisine sahip varyantlar olan Aβ40 ve Aβ42, insolübl agregatlar ve fibriller oluşturmaya daha kısa varyantlara oranla daha yüksek oranda yatkındır ve Aβ42/Aβ40 oranındaki artış AH hastalarında tipik olarak gözlenmektedir. Ek olarak APP'nin parçalanmasında rol oynayan bir dizi sekretaz enzimini kodlayan genlerdeki mutasyonların da anormal Aβ proteini üretimine neden olduğu öne sürülmektedir. Bu hipoteze göre, beyinde oluşan değişiklikler, hastanın belirtileri göstermesinden uzun yıllar önce oluşmaya başlamaktadır (14).

Bazı EBAH olgularında genetik geçiş gösterilmişse de, halen hem erken, hem de geç başlangıçlı AH'nın, poligenik kalıtım nedeniyle ya da sporadik olarak ortaya çıktığı hipotezi yaygın kabul görmektedir. Otozomal dominant AH'na neden olan ve Aβ proteininin sentezi ve modifikasyonu üzerine etki gösteren üç farklı gendeki mutasyonlar, amiloid kaskat hipotezini hastalık patogenezinin merkezine koymuştur. Bu genler, 21. kromozom üzerinde bulunan APP, 14. kromozom üzerinde bulunan Presenilin 1 (PSEN1) ve 1. kromozom üzerinde bulunan Presenilin 2 (PSEN2)'dir. Bu genler üzerindeki mutasyonlar, tüm EBAH olgularının yaklaşık %10'u ve tüm yaşlardaki AH olgularının %1'inden sorumludur. APP genini üç kopya halinde bulundurmaları nedeniyle de, Down Sendromlu bireylerde dördüncü dekatta AH gelişme riski artmıştır ve bu hastalar EBAH için yüksek riskli bir grubu oluşturmaktadır (15-19).

PSEN1 ve PSEN2 genleri üzerinde bulunan mutasyonlar, çeşitli me-

kanizmalar üzerinden AH patogenezinde rol oynamaktadır. Bu genlerin Gama-sekretaz enzimimi üzerine etki göstererek APP'nin endoproteolitik parçalanmasıyla daha uzun Aβ peptidlerinin ortaya çıkışına neden olduğu öne sürülmektedir (20, 21).

APP, PSEN1, ve PSEN2 genlerindeki mutasyonların neden olmadığı GBAH oluşumunda, genetik ve çevresel faktörler arasındaki olası ilişkinin bir sonucu olarak, daha komplike bir patogenez ileri sürülmektedir. Bu olgularda histopatolojik bulguların daha geç ortaya çıktığı ve hastalık ilerleyişinin çok daha yavaş seyirli olduğu gösterilmiştir (22).

2.2 Tau proteini hiperfosforilasyonu

Tau proteini, hücre iskeletinde mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlayan ve nöronlar tarafından eksprese edilen bir proteindir. Ayrıca, nörit gelişimini ve hücre içi sinyal iletimini uyardığı ve hücre içi organellerin akson boyunca sinir terminallerine taşınması üzerinde de etki gösterdiği belirtilmiştir. Tau proteini üzerinde 30'dan fazla fosforillenmeye açık bölge tanımlanmıştır. Bu bölgelerin normal oranlarda post-translasyonel fosforilasyonu, proteinin işlevleri üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, AH olgularında tipik bir mekanizma olan Tau proteininin hiperfosforilasyonu, hiperfosforile Tau proteini filamanlarının nöronlar içerisinde heliks şeklinde çiftler oluşturarak birikimine neden olmaktadır. "Nörofibriler yumaklar" adı verilen bu birikim, hücre içi proteinler ve mikrotübüller üzerine etki göstererek, bu proteinlerin ve hücre iskeleti elemanlarının normal işlevlerini yitirmelerine neden olur. Sinyal yollarındaki iletimin bozulması, mitokondri işlevlerinde ve aksonal transportta meydana gelen aksamalar ve tüm bunlara bağlı olarak meydana gelen nörotoksisitenin, AH patogenezinin önemli aşamalarından biri olduğu düşünülmektedir (7). Ek olarak, oluşan nörofibriler yumakların sayısının, bilişsel işlevlerde oluşan gerileme ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Nörofibriler yumakların birikimi, medial temporal lobda (entorinal korteks ve hipokampus) başlayarak, neokorteks boyunca yayılım gösterir. Primer duysal, motor ve görsel alanlar bu birikimlerden görece daha az oranda etkilenirler (23).

Öte yandan, anormal miktarda Aβ proteini birikiminin nöronların işlevi üzerine etki ederek, Tau proteinin hiperfosforilasyonuna neden olan süreçleri tetiklediği de öne sürülmektedir (24, 25).

İnsanda Tau proteinini kodlayan gen (MAPT) 17. kromozom üzerinde lokalize olup, altı farklı izoforma sahiptir. MAPT geni üzerinde AH ilişkili bir mutasyon bugüne kadar saptanmamıştır. Ancak, genin H1c haplotipine sahip bireylerde AH riskinin daha yüksek olduğunu öne süren otopsi çalışmaları bulunmaktadır (26).

2.3 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (Apo E), lipid transportu ve metabolizmasında görev alan bir kolesterol taşıyıcı proteindir ve plazma ve serebrospinal sıvı içerisinde diğer apolipoproteinler ile birlikte lipoprotein komplekslerinin yapısına katılmaktadır.

Apo E'nin insanlarda tanımlanmış üç adet farklı alleli bulunmaktadır: ε2, ε3 ve ε4. Proteinin üzerinde bulunan iki farklı noktada bulunan aminoasitlerin farklılıkları, proteinin elektriksel yükü ve konformasyonu üzerine etki göstermektedir (27, 28).

Apo E-ε4 alleli, AH için primer bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve hem ailesel, hem de sporadik GBAH olguları ile ilişkisi ortaya konmuştur. Apo E-ε4 allelilin, daha erken hastalık başlangıcı ile ilişkili olduğu ve bilişsel hasarın allel dozu ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Bir adet Apo E-ε4 alleline sahip heterozigot bireylerde 2-3 kat artmış AH riski gözlenirken, iki adet gen kopyasına sahip homozigot bireylerin 5-10 kat artmış AH riski taşıdığı saptanmıştır. Bununla birlikte, Apo E-ε2 allelinin de doza-bağımlı bir şekilde AH riskini azaltıcı etkisi bulunduğu öne sürülmektedir. (29, 30).

Apo E, Aβ proteininin kan damarları vasıtasıyla beyinden uzaklaştırılmasında görev yapmaktadır. Apo E'nin AH patogenezi üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, Aβ agregasyonu ve klirensi üzerine etki ederek, proteinin birikimini indükleyici etki gösterdiği öne sürülmektedir. Bu teoriyi destekleyecek şekilde, oligomerik Aβ ve Apo E4 proteininin birlikte oluşturduğu agregatlar sinaptik aralıklarda ve sinaps kaybı bulunan beyin bölgelerinde gösterilmiştir. (31, 32).

2.4 Diğer faktörler

2.4.1 Kolinerjik hipotez

Kolinerjik aktivitenin büyük oranda azalması, nörodejeneratif sürecin önemli bulgularından biridir. AH'a sahip bireylerin beyinlerinde kolin esteraz enzimi aktivitesi artışına bağlı kolinerjik hasarın gösterilmesi, asetil kolinin hafıza ve öğrenme ile olan yakın ilişkisini ortaya koymuş, ve AH patogenezinde ve tedavisinde kolinerjik aktiviteyi hedef noktalardan biri haline getirmiştir (33, 34).

2.4.2. Eksitotoksisite

Bir nörotransmitter olan Glutamata aşırı oranda maruziyet ya da Glutamatın reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA)'ın aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkan eksitotoksisite, AH 'da ortaya çıkan ilerleyici nöron kaybı üzerinde önemli rol oynamaktadır. Bu süreç içerisinde kolinerjik aktiviteye sa-

hip nöronların kaybının, nöronlar içerisine artmış miktarda kalsiyum girişine neden olarak hücre ölümü ile sonuçlandığı belirtilmektedir (35, 36).

2.4.3 Vasküler hastalıklar

Yüksek BMI, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve hipertansiyonun AH riski artışı ile yakından ilişkisi çok sayıda klinik çalışma ile gösterilmiştir (37-40). Hipertansiyonun, AH olgularında gözlenen serebral amiloid anjiopati ve beyaz madde hiperintensitesinin yanı sıra, nörofibriler yumakların oluşumunu artırıcı bir faktör olduğu öne sürülmektedir. Vasküler hastalıkların, amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların oluşumunu artırarak veya beyin dokusundan uzaklaştırılmasını engelleyerek AH ortaya çıkışını hızlandırdığı bildirilmektedir. Alzheimer hastalarının yaklaşık yarısında serebral mikrokanama ve mikroinfarkt alanlarının varlığı da gösterilmiştir (41, 42).

2.4.4 Diabet ve hiperinsülinemi

Diabet ve AH arasında oldukça açık bir şekilde ortaya konmuş bir ilişki bulunmaktadır. Diabet hastalarında bozulmuş insulin regülasyonu ve hasarlanmış merkezi sinir sistemi insulin metabolizması, AH patogenezinde rol oynayan bağımsız risk faktörleri arasında gösterilmektedir. (43, 44). İnsulin, merkezi sinir sistemi dokusunda sentezlenmesinin yanı sıra, kan beyin bariyerini de geçebilen bir moleküldür. Diabette beyin dokusunda da azalmış olan insülin sinyallerinin, glikojen kinaz 3 aktivitesini artırarak Tau hiperfosforilasyonunu ve nörofibriler yumak oluşumunu indüklediği ileri sürülmektedir (45, 46).

2.4.5 Nöroinflamasyon

Merkezi sinir sisteminde glial hücrelerin akümülasyonu ile karakterize olan nöroinflamasyon, AH patofizyolojisinin güncel odak noktalarından birini oluşturmaktadır (47, 48).

3. AH KLİNİĞİ

AH, bilişsel aktivitelerdeki gerilemeye eşlik eden işlev kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların tekrar tekrar aynı soruları sordukları, benzer nitelikte konuşmaları tekrarladıkları ve veya güncel olayların ayrıntılarını hatırlamakta zorluk çektiği epizodik hafıza kaybıyla sinsi ve ilerleyici bir başlangıç periyodu gözlenmektedir (49, 50).

Belirtiler sinsi bir başlangıç göstererek yavaş bir şekilde ilerlemeye devam etmekle birlikte, hastalar, klasik semptom olan hafıza kaybının yanı sıra geniş bir spektruma yayılan bulgular ile başvurabilmektedir. AH'nın farklı varyantlarına sahip hastalar (örneğin posterior kortikal atrofi, logo-

penik primer progresif afazi ve frontal varyant AH) farklı bilişsel profil bozuklukları gösterebilmektedir (51-53).

Demans belirtileri tanıdan ortalama üç yıl kadar önce aileler tarafından fark edilebilmekte birlikte, bu süre farklı varyantlarda ve EBAH'da daha uzun olabilmektedir.

Alzheimer hastalarında zaman ve yer konusunda oryantasyon kayıpları bulunması nedeniyle, bir yerden bir yere giderken kaybolma, kendi evlerindeki odalar ve tuvalet de dahil olmak üzere bilindik yerlere gidebilme ve bu lokasyonları bulabilme yeteneklerinde kayıp gözlenmektedir. Cümle kurarken uygun kelimeyi bulma zorlukları, parafazi, anlama bozuklukları ve uzun cümleleri tekrarlama güçlüğü ile birlikte dilsel işlevlerin gerilemesi ve logopenik afazi mevcut bulgulara eşlik etmektedir. Hastalık ilerledikçe, konfüzyon, bilişsel dalgalanmalar, anosognozi, bireysel ilişkilerde yıkıcı davranışlar, prosopagnozi ve apraksi de eşlik edebilmektedir. Dikkatin odaklanması ve sürdürülmesinde başlangıçta genellikle bir aksama görülmemekle birlikte, hastalık ilerledikçe bu yeteneklerde de gerileme veya tamamen bozulma gözlenmektedir (54, 55).

Erken dönemdeki tipik amnezi tablosu, medial temporal lobdaki başlangıç sürecini yansıtacak şekilde bu bölge patolojileri ile uyumludur. Ancak, hastalığın orta ve ilerlemiş aşamalarında, patolojinin diğer bölgelere yayılmasıyla birlikte birçok bilişsel alanda kayıplar, hareket, kontinans ve yutmada kademeli gerileme ve günlük yaşamsal aktivitelerin sürdürülebilmesinde bakım veren diğer bireylere giderek artan oranda bağımlılık gözlenmektedir.

4.TANI

Günümüzde Alzheimer hastalığının kesin tanısı patolojik olarak konulabilmekle birlikte, hastalığa özgün ve spesifik laboratuvar veya görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Dolayısı ile tanıya, kilinik muayene ve demans yapabilecek diğer etyolojilerin dışlanması ile ulaşılmaktadır. Klinik muayene, hastanın genel değerlendirmesi ile birlikte, kendisi ile yakınlarından detaylı öykü alınması ve Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE), Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC), Kısa Mental Durum Testi (STMS), Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA) ve Yenilenmiş Addenbrook Kognitif Muayenesi (ACE-R) gibi bilişsel ve fonksiyonel tarama araçlarının kullanımı ile desteklenmelidir.

DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition), deliryum, demans, amnestik ve diğer geriatrik bilişsel bozuklukları, AH, Lewy cisimcikli demans ve frontotemporal demans gibi farklı nörodejeneratif hastalıklar ve majör nörokognitif bozukluk ve demans öncesi kognitif bozukluğa eşdeğer hafif nörokognitif bozukluk tanısının daha

kapsamlı olarak konulmasına olanak verecek şekilde yeniden sınıflandırmıştır (56, 57).

Ulusal Yaşlılık Enstitüsü – Alzheimer Derneği (NIA-AA)'nin güncel tanı önerilerinde, AH'a bağlı demansın farklı aşamaları için revize edilen tanı kriterlerine ek olarak, görüntüleme, serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde çeşitli durumlarda biyobelirteçlerin kullanımı mevcut tanı kriterlerine dahil edilmiştir. Bu düzenlemeler, AH ve diğer dejeneratif beyin hastalıklarının teşhisinde mevcut ve gelecekte ortaya çıkabilecek biyobelirteçlerin kullanılmasına olanak sağlamaktadır. (58).

4.1. Muhtemel (Probable) AH Tanısı

Muhtemel AH tanısı, hastanın ana demans kriterlerine ek olarak, ani başlangıç göstermeyen, bununla birlikte ilerleyici seyir gösteren semptomlara sahip olması ile desteklenmektedir. Hasta amnestik ya da non-amnestik semptomlar gösterebilmektedir. Yeni öğrenilen bilgilerin hatırlanmasında güçlük, kelime bulmada zorlanma, sebep-sonuç ilişkisi kurma, yargıya varma ve problem çözme becerisinde kayıplar da sıklıkla demans tablosuna eşlik etmektedir. Ancak, hastada serebrovasküler hastalık, inme, geniş çaplı enfarkt varlığı veya ak madde hiperintensitesi, Lewy cisimli demans, frontotemporal demans, primer progresif afazi, herhangi bir aktif nörolojik hastalık, ve bilişsel aktiviteye etki edebilecek ilaç kullanımı gibi eşlik eden faktörler var ise AH tanısı yeniden gözden geçirilmelidir.

Hastanın ardışık muayenelerinde hekim tarafından yapılan muayenede ve nöropsikiyatrik testlerde, ya da hastanın yakınlar tarafından sunulan anlatımlar ile bilişsel aktivitede ilerleyici bir gerilemenin varlığının desteklenmesi AH tanısı yönünden destekleyici olmaktadır. Tüm bunların yanı sıra, APP, PSEN1, veya PSEN2 genlerinde mutasyon saptanması hastanın durumunun AH nedenli olma ihtimalini güçlendirmektedir. Ancak Apo E genindeki polimorfizmlerin, bu aşamada tanıya katkısı bulunmamaktadır (58).

4.2 Mümkün (Possible) AH Tanısı

Mümkün AH tanısı, atipik bir seyir veya etiyolojik açıdan karışık bir motif izleyebilmektedir. Hastada AH tanısı için gerekli tüm ana faktörlerin yanı sıra serebrovasküler hastalık, inme, geniş çaplı enfarkt varlığı veya ak madde hiperintensitesi, Lewy cisimli demans, frontotemporal demans, primer progresif afazi, harhangi bir aktif nörolojik hastalık, ve bilişsel aktiviteye etki edebilecek ilaç kullanımı gibi eşlik eden faktörler bulunduğunda mümkün AH olarak değerlendirilmektedir.

2011 yılında revize edilen tanı kriterleri nedeniyle, 1984 yılında yayımlanan Ulusal Nöroloji ve İletişim Bozuklukları ve İnme-Alzheimer

Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği (NINCDS-ADRDA) kriterlerine göre sınıflandırılmış hastaların, güncel kriterler ile yeniden sınıflandırılması önerilmektedir (58).

4.3.AH Patofizyolojisi gösteren Muhtemel AH Tanısı

AH patofizyolojisi gösteren muhtemel AH tanısı, BOS Aβ42 düzeylerinde azalma ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemede pozitif amiloid birikimi bulguları ile desteklenmektedir. Ek olarak, BOS total ve forforile Tau (p-Tau) düzeylerinde artış, PET görüntülemede temporoparyetal kortexte azalmış 18-florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu ve manyetik rezonans (MR) incelemede medial, bazal temporal lob, lateral temporal lob ve medial paryetal kortekste orantısız atrofi varlığı da tanıya yardımcı olmaktadır. Ancak, araştırma amaçlı çalışmalar, klinik araştırmalar gibi durumlar haricinde AH tanısında biyobelirteçlerin tanı koyduruculuk düzeyi sınırlıdır ve uygunluğu tam anlamıyla desteklenmemektedir (58).

4.4 AH Patofizyolojisi gösteren Mümkün AH Tanısı

Bu kategori, klinik non-AH demans kriterlerini karşılayan, ancak AH tanısı yönünden pozitif patofizyolojik biyobelirteç düzeylerine sahip, ya da otopsi incelemesinde AH'nın nöropatolojik bulgularına sahip bireyleri kapsamaktadır. Bununla birlikte, tüm bu bulguların varlığı, ikinci bir patofizyolojik durumun da mevcut olma olasılığını ortadan kaldırmamaktadır (58).

5. AYIRICI TANI

Hastanın ilk muayenesinde, bilişsel semptomlara neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması amacıyla tam kan sayımı, böbrek, tiroid ve karaciğer fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin ölçümü yapılmalıdır. Klinik öyküye bağlı olarak, spesifik serolojik testlerle olası inflamatuar, romatolojik ve metabolik nedenlerin dışlanması sağlanmalıdır (59).

6. KORUYUCU FAKTÖRLER-RİSK FAKTÖRLERİ

Yüksek eğitim düzeyi ve sürekli bilişsel aktivite, AH için koruyucu bir faktör olarak gösterilmektedir. ApoE-ε2 alleli polimorfizmi, doz bağımlı olarak koruyucu bir genetik faktör olarak kabul edilmektedir. E vitamini, Selenyum, Ginkgo Biloba gibi oksidatif hasarı ve serbest radikal birikimini kısıtlayıcı ve azaltıcı ajanlar olan vitamin ve bileşiklerin, ve antienflamatuar özelliği bulunan Siklooksijenaz-2 enzim (COX-2) inhibitörleri ve prednisolon türevi steroidlerin düzenli kullanımının koruyucu etkisi olduğu çeşitli geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar ile gösterilmiştir (60-63). Bu ajanlar, AH tedavisine destek amacıyla da günümüzde zaman zaman önerilmektedir. Özellikle statin grubu kolesterol düşürücü ilaçların kullanımı, antihipertansif ve antidiabetik ajanlar, içinde bulunan polifenol

yapıda bileşikler nedeniyle hafif-orta düzeyde kırmızı şarap tüketimi, omega 3 ve 6 yağ asitlerinden zengin Akdeniz diyeti, düzenli fiziksel aktivite de AH'a karşı koruyucu faktörler arasında gösterilmektedir (64-69).

AH için yaş değiştirilemez bir risk faktörü olmayı sürdürmektedir. Bunun yanı sıra, ailede demans ve AH öyküsü, Down Sendromu, uzun süreli duygu durum bozuklukları öyküsü, depresyon ve emosyonel instabilite durumları da önemli risk faktörleri arasındadır. Önlenebilir risk faktörleri arasında bulunan kronik hastalıkların (hipertansiyon, obezite, vasküler hastalık, metabolik sendrom, yüksek total ve LDL-kolesterol düzeyi) yanı sıra, lipid metabolizması üzerine etkili bir genetik polimorfizm olan Apo-E-ε4 taşıyıcılığı, geçmişte ciddi kafa travması öyküsü de risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Tüm bu yerleşik ve geniş oranda kabul gören risk faktörlerinin yanı sıra, kadın cinsiyet, elektromanyetik alana, organik çözücülere ve alüminyuma kronik maruziyet, genel anestezik ajanların sık kullanımı, sigara kullanımı, inme, hipotiroidi, yüksek plazma homosistein düzeyi gibi durumlar da tartışmalı risk faktörleri arasındadır (1, 70-75).

Çalışmalar, risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkış olasılığını artırmanın yanı sıra, başlangıç yaşının daha erken olması ile de ilişkili olduğunu göstermektedir.

7. AH TEDAVİSİ

AH tedavisinde onaylanmış tedavi seçenekleri sınırlı sayıdadır. Tedavide mevcut seçenekler kolin esteraz enzimi inhibitörleri ve NMDA receptör bloke edici ajanlardan oluşmaktadır.

7.1 Kolin esteraz inhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri, sinaptik aralıktaki asetil kolini parçalayan kolin esteraz enzimini bloke ederek ve böylelikle kolinerjik aktiviteyi artırarak etki göstermektedir. Bu grup, Takrin, Donepezil, Rivastigmin ve Galantamin seçeneklerini kapsamaktadır. Birinci kuşak kolinesteraz inhibitörü olan Takrin'in hepatotoksik yan etkileri nedeniyle, daha sonra Donepezil, Rivastigmin ve Galantaminin yaygın olarak kullanımına başlanmıştır. Tüm bu ajanların potenslerinin benzer olması nedeniyle, uygun ilacın seçimi hastanın bireysel özelliklerine, ilacın formuna ve hekimin kendi tecrübelerine göre yapılmaktadır.

Yaygın yan etkileri gastrointestinal semptomlar, yorgunluk ve halsizlik ve kas krampları şeklindedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde kolin esteraz inhibitörü kullanımına bağlı yan etkilerin gözlenmesi beklenmektedir.

Kolin esteraz inhibitörlerinin kullanımına başlamadan önce tüm hastaların uygunluğu, mutlaka elektrokardiyografi ile doğrulanmalı ve herhangi bir kardiyolojik iletim bozukluğu olmadığı gösterilmelidir (76, 77).

7.2 Memantin

Memantin, NMDA reseptörüne yarışmasız olarak ve düşük afinite ile bağlanarak, L-glutamatın neden olduğu eksitasyona bağlı nörotoksisiteyi azaltmaya yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır. Hastalık süreci boyunca oluşan nöron kaybını önleyerek nöroprotektif özellik göstermesi ve hasarlı nöronların işlevini geri kazanmaya yardımcı olarak semptomları iyileştirebilmesi amacıyla tedavide kullanılmaktadır.

Memantin, genellikle iyi tolere edilebilen ve kolin esteraz inhibitörlerine oranla daha az yan etkiler gösterebilen bir tedavi seçeneğidir. Ek olarak, AH'da gözlenebilen ajitasyon bulguları üzerine de olumlu etki gösterdiği belirtilmektedir (78, 79).

8. PROGNOZ

Başlangıç aşamasındaki basit unutkanlıklar tölere edilebilir boyutta ve hastanın bağımsızlığına ciddi engel oluşturmazken, son dönemelere doğru gelindiğinde, hasta çoğunlukla yatağa ya da tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmektedir. Yeme ve yutmadaki güçlüklere bağlı kilo kaybı, hasarlanan beyin bölgesine bağlı olarak çok fazla yeme dürtüsünün ortaya çıkışı, inkontinans, konuşma yetisinin kaybı, ani ağlama nöbetleri bu dönemde sıklıkla diğer bulgulara eşlik etmektedir. Bu aşama, hastanın bakıma muhtaç olduğu, ve bakım veren bir kimsenin varlığı olmaksızın hayatını sürdürmeye devam edemeyeceği bir süreçtir. Hastaların çoğu son dönemde tam zamanlı bakım gerektirir ve hastalığın ileri aşamalarına kadar hayatta kalanlarda, ölüm genellikle hastalıktan kaynaklanan patolojilere bağlı olarak ve düşmelere, bası yaralarına ve enfeksiyonlara (örneğin aspirasyon pnömonisi) karşı artan yatkınlık sonucu gerçekleşmektedir. Dehidrasyon ve malnütrisyon da sıklıkla gözlenen ölüm nedenleri arasındadır (1). Bu nedenle, sıvı-elektrolit dengesi, total protein ve albumin düzeyi ve enfeksiyon belirteçlerinin belirli aralıklarda yakından takip edilmesi önerilmektedir. Hastanın beslenmesinin yeterli düzeyde gerçekleştirilemediği olgularda, parenteral beslenme seçenekleri gözden geçirilmelidir. Hastalığın prognozu değişkenlik göstermekle birlikte, tanıdan ölüme kadar geçen ortalama süre 8-10 yıldır.

KAYNAKLAR

1. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimers Dement 2019;15(3):321-87. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimers Dement 2019;15(3):321
2. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. Neurology 2013;80(19):1778-83.
3. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer's disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. Alzheimer Dis Assoc Disord 2002;16(4):203-12.
4. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Aguste D and Alzheimer's Diseaase. Lancet 1997;349:1546-9.
6. Hippius H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. Dialogues Clin Neurosci. 2003 Mar;5(1):101-8.
7. National Institutes of Health. National Institute on Aging. What Happens to the Brain in Alzheimer's Disease? Available at: https://www.nia.nih.gov/health/what-happens-brainalzheimers-disease. Accessed May 23, 2020.
8. Alzheimer's Association. Early-Onset Dementia: A National Challenge, a Future Crisis. Washington, D.C.: Alzheimer's Association; 2006
9. Jiang H, Jayadev S, Lardelli M, Newman M. A Review of the Familial Alzheimer's Disease Locus PRESENILIN 2 and Its Relationship to PRESENILIN 1. Journal of Alzheimer's Disease : JAD. 2018 ;66(4):1323-1339. DOI: 10.3233/jad-180656.
10. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, Richard AC, Pasquier F, Rollin-Sillaire A, Martinaud O, Quillard-Muraine M, de la Sayette V, Boutoleau-Bretonniere C, Etcharry-Bouyx F, Chauviré V, Sarazin M, le Ber I, Epelbaum S, Jonveaux T, Rouaud O, Ceccaldi M, Félician O, Godefroy O, Formaglio M, Croisile B, Auriacombe S, Chamard L, Vincent JL, Sauvée M, Marelli-Tosi C, Gabelle A, Ozsancak C, Pariente J, Paquet C, Hannequin D, Campion D; collaborators of the CNR-MAJ project. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. PLoS Med. 2017 Mar 28;14(3):e1002270. doi:10.1371/journal.pmed.1002270.

11. Armstrong RA. Risk factors for Alzheimer's disease. Folia Neuropathol. 2019;57(2):87-105. doi:10.5114/fn.2019.85929
12. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science. 1992;256(5054):184-185. doi:10.1126/science.1566067
13. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016 Jun 1;8(6):595-608. doi: 10.15252/emmm.201606210. PMID: 27025652; PMCID: PMC4888851.
14. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, Bird TD, Hardy J, Hutton M, Kukull W et al (1996) Secreted amyloid b-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. Nature Med 2: 864–870
15.Shen J, Kelleher RJ (2007) The presenilin hypothesis of Alzheimer's disease: evidence for a loss-of-function pathogenic mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 104: 403–409
16. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, Vanderstichele H, Gundula G, Annaert W, Von Figura K, Van Leuven F (1998) Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. Nature 391: 387–390
17. Fernandez MA, Klutkowski JA, Freret T, Wolfe MS (2014) Alzheimer presenilin-1 mutations dramatically reduce trimming of long amyloid beta-peptides (Abeta) by gamma-secretase to increase 42-to-40-residue Abeta. J Biol Chem 289: 31043–31052
18. Moore S, Evans LD, Andersson T, Portelius E, Smith J, Dias TB, Saurat N, McGlade A, Kirwan P, Blennow K et al (2015) APP metabolism regulates tau proteostasis in human cerebral cortex neurons. Cell Rep 11: 689–69
19. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillette S, Brice A, Vercelletto M et al (2006) APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nat Genet 38: 24–26
20. Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, Selkoe DJ (1999) Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and g-secretase activity. Nature 398: 513–517
21. Yonemura Y, Futai E, Yagishita S, Suo S, Tomita T, Iwatsubo T, Ishiura S. Comparison of presenilin 1 and presenilin 2 γ-secretase activities using a yeast reconstitution system. J Biol Chem. 2011 Dec 30;286(52):44569-75. doi: 10.1074/jbc.M111.270108. Epub 2011 Nov 10.
22. Van Cauwenberghe ., Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic

landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. Genet Med 18, 421–430 (2016). https://doi.org/10.1038/gim.2015.117
23. Perl DP, Hof PR, Purohit DP, Loerzel AJ, Kakulas BA. Hippocampal and entorhinal cortex neurofibrillary tangle formation in Guamanian Chamorros free of overt neurologic dysfunction. J Neuropathol Exp Neurol. 2003;62(4):381-388. doi:10.1093/jnen/62.4.381
24. Zheng WH, Bastianetto S, Mennicken F, Ma W, Kar S. Amyloid beta peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. Neuroscience. 2002;115(1):201-211. doi:10.1016/s0306-4522(02)00404-9
25. Busciglio J, Lorenzo A, Yeh J, Yankner BA. beta-amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding. Neuron. 1995;14(4):879-888. doi:10.1016/0896-6273(95)90232-5
26. Allen M, Kachadoorian M, Quicksall Z, et al. Association of MAPT haplotypes with Alzheimer's disease risk and MAPT brain gene expression levels. Alzheimers Res Ther. 2014;6(4):39. Published 2014 Jul 1. doi:10.1186/alzrt268
27. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 1993;43:1467-72.
28. Michaelson DM. APOE ε4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2014;10:861-8.
29. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. Lancet 2014;383:828-40.
30. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein e4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology 2012;38:1-17.
31. Kanekiyo T, Xu H, Bu G. ApoE and Aβ in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners? Neuron. 2014 Feb 19;81(4):740-54. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.045. PMID: 24559670; PMCID: PMC3983361.
32. Carter DB. The interaction of amyloid-beta with ApoE. Subcell Biochem. 2005;38:255-272. doi:10.1007/0-387-23226-5_13
33. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Feb;66(2):137-47. doi: 10.1136/jnnp.66.2.137. PMID: 10071091; PMCID: PMC1736202.
34. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. Curr Neuropharmacol. 2016;14(1):101-15. doi: 10.2174/1570159x13666150716165726.

PMID: 26813123; PMCID: PMC4787279.
35. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017;57(4):1041-1048. doi:10.3233/JAD-160763
36. Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2019 Feb 8;13:43. doi: 10.3389/fnins.2019.00043. PMID: 30800052; PMCID: PMC6375899.
37. Nordestgaard LT, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Body Mass Index and Risk of Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study of 399,536 Individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Jul 1;102(7):2310-2320. doi: 10.1210/jc.2017-00195. PMID: 28609829; PMCID: PMC5505195.
38. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and Vascular Risk Factors at Midlife and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease. Arch Neurol. 2005;62(10):1556–1560. doi:10.1001/archneur.62.10.1556
39. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. Alzheimers Dement. 2014 Jun;10(3 Suppl):S122-45. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.009. PMID: 24924665; PMCID: PMC4098701.
40. Tublin J, Adelstein J, del Monte F, Combs C and Wold L (2019) Getting to the Heart of Alzheimer Disease, Circulation Research, 124:1, (142-149), Online publication date: 4-Jan-2019.
41. Heo JH, Im DG, Lee SH, Ahn JY. The clinical significance of brain microbleeds in patients with Alzheimer's disease: Preliminary study. Ann Indian Acad Neurol. 2016 Oct-Dec;19(4):495-498. doi: 10.4103/0972-2327.194426. PMID: 27994360; PMCID: PMC5144472.
42. Damasceno BP. Relationship between cortical microinfarcts and cognitive impairment in Alzheimer's disease. Dement Neuropsychol. 2012 Jul-Sep;6(3):131-136. doi: 10.1590/S1980-57642012DN06030004. PMID: 29213786; PMCID: PMC5618959.
43. Vieira MNN, Lima-Filho RAS, De Felice FG. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: Underlying mechanisms and potential therapeutic targets. Neuropharmacology. 2018;136(Pt B):160-171. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.11.014
44. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(5):1078-1089. doi:10.1016/j.bbadis.2016.08.018
45. Zhang Y, Huang NQ, Yan F, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3β as a potential link. Behav Brain Res. 2018;339:57-65. doi:10.1016/j.bbr.2017.11.015

46. Jolivalt CG, Lee CA, Beiswenger KK, et al. Defective insulin signaling pathway and increased glycogen synthase kinase-3 activity in the brain of diabetic mice: parallels with Alzheimer's disease and correction by insulin. J Neurosci Res. 2008;86(15):3265-3274. doi:10.1002/jnr.21787
47. Nordengen K, Kirsebom BE, Henjum K, et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum. J Neuroinflammation. 2019;16(1):46. Published 2019 Feb 21. doi:10.1186/s12974-019-1399-2
48. Fakhoury M. Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: Implications for Therapy. Curr Neuropharmacol. 2018;16(5):508-518. doi: 10.2174/1570159X15666170720095240. PMID: 28730967; PMCID: PMC5997862.
49. Gallagher M, Koh MT. Episodic memory on the path to Alzheimer's disease. Curr Opin Neurobiol. 2011 Dec;21(6):929-34. doi: 10.1016/j.conb.2011.10.021. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22079495; PMCID: PMC3254732.
50. Daroff RB, et al. Alzheimer's disease and other dementias. In: Bradley's Neurology in Clinical Practice. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2016. https://www.clinicalkey.com. Accessed May 23, 2020.
51. Rogalski E, Sridhar J, Rader B, Martersteck A, Chen K, Cobia D, Thompson CK, Weintraub S, Bigio EH, Mesulam MM. Aphasic variant of Alzheimer disease: Clinical, anatomic, and genetic features. Neurology. 2016 Sep 27;87(13):1337-43. doi: 10.1212/WNL.0000000000003165. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27566743; PMCID: PMC5047036.
52. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. Neurology. 2009 Nov 10;73(19):1571-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d427. PMID: 19901249; PMCID: PMC2777069.
53. Wolk DA. Amyloid imaging in atypical presentations of Alzheimer's disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 Dec;13(12):412. doi: 10.1007/s11910-013-0412-x. PMID: 24136459; PMCID: PMC3863595.
54. Cera ML, Ortiz KZ, Bertolucci PH, Minett TS. Speech and orofacial apraxias in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2013 Oct;25(10):1679-85. doi: 10.1017/S1041610213000781. Epub 2013 Jun 7. Erratum in: Int Psychogeriatr. 2013 Oct;25(10):1686. PMID: 23742823; PMCID: PMC3821044.
55. Weili Xu, Anna Marseglia, Camilla Ferrari and Hui-Xin Wang (May 15th 2013). Alzheimer's Disease: A Clinical Perspective, Neurodegenerative Diseases, Uday Kishore, IntechOpen, DOI: 10.5772/54539. Available from: https://www.intechopen.com/

books/neurodegenerative-diseases/alzheimer-s-disease-a-clinical-perspective Accessed: May 20, 2020.
56. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. Stroke. 2012;43(2):464-469. doi:10.1161/STROKEAHA.111.633586
57. Alzheimer's Association. Cognitive Assessment Toolkit. Available at: https://www.alz.org/media/documents/cognitive-assessment-toolkit.pdf Accessed May 22, 2020.
58. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
59. Ghosh A. Endocrine, metabolic, nutritional, and toxic disorders leading to dementia. Ann Indian Acad Neurol. 2010 Dec;13(Suppl 2):S63-8. doi: 10.4103/0972-2327.74247. PMID: 21369420; PMCID: PMC3039161.
60. Kawas CH. Medications and diet: protective factors for AD? Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006 Jul-Sep;20(3 Suppl 2):S89-96. doi: 10.1097/00002093-200607001-00014. PMID: 16917203; PMCID: PMC3373253.
61. Feng Y, Wang X. Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:472932. doi: 10.1155/2012/472932. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22888398; PMCID: PMC3410354.
62. Caruso A, Nicoletti F, Gaetano A, Scaccianoce S. Risk Factors for Alzheimer's Disease: Focus on Stress. Front Pharmacol. 2019 Sep 10;10:976. doi: 10.3389/fphar.2019.00976. PMID: 31551781; PMCID: PMC6746823.
63. Lebouvier T, Chen Y, Duriez P, Pasquier F, Bordet R. Antihypertensive agents in Alzheimer's disease: beyond vascular protection. Expert Rev Neurother. 2020;20(2):175-187. doi:10.1080/14737175.2020.1708195
64. Green RC, McNagny SE, Jayakumar P, et al. Statin use and the risk of Alzheimer's disease: the MIRAGE study. Alzheimers Dement. 2006;2(2):96-103. doi:10.1016/j.jalz.2006.02.003
65. Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. Neurology. 2007;69(9):878-885. doi:10.1212/01.wnl.0000277657.95487.1c
66. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. Eur J

Nutr. 2014;53(1):1-23. doi:10.1007/s00394-013-0561-3
67. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2014;39(2):271-82. doi: 10.3233/JAD-130830. PMID: 24164735; PMCID: PMC3946820.
68. Caruana M, Cauchi R, Vassallo N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. Front Nutr. 2016 Aug 12;3:31. doi: 10.3389/fnut.2016.00031. PMID: 27570766; PMCID: PMC4981604.
69. Gronek P, Balko S, Gronek J, Zajac A, Maszczyk A, Celka R, Doberska A, Czarny W, Podstawski R, Clark CCT, Yu F. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Narrative Review. Aging Dis. 2019 Dec 1;10(6):1282-1292. doi: 10.14336/AD.2019.0226. PMID: 31788339; PMCID: PMC6844593.
70. Qiu C, Fratiglioni L, Karp A, Winblad B, Bellander T. Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease. Epidemiology. 2004;15(6):687-694. doi:10.1097/01.ede.0000142147.49297.9d
71. Ferreira PC, Piai Kde A, Takayanagui AM, Segura-Muñoz SI. Aluminum as a risk factor for Alzheimer's disease. Rev Lat Am Enfermagem. 2008;16(1):151-157. doi:10.1590/s0104-11692008000100023
72. Vanderweyde T, Bednar MM, Forman SA, Wolozin B. Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia. J Alzheimers Dis. 2010;22 Suppl 3(Suppl 3):91-104. doi: 10.3233/JAD-2010-100843. PMID: 20858967; PMCID: PMC3108154.
73. Kukull WA, Larson EB, Bowen JD, et al. Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study [published correction appears in Am J Epidemiol 1995 Aug 15;142(4):450]. Am J Epidemiol. 1995;141(11):1059-1079. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117370
74. Van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. Neurology. 2004;62(11):1967-1971. doi:10.1212/01.wnl.0000128134.84230.9f
75. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2002;346(7):476-483. doi:10.1056/NEJMoa011613
76. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Arch Pharm Res. 2013;36(4):375-399. doi:10.1007/s12272-013-0036-3
77. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). Mol Med Rep. 2019 Aug;20(2):1479-1487. doi: 10.3892/

mmr.2019.10374. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31257471; PMCID: PMC6625431.

78. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, Garcia ML, Olloquequi J, Casadesús G, Beas-Zarate C, Pelegri C, Vilaplana J, Auladell C, Camins A. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. J Alzheimers Dis. 2018;62(3):1223-1240. doi: 10.3233/JAD-170672. PMID: 29254093; PMCID: PMC5870028.
79. Dou KX, Tan MS, Tan CC, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. Alzheimers Res Ther. 2018;10(1):126. Published 2018 Dec 27. doi:10.1186/s13195-018-0457-9

Bölüm 38

KANSER VE YAŞAM KALİTESİ

Zeliha BÜYÜKBAYRAM [1]

1 Dr.Öğr.Üyesi, Siirt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Zeliha_bbayram@hotmail.com

Kanser Tanımı ve Epidemiyoloji

Kanser, hücrelerin kontrolsüz olarak büyümesi ve anormal şekilde yayılımı ile karakterize olan kronik bir hastalık olarak tanımlamaktadır (Çalışkan et al. 2016). Kanser, bilim ve teknolojideki gelişmelere rağmen hastaların yaşam kalitesini düşüren önemli bir sağlık sorunudur. Kanserin oluşumu ve artmasına neden olan birçok etken bulunmaktadır. Hava kirliliği, sigara içme, daha uzun yaşama, teknolojiyle birlikte fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme, kentleşme gibi birçok etken sayılabilir. Elde edilen verilere göre, kanser dünya genelinde ölümlerin en önemli ikinci nedenidir (Bray et al. 2018; Çalışkan et al. 2016). GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) verilerine göre; 2018'de dünyadaki tüm kanser vakalarında her iki cinsiyette ve her yaşta yapılan değerlendirmeler sonucu, akciğer kanseri %12.3, meme kanseri % 12.3, kolorektal kanserler %10.9, prostat kanser % 7.5, mide kanseri % 6.1, karaciğer kanseri % 4.9, özafagus %3.4 ve diğer kanser türleri % 39.4 olarak bulunmuştur. Türkiye verilerine göre; akciğer kanseri % 16.5, meme kanseri % 10.6, kolorektal kanserler % 9.5, prostat kanseri % 8.2, tiroid kanseri % 6.2 ve diğer kanserler % 49 olarak belirtilmiş. Cinsiyet açısından incelendiğinde ülkemizde; erkek hastalarda görülen oranlar akciğer kanseri % 24.7, prostat kanseri% 14.6, kolorektal % 9.7, mesane %8.1, mide %6.2, diğer kanserler % 36.7'dir. Kadın hastalarda meme % 24.4, tiroid % 11.5, kolorektal % 9.3, korpus uteri % 6, akciğer % 5.8 ve diğer % 43.1 olarak belirtilmiştir (Bray et al. 2018).

Kanser, hasta ve aile fertlerinin yaşam düzenlerini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Kanser tanısı konulan hastalar, hastalık semptomları ile baş etme ve geleceğe yönelik endişeleri gibi bir çok durum hastaların fiziksel, bilişsel ve sosyal yaşamını olumsuz etkilemektedir (Göl and Aşılar 2017; Heydarnejad, Hassanpour, and Solati 2011). Hastalık ve tedavinin hasta üzerindeki etkilerinin yanı sıra yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin de değerlendirilmesi ve yaşam kalitesini arttırılmaya yönelik girişimlerin içermesi son derece önemlidir (Kumsar and Yilmaz 2014).

Yaşam kalitesi

DSÖ'nün 1948 yılında, sağlığın sadece hastalık ve sakatlık durumunun olmayışı değil, tam bir fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halinin varlığı şeklinde tanımlamıştır. Bu tanımdan sonra yaşam kalitesi ile ilgili yapılan sağlık araştırmaları artarken yaşam kalitesi tanımların çoğunda bu terimler yer almaktadır (Güngörmüş and Erdem 2014; Nayeri et al. 2020). Varolan bu tanımlarında memnuniyet, mutluluk, bilişsel değerlendirme, yaşam doyumu, öznel ve psikolojik iyilik hali, sağlık, pozitif etki ve negatif etki gibi birçok faktörde odaklanmaktadır (Erdoğan and Yavuz 2014; Üstündağ and Zencirci 2015). Yaşam kalitesi kavramı, fiziksel, ruhsal, sosyal ve spiritüel iyilik hali gibi alanlardan etkilenmektedir. (Erdoğan and Yavuz 2014).

Fiziksel boyut alanı; yorgunluk, nefes darlığı, fonksiyonel durum ve ağrı gibi belirtileri kapsar. Ruhsal boyut; psikolojik stres, iyilik hali, mental yeteneklerle ilişkilidir. Anksiyete, depresyon ve bilişsel fonksiyonların ölçümünü kapsamaktadır. Sosyal boyut; aile fonksiyonları, kişilerarası ilişkiler, seksüel fonksiyonlar ve sosyal katılım gibi sosyal rollerin yerine getirilmesini kapsar. Spiritüel boyut ise; bireyin iyilik halini, yaşamını, acının ve ölümün anlamını bulmasında yardım eden dinin yanı sıra dini olmayan inanç sistemidir (Erdoğan and Yavuz 2014; Kara 2012). Bireylerin yaşam kalitesini değerlendirirken, objektif ve subjektif göstergelerden faydalanılır. Objektif göstergeler; fiziksel aktiviteleri yapabilme, fiziksel iyilik hali, fonksiyonel yetersizlik, hastalık belirtileri, çalışma durumu ve sağlık durumu iken subjektif göstergeler ise yaşam doyumu ve psikolojik iyilik hali ile ilgili konuları içerir (El Haidari et al. 2020; Özkan and Akın 2017).

Yaşam kalitesini bireylerin otonomik olmanın, anlamlı ve aktif bir yaşantı içinde olmanın, huzur ve güven içinde yaşamanın, sosyal çevre ile olumlu ilişkiler kurmanın, ekonomik ve sosyal güvenceye sahip olmanın yaşam kalitesini artırdığını; temel gereksinimlerin karşılanamaması, kronik yorgunluğun, sağlık sorunlarının, seksüel fonksiyonlarda bozukluğun, gelecek ile ilgili kaygıların, destek sistemlerin yetersizliğinin, aile ve ilişkilerin bozulmasının ise yaşam kalitesini azalttığı söylenebilir (Göl and Aşılar 2017; Özkan and Akın 2017). Yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelik değerlendirme açısından yol gösterici olacaktır (Bressan et al. 2017; Göl and Aşılar 2017).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte, hastalığın tanı, tedavi ve koruma yöntemlerin gelişmesi, hastalıklarda yeni tedavi şekillerinin bulunması, kronik hastalıkların gün geçtikçe artması ve bununla birlikte ortalama yaşam süresinin uzaması sebebiyle sağlık alanında yaşam kalitesi gibi hasta odaklı değerlendirmeler önem kazanmaktadır (Kumsar and Yilmaz 2014; Sucakli and Koşar 2016). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, bireyin sağlık açısından özgül, fiziksel, psikolojik ve sosyal durumu ifade eder. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirleyen etkenler bedensel durum, ruhsal durum, sosyal ilişkiler ve çevresel alan olarak sayılabilir (El Haidari et al. 2020; Sucakli and Koşar 2016). Cinsiyet, medeni durum ve gelir durumu gibi bazı sosyo-demografik özelliklerin yaşam kalitesini etkilediği saptanmıştır (Göl and Aşılar 2017). Göl ve arkadaşının yaptıkları çalışmada, kanser hastalarının büyük bir çoğunluğunda fiziksel ve mental sağlık yaşam kalitesinin düşük olduğu ayrıca hastalık süresinin bir yıldan fazla olması mental sağlık yaşam kalitesini, yaşın artması, geniş ailede yaşama, gelirin giderinden az olması, ek hastalığı olma fiziksel ve mental sağlık yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir (Göl

and Aşılar 2017). Derogor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da, kadın hastaların fiziksel fonksiyon, emosyonel fonksiyon, ağrı, yorgunluk ve uykusuzluk ile ilgili erkek hastalardan daha fazla sorun yaşadığı belirtilmiştir (Derogar, van der Schaaf, and Lagergren 2012). Kanser hastalarında yapılan başka bir çalışmada da, cinsiyet, eğitim, hastalık süresi ve alınan tedavi sayısı yaşam kalitesinde etkili olduğu belirlenmiştir (altıparmak s, et al. 2011).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi hastalığı ve tedavi sürecinde hastaları değerlendirmek için önemli bir göstergedir. Genel olarak yaşam kalitesi seviyeleri tanı anında düşük, tedavi sırasında ve tedaviyi takip eden dönemlerde kötüleşir ancak zamanla düzelme eğilimi gösterir (Sawada et al. 2012). Bu nedenle hastaların yaşam süresini uzatmanın yanı sıra yaşam kalitesini yükseltmekte son derece önemlidir (El Haidari et al. 2020). Son yıllarda sağlık ve hastalık sürecindeki dönemlerin, semptom yönetimin, uygulama etkinliğin, fiziksel ve psikososyal gereksinimlerin belirlenmesi amacıyla yaşam kalitesi çalışmaları sıklıkla yapılmaktadır (Kumsar and Yilmaz 2014; Osoba 2011).

Hastaların sağlık durumun farklı boyutlarını ve hastalığa özgü yaşam kalitesini değerlendirilmesi standart ölçeklerle yapılmaktadır (El Haidari et al. 2020). Ülkemizde yapılan kanser çalışmalarında; Kısa Form-36 (KF-36), WHOQOL BREF 27 ve EORTC QLQ-C30 (version 3.0) yaşam kalitesi ölçekleri sıklıkla kullanılmaktadır (Çalışkan et al. 2016; Cankurtaran et al. 2008; Güngörmüş and Erdem 2014; Yeşilbalkan et al. 2005).

Kanser ve Yaşam Kalitesi

Son yıllarda artan kanser prevalansı ve insan yaşamının çeşitli fiziksel, psikolojik ve sosyal yönleri üzerindeki etkileri kanseri önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir (Kassianos et al. 2015; Nayeri et al. 2020). Kanser hastalığı, hastanın fiziksel, bilişsel, manevi, sosyal ve ekonomik açıdan etkilemekte ve hastaların yaşam şeklini, beklentilerini ve yaşam kalitelerinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır (Gavric and Vukovic-Kostic 2016; Göl and Aşılar 2017) . Kanser tanısı ilk öğrenildiğinde hastalarda genellikle depresyon gibi psikolojik bozukluklar görülmektedir. Bireyin kalan yaşam süresi konusundaki belirsizlikler ile kanserin genelde ölümü çağrıştırması, bireyin iş ve sosyal hayatından uzaklaşması, bireyin aile ve toplum içerisindeki konum ve rol kaybı korkusu gibi durumlar mevcut psikolojiyi ve yaşam kalitesini olumsuz etkilenmektedir (Kassianos et al. 2015; Su et al. 2019). Ayrıca hastaların, hastalığın yanı sıra tedavinin yan etkileride yaşam kalitesi etkilenmektedir (Çalışkan et al. 2016; Sawada et al. 2012). Sawada ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi başlangıcında, tedavi başlangıcından 15 gün sonra ve tedavinin sonunda yapılan değerlendirmelerde kanser hastalarının yaşam kalitesinin olumsuz

etkilediği belirlenmiştir (Sawada et al. 2012). Kemoterapi alan hastaların yaşam kalitesini değerlendirilen başka bir çalışmada da, kadın hastaların fiziksel ve sosyal fonksiyonlarının erkek hastalara göre daha fazla etkilendiğini bildirmiştir (Üstündağ and Zencirci 2015). Bu nedenle, kanser hastalarına uygulanan tedavilerin amacı sadece yaşam süresini uzatmak değil aynı zamanda yaşam kalitesini artırmak olmalıdır (Çalışkan et al. 2016). Tedavi sürecinde hastaların, hastalık ve tedavi uygulamalarına bağlı olarak dispne, ağrı, yorgunluk, iştahsızlık, uykusuzluk, bulantı, kusma konstipasyon, diyare ve kilo kaybı gibi fiziksel sorunlar, korku, depresyon, anksiyete ve beden imajında değişiklik gibi psikososyal sorunlar hastaların fonksiyonel durumunu bozmakta ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Karabulutlu n.d.; Su et al. 2019; Üstündağ and Zencirci 2015). Tedavi sonrasında ise tedavi veya hastalığa bağlı gelişebilecek sekeller, nüks olasılığı, sık aralıklarla yapılan kontroller ve bu esnadaki invazif müdahaleler yaşam kalitesini olumsuz önde etkileyebilmektedir. Özellikle tedavi sürecindeki fiziksel ve emosyonel stres tedavi sonrasında da hastanın yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (El Haidari et al. 2020; Göl and Aşılar 2017). Meme, akciğer ve rektum-kolon kanseri tanısı alan hastaların fonksiyonel durumlarının incelendiği bir çalışmada, tanı süresi, yaş, metastaz durumu, kontrole gelme sıklığı, alınan kemoterapi sayısı, ilaç tedavisi dışında yapılan diğer uygulamalar gibi bir çok faktör yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır (Bektaş and Akdemir 2006). 12 çalışmanın incelendiği sistematik bir çalışmada da, kanser hastalarında yaşanan beslenme değişiklikleri yaşam kalitesini olumsuz etkilediği saptanıştır (Kassianos et al. 2015). Araştırmalardan elde edilen bulgular, yaşam kalitesinin klinik uygulamanın bir parçası olarak değerlendirilmesi önemli olduğu göstermektedir (El Haidari et al. 2020).

Kanser tedavisinin amacı sadece kanseri iyileştirmek ve sağkalımı arttırmak değil, aynı zamanda semptomları en aza indirgemek ve yaşam kalitesini artırmaktır (Çalışkan et al. 2016). Daha iyi yaşam kalitesi hastaların adaptasyonunu ve tedaviye olan uyumunuda arttırır. Aynı zamanda hastaların en düşük zararla tedaviyi tamamlamasına, deneyimli semptomları kontrol etmesine ve bu semptomların üstesinden gelmesine neden olur (Üstündağ and Zencirci 2015). Kanser tanısı alan hastaların yaşam kalitesi ile ilgili literatür incelenmesinde yapılan çalışma örnekleri gösterilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Onkoloji Hastalarında Yaşam Kalitesi ile İlgili Yapılan Çalışma Örnekleri

Yazar ve Yılı	**Yöntem**	**Örneklem**	Sonuç
(Berger, Lockhart, and Agrawal 2009)	Tanımlayıcı	196 hasta	Hastaların tedavi sırasında yaşam kalitesinin olumsuz etkilediği saptanıştır.
(Sharp et al. 2010)	Randomize Kontrollü çalışma (RKÇ)	183 hasta	Meme kanseri hastalarında yapılan refleksoloji ygulamasının yaşam kalitesini arttığı saptanmıştır.
(Catlin and Taylor-Ford 2011)	Çift kör RKÇ	189 hasta	Kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda yapılan reiki uygulamasının konfor ve refah seviyesinin arttığı saptanmıştır.
(Heydarnejad et al. 2011)	Kesitsel	200 hasta	Ağrısı olan kanser hastaların yaşam kalitelerinin düşük olduğu saptanmıştır.
(Wyatt et al. 2012)	RKÇ	95 hasta	İleri evre meme kanseri hastalarında yapılan refleksoloji ygulamasının fiziksel işlevsellikte etkili olduğu belirlenmiştir.
(Annunziata et al. 2013)	-	105 hasta	Yüksek yorgunluk düzeyine sahip olan hastaların yaşam kalitesinin kötü olduğu belirlenmiştir.
(Kimura et al. 2013)	Kesitsel-Tanımlayıcı	54 hasta	Kanser hastaların yaşam kalitelerinin düşük olduğu saptanmıştır.
(Toth et al. 2013)	RKÇ	39 hasta	Metastatik kanser hastalarında yapılan rmasaj uygulamasının ağrıyı azaltığı, uyku ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğu görülmüştür.
(Güngörmüş and Erdem 2014)	Tanımlayıcı	121 hasta	Kanser hastalarında oral mukozit gelişen hastaların yaşam kalitesinin düşük olduğu saptanmıştır.
(Orsak et al. 2015)	Pilot çalışma	36 hasta	Kemoterapi alan meme kanseri hastalarında reiki uygulamasının yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki yaptığı saptanmıştır.
(Park and Park 2015)	Yarı-deneysel	48 hasta	Kanser hastalarında yapılan rmasaj uygulamasının yaşam kalitesinde olumlu etki yaptığı belirlenmiştir.
(Üstündağ and Zencirci 2015)	Tanımlayıcı ve kesitsel	352 hasta	Hastalarda birçok faktörün yaşam kalitesini etkilediği belirlenmiştir.

(Çalışkan et al. 2016)	Tanımla-yıcı	102 hasta	Kanser hastaların yaşam kalitelerinin orta düzeyde olduğu saptanmıştır.
(Kirshbaum, Stead, and Bartys 2016)	Kesitsel niteliksel	10 hasta	Meme kanseri hastalarında yapılan reiki ygulamasının yaşam kalitesini arttığı saptanmıştır
(Gavric and Vukovic-Kostic 2016)	Pilot çalışma	100 hasta	Yorgunluk, uykusuzluk ve ağrının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği belirlenmiştir.
(Rosenbaum and Velde 2016)	Deneysel	150 hasta	Kanser hastalarında yapılan Reiki+Yoga+Masaj uygulamasının anksiyeteyi azaltarak yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır.
(Bressan et al. 2017)	Meta analiz	12 çalışma	Disfaji, oral mukozit ve ağız kuruluğu yaşam kalitesini olumsuz etkilediği belirlenmiştir
(Cramer et al. 2017)	Meta analiz	24 çalışma	Meme kanseri hastalarında yapılan yoganın hastaların yorgunluğu azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır.
(Göl and Aşilar 2017)	Kesitsel Tanımla-yıcı	130 hasta	Kemoterapi alan hastalarda depresyonun yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir.
((Dikmen and Terzioglu 2019)	RKÇ	80 hasta	Kemoterapi tedavisi uygulanan kanser hastalarında yapılan refleksoloji ve progresif kas gevşetme uygulamalarının ağrıyı ve yorgunluğu azalttığı ve yaşam kalitesini yükselttiği saptanmıştır.
(Su et al. 2019)	Kesitsel	452 hasta	Kanser hastaların yaşam kalitesinin kötü olduğu saptanmıştır.
(Nayeri et al. 2020)	Meta analiz	28 çalışma	Meme kanseri olan hastalarda alternatif ve tamamlayıcı uygulamaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki gösterdiği saptanmıştır.

Birçok faktör yaşam kalitesini olumlu ya da olumsuz yönde etkiler. Yorgunluk, kaygı, geleceğe ve aileye duyulan endişe, temel talepleri karşılamada güçlükler ve vücut imajındaki değişiklikler kanser hastalarının yaşam kalitesini kötüleştirmektedir. Sosyal destek, ekonomik güvenlik, ve iyileşmeye olan inanç gibi etkenlerde yaşam kalitesini arttırmaktadır (El Haidari et al. 2020; Üstündağ and Zencirci 2015). Kanser hastalardaki yaşam kalitesini belirlemeye yönelik yapılan çalışmaların çoğunda kanser süresi ve tedavide görülen semptomlar arttıkça yaşam kalitesinde azalma

olduğu göstermektedir (Berger et al. 2009; Güngörmüş and Erdem 2014; Üstündağ and Zencirci 2015). Müzikle tedavi, reiki, refleksoloji, egzersiz programları ve progresif gevşeme egzersizleri gibi tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının ise hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği yapılan çalışmalarla görülmektedir (Dikmen and Terzioglu 2019; Kirshbaum, Stead, and Bartys 2016; Rosenbaum and Velde 2016).

Sonuç

Kanser hastalığında tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak erken tanının konulması ile birlikte yaşam süresi uzamaktadır. Bununla birlikte, hastanın sosyo-demoğrafik ve hastalık özellikleri, hastalığın tedavi sürecinde görülen semptomlar ve bu semptomlara bağlı olarak yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenden dolayı hemşirelerin hastalara hastalığı süresince tavsiyede bulunması, semptomları azaltmak ve yaşam kalitesinin iyileştirmeye yönelik planlamalar yapması gerekmektedir. Hemşirelerin, hastaların düzenli olarak yaşam kalitelerini izlenmesi ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi buna uygun girişimlerin yapılması önemlidir. Hastaların yaşam kalitesi çok yönlü bir yaklaşımla geliştirilmelidir. Bu alanda yapılan çalışmaların sayısının artması, hemşirelerin hastaların kanser ile yaşam deneyimini ve yaşam kalitesini daha iyi anlamalarına ve onları uygun şekilde desteklemelerine katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

Annunziata, Maria Antonietta, Barbara Muzzatti, Sara Mella, and Ettore Bidoli. 2013. “Fatigue, Quality of Life, and Mood States during Chemotherapy in Italian Cancer Patients.” *Tumori* 99(1):e28-33.

Bektaş, Hicran Aydın, and Nuran Akdemir. 2006. “Kanserli Bireylerin Fonksiyonel Durumlarının Değerlendirilmesi.” *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 26(5):488–99.

Berger, Ann M., Kari Lockhart, and Sangeeta Agrawal. 2009. “Variability of Patterns of Fatigue and Quality of Life over Time Based on Different Breast Cancer Adjuvant Chemotherapy Regimens.” *Oncology Nursing Forum* 36(5):563–70.

Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. “Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68(6):394–424.

Bressan, Valentina, Annamaria Bagnasco, Giuseppe Aleo, Gianluca Catania, Milko P. Zanini, Fiona Timmins, and Loredana Sasso. 2017. “The Life Experience of Nutrition Impact Symptoms during Treatment

for Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Synthesis." *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 25(5):1699–1712.

Çalışkan, Türkan, Songül Duran, Ayşe Karadaş, and Özlem Tekir. 2016. "Kanser Hastalarının Yaşam Kalitesi ve Sosyal Destek Düzeylerinin Değerlendirilmesi." *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 17(1):27–36.

Cankurtaran, E. S., E. Ozalp, H. Soygur, S. Ozer, D. I. Akbiyik, and A. Bottomley. 2008. "Understanding the Reliability and Validity of the EORTC QLQ-C30 in Turkish Cancer Patients." *European Journal of Cancer Care* 17(1):98–104.

Catlin, Anita, and Rebecca L. Taylor-Ford. 2011. "Investigation of Standard Care versus Sham Reiki Placebo versus Actual Reiki Therapy to Enhance Comfort and Well-Being in a Chemotherapy Infusion Center." *Oncology Nursing Forum* 38(3):E212-220.

Cramer, Holger, Romy Lauche, Petra Klose, Silke Lange, Jost Langhorst, and Gustav J. Dobos. 2017. "Yoga for Improving Health-Related Quality of Life, Mental Health and Cancer-Related Symptoms in Women Diagnosed with Breast Cancer." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1:CD010802.

Derogar, Maryam, Maartje van der Schaaf, and Pernilla Lagergren. 2012. "Reference Values for the EORTC QLQ-C30 Quality of Life Questionnaire in a Random Sample of the Swedish Population." *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 51(1):10–16.

Dikmen, Hacer Alan, and Fusun Terzioglu. 2019. "Effects of Reflexology and Progressive Muscle Relaxation on Pain, Fatigue, and Quality of Life during Chemotherapy in Gynecologic Cancer Patients." *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses* 20(1):47–53.

El Haidari, Rana, Linda Abou Abbas, Virginie Nerich, and Amélie Anota. 2020. "Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Women with Breast Cancer in the Middle East: A Systematic Review." *Cancers* 12(3).

Erdoğan, Zeynep, and Derya Emre Yavuz. 2014. "Kanserli Hastaların Bakım Vericilerinde Yaşam Kalitesi." *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 23(4):726–36.

Gavric, Zivana, and Zivana Vukovic-Kostic. 2016. "Assessment of Quality of Life of Women with Breast Cancer." *Global Journal of Health Science* 8(9):52792.

Göl, Nilay Demir, And Rabia Hacıhasanoğlu Aşılar. 2017. "Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Depresyon Ve Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi." *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 6(1):29–39.

Güngörmüş, Zeynep, and Özden Erdem. 2014. "Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Oral Mukozit."

Heydarnejad, MS, Dehkordi A. Hassanpour, and Dehkordi K. Solati. 2011. "Factors Affecting Quality of Life in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy." *African Health Sciences* 11(2):266–70.

Kara, Belgüzar. 2012. "Hemodiyalize Giren Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Öncelikli Sorunlardan Biri: Yaşam Kalitesi." *One of the Priority Issues in Patients with End-Stage Renal Failure Undergoing Hemodialysis: Quality of Life.* 11(5):631–38.

Karabulutlu, Özlem. n.d. "Kemoterapi Alan Hastalarda Semptom Yönetimi ve Yaflam Kalitesinin Sürdürülmesi (*)." 8.

Kassianos, Angelos P., Monique M. Raats, Heather Gage, and Matthew Peacock. 2015. "Quality of Life and Dietary Changes among Cancer Patients: A Systematic Review." *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 24(3):705–19.

Kimura, Cristilene Akiko, Ivone Kamada, Dirce Guilhem, Pedro Sadi Monteiro, Cristilene Akiko Kimura, Ivone Kamada, Dirce Guilhem, and Pedro Sadi Monteiro. 2013. "Quality of Life Analysis in Ostomized Colorectal Cancer Patients." *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)* 33(4):216–21.

Kirshbaum, Marilynne N., Maxine Stead, and Serena Bartys. 2016. "An Exploratory Study of Reiki Experiences in Women Who Have Cancer." *International Journal of Palliative Nursing* 22(4):166–72.

Kumsar, Azime Karakoç, and Feride Taşkın Yilmaz. 2014. "Kronik Hastalıklarda Yaşam Kalitesine Genel Bakış." *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2(2):62–70.

Nayeri, Nahid Dehghan, Fatemeh Bakhshi, Afifeh Khosravi, and Zahra Najafi. 2020. "The Effect of Complementary and Alternative Medicines on Quality of Life in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review." *Indian Journal of Palliative Care* 26(1):95–104.

Orsak, Gabriela, Arlene M. Stevens, Adam Brufsky, Mayanja Kajumba, and Angela Liegey Dougall. 2015. "The Effects of Reiki Therapy and Companionship on Quality of Life, Mood, and Symptom Distress during Chemotherapy." *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 20(1):20–27.

Osoba, David. 2011. "Health-Related Quality of Life and Cancer Clinical Trials." *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 3(2):57–71.

Özkan, Melike, and Semiha Akın. 2017. "Kanserli Hastalarda Yorgunluğun Fonksiyonel Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi."

Park, Ranhee, and Chaisoon Park. 2015. "Comparison of Foot Bathing and Foot Massage in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy." *Cancer Nursing* 38(3):239–47.

Rosenbaum, Mark S., and Jane Velde. 2016. "The Effects of Yoga, Massage, and Reiki on Patient Well-Being at a Cancer Resource Center." *Clinical Journal of Oncology Nursing* 20(3):E77-81.

Altıparmak s, Fadıloğlu Ç, Gürsoy Ş. T, and Altıparmak O. 2011. "Kemoterapi tedavisi alan akciğer kanserli hastalarda öz bakım gücü ve yaşam kalitesi ilişkisi." *Ege Tıp Dergisi* 50(2):95–102.

Sawada, Namie Okino, Juliana Maria de Paula, Helena Megumi Sonobe, Marcia Maria Fontão Zago, Giselle Patricia Guerrero, and Adriana Cristina Nicolussi. 2012. "Depression, Fatigue, and Health-Related Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients: A Prospective Pilot Study." *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 20(11):2705–11.

Sharp, Donald M., Mary B. Walker, Amulya Chaturvedi, Sunil Upadhyay, Abdel Hamid, Andrew A. Walker, Julie S. Bateman, Fiona Braid, Karen Ellwood, Claire Hebblewhite, Teresa Hope, Michael Lines, and Leslie G. Walker. 2010. "A Randomised, Controlled Trial of the Psychological Effects of Reflexology in Early Breast Cancer." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 46(2):312–22.

Su, Mingzhu, Xingxing Hua, Jialin Wang, Nengliang Yao, Deli Zhao, Weidong Liu, Yuewei Zou, Roger Anderson, and Xiaojie Sun. 2019. "Health-Related Quality of Life among Cancer Survivors in Rural China." *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 28(3):695–702.

Sucakli, Mustafa Haki, and Yaşar Koşar. 2016. "Palyatif Bakım ve Yaşam Kalitesi." *Klinik Tıp Aile Hekimliği* 8(3):34–39.

Toth, Maria, Edward R. Marcantonio, Roger B. Davis, Tracy Walton, Janet R. Kahn, and Russell S. Phillips. 2013. "Massage Therapy for Patients with Metastatic Cancer: A Pilot Randomized Controlled Trial." *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)* 19(7):650–56.

Üstündağ, Sema, and Ayten Demir Zencirci. 2015. "Factors Affecting the Quality of Life of Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Questionnaire Study." *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing* 2(1):17–25.

Wyatt, Gwen, Alla Sikorskii, Mohammad Hossein Rahbar, David Victorson, and Mei You. 2012. "Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Reflexology Trial With Patients With Advanced-Stage Breast Cancer." *Oncology Nursing Forum* 39(6):568–77.

Yeşilbalkan, Öznur Usta, Asiye Durmaz Akyol, Yurdanur Çetinkaya, Tülay Altin, and Deniz Ünlü. 2005. "Kemoterapi Tedavisi Alan Hastaların Tedaviye Bağlı Yaşadıkları Semptomlar Ve Yaşam Kalitesine Olan Etkisinin İncelenmesi." *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 21(1):13–31.

Bölüm 39

PORSELEN LAMİNATE VENEERLERDE MATERYAL SEÇİMİNİN KLİNİK BAŞARIYA ETKİSİ

Zeynep Buket KAYNAR [1]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, buket_karakus@hotmail.com

Doğal görünüme sahip estetik sonuçlar elde etmek ve diş yapısının korunması için, diş hekimlerinin materyal bilimindeki ilerlemeleri ve güncel restorasyon tekniklerini takip etmeleri önemlidir. Estetik rehabilitasyonu sağlamak için beyazlatma, direkt kompozit laminalar, tam kron restorasyonlar klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir (1-3). Porselen laminate veneerler (PLV) ise konservatif, estetik, biyouyumlu olmaları ve güçlü mekanik özelliklere sahip olmaları sebebiyle son yıllarda oldukça popüler hale gelmiş bir tedavi seçeneğidir (4).

Calamia (1984) ilk olarak hidroflorik asit ve silan kullanarak porselen tamirini tanımlamış ve bu işlem porselen laminate veneerlerin temelini oluşturmuştur (2). Adeziv sistemlerin gelişmesiyle birlikte PLV'ler klinisyenler tarafından daha sıklıkla ve güvenle uygulanabilir hale gelmiştir (5).

PLV preparasyonları ve yapım aşamaları önemli ölçüde teknik hassasiyet gerektirir. Klinik porsedürlerin eksik uygulanması restorasyonları başarısızlıkla sonuçlandırabilir. Porselen laminate veneerlerin uzun dönem klinik başarısını etkileyen birçok faktör mevcuttur. PLV restorasyonlarda başarıyı yakalayabilmek için doğru endikasyon koyulmalı, preparasyon yeterli düzeyde ve uygun teknikle yapılmalı, materyal seçiminde ve simantasyonda dikkatli olunmalı, polisaj ve bitim işlemlerine özen gösterilmelidir (6, 7).

PLV'lerin yapımının teknik hassasiyet gerektirmesi ve materyallerin kırılgan bir yapıya sahip olması uygun vaka seçimini önemli kılar. Bu açıdan klinisyenlerin PLV'lerin endikasyon ve kontraendikasyonları çok iyi bilmesi gerekmektedir.

PLV'lerin Endikasyonları:

- Tetrasiklin, florozis, dental ve fizyolojik yaşlılığa bağlı renk değişikliğine uğramış dişler,
- Minede meydana gelen defektler,
- Diastemaların kapatılması,
- Ortodontik tedavinin hasta tarafından kabul edilmediği, malpoze (hafif rotasyon, lingualize) dişlerin olduğu durumlar,
- Yeterli mine kalınlığının olduğu aşınma vakaları,
- Lateral kesici diş eksikliği vakalarında,
- Zayıf estetik görünüme sahip ön bölge restorasyonların yenilenmesi durumunda porselen laminate veneerler tercih edilebilir (8-10).

PLV başarısını etkileyen bir diğer faktör ise restorasyonlarda yapı-

mında kullanılacak materyallerin özelliklerini iyi bilmek ve vakaya uygun materyal seçimine karar vermektir. Çünkü güncel diş hekimliğinde PLV restorasyonlarında kullanılabileceği iddia edilen oldukça fazla materyal yer almaktadır.

Tüm bu sebeplerden dolayı, PLV restorasyonlarında tercih edilmesi gereken kullanılan materyallerin özellikleri ve endikasyonları üzerine güncel literatürler ışığında bir derleme yapmayı amaçladık.

PORSELEN LAMİNATE VENEER YAPIMINDA KULLANILAN MATERYALLER VE SİSTEMLER

PLV yapımında kullanılan seramikler için; sinterizasyon sıcaklığı, materyalin bileşimi ve üretim tekniğine bağlı olmak üzere 3 farklı sınıflamadan bahsedebilir. Bu derlemede de özellikle seramik materyal seçimini daha anlaşılır kılmak için sınıflandırma materyal bileşimi üzerinden yapıldı (11).

Seramikler içeriklerine göre sınıflandırma ;

1-) Cam seramikler,

2-) Alumina bazlı seramikler,

3-) Zirkonya bazlı seramikler.

Cam Seramikler

Feldspatik Porselenler:

Feldspatik porselenler quartz, feldspat ve kaolin olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur (12). Feldsparlar silikon oksit (%60-64) ve alüminyum oksit (%20-23) ve potasyum oksit içerir ve dental restorasyonlarda kullanılacak camların üreimi için farklı tekniklerde modifiye edilirler (13). Feldspatik porselenlerin en önemli avantajı çok ince üretilebilmesi ve yüksek translusentliğe sahip bir materyal olmasıyla dişin doğal yapısı mine dokusunda az preparasyon yapılarak ya da hiç preparasyon yapılmadan (prepless) taklit edebilmesidir. Feldspatik porselenlerin ince olması ve yüksek translusent özellik göstermesi diş renklenmesinin maskelenmesi gereken durumlarda dezavantaja dönüşebilir (14). Feldspatik porselenin hidroflorik asit ile muamalesiyle kalan mineye güçlü bir bağlantı sağlanır (7, 13, 15). İdeal koşullarda %50 ya da daha fazla mine dokusunun bulunduğu durumlarda feldspatik porselenler mineye oldukça iyi bağlanma gösterir (4).

Geleneksel feldspatik porselenler refraktör day tekniği kullanılarak tabakalamayla üretilir (16, 17). Bu teknik teknisyenlerin oldukça hassas çalışmasını ve zaman harcamayı gerektirir. Fakat günümüzde CAD-CAM teknolojisi kullanılarak bu çalışma zorluklarının üstesinden gelinebilmek-

tedir (11, 18, 19). CAD-CAM bloklarla üretilen porselenlerin sonuçlarının ön görülebilir olması tercih edilebilirliğini arttırmaktadır. CAD-CAM bloklar üretmi sonucunda gözeneksiz bir yapı içermesiyle güçlü mekanik özellikler sunar. Feldspatik bloklar dijital yöntemle aşındırılır ve şekillendirilir ve tek seansta tamamlanır. Hazırlanan restorasyonun simantasyondan önce renklendirme ve cila prosedürleri tamamlanır (20).

1991 yılında geleneksel feldspatik sistemlere göre daha güçlü ve daha ince partikül yapısına (4 µm) sahip olan CEREC 1 sistemi Vita Mark II Vita (Zahnfabrik, Bad Sackingen, Germany) piyasaya tanıtıldı (21). Bu sistemler SiO_2 (%60-%64) ve Al_2O_3 bileşiminden oluşur (%20-%23). Rezin simanla mikromekanik tutunma oluşturması için hidroflorik asit ile pürüzlendirilenbilir. Bu materyal monokromatik olmasına rağmen Vita shades, Vitapan 3D-Master shades, VITABLOCS Esthetic Line ve beyazlatılmış blokları da vardır (21, 22).

Tüm bu renk çeşitliliğine rağmen monokromatik bloklar doğal diş yapısını yansıtmada eksik kalabilir. Monokromatik blokların bu dezavantajını ortadan kaldırmak üzere 3 boyutlu tabakalı bir yapı oluşturmak için çok renkli bloklar (Vita Triluxe Bloc, VITA Zahnfabrik) üretilmiştir (23). CEREC yazılımı ile çok renkli blokların kullanımı hekime rengin kontrol edilebilirliğini sağlar (23, 24).

Geleneksel feldspatik porselenlerin mekanik stres altında kırılmalara karşı direnci düşüktür (60-70 Mpa) (25). Bu nedenle PLV üretiminde feldspar porselenin kullanılacağı klinik durumlar iyi bilinmelidir. Derin overbite vakaları, bruksizm, porselenenin simante edileceği bölgede kompozit ve dentin bulunması feldspatik porselenlerin kullanımının sınırlandığı alanlardır (26).

Feldspatik seramiklerin ilk 5 yılda %96, 10 yılda %93, 12 yılda %91 başarı oranı gösterdiği bildirilmiştir (27). Feldspar seramiklere D-sing, Vıntage, Luxor, Duceram, Flexoceram, Vivodent PE, IPS Classic, Empress estetik örnek olarak verilebilir.

Lösit ile güçlendirilmiş cam seramikler:

Bu materyaller yüksek kırılma dayanımı, termal değişikliklere olan dayanıklılık gibi geliştirilmiş mekanik ve fiziksel özelliklere sahiptir. Cam bazlı seramiklerin mekanik özellikleri içeriğindeki kristallerin şekline, büyüklüğüne ve hacmine bağlıdır. İnce partikül yapısı daha güçlü materyallerin oluşmasını sağlar. Lösit kristallerinin mikron boyutlarda içerikte yer almasıyla yüksek doldurucu içerikli matriks elde edilir. Lösit kristallerinin cam matriks içerisinde mükemmel bir dağılım göstermesi translusensiyi azaltmadan materyalin direncini belirgin oranda arttırır (28).

Lösit ile güçlendirilmiş seramiklerin bükülmeye karşı direnci 160-300 Mpa'dır (12). Bu materyaller sıklıkla metal-seramik restorasyonlarda veneer porseleni olarak kullanılırlar (29).

Lösit ile güçlendirilmiş seramiklere IPS Empress I, OPTEC HSP, Mirage, Finesse, Cergogold markaları örnek verilebilir.

Yüksek oranda lösit ile güçlendirilmiş seramikler ise (IPS Empress-Ivoclar Vivadent) %50-55 oranında lösit kristalleri intiva eder (30). Bu materyaller feldspar'a yakın ışık kırma indeksine sahiptir. İçerisinde homojen olarak dağılmış bu lösit kristalleri gerilme kuvvetlerine karşı direnç sağlayarak mikroçatlakların oluşmasını engeller (31).

Lösit ile güçlendirilmiş seramikler cam bazlılardan daha hızlı pürüzlendirilebilme özelliğine sahiptir. Bu özelliği sayesinde rezin simanlar ile daha güçlü mikromekanik bağlantı sağlayarak PLV'lerin desimante olma ihtimali azalır ve klinik ömrü uzar (30).

IPS Pro CAD (Ivoclar Vivadent, Liechtenstein) IPS Empress'e benzer olup daha ince partikül içeriğine sahip lösit ile güçlendirilmiş cam seramik matertalidir. Bu materyal 1998 yılında Cerec in LAB (Sirona Dental Systems, Bensheim, Almanya) sistemlerde tanıtılmış olup çeşitli renk skalasına sahip blokları vardır (21, 32). Frezelenebilir yüksek lösit içerikli sistemlerde posterior inley ve onleyler, anterior lamina ve kronlar üretilebilir (33, 34).

Lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramikler: Lityum disilikat seramikler (IPS Empress II—Ivoclar Vivadent, Liechtenstein) %70 oranında lityum disilikat içerirler. IPS-Empress II sistemler kristallerinin dağılımı, hacimsel boyutları (%60) ve homojenitesi sayesinde lösit ile güçlendirilmiş IPS Empress-I sistemlerden daha yüksek bükülme direnci (360 Mpa) gösterirler (12, 35). Bu sistem tek üye kronlarda ve anterior 3 üye kronlarda kullanılabilmektedir.

IPS e-max press (Ivoclar Vivadent) ilk olarak 2005 yılında IPS-Empress II sistemlere göre daha gelişmiş bir materyal olarak tanıtılmıştır. IPS e-max press sistemler IPS-Empress sistemlere göre daha üstün fiziksel özelliklere, bükülme direncine (400 Mpa) ve translüsensiye sahiptirler (35, 36). IPS e-max seramiklerin kristal hacmi ve kırılma indeksi bu materyali IPS Empress- I ve IPS Empress -II sistemlerinden ayrı tutmaktadır (37).

Alumina Bazlı Seramikler

Alumina bazlı seramikler iki alt başlıkta anlatılabilir: In-ceram porselenler ve Procera All Ceram.

In-Ceram Porselen: Bu porselenlerin içeriğinde alumina oranı artarken silika oksit konsantrasyonu azalmıştır. Refraktör day üzerinde sin-

terlenmiş yapıya alt yapı yüksek ısıda (1100 C°) lantan içeren cam ilave edilmesiyle porozite ortadan kaldırılır ve daha güçlü bir yapı elde edilmiş olunur (38). In-ceram porselenler içeriklerine göre In-ceram alumina, In-ceram Spinell, ve In-ceram Zirkonya olarak 3'e ayrılır.

In-Ceram Alumına: İlk olarak 1989 yılında tanıtılmış olan bu seramikler, 2-5 µm %85 aluminyum oksit partikülleri içerir. Bu sistemde çalışma modelinin bir duplikatı elde edilerek refraktör day üzerine alumina suspansiyonu muamele edilir. Bu işlem 'slip casting' olarak adlandırılır. Bu aşamada yapı porözlüdür. Bu porözlü yapı 1200 C°'de fırınlanarak kısmen sintelenmiş bir yapı elde edilir. Refraktör day üzerinde bu kısmen sinterlenmiş yapıya yüksek ısıda (1100 C°) lantan içeren cam ilave edilmesiyle porözite ortadan kaldırılır ve daha güçlü bir yapı elde edilmiş olunur (38).

Yüksek aluminyum içeriği sayesinde 400-600 Mpa bükülme direnci gösterirler. In ceram alumina seramikler, lösit ile güçlendirilmiş cam seramiklere ve geleneksel feldspar seramiklere göre daha güçlü kırılma direnci gösterirken cam bazlı seramiklere göre daha düşük translusensiye sahiptirler (39, 40). Tek üye kronlarda ve ön bölgede 3 üye köprülerde kullanılabilirler (41).

Alumina blanks (VITABLOCS In-Ceram Alumina, VITA Zahnfabriks) Cerec Sirona Dental Sistemlerle kullanıma da uygundur (42).

In-Ceram Spinell: In-Ceram Spinell (Vita, Bad Sackingen, Almanya)1994 yılında In-Ceram Alumina materyalinin düşük translusite özelliğine karşı alternatif olarak üretilmiştir. İçeriğindeki magnezyum-aluminyum ($MgAl_2O_4$) bileşimiyle translusentliği arttırmak amaçlanmıştır. In-Ceram Alumina seramiklere göre daha düşük bükülme direnci (350 Mpa) gösterirler ve kullanımı inley, onley, anterior tek üye kron ve lamina ile sınırlıdır (42).

Hefferenan ve ark.'larının yaptıkları çalışmada IPS Empress, IPS Empress II and In-ceram alumina ile karşılaştırıldığında In-ceram spinellin daha yüksek translusite gösterdiğini bildirmişlerdir (40).

Bu materyal CEREC laboratuvar sistemlerde (Sirona Dental Systems) işlenebilir ve ardından feldspatik porselen ile veneerlenebilir (42).

In-Ceram Zirkonya: %67 aluminyum oksit ve %33 kısmen stabilize zirkonyum oksit içeriklerinden oluşur (12). In-Ceram Zirkonya, In-Ceram Aluminaya göre yüksek kırılma dayanıklılığı ve bükülme direncine (600-800 Mpa) sahiptir (43). In-Ceram Zirkonya düşük translusen özellik gösterir (40). Çok yoğun opak yapısı anterior estetik bölgede kullanımını kısıtlar (41).

Kısmen sinterlenmiş prefabrike bloklar CAD-CAM yöntemiyle kullanılmaya ve feldspatik porselen ile veneerlenmeye uygundur (42).

ProCera All-Ceram: ProCera All-Ceram (Nobel Biocare, Göteburg, İsveç)İlk olarak 1993 yılında Andersson ve Oden tarafında geliştirilmiştir (44). Procera AllCeram sisteminde, hastadan elde edilen çalışma modeli özel bir tarayıcı uçla taranır ve veriler dijital ortamda İsveç'te bulunan Procera'nın merkezine yollanır (45). Sinterleme esnasında bir miktar büzülme meydana gelir. Büzülmeyi kompanse edebilmek için modeller yaklaşık %20 daha büyük oluşturulur. Yüksek saflıkta (%99.9) aluminyum içeren copinglerden oluşmuştur ve bu copinglerin etrafı geleneksel aluminyum seramik ile kaplanmıştır (46). Daha sonra1600 C° 'de tam olarak sinterlenerek istenilen boyutlarda elde edilen altyapı, düşük ısı seramiği ile venerlenir. Sahip olduğu yüksek bükülme direnci (600 MPa) ve uygun translusensi ve opasite özellikleri, bu sistemin hem anterior hem posterior tek üye kronlarda inley ve onlerde kullanılır.

In-ceram ve cam seramiklere göre yüksek kırılma direncine (680 Mpa) sahipken, zirkonyum oksitten daha düçük kırılma direnci gösterir (12, 46).

Procera All-Ceramın In-Ceram Alumina ve Zirconia'ya göre daha yüksek translusens özellik gösterdiği Hefferdan ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (40). Sahip olduğu yüksek mekanik özellikleri ve uygun translusitesi sayesinde bu sistem hem anterior hem posterior tek üye kronlarda, inley ve onley yapımında tercih edilebilirler (46).

Alumina bazlı seramiklere rezin simanlara bağlantısını gerçekleştirmek için farklı yüzey işlemleri uygulanmıştır. Bunun sonucunda bu seramiklerin hidroflorik asite duyarlı olmadığı, pürüzlendirme için en etkin metodun air-abrazyon olduğu belirlenmiştir (47).

Zirkonya Bazlı Seramikler

Zirkonya bazlı seramikler içeriğinde cam bulundurmayan polikristalin yapıda materyallerdir. Camsı seramiklere göre daha yoğun ve düzenli bir yapıya sahip olmaları, polikristalin seramikleri cam bazlı seramiklere göre daha dirençli ve sert yapar (48).

Zirkonya bazlı seramiklerin 3 formu vardır. 2680 C°'de kubik fazda bulunur ve 2370 C° altında tetragonal faza dönüşür. 1170 C° altında ise tetragonal fazdan monoklinik faza dönüşümü gerçekleşir. Bu sırada %3-%5 termal genişleme meydana gelir ve bu da içte yüksek streslere ve kırılmalara neden olur.

Termal genişlemeyi kontrol altına almak ve zirkonyayı tetragonal fazda oda sıcaklığında muhafaza etmek için Yttriumoxide (Y_2O_3 3% mol) ilave edilmiştir (49). Yttrium oksit kısmen stabilize zirkonya (Y-TZP) kimyasal ve boyutsal stabiliteye, yüksek mekanik güce ve kırılma dayanımına sahiptir. 900 Mpa kırılma modulüne 1200 Vicker sertlik değerine sahiptir. Güçlü dayanıklılığı sayesinde anterior ve posterior bölge çok parçalı resto-

rasyonların yapımında endikedir.

CAD-Cam teknolojisi kullanılarak Y-TZP iki farklı yöntemle üretilebilir. Birinci yöntemde restorasyon homojen yumuşak yeşil bir zirkonyum gövdeden kazınır (50). Sinterleme sırasında %20-25 büzülme göstereceğinden geniş bir bloktan kazıma yapılır (51). İkinci yöntemde ise restorasyon tamamı sinterlenmiş prefabrike blok CAD-CAM ile yapılır (50, 51).

KLİNİK DURUMLARA GÖRE PORSELEN LAMİNATE VENEERLERDE MATERYAL SEÇİMİ

PLV'lerde materyal seçiminde dikkat edilmesi gereken iki ana unsur vardır. PLV'lere gelen fonksiyonel yük miktarının ve maskelenmesi gereken diş yapısının belirlenmesi materyal seçimini doğrudan etkilemektedir.

Fonsiyonel yük miktarının aşırı olduğu durumlarda, kırılmaya karşı direnci yüksek materyaller seçilmelidir. Geniş alanlarda desteklenmeyen porselen miktarının olması çekme ve makaslama streslerini arttırır. Ayrıca, derin kapanış ve bruksizm olgularında, restorasyonun daha distal pozisyonda konumlandırılması gerektiğinde ve veneerin kompozit ve dentin gibi daha esnek yapılara simantasyonu gerçekleştiğinde de bu stresler meydana gelir (26). Bu tarz klinik durumlarda yüksek dayanma gücüne sahip alümina bazlı seramikler ve zirkonya bazlı seramiklerin tercih edilmesi önerilmektedir (12).

Destekleyici diş dokusu miktarı ve veneer materyalinin çeşidi PLV'lerin renginde etkili olmaktadır. Veneerlerin kalınlığı ve translusentitesi ışığın yayılma ve saçma özelliğinden etkilenerek restorasyonun bitim renginde belirleyici rol oynamaktadır (40). Absorbe edilen, yayılan ve emilen ışık miktarı materyalin kimyasal yapısına partikül büyüklüğüne bağlıdır (39).

Günümüzde doğal diş yapısına yakın translusentlikte seramik veneerler geliştirilse de seramiklerin translusitesinin doğal dişten az olması, klinisyenleri materyal seçiminde zorlamaktadır (52). Klinisyenlerin, özellikler aşırı renklenme gösteren dişlerin restorasyonunda optik özellikleri doğal dişe benzer materyalleri seçmeleri gerekmektedir (53).

Seramik restorasyonun altında koyu renk bir diş yapısı bulunduğunda, diş rengi yansıyabilir ve estetik olmayan bir sonuç ortaya çıkabilir.

Seramik kalınlığı azaldıkça translusentliğin artmasıyla veneerlerde renk uyumunu yakalamak daha karmaşık bir duruma dönüşebilir. Bu istenmeyen sonuçlarla karşılaşmamak için, seramik kalınlığı, tipi, rengi ve simanın rengi iyi tespit edilmelidir.

Renk değerlendirilmesiyle bağlantılı olarak doğru materyal seçimi için hastaları iki ana grupa ayrılabilir (12). Tip 1: PLV'lerin fonksiyonel

yüke maruz kalmadığı, basit estetik değişimlerin yapıldığı vakalardır. Tip 2: PLV'lerin fonksiyonel yüke maruz kaldığı vakalardır.

Tip 1 Hastalar

Tip 1-A

Bu tip hastalarda seramik restorasyonların yapılmasının amacı, diş renginde herhangi bir değişiklik yapmadan diş morfolojisinde değişiklikler yaparak yeni bir görünüm elde etmektir (54, 55). Bu hasta grubunda, iyi optik özelliklere sahip olan feldspatik porselenlerin kullanılması en iyi estetik sonucu verecektir (12).

Feldspatik porselenler genellikle restorasyonun minede (≥%50) olduğu durumlarda tercih edilirler.

Preparasyon gerektirmeyen ya da minimal preparasyon gerektiren endikasyonlar; dişlerin şekil ve boyutları arasındaki uyumsuzlıukların giderilmesi içinmorfolojik düzenlemelerin gerektiği durumlar, diastema kapatılması, anterior diş dizimi, lokalize mine malformasyonları, minede florozis varlığıdır (55, 56). Bu faktörlerin şiddetinin arttığı ayrıcalıklı durumlarda daha agresif preparasyon yapmak gerekebilir.

Düşük bükülme direncine sahip olan feldspatik seramikler daha sert bir doku olan minede iyi bağlanırken, esneme özelliği daha fazla olan dentin için bağlantı riskli olabilir (4, 57). Bu yüzden 0.3 mm-0.5 mm kalınlığındaki restorasyonlarda, yüksek translusite özelliğinden dolayı da doğal diş yapısını mükemmele yakın yansıtan feldspatik seramikler tercih edilebilir.

Bükülme direnci açısından riskli olan klinik durumlarda ise cam seramikler kullanılabilir. Bu materyaller, marjin bölgesinde yaklaşık 0.3 mm inceliğe izin vermelerine rağmen, restorasyonun diğer kısımlarında ≥0.8 mm kalınlıkta olmaları gerekebilir (4).

0.5 mm'den fazla kalınlıkta çalışma alanı gerektiren PLV'lerde cam seramiklerin kullanımı daha çok tercih edilebilir. Bu materyaller mine dokusunun %50'den az olduğu durumlarda bile, kalan diş dokusuyla yeterli bağlantıyı sağlamaktadır (4).

Tip 1-B:

Bu hastaların dişlerinde restorasyonlarla maskelenmesi gereken şiddetli renk değişimleri mevcuttur.

Bu durumlarda renk değişimlerini kapatmak için hem porselen materyaller hem de yapıştırıcı simanlar değişik opaklık seçenekleri sunarlar (12). Bu sayede istenilen estetik sonuçlara ulaşabilmek kolaylaşır. Seramiklerin mikroyapısında cam miktarı ne kadar ise o kadar fazla translüsens, kristal yapısı ne kadar fazla ise de o oranda opak bir yapıya sahip olur (25).

Opaklığı etkileyen diğer faktörler arasında partikül büyüklüğü, partikül yoğunluğu, kırılma indisi ve gözeneklilik sayılabilir. Parçacık miktarı küçük olan materyaller daha az opak iken, büyük partiküller (yaklaşık 101 µm çap) ışık çarptıkça yüzey yansımasına, ışık geçerken kırılma ve soğurmaya neden olur (58, 59). Materyallerin optik özelliklerini yapım tekniklerinden ziyade yapısındaki kristal bileşimleri belirler. Bununla beraber PLV yapımında kullanılan translusent bir seramik materyalin kalınlığının arttırılmasıyla, ışık geçirgenliği azaltılarak renklenmelerin maskelenmesi sağlanabilir (60). Renklenmeler 2 mm translusent yapıda bir seramik PLV ile maskelendiğinde renk farklılıkları klinik olarak ayırt edilemez. Fakat bu kalınlık 1 mm'ye düştüğünde renk farklılıkları insan gözü ile ayırt edilebilir (61, 62).

Renk değişikliklerinin maskelemenin gerekli olduğu bu vakalarda, eğer geleneksel feldspar seramik kullanılmak istenirse, gerekli olan kalınlığı sağlayabilmek için preparasyon dentine kadar genişleyebilir ve bu durum ise bağlantıyı olumsuz yönde etkileyebilir (63). Feldspar seramiğin kalın üretilmesi durumunda karşılaşılacak diğer bir olumsuzluk ise, simanın fotopolimerizasyonunun yetersiz olmasına sebep olmasıdır (64).

Cam seramikler 2 mm kalınlığında olduğunda altındaki diş dokusunun renk değişimini yansıtmazken, kalınlığı 1-1.5 mm'ye düştüğünde renk farklılıkları gözle görülebilir hale gelir (65). Bu yüzden dişlerinde aşırı renk değişikliklerine sahip olan hastalarda PLV yapımında translusens özelliği daha az olan veneer materyali tercih edilmelidir.

Bu vakalarda göz önünde bulundurulması gereken diğer bir faktör de preparasyon miktarıdır. Preparasyon daha agresif (0.8-1 mm) ve bitim sınırları hafif subgingivalde olacak şekilde yapılmalıdır.

Zirkonya laminate veneerlerin opak yapısı, istenmeyen diş renklenmelerini maskeleyebilmek için geleneksel feldspatik ve cam seramiklere göre avantaj sunar (66).

Renkleşmiş dişlerin maskelenmesinde etikili olan diğer bir materyal ise alümina bazlı seramiklerdir. Alümina bazlı seramikler 0.7 mm kalınlığında kullanıldığında, alttaki diş renginin maskelenmesi için yeterli olduğu gösterilmiştir (66).

Chu ve ark. yaptıkları çalışmada ısı ile preslenen alümina bazlı seramiklerin 0.25 mm kalınlığında bile rengin maskelenmesini sağladığını bildirmişlerdir (67).

Tip 2 Hastalar

Fonsiyonel yüke maruz kalınan vakalardır. Bu hastalarda kırılmaya karşı yüksek direnç gösteren yüksek dirençli feldspatik porselenler, alumi-

na seramikler ve oksit seramikler tercih edilmelidir (12)

Hem kırılmaya karşı yüksek direnç gösteren hem de estetik özellikleri nedeniyle, IPS Empress II, Style Press, IPS Empress I, Optec HSP, Mirage, Finesse, Cergogold y Empress gibi estetik materyallerin kullanılması önerilmektedir (12).

PORSELEN LAMİNATE VENEERLERİN KLİNİK BAŞARILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Literatürde PLV'lerin klinik başarılarının değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda PLV'lerin en önemli başarısızlıklarının kırılma, mikrosızıntı ve desimantasyon olduğu belirtilmiştir (68-70). Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar sonucu başarı oranının %53-%98 arasında olduğu belirlenmiştir (20, 68, 69, 71).

Meijering ve ark. PLV'lerde başarı oranını %94 olarak belirtmişlerdir (72). Preparasyon sınırlarının minede sonlandığı restorasyonların 5 yıllık başarısı%97 olarak bildirilirken (71), aynı restorasyonların 12 yıllık başarısının ise %94 olduğu bildirilmiştir (73). Beier ve ark., PLV restorasyonların 10 yıllık başarı oranlarını %93,5 olarak bildirmişlerdir (70).

PLV'lerin 10 yıllık başarısının değerlendirildiği klinik bir çalışmada 5 yılda %92 oranında, 10 yılda %64 oranında restorasyonların klinik olarak kabul edilebilir sınırlar içerisinde kaldığı belirtilmiştir (74). Gresnigt ve ark.'larının feldspatik seramik ile yapılan PLV'leri değerlendirdikleri 22 aylık klinik takip sonunda; daha önce kompozit dolgu bulunan restorasyonların %93,5, kompozit dolgu bulunmayan restorasyonların ise %96 başarı oranı gösterdiğini saptamışlardır (75).

Burke ve Lucarotti, porselen laminate veneer restorasyonlara sahip 1177 hastada yaptıkları 10 yıllık takip çalışması sonucunda, başarı oranlarını %53 olarak bildirmişlerdir (76).

SONUÇLAR

Porselen laminate veneerlerde başarılı klinik sonuçlara ulaşmanın anahtarı klinik durumlara ve estetik beklentiye uygun materyal seçmek aynı zaman da uygun bir siantasyon prosedürü uygulamaktır. Günümüzde diş hekimliğinde materyal alanındaki gelişmeleri ve teknolojiyi takip etmek yapılan tedavilerin daha başarılı ve uzun süreli olmasını sağlayacaktır.

REFERANSLAR

1. Shillingburg HT, Hobo S, Whitsett LD, Jacobi R, Brackett S. Fundamentals of fixed prosthodontics: Quintessence Publishing Company; 1997.
2. Strassler HE, Nathanson D. Clinical evaluation of etched porcelain veneers over a period of 18 to 42 months. Journal of esthetic dentistry. 1989;1(1):21-8.
3. Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P, Vanherle G. Porcelain veneers: a review of the literature. Journal of dentistry. 2000;28(3):163-77.
4. McLaren EA, Whiteman YY. Ceramics: rationale for material selection. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995). 2010;31(9):666-8, 70, 72 passim; quiz 80, 700.
5. Christensen GJ. Thick or thin veneers? Journal of the American Dental Association (1939). 2008;139(11):1541-3.
6. Santos GC, Jr., Santos MJ, Rizkalla AS. Adhesive cementation of etchable ceramic esthetic restorations. Journal (Canadian Dental Association). 2009;75(5):379-84.
7. Calamia JR, Calamia CS. Porcelain laminate veneers: reasons for 25 years of success. Dental clinics of North America. 2007;51(2):399-417, ix.
8. Alhekeir DF, Al-Sarhan RA, Al Mashaan AF. Porcelain laminate veneers: Clinical survey for evaluation of failure. The Saudi dental journal. 2014;26(2):63-7.
9. Christensen GJ. Ceramic veneers: state of the art, 1999. Journal of the American Dental Association (1939). 1999;130(7):1121-3.
10. Gür DE, Kesim B. Porselen laminate veneerler. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2004;7:72-9.
11. Sadaqah NR. Ceramic laminate veneers: materials advances and selection. Open Journal of Stomatology. 2014;2014.
12. Font AF, Ruiz F, Ruíz MG, Rueda CL, González AM. Choice of ceramic for use in treatments with porcelain laminate veneers. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11(3):297-302.
13. Layton DM, Walton TR. The up to 21-year clinical outcome and survival of feldspathic porcelain veneers: accounting for clustering. The International journal of prosthodontics. 2012;25(6):604-12.
14. Yen TW, Blackman RB, Baez RJ. Effect of acid etching on the flexural strength of a feldspathic porcelain and a castable glass ceramic. J Prosthet Dent. 1993;70(3):224-33.
15. Stacey GD. A shear stress analysis of the bonding of porcelain veneers to enamel. J Prosthet Dent. 1993;70(5):395-402.
16. Horn HR. A new lamination: porcelain bonded to enamel. The New

York state dental journal. 1983;49(6):401-3.
17. Alothman Y, Bamasoud MS. The Success of Dental Veneers According To Preparation Design and Material Type. Open access Macedonian journal of medical sciences. 2018;6(12):2402-8.
18. Mormann WH. The evolution of the CEREC system. Journal of the American Dental Association (1939). 2006;137 Suppl:7s-13s.
19. Tsotsos S. Single-appointment, all-ceramic anterior restorations. International journal of computerized dentistry. 2001;4(4):263-72.
20. Chen S, Wei YJ, Chen MM, Zhang ZT. Bilateral treatment: a strategy for enhancing the mechanical strength of machinable veneers. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials. 2010;26(10):961-7.
21. Fasbinder DJ. Restorative material options for CAD/CAM restorations. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995). 2002;23(10):911-6, 8, 20 passim; quiz 24.
22. Reich SM, Wichmann M, Rinne H, Shortall A. Clinical performance of large, all-ceramic CAD/CAM-generated restorations after three years: a pilot study. Journal of the American Dental Association (1939). 2004;135(5):605-12.
23. Kurbad A, Reichel K. Multicolored ceramic blocks as an esthetic solution for anterior restorations. International journal of computerized dentistry. 2006;9(1):69-82.
24. Fritzsche G. Treatment of a single-tooth gap with a Cerec 3D crown on an implant: A case report. International journal of computerized dentistry. 2004;7(2):199-206.
25. Giordano R, McLaren EA. Ceramics overview: classification by microstructure and processing methods. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995). 2010;31(9):682-4, 6, 8 passim; quiz 98, 700.
26. McLaren EA, LeSage B. Feldspathic veneers: what are their indications? Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995). 2011;32(3):44-9.
27. Layton D, Walton T. An up to 16-year prospective study of 304 porcelain veneers. The International journal of prosthodontics. 2007;20(4):389-96.
28. Guess PC, Schultheis S, Bonfante EA, Coelho PG, Ferencz JL, Silva NR. All-ceramic systems: laboratory and clinical performance. Dental clinics. 2011;55(2):333-52.
29. Tugcu E, Kahramanoglu E, Aslan YU, Ozkan Y. Fracture Resistance of Porcelain Laminate Veneers. Clinical and Experimental Health Sciences. 2018;8(1):56-62.
30. Kelly JR, Benetti P. Ceramic materials in dentistry: historical evolution and current practice. Australian dental journal. 2011;56 Suppl 1:84-

96.
31. Denry IL. Recent advances in ceramics for dentistry. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 1996;7(2):134-43.
32. Attia A, Kern M. Influence of cyclic loading and luting agents on the fracture load of two all-ceramic crown systems. J Prosthet Dent. 2004;92(6):551-6.
33. Brochu J-F, El-Mowafy O. Longevity and clinical performance of IPS-Empress ceramic restorations-a literature review. Journal-Canadian Dental Association. 2002;68(4):233-8.
34. Wagner J, Hiller K-A, Schmalz G. Long-term clinical performance and longevity of gold alloy vs ceramic partial crowns. Clinical oral investigations. 2003;7(2):80-5.
35. Wolfart S, Eschbach S, Scherrer S, Kern M. Clinical outcome of three-unit lithium-disilicate glass–ceramic fixed dental prostheses: up to 8 years results. Dental materials. 2009;25(9):e63-e71.
36. Stappert CF, Att W, Gerds T, Strub JR. Fracture resistance of different partial-coverage ceramic molar restorations: An in vitro investigation. Journal of the American Dental Association (1939). 2006;137(4):514-22.
37. Heffernan MJ, Aquilino SA, Diaz-Arnold AM, Haselton DR, Stanford CM, Vargas MA. Relative translucency of six all-ceramic systems. Part II: core and veneer materials. J Prosthet Dent. 2002;88(1):10-5.
38. O'Brien WJ. Dental materials and their selection. 2002.
39. Seghi RR, Johnston WM, O'Brien WJ. Spectrophotometric analysis of color differences between porcelain systems. J Prosthet Dent. 1986;56(1):35-40.
40. Heffernan MJ, Aquilino SA, Diaz-Arnold AM, Haselton DR, Stanford CM, Vargas MA. Relative translucency of six all-ceramic systems. Part I: core materials. The Journal of prosthetic dentistry. 2002;88(1):4-9.
41. Conrad HJ, Seong W-J, Pesun IJ. Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. The Journal of prosthetic dentistry. 2007;98(5):389-404.
42. Bindl A, Mörmann WH. An up to 5-year clinical evaluation of posterior in-ceram CAD/CAM core crowns. International Journal of Prosthodontics. 2002;15(5).
43. Guazzato M, Albakry M, Swain MV, Ironside J. Mechanical properties of In-Ceram Alumina and In-Ceram Zirconia. International Journal of Prosthodontics. 2002;15(4).
44. Andersson M, Oden A. A new all-ceramic crown. A dense-sintered, high-purity alumina coping with porcelain. Acta odontologica Scandinavica. 1993;51(1):59-64.
45. McLaren EA. Material testing and layering techniques of a new two-phase all-glass veneering porcelain for bonded porcelain and high-

alumina-frame works. QDT. 2003;26:99-111.
46. Fradeani M, D'Amelio M, Redemagni M, Corrado M. Five-year follow-up with Procera all-ceramic crowns. Quintessence international. 2005;36(2).
47. Awliya W, Oden A, Yaman P, Dennison JB, Razzoog ME. Shear bond strength of a resin cement to densely sintered high-purity alumina with various surface conditions. Acta odontologica Scandinavica. 1998;56(1):9-13.
48. Kelly JR. Dental ceramics: what is this stuff anyway? Journal of the American Dental Association (1939). 2008;139 Suppl:4s-7s.
49. Luthardt RG, Sandkuhl O, Reitz B. Zirconia-TZP and alumina--advanced technologies for the manufacturing of single crowns. The European journal of prosthodontics and restorative dentistry. 1999;7(4):113-9.
50. Sundh A, Molin M, Sjogren G. Fracture resistance of yttrium oxide partially-stabilized zirconia all-ceramic bridges after veneering and mechanical fatigue testing. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials. 2005;21(5):476-82.
51. Piwowarczyk A, Ottl P, Lauer HC, Kuretzky T. A clinical report and overview of scientific studies and clinical procedures conducted on the 3M ESPE Lava All-Ceramic System. Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists. 2005;14(1):39-45.
52. Cho MS, Yu B, Lee YK. Opalescence of all-ceramic core and veneer materials. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials. 2009;25(6):695-702.
53. Azer SS, Rosenstiel SF, Seghi RR, Johnston WM. Effect of substrate shades on the color of ceramic laminate veneers. J Prosthet Dent. 2011;106(3):179-83.
54. Turgut S, Bagis B. Colour stability of laminate veneers: an in vitro study. Journal of dentistry. 2011;39 Suppl 3:e57-64.
55. Strassler HE. Minimally invasive porcelain veneers: indications for a conservative esthetic dentistry treatment modality. General dentistry. 2007;55(7):686-94; quiz 95-6, 712.
56. Belser UC, Magne P, Magne M. Ceramic laminate veneers: continuous evolution of indications. Journal of esthetic dentistry. 1997;9(4):197-207.
57. Karaagaclioglu L, Yilmaz B. Influence of cement shade and water storage on the final color of leucite-reinforced ceramics. Operative dentistry. 2008;33(4):386-91.
58. Kim JH, Lee YK, Powers JM. Influence of a series of organic and chemical substances on the translucency of resin composites. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An

Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. 2006;77(1):21-7.
59. Zhang Y, Griggs JA, Benham AW. Influence of powder/liquid mixing ratio on porosity and translucency of dental porcelains. The Journal of prosthetic dentistry. 2004;91(2):128-35.
60. Peixoto R, Paulinelli V, Sander H, Lanza M, Cury L, Poletto L. Light transmission through porcelain. Primary Dental Care. 2008(2):70-.
61. Vichi A, Ferrari M, Davidson CL. Influence of ceramic and cement thickness on the masking of various types of opaque posts. The Journal of prosthetic dentistry. 2000;83(4):412-7.
62. Kilinc E, Antonson SA, Hardigan PC, Kesercioglu A. Resin cement color stability and its influence on the final shade of all-ceramics. Journal of dentistry. 2011;39:e30-e6.
63. Chu FC. Clinical considerations in managing severe tooth discoloration with porcelain veneers. The Journal of the American Dental Association. 2009;140(4):442-6.
64. Alghazzawi TF, Lemons J, Liu P-R, Essig ME, Janowski GM. The failure load of CAD/CAM generated zirconia and glass-ceramic laminate veneers with different preparation designs. The Journal of prosthetic dentistry. 2012;108(6):386-93.
65. Chang J, Da Silva JD, Sakai M, Kristiansen J, Ishikawa-Nagai S. The optical effect of composite luting cement on all ceramic crowns. Journal of dentistry. 2009;37(12):937-43.
66. OKAMURA M, CHEN K-K, KAKIGAWA H, KOZONO Y. Application of Alumina Coping to Porcelain Laminate Veneered Crown. Dental materials journal. 2004;23(2):180-3.
67. Chu FC, Chow TW, Chai J. Contrast ratios and masking ability of three types of ceramic veneers. The Journal of prosthetic dentistry. 2007;98(5):359-64.
68. BURKE FT. Survival rates for porcelain laminate veneers with special reference to the effect of preparation in dentin: a literature review. Journal of esthetic and restorative dentistry. 2012;24(4):257-65.
69. Dumfahrt H, Schäffer H. Porcelain laminate veneers. A retrospective evaluation after 1 to 10 years of service: Part II--Clinical results. International Journal of prosthodontics. 2000;13(1).
70. Beier US, Kapferer I, Burtscher D, Dumfahrt H. Clinical performance of porcelain laminate veneers for up to 20 years. International Journal of Prosthodontics. 2012;25(1).
71. Granell-Ruíz M, Agustín-Panadero R, Fons-Font A, Román-Rodríguez JL, Solá-Ruíz MF. Influence of bruxism on survival of porcelain laminate veneers. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. 2014;19(5):e426.

72. Meijering A, Creugers N, Mulder J, Roeters F. Treatment times for three different types of veneer restorations. Journal of dentistry. 1995;23(1):21-6.
73. Murphy E, Ziada H, Allen P. Retrospective study on the performance of porcelain laminate veneers delivered by undergraduate dental students. The European journal of prosthodontics and restorative dentistry. 2005;13(1):38-43.
74. Peumans M, De Munck J, Fieuws S, Lambrechts P, Vanherle G, Van Meerbeek B. A prospective ten-year clinical trial of porcelain veneers. The journal of adhesive dentistry. 2004;6(1):65-76.
75. Gresnigt M, Ozcan M, Kalk W. Esthetic rehabilitation of worn anterior teeth with thin porcelain laminate veneers. Eur J Esthet Dent. 2011;6(3):298-313.
76. Burke F, Lucarotti P. Ten-year outcome of porcelain laminate veneers placed within the general dental services in England and Wales. Journal of dentistry. 2009;37(1):31-8.

Bölüm 40

NİTRİK OKSİT, NİTRİK OKSİT SENTAZ ve DİŞİ ÜREME SİSTEMİNDEKİ ROLLERİ

Abdulsamed KÜKÜRT[1], Mushap KURU[2], Mahmut KARAPEHLİVAN [3]

1 Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, samedkukurt@gmail.com
2 Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı,
3 Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,

Giriş

Nitrik oksit (NO), vücuttaki çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik olayları düzenleyen gaz halinde, renksiz, oldukça reaktif kısa ömürlü bir moleküldür (Aktan, 2004). Hemen hemen tüm hücre tiplerinde oluşmaktadır. İn vivo yarı ömrü yaklaşık dört saniye olmasına rağmen çevredeki dokulara nüfuz ederek çeşitli hücresel sinyal yollarını aktive etmektedir. Hem suda hem de lipidlerde çözünebildiği bildirilmiştir (Henry vd., 1993). NO, kardiyovasküler, sinir ve immün sistemde çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir intra ve interselüler sinyal molekülüdür. Vasküler düz kasları gevşetir, trombosit agregasyonunu inhibe eder, anjiyogenezi uyarır, kan basıncını düşürür, nöronal sinyalleri iletir ve makrofajları aktive eder. İnflamasyonda sitotoksik bir ajan olarak görev yapabilir (Korhonen vd., 2005).

Nitrik oksit, hücreleri hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileyebilir. Doğrudan etkilere NO molekülünün kendisi aracılık ederken, dolaylı olanlara ise NO'nun oksijen (O_2) veya süperoksit radikalleri (O^{2-}) ile etkileşimi sonucu üretilen reaktif nitrojen aracılık eder (Davis vd., 2001). NO'nun doğrudan fizyolojik etkilerinin çoğunu siklik guanozin 3',5'-monofosfat (cGMP) oluşturmaktadır (Murad, 2004). Nitrik oksit ayrıca demir ve çinko içeren proteinler ile etkileşime girebilir (Davis vd., 2001) veya nitrosilasyon yoluyla S-nitrosothiol'leri oluşturabilir (Hogg, 2002). NO ile O_2'nin reaksiyonuyla DNA deaminasyonuna ve nitrosilasyona aracılık edebilen dinitrojen trioksit (N_2O_3) oluşur. NO süperoksit ile reaksiyonu sonrasında toksik nitrasyon ajanı ve güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO-) üretilir (Davis vd., 2001). Sitokin kaynaklı NO üretimi, makrofajların hedef hücrelerinde sitotoksisiteye aracılık edebilmektedir (Farrell, 1996).

Nitrik Oksit Biyosentezi ve Nitrik Oksit Sentaz

Nitrik oksit, nitrik oksit sentazlar (NOS) vasıtasıyla L-argininden oluşturulur (Moncada vd., 1989). Genel tepkime, monooksigenaz I ve monooksigenaz II ile ara madde olarak N-hidroksi-L-arginin vasıtasıyla L-arginin'in NO ve L-sitrulin'e iki aşamalı bir oksidatif dönüşümü içerir (Aktan, 2004).

Endotelyal NOS (tip III veya eNOS), indüklenebilir NOS (tip II veya iNOS) ve nöronal NOS (tip I, nNOS, ayrıca bNOS) olmak üzere üç NOS izoenzimi tanımlanmıştır (Nakane vd., 1993). Bu enzimlerin sentezleri sırasıyla 12, 17 ve 7. kromozomlarında bulunan genler tarafından düzenlenir. eNOS ve nNOS yapısal olarak ifade edilir ve aktiviteleri kalsiyum (Ca^{2+}) ve kalmodulin'e bağlıdır. iNOS ise kalsiyumdan bağımsız olarak bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) ve sitokinler tarafından indüklenir (Förstermann & Sessa, 2012).

Endotelyal NOS, endotel hücrelerinde (Pollock vd., 1991) ve trombositlerde (Radomski vd., 1990), nNOS serebellum ve iskelet kasında tespit edilmiştir (Nakane vd., 1993). İndüklenebilir NOS ilk olarak aktif fare makrofajlarından çoğaltılmış (Xie vd., 1992) daha sonra makrofajlar da dahil olmak üzere çeşitli insan hücrelerinde gösterilmiştir (Moilanen vd., 1997).

Üreme sisteminde NO ve NOS

Nitrik oksitin dişi üremesindeki düzenleyici rolü, çeşitli laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda kapsamlı olarak araştırılmıştır. Bu türlerde gonadotropin sekresyonu, steroidogenezis, folliküler gelişim, ovulasyon, luteal gelişim ve regresyon, gebelik, doğum, oviduktal, servikal ve vaginal fonksiyonların düzenlenmesinde NO'nun çok yönlü fizyolojik rolünün olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Dixit & Parvizi, 2001).

Nitrik oksit sentezinden sorumlu olan üç enzimden ikisinin (eNOS ve iNOS) ovaryumlarda sentezlendiği immünohistokimayasal analizlerle kanıtlanmıştır. Her iki NOS formunun da oosit olgunlaşmasında rol aldığı düşünülmektedir (Yao vd., 2005). Endotel kaynaklı NO, eNOS tarafından sentezlenir ve bazal vasküler tonusun önemli bir göstergesidir. Vasküler bütünlüğü koruma, lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasını ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını önlemenin yanı sıra, endotel türevi NO da trombosit yapışmasını ve agregasyonunu inhibe eder (Kuru vd., 2018). Öte yandan, üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde nNOS'un da rol aldığı düşünülmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, nNOS kaynaklı herhangi bir gen problemiyle hipogonadizm ve infertilite oluşabileceği tespit edilmiştir (Gyurko vd., 2002). Dişilerde dolaşımdaki NO, follikül gelişiminde artar ve ovulasyondan hemen sonra azalır (Agarwal vd., 2005).

Yapılan araştırmalara göre, eNOS sentezi daha çok teka hücrelerinde, iNOS sentezi ise daha çok granuloza hücrelerinde meydana gelmektedir (Nakamura vd., 2002). Sığırlarda her iki enzimin de hem matür hem immatür oositlerden sentezlendiği gösterilmiştir. Ayrıca immatür oositlerde nNOS'un da sentezlendiği ortaya konulmuştur (Tesfaye vd., 2006). Prepubertal ratlara capsaicin uygulaması ovarumlarda eNOS, iNOS ve nNOS ekspresyonunu uyarmakta ve bu üç NOS izotipinin üretimini de artırmaktadır (Zik vd., 2012). Başka bir çalışmada ratlara in vivo capsaicin uygulamasının ovaryum granulosa hücreleri, interstisyel hücreler, teka hücreleri ve korpus luteumda luteal hücrelerde iNOS ekspresyonunu pozitif olarak etkilediği bildirilmiştir (Tutuncu & Ertugrul, 2018).

Nitrik oksitin oosit maturasyonundaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada eNOS geni etkisizleştirilmiş farelerde metafaz II'ye geçen oosit

sayısının, normal farelere kıyasla daha az olduğu ve oositlerin çoğunun metafaz I'de kaldığı, ayrıca pek çok oositin de şekil bozukluğu gösterdiği belirlenmiştir (Jablonka-Shariff & Olson, 1998). Hem eNOS geni etkisizleştirilmiş olan hem de normal genotip farelerden elde edilen cumulus-oocyte kompleksleri, normal ve L-NAME (L-N-Nitro- arginine- Methyl esther)'li medyumla kültüre edildiğinde, eNOS enziminin bulunmaması veya baskılanması sonucunda NO üretiminin gerçekleşmediği ve oositlerin mayozu normal şekilde tamamlayamadıkları tespit edilmiştir. Dolayısıyla mayotik maturasyon için NO gerekliliği ortaya konmuştur (Jablonka-Shariff & Olson, 2000).

Genç farelere bir NO donörü olan S -nitroso- L-asetil penisilamin verilen bir çalışmada, iNOS kaynaklı NO'nun preovulatuar foliküllerde cGMP konsantrasyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada iNOS inhibitörü ve insan koryonik gonadotropini (hCG) enjeksiyonunun oosit mayotik maturasyonda iNOS-NO-cGMP ekseninin önemli olabileceği, eNOS bulunmaması durumunda teka tabakasındaki kanlanmanın az olacağı, dolayısıyla oosit gelişiminin ve maturasyonlarının engellenebileceği belirlenmiştir (Nakamura vd., 2002).

Rat ovaryumlarında NO'in, PGF2α üretimini arttırdığı ve progesteron üretimini azalttığı bildirilmiştir (Motta vd., 1999). İnekte NO, progesteron salınımını inhibe ederek lüteolizise yol açabileceği gösterilmiştir. NO'nun korpus luteum içine enjeksiyonunun, kan akışını artırdığı, progesteron salınımını ve luteal hacmi azalttığı bildirilmiştir (Skarzynski vd., 2003).

Nitrik oksit sentaz inhibitörü uygulanmasının, luteal kan akışındaki artışı baskıladığı ve progesteron salınımındaki azalmayı geciktirdiği tespit edilmiştir (Jaroszewski & Hansel, 2000). PGF2α enjeksiyonunun, sığır, koyun, tavşan ve develerde korpus luteumda eNOS'u uyardığı rapor edilmiştir. Sığırlarda, PGF2α'nın luteolizis sırasında eNOS ekspresyonunu ve luteal kan akışını arttırdığı, kan akışındaki artışa NO'nun neden olduğu belirtilmiştir (Kuru vd., 2014; Shirasuna vd., 2008). Atlarda, NO'nun, erken korpus luteum gelişimi sırasında progesteron ve PGE2 sekresyonunu uyardığı bulunmuştur (Ferreira-Dias vd., 2011).

Ovüle cumulus-oosit kompleksleri ve spermler döllenmenin gerçekleştiği ovidukt kanalının ampulasına nakledilirler (Ulbrich vd., 2010). Gametlerin ve embriyoların taşınması, ovidukt düz kaslarının kasılma/gevşeme dalgalanması ve ovidukt epitelyal hücre siliar vuruşları ile uyarılır (Hunter, 2012). Bu kasılma/gevşeme dalgaları NO, ovarian steroidleri ve prostaglandinler (PG) gibi çeşitli maddeler tarafından düzenlenir (Al-Alem vd., 2007). NO, gamet / embriyo taşınması için ovidukt düz kaslarını gevşetir (Yilmaz vd., 2012). Yapılan çalışmalarda insan, sığır, domuz ve rat ovidukt dokularının NOS enzim aktivitesine sahip olduğu bildirilmek-

tedir. Sığırlarda folliküler evrede ve metöstrüs döneminde epitel tabakadaki eNOS ve nNOS aktivitelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Yilmaz, 2010). Keçilerde ise foliküler fazda NO konsantrasyonu ve eNOS aktivitesinin anöstrus dönemine göre artış gösterdiği belirlenmiştir (Kuru vd., 2018).

Nitrik oksit eksikliği, ovumun retensiyonu ile sonuçlanan tubal motilite bozukluğuna, sperm taşınmasının geciktirilmesine ve infertiliteye neden olabilir (Agarwal vd., 2005). Tuba uterinada artmış NO, bakterilere karşı sitotoksik olduğundan, pelvik enfeksiyonlara karşı koruma da sağlayabilir (Rosselli, 1997).

Nitrik oksit vericileriyle yapılan deneyler NO'nun dişi üreme sisteminde sperm fonksiyonu üzerine birtakım etkileri olduğuna dair bilgiler sunmuştur. NO, spermatozoa'nın motilitesini uyarır (Miraglia vd., 2011). Düşük konsantrasyonlardaki NO sperm motilitesini ve sperm aktivitesini artırıcı yönde etki gösterirken, yüksek konsantrasyonlarda NO'in sperm motilitesini baskılayıcı ve fertilizasyonu bloke edici toksik etkileri olduğu belirtilmiştir (Miraglia vd., 2007).

İmmunohistokimyasal çalışmalarda endometriyumun luminal ve glandüler epitelinde, plasental ve endometrial kan damarlarında ve trofoblast hücrelerde iNOS eksprese edilmiştir (Andronowska vd., 2008). Ayrıca, rat uterusunda eNOS, iNOS ve nNOS bulunduğu immünohistokimyasal çalışmalarla ortaya konulmuştur (Kong vd., 2015). NO, miyometriyal kasılmaların ve endometriyum trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve menstrüel kanamanın başlatılması ile kontrolü de dahil, uterus fonksiyon ve gelişiminde kritik mediatör olarak bilinmektedir (Cella vd., 2006).

Nitrik oksit, endometrial reseptivite, implantasyon ve menstruasyon gibi endometriyum fonksiyonları düzenler (Mörlin & Hammarström, 2005). Desidualizasyonda spiral arteryel değişikliklere aracılık eder ve embriyo implantasyonunu teşvik eder (Zhang vd., 2005). Nitrik oksitin aynı zamanda uteroplasental damar sisteminin yeniden modellenmesinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Gebelik boyunca eNOS'un artmasıyla endotelden NO sentezinin artmasına ve salınmasına yol açtığı gösterilmiştir (Hale vd., 2011).

İnsan dahil olmak üzere çeşitli türlerin myometrial dokusunda, üç NOS izoformu da bulunmaktadır (Ekerhovd vd., 1999). NO, çözünebilir guanilat siklaz-cGMP yolağının aktivasyonu yoluyla gebelik sırasında uterus kontraktilitesini inhibe eder ancak NO ile indüklenen gevşeme cGMP'den bağımsızdır (Tichenor vd., 2003). Trofoblast ve plasenta tarafından üretilen NO, uterus hareketsizliği ve kan akışını muhafaza edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Al-Hijji vd., 2003).

Sonuç olarak NO, gonadotropinlerin salınımı, steroidogenezis, folliküllogenezis, ovulasyon, luteal gelişim, luteolizis ve gebelik süreci gibi hayati fonksiyonlarda görev alan bir mediatördür. Vücutta bir dinamik düzen doğrultusunda yüklenmiş olduğu fonksiyonlar sayesinde reprodüktif faaliyetler yerine gelirken fazlalığında ise tam tersi etki görülebilmektedir. Bununla birlikte NO, eNOS ve iNOS oosit üretiminde görevli olması yaşamın devamı için gerekli faaliyetlerde dahi görev üstlendiğinin göstergesidir.

Kaynaklar

Agarwal, A., Gupta, S., & Sharma, R. K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. Içinde *Reproductive Biology and Endocrinology*. https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28

Aktan, F. (2004). iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. Içinde *Life Sciences* (C. 75, Sayı 6, ss. 639–653). https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.10.042

Al-Alem, L., Bridges, P. J., Su, W., Gong, M. C., Iglarz, M., & Ko, C. M. (2007). Endothelin-2 induces oviductal contraction via endothelin receptor subtype A in rats. *Journal of Endocrinology*, *193*(3), 383–391. https://doi.org/10.1677/JOE-07-0089

Al-Hijji, J., Andolf, E., Laurini, R., & Batra, S. (2003). Nitric oxide synthase activity in human trophoblast, term placenta and pregnant myometrium. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *1*. https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-51

Andronowska, A., Chrusciel, M., & Catka, J. (2008). The localization and expression of NADPH-diaphorase and isoforms of nitric oxide synthase in the porcine gravid uterus. *Reproductive Biology*, *8*(3), 263–278. https://doi.org/10.1016/S1642-431X(12)60016-3

Cella, M., Aisemberg, J., Sordelli, M. S., Billi, S., Farina, M., Franchi, A. M., & Ribeiro, M. L. (2006). Prostaglandins modulate nitric oxide synthase activity early in time in the uterus of estrogenized rat challenged with lipopolysaccharide. *European Journal of Pharmacology*, *534*(1–3), 218–226. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.01.019

Davis, K. L., Martin, E., Turko, I. V, & Murad, F. (2001). Novel effects of nitric oxide. Içinde *Annual review of pharmacology and toxicology: C. 41:203-36.* (ss. 203–236).

Dixit, V. D., & Parvizi, N. (2001). Nitric oxide and the control of reproduction. Içinde *Animal Reproduction Science* (C. 65, Sayılar 1–2, ss. 1–16). https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00224-4

Ekerhovd, E., Weidegård, B., Brännström, M., & Norström, A. (1999). Nitric oxide-mediated effects on myometrial contractility at term during prelabor and labor. *Obstetrics and Gynecology*, *93*(6), 987–994. https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00249-5

Farrell, A. J. (1996). Nitric oxide. Içinde *Annals of the Rheumatic Diseases* (C. 55, Sayı 1, ss. 7–20). https://doi.org/10.1136/ard.55.1.7

Ferreira-Dias, G., Costa, A. S., Mateus, L., Korzekwa, A. J., Galvão, A., Redmer, D. A., Lukasik, K., Szóstek, A. Z., Woclawek-Potocka, I., & Skarzynski, D. J. (2011). Nitric oxide stimulates progesterone and prostaglandin E2 secretion as well as angiogenic activity in the equine corpus luteum. *Domestic Animal Endocrinology*, *40*(1), 1–9. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2010.08.001

Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: Regulation and function. Içinde *European Heart Journal* (C. 33, Sayı 7). https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304

Gyurko, R., Leupen, S., & Huang, P. L. (2002). Deletion of exon 6 of the neuronal nitric oxide synthase gene in mice results in hypogonadism and infertility. *Endocrinology*, *143*(7), 2767–2774. https://doi.org/10.1210/endo.143.7.8921

Hale, S. A., Weger, L., Mandala, M., & Osol, G. (2011). Reduced NO signaling during pregnancy attenuates outward uterine artery remodeling by altering MMP expression and collagen and elastin deposition. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, *301*(4). https://doi.org/10.1152/ajpheart.00519.2011

Henry, Y., Lepoivre, M., Drapier, J., Ducrocq, C., Boucher, J., & Guissani, A. (1993). EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles. *The FASEB Journal*, *7*(12), 1124–1134. https://doi.org/10.1096/fasebj.7.12.8397130

Hogg, N. (2002). The Biochemistry and Physiology of S-nitrosothiols. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *42*(1), 585–600. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.42.092501.104328

Hunter, R. H. F. (2012). Components of oviduct physiology in eutherian mammals. Içinde *Biological Reviews* (C. 87, Sayı 1, ss. 244–255). https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2011.00196.x

Jablonka-Shariff, A. D., & Olson, L. M. (2000). Nitric oxide is essential for optimal meiotic maturation of murine cumulus-oocyte complexes in vitro. *Molecular Reproduction and Development*, *55*(4), 412–421. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2795(200004)55:4<412::AID-MRD9>3.0.CO;2-W

Jablonka-Shariff, A., & Olson, L. M. (1998). The role of nitric oxide in oocyte meiotic maturation and ovulation: Meiotic abnormalities of endothelial nitric oxide synthase knock-out mouse oocytes. *Endocrinology*, *139*(6), 2944–2954. https://doi.org/10.1210/endo.139.6.6054

Jaroszewski, J. J., & Hansel, W. (2000). Intraluteal administration of a nitric oxide synthase blocker stimulates progesterone and oxytocin secretion and prolongs the life span of the bovine corpus luteum

(44514). *Experimental Biology and Medicine*, *224*(1), 50–55. https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22365.x

Kong, L., Wei, Q., Fedail, J. S., Shi, F., Nagaoka, K., & Watanabe, G. (2015). Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *Journal of Reproduction and Development*, *61*(3), 219–227. https://doi.org/10.1262/jrd.2014-129

Korhonen, R., Lahti, A., Kankaanranta, H., & Moilanen, E. (2005). Nitric oxide production and signaling in inflammation. Içinde *Current Drug Targets: Inflammation and Allergy* (C. 4, Sayı 4, ss. 471–479). https://doi.org/10.2174/1568010054526359

Kuru, M., Öğün, M., Kulaksiz, R., Kükürt, A., & Oral, H. (2018). Comparison of oxidative/nitrosative stress, leptin and progesterone concentrations in pregnant and non-pregnant Abaza goats synchronized with controlled internal drug release application. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, *24*(6), 887–892. https://doi.org/10.9775/kvfd.2018.20222

Kuru, M., Oral, H., & Kulaksiz, R. (2014). İneklerde Luteolizis Mekanizması ve Vazoaktif Ajanları. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, *9*(2), 141–148.

Miraglia, E., De Angelis, F., Gazzano, E., Hassanpour, H., Bertagna, A., Aldieri, E., Revelli, A., & Ghigo, D. (2011). Nitric oxide stimulates human sperm motility via activation of the cyclic GMP/protein kinase G signaling pathway. *Reproduction*, *141*(1), 47–54. https://doi.org/10.1530/REP-10-0151

Miraglia, E., Rullo, M. L., Bosia, A., Massobrio, M., Revelli, A., & Ghigo, D. (2007). Stimulation of the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate signaling pathway elicits human sperm chemotaxis in vitro. *Fertility and Sterility*, *87*(5), 1059–1063. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1540

Moilanen, E., Moilanen, T., Knowles, R., Charles, I., Kadoya, Y., Al-Saffar, N., Revell, P. A., & Moncada, S. (1997). Nitric oxide synthase is expressed in human macrophages during foreign body inflammation. *American Journal of Pathology*, *150*(3), 881–887.

Moncada, S., Palmer, R. M. J., & Higgs, E. A. (1989). Biosynthesis of nitric oxide from l-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemical Pharmacology*, *38*(11), 1709–1715. https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90403-6

Mörlin, B., & Hammarström, M. (2005). Nitric oxide increases endocervical secretion at the ovulatory phase in the female. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, *84*(9), 883–886. https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00752.x

Motta, A. B., Estevez, A., & Fernandez De Gimeno, M. (1999). The involvement of nitric oxide in corpus luteum regression in the rat:

Feedback mechanism between prostaglandin F(2α) and nitric oxide. *Molecular Human Reproduction*, *5*(11), 1011–1016. https://doi.org/10.1093/molehr/5.11.1011

Murad, F. (2004). Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Bioscience Reports*, *24*(4–5), 452–474. https://doi.org/10.1007/s10540-005-2741-8

Nakamura, Y., Yamagata, Y., Sugino, N., Takayama, H., & Kato, H. (2002). Nitric Oxide Inhibits Oocyte Meiotic Maturation. *Biology of Reproduction*, *67*(5), 1588–1592. https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.005264

Nakane, M., Schmidt, H. H. H. W., Pollock, J. S., Förstermann, U., & Murad, F. (1993). Cloned human brain nitric oxide synthase is highly expressed in skeletal muscle. *FEBS Letters*, *316*(2), 175–180. https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)81210-Q

Pollock, J. S., Förstermann, U., Mitchell, J. A., Warner, T. D., Schmidt, H. H. H. W., Nakane, M., & Murad, F. (1991). Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *88*(23), 10480–10484. https://doi.org/10.1073/pnas.88.23.10480

Radomski, M. W., Palmer, R. M. J., & Moncada, S. (1990). Characterization of the L-arginine: Nitric oxide pathway in human platelets. *British Journal of Pharmacology*, *101*(2), 325–328. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb12709.x

Rosselli, M. (1997). Nitric oxide and reproduction. *Molecular Human Reproduction*, *3*(8), 639–641. https://doi.org/10.1093/molehr/3.8.639

Shirasuna, K., Watanabe, S., Asahi, T., Wijayagunawardane, M. P. B., Sasahara, K., Jiang, C., Matsui, M., Sasaki, M., Shimizu, T., Davis, J. S., & Miyamoto, A. (2008). Prostaglandin F2α increases endothelial nitric oxide synthase in the periphery of the bovine corpus luteum: The possible regulation of blood flow at an early stage of luteolysis. *Reproduction*, *135*(4), 527–539. https://doi.org/10.1530/REP-07-0496

Skarzynski, D. J., Jaroszewski, J. J., Bah, M. M., Deptula, K. M., Barszczewska, B., Gawronska, B., & Hansel, W. (2003). Administration of a Nitric Oxide Synthase Inhibitor Counteracts Prostaglandin F2-Induced Luteolysis in Cattle1. *Biology of Reproduction*, *68*(5), 1674–1681. https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.008573

Tesfaye, D., Kadanga, A., Rings, F., Bauch, K., Jennen, D., Nganvongpanit, K., Hölker, M., Tholen, E., Ponsuksili, S., Wimmers, K., Montag, M., Gilles, M., Kirfel, G., Herzog, V., & Schellander, K. (2006). The effect of nitric oxide inhibition and temporal expression patterns of the mRNA and protein products of nitric oxide synthase genes during in

vitro development of bovine pre-implantation embryos. *Reproduction in Domestic Animals*, *41*(6), 501–509. https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2006.00701.x

Tichenor, S. D., Malmquist, N. A., & Buxton, I. L. O. (2003). Dissociation of cGMP accumulation and relaxation in myometrial smooth muscle: Effects of S-nitroso-N-acetylpenicillamine and 3-morpholinosyndonimine. *Cellular Signalling*, *15*(8), 763–772. https://doi.org/10.1016/S0898-6568(03)00006-8

Tutuncu, S., & Ertugrul, T. (2018). The effect of capsaicin on inducible nitric oxide synthase in puberty and adult rats' ovaries. *Journal of Histotechnology*, *41*(1), 10–17. https://doi.org/10.1080/01478885.2017.1375171

Ulbrich, S. E., Zitta, K., Hiendleder, S., & Wolf, E. (2010). In vitro systems for intercepting early embryo-maternal cross-talk in the bovine oviduct. Içinde *Theriogenology* (C. 73, Sayı 6, ss. 802–816). https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.09.036

Xie, Q. W., Cho, H. J., Calaycay, J., Mumford, R. A., Swiderek, K. M., Lee, T. D., Ding, A., Troso, T., & Nathan, C. (1992). Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science*, *256*(5054), 225–228. https://doi.org/10.1126/science.1373522

Yao, J., Hiramatsu, N., Zhu, Y., Morioka, T., Takeda, M., Oite, T., & Kitamura, M. (2005). Nitric oxide-mediated regulation of connexin43 expression and gap junctional intercellular communication in mesangial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, *16*(1), 58–67. https://doi.org/10.1681/ASN.2004060453

Yilmaz, O., Całka, J., Bukowski, R., Zalecki, M., Wasowicz, K., Jaroszewski, J. J., Markiewicz, W., Bulbul, A., & Ucar, M. (2012). Nitric oxide in the bovine oviduct: Influence on contractile activity and nitric oxide synthase isoforms localization. *Theriogenology*, *77*(7), 1312–1327. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.10.036

Yilmaz, O. (2010). Dişi Reprodüktif Sistemde Yeni Bir Nörotransmitter: Nitrik Oksit. *Kocatepe Veteriner Dergisi*.

Zhang, X., Lin, H. Y., Liu, G. Y., Wang, H. M., Li, Q. L., & Zhu, C. (2005). Expressions and regulation of endothelial and inducible nitric oxide synthases in mouse uterus during the estrous cycle and early pregnancy. *Frontiers in Bioscience*, *10*(SUPPL. 3), 3172–3182. https://doi.org/10.2741/1773

Zik, B., Altunbas, K., Tutuncu, S., Ozden, O., Ozguden Akkoc, C. G., Peker, S., & Sevimli, A. (2012). Effects of capsaicin on nitric oxide synthase isoforms in prepubertal rat ovary. *Biotechnic and Histochemistry*, *87*(3), 218–225. https://doi.org/10.3109/10520295.2011.608716

Bölüm 41

TÜRKİYE'DE 2019 YILINDAN BU YANA RUHSAT ALMIŞ BAZI HERBİSİTLERİN ÜREME ÜZERİNE ETKİLERİ-I

A. Arzu YİĞİT[1], Ruhi KABAKÇI[2]

1 Prof. Dr. Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, aarzuyigit@kku.edu.tr, Orcid no: 0000-0001-5837-6877
2 Dr. Öğretim Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, ruhikabakci@kku.edu.tr, Orcid no: 0000-0001-9131-0933

Giriş

Giderek artan dünya nüfusunu beslemek gün geçtikçe zorlaşmakta ve birim alandan maksimum ürün alma artık bir zorunluluk haline gelmektedir. Bu nedenle tarımsal üretimde ürün rekoltesini ve kalitesini düşüren haşerelere, yabancı otlara ve mantarlara karşı mücadelede çeşitli kimyasallar kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan pestisit miktarı Türkiye İstatistik Kurumu'nun en son verilerine göre 2008' de 39 bin ton iken 2018' de 60 bin ton; bu grubun içinde yer alan ve yabancı otları yok eden ya da onların gelişmesini durdurmada kullanılan herbisitlerin oranı da 2008 de 6177 ton iken 2018 yıl için yaklaşık 15 bin ton olmuştur (TÜİK, 2018). Bu rakamlar oldukça yüksek gibi görünse de ülkemiz, 1990-2017 yılları arasında dünyada herbisit kullanımında ilk 10 içerisinde yer alan Amerika, Brezilya, Arjantin Malezya, Kanada, Sovyetler Birliği, Ukrayna Fransa, Tayland, Kolombia'nın kullanım miktarlarının oldukça gerisinde kalmaktadır ("FAOSTAT", 2017). Dünya genelinde kullanılan pestisitlerin %42' sini herbisitler, %27'sini insektisitler, %22'sini fungisitler, %9'unu da dezenfektanlar ve diğer tarım kimyasalları oluşturmaktadır (Eyhorn, Roner ve Specking, 2015).

Her ne kadar herbisitlerin ticari olarak ilk kullanımı 1946' ya dayansa da (Gupta, 2017), 2015 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)' nın bir herbisit olan glifosat' ı kanserojen olarak ilan etmesi dikkatleri herbisitler üzerine çekmiştir (IARC Director, 2018). Şu an dünyada en çok kullanılan herbisit olan glifosat kullanımı ilk olarak, ticari anlamda 1996'da genetiği değiştirilmiş ve herbisitlere dayanıklı domates tohumlarının kullanılmasıyla birlikte başlamıştır. Bu herbisitler genetiği değiştirilmiş ürüne zarar vermediği için tarladaki zararlı otları temizlemektedirler (Eyhorn ve diğerleri, 2015). Günümüzde, glifosat formülasyonları (ör. Roundup) toplam herbisit kullanımının neredeyse %50' sini oluşturmakta (Fernandez-Cornejo, Wechsler, Livingston ve Mitchell, 2014) ve genetiği değiştirilmiş ürünlerin %80'inden fazlasına uygulanmaktadır (Haffmans, Sievers-Langer ve Weber, 2014).

Herbisit kullanımı toprak erozyonunu azaltmaktadır, ancak bu sırada herbisitlere dirençli yabani otların gelişmesi de düşündürücüdür. Ayrıca kullanıldıkları alanlara yakın bölgelerde yaşayan yararlı böcekler ve kuşların barınmasını sağlayan bitkileri de yok ederek doğal dengeyi bozmaktadırlar. Herbisit kullanımı üreticiyi insan eliyle ya da makineyle yapılan ot temizliğinden kurtararak üretim maliyetlerini düşürebilir ancak, doğadaki canlı çeşitliliğine verdiği zarar, suları kirleterek gerek insan sağlığına gerekse sularda yaşayan canlılara verdiği zarar ve kalıntılarının insanlar da yarattığı hasarlar düşünüldüğünde kaygı verici sonuçlar doğurmaktadır (Eyhorn ve diğerleri, 2015).

Üreme hormonları üzerinde endokrin bozucu etkisi olduğu bilinen 20' den fazla herbisit bulunmaktadır. Bunların bir kısmı bazı ülkelerde kullanımdan kalkmışken, bazı ülkelerde de halen kullanımdadır (Mnif ve diğerleri, 2011). Bunlardan Alachlor, Amitraz, Atrazine, Klorofenoksi asitler, Diaminoklorotriazin (atrazin meteboliti), Glikofosat, Linuron, Metribuzin, Propazin, Simazin, Sodyum-N-metil- Ditiyokarbamat, 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-*p*-f dinoseb (TCDD) erkek ve dişilerde üreme hormonları üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen herbisitlerden bazılarıdır (Gupta, 2017). Atrazinin kullanımı 2003' te Avrupa Birliğinde 2009'da Türkiye' de yasaklanmıştır (Akbulut, 2013). Flukarbazon sodyum da Avrupa Birliği tarafından onaylanmayan herbisitlerdendir (European Commission, 2009).

Ülkemizde ise T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Bitki Koruma Ürünleri Daire Başkanlığı tarafından Nisan 2020 sonu itibariyle 2020 ve 2019 yıllarında ruhsat verilen (Anonim, 2020) herbisitler ve etken maddelerinin listesi Tablo 1' de verilmiştir. Herbisit Direnci Eylem Komitesi (Herbicide Resistance Action Committee, 2018)'nin en son 2018 yılında açıkladığı verilere göre dünyada kullanımı en yayın olan herbisitler fotosentez engelleyiciler, Asetolakto Sentetaz (ALS) enzimi engelleyicileri, uzun zincirli yağ asitlerini inhibe edenler, Protoporfirinojen Oksidaz inhibitörleri, mikrotubullerin birleşimini engelleyenler ve bitkilerde büyüme hormonunu taklit edenlerdir. Türkiye'de ise son yıllarda en çok ruhsat alan herbisitler ALS Enzimi Engelleyicileri, Asetil CoA Karboksilazı inhibe edenler, fotosentez engelleyiciler ve bitkilerde büyüme hormonunu taklit edenler olmuştur (Anonim, 2020).

Ülkemizde herbisitlerin ruhsatlandırma işlemi Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü, Bitki Koruma Daire Başkanlığı tarafından yapılmakta olup, ruhsat verilen ürünler her geçen gün artmaktadır. Hazırlanan bu derlemenin amacı ülkemizde son 16 ayda ruhsat alan herbisit türlerinin üreme ve üreme hormonları üzerindeki etkilerini konu alan güncel literatürleri sunmaktır. Araştırma yapılırken herbisitlerin toksisiteleri ile ilgili çalışmaların genellikle ratlar ve tavşanlar üzerinde yapılmış olduğu, insanlar üzerine olan etkilerini araştıran çalışma sayısının oldukça sınırlı olduğu görülmüştür. Derlemenin bu ilk bölümünde ALS Enzimini inhibe eden ve Asetil CoA Karboksilazı inhibe eden herbisitlerin üreme üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Tablo 1. Türkiye' de 2019 ve Nisan 2020 sonu itibariyle ruhsat alan herbisitlerin sınıflandırılması (sınıflandırma PPDB Search: Pesticide Properties DataBase (2020) ve Herbicide Resistance Action Committe (Herbicide Resistance Action Committee, 2018)' e göre yapılmıştır).

Etki şekilleri	**Kimyasal sınıf**	**Etken madde**
Asetolakto Sentetaz Enzimini inhibe eden herbisitler	Florasulam	Triazolopirimidin
	Piroksulam	
	Penoksulam	
	Mesosulforon	Sulfonilure
	Tribenuron-metil	
	Nikosulfuron	
	Mesosulfuron-metil	
	Iodosulfuron-metil sodyum	
	Foramsulfuron	
	Imazamoks	Imidazolinon
	Propoksikarbazon sodyum	Triazolinon
	Flukarbazon-Na	
Asetil CoA Karboksilazı inhibe eden herbisitler	Klodinafop-propargil C	Ariloksifenoksipropiyonat türevleri
	2,4-diklorfenoksiasetik asit (2,4-D)	
	Kuizalafop-p-etil	
	lyodinafop-propargil	
	Fenoksaprop-p-etil	
	Sihalofop-butil	
	Fluazifop-p-butil	
	Klethodim	Siklohekzanadion
	Tepraloksidim	
Fotosentezi inhibe eden herbisitler	Metribuzin	Triazinon
	Metamitron	
	Terbutilazin	Triazin
	Fenmedipam	Fenilkarbamat
	Desmedipam	
	Linuron	Üre ve tiyoüre türevi
	Klorotoluron	
	Bromoksinil	Nitril
	Bentazon	Benzotiyazinon
	Kloridazon	Piridazinon

Bitki Büyüme Hormonunu taklit eden herbisitler	Klopiralit	Piridine-karboksilat
	Kuinklorak	Kuinoline karboksilik asit
	Kuinmerak	
	Diklor Etilhekzil Ester (2,4-D EHE)	Fenoksi karboksilik asit
	Mefenpir dietil	
	Diklorofenoksi asetik asit	
	Pikloram	
	Dikamba	Benzoat
	Florpiroksifen-benzil	Piridin-karboksilat
	Haloksifen	
Uzun Zincirli Yağ Asitlerini inhibe eden herbisitler	S-Metolaklor	Kloroasetamit (anilin türevleri)
	Flufanaset	Oksiasetamit
	Isoksaflutol	
	Metazaklor	Kloroasetamit
	Etofumesat	Benzofuran
Fitoen Desaturazı inhibe eden herbisitler	Diflufenikan	Fenil Eter
	Flurokloridon	Heterosiklik N-Fenil
Deoksi-D-Ksiloz Fosfat Sentaz' ı inhibe eden herbisitler	Klomazon	Isoksazolidinon
Foto sistem I de Elektronların Sapmasını inhibe eden herbisitler	Dikuat dibromit	Bipiridil türevleri
Hidroksifenil Pürivat Dioksijenazı inhibe eden herbisitler	Benzobisiklon	Triketon
	Mesotrion	Triketon
Protoporfirinojen Oksidazı inhibe eden herbisitler	Aklonifen	Difenileter
	Pinoksaden	Fenilpirazoline
	Oksadiazon	N-Fenil-oksadiazolon
Enolpürivil Şikimat Fosfat Sentazı inhibe eden herbisitler	Glifosat Izopropilamin	Fosfonoglisin
Selüloz Sentezini inhibe eden herbisitler	Propizamit	Benzamit
	Isoksaben	
Mikrotubullerin Birleşimini inhibe eden herbisitler	Pendimetalin	dinitroanilin

Asetolakto Sentetaz Enzimini İnhibe Eden Herbisitlerin Üreme Üzerine Etkileri

Asetolakto Sentetaz enzimi klorofilde bulunan ve protein sentezi için anahtar rolü olan bir enzimdir. Bu enzimin inibisyonu izolöysin, löysin ve valin aminoasitlerinin sentezini durdurduğu için pek çok protein sentezlenemez ve yabancı bitkilerin gelişimini engellenir (Ertürk, Alkan, Çakır, Elibüyük ve Koca, 2018).

Kloransulam metil, diklosulam, florasulam-metil, flumetsulam, ve metosulam fenil türevi Triazolopirimidin herbisitleri olarak bilinen gruba dahildirler. Bu grubun fötal gelişme ya da birden fazla nesilde üremeyi etkileme özelliği olmayıp, akut oral toksisitesi çok düşüktür. Maternal toksisite, embriyofetoksisite, ya da teratojenitesine dair de herhangi bir bulguya rastlanılamamıştır (Billington, Gehen ve Hanley, 2010). Florasulamın 500 mg/kg CA/gün dozlarda bile tavşanlarda üreme sistemi üzerinde karsinojenik ya da toksik etkisinin olmadığı Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) raporlarında bildirilmektedir (EFSA, 2015).

Triazolopirimidinin piridin türevi olan piroksulam' ın anneyi ya da yavruyu etkileyecek kadar yüksek dozları üzerine çalışılmamıştır, ayrıca östrojen ya da androjen metabolizmasına herhangi bir etkisi de bilinmemektedir. Ratlara 2 nesil boyunca 1000 mg/kg CA/gün piroksulam verilmiş annede ya da yavruda herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Tavşanlara 600 mg/kg CA/gün dozunda verildiğinde de korpus luteumda, implantasyonda, fötüsün yaşama oranında ya da fötüsün eksternal morfolojisinde herhangi bir bozulma gözlenmemiştir (EFSA, 2013). Yeşil başlı ördekler 22 haftadan uzun süre 500 mg/kg piroksulam içeren yeme maruz kalınca gonadların az geliştiği ve buna bağlı üreme aktivitelerinde gerileme görüldüğü, Bobwhite bıldırcınların ise 26 hafta boyunca 1142 mg piroksulam/kg yeme maruz kalmalarında dahi üreme performans değişkenlerinin hiçbirinde kontrole kıyasla anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (APVMA, 2008).

Mesosulfuron-metil sülfonilüre grubundandır. Rat ve tavşanlarda üreme, doğurganlık ya da teratojenik etkisi görülmemiştir (EFSA, 2016a). Aynı zamanda insan ya da memelilerde malformasyon ya da kronik toksisitesi üzerinde yapılmış bir çalışmaya, östrojen ya da androjenlerle ilgili agonist ya da antagonist etkileşime değinen bir çalışmaya da rastlanılamamıştır. Bobwhite bıldırcın ve yeşil başlı ördeklerde 1000 ppm' e kadar herhangi bir toksik etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Klotzbach ve Durkin, 2004).

Bir diğer sülfonilüre grubu herbisit olan Tribenuron-metil'in üreme için toksik olmadığı, tek nesilde yapılan çalışmalarda ratlara 90 gün boyunca 7 mg kg/CA/gün Tribenuronun yan etki göstermediği belirtilmiştir. Ancak 20 mg/kg CA/gün dozun üstünde hem rat hem de tavşanlarda ratlarda kemikleşmenin tamamlanmaması ya da yetersiz kemikleşmeyle

birlikte fötüs ağırlığında azalma, tavşanda abortlarda artış, embriyonun uterusa tutunmasında problemler ve yavrularda düşük doğum ağırlıkları görülebildiği belirtilmiştir. İki nesil takip edilen ratlarda 19 mg/kg CA/gün dozunda Tribenuron, EFSA tarafından reprodüktif olumsuz etki tespit edilmeyen doz olarak bildirilmiş, yeşil başlı ördeklerde bu dozun 21 mg Tribenuron-metil/kg CA/gün olduğu tespit edilmiştir. Sprague-Dawley ratlarda maksimum tolere edilebilen doz 76 mg/kg/gün olarak bildirilmiş, bu dozun üstünde *in vitro* ortamda östrojen reseptörlerine bağlanarak meme adenokarsinomlarını artırdığı belirlenmiştir (EFSA, 2005). Danimarka'da yapılan bir araştırmada pestisit ilaçlaması yapan tarım işçilerinden (ki bu pestisitlerin içindeki herbisitler içinde en çok kullandıkları Tribenuron olarak belirlenmiştir) ilaçlama sezonunda alınan sperm örneklerinde sperm parametrelerinde ve semen kalitesinde, testosteron, FSH, LH ve inhibin düzeylerinde önemli bir fark görülmemiştir (Larsen, Giwercman, Spanò ve Bonde, 1998). Bunun yanısıra Albino erkek ratlara 5, 25, 50, 100 mg/kg tribenuron-metil tek doz uygulandığında herhangi bir etki görülmezken, aynı dozların tekrarlı uygulanmasında serum testosteron konsantrasyonunun arttığı, vücut ve testis ağırlığının azaldığı, 100 mg lık dozun tekrarlı uygulamalarında ise testislerde seminifer tubullerde dejenerasyon ve sperm üretiminde ciddi azalmalar görülmüştür (Sabra, Mossa, Sabra, Marzouk ve Mossa, 2005).

Pirimidinil sulfonilure sınıfından olan Nikosulforon'un ratlarda üreme sistemi ve yavru üzerinde *olumsuz* etkisinin görülmediği düzey 3302 ve 3719 mg/kg CA/gündür. Üreme üzerindeki etkileri ratlarda iki nesil boyunca incelenmiş ve üreme üzerine olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Kronik rat çalışmalarında kabul edilebilir günlük alımı dozu 2 mg/kg/gündür (EFSA, 2008).

Ratlarda üreme toksisitesi çalışmalarında iyodosulfuranın doğurganlık ve genel üreme performansını bozmadığı ve reprodüktif olumsuz etki tespit edilmeyen dozu 255 mg/kg CA/gün olarak bildirilmiştir. Ratlarda 315, tavşanlarda 100 mg/kg CA/gün dozlarının üzerinde yavruda geç kemikleşmeye neden olmuştur (EFSA, 2018a). İnsan meme kanseri MVLN hücrelerinde iyodosulfuron-metil-sodyum, mesosulfuron-metil ve terbutilazinin zayıf bir şekilde östrojen reseptörlerinin ekspresyonu artırdığı, aromataz aktivitesine neden olduğu ve androjen reseptörlerinin ekspresyonunu ise azalttığı bildirilmiştir (Kjeldsen, Ghisari ve Bonefeld-Jørgensen, 2013).

Foramsulfuron da aynı nikosulforon gibi pirimidinil sulfonilure sınıfından olup farelerde 1115 mg/kg CA/gün doza kadar reprodüktif olarak olumsuz bir etkisi tespit edilmemiştir. Ratlarda bu doz 1038 mg/kg CA olup, foramsulam verilmesinin ne annede ne de yavruda reprodüktif parametreleri iki nesil boyunca etkilemediği görülmüştür. Tavşanda 50 mg/kg CA/gün dozunda bazı maternal toksisitelere rastlanılmıştır (EFSA, 2017).

Imidazolinon ailesinin bir üyesi olan Imazamoxun mutijenerayon toksisite çalışmalarında üreme performansını etkilemediği, parenteral, yavru ve üreme üzerinde hiçbir *olumsuz* etkinin görülmediği düzeyin 1469 mg/kg CA/ gün olduğu bildirilmiştir (EFSA, 2018b).

Propoksikarbazon-sodyum ve Flukarbazone Triazolon herbisitlerden olup, propoksikarbazon-sodyumun üreme toksisitesi çalışmalarında doğurganlık ve genel üreme performansını bozmadığı görülmüştür. Dışarıdan alınabilen kabul gören dozu ratlar için 80 mg/kg CA/gün iken, üreme ile ilgili ve yavru için olumsuz etki tespit edilmeyen maksimum doz 1.231 mg/kg CA/gündür. Tavşanlarda ise kabul edilebilir dozu 0.3 mg/kg CA/gün iken 100 mg/kg CA/gün dozunun üstünde maternal toksisite görülmüş ve bazı embriyolarda abort ve bazı toksik etkiler gözlenmiştir (EFSA, 2016b; Kojima, Katsura, Takeuchi, Niiyama ve Kobayashi, 2004).

Asetil CoA Karboksilazı İnhibe Eden Herbisitlerin Üreme Üzerine Etkileri

Bu herbisitlerin etki mekanizmaları maruz bırakıldıkları bitkilerin hücrelerinde yağ asidi sentezini engelleyerek onları öldürmeleri şeklindedir (Yeşilbaġ, 2010).

Fenoksi propiyonat ailesinden olan Klodinafop-propargilin ratlarda kabul edilebilir günlük dozu 0.0003 mg/kg CA/gündür. Parenteral toksik dozda (5 mg/kg CA/gün) üreme ve doğurganlık üzerine olumsuz etkisi bulunmamıştır. Bu dozun üzerinde yavrularda düşük doğum ağırlığı, fiziksel gelişmede ve pelvis genişlemesinde gecikme görülmüştür. Doksan gün boyunca 0.13 mg/kg CA/gün veya 2 yıl boyunca 26.3 mg/kg CA/gün Klodinafop-propargile maruz kalan dişi ratlarda sırasıyla meme karsinomu ve ovaryum adenomu şekillendiği, uzun süre 0.32 mg/kg CA/gün maruz kalan erkek ratlarda ise prostat karsinomu görüldüğü rapor edilmiştir (Arena ve diğerleri, 2018). Fertilizasyondan 2 veya 10 saat sonra 0.2-5 µM Klodinafop-propargile maruz kalan zebra balığı embriyolarında ise ölümler dahil birçok gelişimsel defektler meydana geldiği bildirilmiştir (Gui ve diğerleri, 2011)

Fenoksi asetik asit türevlerinden olan 2,4-diklorfenoksiasetik asit (2,4-D) üzerinde en çok çalışılmış herbisitlerden biridir. Vietnam'da 1960'larda 2,4,5-T ile birlikte Turuncu Ajan (Agent Orange) karışımının içinde kullanılmış, sonrasında insanlarda doğum defektlerine neden olmuş, ardındaki 2 ay boyunca çok sayıda düşük vakası görülmüştür (Laporte, 1978). 2, 4 D aslında tek başına zararlı etkili olmasa üretim aşamasında ortaya çıkan 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), insanlardaki yarı ömrü 7-11 yıl arasında olan oldukça zehirli bir bileşiktir (WHO, 2016).

Casey ve Collie (Casey ve Collie, 1984) yaptıkları bir vaka takdiminde gebelik öncesindeki 6 haftadan başlayarak doğuma kadar 2,4-D ve 2,4-

D amin ile haftada 6 gün, günde 7 saat orman ilaçlamada çalışan bir anne ve babadan doğan bir kız çocuğunda mental gerilik ve çoklu fenotipik anormaliteler olduğu bildirilmişlerdir.

Tavşanlara 30 mg'ın üzerinde 2,4-D asit/kg/gün verildiğinde gebe annelerde toksisite oluşurken, bu doz embriyo ve fötüsü etkilememiş, herhangi bir teratojenik etki görülmemiştir (Charles, Dalgard, Cunny, Wilson ve Bus, 1996).

Erkek Wistar ratlara 30 gün boyunca günlük 100 ya da 200 mg 2,4-D/kg CA verildiğinde vücut ağırlığının 24 gün sonra azaldığı, özellikle 200 mg' lık dozda testis, seminal vezikül ve prostat ağırlıklarının vücut ağırlığına oranlarının düştüğü, dahası testosteron düzeyinin azaldığı, serum FSH and LH düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca testislerde intraselüler boşluklarda genişlemeler, epididimal spermatozoa sayısında ve motilitesinde azalma, normal olmayan sperm sayısında artış görülmüştür. 200 mg' lık dozda seminal veziküllerin sayısında azalma, kas tabakasında incelme, luminal boşlukta azalma, prostatta asiner lümen genişlerken hücre uzunluklarında azalma ve tipik invaginasyonlarda kayıp gözlemlenmiştir. Sonuçlar 2,4-D'nin subakut uygulamasının üreme sisteminde toksisiteye neden olduğu göstermiştir. Araştırıcılar 2,4 D' nin direk olarak testisleri etkileyerek Leydig hücrelerindeki androjen sentezini etkilediği ve dolayısıyla steroit hormon üretme kabiliyetini azalttığı sonucuna varmışlardır (Marouani ve diğerleri, 2017). FSH ve LH düzeyinin artması testislerin gelişimini etkiler, düşen testosteron düzeyi spermatogenezi bozar. Gonadotropin sekresyonundaki bozulma da FSH sekresyonu inhibin tarafından düzenlendiği için Sertoli hücreleri tarafından inhibin üretiminin bozulması ile açıklanabilir (Weinbauer ve diğerleri, 1989). Veziküla seminalis ve prostatta görülen histolojik değişiklikler epitelyumu çevreleyen kaslardaki atrofi ile birlikte salgının azalması testosteron seviyesinin azalmasından kaynaklanabilir. Marouani ve diğerleri (2017) ayrıca çalışmada gonadotropin sekresyonundaki bozulmanın ratlarda epididimal spermatozoa ve sperm motilitesinde azalma ve anormal sperm yüzdesinde artışa neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca, sperm sayısının azalması ya da anormal şekilli spermlerin artması diferensiyasyon sürecindeki doğal olayların da ya da anormal kromozom komplementinin bir sonucu olarak bir sonucu oluşabilir (Bruce, Furrer ve Wyrobek, 1974). Nitekim yapılan çalışmalar yüksek düzeydeki 2, 4 D' nin spermatosit hücre zarında olumsuz etkilere yol açtığı (Bertheussen, Yousef ve Figenschau, 1997) ve kromozom aberrasyonlarına ve sperm başlarında anormalitelere neden olduğunu ortaya koymuştur (Amer ve Aly, 2001). Tarım işçilerinde yapılan bir çalışmada da 2,4-D nin sperm motilitesini %50 düşürdüğü ve sperm başlarında anormalitelere neden olduğunu ortaya koyulmuştur (Lerda ve Rizzi, 1991). Sperm sayısı sperm üretimi, erkeklerde fertilitenin ve testis fonksyonlarının bir

göstergesi olduğundan sperm sayısındaki azalma ve anormal spermatozoa yüzdesinin artması fertilitenin düşmesi ile sonuçlanır (Raji, Udoh, Mewoyeka, Ononye ve Bolarinwa, 2003). 2,4-D' nin mitokondrideki enerji harcama metabolizmasını ve solunum zincirini bozarak motilitenin düşmesi hatta spermatozoon hücresinin ölmesine neden olabileceği bildirilmektedir (Tuschl ve Schwab, 2003). Dahası maruz kalan hayvanlarda 2,4-D' nin kan testis bariyerini bozarak Sertoli hücrelerinin arasındaki boşlukların genişlediği ve hatta hücrenin yok olduğu tahmin edilmektedir. Bunun sonucu da Leydig hücrelerinden testosteron üretimi azalır ve onun etkilediği ve kontrol ettiği Sertoli hücrelerinin fizyolojik fonksiyonları bozulur (Galimov ve Valeeva, 1999). Joshi, Tibrewal, Sharma ve Sharma (2012) tarafından yapılan çalışmada da 30 ve 45 gün boyunca 50, 100 ve 150 mg kg/gün 2,4-D verilen erkek ratlarda testiküler ağırlığın azaldığı aynı maddenin 300 mg kg/gün lük kronik uygulamasında da testiküler atrofi görüldüğü bildirilmiştir (Charles ve diğerleri, 1996).

2,4-D tuzları ve esterlerinin rat ve tavşanlarda 2,4-D asidin dozuna paralel maternal toksisiteye neden olduğu, her iki türde de 10 mg' lık dozda bir değişim gözlenmezken, 30 mg 2,4-D asit/kg/günde annenin vücut ağırlığının azalmaya başladığı, ratlarda 50-75 mg/kg/gün ve tavşanda 75-90 mg/kg/gün dozlarda yem tüketimi ve vücut ağırlığının ciddi düzeyde etkilendiği görülmüştür. Fötal toksisite ise 90 mg' lık dozdan sonra gözlemlenmiştir. Hem tuzlarının hem de esterlerinin hızlı bir şekilde 2,4 D aside dönüşerek toksisitesinin eşit düzeyde olduğu görülmüştür (Charles, Hanley, Wilson, Van Ravenzwaay ve Bus, 2001).

Erkek ve dişi rat, fare ve hamsterlere ağız yoluyla 5 ve 200 mg/kg 2,4-D verilmiş, erken dönemde dişi ratların dokularında erkeklerden 9 kata kadar fazla madde bulunmuş, 72. saatte erkek ve dişi dokularındaki yoğunluk eşitlenmiş, cinsiyetler arasındaki bu farklılık farelerde görülmemiştir. Hamsterlerin erkeklerinin dokularında dişilerden daha fazla 2,4-D tespit edilmiş, kinetik analizler 2,4-D' yi erkeklerin dişilerden daha iyi temizleyebilme kabiliyetinin olduğunu göstermiştir. Bütün bu veriler eşdeğer dozlarda maruziyette dişi sıçanların erkeklerden daha uzun bir süre daha yüksek 2,4-D konsantrasyonlarına maruz kaldığını ve 2,4-D kaynaklı toksisiteye daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Sıçanlarda ve hamsterlerde 2,4-D' nin klirensindeki cinsiyete bağlı bu değişiklikler, insan sağlığı risklerini doğru bir şekilde değerlendirmek için cinsiyete özgü modellere ihtiyaç olduğunu gösterebilir (Griffin, Godfrey, Kim ve Burka, 1997).

Oral olarak ratlara 5mg/kg/gün, köpeklere 1 mg/kg/gün dozlarda verilen 2,4-D'nin kronik toksisite açısından değerlendirildiğinde hiçbir yan etkisi görülmezken, maksimum tolere edilebilen doz ratların erkek ve dişilerinde sırasıyla 150 ve 75 mg, hem erkek hem de dişi köpeklerde de 7.5 mg olmuştur. Eşdeğer dozlarda verilen 2, 4-D' nin köpeklerin vücutlarında

kalma oranı ratlardan daha yüksek olmuş, köpeklerin 2,4-D toksisitesine duyarlılıkları daha yüksek bulunmuştur (Van Ravenzwaay, Hardwick, Needham, Pethen ve Lappin, 2003).

Köpeklere 13 hafta boyunca 0, 1, 3.75, 7.5 mg/kg CA/gün 2,4-D asit, 2,4-D dimetilamin tuzu ya da 2,4-D 2-etilhekzil esteri vererek subkronik; 1 yıl boyunca 0, 1, 5, and 10 mg/kg/gün doza maruz bırakarak bu maddelerin kronik etkileri incelenmiştir. Sadece subkronik denemede yüksek dozda testis ağırlığında biraz azalma görülmüş onun dışında bu dozların köpekler tarafından iyi tolere edilebildiği saptanmıştır. Her iki denemede de ovaryumlarda önemli bir etki görülmemiştir (Charles ve diğerleri, 1996).

Bir ariloksifenoksialkanoik asit bileşiği olan fenoksaprop-etil (FE), yağ asitlerinin biyosentezini inhibe ederken hücre memran depolarizasyonuna neden olmaktadır. *İn vitro* ortamda 12-60 uM FE maruz bırakılan domuz spermasının doza bağlı olarak canlılığının azalırken, normal ve progesteron uyarımlı akrozom reaksiyonunun giderek arttığı belirlenmiştir. Ayrıca 12 ve 30 uM'lık dozlarda kapasitasyonunun azaldığı 60, uM'da yükseldiği bildirilmiştir (Fierro ve diğerleri, 2009). Yine başka bir çalışmada 50-500 uM FE'nin artan dozla birlikte domuz sperm canlılığını, progresif motilitesini ve semenin hareketlilikle ilgili bazı kalite parametrelerinde önemli düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (Betancourt, Reséndiz ve Fierro, 2006). He, Wang, Shen, Sun ve Yin (2019). 20-80 uM FE'nin fare oosit gelişimini mayoz bölünme sürecini bozarak olumsuz etkilediğini, oositlerin sperm bağlama kapasitelerinin düşürdüğünü ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine neden olarak apoptozuna yol açtığını bildirmişlerdir. Benzer şeklide 50-500 uM FE'in domuz oositlerinin de canlılık ve maturasyonunun doza bağlı olarak azalttığı da belirlenmiştir (Casas, Bonilla, Ducolomb ve Betancourt, 2010).

Sihalofop-butil (SFB) 1987 yılında Dow AgroSciences tarafından geliştirilen ve pirinç tarlalarındaki yabancı otlara karşı kullanılan ariloksifenoksipropionat türevi herbisittir (Ottis ve ark. 2005). Üreme ve gelişmeye etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda, 0.25-8 mg/L SFB zebra balığı embriyolarının canlığını düşürerek ölüme veya gelişimsel defektlere neden olduğu bildirilmiştir (Cao ve diğerleri, 2016). Başka bir çalışmada da fertilizasyondan 4 saat sonra *in vitro* ortamda 120 saat boyunca 0.1-0.6 mg/L SFB'a maruz kalan Zebra balığı emriyolarında 0.3 ve üstü konsantrasyonlarda doza ve zamana bağlı ölümlere veya yapısal bozuklulara ve ROS birikimine yol açtığı rapor edilmiştir (Zhu ve diğerleri, 2015). Benzer etkiler 0.4-2 mg/L SFB uygulanan Sazan balığı embriyolarında da görülmüştür (Xia, Wang, Wan, Huo ve Chang, 2018).

Yine bir ariloksifenoksipropiyonat türevi olan Kletodim (KLD)' in insanlarda orta derecede akut toksisiteye sahip olduğu rapor edilse de, uzun

vadeli etkileri, kanserojen etkisi veya reprodüktif toksisitesinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bununla beraber, 2 nesil boyunca KLD'e maruz kalan ratlarda prostat ve seminal vezikül ağırlığında değişiklikler meydana geldiği bildirilmiştir (Martin ve diğerleri, 2009). Ayrıca 10-500 ug/L KLD'e 120 saat boyunca maruz bırakılan zebra balıklarının embriyolarında doz ve zamana bağlı olarak ölümler görüldüğü, en yüksek dozun ise 96 saatten itibaren neredeyse tüm embriyoları öldürdüğü rapor edilmiştir (Xiong ve diğerleri, 2019).

Tepraloksidim (TLD), asetil koenzim A karboksilazı inhibe eden bir sikloheksandion türevi herbisittir. EFSA (2004) raporuna göre 90 gün boyunca 12 mg/kg TLD'e maruz kalan köpeklerde epididimis ve prostat bezinin etkilediği, 2 nesil boyunca 33 mg/kg TLD'e maruz kalan ratlarda ise yavruların düşük doğum ağırlıklı, kalp ve iskelet sisteminde malformasyonlarla doğduğu rapor edilmiştir. Japon Gıda Güvenliği Komisyonu ise TLD'nin köpeklerde seminifer tubül atrofisine neden olurken, ratlarda teratojenik bir etkisinin olmadığını ve TLD'nin günlük kabul edilebilir maruz kalma düzeyini 0.05 mg/kg CA olduğunu bildirmiştir (FSCJ, 2015). Avustralya Pestisit ve Veteriner Tıp Birliği (2003)'nin raporuna göre Beagle köpekler 12000 ppm' kadar TLD'ye 4 hafta ya da 10000 ppm' e kadar 3 ay maruz kaldığında bazı kan parametreleri dışında herhangi bir değişiklik görülmezken, aynı cins köpeklerde 12 ay boyunca uygulanan 8000 ppm TLD'nin ise epididimis ve testisin germinal epitelyumunda dejenerasyon ve atrofiye neden olduğu rapor edilmiştir. Aynı raporda 100-4000 ppm TLD'e maruz kalan farelerin erkeklerinde en yüksek dozun etkisiyle epidimiste atrofi ve spermatik granülom, dişilerinde ise 3000 ppm TLD'nin etkisiyle granuloza hücre tümörleri gözlendiği bildirilmiştir. Gebeliğin 6-15. günleri arasında 40-360 mg/kg/gün TLD'ye maruz kalan ratlarda ise en yüksek dozun canlı fötüs oranı ile, fötal, plasental ve uterus ağırlıklarını düşürdüğü belirtilmiştir. Benzer şekilde gebeliğin 7-19. günleri arasında 20-180 mg/kg/gün TLD'e maruz kalan tavşanlarda ise herhangi bir embriyonal/fötal toksisiteye rastlanılamamıştır.

Ariloksifenoksi-propiyonat herbisitlerden olan Fluazifop-butil'in olumsuz etki tespit edilmeyen dozu ve gözlenen en düşük yan etki dozu 1 yaşındaki köpeklerde sırasıyla 25 mg/kg/gün ve 125 mg/kg/gün olarak bildirilmiş, 25 mg/kg/gün dozunda kolesterol düzeyinde düşmeler gözlenmiştir (Dellarco, Rowland ve May, 2010). 21 gün boyunca 18.75, 37.5, and 75 mg/kg CA/gün Fluazifop-p-butil verilen erkek Wistar ratlarda da testis LDH düzeyinin yükselmesi, toksisite kaynaklı testiküler atrofiye bağlanmıştır (Ore ve Olayinka, 2017). Farelerde yine bir Ariloksifenoksi-propiyonat herbisiti olan quizalofop-p-etilin testislerin ağırlıklarında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Soltani, Deen, Bowley ve Sikkema, 2005).

Sonuç

Her geçen gün giderek artan herbisit kullanımı bu maddelerin ticari payını yükseltmekte ve bu konuda çalışan ilaç endüstrisinin iştahını kabartmaktadır. Sadece Türkiye' de son 1 yıl içerisinde 70'ten fazla herbisit ruhsat almıştır ve hızla bunlara yenileri eklenmektedir. Her ne kadar dünya genelinde en çok kullanılan herbisit glifosat olsa da Türkiye de bu etken maddeyi içeren bir herbisitlerin 2018 ve öncesinde ruhsat aldığı, 2019 ve sonrasında etken maddesi glifosat olan bir ruhsatlandırma yapılmadığı görülmektedir. Hazırlanan derlemede, Türkiye'de son 16 ayda en çok en çok ruhsat alan herbisitlerin etki şekillerine göre Asetolaktat Sentaz Enzimini inhibe eden ve Asetil CoA Karboksilazı inhibe edenler olduğu ortaya çıkmıştır. Derlemede bu herbisitlerin üreme sistemine etkileri üzerinde durulmuş, üzerinde en çok çalışma yapılan herbisidin 2, 4 D olduğu görülmüştür. Bu maddenin özellikle erkek üreme sistemine ve üreme hormonları üzerine baskılayıcı etkisi literatürler eşliğinde anlatılmıştır. Gruptaki diğer herbisitlerin de bazılarında kronik maruziyet durumunda reprodüktif toksisite belirtileri gözlenmiştir.

İstatistiksel rakamlara da bakıldığında herbisit kullanımındaki artış açıkça görülmektedir. Bu herbisitlerin sadece bitkilere değil, insan ve hayvan sağlığına, yakın çevredeki sulara da bulaşarak, buradaki balıklara ya da suda yaşayan başka canlılara olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Derlemede herbisitlerin sadece üreme sistemi üzerindeki etkileri üzerinde durulmuş olup, endokrin bozucu diğer etkileri de ayrıca araştırılması gereken bir konudur. Herbisit kullanımına bağlı riskler konusunda ve bu risklerin azaltılabilmesi için alınması gereken önlemler konusunda çiftçilerin bilinçlendirilmesi çok önemli bir konu olup, konu aslında tüketici, üretici, dağıtıcı ve denetleyici kurumların ortak çözmesi gereken bir problemdir. Tüketicilerin pestisit içermeyen ürünlere taleplerinin artması, üreticinin bu maddelerin bilinçli kullanımı konusunda denetleyici kurumlar ve tedarikçiler tarafından denetlenmesi ve kullanımının azaltılmasına yönelik önlemler alması, hem insan, hem hayvan sağlığına hem de çevreye zarar vermeyen ürünlerin yetiştirilmesinde önemli unsurlardır.

Kaynaklar

Akbulut, M. (2013). *Radyasyonla Başlatılan Aşılama Ve Polimerizasyon Yöntemleri İle Atrazin Baskılı Polimerlerin Hazırlanması*. Hacettepe Üniversitesi.

Amer, S. M. ve Aly, F. A. E. (2001). Genotoxic effect of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and its metabolite 2,4-dichlorophenol in mouse. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *494*(1–2), 1–12. doi:10.1016/S1383-5718(01)00146-2

Anonim. (2020). Bitki Koruma Ürünleri Veri Tabanı. *T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı*. 27 Nisan 2020 tarihinde https://bku.tarim.gov.tr/Kullanim/TavsiyeArama adresinden erişildi.

APVMA. (2003). *Public Release Summary on Evaluation of the new active TEPRALOXYDIM in the product Aramo Herbicide*. https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/14056-prs-tepraloxydim.pdf adresinden erişildi.

APVMA. (2008). *Evaluation of the new active pyroxulam in the product*. https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/13981-prs-pyroxsulam.pdf adresinden erişildi.

Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., Brancato, A., Brocca, D., Bura, L., … Villamar-Bouza, L. (2018, 1 Kasım). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance clodinafop (variant evaluated clodinafop-propargyl). *EFSA Journal*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd. doi:10.2903/j.efsa.2018.5467

Bertheussen, K., Yousef, M. I. ve Figenschau, Y. (1997). A new sensitive cell culture test for the assessment of pesticide toxicity. *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, *32*(2), 195–211. doi:10.1080/03601239709373082

Betancourt, M., Reséndiz, A. ve Fierro, E. C. y. R. (2006). Effect of two insecticides and two herbicides on the porcine sperm motility patterns using computer-assisted semen analysis (CASA) in vitro. *Reproductive Toxicology*, *22*(3), 508–512. doi:10.1016/j.reprotox.2006.03.001

Billington, R., Gehen, S. C. ve Hanley, T. R. (2010). Toxicology of Triazolopyrimidine Herbicides. *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* içinde (ss. 1865–1885). Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-12-374367-1.00087-2

Bruce, W. R., Furrer, R. ve Wyrobek, A. J. (1974). Abnormalities in the shape of murine sperm after acute testicular X-irradiation. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *23*(3), 381–386. doi:10.1016/0027-5107(74)90112-2

Cao, F., Liu, X., Wang, C., Zheng, M., Li, X. ve Qiu, L. (2016). Acute and short-term developmental toxicity of cyhalofop-butyl to zebrafish

(Danio rerio). *Environmental Science and Pollution Research*, *23*(10), 10080–10089. doi:10.1007/s11356-016-6236-x

Casas, E., Bonilla, E., Ducolomb, Y. ve Betancourt, M. (2010). Differential effects of herbicides atrazine and fenoxaprop-ethyl, and insecticides diazinon and malathion, on viability and maturation of porcine oocytes in vitro. *Toxicology in Vitro*, *24*(1), 224–230. doi:10.1016/j.tiv.2009.09.004

Casey, P. H. ve Collie, W. R. (1984). Severe mental retardation and multiple congenital anomalies of uncertain cause after extreme parental exposure to 2,4-D. *The Journal of Pediatrics*, *104*(2), 313–315. doi:10.1016/S0022-3476(84)81022-7

Charles, J. M., Dalgard, D. W., Cunny, H. C., Wilson, R. D. ve Bus, J. S. (1996). Comparative subchronic and chronic dietary toxicity studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine, and ester in the dog. *Fundamental and Applied Toxicology*, *29*(1), 78–85. doi:10.1006/faat.1996.0008

Charles, J. M., Hanley, T. R., Wilson, R. D., Van Ravenzwaay, B. ve Bus, J. S. (2001). Developmental toxicity studies in rats and rabbits on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its forms. *Toxicological Sciences*, *60*(1), 121–131. doi:10.1093/toxsci/60.1.121

Dellarco, V. L., Rowland, J. ve May, B. (2010). A retrospective analysis of toxicity studies in dogs and impact on the chronic reference dose for conventional pesticide chemicals. *Critical Reviews in Toxicology*. doi:10.3109/10408440903401529

EFSA. (2005, 1 Mart). Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tribenuron. *EFSA Journal*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd. doi:10.2903/j.efsa.2005.15r

EFSA. (2008). Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance nicosulfuron. *EFSA Journal*, *6*(1), 120r. doi:10.2903/j.efsa.2008.120r

EFSA. (2013). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pyroxsulam. *EFSA Journal*, *11*(4). doi:10.2903/j.efsa.2013.3182

EFSA. (2015). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance florasulam. *EFSA Journal*, *13*(1). doi:10.2903/j.efsa.2015.3984

EFSA. (2016a). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mesosulfuron (variant evaluated mesosulfuron-methyl). *EFSA Journal*, *14*(10), e04584. doi:10.2903/j.efsa.2016.4584

EFSA. (2016b). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance propoxycarbazone (variant evaluated propoxycarbazone-sodium). *EFSA Journal*, *14*(11). doi:10.2903/j.efsa.2016.4612

EFSA. (2017). Peer review of the pesticide risk assessment of the active

substance foramsulfuron. *EFSA Journal*, *14*(3). doi:10.2903/j.efsa.2016.4421

EFSA. (2018a). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance iodosulfuron-methyl-sodium (approved as iodosulfuron). *EFSA Journal*, *14*(4). doi:10.2903/j.efsa.2016.4453

EFSA. (2018b). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance imazamox. *EFSA Journal*, *14*(4). doi:10.2903/j.efsa.2016.4432

Ertürk, S., Alkan, M., Çakır, E., Elibüyük, E. A. ve Koca, E. (2018). Teoriden Pratiğe Kimyasal Mücadele ve Gelecek Stratejisi. N. Birişik (Ed.), (1. Baskı., ss. 99–119). Ankara: Öatsa Basımevi.

European Commission. (2009). EU Pesticides database. *Regulation (EC) No 1107/2009*. 19 Mayıs 2020 tarihinde https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.detail&language=EN&selectedID=2025 adresinden erişildi.

Eyhorn, F., Roner, T. ve Specking, H. (2015). *Pestisit Kullanımını ve Pestisitlere İlişkin Riskleri Azaltmak: Nasıl Bir Eyleme İhtiyaç Var?* http://zehirsizsofralar.org/wp-content/uploads/2019/12/Pestisit-kullanımını-azaltmak.pdf adresinden erişildi.

FAOSTAT. (2017). 12 Nisan 2020 tarihinde http://www.fao.org/faostat/en/#data/RP adresinden erişildi.

Fernandez-Cornejo, J., Wechsler, S., Livingston, M. ve Mitchell, L. (2014). *Genetically Engineered Crops in the United States*. www.ers.usda.gov adresinden erişildi.

Fierro, R., Maravilla-Galván, R., González-Márquez, H., Gómez-Arroyo, S., Jiménez, I. ve Betancourt, M. (2009). Effects of Atrazine and Fenoxaprop-Ethyl on capacitation and the acrosomal reaction in Boar Sperm. *International Journal of Toxicology*, *28*(1), 24–32. doi:10.1177/1091581809333138

Galimov, S. N. ve Valeeva, G. R. (1999). Effect of 2,4-D ecotoxicants on spermatogenesis and fertility of albino rats. *Aviakosmicheskaia i ekologicheskaia meditsina = Aerospace and environmental medicine*, *33*(1), 32–34. https://europepmc.org/abstract/med/10330569 adresinden erişildi.

Griffin, R. J., Godfrey, V. B., Kim, Y. C. ve Burka, L. T. (1997). Sex-dependent differences in the disposition of 2,4- dichlorophenoxyacetic acid in sprague-dawley rats, B6C3F1 mice, and syrian hamsters. *Drug Metabolism and Disposition*, *25*(9), 1065–1071. http://dmd.aspetjournals.org/content/25/9/1065.short adresinden erişildi.

Gui, W., Dong, Q., Zhou, S., Wang, X., Liu, S. ve Zhu, G. (2011). Waterborne exposure to clodinafop-propargyl disrupts the posterior and ventral development of zebrafish embryos. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *30*(7), 1576–1581. doi:10.1002/etc.549

Gupta, P. K. (2017). Herbicides and fungicides. *Reproductive and Developmental Toxicology* içinde (ss. 657–679). doi:10.1016/B978-0-12-804239-7.00037-8

Haffmans, S., Sievers-Langer, J. ve Weber, C. (2014). *Argumente gegen die Verwendung von Glyphosat und anderen Herbiziden. Hamburg : Agrarkoordination e.V., Pestizid Aktions-Netzwerk*. www.pan-germany.org adresinden erişildi.

He, Y. T., Wang, W., Shen, W., Sun, Q. Y. ve Yin, S. (2019). Melatonin protects against Fenoxaprop-ethyl exposure-induced meiotic defects in mouse oocytes. *Toxicology*, *425*. doi:10.1016/j.tox.2019.152241

Herbicide Resistance Action Committee. (2018). Global Classification Lookup. 28 Nisan 2020 tarihinde https://hracglobal.com/tools/classification-lookup adresinden erişildi.

IARC Director. (2018). *IARC response to criticisms of the Monographs and the glyphosate evaluation*.

Joshi, S. C., Tibrewal, P., Sharma, A. ve Sharma, P. (2012). Evaluation of toxic effect of 2,4-d (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) on fertility and biochemical parameters of male reproductive system of albino rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *4*(SUPPL.3), 338–342. https://pdfs.semanticscholar.org/7e98/43b4979efad5913944914393d0e1e5337e8a.pdf adresinden erişildi.

Joshi, Suresh C, Tibrewal, P., Sharma, A. ve Sharma, P. (2012). Evaluation of toxic effect of 2,4-d (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) on fertility and biochemical parameters of male reproductive system of albino rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *4*(SUPPL.3), 338–342. https://pdfs.semanticscholar.org/7e98/43b4979efad5913944914393d0e1e5337e8a.pdf adresinden erişildi.

Kjeldsen, L. S., Ghisari, M. ve Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2013). Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *272*(2), 453–464. doi:10.1016/j.taap.2013.06.028

Klotzbach, J. ve Durkin, P. (2004). *Metsulfuron Methyl-Human Health and Ecological Risk Assessment-Final Report USDA, Forest Service Forest Health Protection*. www.sera-inc.com adresinden erişildi.

Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Niiyama, K. ve Kobayashi, K. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental Health Perspectives*, *112*(5), 524–531. doi:10.1289/ehp.6649

Larsen, S. B., Giwercman, A., Spanò, M. ve Bonde, J. P. (1998). A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish

farmers. *Reproductive Toxicology*, *12*(6), 581–589. doi:10.1016/S0890-6238(98)00047-1

Lerda, D. ve Rizzi, R. (1991). Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutation Research Letters*, *262*(1), 47–50. doi:10.1016/0165-7992(91)90105-D

Marouani, N., Tebourbi, O., Cherif, D., Hallegue, D., Yacoubi, M. T., Sakly, M., … Ben Rhouma, K. (2017). Effects of oral administration of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on reproductive parameters in male Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research*, *24*(1), 519–526. doi:10.1007/s11356-016-7656-3

Martin, M. T., Mendez, E., Corum, D. G., Judson, R. S., Kavlock, R. J., Rotroff, D. M. ve Dix, D. J. (2009). Profiling the reproductive toxicity of chemicals from multigeneration studies in the toxicity reference database. *Toxicological Sciences*, *110*(1), 181–190. doi:10.1093/toxsci/kfp080

Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O. ve Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *8*(6), 2265–2303. doi:10.3390/ijerph8062265

Ore, A. ve Olayinka, E. T. (2017). Fluazifop-p-butyl, an aryloxyphenoxypropionate herbicide, diminishes renal and hepatic functions and triggers testicular oxidative stress in orally exposed rats. *Toxicology and Industrial Health*, *33*(5), 406–415. doi:10.1177/0748233716657763

PPDB Search: Pesticide Properties DataBase. (2020). 28 Nisan 2020 tarihinde https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/search.htm adresinden erişildi.

Raji, Y., Udoh, U. S., Mewoyeka, O. O., Ononye, F. C. ve Bolarinwa, A. F. (2003). Implication of reproductive endocrine malfunction in male antifertility efficacy of Azadirachta indica extract in rats. *African journal of medicine and medical sciences*, *32*(2), 159–165. https://europepmc.org/abstract/med/15032463 adresinden erişildi.

Sabra, F., Mossa, A., Sabra, F., Marzouk, M. A. ve Mossa, A. H. (2005). *Reproductive effects of technical and formulated tribenuron-methyl on male albino rats. Outcomes of the international workshop View project the two project View project Reproductive Effects of Technical and Formulated Tribenuron-Methyl on Male Albino Rats*. *Article in International Journal of Agriculture and Biology*. http://www.ijab.org adresinden erişildi.

Soltani, N., Deen, B., Bowley, S. ve Sikkema, P. H. (2005). Effects of pre-emergence applications of flufenacet plus metribuzin on weeds and soybean (Glycine max). *Crop Protection*, *24*(6), 507–511.

doi:10.1016/j.cropro.2004.09.018

TÜİK. (2018). Tarımsal ilaç Kullanımı İstatistikleri.

Tuschl, H. ve Schwab, C. (2003). Cytotoxic effects of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology*, *41*(3), 385–393. doi:10.1016/S0278-6915(02)00238-7

Van Ravenzwaay, B., Hardwick, T. D., Needham, D., Pethen, S. ve Lappin, G. J. (2003). Comparative metabolism of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in rat and dog. *Xenobiotica*, *33*(8), 805–821. doi:10.1080/0049825031000135405

Weinbauer, G. F., Bartlett, J. M. S., Fingscheidt, U., Tsonis, C. G., De Kretser, D. M. ve Nieschlag, E. (1989). Evidence for a major role of inhibin in the feedback control of FSH in the male rat. *Journal of Reproduction and Fertility*, *85*(2), 355–362. doi:10.1530/jrf.0.0850355

WHO. (2016). Dioxins and their effects on human health. *Central European Journal of Public Health*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health adresinden erişildi.

Xia, X., Wang, P., Wan, R., Huo, W. ve Chang, Z. (2018). Toxic effects of cyhalofop-butyl on embryos of the Yellow River carp (Cyprinus carpio var.): alters embryos hatching, development failure, mortality of embryos, and apoptosis. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(24), 24305–24315. doi:10.1007/s11356-018-2489-x

Xiong, G., Zou, L., Deng, Y., Meng, Y., Liao, X. ve Lu, H. (2019). Clethodim exposure induces developmental immunotoxicity and neurobehavioral dysfunction in zebrafish embryos. *Fish and Shellfish Immunology*, *86*, 549–558. doi:10.1016/j.fsi.2018.12.002

Yeşilbağ, S. (2010). *Quzalofop-P-Etil Herbisitinin Soğan (Allium Cepa L.) Köklerindeki Genotoksik Etkilerinin RAPD ve Comet Assaylerle Belirlenmesi*.

Zhu, L., Mu, X., Wang, K., Chai, T., Yang, Y., Qiu, L. ve Wang, C. (2015). Cyhalofop-butyl has the potential to induce developmental toxicity, oxidative stress and apoptosis in early life stage of zebrafish (Danio rerio). *Environmental Pollution*, *203*, 40–49. doi:10.1016/j.envpol.2015.03.044

Bölüm 42

MİTOKONDRİYAL APOPTOZ

Aslı GİRAY[1]

1 Dr. Öğretim Üyesi , Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, asli.giray@alanya.edu.tr

Yaşamımızın her anında, vücudumuzdaki milyonlarca hücre, apoptoz adı verilen düzenlenmiş bir hücre ölümüne maruz kalır. Bu hücresel süreç, bizi sadece sağlıklı tutmak için değil, aynı zamanda kanserden korumak için çeşitli temel roller oynar. Genetik olarak kontrol edilen bir programlanmış hücre ölümü olan apoptoz, birçok farklı fizyolojik ve toksik uyarana bir cevaptır (Kale ve ark. 2018; Taylor ve ark., 2008). Kontrolsüz çoğalma veya DNA hasarı dahil olmak üzere birçok onkojenik stres, apoptozu tetikler; sonuç olarak, apoptoz transformasyon riski altındaki hücreleri inhibe ederek, kanseri etkili bir şekilde önler. Apoptoz ayrıca tümörjenezi başka çeşitli yollarla da baskılar. Örneğin, metastatik hastalık için bir ön koşul olan hücrelerin matris ayrılması, anoikis adı verilen bir apoptoz formunu indükler. Kısacası, kanserin başlaması ve ilerlemesi için apoptozun birçok aşamada inhibe edilmesi gerekir. Hücre ölümü aynı zamanda kanser tedavisinde kilit rol oynamaktadır. Kanseri tedavi etmenin en iyi yolu onu öldürmektir; aslında birçok anti-kanser terapisi bunu çeşitli mekanizmalar yoluyla hücre ölümünü indükleyerek yapmaktadır. Böylece, hücre ölümünün inhibisyonu, hem tümör oluşumunu teşvik eden hem de tedavi yanıtlarını inhibe eden bir çift yönlü hareket gibi davranabilir. Bununla birlikte, hücre ölümünün inhibisyonu kanseri teşvik etmesine rağmen, tümör hücrelerinin kendileri genellikle apoptoza duyarlı kalırlar (Lopez ve Tait, 2015; Tait ve ark., 2013). Gerçekten de, kanser hücreleri genellikle normal dokuya göre hücre ölümüne daha duyarlıdır. Daha sonra daha ayrıntılı olarak ele alacağımız gibi, bu paradoks, tümör hücrelerinin karşı karşıya kaldığı doğal stresler nedeniyle onları etkili bir şekilde kenara doğru iterek açıklanabilir. Önemli olarak, bu, tümör ölümünü seçici olarak tetiklemek için terapötik bir pencere sağlayabilir. Bu derlemede, kanser gelişiminde ve tedavisinde hücre ölümünün rolünü, özellikle apoptozun mitokondriyal yoluna odaklanarak tartışacağız. Tartışmamızı mitokondriyal apoptoz ile sınırlasak da, programlanmış hücre ölümünün, özellikle de nekroptozun da mevcut olduğunu belirtmek önemlidir. Apoptozdan farklı olarak, nekroptozun yürütülmesi için mitokondri gerekmez, ancak şu anda kanserde hedeflenmiş nekroptozun, mümkün olup olmadığı ya da gerçekten faydalı olup olmadığı belirsizdir (Tait ve ark., 2013). Burada, progresif bir şekilde, mitokondriyal apoptotik yolağı ana hatlarıyla belirleyeceğiz ve üzerinde tartışacağız.

MİTOKONDRİ VE HÜCRE ÖLÜMÜ

Mitokondri, esas olarak ATP üretimi gibi temel biyosentetik süreçlerdeki rolleri nedeniyle yaşam için gereklidir. Paradoksal olarak, 1990'ların ortasında, merkezi bir rolü ima eden kanıtlar ortaya çıktı apoptotik hücre ölümünde mitokondrinin rolü olduğunu gösteren kanıtlar elde edildi (Lopez ve Tait, 2015). Mitokondri, simbiyotik bakterilerden köken alan

maternal kalıtsal sitoplazmik bir organeldir (Wallace, 2012). Çoğu mitokondriyal protein, çekirdekte kodlanacak şekilde konakçılarıyla birlikte evrimleştiler. Bununla birlikte, mitokondri, tRNA ve rRNA'ları ve solunum için gerekli proteinleri kodlayan küçük bir 16Kb DNA genomunu (mtDNA) sahiptir. Hücreler, yüzlerce mitokondriye sahiptir. Mitokondri, normal hücre fonksiyonu ve insan sağlığı için kritik olan önemli biyoenerjetik ve biyosentetik fabrikalardır. İnsanlarda mitokondriyal hastalıklar, sinir sistemi, kalp ve kas da dahil olmak üzere birçok dokuyu etkileyen yıkıcı hasarlara sebep olabilir (Farrar ve ark. 2013). Mitokondriyal hastalıklar, yüksek derecede heteroplazmi üzerinde hastalık gösteren patojenik mutant mitokondriyal genomların maternal kalıtımından veya esansiyel mitokondriyal genlerdeki işlev kaybı mutasyonlarının nükleer kalıtımından kaynaklanabilir.

Otto Warburg'un kanserlerin glikozu oksijen varlığında (aerobik glikoliz) laktata fermente etmenin ve fermente etmesinin olağandışı bir özellik kazandığını gözlemlemesi, mitokondriyal solunum kusurlarının aerobik glikoliz ve kanserin temelini oluşturmasına neden oldu (Warburg, 1956). Gerçekten de, "Warburg etkisi" yaygın klinik kullanımda olan FDG-PET tarafından tümör görüntülemenin temelidir (Gallamini ve ark., 2014). Bununla birlikte, tüm tümörler bu aerobik glikoliz özelliğini paylaşmaz. Ayrıca, mitokondriyal solunum kusurlarının genellikle aerobik glikolizin nedeni olmadığı ve genellikle tümör gelişimi sırasında seçilmediği de açıktır.

Programlanmış hücre ölümü, dokuların gelişimi ve homeostazı için önemlidir. Çok az hücre ölümü, otoimmün hastalıklara veya kansere neden olurken, aşırı hücre ölümü kalp veya sinir sisteminin dejeneratif hastalıklarının zayıflamasına neden olabilir (Brunelle and Letai, 2009). Apoptozun genetik olarak kontrol edildiği iddiası, ilk olarak *Caenorhabditis elegans* model organizmasının bazı mutantlarının, gelişim sırasında normal olarak bu sürece giren hücrelerde apoptozun başarısızlığına neden olduğu gözlendiğinde ortaya çıkmıştır (Hengartner ve ark., 1992). Daha sonra, *C.elegans*'ta bulunan mutant genler tarafından kodlanan proteinlerin, B hücresi CLL/lenfoma 2 (BCL-2) dahil olmak üzere memeli proteinleri ile homoloji gösterdiği bulunmuştur (Hengartner ve Horvitz, 1994). Memelilerde yapılan daha sonraki çalışmalar, mitokondri aracılığıyla gerçekleşen bir yolağın (intrinsik apoptotik yolak) ve ölüm reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşen bir apaoptotik yolağın (ekstrinsik apoptotik yolak) olduğunu ortaya çıkarmıştır. Mitokondriyal yolaktaki apoptoz, Bcl-2 protein ailesinin üyeleri tarafından düzenlenir.

BCL-2 AİLESİ

Dans etme, bir yaşama sevinci olabilir; ancak hücrelerde durum bazen farklı olabilmektedir. Hücrelerde, BCL-2 ailesi proteinlerinin üyeleri

arasında, hücrelerin kendi ölümlerine yol açabilecekleri bir dans vardır. BCL-2 ailesi proteinleri içinde dans partnerinin değişimi apoptozu düzenler. Bu dansın sonucuna - hücrenin kaderine - BCL-2 ailesi proteinleri arasındaki net etkileşimler karar verir. Bu etkileşimler, proteinlerin bolluğu ve ortaklar arasındaki afinite ile yönetilir. Çoğu dans pistinde, dans ortakları arasındaki yakınlıklar, BCL-2 ailesi proteinleri arasındaki etkileşimlerin gerçekleştiği hücre içi zarlarda meydana gelen protein konformasyon değişikliklerinin sonucudur. Ayrıca, apoptotik uyaranlar, hücre tipi ve post-translasyonel modifikasyonlar, mitokondriyal dış membran permiabilizasyonunu (MOMP) kontrol etmek için baskın olan etkileşimleri farklı şekilde düzenlemektedirler (Kale ve ark., 2018). BCL-2 ailesi proteinleri arasındaki dansın nihai amacı, mitokondriyal dış zar içinde porlar oluşturarak apoptozu tetiklemektir. MOMP, pro-apoptojenik faktörlerin (örn., Sitokrom c) mitokondriyal intermembran boşluğundan (IMS) sitozole salımıyla sonuçlanır ve sonuç olarak hücreyi sökme ve tahrip etme işlevi gören bir kaspaz kaskadının aktivasyonuna neden olur. Kaspazlar, apoptozun tipik biyokimyasal ve morfolojik özelliklerinde doruğa ulaşan uygun hücresel fonksiyon ve homeostaz için hayati önem taşıyan yüzlerce proteini ayırır (Zong ve ark., 2016).

BCL-2 ailesinin 20 üyesi bulunmaktadır ve primer işlevlerine bağlı olarak iki grup altında sınıflandırılmaktadırlar (Kale ve ark., 2018; Lopez ve Tait, 2015; Ryan ve ark., 2010):

(1) Apoptozu inhibe eden anti-apoptotik proteinler (BCL-2, BCL-XL, BCL-W, MCL-1, BFL-1/A1).

(2) Apoptozu uyaran pro-apoptotik proteinler (BAK, BAX, BOK, BAD, BID, BIM, BIK, BMF, HRK, NIK, BNIP-3, NOXA, PUMA)

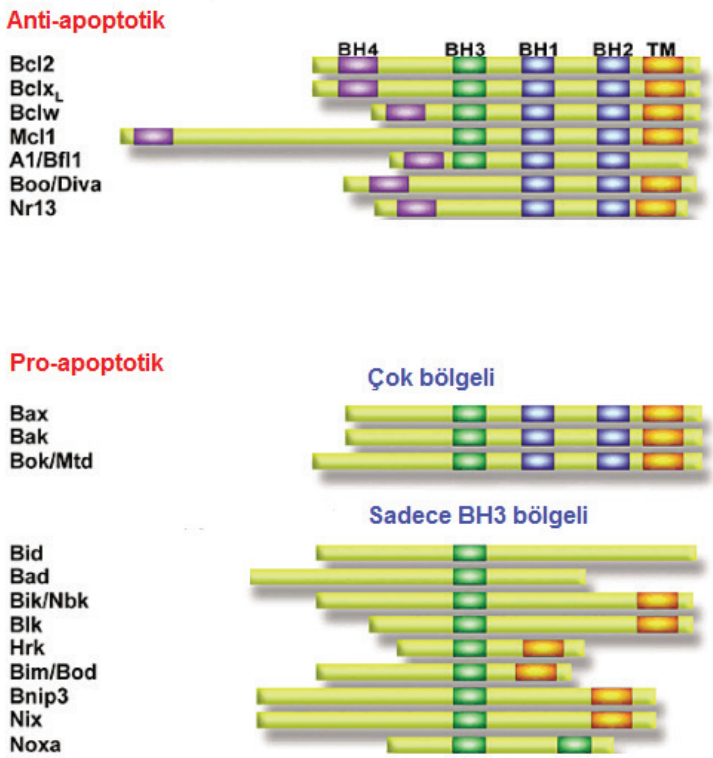
a) Apoptozu uyaran çoklu pro-apoptotik proteinler (BAX, BAK, BOK).

b) Sadece BH3 taşıyan pro-apoptotik proteinler (BAD, BID, BIK, BIM, BMF, HRK, NOXA, PUMA vb.).

Hücrenin yaşam ile ölüm arasındaki seçimini pro ve anti-apoptotik BCL-2 proteinlerinin arasındaki denge belirler (Kale ve ark., 2018; Lopez ve Tait, 2015; Ryan ve ark., 2010; Tomatır, 2003). Pro ve anti-apaototik proteinler, dizi homolojisi paylaşan ve BCL-2 ailesinin üyeleri arasında heterodimerik etkileşimler için önemli olan bir veya daha fazla BCL-2 homolojisi (BH) domainine sahiptirler (Chittenden, 1995; Daniel and Korsmeyer, 2004). Bütün BCL-2 ailesi proteinleri bir BH3 domaini taşımaktadır. Çoğu anti-apoptotik protein, BH 1-4 domainlerine sahiptir. Pro-apoptotik proteinler, sahip oldukları BH domainlerinin sayısına ve işlevine göre iki gruba ayrılmaktadırlar. BAX ve BAK, BH 1-3 domainlerine

sahip pro-apoptotik proteinlerdir ve çok bölgeli pro-apoptotik veya efektör proteinler olarak bilinirler (Brunelle ve Letai, 2009). Anti-apoptotik ve por oluşturucu proteinler dört BH domainin tamamına (çoklu BH domain proteinleri) sahiptir ve diğer aile üyelerinin BH3 domainlerine reseptör görevi gören hidrofobik BH3 domain bağlayıcı bir oluk oluşturlar. Yüksek oranda korunmuş bir tersiyer yapıya sahiptirler (Kale ve ark., 2018). BH3 domaini, BCL-2 ailesi üyelerinin primer apoptotik fonksiyonu ve bu üyelerin hücreiçi zarlar arasındaki etkileşimleri için gereklidir. Aktivatör BH3 proteinlerinin BH3 domaini, BAX/BAK içindeki BH3 domain-bağlayıcı oluğuna bağlanır. Bu durum, BAX ve BAK'ı aktive ederek, MOM (mitokondriyal dış membran) içinde BAX/BAK homooligomerizasyonu ve por oluşumu ile sonuçlanan bir dizi konformasyon değişikliğini ortaya çıkarır (Ryan ve ark., 2010). Geriye kalan diğer pro-apoptotik proteinler ise sadece üçüncü BH domainini içerirler ve sadece BH3 bölgeli proteinler olarak bilinir (Şekil 1). Sadece BH3 domainine sahip proapoptotik proteinler, aktivatör ve duyarlılaştırıcı proteinler olarak görev yapmaktadırlar (BID' in solusyondaki yapılandırılmamış hali hariç). Sadece BH3 bölgeli proteinler, hücresel hasar ve düzensizliğin upstream nöbetçileri olarak işlev görürler. Bunlar, transkripsiyonel up-regülasyon, hücre altı lokalizasyonu ve/veya translasyon sonrası modifikasyonları içeren mekanizmalar yoluyla DNA hasarı, büyüme faktörü eksikliği ve onkogen aktivasyonu dahil olmak üzere birçok zararlı uyaran tarafından aktive edilebilirler. Örneğin, PUMA (p53-up-regüle edilmiş apoptoz modülatörü) ve NOXA, DNA hasarına yanıt olarak p53 tarafından transkripsiyonel olarak up- regüle edilir (Letai ve ark. 2002; Nakano ve Vousden, 2001; Oda ve ark., 2000).

Bazı hücrelerde BIM, sadece belirli ölüm uyaranlarına yanıt olarak salınmak üzere hücre iskeleti içinde sekestre edilebilir. BH3 etkileşimli alan ölüm agonisti (BID), kesik BID (tBID) oluşturmak için kaspaz 8 aracılığıyla salınarak aktive edilirken (Zha ve ark., 1996), BCL-2 ilişkili ölüm promotoru (BAD), defosforilasyon ile aktive edilir (Li, 1998). Bu ailenin nispeten sayısız pro- ve anti-apoptotik üyesi, hücrenin mitokondriyal dış zarının geçirgenliğini kontrol ederek, hücrenin sonunun ölümle sonuçlanıp sonuçlanmayacağına karar vermek için birbirleriyle karmaşık etkileşimlere girerler.



Şekil 1: *BCL-2 ailesi proteinleri: Anti-apoptotik proteinler ve pro-apoptotik proteinler (Çok bölgeli ve sadece BH3 bölgeli proteinler).*

MİTOKONDRİ DIŞ ZARI PERMEBİLİZASYONU (MOMP)

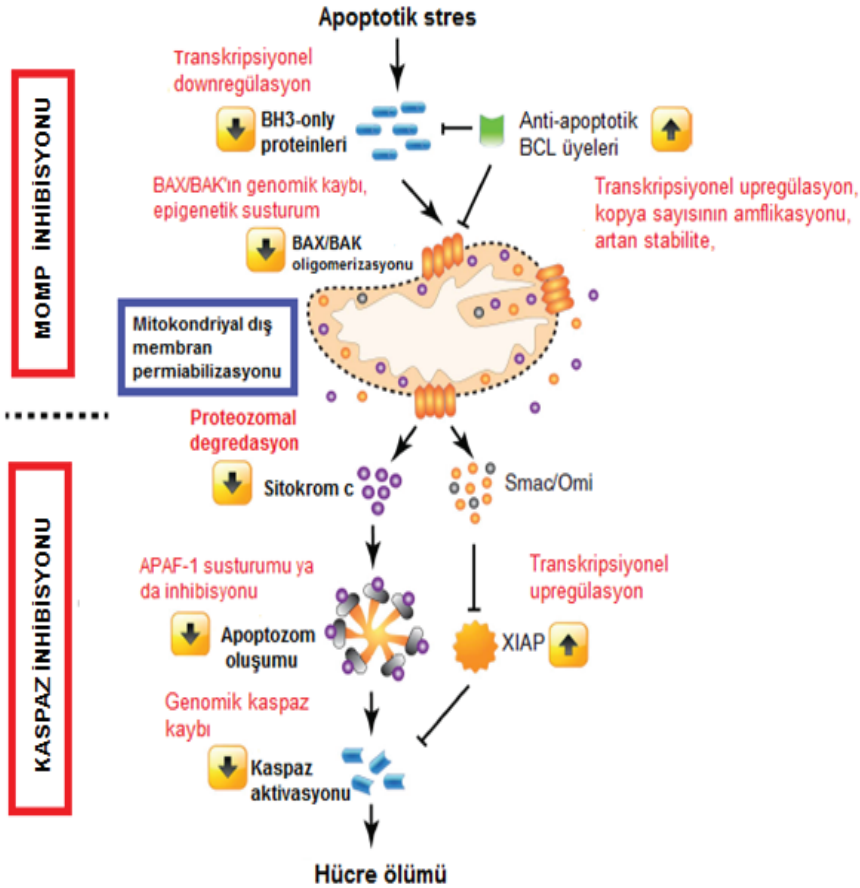
Karsinojenez sırasında genetik ya da epigenetik olarak hücre ölüm yolaklarının engellenmesi kanser oluşumunda anahtar aşamalardan birisidir, yine mitokondriyal hücre ölümü yolağının aktive olması kanser hücrelerinde kemoterapi ajanları ya da radyoterapi uygulamasına cevaben hücre ölümünün en önemli yoludur. Bu yolaktaki bozulmalar kanser hücrelerinde kemoterapi direncine neden olabilir. İntrinsik apoptoz mekanizması (mitokondriyel apoptoz mekanizması), mitokondri dış zarının permebilizasyonu (MOMP), sitokrom c ve diğer pro-death moleküllerin sitozole salınması, apoptozom kompleksinin oluşması ve kaspaz-3/-9 aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu süreç BCL-2 proteinleri tarafından sıkı biçimde kontrol edilir. Bir hücrenin apoptoza girip girmeyeceği, mitokondrideki pro- ve anti-apoptotik sinyalizasyonundaki rekabete dayanır. Burada hücreyi apoptoza götüren esas belirleyici olay, mitokondriyal dış zar geçirgenliğidir (MOMP). BCL-2 protein ailesinin üyeleri protein-protein etkileşimiyle

MOMP'u kontrol eder. BCL-2 ailesi proteinlerinin afiniteleri ve nispi bolluğu, MOMP'yi düzenleyen anti-apoptotik ve pro-apoptotik BCL-2 ailesi proteinleri arasındaki baskın etkileşimleri belirler (Kale ve ark., 2018; Letai ve ark., 2002; Lopez ve Tait, 2015; Ryan ve ark., 2010). Burada, BCL-2 ailesi proteinleri arasındaki etkileşimlerin hücre kaderini nasıl yönettiğine vurgu yaparak, MOMP'nin BCL-2 ailesi düzenlemesinin temel mekanizmalarını açıklamaktayız. BCL-2 protein ailesinin üyeleri MOMP'un primer düzenleyicileridir.

Sadece BH3 bölgeli proteinlerinin neden olduğu apoptoz kesinlikle BAX ve BAK' ın varlığını gerektirir (Kuwana, 2005). BAX proteinleri aktive edilmediğinde, sitozolde monomerler olarak ya da dış mitokondriyal membranında zayıf bir şekilde bağlı bulunmaktadır. BAX, aktivasyon işlemi sırasında mitokondriyal dış membrana taşınır ve içine yerleşir. BAK, etkinleştirilmediğinde bile dış mitokondriyal membran içine yerleşmiş bir şekildedir (Brunelle ve Letai, 2009). BAX ve BAK'ın aktivasyonunda yer alan aşamalardan birisi, inaktif durumda kapalı olan proteinlerin N-terminallerini ortaya çıkaran konformasyonel değişikliktir. Bu aktive edilmiş konformasyon, BAX için spesifik olan 6A7 gibi konformasyona özgü antikorlar tarafından tanınabilir. Aktivasyonu takiben, BAX ve BAK kimyasal çapraz bağlamayı takiben western blot yoluyla görüntülenebilen homo-oligomerler oluştururlar (Yethon ve ark., 2003).

Hücre hasarını takiben BAX ve BAK proapoptotik proteinleri allosterik dönüşüme uğrarlar, oligomerize olurlar ve porlar oluşturarak mitokondriya dış membranının geçirgenliğini sağlarlar, böylece Smac ve sitokrom c mitokondriden sitozole geçer. Sitozoldeki sitokrom c apoptozom protein kompleksi içerisinde kaspaz-9'un aktivasyonunu indükler (Brunelle ve Letai, 2009).

BAX ve BAK'ın aktivasyonu aktivatör BH3 proteinleri, örneğin BID ve BIM tarafından gerçekleştirilir. Prosağkalım BCL-2 proteinleri (BCL-2, BCL-XL, MCL-1, BFL-1 AND BCL-W) mitokondriya dış membranının geçirgenliğini ya aktivatör BH3 proteinlerini bağlayarak ya da direkt olarak BAX ve BAK'a bağlanıp bu proteinleri nötralize ederek önlerler. Duyarlaştırıcı BH3 proteinleri olan BAD, NOXA, PUMA ve BIK gibi proteinler ise hücre hasarına cevaben prosağkalım BCL-2 proteinlerininin BH3 bağlanma bölgelerine yarışmacı olarak bağlanıp bu proteinleri baskılarlar ve hücre ölümünü indüklerler. Dolayısı ile BCL-2 protein ailesi üyelerinin protein-protein bağlanma ağı mitokondriya dış membranının geçirgenliğini kontrol eden başta mekanizma durumundadır. Prosağkalım BCL-2 proteinlerinin her bir BH3 proteinine bağlanma afiniteleri farklıdır ve bu bağlanma paterni başarılı biçimde BH3 profillemesi olarak adlandırılan bir teste dönüştürülmüştür (Ryan ve ark., 2010).



Şekil 2. *Mitokondriyal apoptozun uygulanması ve kaçış mekanizmaları. Apoptotik stresler, BAX/BAK oligomerizasyonuna, MOMP'a ve zarlar arası boşluk proteinlerinin salınmasına yol açan sadece BH3 domaini içeren proteinlerin birikmesini teşvik ederler ve böylece sitokrom c, kaspaz aktivasyonu ve apoptoz ile sonuçlanan apoptozom oluşumuna yol açarlar. Smac ve Omi, kaspaz inhibitörü XIAP'ı nötralize eder. MOMP veya kaspazları inhibe ederek apoptozdan kaçmak için çeşitli stratejiler geliştirirler. (kırmızı ile belirtilen kısımlar).*

BAX/BAK AKTİVASYONU

BAX ve BAK aktivasyonunun ölümcül sonuçları göz önüne alındığında, aktivasyonun nasıl kontrol edildiğini anlamak, bir hücrenin apoptoz geçirmeye nasıl karar verdiğini anlamanın anahtarıdır. BAX ve BAK aktivasyonunun iki modeli vardır: dolaylı ve doğrudan modeller. Dolaylı modele göre, BAX ve BAK aktivasyonlarını önlemek için her zaman anti-apoptotik proteinler tarafından bağlanılmalıdırlar. Sadece BH3 bölgeli proteinler, BAX ve BAK'ın salınmasına ve aktivasyonuna neden olan antiapoptotik proteinlere tek başına bağlanarak hücre ölümünü proveke edebilir (Willis

ve ark., 2007). Bu modelin tahminlerinden birisi de, bir hücrenin hayatta kalabilmesi için tüm BAX ve BAK proteinlerinin BCL-2 ve/veya MCL-1 gibi bir anti-apoptotik proteine bağlanması gerektiğidir. Bununla birlikte, anti-apoptotik proteinlerin BAX ve BAK ile ko-immunopresipitasyonu, genellikle BAK'ın sadece küçük bir kısmının böyle bir bağlanmayı gerçekleştirdiğini göstermektedir. Ayrıca, ko-immünopresipitasyon genellikle Triton X-100 veya Tergitol tipi nonilfenoksilpolietoksiletanol-40 (NP-40) gibi deterjanların varlığında gerçekleştirilebilir. Bu deterjanlar, aktif bir durumu taklit eden BAX ve BAK konformasyonlarını yapay olarak indükleyebilir ve anti-apoptotik proteinlere yapay bağlanmayı uyarabilir (Hsu ve ark., 1997). Bu durum, aslında anti-apoptotik proteinlere bağlanan BAX miktarının olduğundan fazla tahmin edilmesine neden olabilir. BAX ve BAK'ın yapay aktivasyonu, 3- [3- (kolamidopropil) dimetil-amonyum] -1-propansülfonat (CHAPS) gibi deterjanlar içeren tamponlarda meydana gelmez. Bununla birlikte, BAX ve BAK alternatif olarak anti-apoptotik proteinler tarafından sekestrasyon gereksinimini ortadan kaldıran proteinlerle etkileşime girebilir (Cheng ve ark., 2003).

BAX ve BAK aktivasyonunun doğrudan modeline göre, aktivatör proteinleri (BID, BIM ve muhtemelen PUMA ve p53 gibi diğerlerini içeren) doğrudan etkileşime girer ve BAX ve BAK'ta konformasyonel değişiklikleri uyarır (Lovell ve ark., 2008). Antiapoptotik proteinler, sadece BH3 bölgeli pro-apaptotik aktivatör proteinlerine bağlanarak, sekestre edilerek ve halihazırda aktive olmuş mevcut herhangi bir monomerik BAX ve BAK proteinine bağlanarak ölümü önleyebilirelr. Ayrıca bu modelde, sadece BH3 bölgeli proteinler, aktivatör ve duyarlılaştırıcı protein kategorilerine ayrılırlar (Letai ve ark. 2002). Duyarlaştırıcılar, BAX ve BAK'ı doğrudan aktive edemezler, ancak anti-apoptotik proteinleri bağlayabilir ve BAX ve BAK'ın aktivasyonuna yol açan sadece BH3 bölgeli aktivatör proteinlerin salınmasına neden olabilirler. Bu modelin tahminlerinden biri, tüm aktivatörlerin delesyonunun, apoptozda BAX ve BAK kaybına eşdeğer olan derin bir bloğa neden olacağıdır. Bunun aksine, BID ve BIM'in kombine bir nakavtı, apoptozda nispeten küçük kusurlara neden olmaktadır (Willis ve ark., 2007).

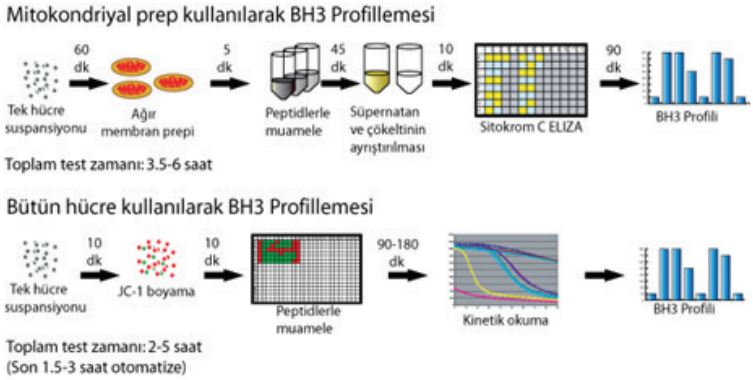
Görüldüğü üzere iki model arasındaki uçurum birleştirilemez. Hücre ölümü için gerekli olan BAX ve BAK'ın aktif alt kümeleri olduğunu ve hayatta kalmayı sürdürmek için anti-apoptotik proteinler tarafından sekestre edilmesi gerektiğini kabul ettiği sürece, ancak birleştirici bir model oluşturulabilir. Bu modelde, aktif BAX ve BAK membranların geçirgenliğinden sorumludur. Bu proteinler aktive edici duruma ya aktivatör proteinleri ile etkileşerek, kendiliğinden aktive ederek ya da bilinmeyen başka yollarla ulaşırlar. Anti-apoptotik proteinler, aktivatör proteinleri veya aktive edilmiş BAX ve BAK'ı sekestre ederek ölümü önlemektedirler (Brunelle ve Letai, 2009).

ANTİ-APOPTOTİK VE SADECE BH3 BÖLGELİ PROTEİNLER ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

Memeli anti-apoptotik proteinleri arasında BCL-2, BCL-XL, MCL-1, BCL-W ve BFL-1 bulunmaktadır. Anti-apoptotik proteinler, apoptozu önlemek için sadece BH3 bölgeli aktivatör proteinleri ve BAX ve BAK dahil olmak üzere pro-apoptotik proteinleri bağlar ve sekestre ederler. Duyarlaştırıcı proteinler, bu etkileşimi rekabetçi bir şekilde inhibe ederek apoptozu kışkırtırlar. Her anti-apoptotik proteinin, duyarlılaştırıcı proteinlerle kendine ait bir etkileşim modeli vardır. Örneğin, BAD, seçici olarak BCL-2, BCL-XL ve BCL-W'yi bağlar; NOXA spesifik olarak MCL-1'i bağlar; ve Harakiri (HRK) ise BCL-XL için spesifiktir. BIM, BID ve PUMA tüm anti-apoptotik proteinlere bağlanabilir (Certo ve ark., 2006; Chen ve ark., 2005). MCL-1 benzersiz ek özelliklere sahiptir. MCL-1 ubikitilasyon ligaz E3 (MULE), MCL-1'i spesifik olarak bağlayan bir BH3 domainine sahiptir. Bu da, MCL-1 ubikitilasyonun ve degradasyonuna yol açmaktadır (Zhong ve ark., 2005). Bu etkileşim, MCL-1'in sahip olduğu sayısız PEST dizisine (çok sayıda prolin (P), glutamik asit (E), serin (S) ve treonin (T) tortusuna sahip olan) ek olarak (Kozopas ve ark. 1993). MCL-1 proteininin kısa yarı ömrünü açıklayabilir. Bu etkileşimlerin özgüllüğü, BH3 profilleme adı verilen bir prosedür kullanılarak, bireysel hücre tipleri tarafından apoptoz kontrolünün önemli unsurlarını ortaya çıkarmak için kullanılabilir.

BH3 PROFİLLEME

BCL-2 protein ailesi üyelerinin protein-protein bağlanma ağı mitokondriya dış membranının geçirgenliğini kontrol eden baştaki mekanizma durumundadır. Prosağkalım, BCL-2 proteinlerinin her bir BH3 proteinine bağlanma afiniteleri farklıdır ve bu bağlanma paterni başarılı biçimde BH3 profillemesi olarak adlandırılan bir teste dönüştürülmüştür (Brunelle ve Letai, 2008; Ryan ve ark. 2010). Bu testin temel prensibini BH3 domainlerden türetilmiş peptidlerin hücrelerin mitokondrileri ile muamelesi sonrası mitokondriya dış membranının geçirgenliğininin ölçülmesi oluşturmaktadır. Bu peptidlere cevaben ortaya çıkan patern hücrenin ölüme ne denli yakın/yatkın olduğunun ölçütü olarak tespit edilir (Brunelle ve Letai, 2008; Ryan ve ark. 2010). Bu ölçüt, hücrelerin kemoterapi ajanlarına cevabını öngörmek üzere kullanılabilir, nitekim klinikte yapılan çalışmalar BH3 profillemenin öngörü gücünü ortaya koymuştur (Chonghaile ve ark., 2011; Kutuk ve ark., 2008). BH3 profilleme yöntemleri kısaca Şekil 3.'de gösterilmiştir.



Şekil 3. *İzole edilen mitokondrilerin ya da geçirgen hale getirilmiş hücrelerin BH3 peptidleri ile muamelesinden sonra mitokondriyal dış membran geçirgenliğinin ölçümü ve ayırtedici profillerin tespiti BH3 profilleme testinin temel prensibini oluşturur. BH3 profilleme bize hücrenin ölüme ne kadar eğilimi olduğunu ve hücresel hasara ne kadar duyarlı olduğu konusunda bilgi verir. BH3 profilleme tekniğinin iki farklı uygulama biçimi şekilde özetlenmiştir. Mitokondriyal prep kullanılarak yapılan BH3 profillemesinde son okuma % mitokondriden sitokrom c salınımı iken, bütün hücre kullanılarak yapılan BH3 profillemesinde son okuma JC-1 sinyali (mitokondriyal membran potansiyeli)'dir.*

KAYNAKLAR

Brunelle, J. K. and Letai, A. (2009), Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family, Journal of Cell Science, 122, 437-441.

Certo, M., Del Gaizo Moore, V., Nishino, M., Wei, G., Korsmeyer, S., Armstrong, S. A. and Letai, A. (2006), Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members, Cancer Cell, 9, 351-365.

Chen, L., Willis, S. N., Wei, A., Smith, B. J., Fletcher, J. I., Hinds, M. G., et al. (2005), Differential targeting of prosurvival Bcl-2 proteins by their BH3-only ligands allows complementary apoptotic function, Molecular Cell, 17, 393-403.

Cheng, E. H., Sheiko, T. V., Fisher, J. K., Craigen, W. J. and Korsmeyer, S. J. (2003), VDAC2 inhibits BAK activation and mitochondrial apoptosis, Science, 301, 513-517.

Chittenden, T., Flemington, C., Houghton, A. B., Ebb, R. G., Gallo, G. J., Elangovan, B., et all. (1995), A conserved domain in Bak, distinct from BH1 and BH2, mediates cell death and protein binding functions, EMBO Journal, 14, 5589-5596.

Chonghaile, T.N., Sarosiek, K.A., Vo, T.T., Ryan J., Tammareddi, A., Moore, V.D.G., et al. (2011), Pretreatment mitochondrial priming correlates with clinical response to cytotoxic chemotherapy, Science, 334, 1129-1133.

Danial, N. N. and Korsmeyer, S. J. (2004), Cell death: critical control points. Cell, 116, 205-219.

Farrar, G.J., Chadderton, N., Kenna, P.F., Millington, W.S. (2013), Mitochondrial disorders: aetiologies, models systems, and candidate therapies, Trends in Genetics: TIG, 29, 488–497.

Gallamini, A., Zwarthoed, C., Borra, A. (2014), Positron Emission Tomography (PET) in oncology, Cancers (Basel),6, 1821–1889.

Hengartner, M. O., Ellis, R. E. and Horvitz, H. R. (1992), Caenorhabditis elegans gene ced-9 protects cells from programmed cell death, Nature, 356, 494-499.

Hengartner, M. O. and Horvitz, H. R. (1994), C. elegans cell survival gene ced-9 encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene bcl-2, Cell, 76, 665-676.

Hsu, Y. T., Wolter, K. G. and Youle, R. J. (1997), Cytosolto-membrane redistribution of Bax and Bcl-X(L) during apoptosis, Proceedings of the National Academy of Sciences, 94, 3668-3672.

Kale, J, Osterlund E.J., and Andrews, D.W. (2018), BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death, Cell Death and Differentiation, 25, 65-80.

Kozopas, K. M., Yang, T., Buchan, H. L., Zhou, P. And Craig, R. W. (1993), MCL1, a gene expressed in programmed myeloid cell differentiation, has sequence similarity to BCL2, Proceedings of the National Academy of Sciences, 90, 3516-3520.

Kutuk, O. and Letai, A. (2008), Alteration of the mitochondrial apoptotic pathway is key to acquired paclitaxel resistance and can be reversed by ABT-737, Cancer Research, 68, 7985-7994.

Kuwana, T., Bouchier-Hayes, L., Chipuk, J. E., Bonzon, C., Sullivan, B. A., et al. (2005), BH3 domains of BH3-only proteins differentially regulate Bax-mediated mitochondrial membrane permeabilization both directly and indirectly, Molecular Cell, 17, 525-535.

Letai, A., Bassik, M. C., Walensky, L. D., Sorcinelli, M. D., Weiler, S. and Korsmeyer, S. J. (2002), Distinct BH3 domains either sensitize or activate mitochondrial apoptosis, serving as prototype cancer therapeutics, Cancer Cell, 2, 183-192.

Li, H., Zhu, H., Xu, C. J. and Yuan, J. (1998), Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis, Cell, 94, 491-501.

Lopez, J. and Tait, S.W. (2015), Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within, British Journal of Cancer, 112, 957–962.

Nakano, K. and Vousden, K. H. (2001), PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. Molecular Cell, 7, 683-694.

Oda, E., Ohki, R., Murasawa, H., Nemoto, J., Shibue, T., Yamashita, T., et al. (2000), Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and

candidate mediator of p53-induced apoptosis, Science, 288, 1053-1058.

Ryana, J.A., Brunellea, J.K. and Letaia A. (2010),Heightened mitochondrial priming is the basis for apoptotic hypersensitivity of CD4+ CD8+ thymocytes, PNAS, 107(29), 12895–12900.

Tait, S.W., Oberst, A., Quarato, G., Milasta, S., Haller, M., Wang, R., et al. (2013), Widespread mitochondrial depletion via mitophagy does not compromise necroptosis. Cell Reports, 5(4): 878–885.

Taylor, R.C., Cullen, S.P., Martin, S.J. (2008), Apoptosis: controlled demolition at the cellular level, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 9(3), 231–241.

Tomatır, A.G. (2003), Apoptoz: programlı hücre ölümü, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri, 23, 499-508.

Wallace, D.C. (2012). Mitochondria and cancer, Nature Reviews Cancer, 12, 685–698.

Warburg, O. (1956), On respiratory impairment in cancer cells, Science, 124, 269–270.

Willis, S. N., Fletcher, J. I., Kaufmann, T., VanDelft, M. F., Chen, L., Czabotar, P. E., et al. (2007), Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak, Science, 315, 856-859.

Yethon, J. A., Epand, R. F., Leber, B., Epand, R. M. and Andrews, D. W. (2003), Interaction with a membrane surface triggers a reversible conformational change in Bax normally associated with induction of apoptosis, Journal of Biological Chemistry, 278, 48935-48941.

Zha, J., Harada, H., Yang, E., Jockel, J. And Korsmeyer, S. J. (1996), Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-X(L), Cell 87, 619-628.

Zhong, Q., Gao, W., Du, F. and Wang, X. (2005), Mule/ARF-BP1, a BH3-only E3 ubiquitin ligase, catalyzes the polyubiquitination of Mcl-1 and regulates apoptosis, Cell, 121, 1085-1095.

Zong, W., Rabinowitz, J.D., and White E. (2016), Mitochondria and cancer, Molecular Cell, 61(5), 667–676.

Bölüm 43

MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

Ayhan VURMAZ[1]

1 Dr. , Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ayhan.vurmaz@gmail.com

1 Giriş

Mezenkimal stromal hücreler olarak adlandırılan mezenkimal kök hücre (MKH)'ler, 1960'ların sonlarında Alexander Friedenstein ve arkadaşları tarafından kemik iliğinde keşfedilmiştir (1). Başlangıçta kemik iliğinde bulunmuş olup daha sonra yağ dokusu, kas, periferik kan, saç folikülleri, diş, plasenta ve göbek kordonu gibi diğer dokularda tanımlanmıştır (2).

MKH'ler kendi kendini yenileyebilen, yaralı bölgelere göç edebilen, aşılayabilir ve son aşama fonksiyonel hücrelere farklılaşarak hasarlı dokuyu onarabilen postnatal kök hücrelerdir. Daha da önemlisi, MKH'ler, hem doğal hem de adaptif immün sistemlerin çoklu immün hücre tiplerini modüle etme yetenekleri nedeniyle umut verici terapötik etkiler göstermiştir. MKH'ler diğer yerleşik kök hücreleri aktive edebilir neovaskülarizasyonu teşvik edebilir. Anjiyogenezi artırabilir, hücre canlılığını ve / veya proliferasyonu artırabilir, hücre ölümünü engelleyebilir. Parakrin ve hücre-hücre temas etkileri ve hücre dışı veziküller yoluyla bağışıklık yanıtlarını modüle edebilir. Son zamanlarda, dünya çapında çok sayıda klinik çalışma, kemik / kıkırdak onarımı, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, immünomodülasyon ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları tedavi etmek için MKH'leri kullanmıştır (1,3,4).

2 Mezenkimal Kök Hücre Kimliği

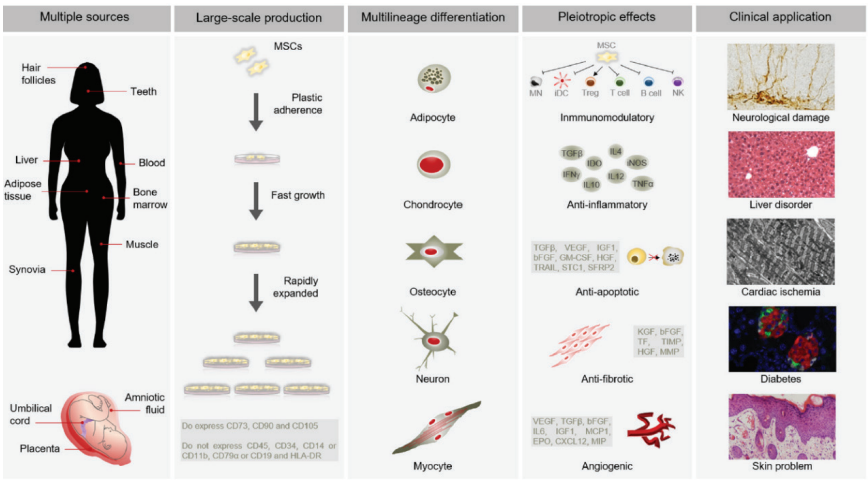
MKH'ler menşe dokularına bağlı olarak farklı özellikler sergileyebilmelerine rağmen, 2006 yılında Uluslararası Hücresel Terapi Derneği (International Society for Cellular Therapy (ISCT)) tarafından tanımlanan üç minimum kriteri karşılamalıdır (2,4).

İlk olarak, MKH'ler in vitro büyütüldüğünde plastik aderans göstermelidir.

İkinci olarak, MKH'ler, CD (Farklanma Kümeleri= Clusters of Differentiation)45, CD34, CD14 veya CD11b, CD79a veya CD19 ve HLA-DR'nin ekspresyonundan yoksunken yüzey antijenleri CD73, CD90 ve CD105'i eksprese etmelidir.

Üçüncü olarak, MKH'ler belirli koşullar altında kültürlendiğinde mezodermal hücre tiplerine (yani adipositler, kondrositler ve osteoblastlar) farklılaşmalıdır (1,3–6).

Mezodermal soylara ek olarak, MKH'ler nöronal hücreler, kardiyomiyositler, hepatositler veya epitel hücreleri gibi mezodermal olmayan kökenli hücrelere (yani ektodermal ve endodermal soylara) farklılaşabilirler. MKH'lerin bu plastisitesi doku rejenerasyonunda fayda sağlar (2). Mezenkimal kök hücreler, birçok avantajı nedeniyle klinik uygulama için en çok kullanılan kök hücre tipi haline gelmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: MKH'lerin klinik kullanım için avantajları. MKH'ler çeşitli kaynaklardan izole edilebilir, büyük ölçekli üretilir, çeşitli hücre tiplerine ayrılır ve pleiotropik etkilere sahiptir (2).

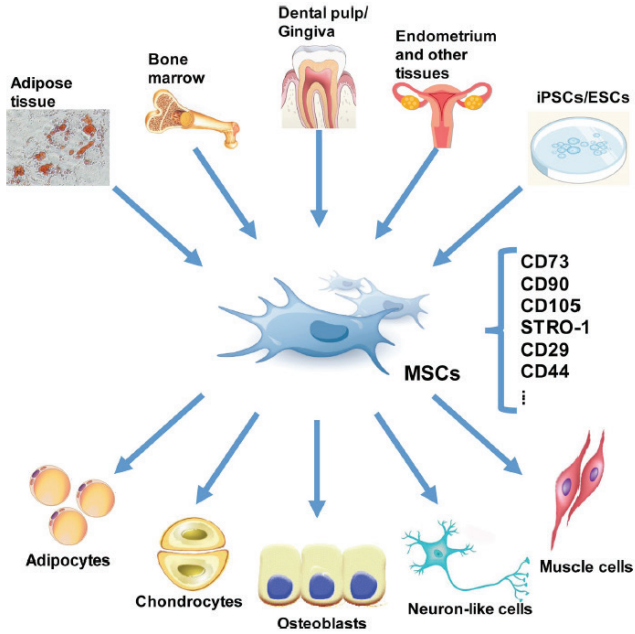
Başlangıçta, bu nominal ilkelerin, MKH'lerin araştırma laboratuvarları arasındaki tasvirini homojenleştirmesi amaçlanmıştır. Bugün, bu kriterler yeni MKH bilgisi ile modifikasyon gerektirir. Özellikle, MKH'leri in vivo ve / veya in vitro olarak tanımlayan yüzey antijenleri açıklığa kavuşturulmaya devam etmektedir. Gerçekten de, Stro-1, aşamalara özgü embriyonik antijen (SSEA) -1, SSEA-4, CD271 ve CD146 dahil olmak üzere kök ile ilişkili olan yüzey antijenleri incelenmiştir, ancak MKH'lerin kaynağına bağlı olarak bu antijenlerin ekspresyonundaki geniş çeşitlilik nedeniyle tatmin edici değildir (4,7).

Bununla birlikte, bu hücre yüzeyi markerları seti, MKH'leri perisit olarak tanımlarken ve hücre markerı tanımlarken her zaman uygulanamaz. Farklı dokulardan izole edilen MKH'ler, farklı yüzey antijen moleküllerine sahiptir. Çünkü bu yüzey markerleri birçok faktörden etkilenir. Akciğerden izole edilen MKH'lerin yüzey markörleri, kemik iliğinden türetilen MKH'lerinkinden farklıdır. Bazı spesifik MKH kaynakları için ek / alternatif markerler tanımlanmakta ve teyit edilmektedir. Örneğin, CD146, MKH canlılığı ve kendi kendini yenileme için gereklidir. Çünkü CD146 downregüle edildiğinde veya susturulduğunda MKH'lerin bölme kabiliyeti zayıflar veya ortadan kaldırılır. CD49d, adipoz türevi MKH'lerde saptanır, ancak BM-MKH'lerde saptanmaz. Bugüne kadar, MKH'lerin tanımlanması için markerlar araştırılmaktadır (1,7).

3 Mezenkimal Kök Hücre Kaynakları

Kemik iliği geleneksel MKH kaynağı olmasına rağmen, MKH'ler veya MKH benzeri hücreler insan vücudunun hemen hemen her doku-

sundan izole edilebilir. MKH benzeri hücreler, adipoz dokusu, amniyotik sıvı, beyin, kompakt kemik, dermis, diş hamuru, fetal karaciğer ve akciğer, periosteum, dişeti, periodontal doku, plasenta, iskelet kası, sinovyum, göbek kordonu, periferik kan vb. MKH'lerin kemik iliğinden türetilen hücrelere atıfta bulunduğu, ancak adipoz türevi kök hücreler (ASC'ler) olarak adlandırılan yağ dokusu gibi diğer bölgelerden olması gerekmediği düşünülmektedir. Ancak, farklı kökenlerden türetilen MKH'ler farklı özelliklere ve farklılaşma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, farklı kaynaklardan alınan MKH'ler, birkaç parakrin faktörü düzeyinde önemli farklılıklar göstermektedir. Günümüzde, klinik çalışmalarda en sık bildirilen MKH kaynakları kemik iliği, adipoz dokusu ve göbek kordonudur. Bu kısmen erişilebilirlik, izolasyon kolaylığı ve MKH tabanlı onarım etkinliğinden kaynaklanmaktadır. Farklı dokulardan türetilen en sık araştırılan MKH ve farklılaşma potansiyeli Şekil 2'de özetlenmiştir (1,4,8,9).



Şekil 2. *MKH'ler çeşitli fetal, neonatal ve yetişkin dokulardan izole edilebilir ve farklı hücre tiplerine farklılaşabilir (1).*

MKH'ler varsayımsal olarak insan vücudundaki hemen hemen her dokudan elde edilebilirse de MKH yüzey markerleri, kalitesi ve izole sayıları çeşitli donör özellikleri ile sınırlandırılmıştır. Ayrıca temin sürecinin zorluğu ve nüfuz edilebilirliği ile ilgili pratik kısıtlamalar da vardır. Yeterli bir hücre kaynağı seçmek için, vericilerin hücrelerin toplanmasının zorluğu ve potansiyel olumsuz etkileri ile ilgili olarak MKH temin etmenin hem avantajlarını hem de dezavantajlarını göz önünde bulundurmalıdır. Örneğin, Kemik iliği mezenkimal kök hücre (BM-MKH)'ler birden faz-

la klinik çalışmada doğrulanmış güvenlik ve etkinlik göstermiştir. Ayrıca, hücrelerin kemik iliğinden izolasyonu genellikle ağrılıdır ve enfeksiyon riski taşır. Adipoz doku erişilebilirliği ve bol olduğu için bu kaynak, kemik iliğinden elde edilenlerden 500 kat daha fazla kök hücre izolasyonu ile sonuçlanır. Adipoz dokus kaynaklı MKH'lerin daha güçlü immünosüpresif etkileri vardır, ancak BM-MKH'lerde görülen potansiyel ile karşılaştırıldığında daha düşük osteojenik ve kondrojenik potansiyele sahiptir. Adipoz doku ekstrakte edildiği anatomik bölgeye bağlı olarak MKH'lerin hücre veriminde küçük bir fark olduğu bildirilmiştir (1,8).

Dental pulpadan koloni oluşturan hücrelerin sıklığı, kemik iliğinden gelenlere kıyasla yüksektir ve diş ameliyatları oldukça yaygın olduğundan kaynak materyallere kolayca erişilebilir. Bununla birlikte, ektomesenkimal ve periodontal dokular dental pulpadan türetilen MKH'lerin özelliklerini etkileyebilir. Doğumla ilişkili dokulardan (amniyon, plasenta ve göbek kordonu) elde edilen MKH'ler daha fazla genişleme ve aşılama kapasitesi gösterir, ancak bu hücreler kemik iliği veya kandakiler gibi osteogenez açısından yararlı değildir. Farklı dokulardan MKH elde edilmesi, doku kaynağı, sağlık durumu ve donörün yaşı nedeniyle farklılık gösterebilecek çeşitli özellikler gösterecektir. Böylece araştırmacılar, dokudan türetilen MKH'lerin dezavantajlarını atlatmak için MKH'leri pluripotent kök hücrelerden ayırmaya başladılar (1,8).

MKH'ler, insan embriyonik kök hücreleri (hESC'ler) ve uyarılmış pluripotent kök hücreleri (iPSC'ler) dahil pluripotent kök hücrelerden türetilebilir. Pluripotent kök hücre türevi MKH'ler ve BM-MKH'ler arasında doğrudan sekanslama karşılaştırmaları olmamasına rağmen, iPSC-MKH'ler gerçekten tipik MKH yüzey markerlerini eksprese eder ve yetişkin BM-MKH'lerde gözlemlenene benzer adipogenez, osteogenez ve kondrogenezden geçer. İPSC-MKH'lerin fonksiyonel özellikleri, hücreleri doku mühendisliği ve hücresel terapötikler için kullanılabilir hale getirmiştir. Daha da önemlisi, pluripotent kök hücrelerden türetilen MKH'ler daha yüksek proliferatif kapasite ve telomeraz aktivitesi sergiler. Bu hücreler, BM-MKH'lerde gözlenenden daha yüksek bir proliferatif kapasiteye (50'den fazla pasaj) ve daha düşük hücre yaşlanmasına sahiptir. Ayrıca, yaşlı bireylerden iPSC-MKH'lerin yaşlanma ile ilgili dezavantajları atlatan bir yenileme işareti olduğu bildirilmiştir. Çok sayıda fonksiyonel MKH tek bir hücre seviyesinden klonal olarak üretilebilir, bu da MKH'lerin homojenliğini ve fonksiyonel kalitesini korur (1,8).

BM-MKH'lerle karşılaştırıldığında, iPSC-MKH'ler pro-enflamatuar interferon (IFN) -γ-kaynaklı HLA-II ekspresyonuna karşı daha duyarsızdır, daha güçlü bağışıklık ayrıcalığı, üstün sağkalım oranları ve nakil sonrası daha iyi aşılama gösterir. Bu, pluripotent kök hücre türevi MKH'lerin allojenik transplantasyonda daha güçlü bir avantaja sahip olduğu anlamına

gelir. Son zamanlarda, MKH kaynağı olarak yetişkin dokuların, özellikle kemik iliğinin kullanımı azalmıştır. Bununla birlikte, pluripotent kök hücre türevi MKH-tabanlı tedavi erken araştırma aşamasındadır ve birçok zorluğun üstesinden gelmeye devam ettiği için klinik uygulama için henüz hazır değildir (1,8).

4 Mezenkimal Kök Hücre Fonksiyonları

Mezodermal soy hücrelerine (yani adipositler, kondrositler, osteoblastlar ve iskelet miyositleri) ek olarak, MKH'ler ayrıca hepatositler ve nöron benzeri hücreler gibi ektodermal kökenli ve endodermal kaynaklı hücrelere de farklılaşabilir. Hücresizleştirilmiş veya sentetik skaffoldlarda MKH'ler kullanılarak doku rejenerasyonunda önemli ilerleme sağlanmıştır. Bununla birlikte, MKH'lerin ümit verici rejeneratif potansiyeli temel olarak in vitro fonksiyonel deneylerle doğrulanır. Allojenik transplantasyon üzerine, MKH'ler hasarlı kemik, kıkırdak, hepatik, miyokardiyal ve nöral dokular dahil olmak üzere çeşitli yaralı modellerde koruyucu etkiler göstermiştir (9).

MKH'lerin işlevinin, organ yetmezliğine ve yaşlanmaya bağlı hastalıklara yol açan doku homeostazının kaybına yol açabilecek bir süreç olan yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. MKH'lerin proliferatif ve fonksiyonel aktivitesi, yaşlanma sürecinde azalmaya mahkumdur. Yaşlanmış MKH'lerin osteojenik aktivitesi, ömrün artmasının bir fonksiyonu olarak bozulurken, MKH'lerin adipojenik farklılaşma potansiyeli değişmeden kalır veya hatta artar. Osteojenik indüksiyon için erken pasaj MKH'leri veya yaşlanmayı önleme stratejilerinin daha uzun osteogenez ve daha iyi kalite sağladığı düşünülmelidir. Ayrıca, MKH'lerin immünomodülatör fonksiyonlarının, artan reaktif oksijen türleri ve yaşlı hücrelerdeki oksidatif stres nedeniyle de tehlikeye girdiği bildirilmektedir. Bu nedenle, MKH yaşlanmasının terapötik işlevleri üzerinde büyük bir etkisi olabilir. Bu, yaşlanma ve MKH'leri gençleştirmek için etkili araçların geliştirilmesi üzerine araştırma yapılmasını gerektiriyor. Son zamanlarda, yaşlı MKH'leri gençleştirmek ve daha sonra işlevlerini geliştirmek için çeşitli stratejiler araştırılmıştır. Nöron türevi nörotrofik faktörün aşırı ekspresyonunun, yaşlı BM-MKH'leri gençleştirdiği ve iskemi sonrası yaşlı kalbi onarma işlevlerini geliştirdiği bulunmuştur (9,10).

5 Mezenkimal Kök Hücre Tabanlı Tedavinin Altında Yatan Mekanizmalar

MKH'lerin dikkate değer farklılaşma potansiyeli vardır. Transplantasyondan sonra, farklılaşmış MKH'ler hastalıklı konakçı dokuya başarıyla entegre edilebilir. Ölü veya hasarlı hücreleri değiştirmek için endojen doku onarımının iyileştirilmesi için kök hücrelerin entegrasyonu gereklidir.

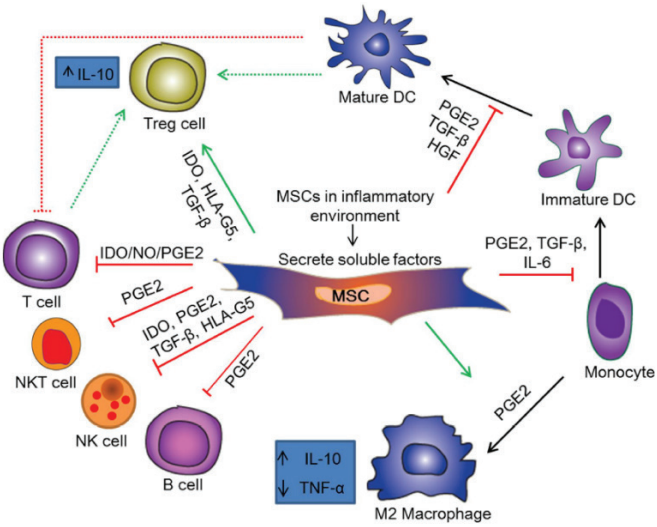
MKH'ler ve progenitörleri kondrositlere farklılaşabilir ve kondrojenezise uğrayabilir. MKH'ler kardiyomiyosit benzeri hücrelere farklılaşabilir, konakçı dokuya entegre edilebilir ve yerleşik hücre aktivitesini arttırabilir. Nano-biyomalzemelerin yardımıyla MKH'ler miyokard enfarktüsü onarımını gerçekleştirmek için daha iyi farklılaşma ve fonksiyonel entegrasyon yeteneğine sahiptir. Nakledilen MKH'ler hepatik rejenerasyon için kısmen hepatektomize veya toksik yaralı karaciğere entegre olabilir. MKH'lerin entegrasyonu da nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde ümit verici sonuçlar göstermiştir. MKH'ler hem beynin hem de omuriliğin parankimine entegre olabilir. İntraparenkimal iletilen MKH'lerin güvenli olduğu kanıtlanmış ve motor nöron kaybını önemli ölçüde geciktirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, MKH transplantasyonundan sonra transplante MKH'ler ile alıcının retina, karaciğer, kaslar gibi doku hücreleri arasında düşük bir frekansta da olsa hücre füzyonunu ortaya çıkarmıştır. Genel olarak, transplantasyon sonrası MKH'lerin aşılama ve farklılaşma etkinliği çok düşüktür, bu da terapötik etkilerini büyük ölçüde sınırlar (9).

5. 1 İmmün Modülasyon

Farklılaşma potansiyellerine ek olarak, MKH'lerin en iyi açıklanan fonksiyonel özelliklerinden biri de immünoregülatör yetenekleridir. Bununla birlikte, MKH immünomodülasyon özelliklerinin altında yatan mekanizmalar açıklığa kavuşturulmalıdır. Çok sayıda araştırma, MKHs immünosupresif yeteneklerini gösteren veriler sağlamıştır (11). MKH'lerin immünomodülatör etkileri hücre-hücre etkileşimleri, sitokinler ve solubl faktörler aracılık eder. Stimülasyon seviyelerine bağlı olarak, MKH'lerin mikro ortamında pro-inflamatuar veya antiinflamatuar rolleri bulunur (12). İmmünomodülatör aktiviteleri, MKH'lerdeki TLR (Toll-Like Receptor) reseptörünün, LPS (Lipopolisakkarit) veya virüslerden çift sarmallı RNA gibi patojenle ilişkili moleküller tarafından aktivasyonu ile tetiklenir. MKH'ler aynı zamanda TLR3 veya TLR4 stimülasyonuna da bağlanabilir, bu da bağışıklık sisteminde iki farklı zıt rol oynar, yani TLR3-primer MKH'ler anti-enflamatuar etkiler sergilerken TLR4-primer MKH'ler pro-enflamatuardır (4,8,10,13).

Düşük immünojenisite MKH'leri allojenik transplantasyon için uygun hale getirir. MKH'ler $CD4^+$ hücresini, $CD8^+$ T hücresini ve NK hücresi çoğalmasını ve dentritik hücre (dentritic cell (DC)) olgunlaşmasını inhibe edebilir. MKH'ler plazma hücresi immünoglobulin üretimini baskılayabilir ve transforming büyüme faktörü-β (TGF-β), hepatosit growth faktörü (HGF), indüklenebilir indoleamin 2,3 dioksijenaz (IDO), insan lökosit antijen sınıf I molekülünü (HLA), prostaglandin E2 (PGE2), interlökin (IL)-6, IL-10, TNFα uyarılmış gen proteini (TSG)-6 ve benzeri salgılayarak Treg proliferasyonunu uyarabilir (Şekil 3). MKH'ler, B hücresi prolife-

rasyonunu, olgunlaşmasını bozar, kemotaksisi inhibe eder, antikor sekresyonunu (IgG) up-regüle eder, Th1 hücreleri tarafından pro-enflamatuar sitokin sekresyonunu azaltır, Th2 hücreleri tarafından IL-4 salgılanmasını arttırır (4,10,11,13,14).



Şekil 3: *MKH'ler, çeşitli çözünür faktörleri salgılayarak doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık sistemlerindeki farklı hücre tiplerini düzenleyerek immünosüpresif etkilerini gösterir (8).*

5. 1. 1 Pro-Enflamasyon

Düşük interferon-gama (IFN-ɣ) ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) seviyelerinde, MKH'ler pro-enflamatuar fenotipi gösterir. Mikrobiyal bir molekülün MKH'ler tarafından tanınması, nötrofiller ve monositlerin toplanmasını destekleyen IL-6, IL-8, makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MIF), granülosit uyarıcı faktör (GM-CSF) ve kemokin salgılarının artmasına neden olur. Toplanan monositler daha sonra proenflamatuar M1 fenotipini benimseyecek ve enflamatuar sitokinleri salgılayacak ve T hücrelerini uyarmak için kostimülatör molekülleri eksprese edecek şekilde programlanır (Şekil 4). Ayrıca, mikrobiyal moleküllerin tanınmasından sonra TLR4 ile hazırlanan MKH'ler, enfeksiyon bölgelerinde lenfositlerin toplanmasına yardımcı olan makrofaj inflamatuar protein-1α/β (MIP-1α/β), RANTES (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted (normal T hücrede eksprese ve sekrete edilen, aktivasyonla düzenlenen)), CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 gibi kemokinleri salgılar. Düşük enflamatuar sitokin seviyelerinde, MKH'ler T hücresi aktivasyonuna neden olan ve MKH'lerin bağışıklık uyarıcı etkilerini daha da arttıran yetersiz NO veya IDO seviyesi salgılar. Bununla birlikte, aşırı bağışıklık aktivasyonu nedeniyle enflamasyon şiddetli ve enflamatuar sitokin seviyeleri yüksek

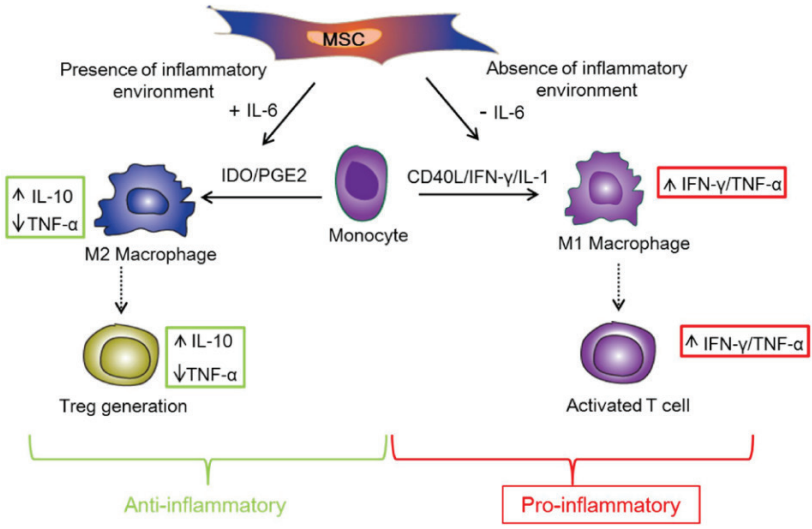
olduğunda, MKH'ler bağışıklık aktivasyonunu zayıflatmak için TLR3 ile primer anti-enflamatuar tip MKH'lere geçer. MKH'lerin pro-enflamatuar etkisi, inflamasyon ve mikrobik enfeksiyonların erken evrelerinde yararlı olurken, anti-enflamatuar etkileri, aşırı bağışıklık aktivasyonunun doku hasarına veya akut yaralanmaya neden olacağı sonraki aşamalarda faydalıdır. MKH'lerin bu eşsiz ikili özellikleri, onları bağışıklık aktivasyonu ve baskılama için çekici araçlar haline getirir (8,10,12,14,15).

5. 1. 2 Anti-Enflamasyon

Anti-inflamatuar durumda, MKH'ler yaralar, enfeksiyonlar veya organ nakli gibi enflamatuar sitokin bakımından zengin mikro ortamlardaki bağışıklık yanıtını süprese eder. Bu immünosüpresif endikasyonlar, MKH'lerin T lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu başarıyla inhibe ettiği gözlenmiştir. MKH'lerin enflamatuar moleküllerin varlığında ve yokluğunda bu özel davranışına MKH polarizasyonu denir. Yüksek IFN-y ve TNF-a seviyeleri altında, MKH'ler TGF-β, HGF gibi sitokinler üretir ve IDO, PGE2, IL-1α veya IL-1β ve nitrik oksit (NO) gibi solubl faktörleri salgılar (11). Bu faktörler doğrudan düzenleyici T hücrelerinin (Treg) ($CD4^+$, $CD25^+$, forkhead box P3 (FOXP3+)) aktivasyonunu teşvik eder. Ayrıca, IL-6 uyarımına yanıt verirken, MKH'ler Treg hücre aktivasyonunu indüklemek için tekrar TGF-β ve PGE2 salgılarlar (Şekil 2). PGE2, makrofajlar, Treg üretimi, DC migrasyonunun inhibisyonu ve NK hücre supresyonu ile IL-10 salgılanmasına neden olan kapsamlı bir şekilde incelenmiş bir anti-enflamatuar faktördür. Ayrıca, bu M2 makrofajları (MKH uyarılmış) CCL18 eksprese eder ve Tregs hücrelerini aktive eder. İmmünosupresyon süreci ayrıca MKHs tarafından veya mikro ortamda salınan faktörlere de bağlıdır. MKH'ler, siklooksijenaz 2 (COX2) ve IDO'nun ekspresyonunu tetikler ve ayrıca makrofaj polarizasyonuna karşı homeostatik yanıtı teşvik eder. Bu yanıtta, M2 makrofajı, CD206 ve CD163 ko uyarıcı moleküllerini eksprese eder ve mikro ortamı IL-6 ve IL-10 ekspresyonuyla zenginleştirir. MKH'lerin ortak kültürü üzerine DC'ler ve M2 tarafından aşırı IL-10 üretimi, efektör T hücrelerini baskılayarak immünosupresyonu daha da arttırır (Şekil 4). MKH'ler, IDO tarafından B hücrelerinin proliferasyonunu, aktivasyonunu ve immünoglobulin G (IgG) sekresyonunu tetikler. Bunlar tekrar anti-inflamasyonu desteklemek için diğer T-efektör hücreleri inhibe eder (4,7,8,10,14,16).

Hücre-hücre teması MKH'nin immünomodülatör etkilerinde ana faktördür. Han ve arkadaşları tarafından temas bağımlı mekanizmaların T hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını azaltabileceği, Treg'lerin oranını arttırdığı rapor edilmiştir. IFN-γ, hücre den hücreye temas ta dahil olan CD274 (programlı ölüm ligand 1 olarak da bilinir), vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve galektin-1 dahil olmak üzere MKH'ler hücre

adezyon molekülleri sekresyonunu düzenler ve MKH'lerin immünomodülasyon kapasitesinin desteklenmesini sağlar. Di Nicola ve ark. MKH'ler tarafından salgılanan çözünebilir faktörlerin, bir transwell sistemindeki T-lenfositleri olan MKH'lerin hücre-hücre temasını dışlayan bir ko-kültüründe immünomodülatör kapasiteye kısmen katkıda bulunduğunu göstermiştir. TGF-β veya HGF, sisteme bir monoklonal antikor ilave edilerek T hücresi proliferasyonunun inhibisyonunda yer alır. Salgılanan TGF-β, saf T hücrelerinin Treg hücrelerine farklılaşmasını teşvik eder, böylece sistemik bağışıklık toleransını geliştirir (3,10,11,17).



Şekil 4: *MKH'lerin pro- ve anti-inflamatuar etkileri. MKH, Treg üretimi yoluyla yüksek seviyelerde enflamatuar sitokinlerin varlığında anti-enflamatuar özellikler ve T hücresi aktivasyonu yoluyla düşük seviyelerde enflamatuar sitokinlerin varlığında pro enflamatuar özellikler gösterir. MKH'ler, bağışıklık aktivasyonu ve bağışıklık baskılaması arasında denge oluşturan pro- ve anti-enflamatuar faktörlerle etkileşime girer (8).*

5. 2 Anjiyogenik Faktörler

MKH'lerin anjiyojenik (mevcut damarların filizlenmesi) ve arteriyojenik (kollateral damarların büyümesi) özelliklerinin, koroner arter hastalığının ve cilt yara onarımının iyileşmesine katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır. Anjiyogenez, endotelyal hücre büyümesi ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi farklılaşma ile ilişkili solubl büyüme faktörleri gerektiren yeni kan ağları oluşturan karmaşık çok aşamalı bir süreçtir. MKH'ler, vaskülirazson için kritik öneme sahip VEGF, FGF, HGF, plasental büyüme faktörü (PGF), monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), stromal hücreden türetilmiş faktör 1 (SDF-1) ve

anjiyopoietin-1 (Ang-1) salgılar. Birçok çalışma, in vitro ve in vivo MKH uygulamasını takiben kılcal damarların ve yeni oluşan damarların artma potansiyelini bildirmiştir (1,3,18–20).

MCP-1'in anjiyogenez için kritik olduğu kanıtlanmıştır. VEGF, mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK), fosfoinositid-3-kinaz ve Akt (PI3K / AKT), Src ve Rac yollarının aktivasyonu yoluyla MKH farklılaşmasını teşvik edebilir, endotel hücre göçünü, farklılaşmasını ve endotelizasyonunu düzenleyebilir. Erb-B2 reseptör tirozin kinaz 4'ün (ERBB4) aşırı ekspresyonu, yaşlı MKH'leri gençleştirebilir ve PI3K / AKT ve MAPK / ERK yollarını düzenleyerek anjiyogenezi uyararak miyokard enfarktüsü için terapötik etkilerin artmasına neden olabilir. MKH'ler, SDF-1 / CXC kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4) ekseni yoluyla anjiyogenezi destekler. MKH'den türetilen anjiyojenik solubl faktörler, anjiyogenezi iyileştirir ve iskemik alanlarda kan akışını geri kazandırır (1,18–20).

5. 3 Anti-Apoptotik Faktörler

Çeşitli fizyolojik ve patolojik fonksiyonların düzenlenmesinde apoptozun çoklu rolleri, hastalık tedavisinde önemini göstermektedir. MKH'ler, parakrin sinyali yoluyla programlanan hücre ölümünü inhibe ederek yaralı hücreleri koruyabilir ve organ fonksiyonunu koruyabilir. MKH'ler, hücresel apoptozu inhibe eden ve doku homeostazını geri kazandıran B hücresi lenfoma 2 (BCL2), survivin, VEGF, HGF, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), stanniokalsin-1 (STC1), TGF-β, FGF ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GMCSF) sentezleyebilir ve salgılayabilir. BCL-2 klasik bir apoptoz inhibitörüdür. BCL-2'nin BCL-2 ile ilişkili X proteini (BAX) oranındaki artış, patolojik uyaranlara daha az duyarlı olan hücrelerle sonuçlanır ve hücrelerin apoptotik sinyallere yanıt vermesini önler(3,7,9,19).

Apoptozun doğrudan inhibisyonuna ek olarak, MKH salgılanan faktörler apoptotik yolları baskılayarak hücre sağkalımını arttırır. MKH kültür ortamındaki VEGF, HGF, IGF-I, FGF ve GM-CSF seviyelerinin hipoksik koşullar altında önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Özellikle, VEGF'nin hipoksi altında up-regülasyonu diğer faktörlerden daha fazladır. VEGF ayrıca hücre sağkalımını düzenlemek için gerekli olan fokal adezyon kinazının (FAK) aktive edici fosforilasyonu yoluyla p53 aracılı apoptozun süprese edilmesine katkıda bulunur (18–20).

5. 4 Antioksidatif Faktörler

Oksijen iyonları, oksijensiz radikaller ve peroksitler dahil olmak üzere reaktif oksijen türleri (ROS) normal aerobik metabolizmanın yan ürünleridir. ROS, hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve inflamasyon gibi çok sa-

yıda sinyal yolunun düzenlenmesinde rol oynar. ROS seviyeleri ile antioksidan fonksiyon arasındaki dengesizlik yaşlanma, karsinogenez, bağışıklık bozuklukları, inflamasyon, multipl skleroz ve nörodejenerasyon gibi ROS ile ilişkili hastalıklara yol açar. Ayrıca, MKH'ler redoks içeriğini STC1, hem oksijenaz-1 (HO-1) ve glial kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) salgılanması yoluyla modüle eder. MKH türevi STC1, ROS kaynaklı apoptozu azaltır.

5. 5 Antimikrobiyal Etkiler

MKH'ler, patojenlerin uyarılmasına yanıt olarak LL-37 ve Lipokalin-2 gibi anti-mikrobiyal peptitlerin salgılanmasıyla kendinden bakteriyel öldürme mekanizması ile donatılmıştır. MKH kaynaklı antimikrobiyal faktörler büyük olasılıkla bakteri zarlarını bozar ve bakteri temizliğine katkıda bulunur.

5. 6 Göç (Homing)

Gelişmiş bir tedavi tıbbi ürününün başarısı başlangıçta hedef dokulara ulaşma yeteneğine bağlıdır. MKH'ler, kemoatraktant sinyaller de dahil olmak üzere çok sayıda faktör ve mekanizma tarafından kontrol edilen hasarlı bölgelere doğru doğal tropizme sahiptir (2). "Göç", MKH'lerin yaralanma bölgesine doğru seçici göç kabiliyeti ve trofik sinyallerin sürekli verilmesi sürecidir. Hasarlı dokular tarafından spesifik reseptörlerin veya ligandlann eksprese edilmesi, MKH'lerin yaralı bölgeye hareketini, adezyonunu ve infiltrasyonunu kolaylaştırır. MKH hedefe göç süreci sırasıyla üç ana adımdan oluşur (3,7,9,19).

Birincisi, MKH'lerin inflamasyon bölgelerine, EGF (epidermal büyüme faktörü), IGF (insülin benzeri büyüme faktörü), PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü), VEGF, SDF-1 (stromal hücreden türetilmiş faktör 1), TNFα, IL-1, IL-6 ve IL-8 dahil olmak üzere bazı birikmiş kemokinlere ve sitokinlere doğru kemotaksi ile infiltrasyonunu içerir. VCAM-1, MCP-1, MCP-3, G-CSF ve hipoksi gibi çeşitli güçlü uyarıcılar MKH mobilizasyonunu uyarabilir. Ayrıca, SDF-1 (veya CXCL12), TLR'ler ve TNFα, kemokin reseptörleri (CXCR4 ve CCR7) ekspresyonunu indükler, bu da MKH kemo atraksiyonunu arttırır (3,21).

İkincisi, MKH'lerin yaralı hücrelere adezyonu, Selektinler ve Integrinler gibi adezyon molekülleri tarafından sağlanır (3). MKH'lerin endotel hücreleri (EC) ile etkileşimi, çoğu integrin olan adezyon molekülleri gerektirir. Bununla birlikte, son bulgular, MKH'lerin, hematopoietik kök hücreler (HSC'ler) veya lökositlerle karşılaştırıldığında, hedef / göçle ilişkili adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve / veya işlevselliğinde bir eksiklik gösterdiğini göstermektedir. MKH'lerin EC'lere sıkıca yapışma-

sı, reseptör vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ile etkileşime giren çok geç antijen-4 (VLA-4) olarak da bilinen heterodimerik integrin α4β1 dahil olmak üzere integrinlerle aracılık eder. MKH'ler, selektinlerle etkileşime giren bir yapışma molekülü olan CD44'ü eksprese etmesine rağmen, MKH'lerdeki CD44, uygun posttranslasyonel glikosilasyon değişikliklerinden yoksundur, bu nedenle P-selektin (CD62E) ile iyi etkileşime giremez (3,21).

Üçüncüsü, MKH'ler, MMP'ler (matris metalloproteinaz) ve TIMP'ler (matris metalloproteinazın doku inhibitörleri) gibi bazı enzimler tarafından enflamasyon bölgelerine infiltre edilir. MMP'lerin moleküler sınıfına ait proteolitik enzimlerin aktivitesi, diyabedeslerin ve MKH'lerin dokulara interstisyel göçünü sağlar. Özellikle MMP-2 ve aktivatör membran tipi-1-MMP ve metaloproteinazların 2 doku inhibitörü, MKH'lerin diyapedezi için kritik bulunmuştur. Hasar bölgeleri yayıldığında veya hasarlı dokuya kolayca erişilemediğinde, MKH'lerin hedefe göç kabiliyeti özellikle değerlidir (3,17,21).

6 MKH Tabanlı Rejeneratif Tıp

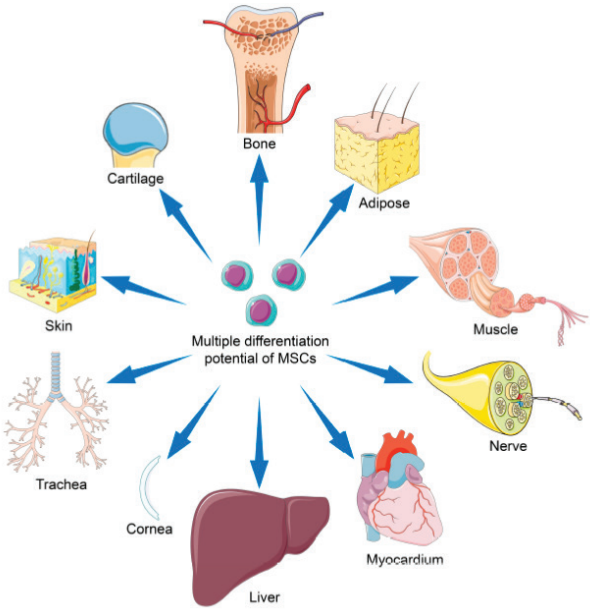
Biyoteknoloji ve tıpta yeni ve ortaya çıkan terimler, daha basit parçalardan karmaşık doku ve organların oluşumunu tasvir etmek için kullanılan doku mühendisliği ve rejeneratif tıptır. "Rejeneratif tıp" terimi daha çok kök hücre terapötik araç ve kendi kendini iyileştirme yetenekleri olarak kullanılır. MKH'ler, aşağıdaki gibi çekici özelliklerinden dolayı kök hücre tedavisi alanında büyük bir fırsattır:

i) tendonlara, kemiğe, kıkırdağa, bağlara, kaslara ve nöronlara geniş çapta farklılaşma yetenekleri;

ii) kolay erişilebilirlikleri;

iii) MKH'lerin kültür yoluyla kısa sürede doğrudan izolasyonu ve nispeten hızlı büyük ölçekli genişlemesi;

ıv) MKH'ler tarafından yapılan insan klinik çalışmaları, immünomodülatör etkileri nedeniyle hem allojenik hem de otolog MKH transplantlarının tatmin edici sonuçlarını göstermektedir (Şekil 5) (11,13,22).



Şekil 5. *Çeşitli dokuların onarımı için çoklu farklılaşma potansiyeline sahip mezenkimal kök hücrelerin uygulamaları (22).*

6. 1 Kemik Rejenerasyonu

Kemik defektleri sıklıkla travma, revizyon artroplastisi veya tümör rezeksiyon ameliyatlarından iyileşmeye eşlik eder. Otolog kemik grefti, aşağıdakiler de dahil olmak üzere birçok dezavantajına rağmen altın standart terapötik stratejiyi temsil eder (22).

(1) otolog kemik sınırlı kaynağı,

(2) artan operasyon süresi ve kan kaybı,

(3) donör bölgedeki kemik yapısının geçici olarak bozulması ve

(4) donör sitesi morbidite.

Allogreftleme hastalık ve / veya enfeksiyon riski taşır. Bu nedenle, MKH bazlı kemik rejenerasyonu optimal bir yaklaşım olarak kabul edilir (22).

Kemik mezenkimal kök hücre (bone marrow-derived (BMKH))'ler osteoblast farklılaşması için en sık uygulanan hücreleri içerir. Diğer MKH tiplerinin osteojenik yeteneğini ile ilgili çalışmalar kesin sonuç verememiştir. Buna karşılık, göbek kordonu kan türevi MKH (Umbilical cord blood-derived (UCB)-MKH)'ler, hızlı doku rekonstrüksiyonunu teşvik eden kemik rejenerasyonu sırasında daha fazla kan tedarikini destekleyen daha iyi anjiyojenik kapasite gösterir. BMKH'lere ek olarak, insan dental pulpa kök hücreleri (human dental pulp stem cells (hDPSCs)), daha sonra ke-

mik rejenerasyonunu destekleyen osteoblastlara farklılaşırken mükemmel vasküler farklılaşma potansiyeli gösterir. Bununla birlikte hDPSC'ler daha fazla araştırma ve uygulama için sınırlıdır. ADSC'ler, minimal donör bölgesi morbiditesi veya hasta rahatsızlığı ile yüksek saflıkta lipoaspirattan rutin olarak izole edilebildiğinden, ADSC'lerin klinik kemik dokusu mühendisliği için birincil kaynak olarak en önemli potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (9,22).

Uyarıcı faktörler, in vitro olarak MKH farklılaşmasının hedef hücrelere yönlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Osteogenez için en sık kullanılan indükleyici faktör, osteoblast farklılaşmasını teşvik etmek için genellikle skaffoldlar (iskelelerde) hareketsiz hale getirilen kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2)'dir. BMP-2, alkalen fosfataz (ALP), osteopontin (OPN) ve osteokalsin (OCN) gibi kemik belirteçlerinin osteoblast aktivitesi ve / veya ekspresyonu ile test edilebilen güçlü bir osteojenik yetenek sergiler. BMP-7, osteogenez ile ilgili genlerin ekspresyonunu arttırmak için $CD105^{+}$ MKH'lerde dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β) /SMAD sinyalini aktive eder; WNT11, BMP-9'un osteojenik potansiyelini arttırır. Nano-hidroksiapatit ve stronsiyum, yapı iskeletlerinin fiziksel özelliklerini değiştirirken MKH'lerin osteojenik farklılaşmasını teşvik etmek için doku mühendisliğinde osteojenik düzenleyiciler olarak kullanılır (22).

6. 2 Kıkırdak Onarımı

Kıkırdak defekt onarımı önemli zorluklardan biridir. Kıkırdağın doğal avasküler doğası ve olgun kondrositlerin çoğalması nedeniyle, kıkırdak kendini onarma yeteneği büyük oranda sınırlıdır. Günümüzde, kemik iliği stimülasyonu ve osteokondral transplantasyon gibi klinik uygulamalar sınırlıdır. Kemik iliği stimülasyonu ile üretilen fibrokartilaj yeterince güçlü olmayıp greftlerin entegre edilmesi zordur (9,22).

MKH'ler, kondrositlere farklılaşabildikleri için hasarlı kıkırdağın onarımı için yeni bir strateji sunmaktadır. Primer hücre kaynakları olarak kullanılan BMKH'ler, ADSC'ler ve SMKH'ler ile hücreler, skaffold ve uyarıcı faktörlerden oluşur. BMKH'ler in vitro ve in vivo daha iyi kondrojenik kapasite sergilemiş olsa da, sinovyum kaynaklı MKH (synovium-derived (SMKH))'ler BMKH ve ADSC'lere göre daha iyi proliferasyon ve farklılaşma potansiyeli ve daha az hipertrofik özellik göstermektedir. Kıkırdak rekonstrüksiyonu, çoklu uyarıcı faktörlerin bir kombinasyonunu gerektirir (22)

6. 3 Merkezi Sinir Sistemi

Kök hücre temelli tedavi nörodejeneratif hastalıklar için yeni bir yaklaşım olarak kabul edilir (11). Lateral ventrikül duvarının subventriküler bölgesi (SVZ) ve hipokampal dentat girusun subgranüler bölgesi gibi

bazı özel alanlarda sınırlı rejenerasyon kapasitesine sahip az sayıda kök hücre olmasına rağmen, nöral kök hücreler nörodejeneratif hastalıklar için çok uygun değildi. Bununla birlikte, nöral kök hücreler nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için kolay erişilebilir hücreler değildir (11). CNS rejenerasyonu alanında, MKH bazlı terapi esas olarak iki alana odaklanır: Şiddetli travma ve sürekli iskemi ve nörolojik hastalıkların neden olduğu CNS disfonksiyonu nedeniyle CNS'nin hasar görmesi veya yaralanması. Bugüne kadar, BMKHs ve ADSCs, CNS onarımı için en çok çalışılan hücre kaynaklarıdır ve her biri benzer nöronal farklılaşma potansiyeli gösterir. ADSC'ler sinir sisteminin inflamasyonunu önler ve nöral kök hücreler yoluyla travmatik beyin hasarında iyileşme sağlayabilir. UCB-MKH'ler, in vitro nöron benzeri hücrelere farklılaşmak üzere indüklenebilir; diş pulpa kök hücre (dental pulp stem cell (DPSC))'ler nöronlara farklılaşabilir ve nöronal ve aksonal rejenerasyonu destekleyen birçok faktörü eksprese edebilir (23–25).

Birçok çalışma, enjeksiyon bölgesinden koruyucu faktörlerin salgılanmasının, nakledilen hücrelerin büyüme faktörleri, anti-inflamatuar ve immünomodülatör kemokinleri de dahil olmak üzere çeşitli molekül sınıfları tarafından MKH'lerin terapötik etkisini sağlayabileceğini açıkladı. Bu nedenle, kök hücre replasman terapileri, Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve multipl skleroz (MS) gibi nörodejeneratif hastalıklar tedavisi için araştırmalar rejeneratif tıpta ilgi alanları haline gelmiştir. MKH'ler, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz, iskemik inme ve parkinson hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MKH'lerin nörolojik hastalıklar üzerindeki yararlı etkilerinin çoğu yüksek seviyelerde beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) salgılama kabiliyeti sayesinde de kullanılmaktadır. Ayrıca, MKHs tarafından immün yanıt modülasyonu nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için önemli bir faktördür (11,17).

6. 4 Karaciğer ve Mezenkimal Kök Hücre

Karaciğer, ölümcül hastalıklara neden olan önemli bir organıdır. Yakın zamana kadar, karaciğer yetmezliği için tek etkili tedavi organ nakliydi. Ancak, nakledilebilir karaciğerler mevcudiyeti azdır ve birçok hasta nakil için bekleme süresinden hayatını kaybetmektedir. Önemli olarak, MKH'lerin hepatosit de dahil olmak üzere farklı tipteki son aşama hücrelerine farklılaşma potansiyeli, onları karaciğere özgü terapötikler için çekici bir aday haline getirmektedir (22).

Karaciğer yetmezliğini tedavi etmek için MKH'lerin klinik kullanımı esas olarak NK hücrelerinin ve yıldız hücrelerinin işlevini etkileyen trofik faktörlerin salınmasıyla immünomodülasyonun yanı sıra hepatositlere

farklılaşmaya dayanır. UCB-MKH'lerin uygulanması, T hücresi ve B hücresi proliferasyonunu inhibe ederek ve düzenleyici T hücrelerinin seviyelerini düzenleyerek karaciğer enflamatuar yanıtı, hepatosit hasarını ve karaciğer yetmezliği olasılığını azaltır. İmmünomodülatör etkilerine ek olarak, MKH'ler karaciğer rejenerasyonunu teşvik etmek için hepatositlere farklılaşabilir. Fonksiyonel hepatosit benzeri hücreler, çok potansiyelli yetişkin progenitör hücrelerden elde edilmiştir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve oncostatin M, hepatosit benzeri hücrelere farklılaşmak için insan BM-KH'lerini ve insan UCB-MKH'lerini başarılı bir şekilde indüklemek için kullanılmıştır. MKH bazlı karaciğer rejenerasyonunun önünde iki engel vardır: nakledilen MKH'ler hepatosit benzeri hücrelere etkili bir şekilde farklılaşamaz ve nakledilen MKH'ler fibrojenezi artırabilir. MKH enjeksiyonlarının yeterince güvenli olduğunu, ancak karaciğer transplantasyonunu takiben immünosüpresif etkilerinin, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan immünosüpresanların ciddi yan etkilerine rağmen, immünosüpresanların yerini almak için yetersiz olduğunu bildirmiştir (3,22,25).

6. 5 Miyokard ve Mezenkimal Kök Hücre

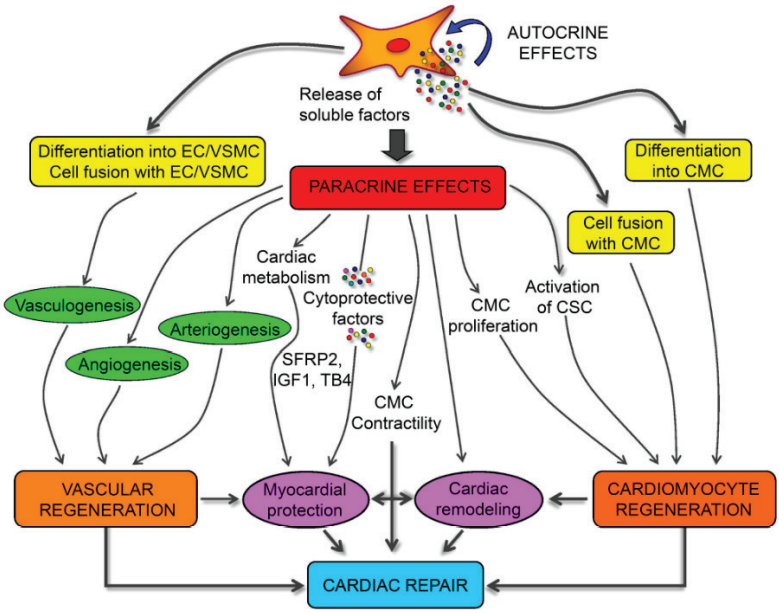
Kardiyovasküler (KVH) dünya çapında en önde gelen mortalite ve morbiditeden birine neden olan ciddi bir problem olarak kabul edilmektedir (11). Konjenital kalp hastalığına ek olarak, hemen hemen tüm kardiyak hastalıklar, kritik bölgelere yetersiz kan akışı içerir ve bu da miyokard hasarı ve nekroz ile sonuçlanır. Miyokardın rejeneratif kapasitesi sınırlı olmasına rağmen, katastrofik miyokard enfarktüsü veya diğer miyokardiyal hastalıklar nedeniyle kardiyomiyositlerde ciddi hasarın restorasyonu yetersizdir (3,9,11).

KVH'lar için MKH tedavisi umut vericidir. İlk olarak 2002 yılında MKH'lerin kardiyomiyositlere farklılaştığı rapol edilmiştir. Kalp hastalıkları için kök hücre tedavisi, rejeneratif tıpta kayıp kardiyomiyositlerin ve vasküler endotelin rejenerasyonu için alternatif bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. MKH'ler en yararlı kök hücre olduğu kanıtlanmış ve miyokart infarktüs (MI) tedavisi için tedavi uygulamaları diğer kök hücrelere göre artmıştır. Farklı dokulardan izolasyon kolaylığı, geniş ölçekli genişleme olasılığı, kardiyomiyosit ve vasküler hücrelere farklılaşma yetenekleri, inflamasyon bölgelerine doğru homing yetenekleri, alıcı olanların immünolojik tolerans gibi olağanüstü özellikleri onları popüler bir hücre kaynağı yapmaktadır. Farklı MKH kaynaklarının kardiyomiyositlere dönüşme potansiyelini değerlendirilmiş ve ADSC'leri en uygun olduğu rapor edilmiştir. Hasarlı kardiyomiyositlerin onarımı ile ilişkili MKH'ye özgü mekanizmalar üç faktör içerir:

(1) miyojenik ve anjiyojenik kapasiteler;

(2) büyük miktarlarda anjiyojenik, anti apoptotik ve mitojenik faktör sağlama yeteneği; ve

(3) miyokardiyal fibrozisin inhibisyonu (Şekil 6).



Şekil 6: *Kalp rejenerasyonu için mezenkimal kök hücrelerin (MKH'ler) şematik mekanizmaları. MKH'lerin anjiyogenez, vaskülogenez ve kardiyomiyositlerin farklılaşma kapasiteleri onları kalp onarımında mümkün kılar. Ayrıca, MKH'lerin parakrin etkileri, kalp iskemisinden sonra immünoregülasyon için farklı türlerde büyüme ve anti-enflamatuar faktörler sağlar (22).*

MKH'ler immünomodülasyonun yanı sıra kardiyak dokuları onarabilir ve yenileyebilir. MKH'ler, hem majör MHCII hem de T-hücresi birlikte uyarıcı sinyalleri olmayan miyokardiyal hasar bölgelerine girmenin yanı sıra bağışıklık açısından özeldir. İnterlökin (IL)-7, kardiyak fonksiyonu iyileştirmek için MKH'lerin kardiyomiyositlerle füzyonunu arttırır, bu da IL-7'nin hücre çoğalmasını teşvik etme ve hasarlı miyokard rejenerasyonunu destekleme yeteneğine atfedilir. Kardiyomiyositlere ayırt etme yeteneklerine ek olarak, MKHs, kritik bir ekstremite iskemi modelinde vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) salgılayarak anjiyogenezi desteklemiş ve kardiyak rekonstrüksiyonla sonuçlandığı gösterilmiştir (3,9,11,22).

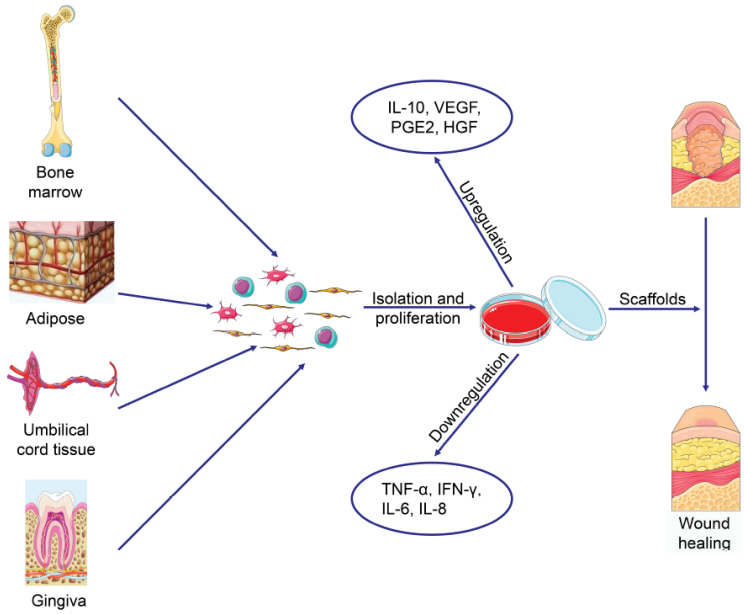
Uygulama yöntemleri ve güvenlik optimizasyonu, MKH tedavisinin kalp rahatsızlıklarında hayati zorluklardır. Preklinik kalp hastalığı modellerinde ve klinik çalışmalarda MKH'lerin kullanılması kalp onarımında iyileşme göstermiştir. Klinik öncesi ve klinik bulgulara göre MKH temelli tedavi, kalp fonksiyonlarını iyileştirmek için uygulanabilir bir stratejidir. Ayrıca MKH tedavisi, miyokard enfarktüsü, periferik iskemik vasküler

hastalıklar, dilate kardiyomiyopati ve pulmoner hipertansiyon için bir tedavi olarak yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Çok sayıda çalışma, MKH'lerin kalp rejenerasyonunda faydalı etkilerini kanıtlamış olsa da bir dizi yayın MKH transplantasyonu sonrası tümör oluşumu hakkında endişeleri arttırmıştır. Kalsifikasyon ve ossifikasyon, MKHs ve MKH kullanılmasıyla ilgili ciddi bir endişedir. Bu nedenlerden dolayı daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (3,22).

6. 6 Cilt Rejenerasyonu ve Mezenkimal Kök Hücre

Deri, enfeksiyonlara ve / veya travmalara potansiyel olarak cilt kusurlarına yol açan mikroorganizmalara veya fiziksel hasara karşı ilk savunma hattıdır. Büyük ölçekli cilt hasarının tedavisi bazen yetersizdir, çünkü otolog cilt transplantasyonu cilt dokusu mevcudiyeti ile sınırlıdır. Ek olarak, allojenik deri greftleri her zaman immünolojik rejeksiyon veya bulaşıcı hastalıklara neden olur (22,26,27).

Yara iyileşmesi, solubl mediatörler, ECM ve sızan kan hücreleri arasındaki etkileşimleri içeren karmaşık bir süreçtir. Yapay iskelelerle birlikte MKH bazlı tedavi, yara iyileşmesini veya tam kalınlıkta cildin tamamen yeniden inşasını teşvik etmek için umut verici bir strateji sunar (Şekil 5). Feldman ve ark. zorlu ülserleri tedavi etmek için TGF-3, albümin bazlı iskele ve MKH'leri kullanarak iyi terapötik sonuçlar elde ettiklerini rapor ettiler. MKHs yara durumunu ve anjiyogenezi önemli ölçüde iyileştirdiği gözlenmiştir. MKH salgılanan TSG-6, makrofaj aktivasyonunu, inflamasyonu ve fibrozu sınırlayarak yara iyileşmesini geliştirir; MKHs tarafından salgılanan VEGF, keratinosit aracılı yara iyileşmesini desteklediği rapor edilmiştir. Anjiyotensin II, mitojenle aktifleştirilen protein kinaz / JNK / Janus kinaz 2 sinyal yollarından keratinositlere BMKH farklılaşmasını teşvik eder. Ayrıca, gen ile modifiye edilmiş MKH'ler, cilt yenilenmesini desteklemek için başka bir olası yol sağlar. EGF-transfekte MKH'ler, adenovirüs transfekte C-X-C motifi kemokin reseptörü-4-aşırı eksprese eden BMKH'ler, VEGF ile modifiye edilmiş insan UCB-MKH'ler, stromal hücreden türetilmiş faktör-1 ile transfekte edilmiş BMKH'ler ve ektodisplasin modifiyeli MKH'ler, lazer tedavisi gibi fiziksel uyaranlarda olduğu gibi cilt kusurlarında MKH aracılı yara iyileşme aktivitesini teşvik eder. Fibrin hidrojellerini içerenler, 3D hibridize kitosan (CS) ve poli ("- kaprolakton) (PCL), Col-CS, sodyum karboksimetilselüloz ve elektrospun nanofibröz ipek fibroini içeren çok sayıda iskele, kusurlu cildin MKH tabanlı rejenerasyonunu desteklemek için geliştirilmiştir (22,26,27).



Şekil 7: *Yara iyileşmesi için stratejiler: çeşitli mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) izole edilir ve tanımlanır ve daha sonra hücreler, belirli bir kültür durumunda çoğaltılır ve farklılaştırılır. Cilt yenilenmesini gerçekleştirmek için, MKH'ler inflamasyonu modüle etmek ve anjiyogenezi indüklemek için çok sayıda faktör salgılar (22).*

Son zamanlarda otolog ve allojenik MKH'ler, cilt kusurlarının yenilenmesini teşvik etmek için nakledildi ve ciddi cilt yanıkları, perianal fistül, diyabet nedeniyle iyileşmeyen ülserler, distrofik epidermoliz bullosa ve radyasyona bağlı cilt lezyonlarının tedavisi için tek başına MKH transplantasyonunun etkinliğini içeren veya greftlerle birlikte çeşitli klinik çalışmalar yapıldı. Östrojen tedavisi, MKH canlılığını ve proliferasyonunu önemli ölçüde artırarak ve neovaskülarizasyonu teşvik ederek diyabetik yaraları onardığı rapor edilmiştir (26).

7 Mezenkimal Kök Hücrelerin Potansiyeli Riski

Vücudun hasarlı parçalarının kaybolan işlevi yeniden kazanması uzun zamandır insanlık hayali olmuştur. MKH'lerin ilk tanımlanmasından bu yana 50 yılı geçmiş olup bunu takiben MKH tabanlı doku mühendisliğindeki ilerlemeler izlemiştir. Son yıllarda, ekstraksiyon, kültür ve farklılaşma yöntemlerinin optimizasyonları, MKH'lerin hastalık tedavisi ve doku rekonstrüksiyonu için klinik uygulamalara daha yakın ilerlemesine izin vermiştir (22).

MKH'lerin birçok avantajı olmasına rağmen, hala üstesinden gelinmesi gereken birçok zorluk vardır. MKH'lerin benzersiz immünomodü-

latör özellikleri işlevleri için gereklidir, ancak MKH immün regülasyon mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. MKH'lerin in vitro kültürü için standart bir protokol formüle edilmelidir. Dondurularak saklanan MKH'ler, hücrelerin diğer uygulamalarını etkileyecek şekilde düşük canlılığa sahiptir. Ayrıca, donörlerin yaşı da MKH'lerin çoğalma ve farklılaşma potansiyelini etkilemektedir ve genç donörlerden alınan MKH'ler daha düşük hasar ve daha iyi proliferasyon göstermektedir. MKH'lerin indüksiyon faktörleri, oksijen konsantrasyonları ve mekanik uyaranlar gibi terapötik potansiyelini etkilediği düşünülebilir. Bu nedenle, MKH'lerin kültür koşullarının optimize edilmesi, MKH'lerin doku onarımını başarılı bir şekilde başarmak için terapötik potansiyelini geliştirmek için etkili bir araç olabilir (22).

MKH ile ilişkili tedavilerin güvenliği klinik uygulamalar için en büyük sorun olmaya devam etmektedir. MKH'lerin temel riskleri tümör oluşumu, proenflamasyon ve fibrozdur.

Üç MKH özelliği onları doku rejenerasyonu için en uygun hale getirir:

(1) Anormal immün yanıtları hafifletmek için faydalı immünoregülatör kapasite,

(2) büyüme faktörleri üreten parakrin veya otokrin fonksiyonları ve

(3) hedef hücrelere farklılaşma yeteneği (3,22).

Klinik uygulamalar için otolog ve allojenik MKH'lerin her ikisi de doku rejenerasyonu için kaynak olarak bildirilmiştir. Özellikle, otolog MKH'ler, allojenik MKH bazlı tedaviye ilişkin belgelenmiş şikayetlerin olmamasına rağmen, transplantasyon için güvenli olduğu düşünülen ve immünolojik riskin en aza indirgeneceği birincil kaynakları temsil eder. Ayrıca, kontrolsüz MKH farklılaşmasının onkojenik potansiyelinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Farklı dokudan türetilmiş MKH'lerin farklılaşma potansiyeli, yüzey belirteçleri ve transkripsiyonu, şüphesiz MKH'lerin klinik transformasyonu için bir engel haline gelen birleştirilmeyi zorlaştırmaktadır (3,22).

Tümör oluşumu en ciddi risk faktörlerinden biridir. Bir yandan, MKH'ler tümörlere dönüşme yeteneğine sahiptir. Öte yandan, MKH'ler tümör gelişimini teşvik eder. Kemokinler ve büyüme faktörleri gibi MKH'ler tarafından üretilen aşırı sitokinler, kanser hücrelerinin yüzeyindeki reseptörler üzerinde doğrudan etki eder böylelikle tümör büyümesini düzenler. MKH'lerin genetik manipülasyonu onkojenik potansiyellerini arttırır. MKH'lerin immünosupresyon yeteneği tümör büyümesine ve tümör hücresi metastazına katkıda bulunur (3,22).

MKH'lerin terapötik etkisini arttırmak ve potansiyel riskleri azaltmak

için, aşırı sitokinlerin azaltılması, MKH'lerin immünomodülatör etkilerinin daha fazla araştırılması ve katı klinik öncesi biyogüvenlik test kurallarının oluşturulması gibi bazı önlemler uygulanmalıdır. Olası immünosüpresif etkiler nedeniyle MKH naklini takiben ikincil enfeksiyonlarda artış riski için MKH'ler dikkatli ve yeterli enfeksiyon kontrolü ile kullanılmalıdır. Büyüme ortamı bileşenlerinin biyogüvenlik riski için, klinik olarak kullanılacak olan üretimler, patojenlerin, prionların ve zoonozların bulaşma riski ortadan kaldırmalıdır. Kanserin gelişimi sürekli bir süreç olduğundan, MKH'lerin güvenliğini belirlemek için daha uzun ve daha büyük kontrollü klinik çalışmalar hala gereklidir (3,11,22).

Mezenkimal kök hücrelerin gelecekteki araştırmalarında hastalıkların endikasyonlarını genişletmek ve farklı bireyler arasındaki farklılıkları azaltmak güçtür. MKH'lerin in vivo olarak nasıl işlev gördüğü ve doğru yönetimin nasıl sağlanacağı konusunda hücre fizyolojisi üzerinde daha fazla araştırma gereklidir (3,11,22,26).

Referanslar

1. Fan XL, Zhang Y, Li X, Fu QL. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s00018-020-03454-6
2. Hmadcha A, Martin-Montalvo A, Gauthier BR, Soria B, Capilla-Gonzalez V. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cancer Therapy. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8(February):1–13.
3. Saeedi P, Halabian R, Imani Fooladi AA. A revealing review of mesenchymal stem cells therapy, clinical perspectives and Modification strategies. Stem Cell Investig. 2019;6:34–34.
4. Qi K, Li N, Zhang Z, Melino G. Tissue regeneration: The crosstalk between mesenchymal stem cells and immune response. Cell Immunol. 2018;326(February 2017):86–93.
5. Negi N, Griffin MD. Effects of mesenchymal stromal cells on regulatory T cells: Current understanding and clinical relevance. Stem Cells. 2020;38(5):596–605.
6. Rostami Z, Khorashadizadeh M, Naseri M. Immunoregulatory properties of mesenchymal stem cells: Micro-RNAs. Immunol Lett. 2020;219(December 2019):34–45.
7. Naji A, Eitoku M, Favier B, Deschaseaux F, Rouas-Freiss N, Suganuma N. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. Cell Mol Life Sci. 2019;76(17):3323–48.
8. Regmi S, Pathak S, Kim JO, Yong CS, Jeong JH. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: Challenges, opportunities, and future perspectives. Eur J Cell Biol. 2019;98(5–

8):151041.
9. Hosseini S, Taghiyar L, Safari F, Baghaban Eslaminejad M. Regenerative medicine applications of mesenchymal stem cells. Adv Exp Med Biol. 2018;1089:115–41.
10. Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. Cell Prolif. 2020;53(1):1–16.
11. Nooshabadi VT, Mardpour S, Yousefi-Ahmadipour A, Allahverdi A, Izadpanah M, Daneshimehr F, et al. The extracellular vesicles-derived from mesenchymal stromal cells: A new therapeutic option in regenerative medicine. J Cell Biochem. 2018;119(10):8048–73.
12. Mishra VK, Shih HH, Parveen F, Lenzen D, Ito E, Chan TF, et al. Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells. Cells. 2020;9(5).
13. Shammaa R, El-Kadiry AEH, Abusarah J, Rafei M. Mesenchymal Stem Cells Beyond Regenerative Medicine. Front Cell Dev Biol. 2020;8(February):1–17.
14. Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. Cell Mol Life Sci. 2017;74(13):2345–60.
15. Fitzsimmons REB, Mazurek MS, Soos A, Simmons CA. Mesenchymal stromal/stem cells in regenerative medicine and tissue engineering. Stem Cells Int. 2018;2018.
16. Fitzsimmons REB, Mazurek MS, Soos A, Simmons CA. Mesenchymal stromal/stem cells in regenerative medicine and tissue engineering. Stem Cells Int. 2018;2018.
17. Mansoor SR, Zabihi E, Ghasemi-Kasman M. The potential use of mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis. Life Sci. 2019;235(September):116830.
18. Pool M, Leuvenink H, Moers C. Reparative and regenerative effects of mesenchymal stromal cells-promising potential for kidney transplantation? Int J Mol Sci. 2019;20(18).
19. Gorabi AM, Kiaie N, Pirro M, Bianconi V, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Effects of statins on the biological features of mesenchymal stem cells and therapeutic implications. Heart Fail Rev. 2020;
20. Miao C, Lei M, Hu W, Han S, Wang Q. A brief review: The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in myocardial infarction. Stem Cell Res Ther. 2017;8(1):4–9.
21. Ayala-Cuellar AP, Kang JH, Jeung EB, Choi KC. Roles of mesenchymal stem cells in tissue regeneration and immunomodulation. Biomol Ther. 2019;27(1):25–33.
22. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. Cells. 2019;8(8):886.
23. Gunawardena TNA, Rahman MT, Abdullah BJJ, Abu Kasim NH. Conditioned media derived from mesenchymal stem cell cultures: The

next generation for regenerative medicine. J Tissue Eng Regen Med. 2019;13(4):569–86.
24. Volkman R, Offen D. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells in Neurodegenerative Diseases. Stem Cells. 2017;35(8):1867–80.
25. D'souza N, Rossignoli F, Golinelli G, Grisendi G, Spano C, Candini O, et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. BMC Med. 2015;13(1):1–15.
26. Sylakowski K, Bradshaw A, Wells A. Mesenchymal stem cell/ multipotent stromal cell augmentation of wound healing: lessons from the physiology of matrix and hypoxia support. Am J Pathol. 2020;
27. Jiang Y, Wells A, Sylakowski K, Clark AM, Ma B. Adult Stem Cell Functioning in the Tumor Micro-Environment. Int J Mol Sci. 2019;20(10).

Bölüm 44

HEMŞİRELİKTE ÖRGÜTSEL SİNİZM

Aysun TÜRE[1] , Merve ÖZ[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, ature@ogu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-2513-0904
2 Yüksek Lisans Öğrencisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelikte Yönetim Anabilim Dalı, merveozoffice@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-3270-7388

1. GİRİŞ

Günümüzde örgütlerde insan faktörünün en az teknoloji ve ekonomi kadar önemli olduğu, örgütteki çalışanların örgütteki pek çok faaliyet ve sistemle ilgili süreçleri etkilediği ve sonucunda örgütün elde ettiği başarı üzerinde önemli etkileri olduğu düşüncesi önem kazanmıştır. Bu etkinin örgütlerde elde edilen sonuçların istenilen düzeyde ve kalitede olabilmesi için çalışan örgüt ilişkisinin sağlıklı bir şekilde devam ettirilmesi oldukça önemlidir.

Örgütsel sinizm insana yönelik bir kavram olup işletme literatüründe 1990'lı yıllardan itibaren ortaya çıkmıştır. Sinizm ile ilgili yapılan ilk araştırmalarda bu kavram; "başkalarına karşı duyulan hoşnutsuzluk ve güvensizlik" ile ilgili olan bir tutum olarak açıklanmıştır (Andersson, 1996). Sinizm kelime anlamı olarak bireylerin kendi çıkarlarını gözeterek yaşadığına ve davrandığına inanan ve bu doğrultuda çevresindeki herkesi çıkarcı olarak kabul eden düşünce sistemi olarak tanımlanmaktadır. bu düşünceyi yapısını kabul eden bireylerde sinik olarak nitelendirilmektedir. Sinizm; küçük görme, utanç, sıkıntı ve öfke gibi duygusal unsurlarla güçlü negatif duyguları harekete geçirmektedir (Abraham 2000).

Örgütsel sinizm, çalışanın örgüte karşı geliştirdiği tüm negatif tutumlardır (Tutar, 2016). Diğer bir ifade ile çalışanın örgütüne karşı oluşturduğu olumsuz duygu, düşünce ve davranışlar sonucunda ortaya çıkan bir tutum olarak tanımlanmaktadır. Örgütsel sinizmin sonucunda; bireylerde motivasyonda azalma, iş doyumsuzluğu, kişilerarası çatışma, örgütsel bağlılıkta azalma, işe yabancılaşma, işten ayrılma niyetinde artma, iş performansında ve örgütsel performans da azalma, örgütsel güvende ve yöneticiye olan güvende azalma davranışları gözlenmektedir.

Sağlık organizasyonları birçok profesyonel meslek grubunun yoğun ve stresli çalışma koşullarında hizmet verdiği organizasyonlardır. Sağlık kurumlarında sunulan hizmetin niteliği gereği sağlık çalışanları yoğun, stresli, uzun ve nöbet usulü çalışma saatleri ile karşı karşıya kalmaktadır. Sağlık sektörünün kendine has bu özellikleri düşünüldüğünde çalışanların kurumlarına karşı hayal kırıklığı, güvensizlik, iğrenme, hor görme gibi negatif düşünceleri (Anderson, 1996) barındıran sinizm günümüzde birçok örgüt yapısında olduğu gibi sağlık bakım hizmeti sunan kurumlar içinde kaçınılması güç bir durumdur (Şantaş ve ark., 2016).

Sağlık kurumlarında hizmet veren çalışanlar içerisinde hemşireler, hasta ve hasta yakınları ile en sık temasta olan grup olmaları gereği sağlık hizmeti sunan kurumlar için kilit rol oynamaktadır (Pappas,2008; De Lucia ve ark., 2009).Hizmet sektörlerinden biri olan sağlık sektöründe birçok insanla özellikle hasta bireylerle iletişim içinde olan hemşirelerin, ağır ve yoğun çalışma koşullarında örgütsel sinizm tutumu içine girebildikleri

gözlenmektedir. Bu durum hemşirelerin iş doyumsuzluğuna, iş performansında düşmeye ve işten ayrılmalarına sebep olmaktadır. Kişilerin iş doyumu ve işlerine olan bağlılıklarında azalmaya yol açan sinizm (Johnson ve O'Leary-Kelly, 2003) hemşirelik mesleğini de olumsuz etkilemekte ve performans düzeyleri üzerinde azaltıcı etki göstermektedir (Bacaksız ve ark.,2018).Çalışanların performansının yüksek olması örgütün diğer örgütlerle olan rekabet gücünü arttırmaktadır (Turunç,2010).

Sağlık organizasyonlarında sağlık ekibi içinde önemli rol ve sorumlulukları olan ve ekibin büyük çoğunluğunu oluşturan hemşirelerde örgütsel sinizm kavramı kaliteli ve güvenli bir bakım sunulabilmesinin sağlanmasında oldukça önemlidir.

2. ÖRGÜTSEL SİNİZM

Sinizm yaşamın her alanında karşımıza çıkan ve bireyin yaşayabileceği bir tutumdur. Sinizmin modern dönem tanımlaması yapılırken literatürde bulunan tanımların genellikle iki tarafa yöneldiği görülmektedir. Bunlardan birincisi, sinizmin kişisel bir özellikten gelen genel bir durum olduğu, ikincisinde ise topluma, mesleğe, kurumlara ve organizasyonel değişime karşı geliştirilen özel yapısal bir durum olduğu belirtilmektedir (Yian, 2007).

Modern sinizm tanımlarından birisini de Andersson ve Bateman (1997) tarafından yapılmıştır. Yapılan tanımlamada sinizm, genel veya özel bir tutum olarak, bir gruba, kişiye, inanışa, sosyal duruma veya kuruma yönelik oluşan olumsuz duygular ile birlikte yaşanan hayal kırıklığı ile oluşan eğilim olarak belirtilmiştir. Yaptıkları çalışmada, sinizmin güven ile ilişkisini açıklamış ve her iki kavramın da benzeri olarak genel veya özel bir bileşene yönelik olduğunu, fakat güvenin bir inanma durumu olduğu, buna karşılık sinizmin ise bir tavır olduğunu belirterek bu kavramların farklılıklarını ortaya koymuşlardır (Özkan ve Akdemir, 2017).

Türk Dil Kurumu'na göre; sinizm; "insanın erdem ve mutluluğa, hiçbir değere bağlı olmadan bütün gereksinmelerden sıyrılarak kendi kendine erişebileceğini savunan Antisthenes'in öğretisi, kinizm" olarak tanımlanmaktadır (www.tdk.gov.tr). Bireylerin yalnız kendi çıkarlarını gözettiğine inanan, herkesi çıkarcı olduğuna inanan ve onların sürekli hatalarını arayan ve küçümseyen bireylerde "sinik" olarak tanımlanmaktadır. Örgütlerde *"sinik"* olarak tanımlanan kişiler, çalışma ortamında kişilerin yalnızca kendi menfaatleri doğrultusunda hareket etmekte olduğu düşüncesini benimsemiştir ve bu kişilerin davranışlarını açıklamaya çalışan düşünce *"sinizm"* olarak tanımlanmaktadır (Erdost ve ark., 2007). Sinizm; kuşkuculuk, güvensizlik ve kişilerin örgüte yönelik besledikleri olumsuz duyguların yanında modern zamana göre yorumlanmış şekli ile çalışan kişilerin

kusur bulmaya ve eleştirmeye yönelik davranışları anlamı taşımaktadır (Polat ve Meydan, 2010). Geçmişten günümüze kadar gelinen süreçte, ilk sinik kişilik, Sokrates'in öğrencisi olan Antisthenes olarak bilinmekteyken sinik kişilerin en bilindik temsilcisi ise Antisthenes'in öğrencisi Sinoplu Diyojen'dir (Mantere ve Martinsuo, 2001)

Örgütsel sinizm, literatürde, çalışanın örgütüne karşı beslediği olumsuz duygu, düşünce ve davranışlar ve bu davranışlar sonucu oluşan bir tutum olarak tanımlanmaktadır.

Andersson ve Bateman (1997) örgütsel sinizm, "hayal kırıklığı ve hüsran sonucu bir kişiye, gruba, ideolojiye, sosyal düzene veya örgüte karşı güvensizlik ve negatif duygular ile karakterize edilen hem genel hem de özel bir tutum" olarak tanımlamıştır.

Örgütsel sinizm, örgüt bünyesinde birliğin ve dürüstlüğün olmaması sebebiyle çalışan kişilerin örgüt yönetimine karşı açık açık veya gizli olarak barındırdığı olumsuz duygular olarak tanımlanmaktadır (Dean ve ark., 1998). Dean ve arkadaşları (1998) örgütsel sinizmi bir tutum olarak tanımlamışlardır. Örgütsel sinizmi, bireyin özellikle örgütüne karş sergilediği üç temel bileşenden oluşan "olumsuz" bir tutum olarak tanımlamıştır. Bunlar; (1) örgütün dürüstlükten yoksun olduğu inancı; (2) örgüte karşı hissedilen olumsuz duygular (3) bu düşünce ve duygular ile gösterilen eleştirici ve küçümseyici davranışlar olarak açıklamışlardır.

Abraham (2000) ise"örgütsel sinizm, bir örgütün dürüstlükten yoksun olduğu inancıdır, bu inanç güçlü bir olumsuz duygusal tepkiyle birleştiğinde, aşağılayıcı ve eleştirel davranışa yol açar" şeklinde tanımlamıştır (Abraham 2000).

Literatürde diğer araştırmacılar tarafından örgütsel sinizm farklı şekillerde tanımlanmıştır. Bu tanımlar şu şekildedir,

Kanter ve Mirvis (1989, 1991); bireyin doğuştan bencil ve güvenilmez olduğunu ortaya koyan bir kişilik özelliği,

Bateman, Sakano ve Fujita (1992); örgüte ve yönetime karşı duyulan güvensizlik**,**

Guastello, Rieke, Guastello ve Billings (1992); sinizmin yalnızca örgüte dayalı bir tutum değil aynı zamanda kişilerin hayata bakış açıları,

Wanous, Reichers ve Austin (1994); örgütsel değişimi yönetenlerin kabiliyetsiz olduğuna, gelecekteki örgütsel değişimin başarısız olacağına dair bir inanç**,**

Andersan ve Bateman (1997); sinizmin bir kişiye, gruba veyahut ideolojik bir fikre karşı benimsenen olumsuz tutumların yanında hayal kırıklığı hissi ile de karakterize bir durum,

Dean, Brandes ve Dhawadkar (1998); örgüte karşı olumsuz ve eleştirel davranışları içeren bir tutum,

O'Leary (2003); örgütün bütünlükten uzak olduğuna dair inanç,

Stanley, Meyer ve Topolnytsky (2005) yönetimin aldığı kararlara inanmama, güvensizlik,

Urbany (2005) örgütte alınan kararlara inanmama ve olumsuz yorumlar yapma,

Naus, Iterson ve Roe (2007;) örgüt çalışanlarının, iş ortamındaki istenmeyen kötü olaylara ve davranışlara karşı kendilerini savunma,

Bernerth ve arkadaşları (2007);kişilerin çalışmakta oldukları örgütlerin ahlaki değerlerden yoksun olduğuna ve evrensel olarak benimsenmiş olan adalet, samimiyet ve dürüstlük gibi kavramların kurumların çıkarları doğrultusunda heba edildiği yönündeki inanışlar olarak tanımlamışlardır.

Sinizm örgüt içerisindeki diğer insanlara yönelik tutumumuzu, algılarımızı, beklentilerimizi ve değerlendirmelerimizi şekillendirmekte ve eyleme dönüştürdüğümüz düşüncelerimizi etkilemektedir (Vice, 2011). Çalışan kişilerin gerçeklikten uzak beklentiler içine girmesi sonucunda işverenlerin bu beklentilerin altında bir tutum sergilemesi ile çalışanlar, hayal kırıklığı içerisine girmekte ve bu durumun sürekliliği örgütsel sinizm tablosunu ortaya çıkarmaktadır (Andersson, 1996).Sinik çalışanlar, ortalama niteliklere sahip olan çalışanların haklarının istismar edildiğine ve örgütte sağlanan ödüllerden adil bir yaklaşım ile pay alınamayacağına yönelik düşüncelere barındırmaktadırlar (Guastello ve ark.,1992).

Sinik davranışlar sergileyen çalışanlar, örgütlerinde karşılaştıkları başarısız değişim girişimlerinin sebebini değişikliği öneren kişilerin yetersizliği olarak görmektedirler (Eaton, 2000) Bu doğrultuda örgütlerinde yöneticileri tarafından kendilerine öneri olarak sunulan fikirlerin başarıya ulaşacağı konusunda olumsuz tutumlara sahiptirler (Dean ve ark., 1998).

Örgütsel yaşamda farklı sebepler ile sinikleşen çalışanların, tutumları hakkında fikir sahibi olabilmek için kişilerin sahip oldukları özellikleri bilmek önemlidir. Literatürde sinik özellik gösteren çalışanların bazı özellikleri;

- Yalan söyleme, kişileri istismar etme gibi davranışları insanların karakterlerinde barındırdıkları temel özellikler olarak varsayma,
- İnsanların güvenilir olmadığını ve seçimlerinde adil davranmadıklarına yönelik düşüncelere sahip olma,
- İnsanların ortaya koydukları eylemlerin aslında arka planında farklı güdüler olduğunu düşünme,

- Örgütler veya toplum hakkında düşündüklerinde sıkıntı gibi duygular hissetme,
- Örgütler veya toplum hakkında bir deneyim yaşadıklarında olayları kendilerine göre ve alaycı bir tarz ile yorumlama şeklinde tanımlanmaktadır (Özgener ve ark., 2008).

3. ÖRGÜTSEL SİNİZMİN BOYUTLARI

Örgütsel sinizm; bilişsel boyut, duygusal boyut ve davranışsal boyut olmak üzere 3 boyuttan oluşmaktadır. Bu boyutlar çalışan kişilerin örgütlerine yönelik benimsediği üç olumsuz duyguyu ifade etmektedir. Örgüt içerisinde alınan kararların, dürüst olmadığına yönelik inanca sahip olma, örgüte ilişkin olumsuz duygular barındırma ve benimsenen bu inanç ve duygular sebebiyle örgütü küçümsemeye meyilli olma ve eleştirel davranışlar barındırma şeklinde ortaya çıkmaktadır (Dean ve ark., 1998).

Bilişsel Boyut:Bu boyut, bireylerde oluşan organizasyonun bütünlüğünden yoksun olduğu inancı olarak tanımlanmaktadır (Dean ve ark., 1998). Bu inancın sonucunda sinik çalışanlarda; çalıştıkları örgütün adillik, dürüstlük,samimiyet ve benzeri duyguları kendi çıkarları doğrultusunda yok edeceği yönünde inanç doğmaktadır.Bu inançların sonucunda bilişsel boyut ile sinik çalışanlar samimiyetsizlik, öfke, kınama gibi kişiye ve örgüte zarar verebilecek olumsuz duyguları barındırabilirler. Örgütlerinin uygulamalarının adalet, dürüstlük ve samimiyet gibi ilkelerin eksikliğini açığa vurduğuna inanmaktadırlar. Bilişsel boyut, çalışan kişilerin örgüt bünyesinde alınan kararlara yönelik geliştirdiği inançsızlık ve güvensizlik tutumlarını ele almaktadır. Kişiler çalıştıkları örgüt içerisinde hakkaniyet, dürüstlük ve samimiyet olmadığını düşündüklerinde bilişsel açıdan kopukluklar yaşamaktadırlar (Brandes, 1997).

Duygusal Boyut: Sinizmin duygusal bileşeni, bireylerde hor görme, öfke, sıkıntı gibi güçlü olumsuz duyguların uyarılmasını tetiklemektedir (Abraham, 2000). Sinik davranışlar, örgüte yönelik güçlü tepkileri içeren hislerle hareket edilen bir durumdur (Dean ve ark., 1998).Duygusal boyutta, sinizm hissedilen ve düşünülen bir olgu olarak ele alınmaktadır (Karacaoğlu ve Küçükköylü, 2015).Çalışanların sinizmi, bireylerin düşüncelerini ve inançlarını etkilediği gibi, yaşanan deneyimler sonucunda duygularını da etkilemektedir. Sinizm yaşayan bireyler örgütlerine soğukkanlı düşüncelerle değil, güçlü duygusal tepkilerle yaklaşabilmektedirler. Duygusal boyut kavramı içerisinde kişilerin örgüte yönelik, utanç, korku, öfke, sevinç gibi duyguları ele alınmaktadır (Dean ve ark., 1998).Sinizm, çeşitli olumsuz duygularla ilişkilidir. Bu boyuta sahip olan bireyler, organizasyonlarını düşündüklerinde sıkıntı, kaygı ve utanç duygularını yaşayabilmektedirler.

Davranışsal Boyut: Bu boyut, örgütsel davranışların, gözlenebilen bir boyutu olarak ortaya çıkmaktadır. Bireyler örgütlerinin dürüst ve adaletli olmadığına ve samimiyetten uzak bir yapıya sahip olduğuna ilişkin duygular barındırmaktadır (Dean, ve ark., 1998).Bu boyutta çalışanlar örgüt politikaları ve diğer insanlar hakkında şikayetçi ve küçümseyici tavırlar sergilemek, örgütü eleştirmek ve alay etmek gibi eylemlerde bulunmaktadırlar (Brandes ve ark., 2006). Bireyler organizasyonun geleceğinde gerçekleştireceği faaliyetler hakkında kötümser tahminler yapma eğiliminde olabilmektedir (Dean ve ark., 1998). Çalışanların gösterdiği bu davranışlar örgüt için olumsuz olarak nitelendirilmesine rağmen; çalışanın durumu ve sinizm seviyesi hakkında en net bilgi veren boyut olduğu için örgütler adına yarar sağlayan bir durum olarak değerlendirilmektedir.

4. ÖRGÜTSEL SİNİZMİN TÜRLERİ

Örgütsel sinizm, kişilik sinizmi, mesleki sinizm, iş gören sinizm sinizmi, toplumsal sinizm ve örgütsel değişim sinizmi olarak 5 farklı biçimde sınıflandırılmaktadır.

Kişilik Sinizmi: Kişilik sinizmi, sinizm türleri içerisinde doğumdan itibaren var olan ve değişim göstermeyen tek türdür. Çoğunlukla insan davranışlarının negatif algılanmasını ele almaktadır. Öfke kin gibi manipülasyonlara yol açan Dünya'nın dürüst olmayan, umursamaz insanlarla kaplı olduğuna yönelik yoğun bir güvensizlik duygusunun hakim olduğu sinizmdir (Abraham,2000). Yüksek derecede kişilik sinizmine sahip olan bireyler örgütlerinde süregelen adaletsizlikten yakınmakta ve kötü emeller nedeniyle karşılanmadığını düşündükleri beklentilere sahip olabilmektedirler (Chiaburu ve ark., 2013).

Mesleki Sinizm: Mesleki sinizm çalışan kişilerden ziyade işin kendisi ile ilgili meydana gelen olumsuzluklardan oluşmaktadır (Andersson, 1996).Mesleki açıdan sinizme sahip olan kişiler hislerini eyleme dökerken kendilerini baskı altında hissederler ve işlerinin gerektiği gibi ödüllendirilmediğinin, bu sebeple gayret etmeye değmez olduğunu düşünmektedirler (Stern ve ark., 1990).

İşgören Sinizmi:Bu sinizm de, çalışan kişilerin kuruma,yöneticilere,iş arkadaşlarına veya bir fikre yönelik engellenme küçümseme,hayal kırıklığı gibi sebepler sonucunda takındığı negatif tutumlar oluşmaktadır (Cartwright ve Holmes, 2006).Çalışma ortamında bulunan sinik özelliklere sahip iş görenler,liderlerinin destek ve girişimciliğine güvenmezler ve karşılarına bir fırsat çıktığında işverenlerin kendilerinden faydalanacağına inanmaktadırlar (Kanter ve Mirvis, 1989).

Toplumsal Sinizm:Toplumsal sinizm, insanlar ve toplum arasında bulunan psikolojik sözleşmeye uyulmadığı, beklentilerin giderilmediği du-

rumlarda kişilerin adaletsizliğe uğradığını hissetmesi, güvensizlik duyması ve diğer insanlara karşı olan inanç ve tutumlarını sorgulaması sonucunda ortaya çıkmaktadır(Kanter ve Mirvis, 1991).Toplumsal sinizmin en fazla ses getiren negatif etkisi, insanların toplumsal kurumlara yönelik hissetmiş olduğu güvensizliktir. Toplumsal kurumlara karşı ileri derecede güvensizlik hisseden bireyler tüm insani ilişkileri belirli bir düzeyde etkileyeceğinden toplum geleceği açısından potansiyel bir risk olarak görülmektedir (Abraham, 2000).

Örgütsel Değişime Bağlı Sinizm: Örgütsel değişime bağlı sinizm, çalışan kişilerin örgüt bünyesinde değişimin öncüsü olan yöneticilerine karşı güven eksikliği hissetmesi ve başarısız değişim hareketleri ne yönelik tepkili eylemlerde bulunmasıdır. Bu tür davranışlar sergileyen çalışanlar değişimi kabul etmeyen bir tutum benimsemektedirler. Değişime karşı edinilmiş bu karşı koyma davranışları başarısızlığa ve sinizmi yansıtan davranışların daha fazla yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Bu durum kişilerin örgütlerine olan bağlılıklarını olumsuz etkilemekte ve çalışma güdülerini düşürmesine sebep olmaktadır (Reichers ve ark., 1997).

4. ÖRGÜTSEL SİNİZMİN TEORİK TEMELLERİ

Örgütsel sinizm kavramı bazı teoriler üzerine temellendirilmiştir. Bu teoriler, beklenti teorisi, atfetme teorisi, tutum teorisi, sosyal mübadele teorisi, duygusal olaylar teorisi ve sosyal güdülenme teorisi olarak ele alınmaktadır.

Beklenti Teorisi: Bu teori, bir çeşit güdüleme teorisidir. Her bir çalışan kişinin sarf etmesi gereken gayret ve neticesinde beklenen sonuçlara varabilmesi olarak tanımlanmaktadır (Robbins, 1990).

Atfetme Teorisi: Affetme teorisine göre, çalışan kişiler hayat döngüsünde meydana gelen olaylara kendi değer yargıları, düşünceleri ve benimsemiş oldukları tutumlar doğrultusunda birtakım anlamlar yüklemektedir (Duman, 2004).Çalışanların durumlara yükledikleri anlamlar onların ileri bir zamanda karşılarına çıkacak bir olayı nasıl yorumlayacaklarını kayda değer derecede etkilemektedir (Shell ve ark., 1995).

Tutum Teorisi:Genel anlamda tutum, olguların iyi veya kötü olarak nitelendirilebilmesi için bilişsel, duygusal ve davranışsal faktörleri göz önünde bulundurmaktır (Eagly ve Chaiken, 1995).Tutum teorisi; sinizm kavramını kişilerin algı ve davranışlarında meydana gelen değişimler ile ortaya çıkan tutumlar olarak açıklamaktadır (Güneş,2017).

***Sosyal Değişim Teorisi*:** Sosyal değişim kuramı; kişilerin örgüt içerisindeki diğer çalışanlar ile arasında oluşan sosyal ilişkilere ilişkin beklentilerinden doğan sonuçların kişilerde sinizm davranışına neden olabileceği-

ni ifade etmektedir. Kişiler örgüt içerisinde kendilerine yönelik tutumların iyi yönde olduğunu düşünürse kendisi de örgüte zarar vermekten kaçınma mecburiyeti olduğu hissi ile hareket ederler (Mimaroğlu, 2008).

Duygusal Olaylar Teorisi: Duygusal olaylar teorisi, kişilerin geçmişte yaşadıkları hüsran veyahut hayal kırıklıkları neticesinde edinmiş oldukları tecrübelerin ileriki hayatlarında da iş tutumlarını etkileyebileceği varsayımına odaklanmaktadır (Gövez,2013).

5. ÖRGÜTSEL SİNİZMİN NEDENLERİ

Bireylerin çalışma ortamında hissettiği adaletsizlik algısı, tükenmişlik duygusu ve mesleki tatminleri, örgüte yönelik benimsedikleri tutumlar üzerinde etkilidir. Bu tutumların olumsuzluğu örgütsel sinizm kavramının temellerini oluşturmaktadır (Sağır ve Oğuz, 2012).İş gören kişilerin sinik bakış açısına sahip olmasına neden olan bazı etkenler vardır. Bu etkenlerden birincisi, kişilerin gerçeklikten uzak yüksek beklentiler içerisinde olmasıdır. İkincisi, zarar görmek ve yenilgi yaşamak sonucunda hissedilen duygulardır. Üçüncü etken ise kişilerin hayal kırıklığı yaşaması ve bu durum sonucunda hissettiği duygulardır (Mirvis ve Kanter, 1991).

Birey ile karşı taraf arasında karşılıklı bir değişimin şartlarını ve kurallarını belirten kişisel bir düşünce olan psikolojik kontratın ihlal edilmesi de, sinizm davranışlarının ortaya çıkması için uygun bir etkendir. Ancak sergilenen sinik davranışların temel nedeninin bu durum olduğu söylenememekle beraber (Tükeltürk ve ark., 2009) bu durumda ortaya çıkan güvensizlik duygusu kolayca geri kazanılamamaktadır (Andersson, 1996). Kişilerin sinik davranışlar sergilemesinde en önemli rollerden biri, etik öğelere dayanan güven duygusunun eksikliğidir (Özler ve ark., 2010). Bireyler örgütleri ile olan ilişkilerinde beklentilerinin karşılanmadığını hissettiklerinde örgütlerine karşı sinik tutumlar sergilemeye yönelmektedirler (James 2005).

Örgütsel sinizm davranışlarının meydana gelmesinde bazı örgütsel faktörlerin yanında kişisel faktörlerde yer almaktadır.Bu faktörlerden biri yaş olarak karşımıza çıkmaktadır, yaş faktörü incelendiğinde sinizm davranışlarının her yaş aralığında görülmekle beraber en sık 18-24 yaş ve 55 yaş üstü çalışan kişilerde rastlandığı görülmektedir. Genç yaşlarda gelişen sinizm davranışlarının sebebi çalışanların beklentilerinin ve başarılarının ücret odaklı olmasıyla ilgiliyken 55 yaş ve üzeri çalışan kişilerde rastlanan sinik davranışların kaynağının ise; eğitim düzeylerinin azlığı, ücret olanaklarının sınırlılığı ve diğer çalışanlara kıyasla daha sık olarak hissettikleri endişedir (Mirvis ve Kanter, 1991).

Bireylerin sinizm davranışı sergilemesine etki eden bir diğer faktör olan cinsiyet incelendiğinde; kadın çalışanların erkek çalışanlara oranla

daha ileri düzeyde sinik davranışlar sergilediği görülmektedir. Bu durumun kadın çalışanların mağduriyet hisleri ve örgüt yapısında olan kurallara olan güvensizlikleri kaynaklı olduğu görülmektedir (Lobnikar ve Pagon,2004). Bu bilgilere karşın Mirvis ve Kanter (1991),erkeklerin kadınlara göre daha fazla sinik davranışlar sergilediğini belirtmektedir.

Bireyler örgüt bünyesinde benzer işlerde çalışsalar da eğitim düzeyleri arasındaki fark sinik davranışları üzerinde etkilidir. Eğitim düzeyi arttıkça kişilerin sinik davranışlar sergileme düzeyleri de artmaktadır. Bu durum eğitim seviyesi yüksek olan çalışanların yaptıkları işin aldıkları eğitimden daha azını gerektirdiğine yönelik düşünceler ile daha yüksek beklentilere sahip olması ve düşük eğitim düzeyindeki çalışanların bazı koşulları daha kolay kabullenmeleri ile açıklanmaktadır (Delken,2004;Mirvis ve Kanter,1991).

Bireylerin algılamış oldukları adalet kavramı ile sergiledikleri sinik davranışlarda ilişkilidir. Algılanan adalet kavramı ile ortaya çıkan sinik davranışlar arasında negatif yönde ilerleyen bir ilişkiden söz edilebilmektedir (Efeoğlu ve İplik,2011).Algılanan adalet düzeyi azaldığında, kişilerin sergilemiş oldukları sinik davranışlar artış göstermektedir (Bernerth ve ark., 2007; James, 2005; Bateman ve ark.,, 1992). Fitzgerald (2002), örgüt içerisinde yaşanan adaletsizliklerin örgütsel sinizm sorununun öncülü olduğunu ifade etmektedir.Kaynakların çalışanlar arasında adil bir biçimde dağıtılması ve kişilerin kendini değerli hissetmesi her ne kadar olumsuz duyguları azaltsada örgüt içersinde adaletli bir ortam sağlanmasına rağmen kişilerin sinik davranışlarında artış olabilmekte,çalışanlar kendi aralarında örgüt politikalarını konuşmakta ve eleştirilerde bulunduğu belirtilmektedir (Güzel ve Ayazlar,2014).

6. ÖRGÜTSEL SİNİZMİN ÖNEMİ ve SONUÇLARI

Bireylerin beklentilerinin karşılanmaması sonrasında yaşadıkları hayal kırıklığı, yenilgi olarak tanımlanan örgütsel sinizm davranışları, hem iş gören bireyler, hem de çalıştıkları örgüt için olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Sinizm çalışan kişilerde yıkıcı ve yıpratıcı duyguları meydana getirirken aynı zamanda alkol, sigara ile diğer bağımlılık yapıcı madde kullanımlarını arttırmaktadır (Kouzes ve Posner, 2005; Khan, 2014; Almada ve ark., 1991; Houston ve Vavak, 1991).

Örgütsel sinizm, bireylerin örgüte olan bağlılıklarını olumsuz etkilemektedir(Wanous ve ark., 1994; Reichers ve ark., 1997; Abraham, 2000; Eaton, 2000; Wanous ve ark., 2000; Chrobot Mason, 2003; Johnson ve O'Leary-Kelly, 2003; Chiaburu, ve ark., 2013). Bireylerin örgütsel sinizm düzeyleri yükseldikçe örgütlerine olan bağlılık düzeyleri azalma göstermektedir (Turner ve Valentine, 2001).Sinizm davranışları sergileyen birey-

lerin örgüte yönelik bağlarını zayıflatan iki etken bulunmaktadır. Birincisi, örgütte kendilerine aktarılan emirleri sorgulamaya yönelik olan meyilleri, ikincisi ise; iş görenlerin yaşamın başlarından itibaren onlarla birlikte var olan güvensizlik duygularıdır (Abraham, 2000).

Örgütsel sinizm, çalışan kişilerin işverenin açık sözlü olacağına ve taahhütlerinde sadık kalacağına yönelik inancı olan (Mishra ve Morrisey, 1990) örgütsel güven kavramı ile yakından ilişkilidir. Bireylerin örgütlerine ilişkin güven düzeyi arttıkça sergilenen sinik davranışlarda azalma gözlenmiştir (Turner ve Valentine, 2001; Chrobot-Mason, 2003; Bommer ve ark., 2005). Örgüt içerisinde artış göstermekte olan sinik davranışlar beraberinde adaletsizlik inancını arttırmakta ve bireylerin örgüte olan güvenini sarsmaktadır (Bommer ve ark., 2005). Örgütlerde yaşanan sinizm problemi sonucunda iş gören bireylerde performansta ve motivasyon da azalma, işe devamsızlıkta artma görülmektedir (Byrne ve Hochwarter, 2008).

Sinizm, örgütlere zarar veren, etkinlik ve verimliliğin düşmesine sebebiyet verecek derecede önemli kayıplara sebep olabilmektedir (Abraham 2000). Sinizme sebep olan stres,yetersiz ücret ve kademe yükselme, iletişimsizlik gibi etmenlere (Andersson & Bateman, 1996) uzun çalışma saatleri ve çalışmaya uygun olmayan fiziki ortam koşulların (Cartwright ve Holmes, 2006) eklenmesi ve adaletsiz, güvenden uzak çalışma ortamı, iş gören kişilerin örgütsel sinizm düzeylerindeki artışa sebep olmakta ve devamında iş tatmini düzeylerine olumsuz yansıyarak tatmin düzeyini azaltırken işten ayrılma niyetini arttırmaktadır(Chrobot ve Mason, 2003). Çoğunlukla bireylerin, örgüt üyesi olarak devam etme konusunda isteksiz olmasının sebebi beklentilerinin karşılanmamış olması kaynaklıdır (Porter ve Steers, 1973). Aynı zamanda çalışanların örgütleriyle özdeşleşmeleri ve işten ayrılma düşünceleri arasındaki ilişkide sinik davranışlar aracı rol üstlenmektedir. Bireylerin sinik davranışlarının artması, işten ayrılmaya yönelik niyetlerini de arttırmaktadır (Polat ve Meydan, 2010).İş tatmin düzeyleri artan ve sinizm düzeyleri azalan kişiler, örgütleri için daha etkin ve verimli hale gelmektedir. Bunun sonucunda örgütler daha stratejik bir biçimde sürekliliklerini devam ettirebilmeleri mümkün olmaktadır (Koçak ve Boyalı,2020).

7. HEMŞİRELİKTE ÖRGÜTSEL SİNİZM

Sağlık bakım hizmeti sunan kurumların, örgüt içerisinde belirledikleri hedeflere ulaşabilmeleri ve rekabet avantajı elde edebilmeleri için örgüt bünyesinde çalışanların üst düzey performans sergilemelerine ihtiyaç duymaktadır (Delucia ve ark.,2009). Örgüt yönetimlerinin hayata geçirdiği hatalı ve başarısız uygulamalar sonucunda birtakım örgütsel problemler meydana gelmektedir. Bu problemler sonucunda kişiler örgütlerine karşı ciddi bir şekilde güvensizlik, yılma, kuşku, sıradanlık ve tedirginlik gibi

olumsuz bazı davranışlar sergilemektedirler. Bu olumsuz davranışlar içerisinde en yaygın görülenlerden biri sinik davranışlardır (Gül ve Ağıröz, 2011). Rekabetin hızla artış gösterdiği hizmet sektöründe, sinik davranışlar sergileyen çalışanlar, hizmet alan grubun memnuniyetini negatif yönde etkileyerek kuruma ciddi zarar vermektedir(Altınöz ve ark., 2011).

Hizmet sunumunda yer alan sağlık profesyonelleri içerisinde hemşireler, hizmet alan hasta/sağlıklı kişiler ve aileleri ile en fazla etkileşim içinde ve sürekli iletişim içerisinde olan profesyonel meslek grubudur. Hemşireler kişilere sunmakta oldukları "hemşirelik bakımı" ile sağlık çıktılarına doğrudan etkide bulunabilmektedir. Bu önemli rolleri ile hemşireler hizmet sunumunda kilit rol oynamaktadırlar (Pappas,2008; DeLucia ve ark., 2009).

Ülkemizde 08.03.2010 tarihinde yayınlanan 27515 sayılı Hemşirelik Yönetmeliği'nde; Hemşirelik Hizmetlerinin Kapsamı (Madde 5); Hemşirelik hizmetleri;

a) Birey, aile, grup ve toplumun sağlığının geliştirilmesi, korunması, hastalık durumunda iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması amacıyla hemşirenin yerine getirdiği bakım verme, hekimce hazırlanan tıbbî tanı ve tedavi planının oluşturulması ve uygulanması, güvenli ve sağlıklı bir çevre oluşturma, eğitim, danışmanlık, araştırma, yönetim, kalite geliştirme, işbirliği yapma ve iletişimi sağlama rolleri,

b) Mesleki eğitimle kazanılan bilgi, beceri ve karar verme yeteneklerini kullanarak, insanlara yaşadıkları ve çalıştıkları her ortamda doğum öncesinden başlayarak yaşamın tüm evrelerinde meslek standartları ve etik ilkeler çerçevesinde sunduğu hemşirelik bakımı,

c) Hemşirelik hizmetlerinin ve bu hizmetlerden sorumlu insan gücü kaynaklarının, diğer kaynakların ve bakım ortamının yönetimi ile risk yönetimini kapsar" olarak tanımlanmıştır.

Bu çerçevede profesyonel hemşirelerin rol ve sorumluluklarını yerine getirebilmelerinde örgütsel destek mekanizmalarının oluşturulması ve örgütsel sinizm önüne geçilmesi sunulan sağlık hizmetlerinin kalitesinin belirlenmesinde son derece önemlidir.

Profesyonel hemşireler hem toplum hem de çalışmakta olduğu kurumlar tarafından beklentilerinin karşılanmaması ve artık mesleki açıdan bir değişim yaşayamayacaklarına ilişkin tutumları neticesinde giderek sessizleşmekle beraber bu durumu değiştirmeye çalışmaktan vazgeçmektedirler. Hemşirelerin yaşadığı bu sorunlar sonucunda çalıştıkları kuruma ve yöneticilere yönelik sinik davranışlar sergilemeye başlaması kaçınılmaz bir hal almaktadır (Çaylak,2014).Kurumlarda çalışan hemşireler arasındaki iletişimsizlik ve koordinasyonun zayıf olması işleri hakkında olumsuz

tutumlar edinmelerine ve sinik davranışlar sergilemelerine neden olabilir (Greyling ve ark., 2010).

Hemşireler hastane de çalışan diğer sağlık profesyonellerine göre daha yüksek oranda sinik davranışlar sergilemektedir (Akyüz ve Yurduseven,2016).Yaşanılan sinizm probleminin nedeni çoğu zamankişilerin yaşadığı yoğun stres, örgüt beklentileri ve kendi beklentileri arasındaki tutarsızlık, karar alma süreçlerinde aktif rol alamama, yetki dağıtımındaki adaletsiz tutumlar ve iletişim problemleridir (Santaş ve ark.,2016).

Hemşirelerin çalıştıkları ortamdaki artmış iş yükü, duygusal stres, yaşamının son dönemlerinde olan bireyler ile çalışma, uzun süreli ve geceleri çalışmak zorunda olmalarına dayanan sorunlar sonucunda hemşireler tükenmişlik yaşamakta ve meslekten ayrılmayı varacak kararlara yönelebilmektedir (Ergin ve ark.,2009).Sağlık çalışanlarının çalışma süreleri, gece ve nöbet usulü çalışmalarındaki artış ile sergiledikleri sinik davranışlar arasında yalnızca gündüz çalışanlara nazaran anlamlı bir yükseklik mevcuttur (Yılmaz ve ark., 2016). Yapılan araştırmalar incelendiğinde, hemşirelik mesleği tükenmişliğin en fazla görüldüğü meslek gruplarından biridir ve bu meslek gruplarında sergilenen sinik davranışlar daha fazla görülmektedir (Özgener ve ark. 2008).

Kişilerin örgütlerine yönelik hissettikleri öfke, kızgınlık, hayal kırıklığı türünden olumsuz duygu ve düşünceler hem kurumsal hem de çalışan kişiler için bireysel açıdan birçok soruna yol açmaktadır. Çalışan kişilerin motivasyon ve özgüveninde gözlenen eksiklikler kişilerin örgüte olan tutumlarını da etkilemekte ve örgütsel bağlılıklarının yanında çalışma performanslarını da azaltmaktadır (Üçok ve Torun,2014). Örgüt içerisinde yaşanan sinizm problemi kişilerin mesleki doyumunu azaltmakta ve bunu takiben hemşirelerin işe devam etmemeye olan eğilimini arttırmaktadır (Johnson ve O'Leary-Kelly, 2003;Leiter ve Maslach, 2009*;* Chiaburu *ve ark.,* 2013; Shahzad ve Malik,2014).

Sağlık sektöründe hizmet sunan grup içerisinde büyük bir çoğunluğa sahip olan hemşirelerin sergilemiş oldukları performans hem örgüt için hemde hizmet alan hasta/sağlıklı kişiler için ileri derecede önemlidir (Delucia ve ark.,2009). Hemşirelerin sergilemiş oldukları sinik davranışlar arttıkça performansları düşmektedir ve örgütlerine ilişkin benimsedikleri sinik tutumlar en fazla hasta bakımına yönelik eylemlerinde negatif etkiler meydana getirmektedir. Bu durum sunulan hizmetin kalitesini ve hizmeti alan hastaların memnuniyet düzeyini etkilemektedir (Bacaksız ve ark.,2018).

Örgüt bünyesinde gerçekleşecek olan bir değişimin önündeki en büyük engellerden biri sinik davranışlara sahip çalışanlardır (Yeşiltaş,2019). Bu kişileryalnızca yönetime yanıt vermek yerine, hayatın birçok akanında

küçümseyici veya negatif tavırlar sergileyecektir. Bu kişilerin sergilediklerri tutum ve davranışlar, örgüt boyunca yayılarak diğer iş arkadaşlarını da etkileyecektir (Volpe ve ark.,2014).Hemşirelerin işlerinde ve hasta bakımında bağımsız olamamaları, yetenek ve fikirlerini kullanmasına yönelik sınırlılıklar olması işlerinde hayal kırıklığına uğramaları sinik tutum sergileyen diğer kişilerden etkilenme olasılığını arttırmaktadır (Aly ve ark.,2016).Hemşirelerin çalışma ortamında özerklik düzeyi sinizm için de tahminlerde bulunulabilmesine imkan sağlamaktadır (Kwantes ve Bond, 2019).

Hemşirelerin sergiledikleri örgütsel sinizm davranışları ve örgütlerine olan bağlılıkları ayrılma niyeti üzerine doğrudan etkili olmaktadır (Han ve ark.,2013).Aynı zamanda hemşirelerin sinik davranışlarının artması tükenmişlik düzeyinin de artmasına sebebiyet vermektedir (Özer ve ark.,2018). Bu durum hizmet sunumunun en önemli basamağı olan bakım kalitesini olumsuz etkileyebileceğinden hemşirelerin çalışma ortamında sinik davranışların ve tükenmişliğin ortaya çıkmasına sebep olan birimde çalışan sayısının azlığı, rol belirsizliği ve iletişimsizlik gibi etkenlerin ortadan kaldırılması ve güvene dayalı bir çalışma ortamı oluşturulması önem kazanmaktadır (Özer ve ark.,.2018).

Profesyoneller hemşireler mesleğine mensup, hem toplum hem de çalışmakta olduğu kurumlar tarafından beklentilerinin karşılanmaması ve artık mesleki açıdan bir değişim yaşayamayacaklarına ilişkin tutumları neticesinde giderek sessizleşmekle beraber bu durumu değiştirmeye çalışmaktan vazgeçmektedirler. Hemşirelerin yaşadığı bu sorunlar sonucunda çalıştıkları kuruma ve yöneticilere yönelik sinik davranışlar sergilemeye başlaması kaçınılmaz bir hal almaktadır (Çaylak,2014).

Kurumlarda çalışan hemşireler arasındaki iletişimsizlik ve koordinasyonun zayıf olması işleri hakkında olumsuz tutumlar edinmelerine ve sinik davranışlar sergilemelerine neden olabilir (Greyling ve ark., 2010). Hemşireler hastane de çalışan diğer sağlık profesyonellerine göre daha yüksek oranda sinik davranışlar sergilemektedir (Akyüz ve Yurduseven,2016).Yaşanılan sinizm probleminin nedeni çoğu zaman kişilerin yaşadığı yoğun stres, örgüt beklentileri ve kendi beklentileri arasındaki tutarsızlık, karar alma süreçlerinde aktif rol alamama, yetki dağıtımındaki adaletsiz tutumlar ve iletişim problemleridir (Santaş ve ark., 2016).

Yoğun, stresli ve özveri gerektiren zor koşullar altında çalışan sağlık profesyonellerindeki sinizmin, erken dönemde fark edilerek gerekli tedbirlerin alınması, onların motivasyonlarını artıracak, kuruma olan bağlılıklarının, iş memnuniyetlerinin ve verimliliklerinin de artmasını sağlayacaktır. Bu durum sağlıkhizmeti sunumunu olumlu yönde etkileyecektir (Topçu ve ark., 2017).

8. SONUÇ

Örgütsel sinizm, kişilerin çalıştıkları örgüte yönelik içselleştirdikleri olumsuz tutumlardır ve bu tutumların, iş performansı ve örgütsel özdeşleşme üzerine olan olumsuz çıktıları sebebi ile düşük düzeyde olması istenmektedir.

Sağlık çalışanlarının yoğun stres yaşamasına sebep olan faktörler olan uzun süreli nöbetler, örgüte yönelik beklentiler ile gerçekler konusunda uyuşmazlık yaşanması, sarf edilen emek ve kazanılan ücret dağıtımda yaşanan adaletsizlik gibi durumlar hemşirelerin sinizm yaşamasına olan eğilimi arttırmaktadır. Bu durumda sağlık bakım kurumlarında görevli yöneticiler örgütün çalışma ortamının sağlıklı ve güvene dayalı bir tutum içerisinde ilerleyebilmesi için yöneticiler ile çalışanlar arasında iletişimi kolaylaştıracak davranışlar sergilemelidir. Yöneticiler kurum içerisinde ortaya çıkan sinik davranışları görmezden gelip sorunları küçümsedikleri takdirde çalışanların baş etmek zorunda kaldıkları yoğun stres ve iş yükü neticesinde tükenmişlik düzeylerinde artış olacaktır ve bu durumdan en fazla hasarı kurum işleyişi alacaktır.

Kurumlarına karşı güven duygusu içerisinde olan, kurumları tarafından desteklendiğini hisseden ve kurumlarına yönelik olumlu tutumlar içerisinde olan hemşirelerin iş performansları artmakta ve bu durumda sağlık bakım hizmetinin sunumunun ileriye gitmesine katkı sağlamaktadır.Hastane yöneticilerinin ve hemşirelik hizmetleri yöneticilerinin, çalışanların sergiledikleri sinik davranışların önüne geçebilmek için, çalışanlar arasında haksızlığı önleme, yoğun strese sebep olan iş yükünü azaltma ve iletişime engel olan problemleri ele alarak sinik tutumları azaltıcı faaliyetlere yönelmelerinin ve örgütsel destek mekanizmalarının geliştirilmesinin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abraham, R. (2000). Organizational cynicism: Bases and consequences. Generic, Social, and General Psychology Monographs, 126(3), 269-292.

Akyüz, İ., & Yurduseven, N. O. (2016). Sağlık çalışanlarının örgütsel sinizm düzeylerinin incelenmesi. International Journal Of Economic & Administrative Studies, (16).

Almada, S. J., Zonderman, A. B., Shekelle, R. B., Dyer, A. R., Daviglus, M. L., Costa, P. T., & Stamler, J. (1991). Neuroticism and cynicism and risk of death in middle-aged men: The western Electric study. Psychosomatic Medicine.

Altınöz, M., Çöp,S.,Kervancı, F., & Seyfert, B. (2010). Algılanan örgütsel adalet ve örgütsel sinizm ilişkisi: Ankara'daki 4 ve 5 yıldızlı

otel işletmeleri üzerine bir araştırma. Ankara Üniversitesi SBF Dergisi, 66(03), 29-54.

Aly, N., Ghanem, M., & El-Shanawany, S. (2016). Organizational cynicism and ıts consequences on nurses and quality of care in critical care and toxicology units. Journal of Education and Practice, 7(8), 85-96.

Andersson, L. M. (1996). Employee cynicism: An examination using a contract violation framework. Human Relations, 49(11), 1395-1418.

Andersson, L. M., & Bateman, T. S. (1997). Cynicism in the workplace: Some causes and effects. Journal of Organizational Behavior, 449-469.

Bacaksız, F. E., Tuna, R., & Seren, A. K. H. (2018). Sağlık Çalışanlarında Performans ve Örgütsel Sinizm İlişkisi: Hemşireler Üzerinde Bir Araştırma.Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 9(1):52-58

Bateman, T. S., Sakano, T., & Fujita, M. (1992). Roger, me, and my attitude: Film propaganda and cynicism toward corporate leadership. Journal of Applied Psychology, 77(5), 768.

Bernerth Jeremy B. & Armenakis Achilles A. & Feild Hubert S. & Walker H. Jack. Justice, cynicism, and Commitment a study of ımportant organizational change variables, The Journal Of Applied Behavioral Science, 43(3), September 2007, 303-326.

Bommer, W. H., Rich, G. A., and Rubin, R.S. (2005). Changing attitudes about change: Longitudinal effects of transformational leader behaviour on employee cynicism about organizational change. The Journal of Organizational Behaviour, 26, ss. 733-753.

Brandes, P. M. (1997). Organizational Cynicism: Its Nature. Antecedents, and Consequences (Dissertation of Doctor of Philosophy), The University of Cincinnati.

Brandes, P., Das, D. & Hadani, M. (2006). Organizational cynicism: A field examination using global and local social exchange relationships and workplace outcomes". In G. Graen & J. Graen (Eds.), Sharing Network Leadership, 191-224. Information Age Publishing, Greenwitch.

Byrne, Z.S. ve Hochwarter, W.A. (2008), "Perceived organizational support and performance: Relationships across levels of organizational cynicism", Journal of Managerial Psychology, 23(1), pp. 54-72

Cartwright, S., ve Holmes, N. (2006). The meaning of work: The challenge of regaining employee engagement and reducing cynicism. Human Resource Management Review, 16(2), 199-208.

Chiaburu, D. S., Peng, A. C., Oh, I. S., Banks, G. C., & Lomeli, L. C. (2013). Antecedents and consequences of employee organizational cynicism: A meta-analysis. Journal of Vocational Behavior, 83 (2), 181-197.

Chrobot Mason, D.L. (2003). Keeping the promise: Psychological contract violations for minority employees. Journal of Managerial Psychology, 18 (1), 22-45

Çaylak, E. (2014). Hemşirelerde Örgütsel Sessizlik İle Örgütsel Sinizm Ve İşten Ayrılma Niyeti Arasındaki İlişki (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum

Dean, Jr, J.W., Brandes, P. ve Dharwadkar, R. (1998). "Organizational cynicism". The Academy of Management Review, 23 (2), 341–352.

Delken, M. (2004) Organizational Cynicism: A Study Among Call Centers (Dissertation of Master of Economics), Faculty of Economics and Business Administration, University of Maastricht: Maastricht.

De Lucia, P. R., Ott, T. E., & Palmieri, P. A. (2009). Performance in nursing. Reviews of human factors and ergonomics, 5(1), 1-40

Duman, B. (2004). Attribution Theory (Katkı=Anlam Yükleme Teorisinin) Öğrenme Öğretme Sürecinde Öğrencilerin Öğrenilmiş Çaresizliği Üzerindeki Etkisi, 13. Ulusal Eğitim Bilimleri Kurultayı, İnönü Üniversitesi, Malatya, 129-131.

Eagly, A. H., & Chaiken, S. (1995). Attitude strength, attitude structure, and resistance to change. Attitude strength: Antecedents and consequences, 4, 413-432.

Eaton, J. A. (2000). A social motivation approach to organizational cynicism. York University.

Efeoğlu, İ. E., & İplik, A. G. E. (2011). Algilanan örgütsel adaletin örgütsel sinizm üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik ilaç sektöründe bir uygulama. Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 20(3), 343-360.

Erdost, H. E., Karacaoğlu, K., & Reyhanoğlu, M. (2007). Örgütsel Sinizm Kavramı ve İlgili Ölçeklerin Türkiye'deki bir Firmada Test Edilmesi.15. Ulusal Yönetim ve Organizasyon Kongresi Bildiriler Kitabı, Sakarya, 514- 524

Ergin, D., Celasin, N., Akış, Ş., Altan, Ö., Bakırlıoğlu, Ö., & Bozkurt, S. (2009). Dahili kliniklerde görev yapan hemşirelerin tükenme ve empatik beceri düzeyleri ve bunları etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 4(11), 49-64.

Fitz Gerald, M. R. (2002). Organizational cynicism: Its relationship to perceived organizational injustice and explanatory style (Doctoral dissertation, University of Cincinnati).

Gövez, E. (2013). "Örgütsel Sinizm Ve Dönüştürücü/Etkileşimci Liderlik Arasındaki İlişki- Bir Uygulama-" . Atatürk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.

Guastello, S. J., Rieke, M. L., Guastello, D. D., & Billings, S. W. (1992). A study of cynicism, personality, and work values. The Journal of Psychology, 126(1), 37-48.

Gül, H., Ağıröz, A. (2011). Mobbing ve örgütsel sinizm arasındaki ilişkiler: Hemşireler üzerinde bir uygulama. Afyon Kocatepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 13(2), 27-47.

Güneş, İ. (2017). Okul yöneticilerinin liderlik düzeyleri ile örgütsel sinizm arasındaki ilişki: istanbul bahçelievler örneği (Doctoral dissertation, İstanbul Aydın Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).

Güzel, B., Ayazlar, G. (2014). Örgütsel adaletin örgütsel sinizm ve işten ayrılma niyetine etkisi: Otel işletmeleri araştırması. KMÜ Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi, 16 (26),133-142

Greyling J, Stank K (2010). Turnover of nursing employees in a gauteng hospital group. SA Journal of Industrial Psychology ,36(1): 240-9.

Han, J., Woo, H., Ju, E., Lim, S., & Han, S. (2013). Effects of nurses' social capital on turnover intention: Focused on the mediating effects organizational commitment and organizational cynicism. Journal of Korean Academy of Nursing, 43(4), 517-525.

Hemşirelik Yönetmeliği, 8 Mart 2010 Tarihli Resmi Gazete, Sayı: 27515.

Houston, B. K., & Vavak, C. R. (1991). Cynical hostility: Developmental factors, psychosocial correlates, and health behaviors. Health Psychology, 10(1), 9.

James, M.S.L. (2005). Antecedents and consequences of cynicism in organizations: An examinatıon of the potential positive and negative effects on school systems. Dissertation Of Doctor Of Philosophy, The Florida State University, Florida.

Johnson, J. L., & O'Leary-Kelly, A. M. (2003). The effects of psychological contract breach and organizational cynicism: Not all social exchange violations are created equal. Journal of Organizational Behavior: The International Journal of Industrial, Occupational and Organizational Psychology and Behavior, 24(5), 627-647.

Kanter, D. L., & Mirvis, P. H. (1989). The cynical Americans: Living and working in an age of discontent and disillusion. Jossey-Bass.

Karacaoglu, K., & Küçükköylü, C. (2015). Isgören Sessizliginin Örgütsel Sinizme Etkisi: Kamu Çalisanlari Üzerine Bir Arastirma Ege Akademik Bakis, 15(3), 401.

Koçak, R. D., & Boyalı, G. A. E. (2020). Sağlık çalışanlarında psikolojik sermaye, iş tatmini ve örgütsel sinizm ilişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi, 11(26), 136-153.

Kouzes, J. M., ve Posner, B. Z. (2005). “Leading in cynical times”. Journal of Management Inquiry, 14(4), 357-364.

Khan, M. A. (2014). Organizational cynicism and employee turnover intention: Evidence from banking sector in Pakistan. Pakistan Journal of Commerce and Social Sciences (PJCSS), 8(1), 30-41.

Kwantes, C. T., & Bond, M. H. (2019). Organizational justice and autonomy as moderators of the relationship between social and organizational cynicism. Personality and Individual Differences, 151, 109391.

Leiter, M. P., & Maslach, C. (2009). Nurse turnover: The mediating role of burnout. Journal Of Nursing Management, 17(3), 331-339.

Lobnikar, B. ve Pagon, M. (2004) “The Prevalence and Nature of Police Cynicism in Slovenia” University of Maribor, Slovenia.1-10

Mantere, S., & Martinsuo, M. (2001, July). Adopting and questioning strategy: Exploring the roles of cynicism and dissent. In 17th EGOS-Europen Group for Organisation Studies Colloquium.

Mimaroğlu H. (2008) Psikolojik Sözleşmenin Personelin Tutum ve Davranışlarına Etkileri: Tıbbi Satış Temsilcileri Üzerinde Bir Araştırma. Çukurova Üniversitesi, Doktora Tezi, Adana.

Mirvis, P. H., & Kanter, D. L. (1991). Beyond demography: A psychographic profile of the workforce. Human Resource Management, 30(1).45-68.

Mishra, J., & Morrissey, M. A. (1990). Trust in employee/employer relationships: A survey of West Michigan managers. Public Personnel Management.19(4), 443-486.

Naus, F., Van Iterson, A., & Roe, R. (2007). Organizational cynicism: Extending the exit, voice, loyalty, and neglect model of employees' responses to adverse conditions in the workplace. Human Relations.60(5), 683-718.

O'Leary, M. (2003). From paternalism to cynicism: Narratives of a newspaper company. Human Relations.56(6), 685-704.

Özer, Z., Tekin Şener, Z., Kaya Önav, A., Şirin, A. (2017). Dâhili kliniklerde çalışan hemşirelerin örgütsel sinizm ve tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesi. Çekmece İZÜ Sosyal Bilimler Dergisi, 6(12), 135-154.

Özkan,G.,Akdemir,B.,(2017). Örgütsel sinizmin çalışanlarda erteleme davranışına etkisini belirlemeye yönelik bir araştırma. Socıal Scıences Studıes Journal.3(8),387-402.

Özler, D. E., Atalay, C. G., & Şahin, M. D. (2010). Örgütlerde Sinizm Güvensizlikle mi Bulaşır?. Organizasyon ve Yönetim Bilimleri Dergisi, 2(2), 47-57.

Özgener, Ş., Öğüt, A., Kaplan, M. (2008). İşgören-işveren ilişkilerinde yeni bir paradigma: Örgütsel sinizm, Örgütsel Davranışta Seçme Konular: Organizasyonların Karanlık Yönleri ve Verimlilik Azaltıcı Davranışlar, (İçinde, M. Özdevecioğlu, H. Karadal (Ed.) (1. Baskı sy. 54-68) Ankara: İlke Yayınevi.

Pappas, S. H. (2008). The cost of nurse-sensitive adverse events. JONA: The Journal of Nursing Administration.38(5), 230-236.

Polat, M., & Meydan, C. H. (2010). Örgütsel özdeşleşmenin sinizm ve işten ayrılma niyeti ile ilişkisi üzerine bir araştırma. Savunma Bilimleri Dergisi, 9(1), 145-172.

Porter, L.W. ve R.M. Steers, 1973. Organizational work and personnel factors in employee turnover and absenteeism.Psychological Bulletin, 80(2).,151-175.

Reichers, A. E., Wanous, J.P., ve Austin, J. T. (1997). Understanding and managing cynicism about organizational change. Academy of

Management Executive, 11(1), 48-59.
Robbins, S. P. (1990). Organization theory: Structures, designs, and applications, 3/e. Pearson Education India.
Sağır, T., & Oğuz, E. (2012). Developing of organizational cynicism scala for teachers. Journal of Human Sciences, 9(2), 1094-1106.
Şantaş, F., Uğurluoğlu, Ö., Kandemir, A., & Çelik, Y. (2016). Sağlık çalışanlarında örgütsel sinizm, iş performansı ve örgütsel özdeşleşme düzeyleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Gazi Universitesi Iktisadi ve Idari Bilimler Fakultesi Dergisi, 18(3), 867.
Shahzad, A., & Malik, R. K. (2014). Workplace violence: An extensive ıssue for nurses in Pakistan: A qualitative ınvestigation. Journal of interpersonal violence, 29(11), 2021-2034.
Shell, D. F., Colvin, C., & Bruning, R. H. (1995). Self-efficacy, attribution, and outcome expectancy mechanisms in reading and writing achievement: Grade-level and achievement-level differences. Journal of Educational Psychology, 87(3), 386.
Stanley, D. J., Meyer, J. P., & Topolnytsky, L. (2005). Employee cynicism and resistance to organizational change. Journal of business and psychology, 19(4), 429-459.
Stern, D., J. R. Stone, C. Hopkins Ve M. Mcmillion. (1990). Quality of students' work experience and orientation toward work. Youth & Society. 22, 263- 282.
Topçu, İ., Türkkan, N. Ü., Bacaksız, F. E., Şen, H. T., Karadal, A., & Yıldırım, A. (2013). Sağlık çalışanlarında örgütsel sinizm ölçeğinin geçerlik ve güvenirliği. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 6(3).
Turner, J. H., ve Valentine, S. R. (2001). Cynicism as a fundamental dimension of moral decision-making: a scale development. Journal of Business Ethics 34, 123-136.
Tutar H. (2016).Örgütsel davranışta yeni yaklaşımlar; örgütsel bağlılık, psikolojik sözleşme, özdeşleşme ve örgütsel vatandaşlık, 1. Baskı, Detay Yayıncılık, Ankara,236-239, 323-334.
Turunç, Ö. (2010), "Organizasyonlarda Kontrol Algılamalarının Örgütsel Özdeşleşme ve İş Performansına Etkisi", CÜ İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi,11(1),251- 269.
Tukelturk, Ş. A., Percin, N. Ş., & Guzel, B. (2009). Örgütlerde psikolojk kontrat ihlalleri ve sinizm ilişkisi: 4-5 yıldızlı otel işletmeleri üzerine bir araştırma. 17. Yönetim ve Organizasyon Kongresi Kongre Kitabı, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 688-692.
Urbany, J. E. (2005). Inspiration and cynicism in values statements. Journal of Business Ethics, 62(2), 169-182.
Üçok, D., & Torun, A. (2014). Tükenmişliği etkileyen olumsuz tutum ve beklentiler: Sinik tutum ve psikolojik sözleşme ihlali algisi üzerine bir

araştirma. Atatürk University Journal of Economics & Administrative Sciences, 28(1).

Vice, S. (2011). Cynicism and morality. Ethical Theory and Moral Practice, 14(2), 169-184.

Volpe, R. L., Mohammed, S., Hopkins, M., Shapiro, D., & Dellasega, C. (2014). The negative impact of organizational cynicism on physicians and nurses. The health care manager, 33(4), 276.

Yeşiltaş, A. (2019). Örgütsel değişim sinizminin örgütsel bağlılığa etkisini belirlemeye yönelik bir alan çalışması. Nobel Medicus Journal, 15(2).

Yıan, Y., (2007). A communicatıon model of employee cynicism toward organizational change. Ohio University Scripps College, Doktora Tezi, Ohio (ABD)

Yılmaz, F., İşeri, İ., & Çolak, M. Y. (2016). Ankara da özel hastanelerde çalışanların sinizm ve örgütsel sinizm düzeyleri. Akademik Bakış Uluslararası Hakemli Sosyal Bilimler Dergisi, (54), 429-444.

Wanous, J. P., Reichers, A. E., & Austin, J. T. (1994). Organizational cynicism: An initial study. In Academy of Management Proceedings (Vol. 1994, No. 1, pp. 269-273). Briarcliff Manor, NY 10510: Academy of Management.

Wanous, J. P., Reichers, A. E., & Austin, J. T. (2000). Cynicism about organizational change: Measurement, antecedents, and correlates. Group & Organization Management, 25(2), 132-153.

www.tdk.gov.tr (22.05.2020)

Bölüm 45

ADÖLESANLARDA TEKNOLOJİ BAĞIMLILIĞININ ETKİLERİ

Behiye DİLMEN BAYAR[1]

1 Öğr.Gör. , Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, behiye.dilmen@hotmail.com

1.Giriş

Adölesan dönemi çocukluktan ergenliğe geçişin olduğu, büyüme gelişmenin önem kazandığı, fiziksel büyüme, cinsel gelişme ve psiko-sosyal olgunlaşmanın gerçekleştiği bir dönemdir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) adölesan dönemini 10-19 yaşlar arasını kapsadığını belirtmiştir. 10-19 yaş arası genç nüfusun dünyada 1.2 milyar, ülkemizde ise yaklaşık 13 milyon olduğu belirtilmektedir (1). Bu dönemde gençlerde fiziksel değişimin yanında psikososyal değişikliklerde gözlemlenebilmektedir. Daha fazla sosyalleşmeye çalışan kişi arkadaş çevresiyle daha fazla zaman geçirmektedir. Bu dönemde akran grubunun rolü daha güçlü olup arkadaşları tarafından kabul edilmek büyük önem taşımaktadır (2).

Ergenlikteki psikososyal gelişim, kendini keşfetme ve kendini anlamayı (kimlik), sağlıklı bir bağımsızlık duygusunu oluşturmayı (özerklik), başkalarıyla yakın ve özene dayalı ilişkiler oluşturmayı (yakınlık), cinsel duyguları ifade etmeyi ve başkalarıyla fiziksel temastan hoşlanmayı (cinsellik) ve toplumun başarılı ve yetkin bireyleri olmayı (başarı) içermektedir (3). Ergenler en belirgin çatışmalarını, kimliğini oluştururken ki başarısızlıklarının kimlik karmaşası ile sonuçlanması sonucunda yaşamaktadırlar (4). Adölesan dönemin gelişim özellikleri ve gelişen teknoloji bir araya geldiğinde gençlerin teknolojiyi yoğun bir şekilde kullandığı gözlemlenebilmektedir. Zamanlarının büyük bir bölümünü akıllı telefon, internet, sosyal medya, dijital oyun kullanımı ile geçirebilmektedir. Teknolojinin yoğun ve kontrolsüz bir şekilde kullanılması adölesanlarda farklı problemlerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.

1.1. Adölesanlar ve Teknoloji Bağımlılığı

Teknoloji tarihinin başlangıcı ile insanlık tarihinin başlangıcı hemen hemen aynı sayılabilmektedir. Taş devri dönemi olan hemen hemen iki milyon yıl önce teknolojinin evrilme süreci başlamıştır. Endüstri devriminin başlaması ile dünyaya hakim olan buhar gücü her yeri sarmış, teknoloji kavramı 2000'li yıllarda ise farklı bir yönde değişime uğrayıp bilgi açısından daha yoğun bir forma dönüşmüştür (5).

Teknolojinin yaygın kullanılmasının en önemli nedenleri arasında bireylerin kişisel gelişimlerine katkı sağlaması ve günlük yaşamlarını kolaylaştırması, iş gücü ve zaman açısından ciddi fayda sağlaması gösterilebilir. Bunun tam zıttı olan bazı eleştiriler de yok değildir. Bu doğrultuda bilgi teknolojisinin toplumu ortak bir noktada toplamaya çalışan yararlı bir faktör olup olmadığı sorusu ilk eleştirilerdendir. Bilgi teknolojilerinin, insan hayatını ne kadar etkileyip ne şekilde kolaylaştırdığı konuları da tartışılmaktadır. Bu bağlamda teknolojinin toplumsal yaşamı ve insanları negatif yönde etkileyerek kişilerde teknolojik bir bağımlılık yarattığı da düşünülmektedir (6,7). Yapılan bazı araştırma sonuçlarına göre teknolojinin; dijital

teknoloji, mobil telefon, televizyon, bilgisayar oyunları ve internet, çocukların ve gençlerin ve hatta toplumdaki herkesin günlük yaşamlarının bir parçası haline gelerek, psikososyal gelişimlerini etkilemekte olduğu yönündedir. Bilgisayar, tablet veya telefonlarımızda internete bağlanamama veya internet bağlantısının olmaması, televizyon kanallarının çekmemesi bizde hayal kırıklığı yaratıp hatta daha da ileri gitmemize ve öfkelenmemize neden olabilmektedir. Bu durum da teknolojinin hayatımıza ne kadar dahil olduğunun ne kadar büyük bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle toplumdaki tüm bireyler teknoloji kullanımı açısından kendini baskı altında hissetmektedir (8).Teknoloji kullanımı bizi adım adım kendine bağlamakta ve giderek birçoğumuz bağımlı hale gelmekteyiz (9).İlk etapta kişinin bir siteye girme, uygulama kullanma veya oyun oynama gibi durumlara merakıyla başlamaktadır. Merak eden birey bu uygulamaları kullanır, oyun ve sitelere girmeye başlar. Bu aşamada herhangi bir problem yoktur. Tamamen deneysel kullanım amaçlı olup uygulama sonrasında merakını gidermiştir. Bundan sonraki kullanımlar diğer basamaklar olan daha yoğun kullanım ve bağımlılığa geçişin göstergesidir (9). Önceleri teknoloji kullanımına merakla başlayan birey daha sonraları bu ortamlarda kurduğu iletişim ve ilişkileri devam ettirebilmek için kullanmaya devam edecektir. Teknolojiyi kullanmaktan kendisini alıkoyamayacaktır. Zamanla bu kullanımın arttığı, kullanamadığı durumlarda büyük stres yaşadığı gözlemlenebilecektir. Her sıkıntılı durumda teknoloji kullanımına yönelerek, kendisine bir rahatlatma aracı olarak kullanmaya çalışacaktır. Canı sıkıldığında bunu gidermek ve eğlenceli vakit geçirmek için internet ve teknolojiyi kullanabilecektir. Bu şekilde kullanımı sürdüren ve teknoloji kullanımından vazgeçemeyen birey bağımlılık düzeyine ulaşabilmektedir. Bağımlılık düzeyine gelen kişi artık herhangi bir neden aramaksızın teknolojiyi kullanmaya devam edecek, kullanamadığı durumlarda büyük sıkıntı yaşayabilecektir.

1.2. İnternet Bağımlılığı

Teknolojide son zamanlarda meydana gelen hızlı ve sürekli değişimler, insanların daha kısa sürede bilgiye ulaşmalarına ve var olan bilgileri paylaşmalarına olanak sağlamaktadır. Bilgisayar ve internet gibi araçlar bu teknolojik gelişmelerdendir. Hayatımızda neredeyse internet ve bilgisayar kullanımı zorunlu hale gelmekte ve bunlar olmadan günlük hayattaki işlerimiz aksayacak duruma gelebilmektedir. Bu teknolojik araçların yanlış ve amacı dışında kullanılması bazı problemlerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Teknolojideki gelişmelerin yakından takipçisi olan okul dönemi çocukları ile ergenler, internet ve bilgisayarı çok fazla kullanarak okuldaki akademik başarılarını, psikolojik, fiziksel ve sosyal ilişki durumlarını olumsuz yönde etkilemekte olup bu durum bu tür bireylerde bağımlılığın nedeni olabilmektedir (10,11).

İnternet bağımlılığı, literatüre ilk kez internet bağımlılığı (internet addiction) olarak girip daha sonraki süreçlerde internet bağımlılığı yerine; internet bağımlılığı bozukluğu (internet addiction disorder), internet bağlılığı (internet dependency), patolojik internet kullanımı (pathological internet use), aşırı internet kullanımı (excessive internet use), internet istismarı (internet abuse), problemli internet kullanımı (problematic internet use), kullanımları tercih edilmektedir (12). TÜİK verileri, Türkiye'de internetin önemini ortaya koymuştur. Türkiye'de 2013 yılında bilgisayar ve internet kullanım oranları 16-74 yaş grubundaki kişilerde bilgisayar kullanım oranı % 49.9 iken internet kullanım oranı % 48.9' dur. Bu oranlar 2012 yılında ise sırasıyla % 48.7 ve % 47.4 olarak karşımıza çıkmıştır. Rakamlara bakıldığında 2012 yılındaki yüzdelerin, 2013 yılına oranla daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bu da yıllar içinde internet ve bilgisayara kullanım oranlarının arttığını göstermektedir (13). Arkadaşlarından kabul görme ve sosyal çevresinden onay almak ergenlikte ön plana çıkan özelliklerdendir. Elektronik postalar, günlük tutma, anlık mesajlaşma ve sohbet siteleri gibi iletişim uygulamalarıyla internet, ergenlerin bu beklentilerini karşılama imkânı sunmaktadır (14). Ergenler internet üzerinden kurdukları iletişimlerde kolaylıkla onay ve kabul elde edebilmektedir (15). İnternette kurduğu iletişimde var olan kimliğini gizleme veya olmak istediği kimliğe bürünme şansını yakalayan ergenler internet iletişimini gerçek dünyadaki iletişimden daha cazip bulabilmektedir. İnternet bağımlılığı belirtileri göstermeye başlayan veya interneti aşırı bir biçimde kullanan ergenler, aynı zamanda internet ortamında "ideal" kimliklerini gösterebildikleri için, ergenlerin dijital ortamdaki bireysel kimlik değerlendirmelerinin gerçeğe aykırı biçimde abartıldığı düşünülmektedir. Bir diğer önemli husus da, gençlerin gerçek dünyaya nazaran internet vasıtasıyla sanal dünyada daha fazla keyif verici yaşantılar deneyimlemesi, onların bu teknoloji dünyasındaki dijital yaşantılar aracılığıyla oluşan kimlik duygusu, ergenlere sahip oldukları özellikleri tanıma fırsatını vermektedir. Bu özelliklerini sanal dünya da olduğu kadar gerçek dünyaya aktarmaları mümkün olamamakta ve bu da ergenlerin psikolojik olarak etkilenmelerine yol açmaktadır (16).

Yapılan araştırmalar da internet bağımlılığı ve diğer psikolojik hastalıkların bir arada görülebileceğini ortaya koymaktadır. İnternet bağımlısı olan kişilerin neredeyse yarısında (% 50) başka bir psikiyatrik bozukluğun olduğu söylenebilmektedir. İnternet bağımlılığı ile birlikte görülen en sık psikiyatrik bozukluklar; Madde kullanımı (% 38), duygudurum bozukluğu (% 33), depresyon veya distimik bozukluk (% 25), psikotik bozukluk (% 14), anksiyete bozukluğu (%10)'dur (9). Ayrıca ailede internet bağımlılık öyküsü veya yatkınlığı, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, sosyal fobi, hafif depresyon olduğu durumlarda kişilerde riskli internet kullanımı görülebilmektedir. TÜİK' in 2013 yılı araştırma sonuçlarına göre en

fazla internet kullanıcısının 16-24 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bu da bu araştırmanın ergenlere yönelik yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır (13). Ergenlerde sosyal ve psikolojik iyilik hallerindeki azalmanın sonucu olarak aşırı internet kullanımının bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir araştırmada internetin aşırı kullanımı ile depresyon arasında önemli ilişkiler elde edilmiş olup, yalnız ve depresif olanların internete yönelmedikleri, internet kullanımının kişilerin sosyalleşmesinin azalmasına neden olduğu bulunmuştur. Araştırmaya katılan ergenlerde internette aşırı zaman geçirenlerde yalnızlık ve depresyonun arttığı sonucuna varılmıştır (17). Bazı araştırmalarda depresyon ve intihar düşüncesi düzeyinin yüksek olması, ergenlerin aynı zamanda internet bağımlısı olmasıyla ilişkili olduğunu gösteren bulgular da bulunmaktadır (18).

1.3. Cep Telefonu /Akıllı Telefon Bağımlılığı

İçinde bulunulan teknoloji çağında, en sık kullanılan teknolojik araçlar internet, bilgisayar ve akıllı telefonlardır. Yapılan bazı çalışmalar gösteriyor ki internet, bilgisayar ve akıllı telefonlara ulaşım da her geçen gün artmaktadır. Neredeyse her evde internet, sosyal medya ve teknoloji kullanımı mevcuttur. Bugün cep telefonu kullanımı ortaokul hatta ilkokul öğrencilerine kadar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu kadar erken yaşta telefonlarla hatta internetle tanışmak bir takım sorunları da beraberinde getirmektedir. Ebeveynlerin bu konuda dikkatli olması telefon ve internetin amacı dışında kullanılmaması yönünde çocuklarını kontrol etmesi gerekmektedir (16). Zorbaz ve Dost (2014) tarafından lise öğrencilerinde yapılan bir araştırmada erkek öğrencilerin problemli internet ve akıllı telefon kullanım düzeylerinin kız öğrencilerininkinden daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Griffiths (2003), heyecan verici her şey bağımlılık sebebidir düşüncesiyle akıllı telefon ve internet kullanımının da verdiği heyecandan dolayı bağımlılık sebebi olduğu fikrini savunmaktadır (19). Bir başka araştırma ise, aşırı cep telefonu kullanan kişilerin konuşma sırasında zaman kontrolünü sağlamada zorluk yaşadığını ve bundan dolayı sıkıntı yaşadıkları belirtilmiştir (20). Tayvan'da yapılan bir araştırmada sosyal dışadönüklük ve anksiyetenin, akıllı telefon kullanımında olumlu bir etki yarattığı, fakat özsaygının akıllı telefon bağımlılığına olumsuz etkisi olduğunu ortaya koymuştur (21).

1.4. Bilgisayar Bağımlılığı

Bilgisayar gün geçtikçe yaşamda önemli bir yer almıştır. Eğer çocuklar ve ergenler bilgisayardan gerektiği gibi faydalanabilirlerse akademik açıdan yarar sağlayabilirler (22). Doğru ve yerinde kullanılan bilgisayar çocuk ve ergenlerin gelişimlerine olumlu açıdan katkı sağlayabilmektedir

Bilgisayar çocukların dikkatlerini kontrol etmeyi öğretir, problem çözme becerisini geliştirir (23). Fakat doğru ve yerinde kullanılmadığında ise tam tersi durumlara da yol açabilmektedir. Kişinin, bilgisayar ekranı başında bedensel, sosyal, psikolojik sorunlara yol açacak kadar uzun süreli kalması bilgisayar bağımlılığı olarak tanımlanmaktadır (24). 11-14 yaş arası ergenlerin bilgisayar kullanımı her geçen gün dikkat çekici bir şekilde artış göstermektedir (25). Çocuk ve ergenlerin teknolojiyi farklı amaç ve şekillerde kullandıklarını, farklı etkinliklerde bulunduklarını görebilmekteyiz. Genellikle bilgisayarda yaptıkları iş ve etkinliklerden bazıları; Müzik dinleme, video veya film izleme, sosyal medya, sohbet etme- mesajlaşma, oyun oynama, internette gezme vb. şeklinde sıralanabilir.

Bilgisayar ve internetin kullanımının olumlu ve olumsuz sonuçlarını savunan farklı görüşler vardır. Demirel ve diğerleri (2005), bilgisayarın çocuğu motive edici, yaratıcı düşünmeyi geliştirici, hayal gücünü ve merakını geliştirici özellikler taşıdığını ifade etmişlerdir (26). Bunun yanı sıra çocukların çok erken yaşlarda internet ve bilgisayarla tanışmaları ve bunlarla vakit geçirmelerine karşı çıkan bilimsel görüş, bilgisayar ve internetin önemli gelişimsel etkinliklerin yerine geçeceğini belirtmektedir. Sanal dünyanın gerçeklerden uzak olması, farkındalığı, yaratıcılığı azaltıyor olması bilgisayar ve internete getirilen eleştiriler arasındadır (27). Okula devam eden ergenlerde çok sık rastlanan internet ve bilgisayar kullanımı, fiziksel, psikolojik, sosyal açıdan gelişimlerini olumsuz etkilemekte ve okul başarılarını da düşürmektedir (28). Ayrıca lise kız öğrencilerinde yapılan bir çalışmada da teknoloji bağımlılığı ile sosyal kaygı arasında pozitif bir ilişki bulunmuş olup, teknoloji bağımlılığı arttıkça öğrencilerde sosyal kaygı düzeyinin de arttığı belirlenmiştir (29). Öğrencilerin interneti bilgi ve araştırmadan ziyade eğlence amaçlı kullanmaları, interneti bilinçsizce kullanmalarına ve daha fazla zaman geçirmelerine neden olmaktadır. Bu şekilde kullanıldığında kontrolsüz internet kullanımı akademik başarısızlığa sebep olmaktadır (30).

1.5. Dijital Oyun Bağımlılığı

Dijital oyun; video, bilgisayar, konsol, elektronik oyun gibi çeşitli isimlerle de bilinmektedir. Bu farklı adlandırmaların sebebi, dijital oyunların değişik platformlarda oynanabilmesi ve bölgelere göre çeşitli isimlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. En yaygın kullanımı, "video ve bilgisayar oyunu" olan bu oyun genellikle bir konsol aracılığıyla televizyon, monitör gibi çıktı alınabilecek bir araca bağlanarak ya da bilgisayar ortamında oynanmaktadır (31). "Dijital oyun bağımlılığı" ile ilgili şimdiye kadar standart bir tanımlama yapılamamıştır. Fakat dijital oyun bağımlılığı, bir davranışsal bağımlılık türü olarak kabul edilmekte ve bireyin zarar görmesine karşın, uzun zaman denetimsiz bir biçimde oynaması olarak ifade

edilmektedir. Dijital oyun bağımlılığı kavramı genel olarak; kişinin uzun zaman oyun oynaması ve buna engel olamaması, oynadığı oyunu gerçek hayatıyla ilişkilendirmesi, oyun sebebiyle sorumluluklarını yerine getirememesi, diğer faaliyetlerin yerine oyunu yeğlemesi gibi neticeleri olan bir kavramdır (32).

Dijital oyun bağımlılığı, çocukların sürekli oyun oynamasının yanı sıra, oyunu gerçek hayatla ilişkilendirme, oyunu diğer aktivitelere tercih etme ve gerçek yaşam sorumluluklarından kaçınma anlamına da gelmektedir (33). Dijital oyunlar; bilim dünyası, kamuoyu ve uzmanlar tarafından sıkça tartışılmıştır. Yapılan bu tartışmalara, dijital oyunlarla paralel olarak gün geldikçe yenisi eklenmiş, dijital oyunların kişileri nasıl etkilediği konusuna ilişkin araştırmaların sayısı da fazlalaşmıştır (34). Dijital oyunların hepsini zararlı ya da zararsız olarak sınıflandırmak hatadır (35). Yapılan araştırmalar sonucunda dijital oyunların, oyunun içeriğine, ne zaman oynandığına, ne sıklıkla oynandığına bağlı olarak olumlu ve olumsuz durumlarla sonuçlanabileceği açıklanmıştır (36). Ergenlerin dijital oyunları uzun süre oynaması, radyasyona maruz kalmasına ve bazı bireylerin epileptik nöbetlerinin tetiklenmesine de neden olmaktadır (37). Ayrıca kişi omurilik sorunları, ellerde uyuşukluk ve şişme gibi sağlık sorunları yaşayabilmektedir (38). Ergenin dijital oyunlarla fazla vakit geçirmesi, gerçek yaşamından soyutlanmasına, çevresindeki insanlardan uzaklaşmasına da yol açabilmektedir (39). Ergen, etrafındaki bireylerle vakit geçirirken hata yapmaktan korkmak yerine, dijital oyunları oynayarak vakit geçirmeyi tercih edebilmektedir (40). Bunun sonucunda, bu bireylerin depresyon ve yalnızlık düzeylerinin arttığı ve akademik başarısının ise azaldığı söylenmektedir (38). Kayaoğlu dijital oyunları fazla oynayan ergenlerde; algılama sürecinde yavaşlama, muhakeme becerisinin zarar görmesi, odaklanamama, söylenenleri anlayamama, boş gözlerle bakma, sabit düşünceler, hırçın ve saldırgan davranışlar gibi olumsuz belirtilerin görüldüğünü ifade etmiştir (35).

Bilgisayar oyunlarının bağımlı kullanımı durumunda verdiği zarar en az internet bağımlılığı düzeyinde olabilmektedir. Bilgisayar oyunlarının beyin fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı uzmanlar tarafından düşünülmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda bilgisayarı çok fazla kullanan çocukların beyinlerindeki temporal dopaminerjik aktivitede artış olduğu ve bu çocuklarda hiperaktivite bozukluğu kriterlerinin ortaya çıktığı belirlenmiştir (9). Video oyunları oynamakla ilgili uyumsuz ve inatçı davranış olarak tanımlanan oyun bağımlılığı, bir tür teknoloji bağımlılığı olarak kabul edilir ve ayrıca internet bağımlılığı alt kategorisinde değerlendirilmektedir (41). Dijital oyun bağımlılığı ile ilgili birçok çalışmaya rağmen, araştırmacılar bu kavram üzerinde fikir birliğine varamamışlardır. Araştırmacılar aşırı bilgisayar kullanımı ve video oyunları oynamayı davranışsal

bir bağımlılık olarak görmektedir. Davranışsal bağımlılık aşırı, zorlayıcı, kontrol edilemeyen fiziksel ve psikolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Oyun bağımlılığını bu tanım ile davranış bağımlılığı olarak tanımlanabilmektedir (42).

Ergenlerin teknoloji kullanımlarını cinsiyetleri de etkilemektedir. Kızlar erkeklere göre daha fazla sosyal ağlarda takılmakta ve müzik dinlemekte, erkekler ise kızlara göre daha fazla bilgisayar oyunu oynamakta ve video izlemektedir (35). Çocukların bilişsel, fiziksel, sosyal ve duygusal yönlerinden sağlıklı olabilmeleri için fiziksel olarak aktif olmaları çok önem kazanmaktadır. Dijital oyun bağımlılığı da özellikle bireysel ve sosyal yaşamda çocukların sorunlarına neden olmaktadır (43).

Gentile ve ark. (2011) tarafından 3.034 çocuk ve ergenle yapılan çalışmada, dijital oyun bağımlılığı olan çocuk ve ergenlerin de akademik başarılarının düşük olduğunu belirtmişlerdir (44). 9-16 yaş grubu çocukların internet ve sosyal medya sitelerini kullanım alışkanlıklarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada sosyal ağlar arasında en fazla Facebook (%99) kullanılmaktadır. Ayrıca araştırmaya göre bu platformlarda geçirilen zamanın uzun olmasına bağlı olarak pek çok çocuk sosyal medya ağlarının günlük yaşamlarını olumsuz etkilediğini vurgulamıştır. Araştırmaya katılan çocukların %60' ı sosyal ağların ders çalışma sürelerine olumsuz etkilediğini belirtirken, yaklaşık 1/4'ü ise arkadaşlarına ve ailelerine daha az zaman ayırdıklarını ifade etmişlerdir (45).

2. Sonuç

Adölesanların gelişim özellikleri ve gelişen teknoloji sonucunda gençlerde yoğun teknoloji kullanımı görülebilmektedir. Günlük hayatlarının büyük bir kısmında akıllı/cep telefonlarını, bilgisayarları, sosyal medyayı kullanabilmektedirler. Teknolojinin aşırı ve kontrolsüz bir şekilde kullanılması ergenlerde hem fiziksel hem de ruhsal olarak olumsuz sonuçların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Yapılan birçok çalışma teknoloji bağımlılığının gençlerde madde kullanımı, depresyon, yalnızlık, eğitim hayatında başarısızlık, kişiler arası ilişkilerde bozulma, sosyal kaygı gibi olumsuzlara yol açabileceğini göstermekte, ayrıca ruhsal bozukların dışında fiziksel problemlere de neden olabileceğini belirtmektedir. Teknoloji alanındaki gelişmelerin hızı ve özellikle sanal gerçeklik uygulamaları da gençlerin dijital ortamda daha fazla zaman geçirmelerine yol açabilmektedir. Ergenlerin sanal ortam sohbetlerini, kolay arkadaşlık kurabilmeyi ve bu arkadaşlıklarını önemsemeleri gerçek dünyada var olan sosyal ilişkilerinin azalmasına hatta bu sosyal ilişkilere ihtiyaç duymamalarına yol açabilmektedir. Bu durum da adölesanların sosyal, okul ve aile ilişkilerini olumsuz etkileyebilmekte, yalnızlık ve depresyon gibi ciddi problemlere zemin hazırlayabilmektedir.

Geçmiş yıllarda internet ve teknoloji bağımlılığı kavramları hayatımıza girmemişken, günümüz teknoloji dünyasında bu kavramlar patolojik bir durum olarak kabul edilmektedir. Hatta teknoloji bağımlılarının takip ve tedavi edilmeleri için bazı hastanelerde internet bağımlılığı poliklinikleri açılmış olup, bu kişilere bazı tedaviler uygulanmaktadır. Geçmişi ve günümüz dünyasını karşılaştırdığımızda teknoloji bağımlılığının ne kadar önemli bir sorun olduğunu ve yol açtığı sorunları daha iyi anlayabilmekteyiz. Bunun için, ebeveynlerin ve öğretmenlerin, ergenlerdeki teknoloji bağımlılığını önlemek amacıyla, teknolojinin doğru kullanımı ile ilgili eğitici rolünü üstlenebilmesi ve kontrollü kullanımına yönelik destek ve yönlendirmelerde bulunabilmeleri önerilebilir.

Kaynaklar

1. http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15866
2. Kılıçarslan, ET. ve Büyükgönenç, L. (2011). Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları. İzmir: Göktuğ yayıncılık, 56-75.
3. Steinberg, L. (2007). Ergenlik, Çev: Çok, FH., Ercan, M., Artar, E., Uçar, S.A., Sevim, M., Bağlı, A., Apay, T., Şener, R., Parmaksız, C., Satman, T., Yiğit, E., Kapçı, G. Ankara: İmge Yayınevi, 634.
4. Corey, G. (2015) Psikolojik Danışma, Psikoterapi Kuram ve Uygulamaları. Çev.: Ergene, T. Ankara: Mentis Yayıncılık, 583.
5. Güven, G. (2006). Kütahya'daki Okul Öncesi Eğitim Kurumlarında Uygulanan Oyun ve Spor Programlarının İncelenip Değerlendirilmesi. (Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/190001.
6. Temen, B. (2004). Bilgi Teknolojilerini Anlamak. İş-Güç Dergisi, Cilt 6, Sayı 2. http://www.isgucdergi.org/?p=article&id=226&cilt=6&sayi2&yil=2004
7. Aktaş, E., Alioğlu O. ve Vardar, E. (2007). Effects Of Information Technology Use On The Education Of Studens And Information Technology Expenditure Elasticity: The Case Of Biga Faculty Of Economics And Administrative Sciences Of Canakkale Onsekiz Mart University. MPRA Paper No. 28834, posted 13. February 2011 08:34 UTC.
8. İlhan, V. (2006). Gündelik hayatta e- yaşam: ihtiyaç- arzu çelişkisi çerçevesinde yeni iletişim teknolojileri bağımlılığı. *İletişim Fakültesi Dergisi*, Erciyes Üniversitesi
9. Türkiye Yeşilay Cemiyeti (2016). Türkiye bağımlılıkla mücadele programı ''teknolojiye bağımlı yaşamamak için'' 6.Baskı.
10. Kubey, RW., Lavin, MJ., Barrows, J. (2001). Internet use and collegiate academic performance decrements:Early findings. *Journal of Communication,* 51(2);366-382.
11. Young, KS. (1996). Psychology of computer use: XL, Addictive use of the internet: A case that breaks the stereotype, Psychological Reports,79;899-902.
12. Dinç, M. (2016). İnternet bağımlılığı. İstanbul: Türkiye Yeşilay Cemiyeti.
13. TÜİK. (2013). Hane Halkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması, http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13569
14. Subrahmanyan, K. ve Lin, G. (2007). Adolescents on the net: Internet use and wellbeing. Adolescence, 42; 659-77.
15. Tsai, C. ve Lin, SJ. (2003). Internet addiction of adolescents in Taiwan: an ınterview study. *CyberPsychology & Behavior*, 6 (6); 649- 652.
16. Ceyhan, AA. (2008). Predictors of problematic internet use on Turkish university students, *CyberPsychology & Behavior*, 11 (3);363-366.

17. Kraut, R., Kiesler, S., Mukopadhyay, T., Scherlis, W., ve Patterson, M. (1998). Social impact of the Internet: what does it mean? Communications of the ACM, 41;21–22.
18. Kim, K., Ryu, E., Chon, MY., Yeun, EJ., Choi, SY., Seo, JS. ve Nam, BW. (2006). Internet addiction in Korean adolescents and its relation to depression and suicidal ideation: a questionnaire survey. *International Journal Of Nursing Studies,* 43; 185–192.
19. Griffiths, M. (2003) "Internet gambling: Issues, concerns and recommendations", *Journal of CyberPsychology&Behavior,* 6,(6);557-568, 560.
20. Bianchi, A. ve Philips, GJ. (2005)."Psychological Predictors of Problem Mobile Phone Use", *Cyber Psychology and Behavior*, 8;39-51,45.
21. https://www.researchgate.net/publication/257252608 A model of the relationship bet ween psychological characteristics mobile phone addiction and use of mobile phones by Taiwanese university female students,
22. Yavuzer, H. (2008). Çocuk Psikolojisi. İstanbul: Remzi Kitabevi.
23. Yavuzer, H. (2012). Çocuğu tanımak ve anlamak. İstanbul: Remzi Kitabevi.
24. Erboy, E. ve Akar, VR. (2010). İlköğretim 4. ve 5. Sınıf öğrencilerinin Bilgisayar Oyun bağımlılığını Etkileten Faktörler. *Ege Eğitim Dergisi.* 11.(1);39-58. http://dergipark.ulakbim.gov.tr/egeefd/article/view/5000003977/0
25. Santrock, JW. (2017). Giriş. İçinde D. M.Siyez (Ed. ve Çev.), Ergenlik. Ankara: Nobel Yayıncılık, 1-46.
26. Gür, H., Nakiboğlu, C. ve Şerefhanoğlu, H. (2008). İlköğretim İkinci Kademe Öğrencilerinin Bilgisayara Yönelik Tutumlarının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi: Balıkesir Örneği. *İlköğretim Online Dergisi*. 7.(3);785,799. http://ilkogretim-online.org.tr/index.php/io/article/view/1778/1615.
27. Akbulut, Y. (2013). Çocuk ve Ergenlerde Bilgisayar ve İnternet Kullanımının Gelişimsel Sonuçları. *Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi.* 3.(2);53-68. http://dergipark.gov.tr/download/article-file/200342
28. Cengizhan, C. (2005). Öğrencilerin Bilgisayar ve İnternet Kullanımında Yeni Bir Boyut: "İnternet Bağımlılığı". *Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi.* 22;83-98. http://dspace.marmara.edu.tr/bitstream/handle/11424/3220/946-1836-1-SM.pdf?sequence=1&isAllowed=y
29. Bayar, DB. (2019). Adölesan Kızlarda Teknoloji Bağımlılığı İle Sosyal Kaygı Arasındaki İlişki. (Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/.567485

30. Kılınç, M. ve Doğan, A. (2014). Ortaokul 7. ve 8. Sınıf Öğrencilerinin İnternet Bağımlılığı ile Biliş Üstü Farkındalıklarının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi. Turkish Studies International Periodical fort he Languages, Literature and History of Turkishor Turkic. 9.(5);1385-1396. http://www.turkishstudies.net/Makaleler/18258548179KC4B1lC4B1nC3 A7Mehmet-vd-sos-1385-1396.pdf
31. Binark, M. ve Sütçü, G. (2008). Dijital Oyun, İstanbul: Kalkedon Yayınları.
32. Eni, B. (2017). Lise Öğrencilerinin Dijital Oyun Bağımlılığı ve Algıladıkları Ebeveyn Tutumlarının Değerlendirilmesi.(Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/466096.
33. Taş, İ. ve Güneş, Z. (2019). 8-12 yaş arası çocuklarda bilgisayar oyun bağımlılığı, aleksitimi, sosyal anksiyete, yaş ve cinsiyetin incelenmesi. *Klinik Psikiyatri*, 22;83-92.
34. Solak, MŞ. (2012). Ortaöğretim Öğrencilerinin Bilgisayar Oyunu Tutumları ile Saldırganlık ve Yalnızlık Eğilimleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/319479.
35. Aydın, Y. (2011). Liselerde Bilgisayar ve İnternet Kullanımının Eğitim ve Öğretimdeki Olumsuz Etkileri. (Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/290402.
36. Kars, GB. (2010). Şiddet İçerikli Bilgisayar Oyunlarının Çocuklarda Saldırganlığa Etkisi.(Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/267092.
37. Kaplan, N. (2017). Ortaokul Öğrencilerinde İnternet Bağımlılık Düzeylerinin Sağlık Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/455085
38. Musluoğlu, M. (2016). 15-19 Yaş Arası Öğrencilerden Oluşan Bir Lise Örnekleminde Bağlanma Stilleri ile İnternet ve Dijital Oyun Bağımlılığının İlişkisinin İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/441684
39. Kırcaburun, K. (2017). Üniversite Öğrencilerinde İnstagram Bağımlılığı, Kişilik Özellikleri ve Kendini Sevme Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.(Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/462312
40. Çoruh, L. (2004). BDE (Bilgisayar Destekli Eğitim) Kapsamında Hazırlanan Bilgisayar Oyunlarının 4-6 Yaş Arası Çocuklara Temel Kavramlarının Öğretilmesindeki Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). https://tez.yok.gov.tr/190368
41. Gökçearslan, Ş. ve Durakoğlu, A. (2014). Ortaokul öğrencilerinin bilgisayar oyunu bağımlılık düzeylerinin çeşitli değişkenlere göre incelenmesi. *Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi,* 23(14);419-435.
42. Lemmens, JS., Valkenburg, PM. ve Peter, J. (2012). Develop-ment

and validation of a game addiction scale for adolescents. *Media Psychology*, 12(1);77-95.

43. Hazar Z., Tekkurşun DG., Namlı S. ve Türkeli A. (2017). Investıgatıon Of The Relatıonshıp Between Dijital Game Addıctıon And Physıcal Actıvıty Levels Of Secondary School Students. *Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi*. 11(3);320-332.
44. Gentile, D., Choo, H. ve Liau, A. (2011). Pathological video game use among youths: a two-year longitudinal study. Pediatrics, 127, 319-329. Doi:10.1542/peds.2010-1353
45. Demir, Ü. (2016). Sosyal Medya Kullanımı ve Aile İletişimi: Çanakkale'de Lise Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma. Selçuk İletişim, 9(2);27-50.

Bölüm 46

OVSYNCH PROTOKOLÜNDE KULLANILAN HORMON VE ANTİOKSİDANLARIN BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ[1]

Selim ÇEVİK[2], Betül APAYDIN YILDIRIM[3]

1 Bu derleme Selim Çevik'in mezuniyet tezinden özetlenmiştir

2 Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Öğrencisi, selimcevik25@gmail.com

3 Doç. Dr. , Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, betul_apaydin@hotmail.com

Hayvancılık isletmelerinde verimlilik, süt ve yavru verimi ile doğru orantılıdır. Verimin arttırılması ancak üremenin düzenlenmesi ve denetlenmesi ile mümkündür. Sığır işletmelerinde yılda bir yavru alınması temel hedeflerden biridir. Ovulasyon senkronizasyonu yöntemleri ile folliküler gelişim ve corpus luteumun regresyonu senkronize edilerek östrus belirtilerine bakılmaksızın sabit zamanlı tohumlamaya imkan saglamak mümkün olabilmektedir. İneğin ovulasyon zamanı biliniyorsa istenilen zaman diliminde inek tohumlanarak reproduktif verim için gerekli gebelik oranı sağlanabilmektedir. Doğal siklusun taklit edilmeye çalışıldığı son yıllarda sahada sıkça kullanılan, ancak başarı oranı düvelerde arzu edilen düzeyde olmayan ovsynch protokolünün başarısını arttırmak amaçlanmaktadır.

Ovsynch, bütün hayvanlarda aynı anda başlatılan, seksüel siklusun dönemine bakılmaksızın (kızgınlık takibine bakılmaksızın) uygulanan, 9 günde tamamlanan ve tek tohumlamanın yapıldığı bir protokoldür. Ovsynch protokolünde ineklere, ilk GnRH uygulamasından 7 gün sonra PGF2α uygulanır ve bu uygulamadan 2 gün sonra ikinci GnRH uygulaması yapılmaktadır. GnRH uygulamasından sonra takip eden 16. saatte suni tohumlama yapılmaktadır (Alnimer ve ark., 2009; Dogruer ve ark., 2010; Stevenson & Phatak, 2010). Ovsynch protokolünün uygulanmasının düveler ve inekler için uygun olup olmadığı yönünde birçok çalışma yapılmıştır.

Ovsynch Protokolü ve Uygulama Yöntemleri

Senkronizasyon yöntemleri; işletmelerdeki zaman ve işgücü kaybını önlemek, reproduktif verimliliği arttırmak, doğum ve gebe kalma aralığını ayarlamak, östrus takibindeki yanlışlıkların, anöstrus, suböstrus sorunlarının çözümü amacı ile uygulanmaktadır (Dinç, 2006; Köse & Tekeli, 2006a).

Laktasyondaki ineklerde ovulasyon protokolü ile follikülerin gelişimi ve corpus luteumun (CL) regresyonu senkronize edilerek sabit zamanlı tohumlama yapılabilmektedir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve prostaglandinlerin (PG) birlikte kullanılmasıyla ovulasyonu senkronize eden bir protokol (Ovsynch) geliştirilmiştir (Vasconcelos ve ark., 1999; Bülbül ve ark., 2007; Dinç, 2006).

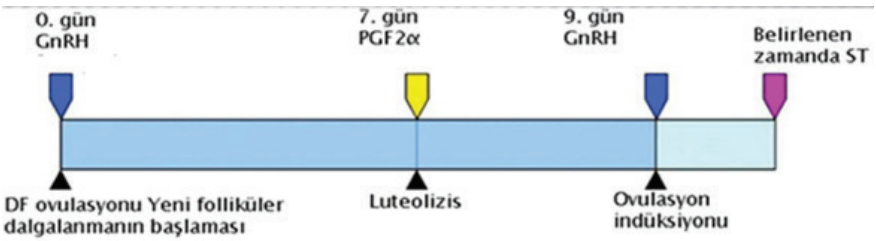
Ovsynch protokolü çeşitli reproduktif problemlerde uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu protokolün, anöstruslü ineklerde, anöstrusün uzun sürdüğü etçi ineklerde, laktasyondaki sütçü ineklerde, ovarian kistli ineklerde, sakin kızgınlığın fazla olduğu sürülerde, östrus davranışlarının ısı stresinden olumsuz etkilendiği sürülerde ve süt artışını sağlamak amacıyla bovine somatotropinin uygulandığı sürülerde uygulanabilirliği bildirilmektedir (Mialot ve ark., 1999; Vasconcelos ve ark., 1999; Öztürk, 2007).

Ovulasyon senkronizasyonu protokollerinde yaygın olarak GnRH'ın folliküler gelişimi sağlamada ve PGF2α'nın ise luteolizisi sağlamada kullanıldığı görülmektedir. GnRH enjeksiyonundan 6 - 7 gün sonra uygulanan PGF2α ile luteolizisin folliküler gelişimi daha homojen olmaktadır (Mialot ve ark., 1999; Sabuncu ve ark., 2003).

Ovsynch

Ovsynch, GnRH ve PG kullanılarak ovulasyonun senkronizasyonu veya kontrol altına alınması demektir. Ovsynch uygulaması, östrusten ziyade ovulasyonu senkronize etmektedir. Östrus gözlenerek yapılan tohumlama ile benzer sonuçların alınabildiği ilk belirlenen zamanda tohumlama yapılabilen senkronizasyon protokolüdür (Fricke, 2004) (Şekil 1). İlk kez Pursley ve arkadaşları tarafından 1995 yılında Wisconsin Üniversitesinde geliştirilmiştir (Pursley ve ark., 1995a). Laktasyondaki süt inekleri için en popüler senkronizasyon protokolüdür. Diğer tüm senkronizasyon protokolleri, ovsynch protokolünün varyasyonu olarak görülmektedir (Pursley ve ark., 1997; Rabiee ve ark., 2005).

Pursley ve ark. tarafından, GnRH ve PGF2α ile ovulasyon oluşturularak planlı tohumlama program geliştirmişlerdir. Bu programa göre birinci gün GnRH uygulaması yapılarak 7 gün sonra PGF2α uygulanır. Bu uygulamadan 2 gün sonra GnRH uygulanır. Uygulamadan sonra 16-56 saat arasında suni tohumlama yapılmaktadır. Fakat tohumlamanın 16. Saatte yapılmasının daha uygun olduğu bildirilmektedir. Ovsynch, boğaya çekme veya tohumlama işlemi öncesi GnRH, PGF2α ve GnRH uygulaması ile planlı tohumlama yapma imkanı sunmaktadır (Pursley ve ark., 1995b; Peeler ve ark., 2004; Semacan ve Pancarcı, 2013). GnRH enjeksiyonundan 7 saat sonra hipofiz bezinden lüteinleştirici hormonun (LH) salınımını sağlayarak LH'nın 100 dakika kadar pik seviyeye ulaşmasını sağlar; foliküllerin gelişimini senkronize eder. PG ise luteal regresyonu senkronize eder (Rabie eve ark., 2005).



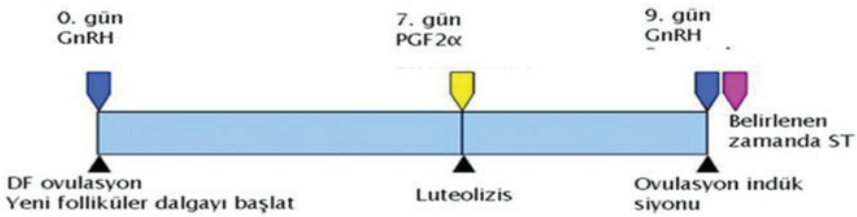
Şekil 1. *Ovsynch protokolü*

Yapılan birçok çalışmada GnRH sentetik analoglarının uygulanmasından br hafta sonra PGF2α enjeksiyonunun uygulanmasından iki gün sonra

tekrar GnRH sentetik analoglarının uygulanmasının ovulasyonu ve östrusu senkronize ettiği bildirilmiştir (Burke ve ark., 1996; Nebel & Jobst, 1998).

Cosynch

Ovsynch protokolüne benzer olarak östrus gözlemine gerek duyulmadan yapılan ovulasyonu senkronize etmek için kullanılan özel bir protokoldür. Besi hayvanları üzerinde çalışan araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Ovsynch protokülünden farklı olarak Ovsynch protokolündeki ikinci GnRH uygulamasıyla birlikte Cosynch protokolünde aşımın veya tohumlamanın da aynı anda birlikte yapılmasıdır. Böylece zamandan ve iş gücünden kazanç sağlandığı için avantaj olarak bu protokol görülmektedir (Şekil 2) (Geary ve ark., 2001; Merrel, 2003).

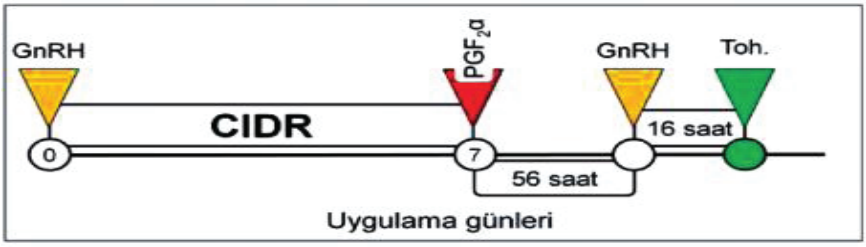


Şekil 2. *Cosynch protokolü*

Progesteron Tabanlı Ovsynch Yöntemi (CIDR synch)

Özellikle süt sığırlarında kullanılan yeni bir senkronizasyon protokolüdür. 1.38 mg progesterona sahip intravaginal ilaç salıcı aparat (CIDR, PRID) vaginaya yerleştirilerek yapılan bir protokol olduğu için CIDR synch de denilmektedir. Düvelerin puberta yaşını hızlandırmak ve ineklerin anöstrüs ve postpartum dönemlerinde siklusu uyarmaya yardımcı olmak için uygulanır. CIDR uygulamasından 1 saat sonra plazma progesteron seviyesi 4 ng/mL'ye ulaşmaktadır (Dejarnette, 2005; Öztürk, 2007).

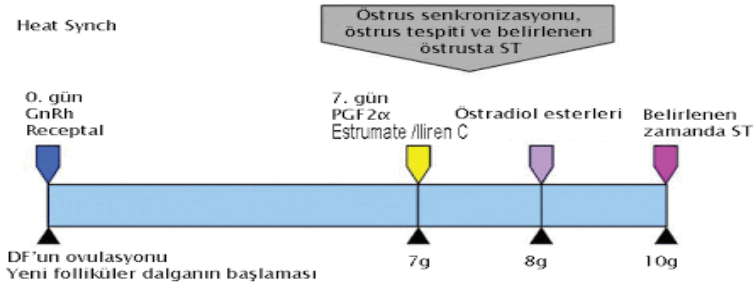
Bu yöntemde ilk GnRH enjeksiyonunu takiben yerleştirilen CIDR, 7. gün PGF2α uygulamasından sonra CIDR çıkartılararak luteal dönemdekine yakın (>1ng/mL) bir progesteron seviyesi oluşturulur ve 2 gün sonra östrus görülmeye başlar. Bunun amacı gebelik oranlarının arttırılmasıdır. Bu protokolde vaginal kontaminasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır (Dinç, 2006; Öztürk, 2007) (Şekil 3).



Şekil 3. Progesteron tabanlı Ovsynch yöntemi (CIDR synch)

Heatsynch

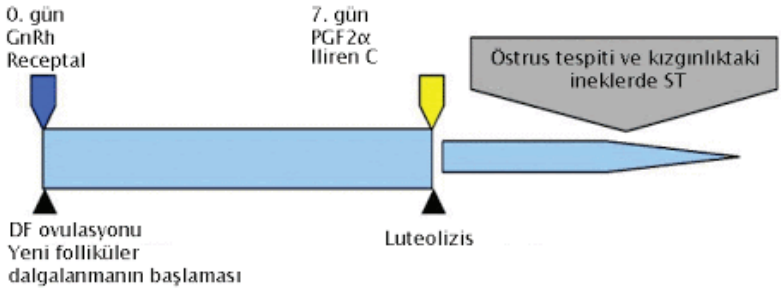
Ovsynch protokolüne benzerlik gösteren, farklı olarak ikinci GnRH uygulaması yerine estradiol cypionate (ECP, östradiol) enjeksiyonun yapıldığı ve tohumlamalarda hem östrus gözlenerek yapılan hem de sabit zamanlı olarak yapılan bir protokoldür. Heatsynch protokolünde 7. gün uygulanan PGF2α'dan bir gün sonra 1 mg ECP uygulanır. Tohumlamalar ise östrus gözlenerek veya PGF2α enjeksiyonundan sonraki 72. saatte veya ECP enjeksiyonundan sonraki 48. saatte sabit zamanlı olarak da yapılabilir (Lopez ve ark., 2000; Pancarcı ve ark., 2002) (Şekil 4).



Şekil 4. *Heatsynch protokolü*

Selectsynch

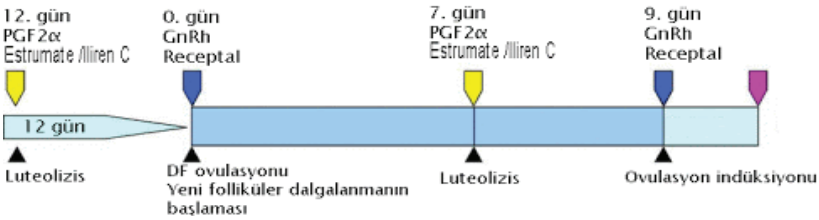
Daha çok östrus senkronizasyon protokolü olan bu protokolde ikinci GnRH enjeksiyonu yapılmamaktadır. Tohumlama östrus tespiti ile birleştirilerek sadece östrus gösteren inekler tohumlanmaktadır. İkinci GnRH uygulaması yapılmadığı için maliyet düşmektedir fakat östrus takibi için zaman kaybı söz konusudur. İlk GnRH uygulamasından 7 gün sonra PGF2α enjeksiyonu yapılır. Östruslar ilk GnRH enjeksiyonundan sonraki 6.-12. güne kadar sürdürülerek tohumlamalar östrus gözlendiği zaman gerçekleştirilir (Thatcher ve ark., 2004) (Şekil 5).



Şekil 5. *Selectsynch protokolü*

Presynch

Presynch protokolü, 14 gün ara ile iki PGF2α uygulaması ve bu uygulamayı takip eden 12. günden itibaren klasik ovsynch protokolünden oluşmaktadır. Ovsynch, Cosynch, Heatsynch gibi ovulasyon senkronizasyon yöntemlerinin uygulanmasına başlamadan önce hayvanların foliküler gelişiminin uygun döneminde bulunmasını sağlayan bir protokoldür. Ovsynch başlangıcında hayvanların büyük çoğunluğunun erken luteal dönemde olması sağlanarak, ilk GnRH uygulamasının ardından ovulasyon oranı artacaktır. Birinci tohumlamada, standart ovsynch protokolünde elde edilene göre daha yüksek gebelik oranları olduğu tespit edilmiştir. Bu protokolün dezavantajı anöstruslu hayvanlarda elde edilen sonuçların yeterli olmaması, zaman kaybı ve pahalı olmasıdır (Vasconcelos ve ark., 1999; Daskın, 2005) (Şekil 6).



Şekil 6. *Presynch protokolü*

Ovsynch Protokolünde Kullanılan Hormonlar

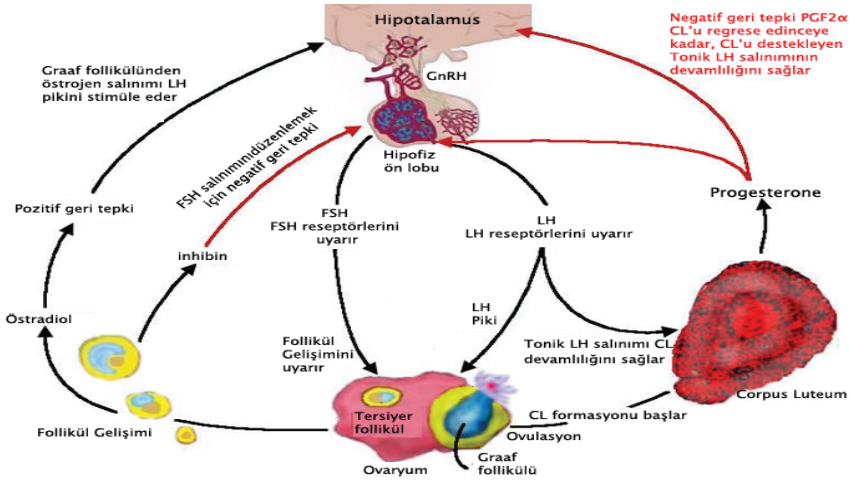
Hayvan yetiştiriciliğinde beklenen karın ve verimin alınabilmesi ve sürdürülebilmesi için sağlıklı doğum oranının arttırılması gerekmektedir. Özellikle sığır yetiştiriciliğinde doğum sonrası 80.-85. günlere kadar ineklerin gebe kalması beklenir (Kaya ve ark., 1999; Yavas ve ark., 2000).

İneklerde östrus tespiti, uygun zaman aralığında tohumlama yapılabilmesi, doğum sonrası gözlenen anöstrus sorunlarının giderilmesi için, reproduktif verimliliği artırmak, östrus veya ovulasyon senkronizasyonları teknikleri kullanılmaktadır. Senkronizasyon protokolleri ile siklusa hormonlar vasıtasıyla müdahale edilerek suni tohumlamanın önceden belirlenmiş (sabit zamanlı) bir zaman diliminde yapılması, pospartum ilk tohumlamaya kadar geçen sürenin kısaltılması, östrus takibi ve ideal buzağılama aralığının elde edilmesi mümkün olabilmektedir (Demirci, 2002; Dinç, 2006).

Ovsynch protokolünde östrusun gözlenmesine gerek duyulmadan folliküler gelişim ve CL regresyonu senkronize edilerek tohumlama yapılabilmektedir. Ovulasyonun sekronizasyonunda GnRH, LH, folikül uyarıcı hormon (FSH), PGF2α, estradiol cypionate (ECP, östradiol), ve progestagenler kullanılmaktadır.

Gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH)

Hipofizin ön lobundan salgılanan GnRH, gonodotropik hormonların (LH, FSH) üretimini uyarmaktadır. Progesteron ve östrodiol hormonları GnRH sekresyonunda önemli görevlere sahiptirler. GnRH salınımını progesteron azaltırken östrojen; luteal dönemde GnRH üzerinde negatif geri besleme etkisi gösterir ve progesteronun azaldığı folliküler dönemde ise östrojen GnRH üzerinde pozitif geri besleme etkisine sahiptir (Daskın, 2005).



Şekil 7. *GnRH hormonunun etki mekanizması*

Luteinleştirici hormon (LH)

Hipofizin ön lobundan salgılanan LH; ovulasyonu sağlar, CL tarafından progesteron üretimini uyarır ve östrodiol üretimini uyararak dominant follikülün son olgunlaşmasını sağlar. Emzirme, ineklerdeki enerji balansı

değişimi ve kandaki progesteron düzeyi LH'ın salınımındaki pulzasyon sıklığını etkilemektedir. Emzirmeye bağlı meme stimulusu, doğum sonrası yetersiz beslenme, negatif enerji balansı, beslenmeye bağlı kondisyon düşüklüğü nedeniyle vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybetme nedeniyle LH pulzasyon sıklığının azaldığı ve ovulasyonun gerçekleşemediği bildirilmiştir (Deletang & Hivorel, 1997).

Ovsynch protokolünde dışarıdan uygulanan GnRH ineklerde LH ve FSH pikine neden olarak folliküler gelişimi etkilediği, anöstruslu ineklerde de ovulasyonun oluşmasını sağladığı belirtilmiştir. LH pikinin ve ovulasyonun uyarılması için GnRH uygulaması ayrıca sığırlarda buzağılama ve gebe kalma aralığını azalttığı, gebelik oranlarını artırdığı ve gebelik başına tohumlama sayısını azalttığı saptanmıştır (Demirci, 2002; Dinç, 2006).

Folikül uyarıcı hormon (FSH)

Folliküllerin gelişimini siklusun tüm aşamalarında etkileyen FSH, folikülün dominant follikül aşamasına ulaşmasını sağlar (Köse & Tekeli, 2006b). Dominant follikülün olgunlaşması ve ovulasyonunda etkili olan hormon ise LH'dır. LH sadece GnRH salınımı ile kontrol edilirken, FSH hem GnRH salınımı ile hemde activin ve inhibinin etkileşimi ile kontrol edilmektedir (Daskın, 2005).

Luteinleştirici hormon ve FSH'ın siklus sırasında bazal seviyeden yüksek olduğu iki dönem vardır. Birincisi ovulasyondan hemen önce FSH ve LH artışının olduğu dönem, ikincisi ise ovulasyon gününde FSH artışının olduğu dönemdir. Bu iki FSH artışı folliküler dalga oluşumunu da uyarmaktadır. İnhibin içeren follikül sıvısı enjekte edilerek FSH artışının folliküler dalga oluşumundaki önemine bakıldığında; bu uygulama sonrası ilk folliküler dalga yaklaşık iki gün, ilk dominant follikül görülmesinin ise üç gün geciktiği görülmüştür (Daskın, 2005; Dinç, 2006).

Prostaglandin F2α (PGF2α)

Prostaglandin F2α ve bunun sentetik analogları; östrus belirtilerinin belirlenmesinde, buzağılama aralığını kısaltmada, fizyolojik olarak doğumun başlatılmasında, istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında, lüteoliziste, foliküllerin patlamasında, ovaryum kistlerinde, endometritisde ve pyometra gibi reproduktif bozukluk durumlarında kullanılmaktadır (Demirci, 2002; Dinç, 2006).

Prostaglandinler, siklusun 5 - 18. günleri arası uygulanması durumunda 2 – 5 gün içerisinde östruslar ve ovulasyonlar görülebilmektedir. PGF2α enjeksiyonu anındaki diöstrusta gelişen dominant folikül tarafından östrusun görülme süresi belirlenir. Siklusun; proöstrus, östrus ve metaöstrus devresinde ise siklusun etkilenmediği belirtilmektedir. Bu uygulama ovar-

yumlarda aktif CL varsa etkilidir. 11 gün ara ile iki kez PGF2α uygulaması başarının artması amacıyla geliştirilmiştir. Araştırmacılar laktasyon dönemindeki sütçü ineklerde suböstrus durumunun gebelik oranını düşürmesinden dolayı son PGF2α enjeksiyonunun ardından 80. saatte tek ya da 72.-96. saatte iki kez sabit zamanlı tohumlama yapılmasını bildirmişlerdir (Ataman ve ark., 1998; Guthrie & Wenzel 1997; Pursley ve ark., 1997) (Şekil 7). Sonuç olarak tek başına PGF2α sadece CL'un aktif olduğu süreyi kısaltıp folliküler dalga oluşturmadığı için yapılan senkronizasyon tam bir senkronizasyon sayılmaz.

Östrojen

Östrojen folliküllerde, granuloza hücreleri tarafından üretilir. Öncelikle LH uyarımı ile teka interna hücrelerinde androjenler üretilir. Androjenler, granuloza hücrelerinde östrojenlere dönüştürülür. Seleksiyon fazından itibaren dominant folliküllerdeki östrojen miktarı, subordinat follikülerden daha yüksektir. Dominant follikül, siklusun 3.–6. günleri arasında morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere uğrayarak büyümesine devam eder. Oysa subordinat folliküller, siklusun ortalama 4 – 6. günlerinde östrojenin inaktif forma geçmesi ile büyümesini durdurur. Bu dönemde FSH konsantrasyonunun düşmesine rağmen dominant follikülün büyümeye ve östrojen üretmeye devam etmesi, dominant follikülün farklılaşmasının bir sonucudur. Dominant follikülden salgılanan östrojen miktarı ovulasyona doğru artar. Preovulator LH pikinden sonra ise bazal seviyeye düşer (İleri ve ark., 1998; Adatas, 2006).

Progestagenler

Östrus senkronizasyonunda yaygın olarak kullanılan progestagenler diöstrus süresi kadar (14-20 gün) verildiklerinde, hayvanların hemen hepsi uygulama bitiminden sonraki birkaç gün içinde östrus göstermektedirler (Guthrie & Wenzel, 1997). Ancak Progestagenlerin diöstrus süresi kadar uygulanması sonucunda elde edilen gebelik oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir (Guthrie & Wenzel 1997; Dinç, 2006). Progesteronun veya progesteron implantlarının sığırlarda LH pulzasyon sıklığını azalttıkları ve doza bağlı olarak dominant follikülün maksimum çapa ulaşmasını baskıladıkları bildirilmiştir (Bo ve ark., 2000). Proöstrus esnasındaki follikül olgunlaşması bir ng/mL'den daha düşük plazma progesteron konsantrasyonunda meydana geldiği bildirilmiştir. Progestagen kullanılarak diöstrus fazının uzatıldığı senkronizasyon yöntemlerinde düşük fertilitenin nedeninin dominant follikülün kalıcı hale gelmesi veya yaşlanan oosist ovulasyonundan kaynaklandığı açıklanmıştır (Demirci, 2002; Dinç, 2006).

Antioksidanların Üremedeki Rolü

Vitaminler, insan ve hayvanlarda büyümede, fizyolojik fonksiyonların

işleyişini sağlamada, reprodüksiyonda ve immunitede oldukça önemli oldukları için yeterli düzeyde alınmaları gereken birçoğu organizma tarafından sentezlenemeyen (özellikle yağda eriyen vitaminler olan A, D, E, K), dışarıdan besinlerle alınması zorunlu olan biyokatalizör olan organik maddelerdir. Bütün vitaminler ve özellikle antioksidan olan A ve E vitaminleri hücresel olaylarda görev almalarından dolayı reprodüktif doku ve organlarda spesifik görevlere sahiptirler (Champe & Harvey, 1997; Andrieus, 2008).

A Vitamini

Vitamin A; "Retinol, Epitel Koruyucu Vitamin, Antienfeksiyöz Vitamin, Akseroftal ve Antikseroftalmik Vitamin" olarak da bilinen ısıya dayanıklı, yağda eriyen ve emilimi için safra asitlerine ihtiyacı olan antioksidan bir vitamindir.

Kimyasal Yapısı

Vitamin A, β-iyonon halkasına sahip bütün karotin ve karotenoidlerden oluşabilir. Onun için bu maddelere provitamin A da denir. En önemlileri α, β, γ ve δ karotenoitlerdir. Karbon iskeletleri sekiz izopren molekülünün simetrik olarak dizilmesiyle oluşmuştur ve çok sayıda konjuge çift bağ içerir. Uzun karbon iskeletinden dolayı yağlarda çözünürler. β-iyonon halkasına sahip β -karotinden oksidatif parçalanma ile 2 molekül vitamin A, buna karşı α- ve γ-karotinlerden ise 1'er molekül vitamin A meydana gelir. Vitamin A denince, genellikle Vitamin A_1 anlaşılır. Vitamin A_1 karada yaşayan hayvanlarla tuzlu su balıklarının karaciğerinde bulunur. Tatlı su balıklarının karaciğerinde ise Vitamin A1 'in (β-iyonon halkasında 5. ve 6. C'lar arasında bir çift bağ bulunur) %30'u kadar etkin olan Vitamin A_2 bulunur. Vitamin A_2'de (β-iyonon halkasında 3. ve 4. C'lar arasında bir çift bağ daha bulunur (Sözbilir Bayşu, 2007).

Bulunduğu Yerler

Besinlerde Vitamin A, retinol ve Vitamin A ön maddesi β karoten olarak bulunur. Vitamin A biyolojik olarak retinol, retinal (retinaldehit) ve retinoik asit olmak üzere üç aktif molekülden oluşur. Provitamin A etkisine sahip karotenoidler bitkiler tarafından sentezlenir. Vitamin A yumurta sarısında, karaciğerde, böbrekte, balık yağında, tereyağında, kolostrumda, yağı alınmamış sütte bol miktarda bulunurken kaslarda ya çok az bulunur yada hiç bulunmaz (Sözbilir Bayşu, 2007). Kurutulmuş yemler β-karoten içermez.

Absorbsiyonu, Taşınması ve Depolanması

Alınan provitaminin çeşidine ve hayvan türüne bağlı olarak karotenoitlerin incebağırsakta A vitaminine dönüşebilme yeteneği farklılık gösterir. Kedi, köpek, koyun, keçi, domuz, tavşan, rat, kobay, buffalo gibi birçok

hayvan türünün vücut yağları karotenoitler bakımından zengin yemle beslenmelerine rağmen renksiz iken insan, sığır, at ve sazan gibi canlıların hem plazması hemde vücut yağları besinlerinde fazla miktarda karotenoit bulunduğunda sarı renkli olurlar. Sığırlarda ise karotenin emilimi ırklar arasında bile büyük farklılıklar göstermektedir. Holştayn ırkı sığırların sütleri ve vücut yağları beyaz iken Guernsey ve Jersey ırkı sığırların sütleri ve vücut yağları sarıdır (Folman ve ark., 1983).

Karotenoidlerin emilimini; izomerizm, rasyonda bulunan yağ, antioksidanların (E vitamini gibi) miktarı, protein yetersizliği etkilemektedir (Gaines, 1998). Safra asitleri vasıtasıyla Vitamin A veya karotin suda eriyen kompleksler halinde emilirler. Karotin emildikten sonra, barğırsak hücrelerinde bulıunan bir karotinaz etkisiyle kısmen Vitamin A'ya dönüştürülerek karaciğerde depolanır. Hayvanlar karotini dışarıdan almak zorundadırlar (Sözbilir Bayşu, 2007).

Fizyolojik Fonksiyonları

Vitamin A; üreme, büyüme, embriyo gelişmesi, epitel doku koruyucusu, görme, kan yapımı, RNA sentezi, glikoprotein sentezi, doku hücresi ve bağışıklık sistemi farklılaşmasında immunostimülatör olduğu için gerekli bir vitamindir. Stres ve hastalıklara karşı normal direncin sağlanması için gıdalarda Vitamin A düzeylerinin yeterli olması gereklidir (Brezezinska-Slebodzinska ve ark., 1994).

Karotenoitler antioksidan etkilerini; singlet oksijeni bastırarak, süperoksit radikalini temizleyerek ve peroksit radikallerini parçalayarak hücre ve organizmaları oksidasyona karşı korumak suretiyle gösterirler (Edge ve ark., 1997).

Karotenoitler ovaryum ve uterusun steroidojenik hücrelerini de oksidatif hasara karşı korurlar. Bununla birlikte, β-karoten kolesterol yan zincirini ayıran enzimi sitokrom P450'yi (CP450), serbest oksijen radikalinin etkisinden koruyarak steroidogenezisi artırmak suretiyle reprodüksiyonu da düzenler. Bu nedenle, β-karoten'in progesteron sekresyonunu arttırıcı etkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (Arıkan & Rodway 2000).

Yapılan birçok araştırmada, rasyonda yeterli A vitamini olmasına rağmen β-karoten'in eksikliğinde; suböstrus, ovulasyonda gecikme, düşük gebelik oranı, gelişmesi gecikmiş ve küçük boyutlu CL, siklus sırasında ve gebeliğin ilk döneminde P4 sentezinde azalma, foliküler ve luteal kistlerde artma, ilk üç ayda fötus ölümü, yeni doğan yavrularda yüksek diyare oluşumu nedeniyle hastalanma, ölüm oranında artış ve sütün yağ oranında düşme gözlendiği bildirilmiştir (Peltier ve ark., 1997; Pusateri & Diekman, 1999).

A Vitamini'nin Kandaki Düzeylerine Etki Eden Faktörler

Vitamin A ve β-karotenin kandaki düzeyleri beslenme şekli, mevsime ve gebelik dönemine göre değişmektedir. Sığırlarda doğuma 2-3 hafta kala plazma A vitamini ve β-karoten seviyelerinin azalarak doğum ve doğum sonrası birkaç gün içerisinde bu maddelerin kolostruma geçtiği için azaldığı, doğumdan birkaç hafta sonra ise tekrar yükselerek normale döndüğü bildirilmiştir. Hipertroidiz, seksüel hormon uygulamaları, nitrit ve nitratlar da yine plazma A vitamini ve β-karoten düzeyi üzerine etkili olan faktörlerdir (Hemken ve Bremel, 1982; Tekpetey ve ark., 1988; Wang ve ark., 1987).

A Vitamini'nin Döl Verimi Üzerine Etkisi

Hayvanların beslenmeleri reproduktif performansları üzerinde önemli bir role sahiptir. Özellikle A vitamininin memelilerin üreme fonksiyonları üzerindeki önemi oldukça iyi şekilde ortaya konmuştur. Antioksidan etkisinden dolayı β-karotenin ovaryumlarda steroid yapımını etkileyerek uterusun iç ortamını değiştirdiği ve döl verimini arttırdığı yönünde birçok araştırma bulunmaktadır (Takahashi ve ark., 2000; Young ve ark., 1995). Follikül olgunlaşması esnasında Vitamin A düzeyi artarken β-karoten follikül içinde sabit olarak bulunur. Buna bağlı olarakta follikül içinde A vitamini konsantrasyonunun artışı ile follikül büyüklüğü, kalitesi, intrafoliküler östradiol 17β konsantrasyonu değişiklik gösterir (Pusateri & Diekman, 1999).

A vitamininin seksüel siklus üzerindeki etkisinin yanı sıra uterus iç ortamını, embriyo ve fötus gelişimini ve ovaryumlardan gebeliğin devamlılığı ve fötusun gelişimi için önemli olan progesteronun salgılanmasını sağlar. Vitamin A eksikliğinde plasental glikozaminoglikanların yapısında oluşan değişikliklerden dolayı embriyonik ölümler gözlenmektedir (Chew, 1993).

A vitamini ve β-karoten'in döl verimine direkt etkili olduğunu, kanda β-karoten düzeyinin 200 µg/dL'nin altına düştüğünde ineklerde gebe kalma oranında azalma, foliküler ve luteal kist sayısında artma, abort, embriyonik ölümler, suböstrus, LH piki ile ovulasyon aralığında uzama ve bireysel davranış değişikliklerinin görülebileceği bildirilmiştir (Can ve ark., 1982; Graves-Hoagland ve ark., 1989). Ayrıca, β-karoten eksikliğinde ovulasyonun oluşması için gerekli bir enzim olan kollegenazın yetersizliğinin görülebileceği de bildirilmektedir (Talavera & Chew, 1988). Hayvanlar β-karoten katkılı besinlerle beslenirlerse, klinik ve östrus siklusu ve gebelik olumlu yönde etkilenir, karoten eksikliğinin ise progesteron sentezinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir Steroid sentezinin temel taşı olan kolesterinin β-karoten'in taşınma mekanizmasına bağlı olarak perifer kandan CL'a taşınır ve β-karoten'in bir antioksidan olarak progesteron sentezi esnasında oluşan serbest radikalleri tutarak progesteron sentezinin artması-

na neden olur. Bu iki mekanizmada görev almasından dolayı β-karoten'in üreme fonksiyonunu etkilediği belirtilmektedir. β-karoten ve A vitamini antagonist etki gösteren iki madde olup bunların ovaryumda doğru oranda bulunması ovaryumun optimal fonksiyonu için gereklidir (Young ve ark., 1995; Arıkan & Rodway, 2000).

E Vitamini

Mükemmel bir doğal antioksidan olan bu vitamin vücutta ve gıdalarda karoten ve diğer okside olabilen maddeleri oksidasyona karşı korur.

Kimyasal Yapısı

Tokoferoller kroman (2 metil-6 kroman) türevleridirler, oda sıcaklığında açık kahverengi veya sarı renkte yapışkan kıvamda, ancak yüksek saflıkta renksiz ve kokusuz olan yağlardır. Suda çözünmezler, alkol, hekzan, benzen, kloroform gibi organik çözücülerde çözünürler. Alkali, ısı (200°C ve daha yüksek) ve ışığa (özellikle ultraviyole) karşı dayanıksızdırlar. Buna karşın asitlere karşı dayanıklıdırlar. Hayvanlar için esansiyel bir madde olan E vitamini tokoferol (α, β, γ, ve δ), tokotirienollerden (α, β, γ, ve δ) oluşan 8 formu olan, bitkisel orjinli ve yağda eriyen bir vitamindir (Blokhina ve ark., 2003; McDowell, 1989). İçlerinden antioksidan etkisi en fazla olan α-tokoferoldür. Vitamin E konsantrasyonunun düşük olması fagositozisi azaltmaktadır (Contreras ve ark., 2010). Vitamin E, nötrofillerin fonksiyonel etkilerini arttırarak uterus ve meme dokusu savunmasında da önemli rol oynamaktadır (Contreras & Aitken, 2009).

Bulunduğu Yerler

Vejetasyon döneminin başındakilerde daha fazla olmak üzere, bütün yeşil yemlerde bol miktarda bulunur. E vitamini bitkilerin herhangi bir bölümünde bulunabilir. Fakat en fazla meyveler ve tohumlarda bulunur. Bitkilerin yaprağı gövdenin 20-30 katı fazla E vitamini ihtiva eder. Buğdaygil ve baklagillerdeki tokoferol miktarları farklılıklar göstermesine rağmen genellikle hayvansal ürünlerden daha fazla E vitamini içerirler. Ayrıca yemlerin içerdikleri tokoferol miktarı hasat edilmesi, depolanma süreleri, bitkilerin olgunlaşması ve yemlerin hazırlanma metodlarına göre değişiklik gösterir (Putnam & Comben, 1987).

Absorbsiyonu, Taşınması ve Depolanması

Yağda eriyen A, D, E ve K vitaminleri lipidler gibi ince bağırsaklardan ve özellikle duodenum-jejunumun proksimal kısmından pasif difüzyon ile absorbe edilmektedir. Absorbe edilmelerini safra tuzları ve yağlar kolaylaştırır. Esterifiye tokoferoller bağırsaklardan pankreatik enzimler ve safra tuzları parçalanırlar. Hidroliz sonucunda serbest tokoferoller oluşur.

E vitamini, A vitamini ve kolesterolün aksine emilim süresince yeniden esterleştirilmez, serbest alkol formuyla emilir ve intestinal kanalda bulunan lenf damarlarına geçerek buradan lenf yoluyla genel dolaşıma katılır. E vitamini hemen hemen tüm dokularda depo edilmesine rağmen, yüksek konsantrasyonları plazma, karaciğer ve yağ dokularında bulunur. Bağırsaklardan en hızlı emilen α-tokoferollerdir daha sonra sırasıyla β, γ, ve δ formları emilirek depo edilir (McDowell, 1989; Nevberne & Corner, 1989; Turner & Finch, 1991). Cinsiyet ve yaş E vitamininin depolanma miktarını etkiler. Hayvanlar yaşları arttıkça ve özellikle dişi hayvanlarda daha fazla E vitamini depolanır (Gallo-Teres, 1980).

Fizyolojik Fonksiyonları

E vitamininin en önemli fonksiyonlarından biri antioksidan bir vitamin olmasıdır. E vitamini biyolojik sistemlerde özellikle hücre membranında, fosfolipitler içinde oluşan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önler, serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlar (Nevberne & Corner, 1989; Siddons & Mills, 1981). Tokoferollerin DNA sentezinde, lökotrienler, prostaglandinlerin ve prostosiklinlerin, arişidonik asitin metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Yetersizliğinde çiftlik hayvanlarında kalp ve iskelet kaslarında, genital organlarda, karaciğerde, sinir sisteminde ve kan hücrelerinde ve daha birçok organ ve dokularda çeşitli bozukluklar görülmektedir Karaciğerde büyük bir kısmı depolanan E vitamininin uterusta, gonadlarda, böbrek üstü bezi ve hipofiz bezinde de depolanması üremedeki fonksiyonları için çok önemlidir (Putnam & Comben 1987; Rice & Kendy, 1988).

E Vitamini Yetersizliğinin Üreme Üzerine Etkisi

E vitamininin daha tespit edilemeyen birçok göreve sahip olduğu düşünülmektedir. E vitamini yetersizliği üreme sistemlerinde bozukluklar oluşturur. Erkeklerde spermatogenezisin yetersizliği, testis atrofisi, seminifer tubullerin dejenerasyonu, sterilite ve testiküler dejenerasyona; dişilerde; ölü yavru doğumu yada fötal rezorbsiyonuna, embriyoda vasküler dejenerasyonlara neden olmaktadır (Chowq, 1985; Nevberne & Corner, 1989).

KAYNAKLAR

Adatas, T. (2006). İneklerde ovsynch ve co-synch yöntemleri ile ovulasyon senkronizasyonu. Yüksek lisans tezi. Ankara Üniversitesi.

Alnimer, M.A., Tabbaa, M.J., Ababneh, M.M., & Lubbadeh, W.F. (2009). Applying variations of them Ovsynch protocol at the middle of the estrus cycle on reproductive performance of lactating dairy cows during summer and winter. *Theriogenology,* 72: 731-740.

Andrieus, S. (2008). Is there a role for organic trace element supplements in transition cow health? *The Veterinary Journal,* 176: 77–83.

Arıkan, S., & Rodway, R.G. (2000). Effect of high density lipoprotein containing high or low β- carotene concentrations on progesterone production and _-carotene uptake and depletion by bovine luteal cells. *Anim Reprod Sci*, 62: 253-263.

Ataman, M.B., Aksoy, M., Kaya, A., Aral, F., Yıldız, C., & Aköz, M. (1998). Düvelerde suni tohumlama sırasında farklı yollardan uygulanan buserelin'in ovulasyon zamanı ve fertilite üzerine etkisi. *Hay Aras Derg,* 8(1-2): 1-4.

Blokhina, O., Virolainen, E., & Fagerstedt, K.V. (2003). Antioxidant, oxidative damage and oxygen deprivation stress: A review. *Annals of Botany*, 91: 179-194.

Bo, G.A., Bergfelt, D.R., Brogliatti, G.M., Pierson, R.A., Adams, G., & Magletoft, R.J. (2000). Local versus systemic effect of exogenous estradiol-17b on ovarian follicular dynamics in heifers with progesteron implants. *Anim Reprod Sci*, 59: 141-157.

Brezezinska-Slebodzinska, E., Miller, J.K., Quigley, J.D., & Moore, J.R. (1994). Antioxidant status of dairy cows supplemented prepartum with vitamin E and selenium. *J. Dairy Sci*, 77, 3087–3095

Burke, J.M., De La Sota, R.L., Risco, C.A., Staples, C.R., Schmitt, E.J.P., & Thatcher, W.W. (1996). Evaluation of timed insemination using a gonadotropin releasing hormone agonist in lactating dairy cows. *J Dairy Sci,* 79,1385-93.

Bülbül, B., Kırbas, M., Köse, M., Dursun, S., & Çolak, M. (2007). İneklerde östrus siklusunun farklı dönemlerinde başlatılan ovysynch protokolünün östrus senkronizasyonuna etkileri. *İst Üni Vet Fak Derg*, 33(3): 1-16.

Can, R., Yılmaz, K., & Gül, Y. (1982). İnfertil ineklerde plazma A vitamini ve β-karoten üzerine bir araştırma. *Turk J Vet Anim Sci,* 10: 18-23.

Champe, P.C., & Harvey, R.A. (1997). Biyokimya. Leppincott's Illustrated Reviews Serisi (2.Baskı), Nobel Kitabevleri, İstanbul.

Chew, B.P. (1993). Effect of supplemental _-carotene and vitamin A on reproduction in swine. *J Anim Sci*, 71: 247-252.

Chowq, C.K. (1985). Vitamin E and Blood. *Wld Rev Nutr Diet*, 45:133-166.

Contreras, G.A., O'Boyle, N.J., Herdt, T.H., & Sordillo, L.M. (2010). Lipomobilization in periparturient dairy cows influences the composition of plasma nonesterified fatty acids and leukocyte phospholipid fatty acids. *J Dairy Sci,* 93: 2508-2516.

Daskın, A. (2005). Sığırcılık isletmelerinde reprodüksiyon yönetimi ve suni tohumlama. Aydan Web Ofset, Ankara.

Dejarnette, J.M. (2005). What is new in estrus synchronization, http://www.selectsires.com/selections.html. Erişim tarihi; Ocak, 2005.

Deletang, F., Hivorel, P. (eds). (1997). To control reproduction is to control the future (PRID). Sanofi Sante Animale, France.

Demirci, E. (2002). Evcil hayvanlarda reproduksiyon suni tohumlama ve androloji. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi.

Dinç, D.A. (2006). İneklerde reproduktif verimliligi artırma pogramları. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 77(2): 50-64.

Dogruer, G., Saribay, M.K., Karaca, F., & Ergun, Y. (2010). The comparison of the pregnancy rates obtained after the Ovsynch and double dose PGF2α+GnRH applications in lactating dairy cows. *J Anim Vet Adv*, 9(4): 809-813.

Edge, R., McGarvey, D.J., & Truscott, T.G. (1997). The carotenoids as anti-oxidants-A Review. *J Photochem Photobiol B Biol,* 41(39): 187-200.

Folman, Y., Rosenberg, M., Ascarelli, M., Kaim, M., & Herz, Z. (1983). The effect of dietary and climatic factors on fertility and on plasma progesterone and oestradiol-17_ levels in dairy cows. *J Steroid Biochem*, 19: 863-868.

Fricke, P.M. (2004). Ovsynch, Presynch and the Kitchen-Synch: What's up with Synchronization Protocols? Erisim: [http://www.wisc.edu/dysci/uwex/brochures/ brochures/fricke.pdf] Erisim Tarihi: 22 Haziran 2009.

Gaines, J. (1998). The relationship between nutrition and fertility in herds. *Food Anim Prac,* 997-1002.

Gallo-Teres, H.E. (1980). Absorpsion. Lavrence JM (Ed), In: Vitamin E: A Compretensive Treatise. Marchel Dukker Inc, New York, pp 170-267.

Geary, T.W., Whittier, J.C., Hallford, D.M., & MacNeil, M.D. (2001). Calf removal improves conception rates to the ovsynch and co-synch protocols. *J Anim. Sci,* 79: 1–4.

Graves-Hoagland, R.L., Hoagland, T.A., & Woody, C.O. (1989). Relationship of plasma β-carotene and vitamin A to luteal function in postpartum cattle. *J Dairy Sci,* 72(7): 1854-1858.

Guthrie, J., & Wenzel, W. (1997). Estrous cycle synchronization. In: Youngquist RS (ed). Current Therapy in Large Animal Theriogenology. 1. ed. W.B Saunders company, Philadelphia, 290-294

Hemken, R.W., & Bremel, D.H. (1982). Possible role of beta-carotene in

improving fertility in dairy cattle. *J. Dairy Sci,* 65(7): 1069-1073.

İleri, K., Ak, K., & Pabuçcuoglu, S. (1998). Evcil hayvanlarda reprodüksiyon ve suni tohumlama. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Ders Notu No. İstanbul.

Kaya, A., Çoyan, K., & Semecan, A. (1999). GnRH ve PGF2_ kombinasyonu'nun ineklerde östrus senkronizasyonu ve gebelik oranı üzerine etkisi. *Vet. Bil. Dergisi,* 15(1): 121-128.

Köse, M, & Tekeli, T. (2006a). İneklerde östrus ve ovulasyon senkronizasyonunda güncel yaklaşımlar. *Hay Arast Derg*, 16(2): 25-33

Köse, M., & Tekeli T. (2006b) İneklerde sıcaklık stresinin döl verimine olumsuz etkilerinin ve bu etkileri azaltmak için uygulanana bazı yöntemler. *Hay Aras Derg,* 16(1): 19-25.

Lopez, F.L., Arnold, D.R., Williamns, J., et al. (2000). Use of estradiol cypionate for timed insemination. *J Dairy Sci,* 78(Suppl 1): 216.

McDowell, L.R. (1989). Vitamins in Animal Nutrition Comparative Aspects to Human Nutrition. Academic Press Inc, California, pp 93-131.

Merrel, R. (2003). Estrus detection ve synchronization, Student research summary ANSC 406, Texas A .&M University.

Mialot, J.P., Laumonnier, G., Ponsart, C., Fauxpoint, H., Barassin, E., & Ponter, A.A. (1999). Postpartum subestrus in dairy cows: comparison of treatment with PGF2_ or GnRH + PGF2_ + GnRH. *Theriogenology,* 52: 901-911

Nebel, R.L., & Jobst, S.M. (1998). Evalution of systematic breeding programs for lactating dairy cow: A review, *Dairy Sci,* 81: 169-1174.

Nevberne, P.M., & Corner, M.W. (1989). The Vitamins. Koneko JJ (Ed). In: Clinical Biochemistry of Domestic Animals (4th ed), Acedemic Press Inc, New York, 796-834.

Öztürk, A. (2007). Postpartum dönemdeki siyah alaca ineklerde ovsynch protokolünden iki gün önce prostaglandin F2_ ilavesinin östrus siklusu ve fertiliteye etkisi. Doktora tezi. İstanbul Üniversitesi.

Pancarci, S.M., Jordan, E.R., Risco, C.A., et al. (2002). Use of estradiol cypionate in a Presynchronized timed artificial insemination program for lactating dairy cattle. *J Dairy Sci,* 85: 122-131.

Peeler, I.D., Nebel, R.L., Pearson, R.E., Swecker, W.S., & Garcia, A. (2004). Pregnancy rates after timed AI of heifers following removal of intravaginal progesterone inserts. *Journal of Dairy Science,* 87, 2868–2873.

Peltier, M.M., Peltier, M.R., Sharp, D.C., Ott, & E.A. (1997). Effect of β-carotene administration on reproductive function of horse and pony mares. *Theriogenolgy,* 48: 893-906.

Pursley, J.R., Kosorok, M.R., & Wiltbank, M.C. (1997). Reproductive

management of lactating dairy cows using synchronization of ovulation. *J Dairy Sci*, 80: 301-306.

Pursley, J.R., Mee, M.O., & Wiltbank, M.C. (1995a). Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2_ and GnRH. *Theriogenology*, 52: 1067-1078.

Pursley, J.R., Mee, M.O., & Wiltbank, M.C. (1995b). Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2 _ and GnRH. *Theriogenology,* 44: 915-923.

Pusateri, A.E., & Diekman, M.A. (1999). Failure of vitamin A to increase litter size in sows receiving injections at various stages of gestation. *J Anim Sci*, 77: 1532-1535.

Putnam, M.E., & Comben, N. (1987). Vitamin E. *The Veterinary Record*, 12:541-545.

Rabiee, A.R., Lean, I.J., & Stevenson, M.A. (2005). Efficacy of ovsynch program on reproductive performance in dairy cattle: A Meta-Analysis. *J Dairy Sci,* 88: 2754-2770.

Rice, D., & Kendy, S. (1988). Vitamin E: Function and Effects of Deficiency. *Br Vet J*, 144: 482-496.

Sabuncu, A., Horoz Kaya, H., & Tek, Ç. (2003). Doğum sonrası anöstrus gösteren süt ineklerinde ovaryum aktivitelerinin PGF2 _ ve GnRH ile uyarılması. *İst Üniv Vet Fak. Derg*, 29(2): 277-284.

Semacan, A., & Pancarcı, Ş.M. (2013). Üremenin denetlenmesi. In: "Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji", Ed. A Semacan, M Kaymaz, M Fındık, A Rişvanlı, A Köker, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., Malatya, 99-124.

Siddons, R.C., & Mills, C.F. (1981). Glutathione Peroxidase Acivity and Eryrocyte Stability in Calves Differing in Selenium and Vitamin E Status? *Brit J Nutr,* 46: 345-355.

Sordillo, L.M., & Aitken, S.L. (2009). Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 128: 104-109.

Sözbilir Bayşu, N., & Bayşu, N. (2007). Biyokimya. 1. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi.

Stevenson, J.S., & Phatak, A.P. (2010). Rates of luteolysis and pregnancy in dairy cows after treatment with cloprostenol or dinoprost. *Theriogenology*, 73(8): 127-138.

Takahashi, M., Keicho, K., Takahashi, H., et al. (2000). Effect of oxidative strees on development and DNA damage in invitro cultured bovine embryos by comet assay. *Theriogenology,* 54: 37-145.

Talavera, F., & Chew, B.P. (1988). Comparative role of retinol, retinoic acid and β-carotene on progesterone secretion by pig corpus luteum in vitro. *J Reprod Fert*, 82: 611-615.

Tekpetey, F.R., Palmer, W.M., & Ingallas, J.R. (1988). Seasonal variation in

serum β-carotene and vitamin A and their assocation with postpartum reproductive performance of Holstein cows. *Can J Anim Sci,* 67: 491-500.

Thatcher, W.W., Bartolome, J.A., Sozzi, A., Silvestre, F., & Santos, J.E.P. (2004). Manuplation of ovarian function for the reproductive management of dairy cattle. *Veterinary Research Communications*, 28: 111-119.

Turner, R.J., & Finch, J.M. (1991). Selenium and the Immune Response. *Proceed Nutr Soc*, 50: 275-285.

Vasconcelos, J.L.M., & Silcox, R.W., Rosa, G.J.M., & Pursley, J.R. (1999). Synchronization rate, size of the ovulatory follicle, and pregnancy rate after synchronization of ovulation beginning on different days of the estrous cycle in lactation dairy cows. *Theriogenology,* 52: 1067-1078.

Wang, J.Y., Hafi, C.B., Larson, L.L. (1987). Effect of β-carotene supplementation on periparturient health and reproduction of holstein cows. *Anim Rep Sci,* 15: 133-144.

Yavas, Y., & Walton, J.S. (2000). Postpartum acyclicity in suckled beef cows: A rewiev. *Theriogenology*, 54: 25-55.

Young, F.M., Luderer, W.B., & Rodgers, R.J. (1995). The antioxidant β-carotene prevents covelent cross-linking between cholesterol side chain cleavege cytochrome P450 and its electron donor adrenodoxin in bovine luteal cells. *Mol Cell Endocrinol*, 109: 113-118.

Bölüm 47

ÇOCUKLARDA UYKU BRUKSİZMİ[1]

Selim ÇELİK[2]

1 Bu derleme birinci yazarın mezuniyet tezinden özetlenmiştir

2 Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Öğrencisi, selimcevik25@gmail.com

1.Giriş

Uyku karmaşık ve oldukça organize bir fizyolojik durumdur. İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü 1.uyanıklık, 2.hızlı göz hareketi olmayan yavaş dalga uykusu (NREM) ve 3.hızlı göz hareketi ile uyku (REM) olan 3 aşamaya karşılık gelir (Silber MH, 2009; AASM, 2001). Uyanıklık, NREM ve REM uykusu ile bunların kombinasyonları arasındaki geçişler sırasındaki kısmi uyarılmalar olan ayrışmış uyku durumları parasomniler olarak tanımlanır. Parasomniler REM ile ilgili bozukluklardır, NREM ile ilgili olanlar diğer parasomniler grubundadır, bu grup içinde ise uyku bruksizmi, uykuda idrar kaçırma, infant uyku, uykuda horlama, uyku ile ilişkili anormal yutma sendromu, ani yenidoğan ölümü sendromu, vb. gibi bozukluklardır.

Parasomniler, çoğu merkezi sinir sistemi aktivasyonunun belirtileridir. Otonom sinir sistemi değişiklikleri ve iskelet kası aktivitesi bu hastalık grubunun baskın özellikleridir (AASM, 2001; Labergel ve ark, 2005).

Bruksizm; çiğneme ve yutma normal işlevlerinin haricinde, parasomnia olarak bilinen dişlerin birbirine temasının tekrarlandığı diş sıkma ve diş gıcırdatma hareketlerini içeren parafonksiyonel bir davranış olarak tanımlanmaktadır. Bruksizm hepsi farklı etiyolojilere sahip, birbirinden farklı bozukluklar olarak 1.bilinçli veya bilinçsiz alışkanlık (habitüel), 2.günlük (diurnal) ve/veya 3.gece (nocturnal) şeklinde görülebilir (Kato T., 2003; Oliveira Trindade, M., Rodriguez, A. G., 2014).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin 2005 yılındaki tanı ve el kitabında uyku bruksizmindeki motor aktivite uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırılmasında yer almaktadır (AASM, 2001). Uyku bruksizmi Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması'nda "uyku sırasında dişlerin gıcırdatılması veya sıkılması ile karakterize edilen stereo tipik hareket bozukluğu" olarak tanımlanmaktadır. Uyku bruksizminde oluşan hareket ve ses; masseter ve diğer çene kaslarının gece boyunca değişen sıklıkta ritmik veya sürekli kasılmaları ile oluşur (AASM, 2001; Lavigne GJ, 2005). Uyku bruksizmi, çocukların %14-20'sinde, 60 yaşın altındaki yetişkinlerin %8'inde ve 60 yaşın üzerindeki yetişkinlerin%3'ünde görülmektedir (Lavigne GJ, 2005). Bruksizm için spesifik bir etiyoloji konusunda fikir birliği yoktur, bu nedenle çok faktörlü etiyoloji en sık kullanılan terimdir (Yüksel BN ve ark., 019)

Uyku bruksizminin insidansı, sigara içenler ve merkezi sinir sistemini etkileyen kafein, alkol, uyuşturucu veya diğer maddeleri kullanan kişilerde 1,9 kat daha yüksektir (Ohayon MM ve ark, 2001). Uyku bruksizmi olan bireylerde obstrüktif uyku apnesi/hipopne (OSAH), huzursuz bacak sendromu, REM uyku davranışı bozukluğu, uykusuzluk ve diğer parasomnia ve dopamin bozuklukları gibi diğer eşlik eden uyku bozuklukları vardır.

Bruksizm dişlerde aşınmaya, peritodontal doku hasarına, pulpada hipersensitiviteye, dişlerde mobiliteye, diş veya restorasyonlarda fraktürlere, masseter kasının hipertrofisine, başağrısına veya temporamandibular eklem (TME) ağrılarına yol açabilir. Ayrıca fasiyal asimetri, yetersiz dudak kapanışı, ağızdan solunum da görülebilecek diğer bulgular arasındadır (AASM, 2001; Serra-Negra, JM, 2013). Rahatsızlığın ilk belirtileri bir diş hekimi tarafından tanınır ancak, rahatsız edici sesleri ve diğer etkileri ortadan kaldırmak için multidisipliner tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (AASM, 2001).

2. Tanım

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi'ne göre bruksizm; dişlerin sıkılması, kenetlenmesi, gıcırdatılması, öğütmesi, kuvvete maruz kalması gibi hareketleri içeren gündüz (diurnal) veya gece (nocturnal) oluşan parafonksiyonel aktivitelerdir (AAOP,1996). Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği'ne göre uyku sırasında diş sıkma ve dişlerin kenetlenmesine ilave olarak "diş aşınması, dişlerden ses çıkması veya herhangi bir sistemik rahatsızlık olmadan çene kaslarındaki rahatsızlık" bulgularından birinin görülmesidir (AASM, 2001).

Protez terimleri sözlüğüne göre bruksizm dişlerin parafonksiyonel öğütmesidir veya mandibulaya ait çiğneme içermeyen oklüzal travmaya yol açabilecek, istemsiz ritmik ve spazmodik (süreksiz) fonksiyonel olmayan öğütme, gıcırdatma ve sıkma hareketlerini içeren oral bir alışkanlıktır. Buna diş gıcırdatma ve oklüzal nevroz da denilir (GPT, 2005).

Diş sıkma ve diş gıcırdatma arasındaki ayrım ilk defa 1983 yılında ortaya konmuştur. *Diş sıkma (sentrik bruksizm):* Mandibulanın maksilla ile maksimum interküspidasyonda veya eksentrik pozisyonda ve statik bir ilişkide olduğu karşıt dişlerin sıkı bir şekilde kapatılması ve birbirine temas etmesi durumu olarak tanımlanmıştır (De Laat A, Macaluso GM, 2002). *Diş gıcırdatma (eksentrik bruksizm)*: dinamik bir maksillo-mandibular ilişkide mandibulanın çeşitli anormal pozisyonlarda hareketi sonucu karşılıklı dişlerin sıkıca kapatılması ve birbirine temas etmesi olarak tanımlanmıştır (De Laat A, Macaluso GM, 2002).

3. Tarihçe

"La bruxomanie" terimi ilk kez 1907 yılında Marie Pietkiewicz tarafından ortaya atılmıştır (Bader G, Lavigne G, 2000). Frohman 1931 yılında ilk defa "bruksizm" terimini kullananan araştırmacı olup, Miller ise nocturnal (gece) diş gıcırdatma hareketine "bruksizm" ve gün içinde habitüel (alışkanlık) olarak meydana gelen diş sıkma hareketine ise "bruksomania" ismini vererek ikisi arasında bir ayırım yapılmasını gerektiğini savunmuş-

tur (S Varalakshmi Reddy ve ark, 2014). “Bruxomania” “uyanma sırasında, nörotik bir alışkanlık olarak ortaya çıkan, dişlerin gıcırdaması” olarak tanımlanmıştır. Delilik, cinnet anlamına gelen bir Yunan kökenli bir kelime olan “mani” terimi, mandibular bruxist davranışın psikopatoloji ile ilişkili olamayacağı düşünüldüğü için kaldırılmıştır (GPT, 2005).

Nadler 1957 yılında popülasyonun büyük bölümünü ve tüm yaş gruplarını etkilediğini, etiyolojisinde lokal sistemik, psikolojik veya mesleki faktörlerin olabileceğini bildirmiştir. Bunlarla birlikte ana etiyolojik faktörün psikolojik olduğunu savunmuştur. Bruksizm tüm anormal öğütme ve sıkma alışkanlıklarını (sakız, kalem ısırma, yabancı nesneleri sıkma) içerdiğini bruksizmin gerginlik ve üzüntüyle başa çıkma girişimi olduğunu savunmuştur (Nadler SC, 1957).

Pierce ve Gale (Pierce CJ, Gale EN, 1988) ise elektromiyografi (EMG) ile bruksizm aktivitesini ölçerek splint tedavisinin bruksizmin etkisini azalttığını ve splint tedavisinin bırakıldığında ise tedavinin etkisinin kaybolduğunu tespit etmişlerdir. Oklüzal splintin bruksizmin etkisini azaltmadaki etkisi tam olarak bilinememekle birlikte noktürnal nöroterapi kadar etkili olduğu tespit edilmiştir (Pierce CJ, Gale EN, 1988).

Lobbezoo ve Naeije (Lobbezoo F, Naeije M, 2001) 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada merkezi sinir sistemine ait çeşitli nörotransmitterlerin bruksizmi modüle ettiğini ortaya koymuşlardır. Özellikle merkezi dopaminerjik sistemdeki rahatsızlıkların bruksizm üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğunu, sigara, alkol, uyuşturucu, hastalıklar ve travmanın majör etkili faktörler olduğunu bulgulamışlardır.

4. Etiyoloji

Uyku bruksizminin sebebi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bozukluğun stresle yakın bir ilişkisi vardır ve algılanan emosyonel gerginliğin derecesine göre değişir; bununla birlikte, uyku bruksizminin stresle belirgin bir ilişkisi olmaksızın kronik olarak da görülebilmektedir (AASM, 2001; Ohayon MM, 2001). Araştırmalar, uyku bruksizminin ortaya çıkmasının psikolojik/kişilik özellikleri, genetik, nörokimyasal aktivite ve orofarengeal gibi birçok faktörden etkilendiğini ortaya koymuştur (Oliveira Trindade, M, Rodriguez, AG, 2014). Uyku sırasında, ritmik çiğneme kas aktivitesi genellikle yutma ile ilişkili olup, uyku bruksizmi hastalarında, bu oromotor olayların çoğu sırtüstü pozisyonda görülmektedir (Miyawaki S, 2003).

Bruksizm, alerjik reaksiyonlar sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Astım ve solunum sistemi enfeksiyonlarında, östaki borusuna ait mukozada oluşan alerjik reaksiyon sonucu oluşan ödem ile iç veya orta kulaktaki negatif basıncın artmasıyla santral sinir sisteminin bir reflexi olarak ortaya çıkıp bruksizme yol açabilmektedir.

5. Semptomlar

Semptomlar arasında çeşitli kas ve dişlerde duyarlılıklar ile atipik yüz ağrısı veya baş ağrısı bulunmaktadır. Bruksizm yoğunluğu ve süresinde büyük değişkenlikler vardır, gece boyunca yüzlerce kas hareketleri meydana gelebilir. Bu olaylar genellikle uykudan uyanma öncesi meydana gelen olaylar değildir ancak uykuda kısa uyarılmalara neden olabilir. Bu hastalık özellikle sağlıklı çocuk ve yetişkinlerde bildirilmesine rağmen serebral palsi ve mental retarde çocuklarda da bulunmaktadır. Sağlıklı yetişkinlerin psikolojik değerlendirilmelerine göre durumsal veya psikolojik stresle de yakın ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (AASM, 2001). Sınırlı ağız açıklığı, eklem sesleri ve yüz kaslarında ağrı gibi temporomandibular bozukluklarla ilişkili orofasiyal semptomlar da uyku bruksizmi kaynaklı olabilir. Son çalışmalar bruksizm ve uyku apnesi arasındaki ilişkiyi güçlendirmiştir (Bader G, 2006).

6. Prevalans

Populasyonun %85-90'nında diş gıcırdatma eylemi bir dereceye kadar görülür, bu hastaların %5'inde bruksizm klinik bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. Çocuklar, yetişkinler kadar sık etkileniyor olmakla birlikte çocuklar üzerinde yapılmış longitidunal çalışma az sayıdadır (AASM, 2001). Hublin C. ve arkadaşlarının (1998) derlemelerinde diş gıcırdatma/farkındalık raporlarının yetişkinlikte de %86 oranında devam ettiğini bildirmişlerdir. Abe K. ve Shimakawa M. (1966) çalışmalarında çocuklukta başlayan diş gıcırdatma hareketinin yetişkinlikte de %35 oranında devam ettiğini tespit etmiştir. Uyku bruksizminin prevalansını değerlendirmek zordur; prevalans bilgileri genellikle anket çalışmalarına dayanmaktadır. Çocuklarda ise uyku bruksizmi prevalansı %14-20 arasındadır (Bader G, Lavigne G, 2000; Lavigne GJ, Montplaisir JY, 1995).

7. Başlangıç yaşı

Bruksizm yetişkinlerde genellikle 10-20 yaşlarında başlamaktadır. İnfantların ise %50'sinden fazlasında ortalama 10,5 aylık iken yani süt dişlerinin erüpsiyonundan sonra ortaya çıkmaktadır (AASM, 2001). Magnusson T. ve arkadaşları (Magnusson T, 1993) kranio-mandibular disfonksiyonu bulunan yaşları 7, 11, 15 olan 293 çocuğu, 10 yıl devam eden longitidunal bir çalışmada, çocukluktan genç erişkinliğe kadar takip etmişler ve uyku bruksizmine bağlı dişi sıkma semptomlarının yaşla birlikte arttığını ve grubun yaklaşık %10'unda uyku bruksizmine bağlı semptomların meydana geldiğini ve içlerinden çok az sayıda hastanın tedavi talebinin olduğunu bildirmişlerdir.

8. Cinsiyet

Her iki cinsiyette de görülebilmektedir (AASM, 2001).

9. Ailesel geçişlilik

Bruksizmi olan bireylerin ailelerinde de zaman zaman bu bozukluğun görüldüğü raporlanmıştır. Bruksizm, uyku bruksizmi olan bireylerin çocuklarında, gündüz bruksizmi olan bireylerin çocuklarına göre daha fazla görülmektedir (AASM, 2001).

10. Patofizyoloji

Patolojisi tam olarak bilinmemektedir (AASM, 2001). Santral dopaminerjik sistemin uyku bruksizminin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Oklüzal anormalliklere bağlı olarak, oral somatogenetik uyaranların, katekolaminlerin sentezini tetikleyebildiği, böylece sempatik tonusun arttığı, bunun sonucunda da kas refleksinin arttığı düşünülmektedir (Bader G, 2000). Klinik bir çalışmaya göre, uygulanan düşük doz ketekolaminin (dopamin, noradrenalin, adrenalin), öncü L-dopa ile uyku bruksizminin etkilerini hafiflettiği bulunmuştur (LobbezooF, 1997).

11. Tanısı

Genel olarak anketler, klinik muayene, elektromiyografi ve polisomnografi (teşhis için altın standart) kullanımı önerilmektedir. Uyku bruksizminin teşhisini kolaylaştırmak için toplam uyku süresi, uykuya dalmadaki gecikme süresi, uyku evrelerinin dağılımı, periyodik ekstremite hareketleri, obstruktif uyku apnesi sendromu (OSAH), uyarılma ve mikro uyarılma sıklığı gibi değişkenler araştırılmıştır (Lavigne GJ, 2001).

11.1.Polisomnografik Bulgular

Polisomnografi (PSG), tüm gece boyunca, laboratuvar ortamında elektrotlar ve sensörler kullanarak, fizyolojik olayların kaydına dayalı bir sistemle, farklı uyku bozukluklarının tanısında kullanılır. Amaç ritmik mandibular hareketlerin sıklığının belirlenmesidir (Yüksel BN, 2019). Bu sistem sırasıyla beyin, gözler ve kaslardaki elektriksel aktiviteyi belirlemek için elektro ensefalografi (EEG), elektro okülografi (EOG) ve elektromiyografi (EMG) testlerini içerir. Bu sistemle, uyku bozukluklarının belirtileri eş zamanlı olarak tanımlanabilir ve uyku bruksizm atakları tanınabilir (Malow BA, Aldrich MS, 2003).

Polisomnografik monitörizasyon, uyku sırasında artan masseter ve temporalis kas aktivitesini gösterir. Uyku bruksizmi uykunun tüm aşamalarında ortaya çıkabilir, ancak en çok 2. aşama uykuda yaygındır. Bazı bireylerde, ağırlıklı olarak REM uykusunda gerçekleşir. Bruksizm sırasında

ortaya çıkan ses çok yüksek ve rahatsız edici olabilir. Polisomnografi ile bozukluğu tespit etmek veya ilişkili epilepsiyi ekarte etmek için, 2 gece kayıt almak gereklidir. Ancak iki gecelik kayıt bile bazen bir dizi yanlış sonuç üretebilir çünkü bruksizm bazen klinik bulguları çok belirgin hastalarda bile birkaç gece gerçekleşmeyebilir (AASM, 2001).

11.2. Diğer Laboratuvar Testleri

Diş muayenesi ile ağır derecede etkilenmiş hastalarda bruksizmin etkileri gözlenebilir. Başka hiçbir laboratuvar çalışmasının yararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Nöbet bozukluğundan şüpheleniliyorsa, bu durum elektroensefalogram (EEG) ile belirlenebilir (AASM, 2001). Roehrs ve arkadaşları, uyarılmanın; tek başına veya taşikardi ile birlikte EMG'de bir artış eşliğinde, EEG aktivitesinin 3 ila 15 saniyelik serebral impulslarından bilinçsiz bir geçişi olarak tanımlamışlardır (Roehrs T, 2000).

12. Ayırıcı Tanı

Uyku bruksizmi nadiren de olsa tanıda problem oluşturabilir. TME bozuklukları veya primer diş veya periodontal hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kısmi veya genel nöbet bozuklukları ile ilişkili ritmik çene hareketlerinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir (AASM, 2001). Ayrıca uyku bruksizminin, günlük bruksizmden de ayrılması gerekmektedir.

13. Teşhis Kriterleri (AASM, 2001)

1- Hastanın uyku sırasında diş sıkma veya diş gıcırdatma şikayeti vardır.

2-Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası oluşur:

-Dişlerde anormal aşınma

-Bruksizm ile ilgili sesler

-Çene-kas rahatsızlığı

3-Polisomnografik kayıtlarda aşağıdakilerden her ikisi de gözlenir.

-Uyku periyodundaki çene kas aktivitesi

-İlişkili epileptik aktivite bulunmaması

4-Diğer mental ve medikal hastalıkların olmaması (uykuyla ilişkili epilepsi, uyku sırasındaki anormal hareketler değerlendirilmeye alınmaz)

5-Diğer uyku bozuklukları (Obstruktif uyku apnesi sendromu, aynı anda da bulunabilir)

***Minimal kriterler*:** 1. ve 2. maddenin beraber görülmesi

Ağırlıklı kriterler: Hafif: Diş yaralanmaları ve psikososyal fonksiyon bozukluklarının kanıtı olmaksızın bruksizm atakları geceden daha az görülür.

Orta: Ataklar gece boyunca görülür ve psikososyal fonksiyonda hafif bozulma olduğuna dair kanıt vardır.

Şiddetli: Ataklar gece görülür ve diş yaralanmaları, TME bozukluğu, diğer fiziki yaralanmalar ile psikososyal fonksiyonda orta ya da şiddetli bozukluk olduğuna dair kanıt vardır.

Süre ile ilgili kriterler

Akut: 7 gün ve daha az

Subakut: 7 günden daha fazla 1 aydan daha az

Kronik: 1 ay ve daha fazlası

14. Tedavi

Uyku bruksizmini durdurabilecek spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bruksizmin tedavisi pediatrik diş hekimliği, psikoloji ve konuşma terapitleri ile eğer gerekliyse farmakolojik tedavinin de eklenebildiği multidispliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. Bruksizmin zararlı etkilerini azaltmak (oklüzal uyumsuzluk ve diş aşınmaları) için çeşitli yöntemler önerilmiştir. En yaygın yöntem, oklüzal splintler, gece korumaları, vb. interoklüzal apareylerin kullanılmasıdır (Restrepo C, 2009).

Tedavisi dental, psikodavranışsal ve farmakolojik yöntemler olmak üzere üç gruptur.

14.1. Dental tedavi yöntemleri

Restoratif Uygulamalar ve Oklüzal Splintler

Son incelemelere göre, interoklüzal apareylerin uyku bruksizminin tedavisinde yardımcı ek yöntemler olduğu, ancak bruksizm veya temporomandibular bozuklukların belirtileri ve semptomları üzerine kesin veya iyileştirici bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Oklüzal splintler oklüzyonu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Splint tedavilerinin problemi tam olarak ortadan kaldırmadığı bilinse de, birçok vakada kullanılmakta olup, bruksizmin en azından olumsuz yan etkilerini azalttığı düşünülmektedir (S Varalakshmi Reddy ve ark, 2014; Macedo CR, 2007). Oklüzal splint tedavisinin amacı alışkanlıkların bırakılmasını sağlayarak, hastanın dikey boyutunun kaybedilmesini önlemek ve dişlerin yapısını korumaktır. Ancak oklüzal splint, çocuğun büyüme ve gelişimini değiştirmeyecek şekilde planlaması ve takibi yapılmalıdır (Gupta B, 2010). Maksil-

la ve mandibulanın gelişimiyle ilgili yapılan çalışmalara göre; çenelerin, transvers ve sagittal yöndeki değişimleri, karışık dişlenmenin başalangıcına kadar görülmemektedir (Knott V,1972).

14.2. Psiko-davranışsal tedavi yöntemleri

Bilişsel davranış terapileri, biofeedback (uygulamalı fizyopsikolojik geri bildirim), hipnoz, uyku hijyeni (kaliteli bir uykunun oluşması için gerekli şartların oluşmasını sağlayan kurallar bütünü) ve uyku alışkanlıklarıyla ilgili danışmanlıklardır. Uyku bruksizmi, uyku alışkanlıkları ile yakından ilişkili olup, uyurken televizyon seyreden ve radyo dinleyen çocukların bruksizme daha yatkın oldukları ve daha fazla baş ağrısı çektikleri belirtilmektedir (Patıroğlu AM, 2016).

Bruksizmli 3-6 yaş aralığında, toplam 33 çocukla, 6 ay süren bir çalışmada, psikolojik tedavi tekniklerinin anksiyete seviyesini ve TME bozuklukları azaltarak çocuklarda süt dişlerinde bruksizmin belirtilerinin azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur (Restrepo, C, 2001). Çocuklarda, uyku bruksizminin, 9-10 yaşlarında giderek azaldığı, çocukluk bruksizm alışkanlığının ergenlik ve yetişkinlikte giderek bırakıldığı gözlendiği için, çocuklarda görülen uyku bruksizminin tedavi edilmeden takip edilmesi gerektiğini düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (Manfredini D, 2013).

14.3. Farmakolojik tedavi yöntemleri

Benzodiazepinler, antidepresanlar, kas gevşeticiler ve katekolaminler kullanılmaktadır (Bader G., 2000). Yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda klonazepem tedavisinin sadece bruksizm değil, uyku kalitesi üzerinde de olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir (Saletu A., 2005). Ancak çocuklarda uyku bruksizminde bu ilaçların etkinliğini değerlendiren yeterli klinik çalışma bulunmadığından, bu ilaçların gerekliliğine göre dikkatli ve kontrollü kullanımı gerekmektedir (Yüksel BN, 2019).

14.4. Diğer yöntemler

14.4.1. *Botulinum toksin*

Botoks, “Clostridium Botulinum” bakterisi tarafından üretilen bir ekzotoksin olup, kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salımını bloke ederek inerve edilen kas ve bezlerin inaktivasyonuna neden olur (Persaud R, 2013).

Splint kullanımının başarısız olduğu uyku bruksizmi olan hastalarda, botoks uygulamasıyla, çiğneme kas aktivitesinin düştüğünü bildirilmiş ve tedavisinde botoksun etkili bir yöntem olduğunu belirtilmiştir. Ancak botoksun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için uzun süreli klinik çalışmalar yapılmalıdır. Çocuklarda ise fasiyal gelişimin zarar görmesi riski

ve invaziv bir yaklaşım olması nedeniyle botoks önerilmemektedir (Shim ve ark, 2014).

14.4.2.*Fizyoterapi*

Çiğneme ve boyun kaslarına uygulanan fizyoterapi kas hiperaktivitesini azaltıp, germe egzersizleriyle kasların hareket aralığını arttırarak ağrıyı azaltmayı hedeflemektedir. Çocuklarda uyku bruksimini tedavi etmek için fizyoterapi tedavisine dair bilgiler çok açık değildir (Yüksel BN, 2019).

14.4.3.*Hidroksizin*

Hidroksizin bir H1 reseptör antagonisti olup, çocuklarda kaşıntı ve anksiyete tedavisinde antihistaminik olarak reçete edilmektedir. Çocuklarda uyku bruksizmi tedavisinde kullanılan hidroksizinin, bruksizmin sıklığını azalttığı ve herhangi bir yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir. (Ghanizadeh A ve Zare SA, 2013).

Hydroxyzine is a H1 receptor antagonist. It is usu-

ally administered as an antihistamine medication for

treating itching and anxiety in children. Hydroxyzine

is as effective as cholordiazepoxide for treating anxie

15.Sonuç

Çocuklarda uyku bruksizmi çok faktörlü etiyolojiye sahip yaygın bir parafonksiyonel alışkanlık olup, tedavisinde doğru tanı çok önemlidir, çocuk diş hekimleri hastayı bu açıdan değerlendiren ve ebeveynleri bu konuda bilgilendiren ilk kişiler arasında yer almaktadır. Klinik semptomların yanısıra objektif tanı yöntemlerinin de kullanılmasıyla elde edilen bulgular multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilerek en uygun tedavi planı hazırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1- Abe K, Shimakawa M. Genetic and developmental aspects of sleep talking and teeth grinding. Acta Paedopsychiatr. 1966; 33: 339–344.

2-American Academy of Orofacial Pain. Guidelines for Assesments, Diagnosis and Management, Chicago: Quintessence; 1996.

3-American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, Chicago: AASM; 2001.

4- Bader G, Lavigne G. Sleep bruxism an overview of an oromandibular sleep movement disorder. Sleep Med Rev. 2000; 4: 27-43.

5-Bader G. Sleep: A Comprehensive Handbook. Lee-Chiong TL, ed. New York: Wiley-Liss; 2006.

6-de Oliveira Trindade, M., Rodriguez, AG. Polysomnographic Analysis of Bruxism. Gen Dent. Jan-Feb 2014;62(1):56-60.

7-De Laat A, Macaluso GM. Sleep bruxism as a motor disorder. Mov Disord. 2002;7 (Suppl 2),S:67-9.

8-The glossary of prosthodontic terms. J Prosthet Dent 2005;94(1):10-92.

9-Ghanizadeh, A., Zare, S.A preliminary randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of hydroxyzine for treating sleep bruxism in children. Journal of oral rehabilitation. 2013; 40(6), 413-417.

10- Gupta B., Marya CM., Anegundi R. Childhood bruxism: a clinical review and case report. West Indian Med J. 2010; 59(1), 92-95.

11-Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort. J Sleep Res. 1998; 7: 61–67.

12- Kato T, Dal-Fabbro C, Lavigne GJ. Current knowledge on awake and sleep bruxism: overview. Alpha Omegan. 2003;96(2):24-32.

13- Knott V. Longitudinal study of dental arch widths at four stages of dentition. Angle Orthod 1972; 42:387–394.

14-Laberge, L., Tremblay, R. E., Vitaro, F., Montplaisir, J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. Pediatrics; 2000,106(1), 67-74.

15-Lavigne GJ, Montplaisir JY. Bruxism: epidemiology, diagnosis, pathophysiology and pharmacology. Adv Pain Res Therapy 1995;2: 387–404.

16- Lavigne GJ., Guitard F., Rompré PH., Montplaisir JY. Variability in Sleep Bruxism Activity Over Time. J Sleep Res .2001; Sep;10(3):237-44.

17- Lavigne GJ, Manzini C, Kato T. Sleep bruxism. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005:946.

18-Lobbezoo F., Lavigne GJ, Tanguay R., Montplaisir JY.The efect of the catecholamine precursor L-dopa on sleep bruxism:A controlled clinical trial. Mov Disord.1997; 12:73-78.

19-Lobbezoo F, Naeije M. Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. J Oral Rehabil 2001;28(12):1085-91.
20- Macedo CR, Silva AB, Machado MA, Saconato H, Prado GF. Occlusal splints for treating sleep bruxism (tooth grinding). Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: 5514.
21- Magnusson T., Carlsson GE., Egermark I. Changes in Subjective Symptoms of Craniomandibular Disorders in Children and Adolescents During a 10-year Period. Winter .1993;7(1):76-82.
22- Malow BA, Aldrich MS. Polyssomnography. In: Chokro- verty S, Hening W, Walters A, eds. Sleep and Move- ment Disorders. Philadelphia: Butterworth/Heinemann; 2003.
23- Manfredini D, Restrepo C, Diaz-Serrano K, et al. Prevalence of sleep bruxism in children: a systematic review of the literature. J Oral Rehabil 2013; 40: 631–42.
24- Miyawaki S, Lavigne GJ, Pierre M, Guitard F, Montplai- sir JY, Kato T. Association between sleep bruxism, swal- lowing-related laryngeal movement, and sleep positions. Sleep. 2003;26(4):461-465.
25-Nadler SC. Bruxism, a classification: Critical review. J Am Dent Assoc. 1957;54(5):615-22.
26-Ohayon, MM., Li, KK., Guilleminault., C. Risk factors for sleep bruxism in the general population. Chest. 2001; 119(1), 53-61.
27- Patıroğlu AM, Didinen S, Erol T. Çocuklarda tüm yönleriyle bruksizm. J Dent Fac Atatürk Uni. 2016; 16:114-9.
28-Persaud, R., Garas, G., Silva, S., Stamatoglou, C., Chatrath, P., Patel, K. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. JRSM short reports.2013; 4(2), 1-9.
29- Pierce CJ, Gale EN. A comparison of different treatments for nocturnal bruxism. J Dent Res 1988;67(3):597-601.
30- Restrepo, C. C., Alvarez, E., Jaramillo, C., Velez, C., Valencia, I. (Effects of psychological techniques on bruxism in children with primary teeth. Journal of Oral rehabilitation. 2001;28(4), 354-360.
31- Restrepo C., Gómez S., Manrique, R. Treatment of bruxism in children: A systematic review. Quintessence International. 2009; 40(10).
32- Roehrs T, Zorick FJ, Roth T, Transient and short-term insomnias. Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Phil- adelphia: W.B. Saunders. 2000;624-632.
33- Saletu A., Parapatics S., Saletu B., Anderer P., Prause W., Putz H., Saletu-Zyhlarz GM. On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam. Neuropsychobiology. 2005; 51(4), 214-225.
34- Serra-Negra, JM., Paiva SM., Auad SM., Ramos-Jorge, ML., Pordeus, I. A. Signs, symptoms, parafunctions and associated factors of parent-

reported sleep bruxism in children: a case-control study. Brazilian dental journal. 2012; 23(6), 746-752.
35-Shim YJ, Lee MK, Kato T, Park HU, Heo K, Kim ST. Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: A polysomnographic evaluation. J Clin Sleep Med. 2014;10(3):291-8.
36- Silber MH. Staging sleep. Sleep Med Clin. 2009;4: 343-352.
37- Varalakshmi Reddy S, Praveen Kumar M, Sravanthi D, Abdul Habeeb Bin Mohsin, V Anuhya, Bruxism: A Literature Review. J Int Oral Health. 2014; Nov-Dec 6(6):105-9.
38- Yüksel BN., Demirel A., Sarı Ş. Çocuklarda Bruksizm ve Multidisipliner Tedavi Yaklaşımları. Turkiye Klinikleri Pediatric Dentistry-Special Topics. 2019; 5(1), 54-65.

Bölüm 48

COVID-19 TANISINDA KULLANILAN MOLEKÜLER ANALİZ YÖNTEMLERİ

Çağdaş AKTAN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ad, cagdasaktan@beykent.edu.tr

GİRİŞ

Aralık 2019' dan bu yana, Çin' in Wuhan şehrinde yeni bir tip koronavirüsün neden olduğu büyük pnömoni salgını ortaya çıkmıştır. 2019-nCov olarak adlandırılan bu hastalığın adı daha sonra COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Hastalığa neden olan SARS-CoV-2 virüsünün daha önceki yıllarda görülen SARS-CoV ile ~% 79.5 genomik sekans benzerliği gösterdiği saptanmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün genomu 5' translasyona uğramamış bölge (5'-UTR), replikaz kompleks (Orf1ab), spike (S), E, M, N gen bölgeleri, 3' translasyona uğramamış bölge (3'-UTR) ve tanımlanamamış yapısal olmayan açık okuma çerçevelerinden oluşmaktadır. Virüsün insan hücrelerine girişinin SARS-CoV ile benzer şekilde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim II (ACE2) reseptörü ile gerçekleştiği gösterilmiştir (A.E. Gorbalenya, 2020; Guan et al., 2020; Jiang, Du, & Shi, 2020; A. Wu et al., 2020; Zhou et al., 2020). Epidemik veriler virüsün insandan insana güçlü bir bulaşma yeteneğine sahip olduğunu, öksürme, hapşırma yoluyla üretilen damlacıklar ile yayıldığını, doğrudan temaslar ve diğer olası bulaşma yolları (örn. Dışkı-ağız yoluyla) ile bulaştığını da göstermektedir (Guan et al., 2020).

Tüm dünyada SARS-CoV-2 virüsü için uygun tedavi seçenekleri arayışlarına girilmesine rağmen, henüz etkili bir antiviral ilaç ve aşı tedavisi geliştirilememiştir. Bununla birlikte bu virüsün daha fazla yayılmasını önleyebilmek amacıyla hızlı ve güvenilir tanı testlerinin geliştirilmesi de önceliği oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü de bu eksikliğin giderilmesi için tüm ülkelere daha fazla test kiti üretimi için mesajlar vermektedir. Bununla birlikte dünya çapında birçok hükümet, çeşitli kurumlar, biyoteknoloji şirketleri, Covid-19 tanısında çok sayıda test kiti ve reaktif üretilmesi için çeşitli teşviklerde bulunmaktadırlar.

SARS-CoV-2 Testleri

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC-https://www.cdc.gov/) tarafından COVID-19 hastalarını tanımlamak için önerilen mevcut tanı stratejisi, SARS-CoV-2' ye özgü hedeflenen bir veya birkaç gen bölgesinin varlığını değerlendirmek için solunum yolundan alınan örnekleri test etmek şeklindedir. SARS-CoV-2 testi için nazofaringeal / orofaringeal sürüntü örnekleri kabul edilebilmektedir (Corman et al., 2020; Zou et al., 2020). Hastalığın evresine göre bu bölgelerden alınacak örneklerdeki virüs varlığı da değişkenlik gösterebilmektedir (X. Wang et al., 2020). Numune alımında kullanılacak kalsiyum aljinat, ahşap veya pamuk içeren çubuklar yapılacak olan PCR testinde inhibe edici etkiler yaratacağından, bunlar yerine alüminyum veya plastik olanları tercih edilmektedir. Bununla birlikte bu çubuklarla alınan numunelerdeki viral nükleik asidin bozunmasını önlemek için numune alındıktan hemen sonra taşıma besiyerine aktarıl-

malıdır. Balgam, endotrakeal aspiratlar ve bronkoalveoler lavajdan alınan numuneler de işlenmek üzere doğrudan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilebilir ve üst solunum yolu numunelerinden daha büyük hassasiyete sahip olabilmektedirler (W. Wang et al., 2020). Numune toplandıktan sonra, BSL-2 veya eşdeğer düzeydeki biyogüvenlik kabini içerisinde RNA' nın izolasyonu, sonrasında da hedef gen bölgesinin tespiti için qRT-PCR işlemi yapılmaktadır.

Virüsün semptomatik ve asemptomatik olarak ilerlemesinden dolayı geliştirilecek tanı testleri sadece klinik seyir için değil, aynı zamanda toplumda hastalığın izlenmesi için de önemli bir araç olarak kullanılabilecektir.

MOLEKÜLER TESTLER

Konvansiyonel PCR

PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), DNA üzerindeki istenilen gen bölgesinin çoğaltılmasını sağlayan enzimatik bir yöntemdir. Geniş uygulama yelpazesi, yüksek hassasiyet ve dizi özgüllüğü sayesinde PCR temelli yöntem koronavirüslerin saptanmasında rutin ve güvenilir bir teknik haline gelmiştir (Balboni, Gallina, Palladini, Prosperi, & Battilani, 2012). Koronavirüs RNA' sı öncelikli olarak ters transkripsiyonla cDNA' ya dönüştürülerek PCR gerçekleştirilmekte, ardından PCR ürünü spesifik yöntemler ve cihazlar ile analiz edilmektedir. PCR' den sonra jel elektroforezi ve dizileme yöntemleri koronavirüslerin saptanması için sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak zaman alıcı ve yüksek maliyetli olmaları nedeniyle, bu yöntemler için dezavantaj oluşturmaktadır (Adachi et al., 2004; Setianingsih et al., 2019).

Gerçek Zamanlı Kantitatif Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR)

Gerçek zamanlı qRT-PCR, güvenilir laboratuvar tanısı için güçlü bir teknolojidir ve uzun yıllardır laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmaktadır. Ocak 2020' de SARS-CoV-2' nin genomik sekansının yayınlanmasından bu yana, TaqMan prob tabanlı birçok gerçek zamanlı qRT-PCR testi, salgın sırasında çok sayıda SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonunun varlığının saptanması için araştırmacılar tarafından geliştirilmiş ve tüm dünyada kullanılmıştır. Bununla birlikte, şüpheli vakaların artışı sonucunda, gerçek zamanlı qRT-PCR testlerinin sofistike ekipman ve donanımlı personel gerektirmesi, test sonucunun yaklaşık 2-3 saat gibi uzun bir zamanda çıkması bu testler için tespit kapasitesi ve hız açısından sınırlamalar getirmiştir. Bununla birlikte testin yetkilendirilmiş laboratuvarlarda yapılması süreyi daha da uzatmaktadır. Bu yüzden SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hızlı, hassas ve ekonomik bir şekilde tespit edilmesini sağlayacak tanı testlerine hala acil ihtiyaç duyulmaktadır (Chu et al., 2020; Lo & Chiu, 2020). Bu

eksikliğin kapatılması için SARS-CoV-2 genomunun dizilenmesinden bu yana, birçok şirket, virüs genomu üzerinde hedefledikleri farklı gen bölgelerine bağlanmak üzere tasarlanmış birçok oligonükleotidi kullanarak qRT-PCR test kiti üretimi için çalışmalar yapmaktadırlar. Testte oluşacak hata oranını en aza indirmek için mutlaka pozitif, negatif kontroller ve birden fazla tekrarla çalışma yapmak önerilmektedir. Bu durumlara dikkat edilmesine rağmen istenmeyen olumsuzluklarla da karşılaşılabilmektedir. Özellikle hedef bölgeye özgü oligonukleotidler ve probların tasarlanması, bu bölgelerde oligonükleotid ve probların bağlanmasına engel olacak polimorfizm ve mutasyonların olmadığının kontrolü ve bunların laboratuvarda optimize edilmesi yanlış pozitif / negatif sonuçların oluşmasını da önleyecektir. Bunlar dışında hastadan alınan numunenin çok az olması, alınan numunenin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması, numunenin uygun olmayan şartlarda laboratuvara taşınması ya da laboratuvarda uygun şartlarda işlenmemesi, PCR' yi inhibe edebilecek maddelerin ortamda bulunması da yanlış pozitif / negatif sonuçlara neden olabilmektedir.

Konvansiyonel PCR sonrası yapılan jel elektroforezi işleminin gerçek zamanlı qRT-PCR sonrası yapılmasına gerek duyulmaması bir avantaj olarak görülmektedir. Bu yöntemde belli sıcaklıklarda DNA çoğalması ile eş zamanlı değişim gösteren floresan işaretli probların ya da boyaların oluşturdukları sinyallerin ölçülmesi ile analiz yapılmaktadır.

İzotermal Amplifikasyon

Nükleik asitlerin tespit edilme yöntemleri moleküler tanıda yıllardır kullanılmaktadır. Birçok moleküler tanı yöntemi olmasına rağmen tanıda hız, özgüllük ve hassasiyetin üst seviyede olduğu metod arayışları hep sürmüştür. Çeşitli PCR temelli nükleik asit yöntemleri kullanılmasına rağmen, farklı izotermal amplifikasyon metodları da bulunmaktadır.

Son yıllarda, rekombinaz polimeraz amplifikasyonu (RPA), döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) gibi birkaç izotermal amplifikasyon yöntemi, basit, hızlı ve ekonomik olmaları nedeniyle geleneksel PCR yöntemine alternatif olarak geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde sofistike laboratuvar cihazına ihtiyaç duyulmamaktadır. Bununla birlikte, yanlış pozitif / negatif gibi spesifik olmayan sinyaller nedeniyle klinik uygulamalar için güvenilir bir tanı yöntemi geliştirme aşamasında hala uygulamaya yönelik zorlukları bulunmakta olup, hızlı, hassas ve ekonomik olabilecek Covid-19 tanısının konulması için son yıllarda bu metodlardan yararlanılmaktadır.

Rekombinaz Polimeraz Amplifikasyonu (RPA)

Rekombinaz polimeraz amplifikasyonu (RPA), 15-20 dakika içinde sonuç verebilen, patojenlerin saptanmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, rekombinaz, tek zincirli DNA bağlayıcı prote-

in (SSB) ve amplifikasyon için zincirin yer değiştirmesi etkinliğine sahip DNA polimeraz enzimi kullanılmaktadır. PCR' de olduğu gibi hedef bölgeye özgü en az bir çift primere ihtiyaç duyulmaktadır ve reaksiyonlar düşük sabit sıcaklıklarda (37-42°C) gerçekleştirilebilmektedir. RPA sonrasında oluşacak ürünlerin saptanması için incelenecek bölgeye özgü floresan işaretli probların tasarımı yapılarak gerçek zamanlı PCR cihazları, flurometrelerle ve yanal akım testleriyle de analiz imkanı sağlanabilmektedir. Farklı tasarlanacak primerler / problar ile multipleks saptama yapılabilmesi de olanaklı hale gelebilmektedir. Ayrıca SARS-CoV-2 gibi RNA virüsleri, reaksiyon karışımına enzim, ters transkriptaz reaktifleri eklenerek amplifiye edilebilmektedirler (Daher, Stewart, Boissinot, & Bergeron, 2016; Jauset-Rubio et al., 2016; Kersting, Rausch, Bier, & von Nickisch-Rosenegk, 2014). RPA' nın Covid-19 tanısı için hızlı, hassas ve ekonomik bir yöntem olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (Behrmann et al., 2020).

Döngü Aracılı İzotermal Amplifikasyon (LAMP)

LAMP yöntemi de RPA gibi bulaşıcı hastalıkların tanısında hızlı ve ekonomik olabilecek nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinden birisidir. Reaksiyon 60-65°C arasında gerçekleştiğinden dolayı gelişmiş bir laboratuvar cihazına ihtiyaç duyulmamaktadır. Bununla birlikte reaksiyonda birçok oligonükleotid kullanıldığından sonuçların özgüllüğü daha yüksek olmaktadır. Kalıtsal materyali RNA olan virüslerin varlığının saptanması / amplifikasyonları için öncelikli olarak ters transkriptaz enzimi ile cDNA eldesi yapılmaktadır (de Paz, Brotons, & Munoz-Almagro, 2014; Notomi et al., 2000). LAMP pozitif / negatif bir reaksiyondaki değişim çıplak göz ile ayırt edilebilmekte, kantitasyonu ise kolorimetre ve florimetre ile ölçülebilmektedir (Mori & Notomi, 2009). Lin Yu ve arkadaşları, RT-LAMP testinin, SARS-CoV-2 virüsünün 10 kopyasına eşdeğer sentezlenmiş RNA' yı saptayabildiğini ve klinik duyarlılığın, RT-qPCR ile onaylanmış örneklerdeki oranın % 97.6 (42/43) olduğunu göstermiştir. Bu araştırmacılar virüs genomunda Orf1ab' deki 8 farklı gen bölgesini hedefleyerek reaksiyonun ortalama olarak 20-40 dk içerisinde gerçekleştiğini belirtmişlerdir. (Lu et al., 2020; Yu et al., 2020).

RPA ile LAMP' ı karşılaştıracak olursak; RPA, nükleik asitleri 37°C ya da daha düşük sıcaklıklarda çok hızlı bir şekilde amplifiye edebilmekte, homolog dizileri tarayan ve çift sarmallı şablonu çözebilen primerlerle kompleks oluşturan rekombinaz proteinlerini kullanmaktadır. İki sistemde de amplifiye edilmiş ürünlerde özel problar kullanılarak hem gerçek zamanlı olarak hem de yanal akış testi şeklinde analiz edilebilmektedir.

Hızlı bir moleküler testin uygulanmasına rehberlik edecek çeşitli kriterler bulunmaktadır: hızlı klinik karar, hekim ve hemşireler tarafından test güvenliği ve kullanımı, hasta ziyareti sırasında hızlı sonuç verebilen ve

PCR teknolojisine kıyasla maliyeti daha az olan bir metod olması. LAMP ve RPA gibi izotermal amplifikasyon testleri, bu kriterlerin çoğunu karşılama potansiyeline sahiptir, ancak COVID-19 tanısında bu teknolojileri doğrulamak için acilen daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

DİZİ ANALİZİ

Dizi analizi, viral nükleik asitlerin tanımlanması için uygulanan en kapsamlı yaklaşımlardan birisidir. SARS-CoV-2' ye ait tüm genom dizisi ilk olarak Zhang ve ark tarafından 5 Ocak 2020 tarihinde MN908947 erişim numarası ile GenBank veritabanına kaydedilmiştir (F. Wu et al., 2020). Takip eden aylarda da Illumina ve Nanopore gibi yeni nesil dizileme sistemleri kullanılarak birçok ülkenin SARS-CoV-2 ile ilgili klinik çalışmalarına ait dizileme sonuçları bu veritabanına eklenmiştir. Bu sistemlerin oldukça pahalı, tespit edilecek materyalin çalışılması ve analizinin diğer yöntemlere göre daha kompleks olması, sistemlerin kullanımı konusunda deneyimli kişilerin olması gerekliliği, pandemi dönemindeki vaka sayısının fazla olması, vb sebeplerden dolayı acil ve rutin klinikte kullanılması tercih edilmemektedir. Ancak ilaç, aşı ve tür çalışmaları için yoğun bir şekilde kullanılmaktadırlar.

CRISPR-Cas testleri

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats: Düzenli Aralıklarla Bölünmüş Kısa Palindromik Tekrar Kümeleri) ile ilişkili Cas (CRISPR Associated: CRISPR İlişkili Genler) proteinleri bakterilerin virüs ve plazmitlere karşı savaşmasına yardımcı olmak için kazanılmış bir bağışıklık mekanizması olarak gelişmiştir. Bilim insanları ilerleyen yıllarda, bu mekanizmanın genom düzenleme aracı olarak da kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Barrangou & Marraffini, 2014; Singh, Braddick, & Dhar, 2017; Terns & Terns, 2011).

Son zamanlarda adını sıkça duyduğumuz bu sistemde büyük roller oynayan Cas enzimleri, nükleik asitlerin spesifik, hızlı, hassas ve taşınabilir cihazlar yardımıyla algılanması için kullanılmaya çalışılmaktadır. Bu enzimlerden en önemlileri Cas13 ve Cas12' dir. Cas13 ve Cas12, hedef bölgeyi tanıma üzerine aktive edilen bir raportör molekül ile birleştirilerek nükleik asit varlığını veya miktarını spesifik ve hassas bir şekilde gösterebilmektedir (Abudayyeh et al., 2016; Shmakov et al., 2015; Zetsche et al., 2015).

RNA hedefleyen Cas13 enzim ailesinin dört üyesi bulunmaktadır: Cas13a, Cas13b, Cas13c ve Cas13d. Bu enzim hedeflediği tek zincirli RNA' ya bağlandıktan sonra 'kollateral aktivite" olarak adlandırılan etkisi ile hedef RNA' yı ayıran ve çevresindeki RNA' nın spesifik olmayan

şekilde parçalanmasına neden olan genel bir RNaz aktivitesi göstermektedir. Son yapılan çalışmalar ile Cas12' nin de kollateral bir aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu kollateral aktivitenin bulunması ile nükleik asitlerin tespit edilmesinde yeni bir yaklaşımın geliştirilmesi mümkün olmaktadır (Abudayyeh et al., 2016; Chen et al., 2018; Li et al., 2018; Shmakov et al., 2015).

Kollateral aktiviteye sahip nükleik asit tespiti, çeşitli raportör moleküller ve yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Bunlar; (1) floresan işaretli raportörler ile jel bağımlı tespit (Abudayyeh et al., 2016), (2) quenched floresan raportörlerin kullanımı sonrası flurometre ile tespit (East-Seletsky et al., 2016; Gootenberg et al., 2017), (3) sıvı-sıvı faz ayrılması yoluyla çözelti bulanıklığının modülasyonu ile görsel tespit (Spoelstra, 2019), (4) antijen etiketli raportörlerin kullanımı sonrası yanal akış testi ile tespit (Gootenberg et al., 2018).

Bu proteinler kullanılarak Covid-19' un da içinde bulunduğu farklı tanı kitlerini geliştirmeye çalışan birçok biyoteknoloji şirketi bulunmaktadır.

CRISPR alanında bünyesinde birçok bilim insanı barındıran ve bu konuda önemli çalışmaları bulunan tanınmış biyoteknoloji şirketleri Sherlock Biosciences ve Mammoth Biosciences' dır.

SHERLOCK (Specific High-Sensitivity Enzymatic Reporter Unlocking) Biosciences' ın geliştirdiği tanı kiti ~1 saat içerisinde 1 ml' de zeptomalar seviyesinde tek bir molekülü tespit edebilmektedir. RNA ekstraksiyonu sonrasında RPA kiti kullanılarak izotermal amplifikasyon yapılmaktadır. Geliştirilmiş bu tanı kiti virüs genomunda S ve Orf1ab genlerini hedef almaktadır. *In vitro* transkripsiyon sonrasında amplifiye olacak bu gen bölgelerini tespit edebilmek için Cas13 enzimi kullanılmaktadır. Cas13, hedeflenen bölgeye bağlanmak için tamamlayıcı bir crRNA sekansı kullanır ve bağlandıktan sonra da aktive edilir. Cas13' ün kollateral aktivitesi ile de virüs varlığı analiz edilebilmektedir. Cas12a hedef bölünme için bir PAM (Protospacer Bitişik Motif)' a ihtiyaç duyarken, Cas13a için böyle bir gereksinim bulunmamaktadır. Bu testin Mayıs 2020' de Covid-19 tanısında kullanılabilmesi için FDA tarafından onay alınmıştır (fda.gov, 2020; Kellner, Koob, Gootenberg, Abudayyeh, & Zhang, 2019).

Mammoth Biosciences da DETECTR (DNA Endonuclease-Targeted CRISPR Trans Reporter) adlı moleküler tanı kitini geliştirmek için CRISPR-Cas gen düzenleme teknolojisini kullanmıştır. SHERLOCK testinde olduğu gibi, DETECTR de herhangi bir DNA veya RNA hedefini tespit etmek için geliştirilip, sonuçlar ~40 dakika içerisinde cihazsız ve tek kullanımlık bir formatta elde edilebilmektedir. Bu sistem, diğer cihaz ve platformlara da entegre edilebilmektedir. DETECTR şimdilik N ve E

SARS-CoV-2 genlerinin tanımlanması için geliştirilmiştir. Hedeflenen gen bölgelerine özel tasarlanmış primerler ile RT-LAMP gerçekleştirilebilmektedir. Bu sistemde Cas12a kullanılmaktadır. Cas12a-sgRNA kompleksi hedef sekanslara bağlandığı zaman Cas12a aktivitesi sonrasında yanal akış testleri kullanılarak görsel olarak tespit edilebilmektedir. Araştırmacılar bu yöntemin validasyonu için referans örnekler ve enfekte olmuş klinik örneklerden yararlanarak gerçek zamanlı RT-PCR sonuçları ile performans karşılaştırmasını yapmışlardır (Broughton et al., 2020; Chen et al., 2018).

SONUÇ

Bugüne kadar, SARS-CoV-2 varlığının saptanması ile ilgili önemli araştırmalar yapılmıştır. Tek başına kullanılacak bir yöntemin dezavantajlarını önlemek için bazı çalışmalarda birkaç yöntem birleştirilmiştir. Özetle, yeni teknolojilerin ve yöntemlerin hızla gelişmesiyle, gelecekte bilim insanlarına / klinisyenlere daha fazla seçenek sağlayacak tanı testlerinin olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

A.E. Gorbalenya, S. C. B., R.S. Baric, R.J. de Groot, C. Drosten, A.A. Gulyaeva, B.L. Haagmans, C. Lauber, A.M. Leontovich, B.W. Neuman, et al., Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol, 5*(4), 536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z

Abudayyeh, O. O., Gootenberg, J. S., Konermann, S., Joung, J., Slaymaker, I. M., Cox, D. B., . . . Zhang, F. (2016). C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector. *Science, 353*(6299), aaf5573. doi:10.1126/science.aaf5573

Adachi, D., Johnson, G., Draker, R., Ayers, M., Mazzulli, T., Talbot, P. J., & Tellier, R. (2004). Comprehensive detection and identification of human coronaviruses, including the SARS-associated coronavirus, with a single RT-PCR assay. *J Virol Methods, 122*(1), 29-36. doi:10.1016/j.jviromet.2004.07.008

Balboni, A., Gallina, L., Palladini, A., Prosperi, S., & Battilani, M. (2012). A real-time PCR assay for bat SARS-like coronavirus detection and its application to Italian greater horseshoe bat faecal sample surveys. *ScientificWorldJournal, 2012*, 989514. doi:10.1100/2012/989514

Barrangou, R., & Marraffini, L. A. (2014). CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Mol Cell, 54*(2), 234-244. doi:10.1016/j.molcel.2014.03.011

Behrmann, O., Bachmann, I., Spiegel, M., Schramm, M., El Wahed, A. A.,

Dobler, G., . . . Hufert, F. T. (2020). Rapid detection of SARS-CoV-2 by low volume real-time single tube reverse transcription recombinase polymerase amplification using an exo probe with an internally linked quencher (exo-IQ). *Clin Chem*. doi:10.1093/clinchem/hvaa116

Broughton, J. P., Deng, X., Yu, G., Fasching, C. L., Servellita, V., Singh, J., . . . Chiu, C. Y. (2020). CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol*. doi:10.1038/s41587-020-0513-4

Chen, J. S., Ma, E., Harrington, L. B., Da Costa, M., Tian, X., Palefsky, J. M., & Doudna, J. A. (2018). CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science, 360*(6387), 436-439. doi:10.1126/science.aar6245

Chu, D. K. W., Pan, Y., Cheng, S. M. S., Hui, K. P. Y., Krishnan, P., Liu, Y., . . . Poon, L. L. M. (2020). Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem, 66*(4), 549-555. doi:10.1093/clinchem/hvaa029

Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., . . . Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill, 25*(3). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

Daher, R. K., Stewart, G., Boissinot, M., & Bergeron, M. G. (2016). Recombinase Polymerase Amplification for Diagnostic Applications. *Clin Chem, 62*(7), 947-958. doi:10.1373/clinchem.2015.245829

de Paz, H. D., Brotons, P., & Munoz-Almagro, C. (2014). Molecular isothermal techniques for combating infectious diseases: towards low-cost point-of-care diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn, 14*(7), 827-843. doi:10.1586/14737159.2014.940319

East-Seletsky, A., O'Connell, M. R., Knight, S. C., Burstein, D., Cate, J. H., Tjian, R., & Doudna, J. A. (2016). Two distinct RNase activities of CRISPR-C2c2 enable guide-RNA processing and RNA detection. *Nature, 538*(7624), 270-273. doi:10.1038/nature19802

fda.gov. (2020). https://www.fda.gov/media/137747/download.

Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Kellner, M. J., Joung, J., Collins, J. J., & Zhang, F. (2018). Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6. *Science, 360*(6387), 439-444. doi:10.1126/science.aaq0179

Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Lee, J. W., Essletzbichler, P., Dy, A. J., Joung, J., . . . Zhang, F. (2017). Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science, 356*(6336), 438-442. doi:10.1126/science.aam9321

Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., . . . China Medical Treatment Expert Group for, C. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med, 382*(18), 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032

Jauset-Rubio, M., Svobodova, M., Mairal, T., McNeil, C., Keegan, N., Saeed, A., . . . CK, O. S. (2016). Ultrasensitive, rapid and inexpensive detection of DNA using paper based lateral flow assay. *Sci Rep, 6*, 37732. doi:10.1038/srep37732

Jiang, S., Du, L., & Shi, Z. (2020). An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect, 9*(1), 275-277. doi:10.1080/22221751.2020.1723441

Kellner, M. J., Koob, J. G., Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., & Zhang, F. (2019). SHERLOCK: nucleic acid detection with CRISPR nucleases. *Nat Protoc, 14*(10), 2986-3012. doi:10.1038/s41596-019-0210-2

Kersting, S., Rausch, V., Bier, F. F., & von Nickisch-Rosenegk, M. (2014). Multiplex isothermal solid-phase recombinase polymerase amplification for the specific and fast DNA-based detection of three bacterial pathogens. *Mikrochim Acta, 181*(13-14), 1715-1723. doi:10.1007/s00604-014-1198-5

Li, S. Y., Cheng, Q. X., Liu, J. K., Nie, X. Q., Zhao, G. P., & Wang, J. (2018). CRISPR-Cas12a has both cis- and trans-cleavage activities on single-stranded DNA. *Cell Res, 28*(4), 491-493. doi:10.1038/s41422-018-0022-x

Lo, Y. M. D., & Chiu, R. W. K. (2020). Racing Towards the Development of Diagnostics for a Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Clin Chem, 66*(4), 503-504. doi:10.1093/clinchem/hvaa038

Lu, R., Wu, X., Wan, Z., Li, Y., Zuo, L., Qin, J., . . . Zhang, C. (2020). Development of a Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. *Virol Sin*. doi:10.1007/s12250-020-00218-1

Mori, Y., & Notomi, T. (2009). Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a rapid, accurate, and cost-effective diagnostic method for infectious diseases. *J Infect Chemother, 15*(2), 62-69. doi:10.1007/s10156-009-0669-9

Notomi, T., Okayama, H., Masubuchi, H., Yonekawa, T., Watanabe, K., Amino, N., & Hase, T. (2000). Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res, 28*(12), E63. doi:10.1093/nar/28.12.e63

Setianingsih, T. Y., Wiyatno, A., Hartono, T. S., Hindawati, E., Rosamarlina, Dewantari, A. K., . . . Safari, D. (2019). Detection of multiple viral sequences in the respiratory tract samples of suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus patients in Jakarta, Indonesia 2015-2016. *Int J Infect Dis, 86*, 102-107. doi:10.1016/j.ijid.2019.06.022

Shmakov, S., Abudayyeh, O. O., Makarova, K. S., Wolf, Y. I., Gootenberg, J. S., Semenova, E., . . . Koonin, E. V. (2015). Discovery and Functional Characterization of Diverse Class 2 CRISPR-Cas Systems. *Mol Cell,*

60(3), 385-397. doi:10.1016/j.molcel.2015.10.008

Singh, V., Braddick, D., & Dhar, P. K. (2017). Exploring the potential of genome editing CRISPR-Cas9 technology. *Gene, 599*, 1-18. doi:10.1016/j.gene.2016.11.008

Spoelstra, W. K. e. a. (2019). CRISPR-based DNA and RNA detection with liquid-liquid phase separation. *https://www.biorxiv.org/content/10.1101/471482v2*.

Terns, M. P., & Terns, R. M. (2011). CRISPR-based adaptive immune systems. *Curr Opin Microbiol, 14*(3), 321-327. doi:10.1016/j.mib.2011.03.005

Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.3786

Wang, X., Tan, L., Wang, X., Liu, W., Lu, Y., Cheng, L., & Sun, Z. (2020). Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. *Int J Infect Dis, 94*, 107-109. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.023

Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., . . . Jiang, T. (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe, 27*(3), 325-328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., . . . Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature, 579*(7798), 265-269. doi:10.1038/s41586-020-2008-3

Yu, L., Wu, S., Hao, X., Dong, X., Mao, L., Pelechano, V., . . . Yin, X. (2020). Rapid detection of COVID-19 coronavirus using a reverse transcriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) diagnostic platform. *Clin Chem*. doi:10.1093/clinchem/hvaa102

Zetsche, B., Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Slaymaker, I. M., Makarova, K. S., Essletzbichler, P., . . . Zhang, F. (2015). Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system. *Cell, 163*(3), 759-771. doi:10.1016/j.cell.2015.09.038

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature, 579*(7798), 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., . . . Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med, 382*(12), 1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737

Bölüm 49

ŞARBON; BİYOLOJİK SİLAH MI? MASUM BİR BAKTERİ Mİ ?

Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK[1]

1 Dr. Öğr. Üy. Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, cigdemedabalkan@gmail.com

Bacillus anthracis; Bacillus cinsinin bir üyesidir. Bacillus anthracis aerobik yada fakültatif, aerob, hareketsiz ve merkezi spor yapabilen gram pozitif bir bakteridir. Bakteri hayvanlardan ve yine hayvan kaynaklarından doğal yollarla insanlara bulaşabilir. Türün diğer en bilinen üyeleri; B.cereus, B.mycoides, B.thuringiensis, B.megaterium ve B.subtilis'tir.(1-3)

Bacillus anthracis bahsettiğimiz gibi otçul hayvanların rezervuarı olduğu zoonotik bir enfeksiyondur.(4) İnsan bulaşı kontamine hayvan ve ürünlerinin teması ile gerçekleşir. İnsandan insana geçiş henüz bildirilmemiştir. Vakalar çeşitli klinik formlarda görülebilir. Bunlar akciğer, kutanöz(deri) ve gastrointestinal şarbondur. Akciğer şarbonu ve gastrointestinal şarbon olguları genellikle ölümcül olmakla beraber kutanöz şarbondur. (5) Bacillus anthracis'in en sık olarak görüldüğü bölgeler hayvancılığın sıklıkla yapıldığı; Batı Afrika, İspanya, Amerika, Yunanistan, Türkiye, Arnavutluk ve Orta Doğu ülkeleridir. (6) Hastalık CDC(Center of Disease Control) tarafından Kategori A biyoterörizm ajanı olarak kabul edilmiştir. (7) Bakteriler için uzun süre canlılığını inert halde koruyabilme şansı olarak kabul edilen spor yapabilme özelliği sayesindetoprakta 60 yıl kadar canlı kalabildiği bilinmektedir. (8)

Hastalığın Tarihçesi

Şarbon hastalığından ilk olarak M.Ö. 400'lü yıllarda Atina'da bulunan tarih kaynakçalarında bahsedilmektedir. 18. yy'da Avrupa'da çok sayıda küçük baş hayvanın yine aynı yüzyılda İran'da bir milyon kadar hayvanın telefine neden olduğu bilinmektedir. Bakterinin izolasyonu ise ilk olarak 1850 yılında Rayer ve Davaine tarafından yapılmış bundan 6 yıl sonra ise büyük bilim adamı Robert Koch tarafından kesin olarak tanısı konmuştur. (9) B.anthracis böylece enfeksiyon etkeninin izolasyonu, başka bir canlıya aktarımında tekrar hastalık yapması ve yine o canlıdan da elde edilmesini içeren Koch postulatının da temelinin atılmasına sebep olmuştur. Aynı zamanda aşı çalışmalarında da Robert Koch sığırları atenüe edilmiş B.anthracis ile aşılayarak deney modeli oluşturmuş aşısız ve aşılı sığırlara hastalığı enjekte ederek aşılı sığırların kurtulduğunu aşısız sığırların ölümünü bilim dünyası ile paylaşmıştır.(10) 20.yy'da ise artık hastalık etkeninin saptandığı hayvan sayısı gitgide azalmış hastalığın eradikasyonu için tüm düyada uygulanan aşı ve kontrol çalışmaları en üst düzeye çıkarılmıştır. Günümüzde kütanoz formu en sık gastrointestinal formu ikinci sıklıkla az pişmiş enfekte hayvan etlerinden bulaşmaktadır. Akciğer formu ise son yıllarda dünya genelinde vaka edilmemiştir. (11)

Bacillus Anthracis Enfeksiyonları

Hastalığın hayvanlardan insanlara geçişi sırasında alınma yöntemi genellikle hayvan kesimi, bakımı, kurban kesme, enfekte ete dokunma ardından da açık yaradan bakterinin girişi şeklinde olmaktadır. Bahsedilen bu

giriş yöntemi kutanöz şarbona yol açar ve erken tanısı ile tedavisi gayet olumlu sonuçlar verir. Yine bakterinin saldırı kaynaklı yada bilinmeden yenilen yada solunan spor formu ise çok daha ciddi ve ölümcül hastalık seyrini de beraberinde getirir. (12)

Kutanöz Şarbon

Deri şarbonu adı da verilen bu form yine hayvancılığın sıklıkla yapıldığı ülkelerde endemik olarak görülmektedir. Enfeksiyon kesik veya aşınmış dokudan B. Anthracis sporlarının girmesi ile oluşur. Bakterinin vücuda girmesi ve çoğalmaya başlaması ile birlikte ağrısız, kaşıntılı ve düzensiz kenarlı bir yara oluşur. Antibiyotik tedavisi ödem ve semptomları azaltma amaçlıu başlanır. Tedaviden birkaç hafta sonra skarlaşan doku kuruyup düşer. Ölüm yüzdesi tedavi edilmeyen hastalarda %20 dolaylarında iken antibiyotik tedavisi alan hastalarda %1 civarındadır. (13-14)

Gastrointestinal Şarbon

Gastrointestinal şarbon ölüm oarnı %25-60 dolaylarında hastalığın ağır seyreden formudur. Kontamine hayvan ürünlerinin alınmasının ardından 2-5 gün içerisinde başlayan enfeksiyonun semptomları arasında; baş dönmesi, boğaz ağrısı, ateş, yutkunma güçlüğü, mide bulantısı vardır. İlerleyen dönemde lenfadenopati ve sepsis sonucu ölüme sebep olur. Erken teşhis hastalığın seyrinde büyük önem taşır ve gerekirse cerrahi girişim de uygulanır. (15)

Akciğer Şarbonu

İnhalasyon şarbonu olarak da bilinen akciğer şarbonunun döngüsü B.anthracis sporlarının solunum yolu ile alınarak makrafajlarca fagosite edilmesi ile başlar. Makrofajlar içinde çoğalmaya devam eden bakteri makrofajları lizise uğratarak kısa zamanda lenfatik sisteme geçer ve ölümle sonuçlanan vakalara sebebiyet verir.(16)

Hastalığın akut evresinde halsizlik nefes darlığı ve göğüs ağrısı bulunurken fı-ulminanevresinde mediastinal genişleme ve hemorajik mediastinit tablosu başlar. Plevral efüzyon, akut dispne ve ateş bu evrede en sık görülen bulgulardır. Bu evreden sonra antibiyotik tedavisi de etkisiz hale gelir ve çoğu vaka 24 saat içerisinde hayatını kaybeder. (17)

Hastalığın Tanısı ve Tedavi Basamakları

B.anthracis'in başarılı bir şekilde eradike edilmesi özellikle erken teşhis ve tadavinin başlaması ile mümkündür. Aksi halde mortalitesi yüksek olarak seyreden bir zoonozdur. Diğer enfeksiyonlara benzeyen ve çok spesifik olmayan akut bulguları ile teşhisi koymak epey güçtür. Tanı testlerinde moleküler yöntemlerden ELISA(Enzyme Linken Immunosorbent Assay) ve PCR(Polimerase Chain Reaction) büyük öneme sahiptir. (18)

Tedavisi çok spesifiktir. Hastalara Penisilin G, Streptomisin, Tetrasiklin, Doksisiklin, Eritromisin ve Siprofloksasin türü antibiyotikler verilir. (19)

Mikrobiyolojik Bir Etken Olarak Bacillus anthracis

Bakteri gram pozitif, hareketsiz bir bakteridir. Bakteri aynı grupta olduğu B.cereus ve B.thuringiessis 'den farklı olarak kapsül üretimi mevcuttur. Poli-D Glutamik asit yapısında kapsülü bakteri ayrımında öneml, bir etkendir. Laboratuvar şartlarında kanlı besiyerinde beyaz, gri koloniler yapar. Koloni morfolojisi 'medusa başı' olarak adlandırılan dalgalı bir yapıdadır. Jelöz besiyerinde ters çam ağacı görüntüsünü oluşturur. Bakterinin oluşturduğu endosporlar ise UV'ye ve dezenfektanlara yüksek direnç gösterir bu özelliği ile de dayanıklılık skalasında üst sıralarda yer alır. (20-21)

B.anthracis toksinleri

B.anthracis'in majör virulans faktörleri Poli-D Glutamik asit yapısında kapsülü ve toksinleridir. Toksinleri; Protektif antijen(PA), ödem faktör(EF) ve letal faktör(LF) olarak bilinir. Toksinler bakterinin PXO2 geni tarafından kapsülü ise bakterinin PXO2 geni tarafından kodlanır. (22)

Ödem faktör; kalmodulin bağımlı adenilat siklaz aktivasyonu ile dokularda sıvı birikimi ve ödem oluşumunu sağlar. Toksin reseptörlerini arttırarak bölgeye daha çok bakteri bağlanmasını gerçekleştirir.(23)

Lethal faktör; mitojenle aktive olmuş protein kinaz yolağını(MAPK) bozar. İmmün sistem hücrelerinin örneğin makrofajların, dendritik hücrelerin inhibisyonunu sağlar ve çoğalmalarını durdurur. Ayrıca letal faktör hücre ölümü ve apoptozis yolağını da kontrol altında tutarak hücrelerin apopitozunu sağladığı çeşitli çalışmalarda gçsterilmiştir. (24)

Protektif antijen ise bakterinin hücreye gireceği deliğin açılmasında diğer toksinler ile beraber iş görür. Aşının önemli bir komponenti olarak da bu özelliği ile rol oynar. Primatlarda yapılan bir araştırma tek tek verilen toksinlerin herhangi bir enfeksiyona sebep olmadığını fakat protektif antijen ile enjekte edilen EF ve LF'nin ölümcül olabildiğini göstermiştir. Bu çalışmalar ile protektif antijenin bakterşnin temel virulans toksinlerinden olduğunu söylemek yanlış olmaz. (25)

B.anthracis'in Temel Yapıları

Spor; Bacillus anthracis dış ortamlarda uygun olmayan şartlarda spor oluşturan bir bakteridir. Genellikle santral yada subterminal sporlar yapabilir. Mantar sporları gibi herhangi bir üreme özelliği olarak değilde koruma amaçlı bir yapı olarak bakterilerde spordan bahsedilir. Bu yapısı ile sporlu bakteri yaşama ve dayanıklılık seviyesini arttırmak için bakterinin aldığı bir önlem olarak görülebilir. (23)

Kapsül ; B.anthracis'in dış yüzeyinde kapsül adı verilen bir dış tabaka bulunmaktadır. M. Fadyean'ın ilk olarak saptadığı bu kapsül yapısının virülans ile doğrudan ilişkisi Preisz tarafından bulunmuştur. Kapsül bakterinin fagositozdan kaçarak yaşamını sürdürmesi ile alakalı geliştirdiği bir yapıdır. İmmünojeniteyi doğrudan arttırıcı bir etkisi bilinmemektedir. Kapsül yapısı Poli-D Glutamik asit polimeridir. PXO2 plazmidince kodlanır. (24)

Slime tabakası; B.anthracis'de bu tabaka en dış katmanda yer alır. Hücreye şekil vermesi, moleküler elek yapıda olması, virülans faktörü olması en önemli özelliklerindendir. (25)

B.anthracis'in Aşıları

Robert Koch ile beraber başlayan aşı çalışmaları 1881 yılında Poully Le Fort'un Pasteur tarafından elde edilen zayıflatılmış suş ile yaptığı saha çalışmaları ile canlı kullanılabilir bir hale gelmiştir.(26) 1937 yılında izole edilen kapsülsüz B.anthracis suşu halen veterinerlik araştırmalarında tatmin edici sonuçlar veren bir aşı olma özelliğini korumaktadır. Wild type denilen suşa sahip aşıların kullanılmasından da genetik olarak zayıflatılmış türlerin kullanımı daha az yan etkili olmaktadır. (27) PA2nin daha önce bahsedilen aşı çalışmalarında zayıflatılmış halinin aşıya eklenmesi etkinliği arttırmış fakat toksinin miktarının arttırılmasının etkinliğe herhangi bir etkisi olmamıştır. 1937'de yapılan $PXO2^-$ suşu kapsülsüz ve toksinojenik etkileri olan bir suştur. Bu suşun koruyucu etkisi tatmin edici olmasına rağmen rekombinant gen teknolojileri ile yeni aşı geliştirme çalışmaları da halen devam etmekte ve tatmin edici sonuçlar vermektedir. Yine bu suşların kullanımı wild type denilen doğal tiplerin kullanımını ve çevre kontaminasyonunu azaltmaktadır. Aşı tarihinin gelişmesinde ilk olarak sıcak bakılmayan bu tip aşılar 1950'lerde toksinlerin bulunmasıyla birlikte İngiltere ve Amerika'da üretime başlanmıştır. Aşılar fareler, gine domuzu, tavşanlar ve eşeklerde daha önce denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmasının ardından kullanıma geçmiştir. Spor kökenli aşılarla ilgili çalışmalar da halen devam etmektedir. (28-29)

Diğer Bacillus Türleri

Son sınıflandırmalar ile birlikte Bacillus ailesi içerisinde 90'dan fazla türden söz edilmektedir. B.anthracis ve B.cereus bu türler içerisinde en bilinen ve en sık hastalık yapan türler olarak geçmektedir. (30)

Bacillus anthracis Epidemiyolojisi

Bu yaklaşımlara rağmen şarbonun tüm dünyada gitgide azalan bir eğim çizdiğini söylemek yanlış olmaz. Tamamen eradike edilemese de dünyada görülen vakaların 20 ila 100 bin arasında insan şarbonu vakalarının olduğu tahmin edilmektedir. Bu vakaların büyük çoğunluğunu ise deri

şarbonu vakaları oluşturmaktadır. Şarbon dünyada gittikçe azalan infeksiyon hastalıklarından biridir.Şarbon bu açıdan da ülkemiz için endemik önemli bir zoonozdur. 1960-1980'li yıllar arasında binli sayılarla ifade edilen rakamlarda hasta sayısı saptanırken günümüzde her yıl yüzlerle ifade edilen rakamlara düşüş görülmektedir. (17,31-33)

Enfeksiyonun temel geçiş yollarına bakıldığındatarımsal, endüstriyel, laboratuvar kaynaklı olabildiği görülmektedir. Özelllikle ithal havvanların tarımsal geçişte önemli olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında özellikle hayvanlardan hastalığın eradike edilmesi ile beraber yayılımında büyük bir düşüş yaşanacağı hatta yok edileceği aşikardır.

Özellikle tarım işçiliği yada hayvan yetiştiriciliği yapan kişilerde karantina korkusu ile hasta hayvanların da tamamen bildirilmediği yada hasta kişilerin tamamının da doktora başvurmadığı bilinen bir gerçektir. Bu bağlamda etkenin saptanması, tedavisi ve hayvan bakımlarının düzenli şekilde yapılması ayrıca ithal hayvanların belirli bir karantina sürecinden ve zoonozlar açısından testlerinin yapılmasının ardından ülkeye sokulması büyük önem arz etmektedir. (34)

Biyolojik Silah Olarak Bacillus anthracis

Bacillus anthracis spor yapabilme özelliği dolayısıyla kötü şartlarda dahi yıllarca canlı kalabilme özelliğini sürdürür. Bacillus anthracis sporlarının halen bazı ülkelerde biyolojik silah olarak saklandığına dair şüpheler bulunmaktadır. (36)

Bacillus anthracis kaynaklı yapılan bazı önemli saldırılar sıralanacak olursa;

-1941-42'de İskoçya Gruinard Adası'nda test amacı ile atılan şarbon bombaları havanın ve tüm adanın kontamine olmasına sebep olmuştur. Böylece ada ziyaretçilere kapatılmış ve uzun süre karantina altına alınmıştır.

-1979 yılında Sverdlovsk Rusya'da bir askeri bölgedeki mikrobiyoloji laboratuvarında meydana gelen kontaminasyonda temas öyküsü olan kişilerden %86'sı ilk bir hafta içerisinde hayatını kaybetmiştir. Yine kaza olduğu düşünülen olayın kilometrelerce çevresindeki hayvanlarda hastalık izole edilmiştir.

-1990-95 'de Japonya'daki Aum Shinrikyo adındaki terörist grup Tokyo'da bir metroya şarbon sporları ile saldırıda bulunmuştur.

-1998 yılında yine Las Vegas'ta bir bikrobiyoloğun şarbon sporlarını ürettiği ve sakladığı iddası tutuklanmasına sebep olmuştur.

-Son yıllarda bilinen en önemli şarbon saldırısı ise ikiz kuleler saldırısının ardından 2001 yılının 11 Eylül'ünden sonra Amerika'da kişilere

gönderilen şarbon sporlu mektuplardır. Bu olaylardan sonra şarbonun biyolojik tehlikesi ve önemi daha iyi anlaşılmıştır. Bakteri toksinlerinin çok az miktarının dahi ne kadar büyük bir etkiye sahip olabileceği daha iyi anlaşılmıştır. Çalışmalar göstermiştir ki çok az miktardaki spor bile sinir sisteminde kalıcı ve ölümcül olabilecek sonuçlara yol açmaktadır. (37-42)

Yine yapılan araştırmalarda oluşturulan simülasyonlar göstermektedir ki yüz kilogram kadar Bacillus anthracis sporu kalabalık bir şehrin üzerine saçılırsa neredeyse üç milyon kişinin ölümüne yol açabilecek kadar etkilidir. (43)

Tüm bu bilgiler ışığında söylenebilir ki Bacillus anthracis yaptığı hastalıklar, kapsül yapısı, toksinleri ile birlikte çok ölümcül olabilecek potansiyelde yine bazı formları ile de sadece antibiyotikle tedavi edilebilecek bir hastalıktır. Bilimin insanların iyiliği için kullanılması yada kötü amaçlı kullanımı arasındaki fark her zaman ki gibi bilim insanlarının yada teknolojiye sahip kişilerin etik yaklaşımı ile şekillenmektedir.

Kaynaklar

1-Koehler, T. M. (2009). Bacillus anthracis physiology and genetics. *Molecular aspects of medicine*, *30*(6), 386-396.

2-Schmid, G., & Kaufmann, A. (2002). Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clinical microbiology and infection*, *8*(8), 479-488.

3- Pile, J. C., Malone, J. D., Eitzen, E. M., & Friedlander, A. M. (1998). Anthrax as a potential biological warfare agent. *Archives of internal medicine*, *158*(5), 429-434.

4- Khan, A. S., Morse, S., & Lillibridge, S. (2000). Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. *The Lancet*, *356*(9236), 1179-1182.

5- Darling, R. G., Catlett, C. L., Huebner, K. D., & Jarrett, D. G. (2002). Threats in bioterrorism I: CDC category A agents. *Emergency Medicine Clinics*, *20*(2), 273-309.

6- Pinzon-Arango, P. A. (2012). Investigation of the Biological and Physicochemical Properties of Bacillus anthracis Spores during Germination, Virulence, and Killing.

7- Christopher, L. G. W., Cieslak, L. T. J., Pavlin, J. A., & Eitzen, E. M. (1997). Biological warfare: a historical perspective. *Jama*, *278*(5), 412-417.

8- Bagheri, V., Motamedi, H., & Shapouri, M. R. S. (2010). An efficient fusion protein system for expression of Bacillus anthracis protective antigen as immunogenic and diagnostic antigen. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *3*(10), 765-768.

9- Edwards, K. A., Clancy, H. A., & Baeumner, A. J. (2006). Bacillus anthracis: toxicology, epidemiology and current rapid-detection methods. *Analytical and bioanalytical chemistry*, *384*(1), 73-84.

10- Carter, K. C. (1988). The Koch-Pasteur dispute on establishing the cause of anthrax. *Bulletin of the History of Medicine*, *62*(1), 42-57.

11- Sternbach, G. (2003). The history of anthrax. *The Journal of emergency medicine*, *24*(4), 463-467.

12-Giorno, R., Bozue, J., Cote, C., Wenzel, T., Moody, K. S., Mallozzi, M., ... & Friedlander, A. (2007). Morphogenesis of the Bacillus anthracis spore. *Journal of bacteriology*, *189*(3), 691-705.

13-Freedman, A., Afonja, O., Chang, M. W., Mostashari, F., Blaser, M., Perez-Perez, G., ... & Borkowsky, W. (2002). Cutaneous anthrax associated with microangiopathic hemolytic anemia and coagulopathy in a 7-month-old infant. *Jama*, *287*(7), 869-874.16-Kanafani, Z. A., Ghossain, A., Sharara, A. I., Hatem, J. M., & Kanj, S. S. (2003).

14- Freedman, A., Afonja, O., Chang, M. W., Mostashari, F., Blaser, M., Perez-Perez, G., ... & Borkowsky, W. (2002). Cutaneous anthrax

associated with microangiopathic hemolytic anemia and coagulopathy in a 7-month-old infant. *Jama*, *287*(7), 869-874.

15-Endemic gastrointestinal anthrax in 1960s Lebanon: clinical manifestations and surgical findings. *Emerging Infectious Diseases*, *9*(5), 520.

16- Peters, C. J., & Hartley, D. M. (2002). Anthrax inhalation and lethal human infection. *The Lancet*, *359*(9307), 710-711.

17- Brachman, P. S. (1980). Inhalation anthrax. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *353*(1), 83-93.

18- Bell, D. M., Kozarsky, P. E., & Stephens, D. S. (2002). Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax. *Emerging infectious diseases*, *8*(2), 222.

19- Hendricks, K. A., Wright, M. E., Shadomy, S. V., Bradley, J. S., Morrow, M. G., Pavia, A. T., ... & Pesik, N. (2014). Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerging infectious diseases*, *20*(2).

20-Hanna, P. (1998). Anthrax pathogenesis and host response. In *Bacterial Infection: Close Encounters at the Host Pathogen Interface* (pp. 13-35). Springer, Berlin, Heidelberg.

21-Kohout, E., Sehat, A., & Ashraf, M. (1964). Anthrax: A Continuous Problem in Southwest Iran. *American Journal of Medical Sciences*, *247*(5), 565-75.

22-Ketelaar, T., Voss, C., Dimmock, S. A., Thumm, M., & Hussey, P. J. (2004). Arabidopsis homologues of the autophagy protein Atg8 are a novel family of microtubule binding proteins. *FEBS letters*, *567*(2-3), 302-306.

23-Mikesell, P., Ivins, B. E., Ristroph, J. D., & Dreier, T. M. (1983). Evidence for plasmid-mediated toxin production in Bacillus anthracis. *Infection and immunity*, *39*(1), 371-376.

24-Xu L, Frucht DM. Bacillus anthracis: a multi-faceted role for anthrax letal toxin in thwarting host immune defenses. Int J Biochem Cell Biol. 2007, 39: 20-24.

25-Ivins, B. E., Ezzell, J. W., Jemski, J., Hedlund, K. W., Ristroph, J. D., & Leppla, S. H. (1986). Immunization studies with attenuated strains of Bacillus anthracis. *Infection and Immunity*, *52*(2), 454-458.

26-Mock, M., & Fouet, A. (2001). Anthrax. *Annual Reviews in Microbiology*, *55*(1), 647-671.

27-Turnbull, P. C. (2000). Current status of immunization against anthrax: old vaccines may be here to stay for a while. *Current opinion in infectious diseases*, *13*(2), 113-120.

28-Turnbull, P. C. (1991). Anthrax vaccines: past, present and future. *Vaccine*, *9*(8), 533-539.

29-Bower, W. A., Schiffer, J., Atmar, R. L., Keitel, W. A., Friedlander, A. M., Liu, L., ... & Hendricks, K. (2019). Use of Anthrax Vaccine in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2019. *MMWR Recommendations and Reports*, *68*(4), 1.

30-Shafi, J., Tian, H., & Ji, M. (2017). Bacillus species as versatile weapons for plant pathogens: a review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, *31*(3), 446-459.

31-Gaitanis, G., Lolis, C. J., Tsartsarakis, A., Kalogeropoulos, C., Leveidiotou-Stefanou, S., Bartzokas, A., & Bassukas, I. D. (2016). An Aggregate of Four Anthrax Cases during the Dry Summer of 2011 in Epirus, Greece. *Dermatology*, *232*(1), 112-116.

32-İnci, A., Doğanay, M., Özdarendeli, A., Düzlü, Ö., & Yıldırım, A. (2018). Overview of Zoonotic Diseases in Turkey: The One Health Concept and Future Threats. *Türkiye Parazitolojii Dergisi*, *42*(1), 39.

33-Savransky, V., Ionin, B., & Reece, J. (2020). Current Status and Trends in Prophylaxis and Management of Anthrax Disease. *Pathogens*, *9*(5), 370.

34-Chugh, T. (2019). Bioterrorism: Clinical and Public Health Aspects of Anthrax. *Current Medicine Research and Practice*.

35--Bush, L. M., Abrams, B. H., Beall, A., & Johnson, C. C. (2001). Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. *New England Journal of Medicine*, *345*(22), 1607-1610

36-Meselson, M., Guillemin, J., Hugh-Jones, M., Langmuir, A., Popova, I., Shelokov, A., & Yampolskaya, O. (1994). The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science*, *266*(5188), 1202-1208.

37-Khan, A. S., Levitt, A. M., & Sage, M. J. (2000). *Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response*. The Center.

38-Christopher, L. G. W., Cieslak, L. T. J., Pavlin, J. A., & Eitzen, E. M. (1997). Biological warfare: a historical perspective. *Jama*, *278*(5), 412-417.

39-Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., Friedlander, A. M.,& Parker, G. (1999). Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *Jama*, *281*(18), 1735-1745.

40-Inglesby, T. V., O'Toole, T., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., ... & McDade, J. (2002). Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *Jama*, *287*(17), 2236-2252.

Bölüm 50

HEMŞİRELER BİLİMSEL ARAŞTIRMA SONUÇLARINI UYGULAMADA KULLANABİLİYOR MU? ÜNİVERSİTE HASTANESİ DÂHİLİYE KLİNİKLERİ ÖRNEĞİ

Dilek Büyükkaya BESEN[1], Cansu Koşar ŞAHİN[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi/Hemşirelik Fakültesi/İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, dilek.buyukkaya@deu.edu.tr
2 Araş. Gör. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi/Hemşirelik Bölümü/İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı,

GİRİŞ

Araştırma, bilimsel gelişmenin en temel aracıdır. Araştırma ile elde edilen bilimsel bilginin, yapılan meslekle ilgili uygulamaları geliştirmesi beklenir [1,2]. Bilimsel araştırmanın amacı, kanıta dayalı uygulama için sağlam bir temel oluşturmak ve bu temelin meslek üyeleri tarafından en iyi şekilde kullanmasını sağlamaktır [2]. Kanıta dayalı uygulama; özenli ve dürüstçe yapılmış, açık, net, doğru kararların ortaya çıktığı araştırma sonuçlarının, hasta tedavisi ve bakımında kullanılmasıdır. Kanıta dayalı hemşirelik ise var olan en iyi kanıtları mantıklı, bilimsel ve açık bir şekilde kullanarak, hastaların bakımı hakkında karar vermedir [3,4]. Bu açıdan hemşirelik uygulamalarının kanıta dayandırılması, bakım kalitesinin yükseltilmesinde önemli bir etken olarak görülmektedir [5,6].

Hemşirelikte araştırma kullanımı en geniş anlamıyla araştırma bulgularının her yönüyle hemşirelikte kullanılmasıdır [6]. Hemşirelik bakımının araştırma bulgularına dayandırılarak verilmesi, hemşirelik uygulamalarının etkinliği ve yeterliliği için temeldir [1]. Araştırma sonuçlarının uygulamaya yansıtılması; hemşirelik uygulamalarının, profesyonelliğin olmazsa olmaz koşullarından biri olan bilimselliğe temellendirilmesini, hemşirelikte üretilen bilginin kullanılıp, geliştirilmesini, hemşirelik bakımı kalitesinin arttırılmasını, toplumdaki hemşirelik imajının olumlu yönde geliştirilmesini, maliyet etkili bakım verilmesini, sağlık politikalarının oluşturulmasını, hemşirelerin mesleki otonomilerinin ve motivasyonlarının arttırılmasını sağlar [5-8].

Pek çok disiplinde olduğu gibi hemşirelikte de uygulama ve araştırma arasında ciddi bir boşluk vardır ve araştırma temelli uygulama hemşirelikte ciddi bir sorundur [1]. Hemşireler günlük uygulamalarında, araştırmaların rolünü giderek artan biçimde fark etmelerine rağmen, araştırma bulgularının uygulamada kullanımı hala yetersizdir [9]. Yapılan çalışmalara göre, hemşirelerin araştırma kullanımını etkileyen bazı engeller olduğu saptanmıştır. Bu engeller, zaman yetersizliği, hastane yönetiminden bağımsız hareket edememe ve yönetimden destek alamama, araştırmaya erişim yetersizliği, araştırmaları eleştirel değerlendirme ve istatistikleri anlayabilme becerilerinin olmaması şeklinde belirlenmiştir [10-14]. Oranto ve arkadaşlarının Finli hemşirelerle yaptıkları çalışmada, araştırma kullanımı ile ilgili bariyerleri, araştırmaların yabancı dilde yayınlanması, doktorla iş birliği içinde hareket edememeleri ve istatistiksel analizin zor olması şeklinde belirtmişlerdir [15]. Roxburgh (2005), İskoçyalı hemşirelerin araştırmaya katılımlarını kısıtlayan durumları, hemşirelerle yaptıkları görüşmeler sonucunda; zaman kısıtlılığı, akran desteği azlığı, araştırma sürecini yürütecek yeterli bilgi ve beceri düzeyinin olmaması olarak belirtmişlerdir [16]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda, genel olarak hemşirelerin araştırmaların yararına inandıkları ancak araştırma sonuçlarının kliniğe uygulanabilir ol-

maması ve araştırmaların uygulamaya geçirilmesi için olanakların yetersiz olması önemli engeller olarak saptanmıştır [6, 7, 9, 18]. Demir ve arkadaşları çalışmalarında, araştırma kullanımı için bariyerleri; zaman, iş birliği ve bireysel otorite eksikliği olarak saptamışlardır [6]. Kocaman ve arkadaşları, en çok algılanan bariyerin zaman olduğunu belirtmişler, zamandan sonra ikinci bariyeri İngilizce okumanın zorluğu olarak saptamışlardır [18].

Hemşirelerin araştırma sonuçlarını kullanmama nedenleri ve bu durumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, bilimsel araştırma sonuçlarının uygulamaya aktarılmasını kolaylaştırabilecektir. Aynı zamanda hasta sonuçları ve memnuniyeti de olumlu olarak etkilenecektir. Bu konuda yapılan çalışma sonuçları, hemşirelerin araştırma etkinliklerine katılması konusunda cesaretlendirilmesi ve araştırma sonuçlarının hemşirelik uygulamalarında kullanabilmesi konusunda çözüm yollarının planlanmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle ülkemizde bu alanda daha fazla sayıda çalışma bulgusuna ihtiyaç vardır. Uzun süreli bakım ve tedavinin yoğun olduğu ve bilimsel araştırma sonuçlarına en fazla ihtiyaç duyulan alan olan dahiliye kliniklerinde, araştırma sonuçlarını kullanımdaki engellerin saptanması özellikle önemlidir. Bu bağlamda, bu çalışma sonuçlarının, dahiliye kliniklerini özelinde araştırma sonuçlarının uygulamada kullanılmasının önündeki engelleri belirleyerek, hemşirelik uygulama alanına katkı sağlayacağı ve sorunla ilgili çözümlere yön göstereceği düşünülmektedir. Bu çalışma, dahiliye kliniklerinde çalışan hemşirelerin bilimsel araştırma sonuçlarının hemşirelik uygulamalarına yansıtılmasındaki engellerini belirlemek ve ilişkili değişkenleri incelemek amacı ile yapılmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma tanımlayıcı ve analitik olarak dizayn edildi. Araştırma bir üniversite hastanesinin dahiliye kliniklerinde (yoğun bakım dışındaki) araştırmaya katılmayı kabul eden hemşirelerle yürütüldü. Çalışmanın evrenini, araştırmanın yapıldığı tarihte, dahiliye kliniklerinde çalışan tüm hemşireler (N=55) oluşturdu. Örneklem seçimine gidilmeden araştırmaya katılmayı kabul eden 32 hemşire ile araştırma tamamlandı. Verilerinin toplanmasında, araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan tanıtıcı bilgiler formu, "Hemşirelerin Araştırma Sonuçlarını Kullanımda Engeller Ölçeği" kullanıldı. Araştırmaya dahil edilme kriterleri, görme, işitme, algılama ve herhangi bir fiziksel engellilik durumu olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar olarak belirlendi.

Veri Toplama Araçları

Verileri toplama araçları olarak; Tanıtıcı Bilgiler Formu ve Hemşirelerin araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeği kullanıldı.

Tanıtıcı Bilgiler Formu: Tanıtıcı bilgiler formu, sosyo demografik özellikler ve hemşirelerin araştırmalara / bilimsel aktivitelere katılım özelliklerini değerlendirmek üzere oluşturuldu. Sosyo–demografik özellikler formu: Araştırmacılar tarafından ilgili literatür doğrultusunda hazırlandı. Formda sosyo-demografik özellikler (yaş, cinsiyet, medeni durumu vb.), çalışma yılı, mezun olduğu okul, lisans üstü eğitim durumunu değerlendiren sorular yer almakta idi. Hemşirelerin araştırmalara / bilimsel aktivitelere katılım özellikleri formu: Daha önce bilimsel faaliyetlere katılma durumları, katılma istekleri, katılma sayıları, kongreye katılımda maddi destek alıp alamama, bilimsel faaliyetlerinden haberdar olma bilimsel faaliyetleri takip etme ve yabancı dil bilme durumlarını değerlendirilmekte idi.

Hemşirelerin araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeği: Hemşirelerin algıladıkları engelleri ve kolaylaştırıcıları belirlemek amacıyla Funk, Champagne, Wiese ve Tornquist tarafından geliştirilen ölçeğin, Türk toplumu için geçerlik güvenirlik çalışması Bayık ve arkadaşları [8] ile Yava ve arkadaşları [5] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, geçerlik ve güvenirlik çalışması Yava ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan ölçek kullanılmıştır. Yava ve arkadaşlarının çalışmasında ölçeğin orijinalinde bulunan 28 maddesine ek olarak Kajermo ve arkadaşlarının (1998) kullandıkları "araştırmalar genellikle yabancı bir dilde yayınlanmaktadır" maddesi ile Retsas (2000)'ın kullandığı "takip edilemeyecek kadar çok sayıda araştırma sonucu mevcuttur" maddesi eklenmiştir [10,17]. Bu iki madde de ölçeğin puanlandırma sistemine dâhil edilmiştir. Son haliyle ölçek 30 maddeden oluşmakta olup, her bir madde beş puanlı likert tiptedir (0: Fikrim yok, 1: Hiç katılmıyorum, 2: Kısmen katılıyorum, 3: Oldukça katılıyorum, 4: Tamamen katılıyorum). Ölçeğin genel puan ortalaması 0-120, her bir maddenin puan ortalaması ise 0-4 arasında değer almaktadır. Ölçeğin, toplam iç ölçek tutarlılığına yönelik Cronbach alfa katsayısı 0,87 olarak bulunmuş ve ölçek güvenilir olarak kabul edilmiştir. Puan ortalamaları arttıkça, ölçekte yer alan maddelerin engel olarak algılanma durumları da artmaktadır [5].

Verilerin analizinde SPSS 15 kullanıldı. Hemşirelerin araştırmalara/ bilimsel aktivitelere katılım özellikleri, sosyo-demografik özelliklerinin sayı ve yüzde dağılımları yapıldı. Ölçekteki her madde için elde edilen sonuçlar sayı, yüzde ve ortalama olarak hesaplandı. Ayrıca ölçeğin toplam puan ortalaması hesaplanmış olup, ölçek puanlarının normal dağılma uygunluğunu belirlemek için verilere normallik testi uygulandı. Bu analize göre, ölçek puanlarının normal dağılım gösterdiği belirlendiği için (Kolmogorov-Smirnov anlamlılık düzeyi= ,200 ve Shapiro-Wilk anlamlılık düzeyi= ,925, $p>0.05$), verilerin analizinde bağımsız değişkenlerle ölçek toplam puanları arasındaki farkı incelemek amacıyla, iki grup arasındaki

fark bağımsız gruplarda t- testi ile, üç ve daha fazla gruplar arasındaki fark ANOVA varyans analizi ile yapıldı. Anlamlılık α=%95 güven aralığında p<0,05 olarak kabul edildi.

Araştırmanın yapılabilmesi için ilgili üniversite hastanesinin başhekimliğinden, hemşirelik hizmetleri müdürlüğünden ve üniversitenin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı. Araştırma Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak gerçekleştirildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden hemşirelerden bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra veri toplama formlarını doldurmaları sağlandı. Aynı zamanda, araştırmaya katılan hemşirelere çalışmaya katılıp katılmamaya karar vermede özgür oldukları ve katılımlarını herhangi bir noktada sonlandırabilecekleri konusunda sözel olarak bilgi verildi.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın güçlü yönü, araştırma kullanımının önemli anlam taşıdığı düzey olan üniversite hastanesi dâhiliye kliniklerindeki durumu yansıtmasıdır. Bununla birlikte çalışmanın küçük bir örneklem grubunda yapılması araştırmanın sınırlılığı olarak değerlendirilmektedir. Çalışmanın sonuçlarının Türkiye'deki tüm hemşirelere ve kurumlara genellenmesi mümkün değildir. Araştırma sadece çalışmanın yapıldığı kuruma genellenebilir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hemşirelerin sosyo-demografik özellikleri Tablo 1' de gösterildi. Sosyo-demografik özellikler incelendiğinde yaş ortalaması 35,54±8,05 yıl olan hemşirelerin tamamı kadın olup çalışma yılı ortalaması 13,5±7,9 yıl idi. 62,5'i evli olup 59,4'ü çocuk sahibiydi. Örneklemin büyük çoğunluğu (%96,9) üniversite mezunu olup bir hemşire sağlık meslek lisesi mezunu olduğunu belirtti. Örneklem grubunda lisansüstü eğitim almış olan bir hemşire bulunmakta idi.

Tablo 1. *Hemşirelerin Sosyo-demografik Özelliklerine Göre Dağılımları (n=32)*

		X	SS
Yaş		35,54	8,05
Hemşire olarak çalışma yılı		13,5	7,9
		n	%
Cinsiyet	Kadın	32	100
	Erkek	-	-
Medeni durum	Evli	20	62,5

	Bekâr	12	37,5
Çocuk durumu	Var	19	59,4
	Yok	13	40,6
Mezun olunan okul	Üniversite	31	96,9
	Sağlık meslek lisesi	1	3,1
Lisansüstü eğitim durumu	Var	1	3,1
	Yok	31	96,9

Çalışmaya katılan hemşirelerin araştırmalara/bilimsel aktivitelere katılım özelliklerine göre dağılımları Tablo 2'de gösterildi. Buna göre hemşirelerin %71'i daha önce bilimsel faaliyetlere katıldığını ancak çoğunluğu nadiren (%65,6) ve dinleyici olarak (%78,1) katıldığını ifade etmiştir. %68,8'i kongrelere katılımda maddi desteğin olmadığını belirtmiştir. Örneklemin yarısından fazlası (%56,3) daha önce bilimsel bir araştırmada yer almadığını belirtirken, %62,5'i araştırmalarda yer almak istediğini ifade etmiştir. Bununla birlikte %87,8'i mezuniyet sonrası araştırma konusunda herhangi bir kurs almadığını ve %59,4'ü yabancı dil bilmediğini belirtmiştir.

Tablo 2. *Hemşirelerin Araştırmalara/Bilimsel Aktivitelere Katılım Özelliklerine Göre Dağılımları (n=32)*

		n	%
Daha önce bilimsel araştırmaya katılma durumu	Katıldı	14	43,8
	Katılmadı	18	56,3
Bilimsel faaliyetlere katılma durumu (kongre, sempozyum, vb.)	Katıldı	23	71,9
	Katılmadı	9	28,1
Bilimsel etkinliğe katılma şekli	Bildiri ile	6	18,8
	Dinleyici	25	78,1
	Organizasyon görevlisi	1	3,1
Kongreye katılma sayısı	Sadece bir kez	8	25,0
	Her yıl	3	9,4
	Nadiren	21	65,6

Kongrelere katılımda maddi destek	Yok	22	68,8
	Bir miktar kurum desteği	1	3,1
	Kurum karşılar	9	28,1
Araştırmalarda yer alma isteği	İstiyor	20	62,5
	İstemiyor	12	37,5
Takip ettiği dergiler	Var	7	21,9
	Yok	25	78,1
Bilimsel faaliyetlerden haberdar olma durumu	Haberdar	17	53,1
	Haberdar değil	15	46,9
Yabancı dil bilme durumu	Biliyor	13	40,6
	Bilmiyor	19	59,4
Mezuniyet sonrası araştırma konusunda kurs alma durumu	Var	4	12,5
	Yok	28	87,8

Bir üniversite hastanesinde dâhiliye kliniklerinde çalışan ve örnekleme dâhil olan hemşirelerin araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeğinden aldıkları puanın en düşük 25 ve en yüksek 96 puan arasında değiştiği ve puan ortalamasının 63,18±17,18 olduğu saptandı. Hemşirelerin araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeğine verdikleri yanıtların dağılımları Tablo 3'de gösterildi. Yanıtlara bakıldığında; işyerinde araştırmaları okumak için yeterli zamanın olmaması (%81,2), hastanenin diğer personelinin uygulamayı desteklememesi (%53,2), iş yerinde yeni fikirleri uygulamak için yeterli zamanın olmaması (%59,4), hemşirelik uygulamaları için yeterli imkânın olmaması (%56,3) ve hemşirelerin araştırma sonuçlarını tartışabilecek iş arkadaşlarından yoksun olması (%53,1) şeklinde çalışma koşullarına bağlı engeller belirtmişlerdir. Bunun yanı sıra; araştırmaların genellikle yabancı bir dilde yayınlanması (%56,3) ve istatistiksel analizlerin anlaşılır olmaması (%50,0) şeklinde araştırmaya bağlı bazı engeller belirtmişlerdir. Hemşirelerin kendilerini, uygulamaları değiştirmek için yeterli güce sahip görmemesi (%50,1), araştırmalardan çok az menfaatleri olduğunu düşünmesi (%56,3) ve kendilerini araştırmanın kalitesini değerlendirebilecek yeterlilikte görmemesi (%51,6) ifade etmiş oldukları algısal engellerdir.

Tablo 3. *Hemşirelerin araştırma sonuçlarının kullanımında algıladıkları engellerin dağılımları (n=32)*

Engeller	"Oldukça katılıyorum" + "Tamamen katılıyorum"		Genel
	(n)	%	X ± SS
1. Hemşireler kendilerini, uygulamaları değiştirmek için yeterli güce sahip görmemektedir.	(16)	50,1	**2,46±1,04**
2. İşyerinde araştırmaları okumak için yeterli zaman yoktur.	**(26)**	**81,2**	**3,31**±,85
3. Hemşirelik uygulamaları için yeterli imkân yoktur.	**(18)**	**56,3**	**2,75**±,91
4.Hemşireler araştırma sonuçlarının uygulamalar için genellenebileceğine inanmamaktadır.	(12)	37,5	2,25±,98
5. Hastanenin diğer personeli uygulamayı desteklememektedir.	**(17)**	**53,2**	**2,34**±1,099
6. Uygulamalarda doktorlar iş birliği içinde değildir.	(15)	46,9	2,53±1,04
7. İş yerinde yeni fikirleri uygulamak için yeterli zaman yoktur.	**(19)**	**59,4**	**2,65**±1,03
8. Araştırma yazılarına kolay ulaşılamamaktadır.	(11)	34,4	2,21±,90
9. Araştırmalar genellikle yabancı bir dilde yayınlanmaktadır.	**(18)**	**56,3**	**2,53**±1,19
10.Aynı konuda yapılmış araştırma makaleleri tek bir yerde toplanmış değildir.	(14)	43,7	2,12±1,36
11.Hemşireler araştırmalardan çok az menfaatleri olduğunu düşünmektedir.	**(18)**	**56,3**	**2,68**±,96
12. Araştırmalardaki istatistiksel analizler anlaşılabilir değildir.	(16)	50,0	2,15±1,34
13.Hemşireler araştırma sonuçlarını tartışabilecek iş arkadaşlarından yoksundur.	(11)	53,1	2,53±1,16
14.Hemşireler kendilerini, araştırmanın kalitesini değerlendirebilecek yeterlilikte görmemektedir.	(17)	51,6	2,34±1,00
15. Araştırma sonuçları yeterince hızlı yayınlanmamaktadır.	(11)	34,4	1,62±1,23
16. Araştırmaya dayalı bir değişiklik ihtiyacı bildirilmemiştir.	(11)	34,4	2,06±1,13
17. Araştırmalar hemşirelik uygulamaları ile örtüşmemektedir.	(12)	37,6	2,06±1,04

18. Hemşireler, yeni fikirleri denemek veya değiştirmek konusunda gönülsüzdür.	(15) 46,9	2,34±,97
19. Araştırmaların yöntemsel yetersizlikleri mevcuttur.	(14) 43,8	1,84±1,37
20. Hemşireler araştırma bilincine sahip değildir.	(9) 28,2	2,00±,91
21.Hemşireler araştırma sonuçlarına inanıp inanmama konusunda kararsızdır.	(11) 34,4	2,18±1,14
22.Hemşireler araştırmaların hiçbir amaca hizmet etmediğini düşünmektedirler.	(9) 28,1	1,87±,83
23 Araştırmalar açık ve anlaşılır ifadelerle yazılmamaktadır.	(10) 31,3	2,12±1,18
24. Araştırma sonuçları onaylanmamıştır.	(3) 9,4	1,28±1,05
25. Pratik uygulamalar anlaşılabilir değildir.	(9) 28,2	2,12±1,18
26. Bugüne kadar bu konuda hiç araştırma yapılmamıştır.	(2) 6,3	1,09± ,99
27.Hastane yönetimi araştırma sonuçlarını uygulamaya izin vermemektedir.	(4) 12,5	1,40± ,91
28.Hemşireler uygulamadaki değişikliklerin hastalar için çok fazla yarar sağlamayacağını düşünmektedir.	(6) 18,8	1,81±,73
29. Takip edilemeyecek kadar çok sayıda araştırma sonucu mevcuttur.	(5) 15,6	1,46±1,04
30. Literatürdeki araştırmalarda çelişkili ifadeler yer almaktadır.	(4) 12,5	1,28±1,11

Hemşirelerin araştırmalara/bilimsel aktivitelere katılım özelliklerine göre araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeği puanlarının karşılaştırılması tablo 4'de gösterildi. Buna göre, hemşirelerin araştırmalarda yer alma isteğine göre (p=,019) araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Bunun dışında hemşirelerin araştırmalara/bilimsel aktivitelere katılım özellikleri içerisinde yer alan diğer değişkenler (daha önce bilimsel araştırmaya katılma durumu, araştırmalarda yer alma isteği, yabancı dil bilme durumu) açısından, engeller ölçeği puanları arasında fark olmadığı görüldü. Bu değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, bilimsel bir araştırmaya katılmayanların, bilimsel bir faaliyete katılmayanların engel ölçeği puan ortalamalarının yüksek olduğu saptandı. Ayrıca bilimsel faaliyetlere bildiri ile katılanların, her yıl katılanların ve kongre katılımında maddi desteği olmayanların engel ölçeği puan ortalamaları daha yüksek bulundu. Araştırmalarda yer almak isteyenlerin, yabancı dil bilenlerin ve mezuniyet sonrası araştırma konusunda kurs alanların engel ölçeği puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 4. *Hemşirelerin Araştırmalara/Bilimsel Aktivitelere Katılım Özelliklerine Göre Araştırma Sonuçlarını Kullanımda Engeller Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması (n=32)*

Hemşirelerin Araştırmalara/Bilimsel Aktivitelere Katılım Özellikleri		Hemşirelerin Araştırma Sonuçlarını Kullanımda Engeller Ölçeği	
		X ± SS	Anlamlılık
Daha önce bilimsel araştırmaya katılma durumu	Katıldı	62,50±15,36	t= -,196 p= ,846
	Katılmadı	63,72±18,89	
Bilimsel faaliyetlere katılma durumu	Katıldı	61,82±17,88	t= - ,711 p= ,483
	Katılmadı	66,66±15,68	
Bilimsel etkinliğe katılma şekli	Bildiri ile	69,16 ±13,25	F=,723 p=,494
	Dinleyici	62,32±18,07	
	Organizasyon görevlisi	49,00± .	
Kongreye katılma sayısı	Sadece bir kez	60,62±19,17	F=,384 p=,685
	Her yıl	71,00±6,24	
	Nadiren	63,04±17,18	
Kongrelere katılımda maddi destek	Yok	64,74±19,34	F=,485 p=,620
	Bir miktar kurum desteği	49,00± -	
	Kurum karşılar	61,00±11,14	
Araştırmalarda yer alma isteği	İstiyor	68,60±16,67	**t=2,485 p=,019****
	İstemiyor	54,16±14,49	
Takip ettiği dergiler	Var	56,71±10,95	t= -1,133 p=,266
	Yok	65,00±18,32	
Bilimsel faaliyetlerden haberdar olma durumu	Haberdar	63,47±18,53	t= ,098 p= ,923
	Haberdar değil	62,86±16,15	
Yabancı dil bilme durumu	Biliyor	69,00±18,94	t= 1,624 p= ,115
	Bilmiyor	59,21±15,10	

Mezuniyet sonrası araştırma konusunda kurs alma durumu	Var	75,25±12,03	t=1,533 p=,136
	Yok	61,46±17,27	

* p< 0,05*, p< 0,01**, p<0,001***

TARTIŞMA

Geçmişten günümüze hemşirelikte araştırma temelli uygulama çözülememiş bir sorundur. Hemşirelik bakımının niteliğini geliştirmek ve standardını sağlamak için bakımın araştırma bulgularına dayandırılarak verilmesi temel koşuldur [(1)]. Çalışmamızda öncelikli olarak örneklem grubunun araştırmalara/bilimsel aktivitelere katılım özelliklerini mevcut literatürle karşılaştırmalı olarak değerlendirirsek; hemşirelerin bilimsel etkinliğe (%71) ve araştırma sürecine (%43,8) katılma durumunun, Demir ve arkadaşlarının [(6)] çalışmasına göre (%45,1, %30,5) daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Bununla birlikte bilimsel bir araştırmada yer almak isteyen hemşire sayısı, Demir ve arkadaşlarının saptadığına göre (%70,7), çalışmamızda daha düşüktür (%62,5). Buna bağlı olduğunu düşündürecek şekilde mezuniyet sonrası araştırma yöntemleri konusunda eğitim almayan birey sayısı çalışmamızda (%87,8), Demir ve arkadaşlarının örneklem grubundan (%75,6) daha yüksektir. Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında [(2)] katılan hemşirelerin bizim bulgularımıza göre oldukça az bir kısmının hemşirelik araştırmasında yer aldığı (%28,6) ve hemşirelikle ilgili bilimsel bir etkinliğe katıldığı (%50,4), ancak büyük kısmının (%72.6) araştırma sürecinde yer almak istediği belirtilmiştir. Yava ve arkadaşlarının [(7)] yoğun bakım hemşireleri ile yaptığı çalışmada, araştırmamıza göre çok az kısmının bilimsel etkinliğe katıldığı (%21,5), araştırma sürecinde yer aldığı (%9,8) ve mezuniyet sonrası araştırma konusunda eğitim aldığı (%11,8); ancak yarısından fazlasının araştırmada yer almak istediği (%62,7) saptanmıştır. Yava ve arkadaşlarının [(5)] diğer bir çalışmasında da benzer şekilde araştırmamıza göre hemşirelerin büyük kısmının daha önce bilimsel araştırmaya (%88,7) ve bilimsel faaliyetlere (%70) katılmadığı, araştırma konusunda mezuniyet sonrası kurs almadığı (%99) ancak %66,1'inin araştırmada yer almak istediği belirtilmiştir. Konu ile ilgili ülkemizde yapılan mevcut çalışmaların oranlarından da gördüğümüz üzere, günümüze doğru bilimsel aktivite ve araştırmaya katılma durumunda bir miktar artış olduğu söylenebilir.

Araştırma yapmanın, kaliteli bulguları uygulamaya yansıtmanın önündeki engellerin saptanması ve kolaylaştırıcı faktörlerin uygulamaya geçirilmesi önemlidir. Çalışmamızda buradan yola çıkarak hemşirelerin araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeği yanıtlarını incelediğimizde; ilk üç engelin, işyerinde araştırmaları okumak için yeterli zamanın ol-

maması (%81,2), iş yerinde yeni fikirleri uygulamak için yeterli zamanın olmaması (%59,4) ve hemşirelik uygulamaları için yeterli imkân olamaması (%56,3), araştırmaların yabancı dilde yayınlanması (%56,3) ve hemşirelerin araştırmalardan çok az menfaatlerin olduğunu düşünmesi (%56,3) olduğu ortaya çıktı. Buna göre hemşirelerin araştırma kullanımında en yoğun şekilde zaman, imkân ve dil problemi yaşadıkları saptandı. Bunu takip eden engel durumlarına bakacak olursak, hastanenin diğer personelinin uygulamayı desteklememesi (%53,2), araştırma sonuçlarını tartışabilecek iş arkadaşlarının olmaması (%53,1), hemşirelerin kendini araştırmaları değerlendirebilecek yeterlilikte görmemesi (%51,6), hemşirelerin kendilerini uygulamaları değiştirmek için yeterli güce sahip görmemeleri (%50,1) şeklindeydi. Araştırmamızda yoğunluklu olarak ortaya çıkan engellerin, literatürde araştırma kullanımında yaşanan engelleri ele alan pek çok çalışmada saptanan ilk on engel arasında olduğu görülmektedir [5, 6, 7, 14, 19]. Ancak çalışmamızda zaman engelini içeren tüm maddelerin yoğun şekilde ortaya çıkması dikkat çekici bir bulgudur. Günümüz toplumunda artan nüfus ve kronik hastalık oranlarıyla paralel olarak hemşire başına düşen hasta sayısının artması ve hemşire istihdamı ile ilgili yaşanan sorunların yoğun çalışma saatlerini ortaya çıkarması bunun bir getirisi olabilir [20, 21]. Bahadori ve arkadaşları da (2016) çalışmalarında araştırma kullanımı konusunda engel olarak çalışmamıza benzer şekilde ilk etapta zaman ile ilgili engellerin fazla olduğunu; araştırmaları okumak için yeterli zamanın olmaması (%85), yeni fikirleri uygulamak için yeterli zamanın olmaması (84,6) şeklinde belirtirken, devamında saptadıkları engelleri; fikirleri uygulamak için yeterli imkan olmaması (%83,8), hemşirelerin çalışmaları yürütme konusunda az ilgisinin olması (%83,4) ve bakım yöntemi ve modelini değiştirmek konusunda yetki eksikliğinin olması (%80,5) olarak sıralamışlardır [22]. Çalışmamızda da benzer şekilde hemşirelik uygulamaları için yeterli imkânın olmaması (%56,3) en çok belirtilen engeller arasındayken; hemşirelerin yeni fikirleri denemek veya değiştirmek konusunda gönülsüz olması (%46,9) ile hastane yönetiminin araştırma sonuçlarını uygulamaya izin vermemesi (%12,5) şeklinde yetki eksikliğine ilişkin maddenin çalışmamızda, Bahadori ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha az yoğunlukta belirtilen engeller olarak ortaya çıktığı görülmektedir.

Örneklem grubumuzda yer alan hemşirelerin belirttiği diğer engeller; araştırma sonuçlarını tartışabilecek iş arkadaşlarından yoksun olma (%53,1), kendilerini, uygulamaları değiştirmek için yeterli güce sahip görmeme (%50,1) ve kendilerini araştırmanın kalitesini değerlendirebilecek yeterlilikte görmeme (%51,6) şeklinde saptandı. Yüzde daha düşük olmakla birlikte katılan grubun araştırma kullanımı ve değişim konusunda kendileri ve çalışma arkadaşlarına ilişkin özgüven ihtiyacının ön planda olduğu görülmektedir. Ancak bu engelin oranları; Yava ve arkadaşları [5],

Demir ve arkadaşları [6], Parahoo [14] ile Closs ve arkadaşlarının [19] çalışmasındaki bulgulara göre daha düşüktür. Bu da hemşirelerin araştırma kullanımı konusundaki özgüven problemini zaman içinde aşmaya başladıklarını gösterebilir.

Hemşirelerin araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeği puan aralığına bakıldığında (0-120), örneklemin engeller ölçeği puan ortalamasının (63,18 ±17,18) literatürle benzer olduğu söylenebilir. Demir ve arkadaşları [6] çalışmalarında hemşirelerin orta seviyede (61.28±17.78) engel algılarının olduğunu belirtmiştir. Yava ve arkadaşları [8] algılanan stres puan ortalamasının 60.96±20.58 olduğunu belirtmiş ve katılımcıların araştırma sonuçlarını kullanımda orta düzeyde engel algıladığını ifade etmiştir. Çalışmamızda engeller ölçeği puanının Demir ve Yava'nın çalışması ile benzer olduğu görülmektedir. Hemşirelerin araştırmalara/bilimsel aktivitelere katılım özelliklerine göre engeller ölçeği puanlarını incelediğimizde; çalışmamızda, araştırmalarda yer alma isteğine göre (p=,019) araştırma sonuçlarını kullanımda engeller ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Bulgularımıza göre araştırmalarda yer almayı isteyenlerin engel ölçeği puanlarının yüksek olması bu grubun araştırma konusundaki farkındalıklarının yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bunun dışında kalan diğer değişkenler (bilimsel faaliyetlerden haberdar olma durumu, mezuniyet sonrası araştırma konusunda kurs alma durumu, yabancı dil bilme durumu vb.) açısından, engeller ölçeği puanları arasında fark olmadığı görüldü. Oh (2008) çalışmasında benzer şekilde bilimsel araştırmaya katılma durumunun araştırma sonuçları kullanımını etkilemediğini belirtmiştir [23]. Demir ve arkadaşlarının çalışmasında (2012) hemşirelerin daha önceden bir bilimsel araştırma sürecinde yer alma ve bir bilimsel faaliyete katılma durumuna göre engeller ölçeği toplam puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu belirtmiştir [6]. Bulgularımıza göre daha önce bir araştırmaya ve bilimsel bir faaliyete katılmayanların engel ölçeği puan ortalamaları yüksek olması, bilimsel aktivitelere katılma durumunun araştırma kullanımını etkilemesinden kaynaklandığı ve bilgi eksikliğinin engel algısını arttırdığı şeklinde yorumlanabilir. Buna göre bilimsel toplantılara (kongre, sempozyum vb.) katılan hemşirelerin, yapılan araştırmalardan haberdar olarak, araştırma sonuçlarını uygulamada kullanmanın önemini fark etmelerinde artış olabileceği düşünülebilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmanın bulgularına göre; bir üniversite hastanesinde dahiliye kliniğinde çalışan hemşireler araştırma kullanımı konusunda en çok zaman problemi yaşamaktadır. Bunu dil problemi ve hemşirelik uygulamaları için yeterli imkan olmaması izlemektedir. Bu durum, hemşirelerin yoğun

iş ortamlarının olduğunu, uygulamalar için yeterli imkan ve ayrıca araştırma okumayı arttırmak için yabancı dil konusunda yardıma gereksinim duyduklarını gösterebilir. Araştırmanın sınırlılıkları çerçevesinde zaman problemi engelinin kronik bir sorun olan hemşire istihdamı, hemşire başına düşen hasta sayısının iş yüküne göre standardize edilmesi ve çalışma saatlerine ilişkin yapılacak düzenlemelerle aşılabileceği söylenebilir. Araştırmaların uygulamada kullanımını arttırma konusunda tüm sağlık ekibine yapılacak eğitimler ile sağlık ekibinin bu konuda birbirini desteklemesinin önemi aktarılıp farkındalık sağlanabilir. Bu sonuçlar doğrultusunda, engelleri gidermek için kurumsal düzenlemeler ve destek sağlanmalı, hemşirelere eğitim olanaklarının ve imkanlarının yaratılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz M. Evidence based practice as the way to improve the quality of nursing care. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2005;9 (1): 41-48.
2. Öztürk A, Kaya N, Ayık S, Uygur E, Cengiz A. Barriers to use of research results in nursing practice. İ.U.F.N. Hemşirelik Dergisi. 2010; 18 (3): 144-155.
3. Mulhall A. Nursing, research and the evidence. Evidence-Based Nursing 1998;1(1):4-6.
4. French P. What is the evidence-based nursing? an epistemological concern. Journal of Advanced Nursing. 2002;37(3):250-255.
5. Yava A, Tosun N, Çiçek H, Yavan T, Terakye G, Hatipoğlu S. Validity and reliability of “Barriers Scale” in utilization of research results by nurses. Gülhane Tıp Dergisi. 2007; 49: 72-80.
6. Demir Y, Ak B, Bilgin NÇ, Efe H. Albayrak E, Çelikpençe Z. et al. Barriers and facilitating factors to research utilization in nursing practice. Çağdaş Tıp Dergisi. 2012;2(2): 94-101.
7. Yava A, Çiçek H, Tosun N, Yanmış N, Koyuncu A, Güler A, Akbayrak N. Factors influencing use of research results by cardiology and cardiovascular surgery nurses. Anatolian J Clinical Investigation. 2008; 2(4): 160-166.
8. Bayık T.A, Uysal A, Ardahan M, Özkahraman S. Barriers to Research Utilization Scale: psychometric properties of the Turkish version. Journal of Advanced Nursing. 2009;66 (2): 456-464.
9. Uysal A,Temel AB, Ardahan M, Özkahraman Ş. Barriers to research utilization among nurses in Turkey. Journal of Clinical Nursing. 2010:19(23);3443–3452.
10. Kajermo K, Nordström G, Krusebrant A, Björvell H. Barriers to and facilitators of research utilization, as perceived by a group of registered

nurses in Sweden. Journal of Advanced Nursing. 1998; 27(4): 798-807.
11. Funk S. G, Champagne MT, Tornquist EM, Wiese RA. Administrators' views on barriers to research utilization. applied nursing research. 1995;8(1): 44-49.
12. Glacken M, Chaney D. Perceived barriers and facilitators to implementing research findings in the Irishpracticesetting. Journal of Clinical Nursing. 2004, 13(6), 731–740.
13. Hutchinson AM, Johnston L. Bridging the divide: a survey of nurses' opinions regarding barriers to and facilitators of research utilization in the practice setting. Journal of Clinical Nursing. 2003;13(3): 304–315.
14. Parahoo K. Barriers to and facilitators of research utilization among nurses in Northern Ireland. Journal of Advanced Nursing. 2000;31(1): 89-98.
15. Oranta O, Routasalo P, Huplı M. Barriers to and facilitators of research utilization among finnish registered nurses. Journal of Clinical Nursing. 2002;11 (2): 205–213.
16. Roxburgh M. An exploration of factors which constrain nurses from research participation. Journal of Clinical Nursing. 2005; 15(5): 535–545.
17. Retsas A. Barriers to using research evidence in nursing practice. Journal of Advanced Nursing. 2000; 31(3): 599-606.
18. Kocaman G, Seren S, Lash AA, Kurt S, Bengü N, Yürümezoğlu HA. Barriers to research utilisation by staff nurses in a university hospital. Journal of Clinical Nursing. 2010; 19(13): 1908-1918.
19. Closs SJ, Baum G, Bryar RM, Griffiths J, Knight S. Barriers to research implementation in two yorkshire hospitals. Clinical Effectiveness in Nursing. 2000;4(1): 3-10.
20. Demirgöz Bal M. Nursing manpower planning approaches in hospital. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi. 2014;3(1):148-152.
21. Kılıç B. Health manpower planning and employment policies for Turkey. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2007;6(6):501-514.
22. Bahadori M, Raadabadi M, Ravangard R, Behzad Mahaki B. The barriers to the application of the research findings from the nurses' perspective: A case study in a teaching hospital. Journal of Education and Health Promotion. 2016; 5(14):1-7.
23. Oh EG. Research activities and perceptions of barriers to research utilization among critical care nurses in Korea. Intensive and Critical Care Nursing. 2008;24(5):314-22.

Bölüm 51

KIZARTMA YAĞLARINDA OLUŞAN POLAR MADDELER:

OLUŞUM MEKANİZMALARI VE SAĞLIK ETKİLERİ

Duygu AĞAGÜNDÜZ[1]

1 Öğr.Gör.Dr., Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, duyguturkozu@gazi.edu.tr

GİRİŞ

Kızartılmış besinler, modern dünyanın beslenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Aroma, renk, çıtırlık gibi tekstür özellikleriyle kızartılmış besinler ve dolayısıyla kızartma yağda yöntemi tüketiciler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir (Boskou, Salta, Chiou, Troullidou, & Andrikopoulos, 2006). Bu nedenle, kızartma işleminde meydana gelen değişimlerin ve oluşan ürünlerin beslenmeye ve sağlık üzerine olan etkileri her daim popülerliğini korumaktadır (Sacır, 1972).

Kızartma, besinlerin yüksek sıcaklıktaki (150-190 ^{0}C) yağ içerisinde pişirilmesidir (Choe & Min, 2007). Kızartma sırasında hem yağda hem besinlerde kalite ve besin değeri yönünden bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Uzun süre yüksek sıcaklığa maruz kalan yağlarda ve tekrarlı kullanımlarda ise sağlık üzerine olumsuz etkileri olan bazı bileşikler oluşabilmektedir (Hosseini, Ghorbani, Meshginfar, & Mahoonak, 2016; Rakıcıoğlu & Baysal, 1988). Bu kapsamda yağlarda; hidroliz, oksidasyon ve termal bozunma olmak üzere üç temel bozunma reaksiyonu gerçekleşmektedir. Tüm bu reaksiyonlar sonucunda çok sayıda uçucu olan ve uçucu olmayan polimerizasyon ürünleri oluşmaktadır (Depren E, 2008). Uçucu olmayan bileşiklerden olan polar maddeler; kızartma yağında bulunan serbest yağ asitlerini, monogliseritleri, digliseritleri, sterolleri, TAG polimerlerini, karotenoidleri, antioksidanları ve sabunlar gibi yağda çözünen ve askıda kalan maddelerini içermekte yağ kalitesi ve sağlık açısından önemli indikatörlerdir (Márquez-Ruiz, 2009).

Kızartma yağlarında oluşan polar maddelerin sağlık için olumsuz etkileri olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir (Hosseini et al., 2016; Innawong, Mallikarjunan, & Marcy, 2004; Yuan, Jiang, Cao, Liu, & Xu, 2020). Polar maddelerin sağlık etkileri; polar bileşiğe ve polar maddelerin elde edildiği yağ türüne göre değişiklik göstermektedir (Yuan et al., 2020) Polar maddelerin karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını değiştirebildiği, enzim sistemini regüle edebildikleri, toksikolojik ve sitotoksik etkilerinin olduğu ve redoks potansiyeli ile enerji metabolizmasını modüle edebildiği ve bu nedenlede birçok hastalığa neden olabildiği gösterilmiştir (Li et al., 2016; Yuan et al., 2020). Potansiyel sağlık etkileri nedeniyle kızartma yağlarında polar madde miktarına ilişkin kısıtlamalar getirilmesi bir zorunluluk haline gelmiş ve bu nedenle birçok ülke bu kapsamda yasal limitler (üst limit %24-27) belirlemişlerdir (Ben Hammouda, Triki, Matthäus, & Bouaziz, 2018; Firestone, 2007).

Bu bölümde, kızartma uygulamasında yağda meydana gelen polar maddelerin oluşum mekanizmaları, ilgili yasal düzenlemeler ve potansiyel sağlık etkileri değerlendirilmiştir.

Kızartma Yağları

Türk Gıda Kodeksi Kızartmada Kullanılmakta Olan Katı ve Sıvı Yağlar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliği (2012)'e göre kızartma yağları; gıda maddelerinin kızartılmasında kullanılmakta olan katı ve sıvı yağları ifade etmektedir (Anon, 2012).

Kızartma işleminde sıklıkla rafinasyon işlemi uygulanmış yağ çeşitleri kullanılmaktadır. Buna göre rafine yağlar; yağ elde edilecek bitki ya da tohumundan elde edilen ham yağın içindeki istenmeyen bileşenlerin uzaklaştırılması amacıyla; doğal trigliserid/triasilgliserol (TAG) yapısında değişikliğe yol açmadan, yağın içindeki yapışkan maddelerin giderilmesi (degumming), serbest asitliğin giderilmesi (nötralizasyon), ağartma (dekolorizasyon), koku giderme (deodorizasyon) ve stearinsizleştirme (vinterizasyon) gibi işlemlerle elde edilen yağlardır (Kayahan, 2005).

Kızartma yağları genellikle tek bir bitki veya tohumdan elde edilmektedir. Kızartma yağlarına sıklıkla doğal ve sentetik antioksidanlar ve/veya köpük önleyici katkı maddeleri eklenmektedir. Bazı durumlarda istemen aromayı, stabiliteyi, tekstürü ve görünüşü elde edebilmek için çeşitli kaynaklardan elde edilen yağlar karıştırılabilmektedir. Buna ek olarak kimyasal olarak kombine edilmiş yağlar (soya yağı ve hindistan cevizi yağı vb.) interesterifikasyon yöntemi ile üretilebilmektedir. Karışım işlemi yapılmadan tek bir yağ kaynağına da kısmi hidrojenizason gibi modifikasyon teknikleri de uygulanabilmektedir (Orthoefer & List, 2007c). Ancak her yağ çeşidinin kızartma işleminde kullanımı uygun olmayıp kızartma yağlarının sahip olması gereken bazı özellik bulunmaktadır (Tablo 1)(Anon, 2012).

Tablo 1. *Kızartmada Kullanılmakta Olan Katı ve Sıvı Yağların Özellikleri (Anon, 2012)*

Özellik	**Limit**
Kızartma Yağı Sıcaklığı (ºC)	≤ 180
Polar Madde (%)	≤ 25
Asit Sayısı (mg KOH/g yağ)	≤ 2.5

Bu özelliklere ek olarak yağların dumanlanma noktasının >170 °C olması ülkemizde yasal bir zorunluluk olmasa da optimal bir kızartma işlemi için önerilen özellikler arasında yer almaktadır.

Yağda Kızartma Çeşitleri

Kızartma, besinlerin yüksek sıcaklıktaki (150-190 ^{0}C) yağ içerisinde pişirilmesidir (Choe & Min, 2007). Besin hazırlama ve pişirmede; az yağda ve derin yağda kızartma olmak üzere iki farklı şekilde kızartma işlemi yapılmaktadır. Derin yağda ve yüksek sıcaklıklarda (≥180 ^{0}C) yapılan kızartma, en yaygın kullanılan pişirme yöntemleri arasında yer almaktadır

(Ben Hammouda et al., 2018). Derin yağda kızartma işleminde; bol miktarda yağ içerisinde bu yönteme uygun pişirme ekipmanlarında (kızartma tenceresi, fritöz vb.) besinler pişirilmektedir (Rakıcıoğlu & Baysal, 1988). Az yağda kızartma işleminde ise besinin tüm yüzeyi kızartma yağı ile temas etmediği için pişirme süresi fazla olabilmekte ve bu nedenle de besinin yağ absorbsiyonu nispeten artmaktadır. Ancak son yıllarda modern teknolojinin gelişimiyle beraber az yağda (1 ölçü kaşığında) kızartma yapan ve bu olumsuz etkileri en aza indiren kızartma makineleri ve fritözlerinin geliştirilmesi ümid vaadedici olarak görünmektedir.

Kızartma işleminde yağın besine ısı ve kütle transferi; kızartılmış besinlerin istenen aroma, tekstür ve kalite özellikleri için oldukça önemlidir. Kızartma yağı ısı transferinde önemli bir araç olarak görev almaktadır (Choe & Min, 2007). Her iki kızartma yönteminde de; kızartma süresi, besinin matriksi, besinin yüzey alanı, nem içeriği, kızartma yağı çeşidi, katkı maddeleri ve pişirme ekipmanı gibi birçok faktör besinin pişme süresini, yağ absorbsiyonunu ve kızartma süresince meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişiklikleri etkilemektedir (Moreira, Sun, & Chen, 1997).

Optimum sıcaklıklarda kızartılan besinler; altın sarısı/kahverengi renk, çıtır tekstür ve optimum yağ çekme oranına sahiptir. Düşük sıcaklıklarda veya az süre kızartılmaları sonucunda besinlerin uç kısımları/kenarları beyaz veya çok açık kahverengi renkte olmakta ve sıklıkla jelatinize olmamış veya merkez kısımlarında kısmen pişmiş nişasta yapıları meydana gelmektedir. Bu nedenle de istenen aroma, renk ve çıtır tekstür yapısı oluşmamaktadır. Fazla kızartılmış besinlerde ise aşırı koyu, sertleşmiş yüzey yapısı ve yanmış/yağlı bir tekstür yapısı meydana gelmektedir (Choe & Min, 2007).

Yağda Kızartmanın Aşamaları

Kızartma; üç aşamalı bir olaydır. Kızartma işleminin temelinde yer alan ısıtma; yağdan yüzeye konveksiyon ve yüzeyden ürünün içine kondüksiyon yoluyla meydana gelir (Kerr, 2017). Karakteristik bir kızartma işleminde ilk aşamada görülen kabarcıklar; yüzey katmanının hareketlendiği, ısı transferinin arttığı ve ürünün dehidre olması ile karakterize bir olaydır. Bu aşamada ürünün sıcaklığı artmakta ve suyun kaynama noktasına yaklaşmaktadır. Sıcak yağ ve ürün yüzeyi arasında meydana gelen ısı farkı; ısı transferini artırmakta ve ürünün yüzeyinin dehidrasyonuna neden olmaktadır. Diğer aşamada; yüzey kaynama noktasına erişmektedir ve yağ tarafından iletilen sıvı buharlaşan kabarcıklarla taşınmaktadır. Ürünün merkezi nemli ve suyun kaynama noktasına yakın sıcaklıklarda bulunurken, üründe gözenekli bir kabuk yapısı gelişir ve dehidrasyon artışı meydana gelir. Kabuk bölgesinin sıcaklığı yağın sıcaklığına yaklaşmaya başlar. Son aşamada, ürün sıcaklığı yağın sıcaklığına erişir ve kuruma yavaşlar. Bu aşama, kuru bir dış tabaka ile iyi tanımlanır (Kerr, 2017).

Yağda Kızartmada Meydana Gelen Değişiklikler ve Polar Maddelerin Oluşumu

Kızartma uygulamaları sonucunda yağlarda fiziksel ve kimyasal bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler yağın kalitesini, fonksiyonelliğini, duyusal özelliklerini, besin değerini ve gıda güvenliğini etkilemektedir (Orthoefer & List, 2007a). Bu hususta kızartma uygulamaları sonucunda; yağların viskozitesi ve polaritesi yükselir. Dumanlanma noktası düşer. Renkte kararmalar görülür. Köpürme eğilimleri artar. Bu değişikliklerin yanı sıra serbest yağ asitleri, peroksit sayısı, karbonil bileşikleri, yüksek molekül ağırlıklı maddeler artar. İyot sayısı, refraktif indeks ve yüzey gerilimi azalır. Lezzet kalitesi ve besleyici değeri düşer (Orthoefer & List, 2007b).

Yağlar ısıtıldıklarında bozunmaya başlamaktadırlar (Orthoefer & List, 2007a). Ticari ve endüstriyel uygulamalarda özellikle derin yağda kızartma sırasında katı ve sıvı yağlar, atmosferik oksijen varlığında ve yüksek sıcaklıklarda tekrar tekrar kullanılmakta ve maksimum oksidatif ve termik etkiye maruz kalmaktadırlar. Hava varlığındaki ısıtma, yağlarda bir seri reaksiyona ve dolayısıyla bozunmalara ve polar maddelerin oluşumuna yol açmaktadır (Ulusoy & Ergin, 2006).

Yağlarda; hidroliz, oksidasyon ve termal bozunma olmak üzere üç temel bozunma reaksiyonu gerçekleşmektedir (Sumnu & Sahin, 2008). Oksijen varlığı, besinlerin nem içeriği, yüksek yağ sıcaklığı, besinlerin yapısından ayrılan bileşenler gibi birçok etken kızartma işlemi sırasında farklı polarite, stabilite ve molekül ağırlığında ürünlerin oluşumuna neden olmaktadır. Tüm bu etkenler ve reaksiyonlar sonucunda, hem kızartma yağında hem de kızartılan besinde çok sayıda uçucu olan ve uçucu olmayan polimerizasyon ürünleri oluşmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. *Kızartma Sonucunda Yağda ve Besinlerde Oluşan Uçucu ve Uçucu Olmayan Bileşikler*

Uçucu Bileşikler	**Uçucu Olmayan Bileşikler**
Kızartma Yağı	**Kızartma Yağı**
Hidrokarbonlar	Serbest yağ asitleri
Ketonlar	Diasilgliserid
Aldehitler	Monoasilgliserid
Alkoller	Okside TAG polimerleri
Esterler	(dimer, trimer ve oligomerler)
Laktonlar	
Besin	**Besin**
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	Akrilamidler
Poliklorlu benzenler	Heterosiklik aminler
Dioksin	

Tablo 3'te kızartma uygulamalarında meydana gelen reaksiyonlar ve bu reaksiyon ürünleri gösterilmektedir (Erickson, 2015). Bunlardan özellikle TAG dimerleri ve polimerleri, okside TAG yapıları ve uçucu bileşikler kızartma yağının degradasyonuna en çok katkı sağlayan bileşiklerdir (Adjonu, Zhou, Prenzler, Ayton, & Blanchard, 2019; Jiang, Chen, Jia, & Tao, 2019). Polar madde kavramı ise; kızartma yağında bulunan serbest yağ asitlerini, monogliseritleri, digliseritleri, sterolleri, TAG polimerlerini, karotenoidleri, antioksidanları ve sabunlar gibi yağda çözünen ve askıda kalan maddeleri içermektedir (Márquez-Ruiz, 2009). Sonuçta polar maddeler; yağların bozunma reaksiyonları sonucunda oluşan polaritesi artmış/polar karakterli uçucu olmayan ürünlerin tümünü ifade etmekte kullanılan genel bir kavram olarak düşünülebilir.

Tablo 3. *Kızartma Sırasında Meydana Gelen Reaksiyonlar ve Oluşan Ürünler* (Erickson, 2015)

Reaksiyon	**Neden Olan Etken**	**Oluşan reaksiyon ürünleri**
Hidroliz	Nem	Serbest yağ asitleri Diasilgliserid Monoasilgliserid
Oksidasyon	Hava	Okside TAG monomerleri Okside TAG polimerleri (dimer, trimer ve oligomerler) Uçucu bileşikler (Aldehidler, ketonlar, alkoller, hirokarbonlar vb.)
Termal bozunma (Polimerleşme)	Sıcaklık	Siklik TAG monomerleri Trans TAG monomerleri Okside olmayan TAG dimer ve oligomerleri

Yağlarda kızartma sonucu meydana gelen değişiklikler genel hatlarıyla bilinmesine rağmen, kızartma sürecinde meydana gelebilecek degradasyon oranlarını ve dolayısıyla polar madde oluşumunu tahmin etmek oldukça zor bir konudur (Dobarganes & Márquez-Ruiz, 2015). Çünkü bu süreç sıcaklık, ısıtma süresi, sürekli veya aralıklı ısıtma, tekrarlı kullanım, yağın kompozisyonu, besinin içeriğinde bulunan lipidin türü, ortamda antioksidan ve/veya katkı maddelerin varlığı gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Dobarganes & Márquez-Ruiz, 2015).

Polar Maddelerin Tespiti ve Yasal Düzenlemeler

Kızartma sırasında yağda 400'den fazla bozunma ürünü oluşmaktadır. Bu nedenle özellikle ticari ve endüstriyel kızartma yağlarının sürekli iz-

lemi ve atık haline geldikleri noktaların belirlenmesi gerekmektedir. Evsel uygulamalarda yağlarda bozunma ve polar maddelerin oluşum riski bulunsa da bu risk şüphesiz ticari ve endüstriyel uygulamalara kıyasla daha düşüktür.

Bu kapsamda kızartma yağlarının ve kızartılmış besinlerin degredasyonunun belirlenmesinde bazı metotlar bulunmaktadır (Tablo 4)(Warner, 2008). Bunun yanı sıra kızartma yağında oluşan uçucu olmayan bileşiklerin tespiti, renk analizi, viskozite, dumanlanma noktası, köpürme yüksekliği gibi bazı yöntemler de yağların bozunma durumu hakkında bilgi verebilmektedir.

Tablo 4. *Kızartma yağının ve kızartılmış besinlerin bozunma yönünden değerlendirilmesinde kullanılan bazı metotlar (Warner, 2008)**

Analizler	**Referans Metot**
Kızartma yağı	
Toplam polar madde	AOCS Cd 20-91
Serbest yağ asitleri	AOCS Ca 5a-40/93
Renk	AOCS Td 3a-64/93
Dumanlanma noktası	AOCS Cc 9a-48/93
Kızartılmış besinler	
Peroksit değeri	AOCS Cd 8-53
Konjuge dienler	AOCS Ti 1a-64
Uçucu bileşikler	AOCS Cg 4-94
Koku ve lezzet analizleri	AOCS Cg 2-83

AOCS: Amerikan Yağ Kimyagerleri Derneği*

Uçucu olmayan bileşiklerin tespitinde özellikle polar maddeler; kızartma yağların degradasyonunun/bozunmasının belirlenmesinde ve izleminde uçucu bileşiklere kıyasla daha iyi bir indikatördür (Soriguer et al., 2010; Warner, 2008). Avrupa Birliği (AB)'nde toplam polar madde seviyesinin %24-26 olması kızartma yağlarının kullanımı açısından üst limit değeridir (Warner, 2008). Bu limit değeri Almanya'da %24; Belçika, Fransa, Portekiz, İtalya ve İspanya'da %25; Avusturalya, Çin, İsviçre'de %27'dir (Hosseini et al., 2016; Li et al., 2019).

Ülkemizde kızartma yağlarına ilişkin ilk düzenleme olan "Türk Gıda Kodeksi Kızartma Amacıyla Kullanılan Katı ve Sıvı Yağların Kontrol Kriterleri Tebliği" 28 Ağustos 2007 tarihinde yayınlanmıştır. Bu tebliğde yalnızca toplam polar madde miktarı (maksimum %25) ve dumanlanma noktasına (> 170 °C) ilişkin limitler belirtilmiştir (Anon, 2007). Daha sonra Tebliğ 09.06.2010 tarihinde revizyon için görüşe açılmış ve dumanlanma noktası yerine asit sayısı (maksimum 2.5) ve maksimum kızartma sıcaklığı (180 °C) eklenerek revize edilmiştir. Bu değişiklikleri de içeren "Türk

Gıda Kodeksi Kızartmada Kullanılmakta Olan Katı ve Sıvı Yağlar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliği" 2012 yılında yayınlanmış ve yürürlüğe girmiştir (Anon, 2012). Bu yönetmelik kapsamında kızartma yağının toplam polar madde miktarı değeri % 25'i aşmamalıdır.

AB ülkelerinde kızartma yağları için toplam polar madde miktarının yanı sıra maksimum kızartma sıcaklığı, dumanlanma noktası, serbest yağ asitleri, okside yağ asitleri ve viskozite için farklı ülkelerde farklı limitler belirlenmiştir (Rossell, 2001). Bunlara ek olarak bazı ülkelerde kızartma yağının değerlendirilmesinde toplam oligomerik (polimerik) trigliserid (%) içeriği de bir kriter olarak kabul edilmiş olup bunun yasal üst sınır değeri % 10-16 arasında değişiklik göstermektedir (Warner, 2002).

Kızartma yağlarında toplam polar maddenin tespitinde kullanılan bazı teknikler bulunmaktadır. Bu kapsamda Resmi Analitik Kimyagerler Derneği (AOAC)'nin 982.27 ve Uluslararası Standartlar Teşkilâtı (ISO)'nun ISO 8420:2002 metotları referans olarak kullanılmaktadır (AOAC, 2002; Daun & Cantrill, 2003). AOCS'nin toplam polar madde tespitine yönelik AOCS Cd 20-91 kodlu ve Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği' nin Standardized IUPAC Method 2.507 kodlu referans bir metodu da bulunmaktadır (AOCS, 2020). Ancak bu yöntemler zaman alıcı, uzman teknik personel ve laboratuvar koşullarını gerektiren, maliyetli ve özellikle ticari ve endüstriyel çapta kızartma yağlarının rutin takibini zorlaştıran örnek hazırlama prosedürlerini içeren yöntemlerdir (Correia, Dubreucq, Ferreira-Dias, & Lecomte, 2015). Bu nedenlerle son yıllarda piyasada; portatif ve dielektrik metodu veya biyosensör bazlı polar madde içeriğini tespit eden bazı yağ kalitesi tespit cihazları ve yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan sahada en yaygın kullanılanı şüphesiz farklı markalarda bulunan polarimetre cihazıdır (yağ kalitesi tayin cihazı). Genellikle bu cihazlar prob borularının ucundaki sensör sayesinde kızartma yağındaki polar madde değerini tespit edilebilmektedir. Bu cihazlar toplam polar madde miktarı ve eşik değerin aşılıp aşılmadığına ilişkin bilgi vermektedir. Buna ek olarak kızartma yağının sıcaklığı da eş zamanlı olarak ölçülebilmektedir. Polarimetreye ek olarak "piyasada polar madde hızlı tespit kitleri" de bulunmaktadır. Bu kitler; belli sıcaklıktaki kızartma yağlarının kit solüsyonu ile karıştırılması ve belli bir rengin elde edilmesi prensibine dayanmaktadır. Elde edilen renk, kitte mevcut olan renk skalası ile karşılaştırılmakta ve yağın polar madde miktarının aralığı (<%5, %6-12, %13-16, %17-23, >%24 gibi) tahmin edilebilmektedir.

Polar Maddeler ve Potansiyel Sağlık Etkileri

Kızartma yağlarında oluşan polar maddelerin sağlık için olumsuz etkileri olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir (Hosseini et al., 2016; Innawong et al., 2004; Yuan et al., 2020). Yağlarda meydana gelen bozun-

ma ürünlerinin kronik inflamasyon, diyabet, ateroskleroz, kanser gibi bir dizi hastalığa neden olabileceği bildirilmektedir (Guillén & Goicoechea, 2008). Benzer şekilde kızartma yağlarının hayvanlarda büyüme geriliği, ishal, seboreik dermatit ve saç dökülmesine yol açmasının oldukça mümkün olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Cohn, 2002; Saguy & Dana, 2003; Yuan et al., 2020). Daha sonra başka bir araştırmada termal olarak oksitlenmiş mısır yağı diyeti ile beslenen ratların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek nispi karaciğer ağırlığına sahip oldukları gösterilmiştir (Nwanguma, Achebe, Ezeanyika, & Eze, 1999). Başka bir çalışmada, polar maddelerin ratlarda büyüme geriliklerine, karaciğer ve böbreklerde ağırlık artışına ve serum glutamik-pirüvik transaminaz (SGPT) ve serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) seviyelerinde ~%20 artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Billek, 2000). Ratların 30 gün süresince kızartma yağları ile beslenmesi sonucunda gen mutasyonlarının ve kromozomal anomalilerin meydana geldiği belirlenmiştir (Liu, Mu, Shan, Fan, & Wang, 2010). Yine başka bir çalışmada, polar maddelerin hepatasellüler karsinoma ile ilişkili sitotoksik etkilere neden olduğu saptanmıştır (Li et al., 2016).

Polar maddelerin sağlık etkileri; polar bileşene ve polar maddelerin elde edildiği yağ türüne göre değişiklik gösterebilmektedir (Srivastava et al., 2010; Yuan et al., 2020). Yapılan bir çalışmada, palm yağının kızartılmasından elde edilen polar maddelerinin farelerde 36 serum ve 18 hepatik metaboliti değiştirdiği ve bu metabolitlerin fosfolipidler, yağ asitleri, kolesterol artışı ve kolin, betain, L-asetil karnitin azalması ile karakterize lipid metabolizması değişikliklerine neden olduğu belirlenmiştir. Redoks indeksinde de bozulmalar meydana gelmiştir. Buna ek olarak, karbonhidrat, amino asit ve pürin metabolizmasının ve trikloroasetik asit (TCA) döngüsünün de bozulduğu bildirilmiştir. Tüm bu sonuçlar; polar maddelerin lipid depolanmasını arttırdığı, enerji metabolizmasında ve oksidatif streste değişiklere neden olarak memeli sağlığında toksijolojik etkilere neden olabileceğine ışık tutmuştur (Yuan et al., 2020). Isıtılmış hindistan cevizi yağı ile beslenen ratların tekrarlı bir şekilde bu yağı tüketmeleri sonucunda karaciğerlerinde genotoksik etkiler ve prekanseröz lezyonlar meydana gelmiştir. (Srivastava et al., 2010).

Toplam polar maddeyi oluşturan TAG oligomerleri, TAG dimerleri, okside TAG monomerleri, digliseridler ve serbest yağ asitlerinin herbirinin reaksiyon kinetikleri ve sağlık etkileri farklılık göstermektedir (Li et al., 2019). Bu bileşiklerin her birisi oksidasyon süreçlerinde rol oynamaktadır. Ancak çoğu çalışma bu bileşiklerin ayrı ayrı sağlık etkilerini değerlendirmek yerine toplam polar madde miktarının etkilerine yoğunlaşmıştır. Bu nedenle bu bileşiklerin sağlık etkileri ve ilişkili mekanizmalara ilişkin bilgiler çelişkilidir (Li et al., 2016). Yapılan bir çalışmada, okside TAG monomerlerinin hipertansiyonla ilişkili olarak güçlü toksikolojik etkiler

gösterebildiği ancak digliseridler ve serbest yağ asitlerinin daha az zararlı etkilerinin olduğu belirlenmiştir (Brühl, 2014). TAG olimerleri ve TAG dimerlerinin okside TAG monomerlerine kıyasla hidroliz oranlarının ve absorbsiyonlarının da daha az olması nedeniyle sağlığa daha az olumsuz etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (Cao, Wang, Zhang, & Wang, 2013; Márquez-Ruiz, Guevel, & Dobarganes, 1998). Benzer şekilde, TAG polimerlerinin ve okside TAG monomerlerinin rezorpsiyon oranının hayvanlarda toksik etkiye neden olabilecek yeterlilikte olduğunu saptamıştır (Márquez-Ruiz et al., 1998; Perkins & Erickson, 1996).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kızartma yöntemi, beslenme ve sağlık açısından ilk sıralarda tercih edilmesi gereken bir yöntem olmasa da günümüzde en çok kullanılan pişirme yöntemleri arasında yer almaktadır. Ancak kızartma yağının tekrarlı ve yüksek sıcaklıklarda özellikle ticari ve endüstriyel amaçlarla kullanımı yağda bozunma reaksiyonlarının oluşumuna neden olmaktadır. Evsel uygulamalarda bozunma ürünlerinin oluşumu ve maruziyetin azaltılması için kızartma yağı her kızartma işleminden sonra mutlaka süzülmeli, ağzı kapalı olarak karanlık ve serin bir yerde saklanmalıdır. Tekrar kullanılacak kızartma yağlarının içerisine %15-20 oranında yeni yağ katılmalıdır.

Bozunma reaksiyonları sonucunda meydana gelen polar maddelerin deney hayvanlarındaki olumsuz sağlık etkileri literatürde sıkça yer almaktadır. Ancak polar maddelerin biyolojik ve moleküler mekanizmalara olan etkisi ile ilgili sonuçlar henüz netlik kazanmamış durumdadır. Polar maddelerin uzun dönemli tüketimlerinin sağlık üzerine etkileri ve olası mekanizmaların belirlenmesi için insanlar üzerinde yapılmış ve yalnızca toplam polar madde miktarına yönelik olmayan (her bir polar bileşiğe özgü tasarlanmış) daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Potansiyel sağlık etkileri nedeniyle kızartma yağlarında polar madde miktarına ilişkin kısıtlamalar getirilmesi bir zorunluluk haline gelmiş ve bu nedenle birçok ülke bu kapsamda yasal limitler belirlemişlerdir. Ancak yağ ile besinlerin bileşenleri arasındaki reaksiyonlar ile besinin kendisi de bozunma ürünleri oluşturabilmektedir. Bu nedenle besinlerde meydana gelen polar madde miktarına yönelik ve ayrıca farklı kızartma yağı çeşitlerine özgü olarak spesifik limitlerin belirlenmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu hususta konunun uzmanlarına ve karar verici mekanizmalara önemli görev ve sorumluluklar düşmektedir.

KAYNAKLAR

Adjonu, R., Zhou, Z., Prenzler, P. D., Ayton, J., & Blanchard, C. L. (2019). Different processing practices and the frying life of refined canola oil. *Foods, 8*(11), 527.

Anon. (2007). Kızartma Amacıyla Kullanılan Katı ve Sıvı Yağların Kontrol Kriterleri Tebliği 26627 C.F.R.

Anon. (2012).Kızartmada Kullanılmakta Olan Katı ve Sıvı Yağlar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliği 28290 C.F.R.

AOAC. (2002). Official Method 982.27. *Polar components in frying fats*, Chapter 41.41. 34.

AOCS, (2020). Determination of Polar Compounds in Used Frying Oils and Fats by Adsorption Chromatography. Retrieved from https://lipidlibrary.aocs.org/chemistry/physics/frying-oils/determination-of-polar-compounds-in-used-frying-oils-and-fats-by-adsorption-chromatography

Ben Hammouda, I., Triki, M., Matthäus, B., & Bouaziz, M. (2018). A comparative study on formation of polar components, fatty acids and sterols during frying of refined olive pomace oil pure and its blend coconut oil. *Journal of Agricultural and Food chemistry, 66*(13), 3514-3523.

Billek, G. (2000). Health aspects of thermoxidized oils and fats. *European Journal of Lipid Science and Technology, 102*(8-9), 587-593.

Boskou, G., Salta, F. N., Chiou, A., Troullidou, E., & Andrikopoulos, N. K. (2006). Content of trans, trans-2, 4-decadienal in deep-fried and pan-fried potatoes. *European Journal of Lipid Science and Technology, 108*(2), 109-115.

Brühl, L. (2014). Fatty acid alterations in oils and fats during heating and frying. *European Journal of Lipid Science and Technology, 116*(6), 707-715.

Cao, W., Wang, X., Zhang, W., & Wang, X. (2013). Toxic effects of triacylglycerol polymer on macrophages in vitro. *European Journal of Lipid Science and Technology, 115*(7), 756-763.

Choe, E., & Min, D. (2007). Chemistry of deep-fat frying oils. *Journal of Food Science, 72*(5), R77-R86.

Cohn, J. S. (2002). Oxidized fat in the diet, postprandial lipaemia and cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology, 13*(1), 19-24.

Correia, A. C., Dubreucq, E., Ferreira-Dias, S., & Lecomte, J. (2015). Rapid quantification of polar compounds in thermo-oxidized oils by HPTLC-densitometry. *European Journal of Lipid Science and Technology, 117*(3), 311-319.

Daun, J. K., & Cantrill, R. (2003). Process for development of standard methods for the analysis of fats, oils and lipids. *Advances in Lipid Methodology—Five*, 273-299.

Depren, E, Seven, Ü., Güçer, Ş. (2008). *Isıl İşlem Sırasında Zeytinyağında Meydana Gelen Fiziksel Ve Kimyasal Değişimler* Paper presented at the I.Ulusal Zeytin Öğrenci Kongresi, Edremit-Balıkesir.

Dobarganes, C., & Márquez-Ruiz, G. (2015). Possible adverse effects of frying with vegetable oils. *British Journal of Nutrition, 113*(S2), S49-S57.

Erickson, M. D. (2015). *Deep frying: chemistry, nutrition, and practical applications*: Elsevier.

Firestone, D. (2007). Regulation of frying fat and oil *Deep frying* (pp. 373-385): Elsevier.

Guillén, M. D., & Goicoechea, E. (2008). Toxic oxygenated α, β-unsaturated aldehydes and their study in foods: a review. *Critical reviews in food science and nutrition, 48*(2), 119-136.

Hosseini, H., Ghorbani, M., Meshginfar, N., & Mahoonak, A. S. (2016). A review on frying: procedure, fat, deterioration progress and health hazards. *Journal of the American Oil Chemists' Society, 93*(4), 445-466.

Innawong, B., Mallikarjunan, P., & Marcy, J. E. (2004). The determination of frying oil quality using a chemosensory system. *LWT-Food Science and Technology, 37*(1), 35-41.

Jiang, H., Chen, W., Jia, Z., & Tao, F. (2019). Physiochemical properties of short-term frying oil for chicken wing and its oxidative stability in an oil-in-water emulsion. *Food science & nutrition*. 8(1), 668-674.

Kayahan, M. (2005). *Yemeklik yağ rafinasyon teknolojisi*: TMMOB Gıda Mühendisleri Odası.

Kerr, W. (2017). Implications of Non-Equilibrium States and Glass Transitions in Fried Foods *Non-Equilibrium States and Glass Transitions in Foods* (pp. 209-239): Elsevier.

Li, J., Li, X., Cai, W., & Liu, Y. (2016). Comparison of different polar compounds-induced cytotoxicity in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Lipids in health and disease, 15*(1), 30.

Li, X., Wu, G., Yang, F., Meng, L., Huang, J., Zhang, H., Wang, X. (2019). Influence of fried food and oil type on the distribution of polar compounds in discarded oil during restaurant deep frying. *Food Chemistry, 272*, 12-17.

Liu, Y., Mu, Z., Shan, L., Fan, L., & Wang, X. (2010). Mutagenicity of frying oil and its polar components formed in heating. *J Chin Cereals Oils Assoc, 25*(6), 51-55.

Márquez-Ruiz, G. (2009). Determination of polar compounds in used frying oils and fats by adsorption chromatography. *AOCS lipid library*.

Márquez-Ruiz, G., Guevel, G., & Dobarganes, M. (1998). Applications of chromatographic techniques to evaluate enzymatic hydrolysis of oxidized and polymeric triglycerides by pancreatic lipase in vitro. *Journal of the American Oil Chemists' Society, 75*(2), 119-126.

Moreira, R. G., Sun, X., & Chen, Y. (1997). Factors affecting oil uptake in tortilla chips in deep-fat frying. *Journal of Food Engineering, 31*(4), 485-498.

Nwanguma, B., Achebe, A., Ezeanyika, L., & Eze, L. (1999). Toxicity of oxidized fats II: tissue levels of lipid peroxides in rats fed a thermally oxidized corn oil diet. *Food and chemical toxicology, 37*(4), 413-416.

Orthoefer, F. T., & List, G. R. (2007a). Dynamics of frying *Deep frying* (pp. 253-275): Elsevier.

Orthoefer, F. T., & List, G. R. (2007b). Evaluation of used frying oil *Deep frying* (pp. 329-342): Elsevier.

Orthoefer, F. T., & List, G. R. (2007c). Initial quality of frying oil *Deep Frying* (pp. 33-48): Elsevier.

Perkins, E. G., & Erickson, M. D. (1996). *Deep fryingChemistry, nutrition and practical applications*.

Rakıcıoğlu, N., & Baysal, A. (1988). Yağda Kızartma Yöntemi İle Pişirmede Oluşan Fiziksel ve Kimyasal Değişiklikler ve Bunların İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi, 17*(1), 121-130.

Rossell, J. (2001). *Frying: improving quality* (Vol. 56): Woodhead Publishing.

Sacır, H. (1972). Kızartma Yaparken Yağlarda Oluşan Değişiklikler ve Bu Yağların Beslenme ve Sağlığa Olan Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi, 1*(3), 183-190.

Saguy, I. S., & Dana, D. (2003). Integrated approach to deep fat frying: engineering, nutrition, health and consumer aspects. *Journal of Food Engineering, 56*(2-3), 143-152.

Soriguer, F., Almaraz, M. C., Garcia-Almeida, J., Cardona, I., Linares, F., Morcillo, S., Hernando, V. (2010). Intake and home use of olive oil or mixed oils in relation to healthy lifestyles in a Mediterranean population. Findings from the prospective Pizarra study. *British Journal of Nutrition, 103*(1), 114-122.

Srivastava, S., Singh, M., George, J., Bhui, K., Saxena, A. M., & Shukla, Y. (2010). Genotoxic and carcinogenic risks associated with the dietary consumption of repeatedly heated coconut oil. *British Journal of Nutrition, 104*(9), 1343-1352.

Sumnu, S. G., & Sahin, S. (2008). *Advances in deep-fat frying of foods*: CRC Press.

Ulusoy, B. Ö., & Ergin, G. (2006) Yüksek Linolenik Asitli Kanola Yağının Derin Kızartma Sırasındaki Oksidatif S tabilitesi.

Warner, K., (2002). Chemistry of frying oils. In: Akoh, C.C., Min, D.B. (Eds.) Food Lipids. Chemistry, Nutrition and Biotechnology. Marcel Dekker, New York, pp. 205–221. Türkiye 9. Gıda Kongresi, 24-26 Mayıs 2006, Bolu.

Warner, K. A. (2008). Food uses for soybean oil and alternatives to transfatty acids in foods *Soybeans* (pp. 483-498): Elsevier.

Yuan, L., Jiang, F., Cao, X., Liu, Y., & Xu, Y.-J. (2020). Metabolomics reveals the toxicological effects of polar compounds from frying palm oil. *Food & Function, 11*(2), 1611-1623.

Bölüm 52

ALZHEİMER HASTALIĞI

Ege SEVİNÇ[1], Duygu AYGÜNEŞ JAFARİ[2], Buket KOSOVA[3]

1 Dr. Öğrencisi, Ege Universitesi Tip Fakultesi Tibbi Biyoloji Anabilim Dali, egesevinc08@gmail.com
2 Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, duygu.aygunes@ege.edu.tr
3 Doç. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, buket.kosova@ege.edu.tr

1. Genel Bilgiler

1.1 Alzheimer Hastalığının Genel Tanımı

İnsan ömrünün dikkate değer bir şekilde artmasıyla birlikte, yaşlanma toplum için yeni bir problem haline gelmiştir. Özellikle yaşla-ilişkili nörodejeneratif hastalıklar yaşı ilerlemiş kişilerin hayat kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (Hong ve ark., 2018). Demans (bunama) terimi, klinik olarak hafıza, öğrenme, oryantasyon, dil, anlama ve yargılama bozuklukları ile karakterize edilen, ilerleyici ve dejeneratif beyin patolojilerinin heterojen bir grubunu tanımlamak için kullanılır (Cacace, Sleegers, ve Van Broeckhoven, 2016).

Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı (AH) demansın en yaygın nedenidir ve vakaların yaklaşık %60-80' inden sorumludur. Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) yayınladığı güncel rapora göre dünya çapında yaklaşık 50 milyon insan AH' den etkilenmekte ve bu sayı her geçen yıl artmaktadır (Di Resta ve Ferrari, 2019; Götz, Bodea, ve Goedert, 2018). AH' de tipik olarak, ilerleyici hafıza kaybı ve kelime bulma, mekânsal biliş, akıl yürütme, yargılama ve problem çözme gibi ek bilişsel işlevlerde düşüş ile azalmış fiziksel işlev görülür. İlerleyen dönemlerde kişiler günlük aktiviteleri yerine getiremez, sürekli tıbbi bakıma bağımlı hale gelirler ve nihayetinde ölüm gerçekleşir. Beyindeki patolojik değişiklikler, klinik semptomların başlamasından 20-30 yıl önce başlayabilir. Hastalık başlangıcından itibaren hastaların ortalama sağkalım süresi 10 yıldan daha azdır. AH' den kaynaklanan ölüm yüzdesi (% 71); inme (% 23) veya prostat kanseri (% 11) gibi diğer patolojilerde görülen ölümlerden daha yüksektir. AH yaşlı nüfus arasında artan öneme sahip önemli bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte bir tedavisi yoktur ve mevcut tedaviler semptomları geçici olarak hafifletmekle sınırlıdır. Son yıllarda 400'den fazla ilaç denemesi gerçekleştirilmiş ancak maalesef başarısız olmuştur. Bu durum hasta gruplarının heterojenliğine veya hastalığın ileri evrede olmasına bağlı olabilir (Cacace ve ark., 2016; Di Resta ve Ferrari, 2019; Götz ve ark., 2018; Sathya ve ark., 2012).

1.2. Alzheimer Hastalığının Patolojisi ve Oluşum Mekanizmaları

AH' de belirgin şekilde etkilenen beyin yapısı öğrenme ve bellekten sorumlu olan hipokampus olup, bunu takiben korteks, amigdala ve nucleus basalis yapılarının dejenerasyonudur (Götz ve ark., 2018). Başlıca patolojik özellikleri 1907'de Alman nöropatolog Alois Alzheimer tarafından tanımlanan AH, özellikle hipokampüs ve korteks bölgelerinde yaygın olarak iki lezyon ile karakterize edilir (Vetrivel ve Thinakaran, 2010). Bunlar; amiloid-β peptidlerin hücre dışı senil plaklar ve hiperfosforile tau proteinlerinin hücre içi nörofibriler yumaklar (NFY) şeklinde birikimidir

(Videnovic, Lazar, Barker, ve Overeem, 2014). Günümüzde, hastalığın patogenezinde rol oynayan bu yanlış katlanmış protein birikimleri pozitron emisyon tomografisi (PET) ile görselleştirilebilir ve nörodejenerasyonun sonuçları yapısal MRI, fonksiyonel MRI ve glikoz metabolizması PET ile incelenebilir (Jagust, 2018). Aβ agregatları, amiloid plaklar olarak bilinen histolojik lezyonları oluştururlar. Bunlar daha sonra fibriler tau ile dolu nöritlerle çevrildiğinde nöritik plaklar olarak adlandırılırlar (Götz ve ark., 2018). Bu değişiklikler, hipokampusten kortekse ve çevresindeki bölgelere ve nihayetinde de neokortekse yayılarak sinaps dejenerasyonu, inflamasyon ve nöronal ölüm gerçekleşir, böylece özellikle hipokampüs bölgesinde atrofiye neden olur. AH beynindeki hipokampal ve kortikal atrofi nörogörüntüleme incelemesi ile ortaya çıkarılabilir. Beynin frontal ve temporal lobları atrofiye özellikle duyarlıdır ve beyin hacmindeki bu azalma (atrofi) ile bağlantılı olarak bilişsel işlevlerde kademeli bir düşüş görülür (Cheignon ve ark., 2018; Di Resta ve Ferrari, 2019; Jagust, 2018; Vassar ve Kandalepas, 2011; Videnovic ve ark., 2014).

Senil plakları oluşturan ve hastalığı karakterize eden anahtar özelliklerden biri olan Amiloid-β (Aβ), bir tip I transmembran proteini olan amiloid prekürsör proteinin (APP)' den amiloidojenik olay olarak adlandırılan ve iki proteazın (β- ve γ-sekretaz) rol oynadığı iki aşamalı kesim işlemi sonucu salınır. Bu kesim işlemi sonucu anormal agregatlar oluşturma kabiliyetine sahip, 39-42 amino asit uzunluğunda ve C- ile N- terminali kesilmiş Aβ peptidleri oluşur (Di Fede ve ark., 2018; Guo, Wang, Li, Wiese, ve Zheng, 2012; Vetrivel ve Thinakaran, 2010). Amiloid prekürsör proteinini sentezleyen APP geni 21. kromozomda lokalizedir ve genin alternatif splicing sonucu oluşan farklı izoformları mevcuttur. AH patolojisi ile APP' nin aşırı ekspresyonunun direkt korelasyonu, Down sendromunda görülen 21. kromozom trisomisinin APP geninin fazladan bir kopyasına yol açması nedeniyle belirgin bir şekilde görülmektedir. AH ailelerinde yapılan tüm genom-bağlantı (WGL) çalışmaları, kromozom 21q üzerinde bulunan genetik bir kusur için destekleyici kanıt sağlamıştır (Cacace ve ark., 2016; Vetrivel ve Thinakaran, 2010). APP, evrimsel olarak korunmuş bir protein ailesine ait olduğu ve APP ile bunun homologlarının birlikte eksikliği memelilerde erken doğum sonrası ölüme yol açtığı için merak uyandırmış ve yoğun bir şekilde çalışılmıştır. APP' nin, nörit büyümesinin düzenlenmesi, hücre adezyonu, sinaptogenez, nöron göçü ve hücre sağkalımını içeren birçok fonksiyonu olduğu düşünülmektedir (Guo ve ark., 2012; Vetrivel ve Thinakaran, 2010).

APP kesiminde rol oynayan üç sekretazın hepsi de transmembran proteazlarıdır: β-sekretaz (BACE1) bir transmembran aspartil proteazdır, α-sekretaz aktivitesi, ADAM (bir disintegrin ve metalloproteaz) ailesinin en az üç üyesi (ADAM9, ADAM10 ve ADAM17) ile ilişkilidir ve γ- sek-

retaz, her biri transmembran protein olan dört ana altbirim (presenilinler (PSEN1-2), nikastrin, PEN2 ve APH1) içeren bir multiprotein kompleksidir (Sathya ve ark., 2012; Vassar ve Kandalepas, 2011; Vetrivel ve Thinakaran, 2010). β-sekretaz (BACE1; beta-alanı amiloid öncü protein kesim enzimi 1, memapsin-2 veya ASP-2), 501 aminoasit uzunluğunda tip 1 transmembran aspartik asit proteazdır. İnsan BACE1 geni 11. kromozom üzerinde bulunur ve dokuz ekson ve sekiz intron içerir. ER ve lizozomda az miktarda BACE1 bulunmasına rağmen, çoğunluğu endozomlar ve golgi aygıtı içinde bulunur. BACE1, APP' yi ekstrasellüler 671. (met) ve 672. pozisyondan (asp) keserek, çözünür N-terminal fragmanı sAPPβ ve 99 amino asit uzunluğunda membran ile ilişkili C-terminal fragmanı CTFβ' yi (C99) üretir. CTFβ daha sonra transmembran alanı içinden 711-713. pozisyonlarda γ-sekretaz ile kesilir ve oluşan Aβ peptidi ekstrasellüler alana salınır. Kesim sonucu oluşan bu protein anormal kendiliğinden agregasyona neden olur. Öte yandan, α-sekretaz ise APP' yi ekstrasellüler bölgede BACE1 kesim bölgesinin 16 amino asitlik downstreaminden keserek, çözünür N-terminal fragman APPsα ve 83 amino asitlik membran ile ilişkili C-terminal fragmanı CTFα (C83) üretir. CTFα daha sonra transmembran alanı içinden γ-sekretaz tarafından kesilir toksik olmayan p3 (3 kDa) peptidi oluşur. γ-sekretaz kesiminin ardından her iki CTF de (α ve β), APP intrasellüler alanını (AICD) sitoplazmaya bırakacaktır. α-sekretaz aracılı APP kesimi Aβ üretimini önler ve bu nedenle amiloidojenik olmayan yol olarak adlandırılırken, β-sekretaz aracılı APP kesilmesi Aβ peptidlerini üretir ve amiloidojenik yol olarak adlandırılır (Chen ve ark., 2012; Di Resta ve Ferrari, 2019; Guo ve ark., 2012; Sathya ve ark., 2012; Vassar ve Kandalepas, 2011; Vetrivel ve Thinakaran, 2010). γ-sekretaz, heterojen alan tercihi nedeniyle APP' nin transmembran segmenti içinde birden çok bölgede kesim yapabilir, böylece patojenik 42 aminoasitlik peptid olan Aβ42 de dahil olmak üzere değişen uzunluklarda (39-42 aa) Aβ peptidleri üretir. Aβ' nın daha uzun formları, AH patolojisinin gelişimi için kritik olduğu düşünülen olaylardan hızlı birikim yapma, oligomerizasyon ve fibril oluşumuna eğilimlidir. Aβ, Merkezi Sinir Sistemi (MSS)' nde normal olarak üretilmesine rağmen, bu α- ve β- yolları APP substratı için rekabet edebilir. APP' nin amiloidojenik ve amiloidojenik olmayan işlemleri α- ve β- sekretazların hücresel düzeylerine bağlıdır. APP' nin, normal beyinde tercihen amiloidojenik olmayan yol ile kesildiği düşünülmektedir, ancak AH' de denge amiloidojenik yola doğru kayar. β-sekretaz gen ekspresyonu, APP işleme yollarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. β-sekretaz aktivitesi, vücut hücrelerinin ve dokularının çoğunda bulunurken, nöral doku ve nöronal hücre hatlarında maksimum seviyede bulunur. α-sekretaz işleme nöronal olmayan hücrelerde baskın olmakla birlikte, APP esas olarak nöronal hücrelerde yüksek miktarda β-sekretaz bulunmasının bir sonucu olarak nöronlardaki amiloidojenik yolağa kanalize edilir. APP geni, güçlü bir

housekeeping gen benzeri promotör altında nöronal ve nöronal olmayan hücrelerde güçlü bir şekilde eksprese edilmesine rağmen, insan BACE1 geninin ekspresyonu, çok zayıf bir promotöre sahip olması nedeniyle normal koşullar altında nispeten düşüktür. Yapılan çalışmalarda, sporadik AH' ye sahip kişilerin beyin korteksinde BACE1'in arttığı gösterilmiştir. BACE1 mRNA enerji yoksunluğu ile baskılanabilir bu da, azalmış beyin metabolizması ve sporadik AH arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu belirtir (Sathya ve ark., 2012; Vassar ve Kandalepas, 2011; Vetrivel ve Thinakaran, 2010). Transkripsiyon ve translasyon düzeyinde BACE1 ekspresyonunun düzenlenmesindeki bozukluk AH patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Transkripsiyonel seviyede, BACE1 gen ekspresyonu hipoksi tarafından düzenlenir. Hipoksi uygulamasının AH transgenik farelerinde Aβ birikimini önemli ölçüde arttırdığı ve hafıza eksikliklerine yol açtığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Chen ve ark., 2012).

Tau patolojisinin gelişimi karmaşık çok faktörlü bir süreçtir. Normal koşullar altında, tau proteini mikrotübüllere bağlanarak yapılarını stabilize eder ve hücre içi trafiğin düzenlenmesine katkıda bulunur. Tau, ağırlıklı olarak aksonlarda yoğunlaşır ve doğal halinde katlanmamış olarak bulunan, oldukça çözünür bir mikrotübül ilişkili protein (MAP)'dir. Bununla birlikte, AH ile Pick hastalığı, frontotemporal demans, travmatik beyin hasarı, inme ve iskemi gibi bir dizi durumda tau' nun normal fonksiyonu bozulur, böylece nöritlerde nöropil iplikler ve somada NFY' ler olarak hiperfosforillenmiş filamentöz formda birikir ve NFY patolojisinin gelişmesine yol açar. Bu koşulların her birinde tau lezyonları mevcut olmasına rağmen, tau patolojisinin başlangıç yeri, ilerlemesi, ilişkili semptomlar ve etkilenen hücre tipleri ile hatta tau filamanlarının ultrastrüktürü dahil olmak üzere birçok yönü hastalığa bağlıdır. Gerçekten de, sitoiskelet disfonksiyon, AH de dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın ortak bir özelliğidir (Congdon ve Sigurdsson, 2018; Giacobini ve Gold, 2013; Götz ve ark., 2018; Jagust, 2018; Saito ve Saido, 2018). Patolojik tau, fosforillenmiş ön-yumaklar ve nöropil ipliklerin gelişimi ile semptomların başlamasından on yıllar önce beyinde görülebilir (Braak, Alafuzoff, Arzberger, Kretzschmar, ve Del Tredici, 2006; Braak, Thal, Ghebremedhin, ve Del Tredici, 2011; Wharton ve ark., 2016). Yumak oluşumundan önce, tau, sağlıklı beyinlerde görülen normal tau' dan farklılaşmasını sağlayan hiperfosforilasyon, asetilasyon, N-glikosilasyon ve kesilme dahil olmak üzere bir dizi post-translasyonel modifikasyona uğrar. O-GlcNAsilasyon (O-bağlı N-asetilglukosaminilasyon) hariç olmak üzere, tau' nun translasyon sonrası modifikasyonları tau-mikrotübül bağlanmasına müdahale eder ve tau yanlış katlanmasını teşvik eder. AH, beyinde yüksek düzeylerde intranöronal hiperfosforile tau kalıntılarının varlığıyla karakterize edilmektedir. AH' de tau somatodendritik alanda birikir ve bu işlem Aβ tarafından kolaylaştırılır.

Tau agregatlarının birikmesi, diğer bölgelere yayılmadan önce entorinal korteks ve hipokampüsten başlayarak oldukça stereotipik bir model izler. AH' de tau, monomerler, küçük oligomerik türler, eşleştirilmiş sarmal filamentler (PHF'ler) ve düz filamentler olarak bulunur. Yetişkin insan MSS' deki nöronlarda MAPT (mikrotübül-ilişkili protein tau) geninin alternatif mRNA splicing yoluyla altı tau izoformu ifade edilir. AH' de, tau agregatları üç tekrarlı ve dört tekrarlı tau izoformlarının bir karışımıdır (Congdon ve Sigurdsson, 2018; Giacobini ve Gold, 2013; Götz ve ark., 2018; Saito ve Saido, 2018). AH' de beyin nöronları, mikrotübüllerin sayısında ve uzunluğunda bir azalma, stabil mikrotübüllerin bir belirteci olan asetillenmiş tubulin seviyelerinin düşmesi ve veziküller ve organeller içeren aksonal şişlikler gösterir (Cash ve ark., 2003; Hempen ve Brion, 1996; Stokin ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2015). Ayrıca, tau, kinesin ve dinaminin akson boyunca hareketinde etkilidir ve buna ek olarak, APP ve organel taşınmasını engellediği gösterilmiştir (Dixit, Ross, Goldman, ve Holzbaur, 2008; Stamer, Vogel, Thies, Mandelkow, ve Mandelkow, 2002; Vershinin, Carter, Razafsky, King, ve Gross, 2007). Hücre ve hayvan modellerinden elde edilen veriler tau' nun Aβ kaynaklı toksisitenin bir düzenleyicisi olduğunu göstermektedir (Rapoport, Dawson, Binder, Vitek, ve Ferreira, 2002; Roberson ve ark., 2007; Vossel ve ark., 2010). Tau proteinini kodlayan MAPT genindeki mutasyonların AH ile ilişkisi bulunamamıştır ancak AH' nin genetiği APP-merkezli olmasına rağmen, hastalığın klinik gelişimi NFY' lerin varlığına da bağlıdır (Götz ve ark., 2018).

1.3. Alzheimer Hastalığının Genetik Temeli

Genetik açıdan bakıldığında, AH çok faktörlü etiyolojisi ile oldukça karmaşık bir hastalıktır. AH' nin patojenik mekanizması oldukça tartışmalı olmasına rağmen Aβ kaskad hipotezi en çok tercih edilendir. Bu hipotez, yanlış düzenlenmiş APP kesimi veya bozulmuş klerensinden kaynaklanan aşırı Aβ oluşumunun AH' de merkezi bir rol oynadığını belirtir. Günümüzde hastalıkla ilişkili risk faktörleri; yaş, cinsiyet, kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri ve aile öyküsüdür. Yaş hastalığın en belirgin biyolojik risk faktörü olması sebebiyle hastalık gruplarını sınıflandırmak için sıklıkla kullanılır. AH' ye sahip bireyler, karakteristik klinik fenotipleri ve genetik riskleri temelinde yaygın olarak kabul edilen üç alt gruba ayrılabilirler. Vakalarının büyük çoğunluğunu (>90%) geç başlangıçlı AH (LOAD) formu oluşturur. Bu form poligeniktir ve etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Nöropatolojik ve klinik olarak ailevi AH formlarından ayırt edilemeyen bu form sporadik olup 65 yaşından sonra ortaya çıkar. Yaşı ilerlemiş kişilerde amnezi ile başlayan, yavaş ilerleyen bir süreci temsil eder ve genellikle patolojik olarak karmaşıktır. Serebrovasküler hastalık ile α-sinüklein ve TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP43) agregatları gibi diğer protein agregatlarının eşlik ettiği plak ve yumak patolojisi gösterir. Bunun yanı sıra, erken

başlangıçlı AH (EOAD) formunun nispeten "saf" bir plak ve yumak patolojik sürecini temsil etme olasılığı daha yüksektir; ayrıca, EOAD, spesifik sinir sistemlerinin işlev bozukluğunu yansıtan çarpıcı fokal nörodavranışsal fenotipler sunabilir. EOAD, vakaların küçük bir yüzdesini oluşturur. Genellikle 65 yaşından önce gelişir ve resesif kalıtım ile ilişkilendirilebilir. Kişiler 30 ve 65 yaşları arasında ilk semptomları göstermeye başlarlar ve EOAD hastalarının çoğuna 45 ile 60 yaşları arasında tanı konur. Son olarak, otozomal dominant kalıtım geçişli AH (ADAD) formu da genellikle erken başlangıçlı olmakla birlikte, otozomal dominant kalıtım göstermesi sebebiyle EOAD' dan ayrılır. Bu formda görülen mutasyonlar nedeniyle erken başlangıçlıdır ve 65 yaşından önce klinik semptomlar gelişir. Bu form oldukça penetrandır ve hayvan modellemesinin ana hedefini temsil eder. ADAD' da görülen bu mutasyonlar üç farklı gende keşfedilmiştir: APP, Presenilin 1 ve 2 (PSEN1 ve PSEN2). Bu genlerdeki mutasyonlar EOAD vakalarının % 5-10' undan sorumludur. Ailesel formlar AH vakalarının düşük bir kısmını oluştursa da kalıtım derecesinin yaklaşık % 60-80 olduğu düşünülmektedir (Cacace ve ark., 2016; Chen ve ark., 2012; Di Resta ve Ferrari, 2019; Götz ve ark., 2018; Guo ve ark., 2012; Jagust, 2018). APP genindeki ailesel AH bağlantılı mutasyonların tanımlanması, APP' nin hücre biyolojisine ve hastalık patolojisini hafifletmek için Aβ üretimini düzenlemek amacıyla bu sekretazlara olan ilgiyi arttırmıştır (Vetrivel ve Thinakaran, 2010). APP ve PSEN1-2 (PS1-2) genleri üzerindeki mutasyonlar, APP' nin kesim işlemini bozarak Aβ peptid üretiminin artmasına yol açar ve amiloidojenik yolun EOAD patogenezine katılım hipotezini destekler. PSEN genlerindeki mutasyonlar, missense, küçük indeller (insersiyon/delesyon) ve özellikle PSEN1 üzerinde genomik bir delesyon da dahil olmak üzere farklı heterozigot varyantlardır. PSEN1, ilişkili üç EOAD geninin hepsinde en sık mutasyon geçirmiş gendir. PSEN1 mutasyonları daha şiddetli bir fenotip, tam bir penetrasyon ve 30 ila 50 yıl arasında bir başlangıç yaşı ile ilişkiliyken, PSEN2 mutasyonları taşıyan probandlarda başlangıç yaşı daha değişkendir (39-83 yıl) ve penetrasyon tam değildir. Özetle, APP, PSEN1 ve PSEN2 genleri için mutasyon sıklığı sırasıyla <% 1,% 6 ve % 1'dir, yani büyük miktarda EOAD vakası genetik olarak çözülmemiş olarak kalır (Di Resta ve Ferrari, 2019; Guo ve ark., 2012). Bunun yanı sıra, APP veya PSEN1 promotör bölgesindeki tek nükleotid varyantları, artan LOAD riski ile de ilişkilendirilmiştir. İkiz çalışmaları, LOAD' in kalıtsallığını yaklaşık % 58-79 olarak tahmin etmektedir. Ailesel mutasyonlara ek olarak, genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), geç başlangıçlı AH (LOAD) ile ilişkili inme ve kalp hastalığı gibi vasküler hastalıkların da içinde bulunduğu 20' den fazla genetik lokus içinde ortak risk varyantlarının tanımlanması ile risk faktörlerini ortaya çıkarmıştır ve sporadik AH' nin altında yatan kompleks yapıya işaret etmektedir. Bunlardan apolipoprotein E' nin ε4 varyantı (APOEε4) ve miyeloid hücreler

2 üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör (TREM2) varyantları, geç başlangıçlı AH gelişme riski ile ilişkilidir (Cacace ve ark., 2016; Di Resta ve Ferrari, 2019; Götz ve ark., 2018; Vassar ve Kandalepas, 2011). APOE geni 19. kromozomda yer alır ve sinir sistemi, karaciğer, monositler ile makrofajlarda eksprese edilen bir polimorfik lipid taşıyıcısını (ApoE) kodlar. Bu da kolesterol taşınmasından sorumludur ve nöronal büyüme, sinir dokusu yaralanması onarımı, immünoregülasyon ve sinir rejenerasyonunda rol oynar. APOE' nin 4. ekzonunda iki tek nükleotid polimorfizmi (SNP) (rs429358 ve rs7412) tarafından tanımlanan, nispeten yaygın üç alelik varyantı vardır: ε2, ε3 ve ε4. Bu genler tarafından üretilen proteinlere sırasıyla ApoE2, ApoE3 ve ApoE4 denir. Özellikle, APOEε4 aleli, heterozigot hastalar için üç kat ve homozigot taşıyıcılarda ise 15 kat ailesel ve sporadik AH riskini arttırır. LOAD' li ailelerde yapılan bir genom çapında bağlantı çalışması ve daha sonra hasta/kontrol kohortlarında ilişki çalışmaları APOE geninin ε4 alelini LOAD için asıl genetik risk faktörü olarak tanımlar. APOEε4 ayrıca, en az bir ε4 alel taşıyıcılarında EOAD riskini de arttırır. APOEε4 alelinin, hastalığa katkıda bulunan diğer genetik faktörlerin ekspresyonunu değiştirebildiği düşünülmektedir. Öte yandan, ε2 allelinin AH' ye karşı koruyucu olduğu ve başlangıç yaşını geciktirdiği düşünülmektedir (Cacace ve ark., 2016; Di Resta ve Ferrari, 2019; Sims, Hill, ve Williams, 2020; Van Cauwenberghe, Van Broeckhoven, ve Sleegers, 2016). Bilişsel olarak sağlıklı birçok yaşlı insan önemli derecede beyin Aβ birikimi gösterir ve bu birikimin lokasyonu ve miktarı AH' de görülen ile benzerdir. Bu gibi bireylerde, beyin Aβ seviyeleri yaşla birlikte artar. Bu bilişsel olarak sağlıklı yaşlı insanlar arasında, LOAD için ana genetik risk faktörü olan APOEε4 alelini taşıyanlarda amiloid pozitifliği oranları iki katına çıkar. Bilişsel gerileme APOE4 taşıyanlarda ve daha fazla Aβ birikimi olanlarda daha hızlıdır (Jagust, 2018). Farklılıklarına rağmen, ADAD, EOAD ve LOAD birçok ortak özelliği paylaşır. Aβ birikiminin beyin boyunca dağılımı benzerdir, bu da dinlenme durumunda aktif olan bir dizi beyin bölgesi ile örtüşen geniş asosiyasyon korteks alanlarını etkiler. Tüm AH formları aynı zamanda Aβ birikiminden farklı bir tau birikimi modeli gösterir. Daha fazla ve daha yaygın tau birikimi, bilişsel olarak sağlıklı yaşlı bireylerde Aβ birikimi ile ilişkilidir. Aβ ve tau birikimi arasındaki konumsal ilişkiler uyumsuzdur; yani konumundan bağımsız olarak ne kadar fazla Aβ birikimi olursa, inferolateral temporal loblarda o kadar fazla tau birikimi olur (Jack ve ark., 2018; Jagust, 2018). Tüm bunların yanı sıra, epigenetik düzensizlik AH' de gen ekspresyonunu etkileyebilir. DNA (de) metilasyon, kromatin yeniden modellenmesi ve kodlanmayan RNA (ncRNA) ekspresyonu, AH başlangıcında ve ekspresyonunda başlangıçta düşünüldüğünden daha etkili bir rol oynuyor olabilir. AH hastalarında APP, PSEN1 ve APOE' nin promotör bölgesinde metilasyonda değişikliğin yanı sıra, hem AH hastalarında hem de AH transgenik fare modellerinde histon

asetilasyonunda değişiklik tanımlanmıştır (Cacace ve ark., 2016; Lardenoije ve ark., 2015).

Aβ' nin striatumda erken birikimi ADAD' ın dikkat çeken bir özelliğidir ve PET verilerinde, beyin Aβ birikiminin beklenen hastalık başlangıcından en az 15 yıl önce başladığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Bateman ve ark., 2012; Fleisher ve ark., 2012; Jagust, 2018). Beyin glikoz metabolizması Aβ birikiminin başlangıcından sonra azalmaya başlar, ancak belirti oluşumundan en az 10 yıl önce ortaya çıkar ve aynı zamanda beyin atrofisi de oluşur (Benzinger ve ark., 2013; Fleisher ve ark., 2015). Yakın tarihli bir çalışmada, tau' nun AH ile ilişkili PS1 mutasyonu taşıyan bilişsel olarak sağlıklı bireylerde beklenen semptom başlangıcından 6 yıl önce parahipokampal girusta biriktiği ve medyal temporal lob ile neokortekste yaygın tau birikiminin semptomlarla birlikte hastalık sürecinde daha sonra ortaya çıkmasının daha olası olduğu bulunmuştur (Quiroz ve ark., 2018). Hipometabolizma ve atrofi genellikle Aβ' yi takip eder, ancak bunlar kilit adımında değildir; örneğin, medyan temporal lobda Aβ birikimi ve hipometabolizma yokluğunda atrofi gelişirken, sıklıkla geniş Aβ birikimi gösteren striatum, nispeten geç hastalık aşamalarına kadar belirgin hipometabolizma veya atrofi göstermez. Bu veriler, ADAD' daki ilk kortikal anormalliğin medial pariyetal lobda Aβ birikimi olduğunu ve striatal Aβ birikiminin eşit derecede erken bir subkortikal olay olduğunu düşündürmektedir. Medyan temporal lobda Aβ birikimini tau birikimi izler (Jagust, 2018).

EOAD' lı bireyler, dil sistemlerine, görsel sistemlere veya frontal-yürütme sistemlerine verilen zararı yansıtan çarpıcı nörodavranışsal fenotipler sergileyebilirler. Fokalite ve sisteme özgü nörodavranışsal özellikler Aβ' nin bölgesel vurgusunu yansıtmaz, ancak glikoz hipometabolizması ve atrofi modeline güçlü bir uyum gösterirler. Aβ birikiminin miktarı ve modeli bu iki grup arasında farklılık göstermese de, EOAD' lı bireyler LOAD' lı kişilere kıyasla daha şiddetli temporopariyetal hipometabolizma gösterirler. Hem EOAD hem de LOAD' da tau birikimi, nörodejenerasyon ve biliş arasında güçlü ilişkiler vardır. Aβ için görüntüleme verilerinin aksine, PET görüntülemede görülen tau dağılımının mekansal modeli, semptom odağını, daha erken başlangıçta daha fazla şiddetini ve atrofi ve glikoz hipometabolizması modeliyle örtüşmeyi yansıtan çoklu hastalık özellikleri ile yüksek uyum gösterir. Böylece, EOAD' ın hem davranışsal hem de nörodejeneratif yönleri, Aβ' nınki ile karşılaştırıldığında tau' nun dağılımı ve yükü ile daha iyi açıklanmaktadır (Jagust, 2018).

Hem ADAD hem de LOAD, her iki durumda da hipometabolizma ve atrofiye en duyarlı bölge olan medial parietal lobda Aβ birikiminin erken başlaması ile karakterizedir. LOAD' lı bireylerde yaygın Aβ birikimi görülür fakat bu durum demans semptomlarının şiddeti ile zayıf ilişkilidir.

Glikoz hipometabolizması, EOAD hastalarında görülen temporoparietal bölgesel predileksiyonu daha az ölçüde de olsa yansıtır ve gözlenen kortikal atrofi, hipometabolizmayı 'AH imzası' olarak adlandırılan bir modelde büyük ölçüde tekrarlar. Bilişteki eksiklikler, Aβ birikimine kıyasla glukoz metabolizması ve atrofideki değişiklikler ile daha iyi açıklanmaktadır. Aβ ile hem glikoz metabolizması hem de atrofi arasındaki ilişkileri inceleyen birtakım çalışmalar bulunmaktadır (Archer ve ark., 2006; Chételat ve ark., 2010; Ewers ve ark., 2012; Furst ve ark., 2012; Jack ve ark., 2010; Jagust, 2018; Tosun, Schuff, Mathis, Jagust, ve Weiner, 2011).

Artmış tau düzeyleri hem daha fazla Aβ birikimi hem de daha kötü bilişsel işlev ile ilişkilidir, fakat özdeş değildir. EOAD' daki duruma benzer şekilde, LOAD' da, tau birikimi glukoz hipometabolizması ile ilişkilidir ve bu durum Aβ varlığında güçlendirilmiş bir ilişki sergiler (Jagust, 2018). Özetle, ADAD' daki striatumda Aβ birikimi hariç ADAD, LOAD ve EOAD'ın hepsi Aβ ve nörodejenerasyonun benzer dağılımlarını gösterir. Bununla birlikte, tau'nun nörodejenerasyon ve semptomlar açısından önemi sadece LOAD ve EOAD'da belirlenmiştir (Jagust, 2018).

Alzheimer hastalığı kompleks yapısı, moleküler temellerinin henüz kesin olarak ortaya konulamaması ve hastalık gruplarının etiyolojilerinin iç içe geçmesi sebebiyle tedavisine uzun bir yol var gibi gözükmektedir. Fakat her geçen gün gelişen yeni teknolojik laboratuvar uygulamaları sayesinde hastalığın genetiğinin daha iyi anlaşılması ile ilaç geliştirme çalışmalarının nihayetinde bir sonuca ulaşacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

Archer, H. A., Edison, P., Brooks, D. J., Barnes, J., Frost, C., Yeatman, T., … Rossor, M. N. (2006). Amyloid load and cerebral atrophy in Alzheimer's disease: An 11 C-PIB positron emission tomography study. *Annals of Neurology*, *60*(1), 145–147. https://doi.org/10.1002/ana.20889

Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., … Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, *367*(9), 795–804. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753

Benzinger, T. L. S., Blazey, T., Jack, C. R., Koeppe, R. A., Su, Y., Xiong, C., … Morris, J. C. (2013). Regional variability of imaging biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(47). https://doi.org/10.1073/pnas.1317918110

Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretzschmar, H., ve Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary

pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, *112*(4), 389–404. https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z

Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., ve Del Tredici, K. (2011). Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *70*(11), 960–969. https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379

Cacace, R., Sleegers, K., ve Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's ve Dementia*, *12*(6), 733–748. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012

Cash, A. D., Aliev, G., Siedlak, S. L., Nunomura, A., Fujioka, H., Zhu, X., … Perry, G. (2003). Microtubule Reduction in Alzheimer's Disease and Aging Is Independent of τ Filament Formation. *The American Journal of Pathology*, *162*(5), 1623–1627. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64296-4

Cheignon, C., Tomas, M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau, C., ve Collin, F. (2018). Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*, *14*, 450–464. https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014

Chen, C.-H., Zhou, W., Liu, S., Deng, Y., Cai, F., Tone, M., … Song, W. (2012). Increased NF-κB signalling up-regulates BACE1 expression and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*(01), 77–90. https://doi.org/10.1017/S1461145711000149

Chételat, G., Villemagne, V. L., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Ames, D., … Rowe, C. C. (2010). Relationship between atrophy and β-amyloid deposition in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *67*(3), 317–324. https://doi.org/10.1002/ana.21955

Congdon, E. E., ve Sigurdsson, E. M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *14*(7), 399–415. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z

Di Fede, G., Catania, M., Maderna, E., Ghidoni, R., Benussi, L., Tonoli, E., … Tagliavini, F. (2018). Molecular subtypes of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, *8*(1), 1–14. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21641-1

Di Resta, C., ve Ferrari, M. (2019). New molecular approaches to Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*, *72*(April), 81–86. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.010

Dixit, R., Ross, J. L., Goldman, Y. E., ve Holzbaur, E. L. F. (2008). Differential Regulation of Dynein and Kinesin Motor Proteins by Tau. *Science*, *319*(5866), 1086–1089. https://doi.org/10.1126/science.1152993

Ewers, M., Insel, P., Jagust, W. J., Shaw, L., Trojanowski J, J. Q., Aisen, P.,

… Weiner, M. W. (2012). CSF Biomarker and PIB-PET-Derived Beta-Amyloid Signature Predicts Metabolic, Gray Matter, and Cognitive Changes in Nondemented Subjects. *Cerebral Cortex*, *22*(9), 1993–2004. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr271

Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., … Reiman, E. M. (2012). Florbetapir PET analysis of amyloid-β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, *11*(12), 1057–1065. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70227-2

Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gutierrez Gomez, M., Langois, C. M., … Reiman, E. M. (2015). Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: A cross-sectional study. *JAMA Neurology*, *72*(3), 316–324. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3314

Furst, A. J., Rabinovici, G. D., Rostomian, A. H., Steed, T., Alkalay, A., Racine, C., … Jagust, W. J. (2012). Cognition, glucose metabolism and amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *33*(2), 215–225. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.011

Giacobini, E., ve Gold, G. (2013). Alzheimer disease therapy—moving from amyloid-β to tau. *Nature Reviews Neurology*, *9*(12), 677–686. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.223

Götz, J., Bodea, L. G., ve Goedert, M. (2018). Rodent models for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(10), 583–598. https://doi.org/10.1038/s41583-018-0054-8

Guo, Q., Wang, Z., Li, H., Wiese, M., ve Zheng, H. (2012). APP physiological and pathophysiological functions: Insights from animal models. *Cell Research*, *22*(1), 78–89. https://doi.org/10.1038/cr.2011.116

Hempen, B., ve Brion, J.-P. (1996). Reduction of Acetylated α-Tubulin Immunoreactivity in Neurofibrillary Tangle-bearing Neurons in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *55*(9), 964–972. https://doi.org/10.1097/00005072-199609000-00003

Hong, Y., Xu, J., Hu, Y., Li, L., Dong, Z., Zhu, T. ke, ve Wei, Y. qiu. (2018). Neuroinflammation and Neuroimmunomodulation in Alzheimer's Disease. *Current Pharmacology Reports*, *4*(5), 408–413. https://doi.org/10.1007/s40495-018-0148-z

Jack, C. R., Wiste, H. J., Schwarz, C. G., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Vemuri, P., … Petersen, R. C. (2018). Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, *141*(5), 1517–1528. https://doi.org/10.1093/brain/awy059

Jack, C. R., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., … Knopman, D. S. (2010). Brain beta-amyloid measures and

magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(11), 3336–3348. https://doi.org/10.1093/brain/awq277

Jagust, W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 687–700. https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-3

Lardenoije, R., Iatrou, A., Kenis, G., Kompotis, K., Steinbusch, H. W. M., Mastroeni, D., … Rutten, B. P. F. (2015). The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, *131*, 21–64. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.05.002

Quiroz, Y. T., Sperling, R. A., Norton, D. J., Baena, A., Arboleda-Velasquez, J. F., Cosio, D., … Johnson, K. A. (2018). Association Between Amyloid and Tau Accumulation in Young Adults With Autosomal Dominant Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *75*(5), 548. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4907

Rapoport, M., Dawson, H. N., Binder, L. I., Vitek, M. P., ve Ferreira, A. (2002). Tau is essential to β-amyloid-induced neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(9), 6364–6369. https://doi.org/10.1073/pnas.092136199

Roberson, E. D., Scearce-Levie, K., Palop, J. J., Yan, F., Cheng, I. H., Wu, T., … Mucke, L. (2007). Reducing Endogenous Tau Ameliorates Amyloid β-Induced Deficits in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Science*, *316*(5825), 750–754. https://doi.org/10.1126/science.1141736

Saito, T., ve Saido, T. C. (2018). Neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, *9*(4), 211–218. https://doi.org/10.1111/cen3.12475

Sathya, M., Premkumar, P., Karthick, C., Moorthi, P., Jayachandran, K. S., ve Anusuyadevi, M. (2012). BACE1 in Alzheimer's disease. *Clinica Chimica Acta*, *414*, 171–178. https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.08.013

Sims, R., Hill, M., ve Williams, J. (2020). The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, *23*(3), 311–322. https://doi.org/10.1038/s41593-020-0599-5

Stamer, K., Vogel, R., Thies, E., Mandelkow, E., ve Mandelkow, E.-M. (2002). Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *Journal of Cell Biology*, *156*(6), 1051–1063. https://doi.org/10.1083/jcb.200108057

Stokin, G. B., Lillo, C., Falzone, T. L., Brusch, R. G., Rockenstein, E., Mount, S. L., … Goldstein, L. S. B. (2005). Axonopathy and Transport Deficits Early in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Science*, *307*(5713), 1282–1288. https://doi.org/10.1126/science.1105681

Tosun, D., Schuff, N., Mathis, C. A., Jagust, W., ve Weiner, M. W. (2011). Spatial patterns of brain amyloid-β burden and atrophy rate

associations in mild cognitive impairment. *Brain*, *134*(4), 1077–1088. https://doi.org/10.1093/brain/awr044

Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., ve Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, *18*(5), 421–430. https://doi.org/10.1038/gim.2015.117

Vassar, R., ve Kandalepas, P. C. (2011). The β-secretase enzyme BACE1 as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *3*(3), 20. https://doi.org/10.1186/alzrt82

Vershinin, M., Carter, B. C., Razafsky, D. S., King, S. J., ve Gross, S. P. (2007). Multiple-motor based transport and its regulation by Tau. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(1), 87–92. https://doi.org/10.1073/pnas.0607919104

Vetrivel, K. S., ve Thinakaran, G. (2010). Membrane rafts in Alzheimer's disease beta-amyloid production. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1801*(8), 860–867. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.03.007

Videnovic, A., Lazar, A. S., Barker, R. A., ve Overeem, S. (2014). "The clocks that time us" - Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*, *10*(12), 683–693. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.206

Vossel, K. A., Zhang, K., Brodbeck, J., Daub, A. C., Sharma, P., Finkbeiner, S., … Mucke, L. (2010). Tau Reduction Prevents Aβ-Induced Defects in Axonal Transport. *Science*, *330*(6001), 198–198. https://doi.org/10.1126/science.1194653

Wharton, S. B., Minett, T., Drew, D., Forster, G., Matthews, F., Brayne, C., ve Ince, P. G. (2016). Epidemiological pathology of Tau in the ageing brain: application of staging for neuropil threads (BrainNet Europe protocol) to the MRC cognitive function and ageing brain study. *Acta Neuropathologica Communications*, *4*(1), 11. https://doi.org/10.1186/s40478-016-0275-x

Zhang, F., Su, B., Wang, C., Siedlak, S. L., Mondragon-Rodriguez, S., Lee, H., … Zhu, X. (2015). Posttranslational modifications of α-tubulin in alzheimer disease. *Translational Neurodegeneration*, *4*(1), 9. https://doi.org/10.1186/s40035-015-0030-4

Bölüm 53

MEME KANSERİNDE KULLANILAN DOĞAL BİLEŞİKLER

Duygu AYGÜNEŞ JAFARİ[1]

1 Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, duygu.aygunes@ege.edu.tr

Meme kanseri kadınlar arasındaki en yaygın kanserdir. Her yıl yaklaşık 2 milyon kadını etkileyerek, aynı zamanda kadınlardaki kanser kaynaklı ölümlerde en büyük payın sahibidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2018 yılında yaklaşık 627 bin kadın meme kanserinden ölmüştür; bu rakam kadınlardaki kanser ilişkili ölümlerin % 15' idir. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri sıklığı, gelişmemiş ülkelere göre daha fazladır. Ancak sıklığı tüm dünyada yükseliştedir (1).

Meme kanseri sıklığının azalması ve hastaların hayatta kalımını artırmak için erken teşhis ve doğru tedavi oldukça önemlidir. Son yıllarda kişiye özgü tedaviler tüm dünyada oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Kişiye özgü tedavide kişinin genetik özellikleri hesaba katılarak uygun ilaçlar belirlenmektedir. Bununla birlikte bazı klinisyenler, kemoterapötik ilaçları doğal, bitkisel ürünler ile destekleyen tedavi protokolleri kullanmaktadır. Doğal desteklerin meme kanserinde tamamlayıcı ve destek olarak kullanılması tüm dünyada giderek artan bir trend oluşturmaktadır.

Tamamlayıcı olarak kullanılan etken maddelerle yapılan bir çok bilimsel çalışma olup, sonuçlar umut vericidir. Meme kanserinde etkinliği gösterilen bazı doğal bileşikler genistein, curcumin, piperine, capsaicin ve sulforaphane'dır.

Genistein

Soya ürünlerinde bulunan baskın bir izoflavon olan genistein (4,5,7-trihydroxyisoflavone) çeşitli kanserlerde, özellikle meme ve prostat kanserinde, güçlü bir anti-tümöral etkiye sahiptir. Bir fitoöstrojen olan genistein, hem ERα hem de ERβ 'ya bağlanabilir . ERα / ERβ oranı meme tümörleri için prognostik bir belirteçtir.

Genistein, meme kanseri hücrelerinde proliferasyonu ve mitokondriyal fonksiyonları ERα / ERβ oranına bağlı bir şekilde düzenler. Genisteinle muamele edilen T47D hücrelerinde (düşük ERα / ERβ oranı) hücre döngüsü aresti indüklenmiş ve mitokondriyal fonksiyon artmıştır, bununla birlikte MCF-7 (yüksek ERα / ERβ oranı) ve MDA-MB-231 (ER-negatif) hücrelerinde bu değişiklikler gözlenmemiştir.

Benzer şekilde, genistein, meme kanseri hücrelerinde yine ERα / ERβ oranına bağlı olan oksidatif, ayrışma proteinleri, antioksidan enzimler ve sirtuini düzenlemiştir.

Ayrıca, genisteinin diğer anti-kanser ilaçları (cisplatin, paclitaxel, tamoxifen) ile sinerjetik etkisinin de, ERα/ERβ oranına bağlı olduğu gözlemlenmiş, genistein kombinasyonları ile mualemeledeki anti-kanser etkisinin, T47D hücrelerinde MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerine göre daha etkin olduğuna sonucuna varılmıştır (2).

Bununla birlikte, genistein MCF-7 hücrelerinde, IGF-1R / p-Akt sinyal yolunun etkisiz hale getirilmesi ve Bcl-2 / Bax mRNA ve protein ekspresyonunun azalması yoluyla apoptozu indüklemiştir (3).

Genistein ayrıca meme kanseri hücrelerinde epigenetik değişikliklere neden olabilir. Yapılan çalışmalarda genisteinin DNA metilasyonunu inhibe ettiği ve meme kanseri hücrelerinde bazı tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu durum genisteinin anti-kanser etkisine kısmen katkıda bulunabilir (4).

Ayrıca, meme kanseri hücrelerinde birçok prosurvival sinyal genistein tarafından bloke edilmiştir. Genistein, NF- κB ‘ nin aktivitesini Nocth-1 sinyal yolu ile inhibe ederek MDA-MB-231 hücrelerinin büyümesini doza bağımlı olarak inhibe etmiştir (5). Genistein ayrıca Hedgehog-Gli1 sinyal yolunun aşağı regülasyonu yoluyla hem in vitro hem de in vivo olarak meme kanseri kök hücre benzeri hücre popülasyonunu da azaltmıştır (6)

Curcumin

Curcumin (diferuloylmethane), Hindistan’da yaygın olan baharat zerdeçalın (*Curcuma longa*) biyolojik olarak aktif ana bileşiğidir. Bitkinin köklerinden elde edilen polifenol bir bileşiktir.

Zerdeçalın, genellikle farklı ülkelerin beslenme planlarında veya renklendirici madde olarak kulanımı yaygındır. Çeşitli hastalıklar ve tıbbi durumlar için terapötik ve koruyucu bir madde olarak yaygın şekilde kullanılır.

Curcumin, anti-enflamatuar, anti-oksidan, anti-mikrobiyal, anti-kanser ve yara iyileşmesi gibi oldukça iyi bilinen biyolojik aktivitelere sahiptir. Çalışmalar, curcuminin kanserde hücre döngüsünü etkileyebildiğini, böylece kanser hücrelerinin büyümesini baskıladığını, invazyon ve metastazı önlediğini göstermiştir.

Son yıllarda, curcuminin kanseri önleyici özellikleri klinik çevrelerce dikkat çekmiştir. Curcuminin kanser hücrelerinin büyümesini çeşitli moleküler mekanizmalarla, fakat temel olarak apoptoz yoluyla baskılayabildiğini gösteren birçok çalışma vardır. Bununla birlikte, çeşitli kanserlerde curcuminin anti-invaziv ve anti-metastatik etkilerini inceleyen birçok çalışma vardır.

Curcumin ayrıca, enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu, büyüme faktörlerini, büyüme faktörlerinin reseptörlerini, enzimleri, adezyon moleküllerini, apoptozla ilgili proteinleri ve hücre döngüsü proteinlerini düzenleyerek kanser hücrelerinin istilasını ve metastazını önleme yeteneğine de sahiptir. Curcumin, onkogenlerin, tümör baskılayıcı genlerin, çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve bunların sinyal yolaklarının aktivitesini modüle

ederek kanserde önemli roller oynamaktadır.

Nükleer faktör-kappa B (NF-κB), hücre proliferasyonunu ve sağkalımını kontrol eden genleri düzenleyen birincil transkripsiyon faktörlerinden biridir. Curcumin, NF-κB aktivasyonunu inhibe eder.

Aktivatör protein 1 (AP-1), proliferasyon ve apoptoz gibi hücresel süreçleri etkileyen farklı genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir başka önemli transkripsiyon faktörüdür. Curcumin AP-1 DNA-bağlama motifiyle etkileşerek meme kanseri hücrelerinde AP-1'in aktivasyonunu inhibe eder (7).

STAT3, kanser hücrelerinde yapısal olarak aktive olur ve STAT3 tarafından düzenlenen gen ürünleri, hücre döngüsü, hayatta kalma, anjiyogenez ve metastazda görev alır. Özellikle aktive edilmiş STAT3 seviyesinin farklı tümör tiplerinde metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Curcumin'ın STAT3' ü inhibe ettiği gösterilmiştir. Curcumin aynı zamanda IL-6 sitokin sinyalleme yolağının bir supresörü olarak işlev görür ve JAK aktivasyon döngüsüne bağlanır. Böylece STAT 3' ün fosforilasyonunu ve aktivasyonunu gerektiren ileri sinyali bloke eder (7-9).

Piperin

Piperin, karabiberden (*Piper nigrum*) izole edilmiş bir alkaloiddir ve meme kanseri önleyici etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada piperin, in vitro olarak TNBC hücreleri üzerinde büyüme, motilite ve metastaz inhibitör etkileri göstermiştir ve immün yetmezlik olan farelerde TNBC ksenograftlarının büyümesini baskılamıştır (10).

Başka bir çalışmada, piperin HER2-overeksprese meme kanseri hücrelerinde sitotoksisite ve apoptozu indüklemiş, migrasyonu inhibe etmiştir. Piperin, HER2 ve FAS ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe etmiş ve ERK1 / 2, p38 MAPK ve Akt sinyal yollarını modüle ederek AP-1 ve NF-κB' nin inaktivasyonu yoluyla EGF' nin neden olduğu MMP-9 ekspresyonunu aşağı regüle etmiştir.

Bununla birlikte piperin, zamana ve doza bağlı olarak 4T1 hücrelerinin (35-280 pmol / L dozlarında) büyümesini inhibe etmiş ve aktivasyona eşlik eden apoptozu (70-280 pmol / L dozlarında) doza bağlı bir şekilde indüklemiştir. Ayrıca, 5 mg / kg piperin enjeksiyonuna bağımlı olarak 4T1 tümör büyümesini inhibe etmiş ve akciğer metastazını in vivo'da önemli ölçüde baskılamıştır (10-13).

Tüm bu etkileriyle birlikte, piperin curcuminin biyoyararlılığını artırması sebebiyle, bir çok çalışmada curcumin ile birlikte kullanılmıştır. Curcumin ve piperin farklı dozlarda bir arada kullanıldığında, ikisinin ayrı ayrı kullanılmasından daha fazla etkili olduğu yapılan çalışmalarda gös-

terilmiştir. Hem ekstraktlar halinde, hem de son yıllarda nanotaşıyıcıların içinde genelde ikili halde kullanılmaktadır. Bu şekilde hazırlanan preparatlar hem in vitro, hem in vivo deneylerde kullanılmaktadır.

Capsaicin

Capsaicin (8-metil-N-vanilil-6-nonamid), Capsicum cinsi kırmızı biberlerden elde edilen bir maddedir. Meme kanseri hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkisinin olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (10).

Capsaicin ile muamele edilmiş MCF-7 meme kanseri hücrelerinde 24 saat sonunda, capsaicin apoptozu kaspazdan bağımsız bir yolla in vitro doza bağımlı olarak indüklemiştir. Ayrıca, MCF-7' da kapsaisin mitokondriyal disfonksiyonu indüklemekle ilişkilendirilerek apoptozu gerçekleştirmiştir. Başka bir çalışmada, kapsaisin hücre büyümesini inhibe etmiş ve MCF-7, MDA-MB231, T47D, SKBR-3 ve BT-474 hücre hatlarının in vitro göçünü engellemiştir. In vivo olarak, capsaisin farelerde belirgin ilaç yan etkileri olmadan, meme tümörlerinin hacmini %50 azaltmış ve preneoplastik meme lezyonlarının ilerlemesini % 80 oranında bastırmıştır. Mekanik olarak, bu etkiler EGFR / HER-2 yolağı aracılığıyla olmuştur (14-16).

Bununla birlikte, capsaisinin kanserdeki rolünün tartışmalı olduğuna dikkat edilmelidir. Bazı çalışmalar capsaisinin kendisinin mutajenik olduğunu, tümör oluşumunu desteklediğini ve insanlarda kanser riskini artırabildiğini göstermiştir (14-16).

Sulforaphane

Sulforaphane (SFN), lahana, karnabahar ve brokoli gibi lahana ailesinden gelen bitkilerde bulunan bir etken maddedir. Sağlık üzerinde bir çok olumlu etkileri bulunmakla birlikte, çeşitli etki mekanizmaları yoluyla güçlü bir meme karsinogenez inhibitörüdür. SFN, kısmen ERα mRNA transkripsiyonunu bloke ederek ve proteazom aracılı degradasyonu artırarak MCF-7 hücrelerinde ERα ekspresyonunu aşağı regüle edebilir (10). SFN ayrıca meme kanseri hücrelerinde hücre tipine özgü apoptozu indüklemiştir, çünkü farklı meme kanseri hücre hatlarında SFN ile aktive edilen apoptoz, farklı sinyal yollarından başlatılmıştır. Spesifik olarak, SFN, MDA-MB-231 hücrelerinde Fas ligandının indüksiyonu yoluyla kaspaz-3, kaspaz-8, ve poli (ADPribose) polimerazın aktivasyonuna yol açan apoptozu aktifleştirirken, diğer meme kanseri hücre hatlarında Bcl-2 ekspresyonunun azaltılması, sitokrom c'nin sitozole salınması, kaspaz-3 ve kaspaz-9'un aktivasyonu (kaspaz-8 değil) ve poli (ADP-riboz) polimeraz yarılması ile apoptozu tetiklemiştir. Ayrıca SFN, hem in vitro'da hem de atimik farelerde KPL-1 insan meme kanseri hücrelerinin büyümesini baskılamıştır. SFN' nin anti-metastatik etkisi, NF-κB sinyalleme yoluyla

MMP-9 ekspresyonunun inhibe edilmesi sayesinde olabilir (10, 17).

Ayrıca SFN' nin, tümör baskılayıcı Egrl'i aktive ederek çeşitli TNBC hücreleri üzerinde proliferasyona karşı bir etki gösterdiği de bulunmuştur (173). Bununla birlikte SFN, hTERT ekspresyonunun epigenetik baskısını indükleyerek meme kanseri hücrelerinde telomerazı da aşağı regüle etmiştir. Ek olarak, bir çalışmada SFN' nin ER + ve COX-2 eksprese edilen meme kanserinde anti-kanser etkinlik gösterdiğini ve bunun p38 MAP kinaz ve kaspaz-7 aktivasyonlarıyla gerçekleştiğini göstermiştir (10, 17).

REFERANSLAR:

1- www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/

2- Pons D.G, Nadal-Serrano M, Torrens-Mas M, Oliver J, Roca P. The phytoestrogen genistein affects breast cancer cells treatment depending on the ER alpha/ER beta ratio. J. Cell. Biochem. **2016,** 117, 218–229.

3- Chen J, Duan Y.X, Zhang X, Ye Y, Ge B, Chen, J. Genistein induces apoptosis by the inactivation of the IGF-1R/p-Akt signaling pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Food Funct.* **2015**, *6*, 995–1000.

4- Xie Q, Bai Q, Zou L.Y, Zhang Q.Y, ZhouY, Chang H, Yi L, Zhu J.D, Mi M.T. Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. *Genes Chromosomes Cancer* **2014**, *53*, 422–431.

5- Pan, H ,Zhou, W.B, He, W, Liu, X.A, Ding, Q, Ling, L.J, Zha, X.M, Wang, S. Genistein inhibits MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell growth by inhibiting NF-kappa B activity via the Notch-1 pathway. *Int. J. Mol. Med.* **2012**, *30*, 337–343.

6- Fan P.H, Fan, S.J, Wang, H, Mao, J, Shi, Y, Ibrahim, M.M, Ma, W, Yu, X.T, Hou, Z.H, Wang, B. Genistein decreases the breast cancer stem-like cell population through Hedgehog pathway. *Stem Cell Res. Ther.* **2013**, *4*.

7- Molecular Mechanisms of Anti-metastatic Activity of Curcumin. Deng YI, Verron E, Rohanizadeh R. Anticancer Res. **2016**, 36(11):5639-5647.

8- Fan YH, Mao RF, Yang JH: NF-kappa B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. Protein Cell **2013**, 4: 176-185.

9- Yang CL, Liu YY, Ma YG, Xue YX, Liu DG, Ren Y, Liu XB, Li Y, Li Z: Curcumin blocks small cell lung cancer cells migration, invasion, angiogenesis, cell cycle and neoplasia through Janus kinase-STAT3

signalling pathway. PLoS One **2012**, 7(5): e37960.

10- Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. Li Y, Li S, Meng X, Gan RY, Zhang JJ, Li HB. Nutrients. **2017**, 8;9(7):728.

11- Greenshields,A.L,Doucette,C.D,Sutton,K.M,Madera,L,Annan,H,-Yaffe,P.B,Knickle,A.F,Dong,Z.M, Hoskin, D.W. Piperine inhibits the growth and motility of triple-negative breast cancer cells. *Cancer Lett.* **2015**, *357*, 129–140

12- Do,M.T,Kim,H.G,Choi,J.H,Khanal,T,Park,B.H,Tran,T.P,Jeong,T.C,-Jeong,H.G.Antitumorefficacy of piperine in the treatment of human HER2-overexpressing breast cancer cells. *Food Chem.* **2013**, *141*, 2591–2599.

13- Lai, L.H, Fu, Q.H, Liu, Y, Jiang, K, Guo, Q.M, Chen, Q.Y, Yan, B, Wang, Q.Q, Shen, J.G. Piperine suppresses tumor growth and metastasis in vitro and in vivo in a 4T1 murine breast cancer model. *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, *33*, 523–530.

14- Chou,C.C,Wu,Y.C,Wang,Y.F,Chou,M.J,Kuo,S.J,Chen,D.R.Capsaicin-induced apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through caspase-independent pathway. *Oncol. Rep.* **2009**, *21*, 665–671.

15- Chang,H.C,Chen,S.T,Chien,S.Y,Kuo,S.J,Tsai,H.T,Chen,D.R.Capsaicinmayinducebreastcancercell death through apoptosis-inducing factor involving mitochondrial dysfunction. *Hum. Exp. Toxicol.* **2011**, *30*, 1657–1665.

16- Thoennissen,N.H,O'Kelly,J,Lu,D,Iwanski,G.B,La,D.T,Abbassi,S,Leiter,A,Karlan,B,Mehta,R, Koeffler, H.P. Capsaicin causes cell-cycle arrest and apoptosis in ER-positive and -negative breast cancer cells by modulating the EGFR/HER-2 pathway. *Oncogene* **2010**, *29*, 285–296.

17- Yang, M, Teng, W.D, Qu, Y, Wang, H.Y, Yuan, Q.P. Sulforaphene inhibits triple negative breast cancer through activating tumor suppressor Egr1. *Breast Cancer Res. Treat.* **2016**, *158*, 277–286.

Bölüm 54

NÖROTROFİN AİLESİ

İbrahim Halil ÇİTÇİ[1], Duygu AYGÜNEŞ JAFARİ[2], Buket KOSOVA[3]

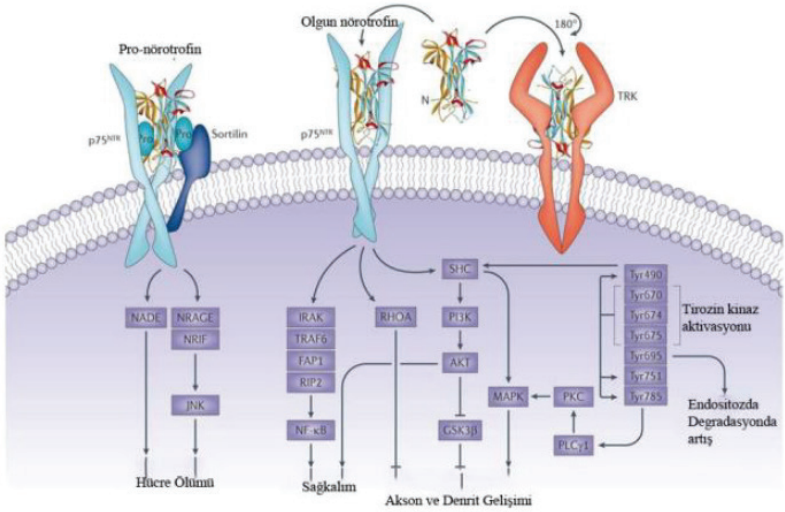
1 Dr Öğrencisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ihalilcitci@gmail.com
2 Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, duygu.aygunes@ege.edu.tr
3 Doç. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, buket.kosova@ege.edu.tr

1. Genel Bilgiler

İnsandaki nöronların çoğu, doğum öncesinde ikinci üç aylık dönemin sonuna kadar oluşmaya devam ederler. Nöronal göç, döllenme sonrasındaki haftalarda başlayarak doğum yaklaştığında büyük ölçüde tamamlanmış olur. Beynin gelişiminin prenatal yaşamda doğum sonrasına göre daha dinamik olmasının yanı sıra beyin üzerindeki bazı süreçler ve değişimler hayat boyu devam etmektedir. Sinir hücrelerinin ağaç yapısına benzer şekilde dallanma sürecinin insanın ergenlik çağında yoğun bir şekilde görülmesi bunun en güzel örneğidir (1).

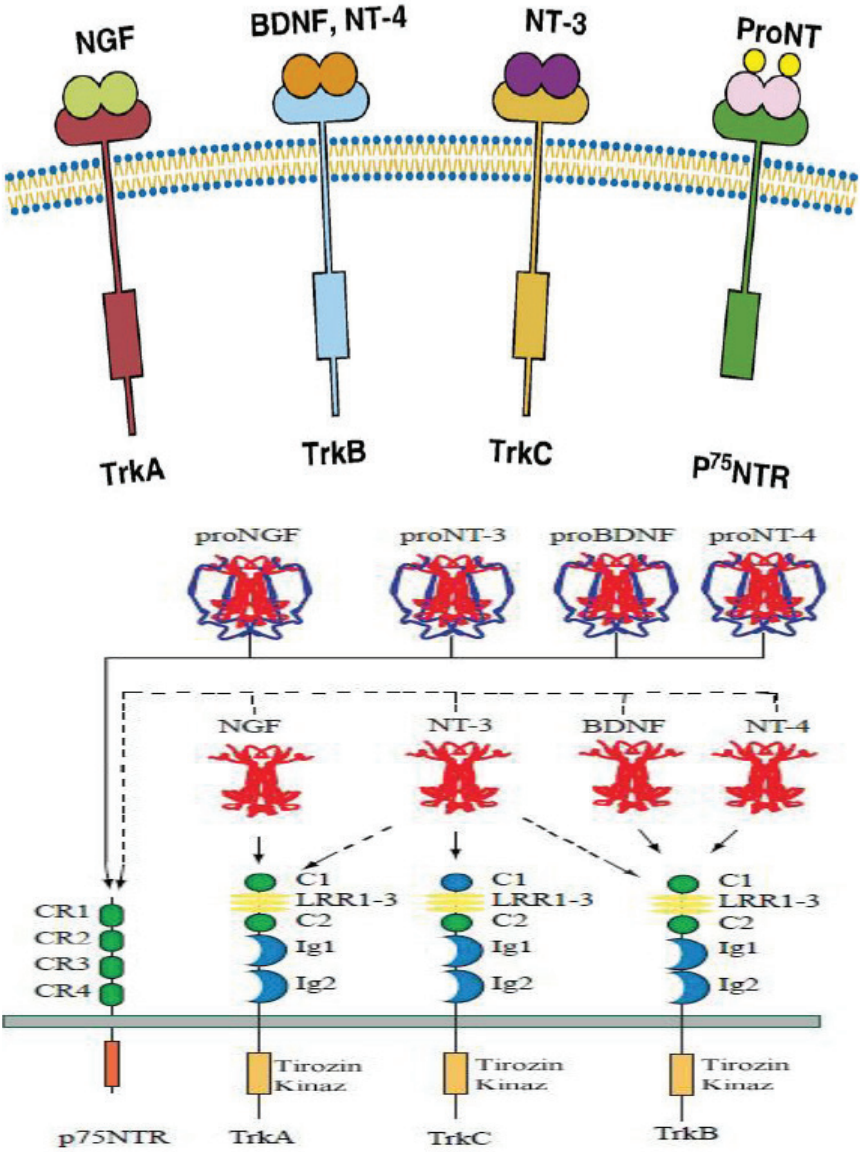
Nörotrofin kelime anlamı olarak sinir hücresi ve beslenme kelimelerinin birleşimi ile oluşmuştur. Nörotrofinlerin ana görevlerinden biri sinaptik plastisiteyi sağlamak iken aynı zamanda sinir hücrelerinin büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını da etkilemektedir. Dimerik polipeptid yapıdaki bu büyüme faktörleri, aksonlardaki ve dendritlerdeki dallanmaları düzenlerken sinapsların da stabilitesini sağlamaktadır (2). Nörotrofin ailesi başta merkezi sinir sistemi (MSS)'nden sentezlenmek üzere periferal sinir sistemi (PSS) nöronları ile nöronal olmayan periferal dokular gibi birçok hücre tipinde de sentezlendiği görülmektedir (3).

Nörotrofin ailesinin en bilinen üyeleri; Sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3), nörotrofin 4/5 (NT-4/5), nörotrofin 6 (NT-6), nörotrofin 7 (NT-7) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) olup bunlar arasında ilk keşfedilen sinir büyüme faktörü (NGF)'dir (4,5). Nörotrofin ailesi kendi içinde korunmuş bir yapıya sahiptir, dimerik ara yüz, amino asit dizilimindeki benzerlikler ve disülfit bağları açısından biyolojik ve yapısal olarak benzemektedirler (6).



Şekil 1. Nörotrofin ailesinin biyolojik aktiviteleri ve bağlanma özellikleri (7)

Nörotrofin ailesi etkilerini iki farklı reseptör üzerinden üzerinden göstermektedir, bunlardan biri nörotrofinler için yüksek affinite özelliği gösteren tirozin kinaz reseptör (Trk) iken diğeri ise daha düşük affinite özelliği gösteren pan nörotrofik reseptör ($p75^{NTR}$) olarak bilinmektedir (2,5). Bu iki reseptör bir kompleks oluşturarak nörotrofinlerin sinyal iletimini düzenlerler. Tirozin kinaz reseptör de kendi içinde bağladıkları nörotrofinlere göre üç gruba ayrılmaktadırlar (TrkA, TrkB, TrkC) ve bu reseptörlerden her biri kromozomlarda farklı lokasyonlarda bulunan, farklı genler tarafından kodlanmaktadır (8,9).



Şekil 2. Nörotrofin ailesinin reseptörleri ve bu reseptörler ile etkileşimi (9,10).

$p75^{NTR}$ sinyallenmesi, apoptozisin programlanmasında önemli rol alır iken aynı zamanda sinir hücrelerinin fonksiyonlarını devam ettirmesi ve gelişimine de aracılık etmektedir (11).

Fizyolojik şartlarda, nörotrofin ailesi sinir hücrelerinin gelişimi, göçü ve farklılaşmasında önemli rol almaktadır. Bunlar sadece embriyo gelişim sırasında aktif değil, bunun yanı sıra sinaptik iletimin organizasyonu ve erişkinlerde nörotransmiter maddelerin sentezinde de önemli rol almaktadır. Bundan dolayı nöronal sağkalımın sürdürülmesi için önemlidirler (12).

Patolojik şartlarda bozulmuş nörotrofin metabolizması, nöronal gelişim ve migrasyonel eksiklik gibi sorunları ortaya çıkarabilir. Bu da daha sonra, yetişkin dönemde nöronal sağkalımda ve nörotransmiter iletim sisteminde bozulmalara yol açabilir. Bu tür değişiklikler kişinin kriz durumları ile baş etme yeteneğinin bozulmasına yol açabilir ve daha sonrasında şizofreni gibi psikotik bozukluk semptomlarının görülmesine neden olabilmektedir (12,13). Bu yüzden nörotrofik faktörlerin şizofreni hastalığının etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (12).

2. Nörotrofin 3 (NT-3)

İnsanda NTF-3 geni 12. kromozomun uzun kolunda (12p13.31) lokalize olmuştur. NT-3 doğum öncesi gelişim esnasında yüksek seviyelerde bulunurken erişkinlerin beyninde bu seviyenin azaldığı görülmektedir. Bu yüzden bu nörotrofinin nöronal gelişimde etkili olduğu ve şizofreni hastalığı gibi sinirsel bozukluklarda da önemli rolü olduğu söylenebilir (14,15).

BDNF ve NGF gibi diğer nörotrofik faktörlerin amino asit dizilimleri ile yüksek oranda benzerlik göstermektedir (16). Bu nörotrofinin ekspresyonuna farelerde bakıldığında, nörotrofin ailesinin diğer üyelerine göre hipokampusta yüksek seviyede ekspre edildiği görülmüştür. Bunun yanı sıra merkezi sinir sistemi hücreleri, timus, akciğer, böbrek, kalp, deri ve karaciğerde de ekspresyonu olduğu saptanmıştır (17).

Nörotrofin-3 etkisini tirozin kinaz reseptör C (TrkC) üzerinden gösterir ve en önemli görevi olan nöronal sağkalımda görev almaktadır. Bunun yanı sıra nöronların farklılaşmasına da destek olmaktadır. Nörotrofin-3 diğer düşük affiniteli reseptörleri olan tirozin kinaz reseptör A (TrkA) ve tirozin kinaz reseptör B (TrkB) üzerinden de aynı görevlerini gerçekleştire bilmektedir (18,19). Oligodendrositlerin oluşmasını sağlayan hücreleri uyarıp çoğalmasını sağlayarak, bunların gelişmesinde önemli rol almaktadır (20).

3. Nörotrofin 4/5 (NT-4/5)

Nörotrofin ailesinin bu üyesi sinir hücrelerini oksidatif stres ve nitrik oksitin toksik etkisine karşı koruyarak yaşamalarında önemli göreve sahiptir. NT-4 geni ilk olarak bir kurbağanın yumurtalığından ve yılandan izole

edilerek tanımlanmıştır (16).

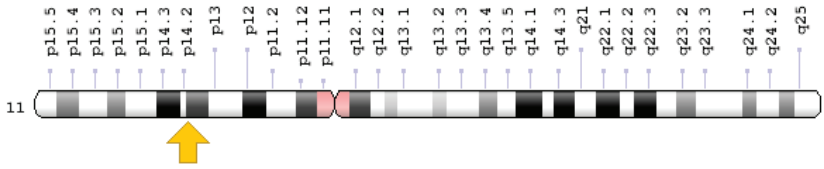
NT-4/5'in amino asit dizilimi, diğer nörotrofik faktörlerin amino asit dizilimleri ile %50 civarı bir benzerliğe sahiptir. Bunun yanı sıra NT-4/5'in amino asit dizilimi insan ile ratlar arasında %90'ın üstünde bir homolojiye sahiptir (16,21,22). İnsanda bu genin mRNA ifadesinin en çok olduğu yerler; timus, testis, plesenta, prostat ve PSS olarak saptanmıştır. Ratlarda ise hipokampus gibi beyinde bilişsel fonksiyonlardan sorumlu olan bölgelerde ifadesinin üst düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra yine ratlarda kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer gibi organlarda da ifade edilmektedir (22,23). Nörotrofin ailesinin bu üyesi etkisini TrkB reseptörü üzerinden gösterirken, hipokampusta sinir hücrelerinin farklılaşması ve özellikle yetişkinlerde duyusal sinir hücreleri başta olmak üzere, bütün sinir hücrelerinin sağ kalımında görev almaktadır (23,24).

Bütün nörotrofik faktörler sinir hücreleri üzerinde önemli etkilere sahip olmasına rağmen, BDNF bunlar arasında en çok araştırılan, bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu düşünülen, aynı zamanda nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklarla olan ilişkisinin diğer nörotrofik faktörlerden fazla olduğunun düşünülmesi de BDNF'i daha ilgi çekici hale getirmektedir.

4. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

BDNF ilk olarak 1980'li yılların başlarında yapılan bir çalışmada domuzun beyninden elde edilen dokulardan izole edilerek keşfedilmiştir. Merkezi sinir sisteminde yüksek seviyelerde ifade edildiği ve geniş çapta bir dağılım gösterdiği bilmektedir (25,26). Diğer nörotrofinlerin aksine BDNF ifadesi doğum öncesinde düşük seviyelerde olup, doğumdan hemen sonra bir artış göstermektedir ve yetişkinlerde ilerleyen yaş sebebi ile bu seviyenin tekrar düştüğü görülmüştür (17). BDNF'in ifadesi en çok beynin öğrenme ve bilişsel fonksiyonlardan sorumlu bölümü olan hipokampusta görülmektedir. Buun yanı sıra beynin diğer bölümleri olan amigdala, serebral korteks ve hipotalamusta da ifade edilmektedir. Tümüyle insan vücuduna baktığımızda ise, BDNF bir nörotrofik faktör olmasından ötürü sinir sisteminde diğer dokulara göre daha yüksek seviyelerde ifade edilmektedir (27,28).

BDNF geni, 11. kromozomun kısa kolu üzerinde lokalizedir (11p14.1), 12 adet ekzon içerir ve yaklaşık 70 kb'dir. Bu ekzonlardan sadece 9 tanesi fonksiyonel bir promoter olan transkripsiyon başlangıç bölgelerine sahiptirler (29,30).

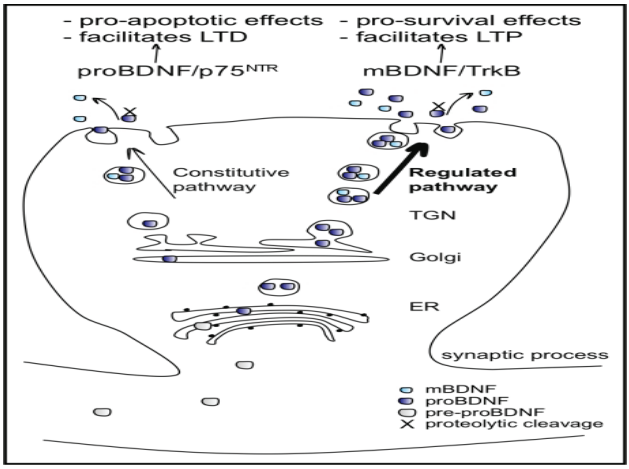


Şekil 3. BDNF geninin sitogenetik lokalizasyonu (30)

BDNF genindeki ekzonlar alternatif splicing ile dokulara özgü ifade edilebilmektedir. Örneğin insan beyninde en fazla ilk 3 ekzona ait transkriptler bulunurken, kalp ve akciğer gibi organlarda dördüncü ekzona ait transkrip daha çok bulunmaktadır (31).

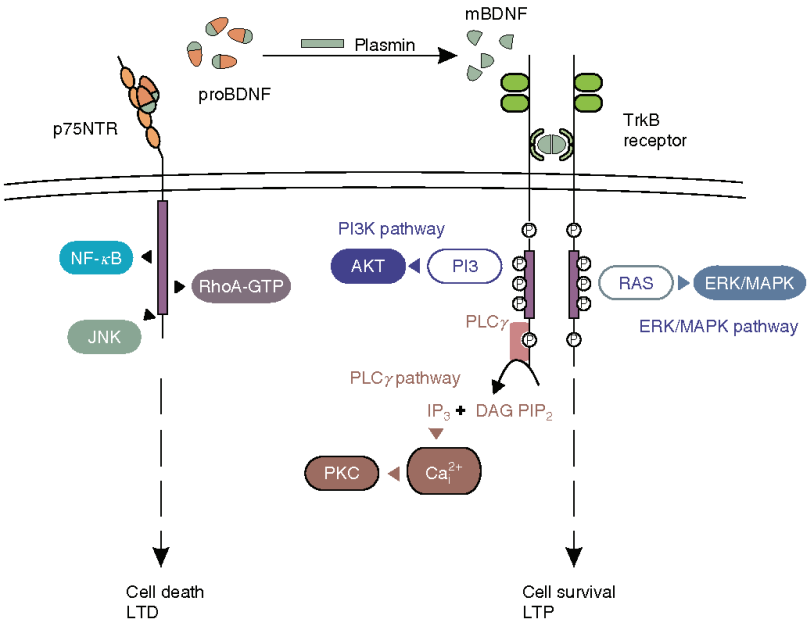
BDNF'in bütün sinyalizasyonunu gerçekleştirdiği TrkB reseptörünü kodlayan NTRK2 geni kromozomda 9q21.33 bölgesinde lokalize olmuştur ve 28 ekzondan oluşmaktadır. Bu ekzonlardan sadece 5 tanesi transkripsiyon başlatma bölgelerine sahiptir. TrkB kodlayan bu gen, farklı promoter bölgeleri ve alternatif splicing modelleri ile yüz farklı izoform ile on farklı protein oluşturabilmektedir. Tam uzunlukta olan bir TrkB (TrkB:FL) 822 amino asitten oluşan bir protein kodlar ve bu protein, 16. ekzon (TrkB:T1) ile 19. ekzonun (TrkB:Shc) kullanılması ile meydana gelen iki adet izoforma sahiptir. Bu izoformlar TrkB:FL'nin inhibitörü olarak görevlidirler ve aynı zamanda hücre içerisinde TrkB:FL tarafından etkinleştirilemeyecek farklı sinyal yolaklarında görevlidirler (32,33).

BDNF oluşumunun iki farklı yolağı vardır. İlk sentezlenen 32 kDa ağırlığındaki pre-proBDNF, endoplazmik retikuluma (ER) gönderilir, burada öncül dizileri kesilerek bir takım işlemlerden geçirilen BDNF son halini alabilmesi için golgi aygıtına gönderilir ve burada ise pro-BDNF halini alır. Daha sonra oluşan pro-BDNF konvertaz ya da furin enzimlerinden herhangi biri ile kesim yapılarak 14kDa ağırlığındaki olgun BDNF (mBDNF) oluşturulmuş olur (33,34).



Şekil 4. BDNF'in oluşum süreci (35)

Oluşan bu iki BDNF'in de biyolojik olarak görevleri vardır. Bunlardan pro-BDNF, düşük affinite gösterdiği $p75^{NTR}$ reseptörüne bağlanarak hücre ölümü ve uzun dönem depresyonu tetikleyerek etkisini gösterir. mBDNF ise yüksek affinite gösterdiği TrkB reseptörü aracılığı ile Long Term Potentiation (LTP), sinaptik plastisite ve hücresel hayatta kalmayı destekler (33,36).

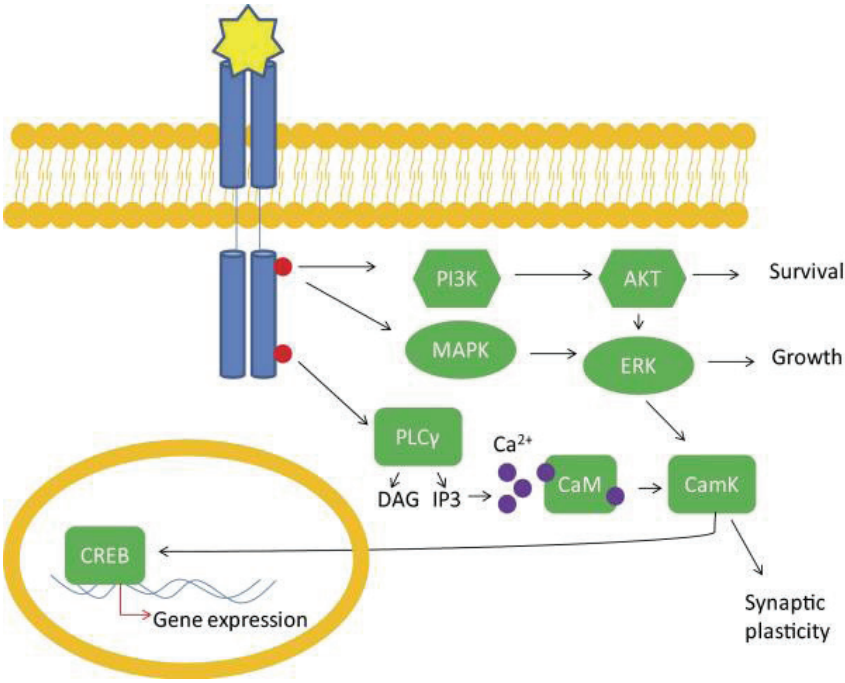


Şekil 5. BDNF etki mekanizması (36)

Homodimer yapılı olgun BDNF molekülü TrkB reseptörünü 5 farklı sitoplazmik tirozin kalıntılarından bağlayarak otofosforillenmesini sağlar (Y516, Y702, Y706, Y707, Y817). Bu sitoplazmik tirozin kalıntılarından üç tanesi (Y702, Y706 ve Y707) TrkB reseptörünün tirozin kinaz domainindeki aktif olan sitoplazmik tirozin kalıntılardır. Y516'nın fosforilasyonu Src-homology 2 domain containing (Shc) adaptor proteini etkinleştirir bu da Ras/extracellular signal-regulated kinase (Erk) ve PI3-K/protein kinase B (Akt) sinyal yolaklarını aktif hale getirir. Bu yolaklar mammalian target of rapamycin (mTOR)'u aktive eder ve ayrıca transkripsiyon faktörü olan CREB fosforilasyonuna yol açar. Y817'nin fosforilasyonu ise hücreiçi Ca^{+2} seviyelerini yükselterek calcium-calmodulin kinase 2 (CaMKII) ve CREB'in aktivasyonuna yol açar (33,37).

Olgun BDNF molekülünün TrkB reseptörünü otofosforillemesi sonucu sinir hücrelerinde; PI3K-Akt yolağı aracılığı ile sinir hücrelerinin sağ kalımı, MAPK-Erk yolağı ile sinir hücrelerinin gelişimi ve farklılaşması sağlanır (38).

Üçüncü yolak aracılığı ile ise PLCγ aktifleşir bu da IP3'ü etkinleştirerek NMDA reseptörü aracılığı ile hücre içerisine Ca^{+2} iyonunun alınımını sağlar. Hücre içerisine alınan bu Ca^{+2} iyonları Ca-CaM etkileşimini sağlar, bu ise CaMKII'yi etkinleştirerek CREB geninin ifade edilmesine sebep olur. Aktive olan CREB geni BDNF ifadesinin gerçekleşmesini sağlayarak sinaptik plastisitenin oluşmasına yol açar (38).



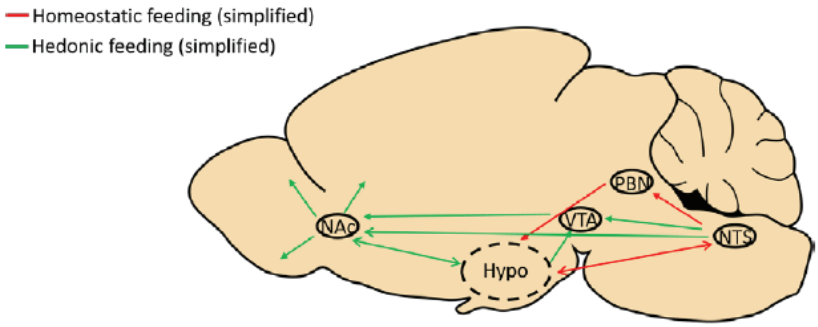
Şekil 6. TrkB reseptörü aracılı BDNF sinyallenmesi (38).

BDNF, piramidal sinir hücrelerinin dendritik dallanmasından dolayı meydana gelen alzheimer, parkinson ve hungtington gibi nörodejeneratif hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli rol almaktadır. İmmün sistem üzerinde de etkili olduğu bilinen BDNF aynı zamanda kaslardaki lipid oksidasyonu üzerinde de etkisi olduğu belirtilmiştir. Bir nörotrofik faktör olarak bilinen BDNF'in son yıllarda yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere glukoz ve kolestrol metabolizmaları üzerinde de ciddi anlamda etkili olduğu görülmüştür, bu ise nörotrofin olarak tanımlanan BDNF'in aynı zamanda bir metabotrofin olduğunu da göstermiştir (33,39,40).

4.1 BDNF/TrkB sinyal yolağının enerji dengesini düzenlemedeki görevi

İnsan genomunda yapılan birçok çalışmada, MSS'nin metabolik hastalıklara yatkınlık ve vücuttaki enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu görülmüştür (41).

Beyinde metabolik sinyalleri algılayan hipotalamus ve arka beyindeki sinir hücreleri, bu metabolik sinyalleri beynin farklı bölgeleri ve nükleuslara aktarılmasını sağlayarak enerji dengesini korumuş olur. Burdan da anlaşılacağı üzere beynin bu iki bölgesindeki fizyolojik değişiklikleri de etkileyen melanokortin sisteminin, enerji dengesini düzenlemesindeki rolü önemlidir (33).

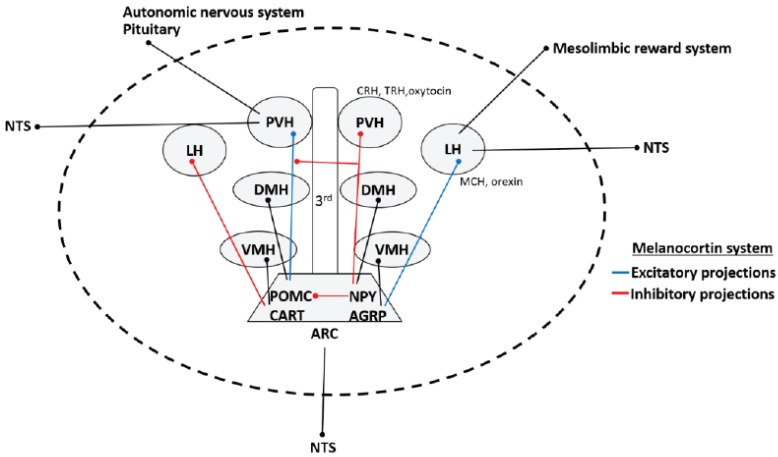


Şekil 7. Beyindeki beslenme döngüsü (33).

Hipotalamusta bulunan Arkuat Nükleus (ARC)'daki melanokortin döngü sistemi; POMC/CART ifade eden anoreksijenik (yemeği durduran) sinir hücreleri ve AGRP/NPY ifade eden oreksijenik (yemek yemeği uyaran) sinir hücreleri olmak üzere iki alt gruptan oluşmaktadır. POMC+ sinir hücresinin aktive olması ile POMC peptidi bölünür ve α-MSH olmuşması sağlanır ki bu hormon ise biyolojik olarak aktif olup, melanokortin 3-melanokortin 4 reseptörleri (MC3R- MC4R) için endojen bir liganddır. Diğer yandan AGRP+ sinir hücrelerinin aktive olması ile, AGRP peptidinin salınımını gerçekleştirir. Bu salınan AGRP ise, MCR'e bağlanıp inhibe eder (33). Dolaşım sisteminde bulunan insulin ve leptin gibi hormonlar AGRP+ sinir hücrelerini inhibe ederken POMC+ sinir hücresini aktive ederek ARC'da enerji harcanımının artmasını ve gıda alımını baskılarlar. Bunun yanı sıra AGRP+ sinir hücreleri ARC'da GABA salınımının gerçekleşmesini sağlar ve bu da POMC+ sinir hücrelerinin inhibe olmasını sağlamaktadır (42). Birinci mertebeden sinir hücreleri olan POMC/CART+ ve AGRP/NPY+ gibi sinir hücreleri, diğer hipotalamik nükleuslara da uyarılar göndererek enerji dengesinin düzenlenmesine yardımcı olurlar. ARC'deki POMC+ ve AGRP+ gibi birinci mertebeden sinir hücreleri, hipotalamik paraventriküler nükleus (PVH) ve lateral hipotalamus (LH) olarak bilinen ikinci mertebeden sinir hücrelerini negatif olarak düzenler (33).

PVH içerisinde yer alan ve besin alımını baskılayan çeşitli sinir hücreleri bulunmaktadır. Bunlardan biri kortikotropin salıcı hormon (CRH)-ifade eden sinir hücreleri olup bunlar aynı zamanda sempatik sinir sistemini (SSS) aktive ederler. PVH'deki diğer alt tip sinir hücrelerinden olan tirotropin salıcı hormon (TRH)-ifade eden sinir hücreleri, oksitosin ifade eden sinir hücrelerini aktive ederken uterus fonksiyonlarını da düzenler. Hipotalamustaki diğer bir bölge olan LH içerisinde ise, melanin konsantre edici hormon (MCH)-ifade eden ve oreksin-ifade eden sinir hücreleri bulunmakla beraber bunların hiperfajiye yol açabileceği görülmüştür. Ayrıca, POMC+ ve AGRP+ sinir hücrelerinin hipotalamusta sırasıyla be-

sin alımını arttıran ya da baskılayan ventromedial (VMH) ve dorsomedial (DMH) nükleuslar ile de sinaptik bağlantıları bulunmaktadır. Bütün bunlar değerlendirildiğinde, MC4R sinyal yolaklarının enerji dengesinin düzenlenmesindeki olağanüstü rolü görülmektedir (33,43,44). Bunlara ek olarak hipotamusta ARC'lerde bulunan POMC+ sinir hücreleri, arka beyindeki nukleus traktus solitarius (NTS) bölgesinde de yer almaktadır ve bu iki beyin bölgesi POMC+ sinir hücrelerinin bulunduğu tek beyin bölgeleridir. Bu sinir hücrelerinden ARC'de bulunan POMC+ sinir hücresi enerji dengesini düzenlemek için, beyin sapında bulunan MC4R+ sinir hücrelerinden α-MSH salınımının gerçekleşmesini sağlamaktadır (33). Dorsal vagal kompleksi (DVC) beyin sapında MC4R ifadesinin en yüksek olduğu yerdir, bu yüzden DVC'yi hedef alan eksojenik MC4R agonist uygulamaları besin alımını önemli ölçüde baskılamaktadır. NTS'deki nöronlar ayrıca LH ve PVH'dan da sinyal alabilmektedir. Budan dolayı, parabrakial nükleus (PBN) aracılığıyla hipotalamus ile doğrudan ya da dolaylı olarak bağlantı kurabilmektedir. Bütün bunlar birlikte yine ele alındığında, arka beyindeki MC4R sinyallenmesi de enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli görevleri olduğunu bize göstermektedir (33,43,44).



Şekil 8. Hipotalamik beslenme döngüsünde melanokortin sinyal yolağının önemi (33).

Daha yapılan çalışmalar incelendiği zaman, BDNF ve TrkB'nin sinir hücrelerinin gelişiminde önemli bir rolü olduğu görülmektedir hatta BDNF-null ve ya TrkB-null farelerde ölüme sebep olduğu gösterilmiştir (45).

BDNF heterozigot fareler (*Bdnf*+/-) üzerinde yapılan bir çalışmada, bu farelerde kontrol gruplarına göre, vücut ağırlıklarında artış, adipoz hücre hipertrofisinin yol açtığı adiposite ve aynı zamanda şiddetli hiperfaji görülmüştür. Diğer bir yandan ise serumdaki leptin ve insülin seviyelerinin

çok yüksek olduğu saptanmıştır (46).

Intra serebro ventriküler (ICV) olarak uygulanan BDNF, farelerde vücut ağırlığını azalttığı ve besin alımını baskıladığı görülmüştür. Db/db farelerde ise ICV olarak uygulanan farelerde, termojenezin güçlendiği, norepinefrin döngüsünün tetiklendiği ve UCP1 gen ifadesinin arttığı rapor edilmiştir. Bu ise SSS'nin aktive olması ile meydana gelen enerji harcanımının düzenlenmesinde BDNF'in önemli rolü olduğunun kanıtıdır (47).

Diyetle oluşturulan obez fare modellerinde ve db/db fare modellerinde periferal olarak uygulanan BDNF, kan glukoz seviyelerini düşürerek ve insülin seviyelerini düzenleyerek glukoz dengesini iyileştirdiği görülmüştür (48). BDNF'yi ve TrkB'yi kodlayan genlerde mutasyon oluşması enerji dengesinin düzenlenmesi ve sinaptik plastisite süreçlerini olumsuz etkilemektedir. Bunlara örnek verecek olursak, yetişkin fare beyninde BDNF'e bağımlı gelişen bir delesyon sonucunda (*CaMKII-Cre-Bdnf-/-*), obezite ve hiperfaji görülmesinin yanı sıra kandaki glukoz seviyesi ile serumdaki leptin ve insülin seviyelerinin de artmasına neden olmuştur (49). Diğer bir örnekte ise, TrkB'nin ilk kodlayan ekzonuna TrkB cDNA'sının insersiyonu sonucu, TrkB ifadesi normal ifadesinin dörtte birine düşmesi ile hipomorfik (fBZ/fBZ) farelerin oluştuğu rapor edilmiştir. Bunun da farelerde hiperfajiye yol açtığı ve farelerin vücut ağırlıklarının artmasına neden olduğu görülmüştür (50).

Yapılan bu araştırmalar değerlendirildiğinde, BDNF/TrkB yolağının enerji dengesinin düzenlenmesindeki hayati rolünü göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Stahl MS. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. (Çeviri editörü: T. Uzbay). 3. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2012;21-6.
2. Yano H, Chao MV. Neurotrophin receptor structure and interactions. Pharm Acta Helv. 2000;74: 253-260.
3. Vega JA, Suarez OG, Hannestad J, Perez MP, Germana A. Neurotrophins and the immune system. J Anat. 2003;203:1-19
4. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve nöroplastisite. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2007;17:100–110
5. Hallböök F. Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. Curr Opin Neurobiol. 1999;9:616-621.
6. Prakash YS, Thompson MA, Meuchel L et al. Neurotrophins in lung health and disease. Expert Rev Respir Med. 2010;4(3):395-411.
7. Longo FM, Massa SM. Small-molecule modulation of neurotrophin receptors: a strategy for the treatment of neurological disease. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:507-525.
8. Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. Klinik Psikiyatri. 2002;4:51–56.
9. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A et al. Neurotrophins and schizophrenia. Schiz Res. 2007;94 1–11
10. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2006;361(1473): 1545-1564.
11. Dechant G, Barde YA. The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. Nat Neurosci. 2002;5:1131-1136.
12. Thome J, Foley P, Riederer P. Neurotrophic factors and maldevelopment hypothesis of schizophrenic pyshosis. J Neural Transm. 1998;105:85-100.
13. Durany N, Thome J. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. Euro Psyc. 2004;19:326-337.
14. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. Annu.Rev. Neurosci. 1996;19:289–317.
15. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa III R, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin- 3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. Genomics. 1991;10:558–568.
16. Hallböök F, Ibanez CF, Persson H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in Xenopus ovary. Neuron. 1991;6:845-858.
17. Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S et al. Neurotrophin-3:

a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. Science. 1990 b;247(4949):1446-1451.
18. Brodski C, Schnürch H, Dechant G. Neurotrophin-3 promotes the cholinergic differentiation of sympathetic neurons. PNAS. 2000;97(17):9683-9688.
19. Cristofaro B, Stone OA, Caporali A et al. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1143-1150.
20. Barres BA, Raff MC, Gaesse F et al. A crucial role for neurotrophin-3 in oligodendrocyte development. Nature. 1994;367:371-375.
21. Tokunaga Y, Kira R, Takahata Y et al. Neurotrophin-4 and glial cell line-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid from meningitis/encephalitis patients. Pediatr Neurol. 2002;27:102-105.
22. Ip NY, Ibanez CF, Nye SH et al. Mammalian neurotrophin-4: structure, chromosomal localization, tissue distribution, and receptor specificity. Proc Natl Acad Sci. 1992;89:3060-3064.
23. Timmusk T, Belluardo N, Metsis M et al. Widespread and developmentally regulated expression of neurotrophin-4 mRNA in rat brain and peripheral tissues. Eur J Neurosci. 1993a;5(6):605-613.
24. Stucky CL, Shin JB, Lewin GR. Neurotrophin-4: a survival factor for adult sensory neurons. Curr Biol. 2002;12:1401-1404.
25. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. EMBO J. 1982;1(5):549-553.
26. Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats. Behav Brain Res. 2014;15;263:210-6.
27. Tang S, Machaalanı R, Waters KA. Immunolocalization of pro-and mature-brain derived neurotrophic factor (BDNF) and receptor TrkB in the human brainstem and hippocampus. Brain Res. 2010;1354:1-14.
28. Bartkowska K, Turlejskı K, Djavadıan RL. Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2010;70: 454467.
29. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. **Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters.** Genomics. 2007;90:397-406.
30. Shinawi M, Sahoo T, Maranda B, Skinner SA, Skinner C, Chinault C, Zascavage R, Peters SU, Patel A, Stevenson RE, Beaudet AL. 11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity. Am J Med Genet A. 2011;155A(6):1272-80.
31. LU B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. Learn Mem. 2003;10(2):86-98

32. Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, Simpson AM, Iyer R, Varela CR, Light JE, Kolla V and Evans AE. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. ClinCancerRes. 2009;15(10): 3244-3250.
33. Ozek C. Regional Roles of Central Trkb Receptors in Energy Balance and Regulation by Ptp1b (2015). Publicly Accessible Penn Dissertations. 1927
34. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG and Murphy RA. "Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain derived neurotrophic factor .J BiolChem. 2001;276(16): 12660-12666.
35. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? Front Mol Neurosci. 2010;9;3:1.
36. Woo NH, Lu B. BDNF in synaptic plasticity and memory. National Institutes of Health. 2014;220:223-50.
37. Minichiello L, Calella AM, Medina DL, Bonhoeffer T, Klein R and Korte M. Mechanism of TrkB-mediatedhippocampallong-termpotentiation. Neuron. 2002;36(1): 121- 137.
38. Anita EA and Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. Pharmacol Rev. 2012;64:238–258.
39. Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. Diabetologia. 2007; 50:431-438.
40. Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, Ogura A, Kashihara M,1 Hara T, Koshimizu H, Kojima M. Brain-derived neurotrophic Factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. J Neurosci. 2007; 27(24):6417-6427.
41. Locke AE, Kahali B. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518 (7538): 197-206.
42. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD and Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. Nature. 2001;411(6836): 480-484.
43. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ and Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404(6778): 661-671.
44. Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E and Konturek SJ. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. J Physiol Pharmacol. 2005;56 6 Suppl: 5-25.
45. Ernfors P, Lee KF and Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. Nature. 1994;368(6467): 147-150.
46. Kernie SG, Liebl DJ and Parada LF. BDNF regulates eating behavior

and locomotor activity in mice. EMBO J. 2000;19(6): 1290-1300.
47. Nonomura T, Tsuchida A, Ono-Kishino M, Nakagawa T, Taiji M and Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy expenditure through the central nervous system in obese diabetic mice. Int J Exp Diabetes Res. 2001;2(3): 201-209.
48. Nakagawa T, Ogawa Y, Ebihara K, Yamanaka M, Tsuchida A, Taiji M, Noguchi H and Nakao K. Anti-obesity and anti-diabetic effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent models of leptin resistance. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(5): 557- 565.
49. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM and Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. Mol Endocrinol. 2001;15(10): 1748-1757.
50. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH and Reichardt LF. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. Nat Neurosci. 2003;6(7): 736-742.

Bölüm 55

TNF- RESEPTÖRÜ İLE İLİŞKİLİ PERİYODİK SENDROM

Duygu AYGÜNEŞ JAFARİ[1], Gülay ALP[2]

1 Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, duygu.aygunes@ege.edu.tr
2 Dr., Katip Çelebi Eğitim Araştirma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, gulay_alp88@hotmail.com

Kalıtsal Periyodik Ateş Sendromları

Kalıtsal periyodik ateş sendromları, tekrarlayan ataklarla karakterize bir grup bozukluktur. Bazı durumlarda dalgalanan derecelerde ateş ve lokalize inflamasyon, başlangıçta serozal ve sinovyal yüzeyleri ve cildi etkilediği şeklinde tanımlanmıştır [1, 2], ancak son yıllarda etkilenen dokuların biraz daha geniş bir dağılım içerdiği kabul edilmektedir.

Herediter periyodik ateş sendromları tekrarlayan ateş ve inflamasyon ataklarıyla karekterize genetik otoinflamatuar hastalıklardır. Prototipik ve muhtemelen en yaygın kalıtsal periyodik ateş sendromu Ailesel Akdeniz Ateşidir (FMF) ve MEFV mutasyonlarından kaynaklanır. Diğer sık görülen monogenik otoinflamatuar hastalıklar, Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Mevalonat kinaz eksikliği (MKD) /Hiperimmünglobulinemi D Periyodik Ateş Sendromu (HIDS), Criyopirinle ilişkili periyodik sendromlar (CAPS); [Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (NOMID/CINCA), Ailesel Soğuk Otoinflamatuar Sendrom (FCAS) ve Muckle-Wells Sendrom'dur (MWS)]. Genetik olarak tanımlanır ve tekrarlayan ateş epizodları ve enflamatuar organ belirtileri ile karakterize edilirler. Erken tanı ve etkili tedavilerin erken başlaması inflamasyonu kontrol altına alır ve organ hasarını önler.

Kalıtsal periyodik ateşler sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklardan, onların yüksek seviyede otoantikorlardan veya antijene spesifik T hücrelerinden yoksun olmalarından dolayı farklıdır. Bu ayrımı vurgulamak için otoenflamatuar hastalıklar olarak adlandırılırlar. Ardından, Blau sendromu gibi Mendelian bozukluklar ve Behçet hastalığı gibi daha karmaşık bir kalıtım moduna sahip koşullar da dahil olmak üzere otoenflamatuar kategori altında başka hastalıklar da yer almıştır. Kalıtsal periyodik ateş sendromlarının genetik ve moleküler biyolojisindeki son gelişmeler, doğuştan gelen bağışıklığın düzenlenmesinde önemli yeni gen ailelerini ve yollarını tanımlamış, böylece uyarlanabilir bağışıklık sistemini daha doğrudan etkileyen otoimmün bozukluklardan ayrımını doğrulamıştır. Kalıtsal periyodik ateşlerin patogenezine ilişkin görüşler, bu koşulların bazıları için hedeflenen biyolojik tedavilerdeki dramatik ilerlemeleri de katalize etmiştir.

Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)

TRAPS ikinci en sık görülen kalıtsal ateş sendromudur. Kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, otozomal dominant kalıtım paterni ile en sık görülen otoenflamatuar hastalık olduğu düşünülmektedir [2]. 1982 yılında İrlandalı / İskoç kökenli bir ailede ilk karakterizasyonu nedeniyle ailesel

Hibernian ateşi olarak tanımlanmış, ancak daha sonra Yahudiler, Araplar ve Orta Amerikalılar dahil birçok etnik grupta rapor edilmiştir [3, 4]. TRAPS'ın belirgin bir etnik hakimiyeti yoktur [5] ve her kıtadan hastalar arasında rapor edilmiştir.

TNF reseptörü süper aılesi 1A (TNFRSF1A) geninin mutasyonundan kaynaklanan tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) 1999'da ilk olarak karakterize edilmiştir [6]. Bir iki günlük kısa ataklardan, bir seferde haftalarca süren alevlenmelere kadar bazı değişkenlikler gösterir ve bazı durumlarda hastalar neredeyse sürekli, dalgalanan semptomlar yaşarlar.

TRAPS' de inflamatuar ataklar FMF' e benzer. Ateşe ek olarak, ortak klinik özellikleri arasında karın ağrısı (steril peritonit nedeniyle), plörezi, artralji veya artrit, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve nötrofili bulunur. Bununla birlikte, çok daha uzun atak süresi, yer değiştiren eritem, ödem ve kas ağrısı, konjonktivit, periorbital ödem ve skrotal ağrı, kolşisine zayıf yanıt ve kortikosteroidlere nispeten hızlı yanıt dahil olmak üzere önemli farklılıklar [7, 8] farklı bir hastalık varlığını düşündürmüştür.

TRAPS' in Genetik ve Moleküler Temelleri

TRAPS otozomal dominant, multisistem, otoenflamatuar bir hastalıktır. Kromozom 12p13 üzerinde bulunan 10-eksonlu bir gen olan TNF'de 55-kDa reseptörünü kodlayan TNFRSF1A'daki "fonksiyon kaybı" (LOF) mutasyonları ile ilişkilidir. TRAPS'ın orijinal tanımıyla tutarlı olmak adına, tanımlanabilir mutasyonlara sahip olmayan TRAPS benzeri hastalıklara sahip bir grup hasta kalmasına rağmen, tanıyı koymak için TNFRSF1A genindeki mutasyonların tanımlanması gereklidir [1].

TNF reseptörleri, sistein açısından zengin alanların (CRD'ler) tekrarlandığı bir membran proteinleri ailesine aittir. X-ışını kristalografisi, her CRD'nin üç disülfid bağı ile sınırlanan bir döngü yapısından oluştuğunu ortaya koymuştur [9], p55 reseptörü, bu hücre dışı CRD'lerden dördüne, bir transmembrane segmente ve bir hücre içi karboksi terminal *death domain*' e sahiptir.

Hastalıklarla ilgili genlerin çoğu ekson 2, 3,4 ve 6' da bulunur ve şimdiye kadar yüz altmış yedi dizi varyantı tanımlanmıştır [https://infevers.umai-montpellier.fr/web/] [10]. Bunların çoğu, tek nükleotid missens varyantlarıdır. Şimdiye dek, transembran veya hücre içi TNFRSF1A mutasyonları ve null mutasyonları olan TRAPS hastaları bildirilmemiştir. Genotip-fenotip çalışmaları, hücre dışı alan içindeki sistein kalıntılarındaki mutasyonların daha ciddi bir fenotip ve daha yüksek amiloidoz insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir[5].

TRAPS hastalarında saptanan en yaygın mutasyonlar hidrojen bağlarıyla ilişkili T50M ve T50K'dır [4]. Sistein bağlarının etkilendiği C29S, C29Y, C29F, C29G, C29R, C30F, C30Y, C30S, C30R, C33G, C33Y gibi ve P46L, L67P, S86P, R92P gibi prolin kalıntılarının etkilendiği mutasyonlar yapısal mutasyonlar diğer önemli örneklerdir [2-4].

TNFRSF1A' daki iki missense mutasyon, P46L ve R92Q, özellikle düşük bir etkiye sahiptir ve kontrol kromozomlarının yaklaşık % 1 ila% 10'unda bulunur. Bunların inflamasyonla ilgili modifikasyon yapma ihtimali, başka bir hastalık varlığına neden olmaktan daha yüksektir [11]. Yapısal olmayan mutasyonlar arasında yer alan P46L ve R92Q mutasyonlarının sağlıklı bireylerde sık görüldüğü, bu nedenle patojenik önemlerinin halen tartışmalı olduğu bildirilmektedir [3, 4, 12] . Bu mutasyonları olan hastalarda TRAPS ile oluşan klinik bulgular gelişebilir, ancak yapısal mutasyonları olan hastalardan daha hafif bir klinik seyir görülür [12, 13].

TNFRSF1A, Nuclear factor-kappa B (NF-κB) ve c-Jun / aktivatör protein 1 (AP-1), apoptoz ve mitojenler tarafından aktive edilen protein-kinaz yolaklarının transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açan farklı sinyal yolaklarında yer alan TNF reseptör tip 1'i (TNFR1) kodlar [3]. Bu yolakların değiştirilmesi, TRAPS'ın temel bir özelliği olan hiperinflamasyon için olası mekanizmalar sağlar. İn vitro çalışmalar, TRAPS ile ilişkili mutasyonların bozulmuş TNF- α bağlanması, anormal apoptoz ve değiştirilmiş NF-κB yolunun yanı sıra hücre yüzeyine hatalı TNFR trafiğinden sorumlu olduğunu göstermektedir [3]. Diğer çalışmalar, TNFRSF1A mutasyonlarının, hücre içi TNFRSF1A reseptör birikimini indüklediğini, bu da hücreleri lipopolisakkarit (LPS) gibi diğer doğuştan gelen uyaranlara karşı aşırı duyarlı hale getirerek aşırı proenflamatuar tepki ile sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar, FMF ve MKD' de olduğu gibi, düşük pro-enflamatuar uyaran konsantrasyonuna sekonder enflamatuar sitokin ve kemokin üretiminin artmasının, TRAPS ile ilişkili enflamatuar atakların tetiklenmesinde merkezi bir rol oynayabileceğini göstermektedir [14].

TNFR1 mutasyonunun infamatuar yanıtın aktivasyonuna yol açtığı kesin mekanizma, muhtemelen tüm mutasyonların aynı hastalık mekanizmasını paylaşmadığı için tam olarak anlaşılamamıştır. TNFR mutasyonunun bazı varyantları, fazla TNF' nin yetersiz nötralizasyonuna yol açan çözünür TNF reseptörünün azaltılmış seviyeleri ile gösterilmiştir. Bu varyantlar sıklıkla bir anti-TNF monoklonal antikoru olan etanersept'e yanıt verir [15]. Bununla birlikte, bazı genetik varyantlar, endoplazmik retikulumda (ER) tutulan ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminden küçük uyaranlara karşı duyarlılık sağlayan, hücrelerin önemsiz uyaranlardan abartılı bir infamatuar yanıta neden olan yanlış katlanmış TNF reseptörleri üretiyor gibi görünmektedir [14]. "Yanlış katlanma hipotezi" olarak adlandırılan bu son teori ile uyumlu olarak, sistein kalıntılarının TNFR1'in üç boyutlu yapısını

korumak için gerekli olan molekül içi disülfid bağlarının oluşumunda rol oynadığını gösteren bir kanıttır [16].

Klinikte TRAPS

Başlangıç yaşı, aynı aile içinde bile, 2 haftadan 53 yaşına kadar değişkenlik gösterebilir [5, 17]. Belirtiler genellikle 4 yaşından önce başlar ve hastalık, kendiliğinden veya lokal yaralanma, küçük enfeksiyon, fiziksel veya duygusal stres, fiziksel travma, egzersiz ve menstruasyona bağlı değişiklikler gibi küçük tetikleyicilerden sonra ortaya çıkan; 1 ila 3 hafta süren uzun ateş atakları ile karakterizedir. Hamilelik, semptomların iyileşmesi ile ilişkili olabilir. Hastaların küçük bir azınlığı neredeyse günlük olarak artan ve azalan semptomlar yaşar. TRAPS, organ sistemlerinin çoğunu etkileyebilir ve oldukça değişken klinik bulgulara sahiptir. Hastalığın en belirgin bulgusu, genellikle 1 ila 3 hafta süren ve altı haftada bir tekrarlayan ateş ataklarıdır [18]. Hastalık ataklarının süresi genellikle diğer otoenflamatuar hastalıklardan daha uzundur ve bazı hastalarda aralıklı alevlenmelerle devam eden inflamatuar bir seyir bildirilmektedir [19].

Ateşe karın ağrısı, plörit, gezici deri döküntüleri, fasiit ve periorbital ödem eşlik eder. Ateş genellikle enflamatuar atakların başlangıcını haber verir ve özellikle çocuklarda TRAPS'ın tek bulgusu olabilir. TRAPS'ı FMF'den ayıran özellikler arasında, TRAPS'lı hemen hemen tüm hastalarda bir süre görülen karakteristik bir gezici miyalji ve döküntü bulunur. Hastalığın atakları genellikle kas krampları ve / veya miyalji ile başlar, bunu ateş, deri döküntüsü, artralji, artrit ve göz tutulumu bulguları izler.

En sık görülen kutanöz bulgular, sıklıkla lokal miyalji bölgesini örtebilen merkezcil, gezici, eritematöz bir döküntüdür, ancak ürtikeryal plaklar da görülebilir. Miyalji genellikle esas olarak uyluk kaslarında bulunur, ancak ateş sırasında tüm uzuvları ve gövdeyi, yüzü ve boynu etkileyerek yer değiştirebiilr. Gezici miyalji hastalığın en önemli ipuçlarından biridir ve hastaların çoğunda tespit edildiği bildirilmektedir [2]. Kol bacaklarda meydana geldiğinde, inflamasyon alanı birkaç gün boyunca, muhtemelen fasiyal düzlem boyunca merkezden uzaklaşarak yer değiştirir ve sıklıkla bir eklemden geçerken sinovit ve efüzyon ile ilişkilidir. Kas enzimleri yükselmez ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI), ayrık kas bölmelerinde ve kas içi septada ödem gösterir. Normal kas enzimleriyle uyumlu olarak, bir hastada tam kalınlıkta biyopsilerde pannikülit, fasiit ve perivasküler inflamasyon görülmüştür, ancak miyofibrillerin kendileri de tutulmamıştır [5]. Deride lenfosit ve monositlerin yüzeysel ve derin perivasküler ve interstisyel infiltrasyonu vardır [20].

Artralji öncelikle kalça, diz ve ayak bilekleri de dahil olmak üzere büyük eklemleri etkiler. Klinik olarak belirgin sinovit daha nadirdir ve or-

taya çıktığında non-erozif, asimetrik ve monoartikülerdir [5]. Karın ağrısı, TRAPS hastalarının %92'sinde enflamatuar ataklar sırasında ortaya çıkar; sıklıkla görülen diğer gastrointestinal semptomlar arasında kusma ve kabızlık bulunur.

Oküler tutulum, TRAPS'ı FMF'den ayıran bir diğer özelliktir [5]. Oküler ağrı, konjonktivit, optik nörit, üveit gibi oküler tutulum bulguları görülebilir. Hastaların yaklaşık % 80'inde bir veya her iki gözde konjonktivit, periorbital ödem veya periorbital ağrı görülür. Periorbital ödem TRAPS için patognomoniktir ve periyodik ateşi olan her hastada sorgulanmalıdır [2, 3]. Çok daha az sıklıkla hastalarda irit veya üveit gelişebilir. Şiddetli üveit ve irit tanımlanmıştır ve oküler ağrısı olan herhangi bir TRAPS hastası bu komplikasyonlar açısından incelenmelidir [5]. Poliserözit, hastalığın iyi tanımlanmış başka bir bulgusudur ve sadece hastalık varlığında olabilir [17, 21, 22]. Şiddetli karın ve göğüs ağrısına neden olabilir [21, 22]. Literatürde TRAPS'li bazı hastaların tek bulgusu tekrarlayan perikardit olarak bildirilmiştir [17]. TRAPS'ta ateş atakları sırasında daha az gözlenen diğer semptomlar, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve testiküler, skrotal ağrı ve tunika vajinalisin iltihaplanmasından kaynaklanabilecek üretral darlıktır. Sakroiliit, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri de görülebilir.

Diğer otoenflamatuar hastalıklarda olduğu gibi, hastalığın en önemli komplikasyonu amiloidozdur. TNFRSF1A geninin mutasyonları yapısal ve yapısal olmayan olarak iki ana gruba ayrılır. Özellikle sistein bağlarının etkilendiği yapısal mutasyonların daha ciddi hastalık ve artmış amiloidoz riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [3, 11]. Büyük bir vaka serisinde, TRAPS'li 100 hastanın 14'ünde sistemik amiloidoz bulgusu saptanmıştır, bunlardan 13'ünde sistein mutasyonu vardır [23]. Ayrıca, yüksek penetrasyon mutasyonları olan TRAPS hastalarının yaklaşık % 25'ine karşı, düşük penetrasyon mutasyonları taşıyan hastaların % 2'sinde zamanla renal amiloidoz gelişebilir [24]. Proteinüri renal amiloidozun ilk bulgusu olduğu için TRAPS hastalarından alınan idrar, dipsitik yöntemiyle, özellikle amiloidozlu bir TRAPS hastasının etkilenen aile üyelerinden düzenli olarak taranmalıdır. TRAPS atakları sıklıkla güçten düşürücü olsa da, amiloidozun yaşam süresini sınırlayan ana faktör olduğu görülmektedir.

Akut ataklar, asemptomatik dönemlerde normal seviyelere dönen ESR gibi enflamatuar belirteçlerde belirgin bir artış ile karakterizedir. Ek olarak, akut faz reaktanları, özellikle C-reaktif protein (CRP), Serum amiolid A (SAA) ve fibrinojen, TRAPS hastalarında, ataklardan daha az olsa da, remisyonda bile sıklıkla yükselir. Bu parametreler ataklarla dalgalanabilse de, ataklar arasında bile genellikle yüksek kalırlar. Bu artışlar, nötrofil lökositoz ve trombositoz gibi kan hücresi sayımlarındaki anormalliklerle ilişkili olabilir. Birçok hastada kronik hastalık anemisi, poliklonal hipergamaglobulinemi ve düşük titrede IgM ve IgG antikardiolipin antikorları

görülür. IL-6 gibi çok sayıda pro-enflamatuar sitokin tarafından immünoglobulin sentezinin uyarılması nedeniyle poliklonal hiper-gammaglobulinemi sıklıkla gözlenebilir [3]. ANA, RF ve ANCA genellikle negatiftir. İmmunglobülin D (IgD) seviyesi yükselebilir, ancak değer 100 IU / mL'den daha düşüktür [15]. Sessiz fazın en belirleyici laboratuvar göstergesi, hastalık kısmen reseptörün hücre zarlarından kusurlu bir şekilde salınmasına bağlı olması nedeniyle çözünür TNF reseptörünün (<1 ng / mL) düşük serum seviyelerinin bulunmasıdır [25].

TRAPS için en son önerilen sınıflandırma kriterleri Eurofever / PRINTO kriterleridir (Tablo 1) [26]. Bu sınıflandırmada, araştırmacılar iki kriter dizisi önermişlerdir. Bunlardan biri sadece klinik kriterlerden oluşurken, diğerinin genetik ve klinik parametreleri vardır. Yeni sınıflama kriterlerin duyarlılığı ve özgüllüğü % 95 ve % 99 olarak bildirilmektedir [26].

Sınıflama Kriterleri	**Klinik Sınıflama Kriterleri**
Patojenik (ya da patojenik benzeri) TNFRS1A varyantlari ve asagidakilerden en az biri var: • Ataklar≥7 gün • Myalji • Gezici raş • Periorbital ödem • Etkilenmiş akrabalar **YA DA** TNFRS1A varyantlarinin belirsiz önemi ve asagidakilerden en az ikisi var: • Ataklar≥7 gün • Myalji • Gezici raş • Periorbital ödem • Etkilenmiş akrabalar	Skor≥5 puan Varlığı: • Ateş≥7 gün(2 puan) • Ateş 5-6 gün(1 puan) • Gezici raş (1 puan) • Periorbital ödem(1 puan) • Myalji(1 puan) • Pozitif aile öyküsü(1 puan) Yokluğu: • Aftöz stomatit • Tonsillofarenjit

Tablo 1: *Eurofever/PRINTO TRAPS sınıflama kriterleri (Gattorno M, 2019)*

Hastalık tedavisinin temel amacı, hastalık aktivitesini olabildiğince çabuk kontrol etmek, hastalığa ve tedaviye bağlı hasarları önlemek ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır [13]. TRAPS'ın primer tedavisi semptom kontrolünü hedefler ve ikincil tedavi, AA amiloidozu gibi uzun süreli komplikasyonların önlenmesine odaklanır. Kolşisin, ateşli TRAPS ataklarını ve sistemik amiloidoz gelişimini önlemede etkisizdir. Ter Haar ve diğ. R92Q mutasyonu olan hastaların NSAID ve kolşisine daha iyi yanıt verdiğini bildirmiştir[27].

Son yıllarda IL-1 reseptör antagonistleri, TRAPS hastaları için ilk basamak tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Hafif TRAPS vakala-

rında, NSAID'ler genellikle yeterlidir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) hastaların büyük çoğunluğunda bazı semptomatik faydaları olmasına rağmen, genellikle atakları durduramazlar [19]. Steroidler genellikle 0.5-1 mg / kg'lık bir dozda kullanıldığında saldırıları sonlandırmada başarılıdır, ancak çoğu hastada etkinliği zamanla azalır ve ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları önerilmez [13, 19]. Ayrıca, steroidlerin amiloidozu önlemediği bildirilmiştir ve kesildikten sonra sıklıkla nüks bildirilmektedir [27]. Bu bilgiler ışığında, gerekirse hafif klinik bulguları olan hastalarda NSAID'leri ve steroidleri kısa bir süre denemek mantıklı bir strateji olabilir.

Etanersept'in bazı TRAPS hastalarında atakları önlemede ve steroid dozunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [2, 28]. Akut ataklar yüksek doz kortikosteroidlere yanıt verir ve etanersept bazı hastalarda yararlıdır, ancak yanıt yavaş yavaş azalabilir [29]. TNF'ye karşı monoklonal bir antikor olan infliximab, TRAPS'ta etanerseptten daha az etkilidir ve semptomların artmasına neden olduğu görülmektedir [30]. Diğer raporlar infliksimab alan TRAPS'lı hastalarda paradoksal inflamatuar reaksiyonu göstermektedir [31] . Drewe ve ark. [32] tarafından bir hastada sentetik TNFRSF1A füzyon proteininin intravenöz infüzyonu denenmiş ancak ardından bu ciddi bir atağa neden olmuştur. Belirtileri etanersept uygulanmasına dirençli bir hasta, oral sirolimus kullanımına olumlu yanıt vermiştir (günde 4 ila 6 mg) [30].

Diğer çalışmalar anakinra ile IL-1 blokajının, etanersept'e dirençli bazı hastalarda hastalık nükslerini önlemede çok etkili olabileceğini düşündürmektedir [32]. TNF blokajına yanıt vermeyen hastalarda IL-1 blokajı ile teşvik edici sonuçlar, bazı merkezlerde TRAPS hastalarında rekombinant IL-1 reseptör antagonisti anakinra veya daha uzun etkili monoklonal antikor canakinumab [33] ile anti-IL-1 tedavisinin kullanılmasına neden olmuştur [34, 35]. IL-1 inhibisyonunun yakın zamanda hızlı ve stabil bir hastalık remisyonunu indüklediği gösterilmiştir. Ancak, anakinra tedavisine yanıt vermeyen vakalar bildirilmiştir [33]. TNFRSF1A mutasyonları olmadan TRAPS klinik özellikleriyle başvuran bir olgu tocilizumab ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir [36]. Etanersept'e cevap vermeyen TRAPS hastalarında interlökin-6 bloke edici tedavi yeni bir alternatif tedavi olarak düşünülmelidir.

Kısaltmalar:

AP-1: Aktivatör protein 1

CAPS: Kriyopirinle ilişkili periyodik sendrom

CRD: Sisteinden zengin alanlar

CRP: C-reaktif protein

ER : Endoplasmic reticulum

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FCAS: Ailesel Soğuk Otoinflamatuar Sendrom FCAS

HIDS: Hiperimmunoglobulinemi D sendromu

FMF: Ailesel Akdeniz ateşi

IL-1: İnterlökin 1

IgD: İmmunglobülin D

TNF: Tümör nekroz faktörü

MKD: Mevalonat kinaz eksikliği

MWS: Muckle-Wells Sendrom

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

NF-kappa B: Nuclear factor-kappa B

NOMID/CINCA: Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom

NSAID: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

PRINTO: Paediatric Rheumatology International Trial Organisation

SAA: Serum amiolid A

TNFR1: TNF reseptör tip 1

TNFRSF1A: TNF receptor superfamily member 1A

TRAPS: TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

Kaynaklar;

1. Kastner, D., *Intermittent and periodic arthritic syndromes.* Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology, 1997.
2. Rigante, D., et al., *Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome.* Clinical rheumatology, 2014. **33**(9): p. 1197-1207.
3. Cantarini, L., et al., *Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives.* Autoimmunity reviews, 2012. **12**(1): p. 38-43.
4. Aksentijevich, I. and D.L. Kastner, *Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges.* Nature Reviews Rheumatology, 2011. **7**(8): p. 469.

5. Hull, K.M., et al., *Monocytic fasciitis: a newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction.* Arthritis & Rheumatism, 2002. **46**(8): p. 2189-2194.
6. McDermott, M.F., et al., *Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13.* The American Journal of Human Genetics, 1998. **62**(6): p. 1446-1451.
7. Williamson, L., et al., *Familial hibernian fever.* QJM: An International Journal of Medicine, 1982. **51**(4): p. 469-480.
8. McDermott, E.M., D.M. Smillie, and R.J. Powell. *Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1997. Elsevier.
9. Banner, D.W., et al., *Crystal structure of the soluble human 55 kd TNF receptor-human TNFβ complex: implications for TNF receptor activation.* Cell, 1993. **73**(3): p. 431-445.
10. Milhavet, F., et al., *The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions.* Human mutation, 2008. **29**(6): p. 803-808.
11. Ravet, N., et al., *Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene.* Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(9): p. 1158-1162.
12. Sag, E., Y. Bilginer, and S. Ozen, *Autoinflammatory diseases with periodic fevers.* Current rheumatology reports, 2017. **19**(7): p. 41.
13. Ter Haar, N.M., et al., *Recommendations for the management of autoinflammatory diseases.* Annals of the rheumatic diseases, 2015. **74**(9): p. 1636-1644.
14. Simon, A., et al., *Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. **107**(21): p. 9801-9806.
15. Stojanov, S., et al., *Clinical and functional characterisation of a novel TNFRSF1A c. 605T> A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept treatment.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2008. **67**(9): p. 1292-1298.
16. Lobito, A.A., et al., *Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS).* Blood, 2006. **108**(4): p. 1320-1327.
17. Dodé, C., et al., *The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome.* Arthritis & Rheumatism, 2002. **46**(8): p. 2181-2188.
18. Stojanov, S. and M. f Mcdermott, *The tumour necrosis factor receptor-*

associated periodic syndrome: current concepts. Expert reviews in molecular medicine, 2005. **7**(22): p. 1.
19. Lachmann, H.J., *Periodic fever syndromes.* Best practice & research Clinical rheumatology, 2017. **31**(4): p. 596-609.
20. Toro, J.R., et al., *Tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome: A novel syndrome with cutaneous manifestations.* Archives of Dermatology, 2000. **136**(12): p. 1487-1494.
21. Cantarini, L., et al., *Serosal involvement in adult-onset autoinflammatory disorders.* Respiration, 2010. **80**(3): p. 260.
22. Cantarini, L., et al., *Recurrent pericarditis caused by a rare mutation in the TNFRSFIA gene and with excellent response to anakinra treatment.* Clinical and experimental rheumatology (Testo stampato), 2010. **28**(5).
23. Aksentijevich, I., et al., *The tumor-necrosis-factor receptor–associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers.* The American Journal of Human Genetics, 2001. **69**(2): p. 301-314.
24. Arend, W.P., *The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease.* Cytokine & growth factor reviews, 2002. **13**(4-5): p. 323-340.
25. Aganna, E., et al., *Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome phenotypes.* Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2003. **48**(9): p. 2632-2644.
26. Gattorno, M., et al., *Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers.* Annals of the rheumatic diseases, 2019. **78**(8): p. 1025-1032.
27. Ter Haar, N., et al., *Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review.* Annals of the rheumatic diseases, 2013. **72**(5): p. 678-685.
28. Cantarini, L., et al., *Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome caused by a rare mutation in the TNFRSF1A gene, and with excellent response to etanercept treatment.* Clinical and experimental rheumatology, 2009. **27**(5): p. 890.
29. Bulua, A.C., et al., *Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome: A prospective, open-label, dose-escalation study.* Arthritis & Rheumatism, 2012. **64**(3): p. 908-913.
30. Drewe, E. and R. Powell, *Novel treatments for tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): case history of experience with infliximab and sirolimus post etanercept.* Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(suppl 26): p. S71.
31. Nedjai, B., et al., *Proinflammatory action of the antiinflammatory*

drug infliximab in tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2009. **60**(2): p. 619-625.

32. Drewe, E., et al., *Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients.* Rheumatology, 2003. **42**(2): p. 235-239.
33. Savic, S., et al., *Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives.* Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2012. **26**(4): p. 505-533.
34. Gattorno, M., et al., *Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome.* Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(5): p. 1516-1520.
35. Obici, L., et al., *Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis.* Annals of the rheumatic diseases, 2011. **70**(8): p. 1511-1512.
36. La Torre, F., et al., *Canakinumab efficacy and long-term tocilizumab administration in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS).* Rheumatology international, 2015. **35**(11): p. 1943-1947.

Bölüm 56

GEBELERDE VENÖZ YETMEZLİK TANI VE TEDAVİSİ

Ergin ARSLANOĞLU[1]

1 Op.Dr, S.b.ü. Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, erginarslanoglu@gmail.com

Alt ekstremite venöz sistemi üç komponentten oluşur bunlar; yüzeyel ve derin venler ile bu venler arasında bağlantıyı sağlayan perforan venlerdir.Yüzeyel alt ekstremite venleri vena safena magna, vena safena parva ve bunların arasındaki venöz bağlantılardan oluşur. Derin venöz sistem, ayak düzeyinden başlayarak, ayağın dorsumunu drene eden anterior tibial ven, ayağın medial kesimini drene eden posterior tibial ven ve ayağın lateral kesimini drene eden peroneal venlerden oluşmaktadır.Bu venöz sistem popliteal düzeyde popliteal ven adını alırken diz seviyesi üzerinde Hunter kanalı içerisinde femoral ven, daha da proksimalde inguinal ligaman düzeyinde derin femoral ven ile birleşerek ana femoral ven adını almaktadır. Perforan venler her düzeyde bulunan yüzeyel ve derin venöz sistem arasında, safenofemoral ve safenopopliteal bileşke dışında, bağlantı sağlayan küçük çapta venlerdir.(17,18)

Venöz dolaşım konusunda bacaklarımız vücudumuzun diğer bölgelerinin aksine, yerçekimine ters yönde çalışmak zorundadır. Bu, iki mekanizma ile sağlanır. Günlük aktivitelerimiz sırasında bacak kaslarımızın kasılmasıyla venler komprese olur ve "muskulovenöz pompa" adı verilen bu mekanizma ile ve bacak venlerinde çok sayıda kapakçıklar (venöz valv) kaslarımız gevşediğinde kanın geriye dönmesine engel olarak kanın tek yönlü hareketini sağlarlar. Ancak bu mekanizma, bazı bireylerde çeşitli nedenlere bağlı olarak zamanla bozulabilir

Kronik venöz yetmezlik hastalığı halk arasındaki tabiri ile 'varis' hastalığı biz kalp damar cerrahlarının günlük pratikte en çok karşılaştıkları hasta gruplarındandır. Gebelikteki maternal değişikler gebeyi venöz yetmezlik açısından daha da riskli hale getirir. Hamilelik sırasında, anne ve fetüsün artmış metabolik taleplerini karşılamak için tüm sistemler de değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler kan hacmi ve kalp debisindeki artışlarla sistemik damar direnci ve kan basıncındaki azalmaları içerir. Ayrıca gebelik pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojenin konsantrasyonu, kan pulcuklarının (trombositlerin) yapışma yetisinde artış, fibrinolizde azalma gibi aşırı pıhtılaşmaya eğilim ve tromboembolik olayların riskinde artışa yol açan bir dizi hemostatik değişikliği tetiklemektedir. Genişleyen uterusun venöz geridönüşü engellemesi staza ve tromboemboli riskinde daha fazla artışa neden olmaktadır.

Gebelikte kronik venöz yetmezlik oluşunda ilk olarak venöz hipertansiyon bağlı Kapiller basınç artışı ve kapiller yatakta lökosit tutulması ve aktivasyonu olur.Proteolitik enzim ve serbest O2 radikallerinin salınımı sonrası kapiller permeabilite artarak ödeme sebep olur.Plazma proteinleri, fibrinojenin intersitisyuma geçişi sonrası fibrin cuff oluşumu , dokulara O2 diffüzyonu bozulur ve azalır. Sonuçta süreç Lipodermatosklerozis, ülser oluşumuna kadar ilerler.(15)

Kronik venöz yetersizlik mortalite ve morbiditesi çok yüksek oranlarda olmasa da yaşam kalitesini ciddi oranda düşürürek önemli bir sorun haline gelir. KVY'de bir standardizasyon sağlayabilmek için 1995'te CEAP sınıflama sistemi geliştirilmiştir. CEAP (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) sınıflama sistemine (tablo 1) göre sınıflandırdığımızda erken evre kronik venöz yetmezliğin görülme oranı popülasyonda %30-50'lere kadar çıkar. (1,2) Gebelerde bu oran daha da yüksektir.

Tablo 1. CEAP (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) sınıflama (3)

Klinik Sınıflandırma		
C_0	:	Venöz hastalık bulgusu yok
C_1	:	Telenjektazi veya retiküler venler
C_2	:	Variköz venler
C_3	:	Ödem
C_4	:	Deri ve subkutanöz deri değişiklikleri
C_{4a}	:	Pigmentasyon veya egzema
C_{4b}	:	Lipodermatosklerozis veya beyaz lekeler
C_5	:	İyileşmiş venöz ülser
C_6	:	Aktif venöz ülser
S	:	Semptomatik
A	:	Asemptomatik
Etyolojik Sınıflandırma		
E_c	:	Konjenital
E_p	:	Primer
E_s	:	Sekonder
E_n	:	Herhangi bir venöz sebep belirlenmemiş
Anatomik Sınıflandırma		
A_{s1-5}	:	Yüzeyel venler
A_{p17-18}	:	Perfaratör venler
A_{d6-16}	:	Derin Venler
A_n	:	Venöz lokalizasyon belirlenmemiş
Patofizyolojik Sınıflandırma		
P_r	:	Reflü
P_o	:	Obstrüksiyon
$P_{r,o}$	:	Reflü ve obstrüksiyon
P_n	:	Venöz patofizyoloji belirlenmemiş

Alt ekstremite varisleri büyüklükleri ve ciltten uzaklıklarına göre spider (telenjektazik), retiküler ve variköz venler olmak üzere 3'e ayrılır; Spider (Telenjektazik) Venler İntradermal yerleşimlidirler ve ciltten protrüzyon yoktur. 1 mm'den küçük, kırmızı renkli vasküler yapılardır. Genellikle kozmetik bir sorun olmakla birlikte ağrı yapabilirler. Bunlar, trunkal veya retiküler varislerle birlikte veya tek başına bulunabilirler. Retiküler Venler Subdermal yerleşimlidirler. Ciltten protrüzyon vardır. Mavi-mor renkli,

1-4 mm çapında vasküler yapılardır. Ağrı yapabilirler. Bunlar, ana safenöz trunka ya da majör dallarına ait olmayan dilate venlerdir. Variköz Venler Subdermal yerleşimli, çapları 3-4 mm'den birkaç santimetreye kadar olabilen ve ciltten belirgin protrüzyon gösteren vasküler yapılardır. Şiddetli semptomlara yol açabilirler. Bunlar, VSM, VSP ve bunların dallarından çıkarlar.

Venöz kanın alt ekstremiteden kalbe dönüşünde baldır kasları, venöz kapakçıklar, obstrukte olmamış venöz akım rol oynar .Patofizyolojik olarak kronik venöz yetmezlik hastalığı venöz obstruksiyon, reflü veya bu ikisinin beraber olması sonucunda oluşur. Ve sonuçta kan geride birikerek venöz basıncı artırır, bunun sonucunda ödemden venöz ülserlere varan klinik tablolar ile karşımıza gelir(4).Risk faktörleri arasında sigara kullanımı, aile öyküsü, obezite ve gebelik sayılabilirYaş artışı ile gebelikte kronik venöz yetmezlik görülme sıklığı artmaktadır. (5).

Variköz ven oluşumuna değişmiş venöz tonus ve altta yatan bağ dokusu defektinin neden olabileceği bilinemtedir. Variköz venlerde çeşitli histolojik patolojiler gösterilmiştir. İntimal tabakada düzensiz kalınlaşma, intimal ve adventisyal tabakalar arası fibrozis, elastin fiberlerde atrofi veya parçalanma, kollojen fiberlerde kalınlaşma ve muskuler tabakada dağılma gibi değişiklikler saptanmış bunların venlerin gevşeme veya kasılabilme yeteneklerini azalttığı destekleyen çalışmalar mevcuttur.(15)

Gebelikteki varislerin oluşum mekanizması artan intraabdominal basınç,büyüyen uterusun kitle etkisine ve artmış kan vizkositesine bağlı olarak oluşur. Gebelikte artan düzeyleri ile östrojen ve progesteron periferik vasküler rezistansı düşürüp vazodilatasyon etkisi ile venöz yetmezliği arttırarak semptomları şiddetlendirir. Ayrıca progesteronun tuz ve su tutucu etkisi ile hipervolemi yaparak venöz hipertansiyonu arttırır. Gebelikte görülen ayak ödemide yine bu yetersizliğe bağlı olmakla beraber kendini yaygın bacak ağrısı, halsizlik, gece krampları ve bacaklarda kaşınma şeklinde gösterebilir.(6)

Gebe ve gebe olmayan kadınların venöz çapları karşılaştırıldığında gebelikteki fizyolojik değişikliklere bağlı gebe kadınların alt ekstremite venöz çaplarının belirgin olarak arttığı görülmüştür.(7)

Tanı

Tanı en önemli yardımcı detaylı bir anamnez ve fizik muayenedir. Tipi olarak ayakta durmakla artan dinlenmekle azalan ağrılar, ayaklarda gün içinde artan şişlik, sıcağa hassasiyet, gece krampları ve ayaklarda ödem venöz yetmezlik için tipiktir.Fizik muayenede gözle gözüken yüzeyel venler ve cillteki pigmentasyon değişiklileri ve venöz artmış kollateraller tanıyı destekler.Tanıda en çok kullanılan araç noninvazif olması ve

radyasyon içermemesi nedeniyle Dopppler USG'dir.Dopplerde genişlemiş venöz yapılar, artmış kolleteraller ve venöz reflü tipiktir.Reflü valsalva manevrası ile artar. Venöz yetmezlik şüphesi bulunan veya variköz venleri olan hastalarda alt ekstremite DU incelemesinde; öncelikle yüzeyel venöz sistemde reflü varlığı araştırılır. Reflü mevcutsa reflü kaynağının hangi venler (VSM, VSP, perforan venler, gonadal/pelvik venler) olduğu belirlenir. Bu venlerde varyasyon, fokal dilatasyon, tortiozite mevcudiyeti ve bu venlerin çapları belirlenir. Reflü sonucu oluşan variköz venlerin nereye lokalize olduğu belirlenir. Daha sonra derin venöz sistemin durumu değerlendirilir. Derin venlerde obstrüksiyon ve yetmezlik varlığı araştırılır. Yüzeyel venlerde, derin femoral vende, derin baldır venlerinde 0.5 sn ve üzerindeki geri akım patolojik kabul edilirken femoropopliteal venlerde bu süre 1 sn ve üzerindedir. Perforan venlerde ise 0.35 sn ve üzerindeki geri akım patolojiktir Tanıda diğer kullanabileceğimiz araçlar venografi, bt ve mr angio olabilir. İnvaziv ve radyasyon içermesi nedeniyle gebelerde pek tercih etmemekteyiz. (14)

Ayırıcı tanıda preeklampsi akılda tutulda ve preeklampsi ayırıcı tanısına yönelik testler yapılmalıdır.

Tedavi

Gebelikte her zaman önceliğimizi nonfarmakolojik ve en az invaziv yöntemden kullanmaktayız.

Kronik venöz yetmezlikte cerrahi ve endovasküler tedaviler dışındaki tedaviler alta yatan hastalığı tedavi etmez. Semptoma yönelik yapılır; rahatlama sağlanarak hasta yaşam kalitesi arttırlır.

Gebelik sırasında oluşan fizyolojik değişiklikler tüm ilaçların emilim, atılım ve biyoyararlanımını etkileyebilmektedir. Artmış damar içi kan hacmi, ilacın tedavi edici plazma konsantrasyonlarını ve tedavi sırasında gerekli doz ayarlamalarını sağlamak için gereken daha yüksek ilaç dozajlarını kısmen açıklamaktadır. Ayrıca, artmış böbrek kanlanması ve daha çok artmış karaciğer metabolizması ilaçtan temizlenme hızını artırmaktadır. İlaçların bozulmuş farmakokinetiği gebeliğin farklı evrelerinde değişerek hastanın dikkatle izlenmesini ve doz ayarlamalarını gerektirir

Tedavinin farmakolojik olmayan kısmında venöz kompresyon tedavisi, dinlenme, ayak elavasuonu, refleksoloji, ayak masajı ve soğuk su ile ayak duşu sayılabilir.Venöz kompresyon tedavisi venöz kanın geride göllenmesini engellemesini engelleyerek semptoları geriletirken aynı zamanda artmış koagülabl olan gebelerde bebeği ve anneyi tehtit edecek venöz tromboemboliden de korumuş olur. Hatta sağlıklı kadınlarda kullanımı profilaktik venöz kompresyon çorapları kullanımı varis oluşumunu engellemeyemesede reflüyü azalttığı ve semptomların şiddetini azalttığı görül-

müştür. Venöz kompresyon tedavisi ucuz ve yan etkisinin az olması sebebiyle avatanjlıdır. Tek dezavantajı hasta uyumsuzluğudur. Hastalar için bu çorabı giymek yorucu ve sıkıcı bir işlem olacağı için hastaların tedaviye uyumunu sağlamak zor olmaktadır. Kompresyon çoraplarının fayda etkileri şu mekanizmalara bağlıdır: bağ dokusuna destek sağlama,doku basıncını yükseltme, filtrasyon miktarını azaltma, ödemi azaltma ve önleme, venöz hipertansiyonu baskılama, kapak yetersizliğini önleme, diz altı kas gücünü artırma, damarlardaki kan akış hızını artırma, lenf dolaşımını destekleme, trombozdan ve emboliden koruma Kompresyon çorabının optimal etki sağlayabilmesi için, sabah kalktıktan hemen sonra giyilmesi ve gün içinde kompresyon çorabı ile dolaşılması gerekir. Refloksoloji ise doğal antik bir tedavidir. Baş ile ayaktaki potansiyel noktalara basınç uygulanır. Lenfatik refleksolojide ise lenfatik masaj ile refloksiyi birleştirerek yine venöz drenajı sağlamaya yarar. Soğuk su duşlarında ise hem suyun hidrostatik basınç ile extraselüler alandan intraselüler alana sıvı dönüşünü sağlayarak hemde soğuk suyun vazokonstriktör etkisinden faydalınarak yapılır. Refleksoloji, masaj ve soğuk su duşu önerilebilsede standart bir tedavi olarak kabul görmemiş olup yardımcı tedavi olarak denenebilir. (8,9,10,11)

Farmakolojik tedaviler genellikle CEAP sınıflamasına grade 2 ve üzerindeki hastalara önerilmeketedir.

Klinik pratikte kullanılan venöaktif ilaçların etki mekanizması tam olarka bilinmesede venokonstriksyon ve ödem azaltıcı etkileri bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada Okserutin klinik olarak gebelerde denenmiş semptomları azalttığı görülmüştür. Bunun yanında anneye ve veveğe bilinen bir yan etkisine rastlanmamıştır.(12) Uzun süreli kullanımında fetal ve maternal yan etkilere sahip olduğunu gösteren klinik çalışmalarda mevcuttur. (13)

Kronik venöz yetmezlik tedavisinin en önemli aşamalarından biri olan cerrahi ve endovasküler yöntemler göreceli olarak gebelerde kontreeendike olup yapılması önerilmektedir. Mümkğnse bu tedaviler hastalarda emzirme sonrası döneme ertelenmelidir.

Yaşam tarzı değişiklikleri gebellikte varis oluşumunun engellenmesinde büyük öneme sahiptir. Kanın göllenmesini önlemek için uzun süre ayakta durmaktan ya da oturmaktan kaçınılmalıdır. Eğer gebenin mesleği veya günlük yaşamı uzun süre ayakta durmasını veya sürekli oturmasını gerektiriyorsa düzenli olarak bacak ve ayaklarını hareket ettirmelidir. Ani ısı artışı ve sıcaklık, damarları genişlettiğinden sıcak banyo, sauna, güneş altında uzun süre kalmaktan sakınılmalıdır. Damarlara hasar veren etkenleri ortadan kaldırmak için; fazla kilo, kronik kabızlık, aşırı yüksek dozlarda hormonlardan (bazı doğum kontrol hapları) sakınılmalıdır. Düşük yağ ve yüksek lifli beslenme bu hastalara önerilmelidir. Mutlaka günde birkaç kez

2-3 dakika kas egzersizleri yapılmalıdır. Kanın yerçekimine karşı kalbe doğru hareketine yardımcı olan bacak kaslarını aktive eden yürüyüş ya da yüzme gibi sporlar düzenli olarak yapılmalıdır(16)

Kaynakça

1. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int Angiol 2012;31:105-15
2. Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49:678-737.
3. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J, et al. Primary chronic venous disorders. J Vasc Surg. 2007; 46:54-67.
4. Labropoulos N, Leon M, Nicolaides AN, Sowade O, Volteas N, Ortega F, Chan P. Venous reflux in patients with previous deep venous thrombosis: correlation with ulceration and other symptoms. J Vasc Surg. 1994;20:20–26
5. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. J Vasc Surg. 1995;22:622–628.
6. Marshall AL. Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy. Postgrad Med 2014;126: 25-34
7. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. J Hypertens 2014;32:849-56
8. Jacobs MK, McCance KL, Stewart ML. Leg volume changes with EPIC and posturing in dependent pregnancy edema. Nurs Res 1986;35:86-9.
9. Mollart L. Single-blind trial addressing the differential effects of two reflexology techniques versus rest, on ankle and foot oedema in late pregnancy. Complement Ther Nurs Midwifery 2003;9:203-8.
10. Irion J, Urion G. Water immersion to reduce peripheral edema pregnancy. J Womens Health Phys Ther 2011;35:46-9.
11. Austrell C, Thulin I, Norgren L. The effects of long term graduated compression treatment on venous function during pregnancy. Phlebology 1995;10:165-8.
12. Bergstein NA. Clinical study on the efficacy of O-(b-hydroxyethyl) rutoside (HR) in varicosis of pregnancy. J Int Med Res 1975;3:189-93.
13. Pósfai É, Czeizel AE, Bánhidy F. Fetal growth promoting effect of hydroxyethylrutoside in pregnant women. Cent Eur J Med 2014;9:802-6

14. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2008;27:1-59.
15. Meissner, M.H., et al., Primary chronic venous disorders. J Vasc Surg, 2007; 46 Suppl S: 54S-67S.
16. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Klavuzu. Ankara, Öncü Basımevi, 2008, 97-123.
17. White JV, Katz ML, Cisek P ve ark. Venous outflow of the leg: anatomy and physiologic mechanism of the plantar venous plexus. J Vasc Surg 1996; 24:819- 824.
18. Markovic JN, Shortell CK. Endovenous laser ablation: strategies for treating multilevel desease. Perspect Vas Surg End Ther 2009; 21(2):73-81.11

Bölüm 57

KLİNİK PSİKOLOJİNİN PSİKOTERAPİLER AÇISINDAN GELİŞİMİ

Fatih BAL[1], Beril Zeynep HACIOSMAN[2]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Sakarya Üniversitesi, psikologfatihbal@gmail.com
2 Uzman Klinik Psikolog, b.zeynephaciosman@gmail.com

GİRİŞ

Psikoterapi, terapist ile danışan arasındaki ağırlıklı olarak sözlü iletişime dayanan bir süreci akla getirmektedir. Bu süreç doktor ile hasta arasındaki süreç temel alınarak geliştirilmiş olduğundan sağaltım amacı güden bir süreç niteliğindedir. Psikoterapiye dair sahip olunan algı, büyük ölçüde Sigmund Freud'dan ve onun geliştirdiği psikanaliz kuramından etkilenmiş durumdadır. Psikanalizin yarattığı güçlü etkiye rağmen psikoterapi her daim farklı tekniklerin kullanıldığı, çeşitli hedefler doğrultusunda çıkarımlarda bulunulan bir süreç olagelmiştir. Klinik psikoloji açısından baktığımızda psikoterapi süreci yorumlar, öneriler, sonuçlar, maruz bırakma ve klinik uygulamalardan oluşan geniş bir spekturum içerisinde hayat bulmaktadır.

Belli başlı psikoterapi yöntemlerini temel aldıkları teorik kuramların basitliği veya karmaşıklığına göre gruplandırmak mümkündür. Bazı psikoterapi modelleri insan davranışları ve öğrenme ile sınırlandırılmış iken diğer psikoterapi modellerinin dayandığı kuramlar kişilik ve zihinsel süreçleri kapsayacak şekilde geniştir. Diğer yandan bazı psikoterapi yöntemleri danışanlara kendilerini keşfetme sürecinde rehberlik etmeyi amaçlarken diğer yöntemler semptomların şiddetini azaltarak sağaltımı gerçekleştirmeyi hedeflemektedir.

Psikoterapi uygulamalarını standardize etmeye yönelik uzun süreli çabalara rağmen psikoterapi süreci belli başlı sınırlar içerisine sokulmaya dirençli olduğunu kanıtlamış durumdadır. Bu sebeple tek bir psikoterapi yönteminden bahsetmek yerine psikoterapi yöntemlerinden bahsetme zorunluluğu oluşmuştur. Sigmund Freud'dan bu yana süregelmekte olan psikoterapi tarihinde baktığımızda tek bir psikoterapi yöntemi ne kadar başarılı olduğu düşünülürse düşünülsün, bir süre sonra ihtiyaçlara cevap vermekte başarısız olmuş ve bu başarısızlık bir sonraki psikoterapi yönteminin doğuşuna zemin hazırlamıştır (Buchanan, 2003).

Psikoterapi benlik gelişimini ve bireysel uyumu destekleyen en önemli buluşlardan biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca danışanın gizli kalmış potansiyelini açığa çıkarmasına yardımcı olacak dönüştürücü nitelikte bir gücü içinde barındırmaktadır. Pragmatist nitelikte olanlar da dahil olmak üzere tüm psikoterapi yöntemleri ortak kültürel zemin üzerinde şekillenmektedir. Buna rağmen ortak kültürel kodların ötesine geçmelerini amaçlayarak danışanlara kişisel deneyimlerini, sahip oldukları varsayım ve normları yorumlamanın yeni yollarını öğretmeyi amaçlamaktadırlar (Pols, 2018). Psikoterapötik tutumlar, terapi odasının dışına da yayıldığından modernitenin değerlerini yansıtacak şekilde yeniden şekillendirilmişlerdir (Illouz, 2008).

Psikoterapi yöntemlerin keskin çeşitliliği psikoterapi tarihini yazma noktasında birtakım zorluklara sebep olmaktadır. Günümüzde geçerliliği

kabul edilmiş yüzden fazla teorik kuram ve pratik yaklaşım bulunmaktadır. Psikoterapinin çeşitli formları birbirleriyle etkileşim içerisinde gelişmiş, belirli disiplinleri ortaya çıkarmış ve alt kategorilerin oluşmasına zemin hazırlamıştır (Rosner, 2014).

Psikoterapi konusunda kesin olan bir şey varsa o da psikoterapi serüveninin Sigmund Freud ile başlamadığıdır. Hatta Sigmund Freud psikoterapi veya konuşma tedavisi kavramlarını geliştirmemiştir. Ancak Sigmund Freud ve takipçileri günümüzdeki haliyle psikoterapinin temelini atmışlardır (Ehrenwald, 1991). Psikoterapi terimi ilk kez Londralı cerrah Walter Dendy tarafından Psişe isimli tezinde kullanılmıştır. Yirmi yıl sonra ise psikiyatrist Daniel Tuke zihnin iyileşme gücünü temsil eden psikoterapötik kavramını geliştirmiştir (Shamdasani, 2017).

Ondokuzuncu yüzyılda ABD'deki akıl hastanelerinde yatan hastaları mevcut yöntemlerle tedavi etmek neredeyse imkansız hale gelmişti. Bu çıkmaz, yeni terapi yöntemlerinin keşfini etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte nevrotik hastalıkların kökenini almakta diğer baskın ancak gizil faktörlerden biri niteliğindeydi. Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında yükselişe geçen laboratuvar araştırmaları ve germ teorisi hastalıkların kökeni ile belirli bedensel göstergeler arasında kuvvetli bir bağ olduğunu ortaya koymuştur. Böylece nörolojinin ABD ve Avrupa ülkelerinde tıp branşı haline gelmesi hız kazanmıştır (Shamdasani, 2017).

Nevrotik (eski adıyla nörotik) bozukluklar nörologlar için tedavi etmekte en fazla zorluk çektikleri bozuklukların başında gelmekteydi. Herhangi bir fiziksel hastalıkla açıklanamadığı için hastanın şikayetlerinin organik olmadığı düşünülmekte ve işlevsel bozukluk olduğu varsayılmaktaydı. Buna rağmen hastaların semptomolojisi kısmen psikosomatik nitelik taşımakta ve muzdarip oldukları işlevsel bozukluklar delilik açıklanamayacak düzeydeydi. Avrupa'da yüzyıllar boyunca üzerinde en fazla durulan nevrotik bozukluk histeri idi. Histeri genellikle kadın hastalarla ilişkilendirilen bayılma ve amnezi gibi semptomlarla karakterize bir bozukluk olduğu kabul ediliyordu. ABD'de ise histeri yerine psikasteni üzerinde durulmaktaydı. Psikasteni daha çok erkek hastalarla ilişkilendirilen obsesif endişe ve aşırı nevrotik enerjiye sahip olmakla karakterize bir bozukluk olarak kabul ediliyordu. Benzer şikayetler için kullanılan birçok farklı tanımlamalar yapılmaya ve bu vakaların görülme sıklığı artmaya devam etmekteydi (Shamdasani, 2017).

Nörologlar materyalist varsayımlarıyla baş etmekte zorlanırken nevrotik bozuklukların en iyi şekilde nasıl tedavi edileceği konusunda birçok farklı görüş bulunmaktaydı. Bu durum alternatif tedavi yollarını aramaya giden yolu açmış oldu. Birçok klinisyen bu alanda uzmanlaşmaya başla-

dı. Yeni çağ tedavisine gösterilen ilgi çok büyüktü ancak ortaya atılan alternatif tedavi yöntemlerinin çoğu somatik temelliydi. Diyet, su, elektrik, doğal yaşam gibi birçok manipülasyon tekniği ortaya atıldı. Hidroterapi, elektroterapi, magnetikterapi gibi yöntemler geliştirilerek öne sürüldü. Bu dönemde geliştirilen terapi yöntemlerinin çoğu zihnin bütünlüğü nosyonuna uyum sağlayamadıkları için zaman içerisinde unutulup gittiler. Sadece birkaçı mentalistik tekniklere sahip olduğu için varlığını devam ettirebilmeyi başardı (Shamdasani, 2017).

KLİNİK PSİKOLOJİNİN TARİHÇESİ

Psikoloji biliminin ortaya çıkmasından çok öncesinde psikoloji uygulamaları mevcuttu. İnsanlığın başından beri sıkıntı yaşayan bireylere yardımcı olan bireyler olmuştur. Onsekizinci ve ondokuzuncu yüzyıllarda kafabilimci, çehrebilim uzmanı, yazıbilim uzmanı, teshir uzmanı, falcı, medyum veya psikolog gibi farklı adlandırmalar altında psikoloji uygulamaları yürüten insanlar bulunmaktaydı. Bu insanların eğitimlerini veya uygulamalarını belirleyen herhangi bir yasa mevcut değildi ve bu tür lisansız uygulamalardan zarar gören insanların korunması konusu son derece belirsizdi. Tüm bu olumsuzluklara rağmen günümüzde olduğu insanlar çağlar boyu yaşadıkları ilişkisel zorluklar, depresyon ve cevabını bulamadıkları için acı çektikleri sorular için yardıma ihtiyaç duymuşlar ve bir arayışlara girmişlerdir (Sokal, 2001).

Ondokuzuncu yüzyılın başında ruhsal bozukluklara yönelik her türlü değerlendirme, tanı ve tedaviler tıp hekimi statüsünde olan psikiyatristler tarafından yürütülmekteydi. Klinik psikolojinin doğuşuyla başlayan serüvende de en çok tepkiyi psikiyatri kanadından alan klinik psikologlar halen sürmekte olan bir çatışma içine girmek durumunda kalmışlardır (Grob, 1994).

Amerikan Psikoloji Derneğinin beşinci yıllık toplantısına konuşmacı olarak katılan Lightner Witmer hastaları tedavi etmek için onların psikolojilerini anlamanın gerekliliğinden ve klinik tablolarına onların gözünden bakmanın faydalarından bahsetmiştir. Witmer'ın bu konudaki yorumları, klinik psikolojinin doğuşu olarak kabul edilmektedir. Witmer konuşmasından sonraki yıl ABD'deki ve belki de dünyadaki ilk psikoloji kliniğini kurmuştur. Kurduğu psikoloji kliniğinde tedavi ettiği ilk hastası olan 14 yaşındaki çocuk ise klinik psikoloji tarihindeki ilk hasta olarak kabul edilmektedir (McReynolds, 1997).

Klinik testler

Klinik psikolojinin alanına giren temel uygulamalardan biri klinik değerlendirme amacıyla uygulanan testlerdir. Klinik amaçlar doğrultusunda

gerçekleştirilen test uygulamaları 1890'lı yıllarda başlamıştır. O dönem psikologlarından Boris Sidis ve William Korhn akıl hastanelerinde tedavi gören hastaları abnormal ve normal popülasyonlarla karşılaştırdıkları araştırmalarda kullanmak üzere testler geliştirme çabasına girişmişlerdir. Onların çabasını hayata geçiren ilk psikolog, James McKeen Catell olmuştur. Catell 1980 yılında bir zeka testi geliştirmiştir. Catell, geliştirdiği ölçek ile zeka ölçmeyi ve akademik başarıyı öngörmeyi amaçlamaktadır (Wissler, 1901). Ancak yürüttüğü araştırmalar sırasında elde ettiği olumsuz bulgular üzerine Catell zeka testleri konusundaki araştırmalarına son verme kararı vermiştir (Sokal, 1982).

Ancak zekanın kapsamını belirleme ve zeka ölçeği geliştirme çabaları Catell ile son bulmamıştır. Klinik psikologlar neredeyse yirminci yüzyılın ilk yarısını zeka ölçekleri geliştirmeye çalışarak geçirmişlerdir. 1906 yılında Clark Üniversitesi Henry Herbert Goddard'ı mental retardasyonu tespit edecek bir zeka ölçeği geliştirmesi için görevlendirdi. Goddard'ın uzun süreli çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanınca mental retardasyon konusunda engin bilgiye sahip olduğunu düşündüğü Alfred Binet ve Theodor Simon'dan yardım istedi. Müşterek işbirliği ve çabalardan kısa bir süre sonra Binet ve Simon'un Zihinsel Kapasite Testi adıyla ilk baskı yayınlanmış oldu (Goddard, 1908). Catell'in geliştirdiği testlerden farklı olarak bu ölçek okul başarısı için gerekli kabul edilen benzer yeteneklerin karşılaştırması üzerine kuruluydu ve ayrıca bu ölçeğin puanları ile okul başarısı arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmaktaydı (Terman, 1916). Daha sonra adı Stanford – Binet testi olarak değişime uğrayan söz konusu ölçek, sonraki kırk yıl boyunca ABD'de uygulanan zeka testlerin başında gelmekteydi (Minton, 1988; Zenderland, 1998).

İki dünya savaşı arasında geçen dönemde klinik psikoloji uygulamaları büyük ölçüde değerlendirme ile alakalı olmayı sürdürmüştür. Bu dönemde değerlendirme uygulamaları ölçekleri uygulamak ve puanlamak ile sınırlı vaziyetteydi. Bazı durumlarda ise klinik psikologlar test sonuçlarını yorumlamak suretiyle birtakım tanısal sonuçlara varmakta ve tedavi için öneriler öne sürmekteydi. Bu tür yoruma dayalı sonuçlar tamamen psikiyatrinin hakimiyet alanında yer aldığından her zaman kabul edilen uygulamalar arasında yer almıyordu. Bu çatışma hali özellikle Rorschach Testi gibi projektif testlerin doğuşuyla ortadan kalmıştır. Klinik psikologlar tarafından kullanılan ilk projektif testlerin teorik temeli oluşturan kuram Carl Gustav Jung tarafından 1907 yılında Abnormal Psikoloji Derneğinde yayımlanan makalesine dayanmaktadır (Jung, 1910). Rorschach testi gibi projektif testlerin popüleritesi Amerikan klinik psikoloji camiasında giderek arttı. Kısa zamanda klinik amaçlarla kullanılmak üzere başka projektif testler geliştirildi. Rorschach testini Christiana Morgan ve Henry Murray tarafından 1935 yılında geliştirilen Tematik Algı Testi (T.A.T) takip etmiştir (Klopfer, 1973).

Her ne kadar 1940'lı yıllarda klinik amaçlarla yürütülen kişilik değerlendirme çalışmalarında projektif testler hakimiyeti varlığını sürdürmüş olsa da kişiliğin objektif araçlarla ölçülmesini amaçlayan akım tamamen ortadan kalkmamıştır. Hatta objektif testlerin statüsü 1943 yılında yayınlanan 561 maddeden oluşan kalem-kağıt testi olan Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanterinin (MMPI) ortaya çıkışıyla tamamen değişmiştir. Starke Hathaway ve Charnley McKinley tarafından geliştirilen MMPI ölçeği dokuz farklı tanısal grup içerisinde yer alan hastaları tespit etmeyi ve tanı koymayı amaçlamaktaydı. Bu test inanılmaz bir hızla popüler olarak İkinci Dünya Savaşı sonrasındaki dönemde tanısal araç olarak geniş ölçekte kullanılmıştır (Buchanan, 1994).

Psikoterapi uygulamaları

İkinci Dünya Savaşı sonrası toplum genelinde görülen psikiyatrik şikayetlerin sayısında ve şiddetinde inanılmaz bir artış meydana gelmiştir. O zamana kadar görülmüş en büyük psikiyatrik kriz yaşanmaktaydı. Mevcut sağlık hizmetleriyle baş edilemeyecek kadar fazla sayıda insan, psikiyatrik şikayetlerle hastanelere başvurmaktaydı. Bu şartlar klinik psikolojinin yükselişini ve toplumda yaygın hale gelişini hızlandıran en önemli tarihsel faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle savaştan dönen gazi ve askerlerin gösterdikleri psikiyatrik semptomların şiddeti ve bu semptomlar sebebiyle askerlerin normal hayata adapte olmasının zorlaşması, suça yönelmeleri gibi sebeplerle hükümetler çözüm arayışına girmek zorunda kalmışlardır. Çözüm olarak ise Freud'un geliştirdiği psikanalitik kuram temel alınarak daha kısa süreli, daha fazla çözüm odaklı ve geçmişten ziyade şu ana odaklanan bir psikoterapi yöntemi geliştirilmiştir. İlk psikoterapi olan Psikanalitik Psikoterapi yöntemi bu şekilde ortaya çıkmıştır ve dönemin psikiyatristleri kadar klinik psikologlar tarafından da uygulanan bir müdahale yöntemi niteliği taşımaktadır (Hill, 1999).

PSİKOTERAPİ YÖNTEMLERİ

PSİKANALİZ

1880'li yıllarda hırslı bir genç nörolog olan Sigmund Freud Josep Breur ile işbirliği içerisinde tuhaf semptomlar sergileyen Anna O takma adlı, gerçek adı Bertha Pappenheim olan bir kadın hastayı tedavi etmekteydi. Bununla beraber 1885 yılında Freud Charcot ile birlikte çalışmıştı. Charcot, Freud'a histerinin seksüel kökeni olabileceğinden şüphelendiğini söylemişti ama bu fikrini açıkça dile getirmekten kaçınmıştı. Bu varsayım Freud'un aklına yatan bir varsayımdı. 1890'lı yılların ortasına gelindiğinde Freud nevrozun kökeninde seksüel travmanın yattığını iddia eden bir hipotez üzerinde çalışmaktaydı. Bu hipotezini nihayet açıkça dile getirdiğinde

aldığı olumsuz geri bildirimler sebebiyle iddiasını geri çekmek zorunda kaldı. Hastaların geçmişinde seksüel istismar öyküsü olmadığından hipotezinin temeline çocukluk çağı fantazilerini koyarak kuramını geliştirme yolunu seçti (Masson, 1984).

Freud'un temel varsayımını değiştirme kararının altında yatan sebepler uzunca bir süre tartışma konusu oldu. Kimileri bu fikir değişikliğini başarısızlığın ilanı olarak gördüler. Bu bakış açısından bakıldığında Freud mevcut ve gelecekteki hastalarına ihanet etmişti. Meslektaşlarının konu hakkındaki fikirlerine rağmen Freud çocukluk çağı fantazileri varsayımını en büyük buluşlarından biri olarak görmekteydi. Her geçen gün Freud fantezi varsayımının doğruluğuna daha fazla ikna olmaya başlamış ve hastalarının hafızalarında varsayımını destekleyecek doneler bulmaya yönelmiştir (Porter, 2002; Borch-Jacobsen & Shamdasani, 2012).

Meslektaşlarının ve hocalarının konu hakkındaki düşüncelerine rağmen Freud fantezi varsayımının geliştirmekte olduğu hipotezinin kapsamını genişlettiği hususunda şüphesi yoktu. Spesifik bir travmaya odaklanmaktansa psişenin gelişimde etkili olan çatışmaların nevrotik kökenine odaklanmanın daha doğru olduğu kanısındaydı. Freud'a göre çocukluk çağı masumiyeti altta yatan cinsel arzuyu maskelemekteydi. Söz konusu cinsel arzu yaşam boyu farklı dönemlerde etkin olmakta ve özellikle sevgi, kıskançlık ve ebeveyn ile rekabet içine girmekle karakterize olan odipal dönemin baş kahramanı konumundaydı. Yetişkinliğe ait kişilik yapısının ortaya çıkışı, id, ego ve süper ego arasında dengenin kurulmasını zorunlu hale getiriyordu. Freud'a göre bu süreç, içgüdüler, mantık ve kültür arasındaki üç yönlü bir mücadele niteliği taşımaktaydı. Freud'un kuramına göre geçmiş, içinde bulunduğumuz anı etkilemekte ve erken dönemde yaşanan her başarısızlık ve oluşan her kriz veya saplantı yetişkin döneminde de varlığını sürdürmenin yolunu bir şekilde bulmaktaydı. Nevrotik semptomoloji ise çocukluk çağındaki çatışmaların tam anlamıyla çözüme kavuşturulmamış olmasının sonucu olarak meydana gelmekteydi (Masson, 1984).

Orijinal varsayımından hareketle Freud, hastalarını çocukluk dönemi istismarının izlerini bulmak amacıyla hafızalarını yoklamalarını için cesaretlendirmiştir. Buradaki mantık, farkındalığın ve bilincin katarsis rahatlamaya yaratacağı yönündeydi. Bu amaç doğrultusunda Freud serbest çağrışım tekniğini kullanarak Odipal dönem saplantısı olan hastalar üzerinde çalışmaya başlamıştır. Serbest çağrışım tekniği hastanın aklına gelen şeyi hiçbir filtreye tabi tutmadan ifade etmesini şart koşan bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Freud serbest çağrışım tekniğini rüya analizi ve aktarım analizi ile birlikte kullanmayı tercih etmiştir. Hasta çocukluk döneminde yaşadığı ilişkilerin harekete geçirdiği duyguları terapistine yansıttığında aktarım meydana gelmektedir. Aktarılan bu duyguların dikkatle analiz edilmesi gerektiğine inanan Freud duygusal temas ve acemice va-

rılacak sonuçlar konusunda fazlasıyla tedbirli olunmasını gerektiğini ileri sürmektedir (Masson, 1984).

Yirminci yüzyılın başlarında Viyana'da yeni bir akım baş göstermeye başlamış, Freud'a içlerinde Carl Jung ile Eugen Bleuler, Welsh nörologu Ernest Jones, Macar nöropatolog Sandor Ferenczi, Avusturyalı Otto Rank ile Hans Sachs, Alman psikiyatrist Karl Abraham'ın olduğu İsviçreli psikiyatristler de katılmıştır. Bu koalisyonun desteğiyle Freud psikanalizi geleneksel psikoterapinin sınırlarının ötesine taşıma çabalarına hız vermiştir. Bu amaç doğrultusunda 1910 yılında kuruluş amacı analitik disiplinler arasında bağımsızlık ve birleşme duygusu geliştirmek alan Uluslararası Psikanaliz Derneği (IPA) kurulmuştur (Caplan, 2001).

Birinci Dünya Savaşı sonra erdikten sonra keşif kapsamını psikanalizin dar kapsamından çıkararak insan deneyimlerini kapsayacak şekilde genişletmiştir. Mizah, dil sürçmesi, sanat, müzik ve edebiyatın gizil duyguların yer değiştirmiş ifadesi olarak yorumlanabileceğini ileri sürmüştür. Freud'un insan doğasına sahip olduğu gelenekselci bakış açısı, ağırlıkla şahit olduğu ahlaki ikiyüzlülük, etnik önyargılar ve sanayileşmiş savaş teknikleri tarafından şekillenmiştir. Bununla beraber aşırı derecede pahalı olan psikanaliz süreci için neredeyse herkesi ideal aday olarak kabul etmesi ancak buna rağmen hastalarına sadece mutsuzluklarından kaynaklanan nevrotik acılarını azaltma sözü vermesi dikkati celbeden bir detaydır (Cushman, 1995).

İki dünya savaşı arasında geçen dönemde psikoterapi uygulamaları halen hipnoz ve önerilerden oluşan tekniklerin kullanımından ibaret bir durumdaydı (Shamdasani, 2017). Psikanaliz, 1920'li yıllarda Amerikalı psikiyatristlerin akıl hastanelerinden çıkıp topluluk temelli danışmanlık uygulamaları geliştirmeleri için ihtiyaç duydukları kuramsal temeli sağlamıştır. Bu dönemde Amerika'daki psikanaliz uygulamaları gayri resmi ve değişken özelliklere sahiptir. 1930'lu ve 1940'lı yıllarda Chicago, Baltimore, Washington, Boston, New York ve San Francisco gibi büyük eyaletlerde yeni eğitim enstitülerinin kurulmasıyla kısa zaman içerisinde çok sayıda analistin yetiştirilmesi mümkün kılınmıştır (Mosher, 2008).

1933 yılında Nazi yönetimi iktidara geldikten sonra çoğu Yahudi olan çok sayıda psikanalist Amerika'ya göç etmek zorunda kalmıştır. Avrupa kıtası yetişmiş en iyi bilim insanlarından mahrum kalırken Amerikan psikoterapi yöntemleri yükselişe geçmiştir. Heinz Hartmann, David Rappaport ve Erik Erikson gibi psikanalist göçmenler, Freud'un konseptini genişletmişlerdir. Onların geliştirdikleri ego psikoloji kuramı daha çok bireyselliğe yer bırakan, id'in kontrol edilemeyen, kararlı dürtülerine karşı egonun uyum kapasitesini ön plana çıkartarak terapötik yaklaşımların geliştirilmesine zemin hazırlaması bakımından tarihsel açıdan son derece önem arz etmektedir (Kuhn, 2017).

Yaşanan yenilikçi gelişmelere karşın Fransa Jacques Lacan'ın savaş sonrası ortaya çıkışına kadar klasik psikanaliz anlayışını sürdürmeye devam etmiştir. Lacan'ın ortaya çıkışından sonra bile Fransız psikiyatristlerin psikanalitik bakış açısını benimseme konusunda fazlasıyla isteksiz oldukları anlaşılmıştır. Lacan psikologların öncülü olmuştur. İkinci Dünya Savaşı sonrasında ise çeşitli merkezler kendi analitik geleneklerini geliştirme yolunu tercih ettikleri görülmektedir (Amouroux, 2017).

İkinci Dünya Savaşı sırasında psikiyatristlerin psikoterapi uygulamaları üzerindeki hakimiyetleri, klinik psikolojinin inanılmaz düzeyde yükselişiyle kırılmıştır. Savaş sırasında birçok Amerikalı psikolog klinik psikoloji alanına yönelmiştir (Crews, 1995). Devletin fon vaadinde bulunmasıyla üniversitelerin bünyesindeki psikoloji bölümleri, yürüttükleri programları klinik psikoloji doktorasını kapsayacak şekilde genişletmişlerdir. Dört yıllık lisans programları 1949 yılında Boulder konferansında öngörüldüğü şekliyle bilim insanı – klinisyen yetiştirecek şekilde yeniden düzenlenmiştir (Baker & Benjamin, 2005).

DAVRANIŞSAL PSİKOTERAPİ

1920'li yılların başlarında Amerikalı psikologlar belirli problemleri çözüme kavuşturmak amacını taşıyan pratik tekniklerden oluşan bir müdahale yöntemi geliştirmişlerdir. Bu yöntem genel itibariyle Pavlov'un klasik koşullanma ilkeleri üzerinde şekillenmiştir. Ancak Mary Cover Jones, Knight Dunlop ve Andrew Salter gibi davranışsal psikologların uzun süreli çalışmalarının sonunda bu yöntem yapılandırılmış ve standardize edilmiş bir forma büründü. Bu yöntemin en tipik örneklerinden biri; Mowrers'in geliştirmiş olduğu zilli ped metodudur. Al ıslatma şikayeti olan çocuklara yardımcı olmak için geliştirilmiş bu metot şu şekilde işlev görmekteydi. Peddeki nem oranı arttığında zil çalıyor ve çalan zil çocuğu çok geç olmadan uyandırıyordu. Bu şekilde çocuğu şartlanması amaçlanıyor ve alt ıslatma probleminin çözüme kavuşturulması hedefleniyordu.

Wolpe'un sistematik duyarsızlaşma kavramını keşfeden Eysenck bu kavramın ana semptomu anksiyete olan birçok hastanın tedavisinde faydalı olabilecek alternatif bir psikoterapinin temelini oluşturabileceğini keşfetmiştir. Eysenck'in desteğiyle Maudsley Üniversitesindeki psikologlar Wolpe'un sistematik duyarsızlaştırma tekniğini dikkatle seçtikleri hasta grubu üzerinde uygulamaya başladılar. Eysenck meslektaşlarının araştırma bulgularını 1958 yılında İngiliz psikiyatristlerden oluşan seçkin bir gruba sunduğunda bir kırılma noktası yaşandı. Eysenck'in sunumunun sloganı "Semptom elimine edilirse nevroz ortadan kalkar" şeklindeydi (Eysenck, 1959). Eysenck'in sunumu İngiliz psikiyatristler tarafından hem entelektüel hem de profesyonel anlamda eleştiri yağmuruna tutuldu. Analitik yönelimli İngiliz psikiyatristler semptom hedefli bu yeni yöntemi ciddiye alma-

dılar. Onların bakış açısına göre nevroz tedavi edilmediği sürece ortadan kaldırılan bir semptom yerini bir diğerine bırakacaktı (Scull, 2015).

Davranışsal psikoterapiye yönelik verilen ilk tepkilerin olumsuzluğuna rağmen Eysenck'in görüşleri ve iddiaları varlığını sürdürmeye devam etti. Öyle ki, bu fikirler İngiltere'de kayda değer bir etki yaratmıştı ve etkisi Avrupa ve ABD'yi kapsayacak şekilde genişlemeye devam etti. Psikoterapinin ne olduğu ve nasıl işlediğine dair algılamaları temelden değiştirecek bir etki dalgası yaratmıştı. Isaac Marks ve Michael Gelder gibi İngiliz psikiyatristler bu yeni yaklaşımın potansiyeli fark ederek kendi amaçları doğrultusunda kullandılar (Parry, 2015).

BİLİŞSEL PSİKOTERAPİ

Eysenck ve Maudsley Üniversitesi psikologlarının liderliğinde gelişen davranışsal psikoterapi 1960'lı yılların başlarına gelindiğinde tüm dünyaya yayılmış vaziyetteydi. Aysenck Wolpe'u Londra'da kendisine katılması için ikna etmeye çalıştı ancak Wolpe'un ABD'de kalarak öğrencisi Arnold Lazarus ile çalışmalarına devam etmeye karar vermesi üzerine bu çabasında başarısız oldu. Eysenck Davranışsal Psikoterapi ve Nevrozlar isimli iki farklı yapıtını 1960 ve 1964 yıllarında yayınladı. Amerikalı psikologlardan biri olan Skinner'ın edimsel koşullanma alanındaki çalışmaları hastaların davranışlarını yeniden düzenleme noktasında Davranışsal psikoterapiye ivme kazandırmıştır. Bu ivme ile birlikte davranışsal psikologlar teorik kuramlarının laboratuvar ortamında yürütülecek testler ve kanıt temelli araştırmalar için hazır olduğu inancını güçlendirmiştir. 1960'lı yılların başında yürütülmeye başlanan kanıt temelli araştırmalar sonunda başarısızlıkla sonuçlanmış ve davranışsal psikologlar ruhsal hastalıkların sadece küçük bir kısmının geliştirdikleri metot ile tedavi edilebileceğini kabul etmek durumda kalmışlardır (Yates, 1970).

Albert Ellis Freudian konsepte davranışsal temelde mevcut bakış açılarını değiştirebilecek yeni bir pradigma getirmiştir. Ellis, cinsel fantazilere ve kişiyi başarısızlığa uğratan davranışlara rasyonel olmayan inanç sistemleri penceresinden bakılmasını önermiştir. Bu inanç sistemlerinin çocukluk döneminde oluşmuş olabileceklerini ve yetişkinlik döneminde de varlıklarını korudukları için izlerinin sürülebileceğini öne sürmüştür (Stark, 2017).

Aaron Beck de en az Albert Ellis kadar Bilişsel Psikoterapi yöntemine katkı sağlayan bilim insanlarından biridir. Beck'in geçmişi, Ellis'in geçmişinden farklıdır. Ellis kendi kendini yetiştiren biriyken Beck ayrıcalıklı bir akademisyendir ve hayatı boyunca Pennsylvania Üniversitesinde çalışmıştır. Uzmanlık alanı psikiyatri olan Beck psikanalitik ekol ile eğitim hayatının başında tanışmıştır. Aynı Ellis gibi Beck de Freudian ekolün katılığı

sebebiyle hayal kırıklığına uğramıştır. Analitik yönelimli meslektaşlarıyla karşılaştırıldığında Beck empirik araştırmalara yönelik güçlü bir inanç taşımaktaydı. Beck'in kariyerini şekillendiren ilham anı depresyonun kökeninin yönlendirilmiş öfke olduğuna dair dinamik teoriyi sorgulamasıydı. Beck başarının üzgünlük ve pasiflik gibi duyguları azalttığını ve depresyonun ise bastırılmış mazoizm tarafından tetiklendiğini keşfetmiştir. Bu keşfi Beck'i bilinçaltı dürtülerine dair var olan teoriyi sorgulamaya itmiştir (Rosner, 2012; Rosner, 2014).

KANIT TEMELLİ PSİKOTERAPİLER

Psikanalizin popülerliğinin düşüşe geçmesinin yarattığı ortamda kanıt temelli psikoterapi yöntemi olan Bilişsel Davranışçı Psikoterapi (BDT) gelişme imkanı bulmuştur. Ellis ve Beck öncüllüğünü yaptıkları Bilişsel Davranışçı Psikoterapi yönteminden elde edilen sonuçları tanımlamışlardır. Bununla beraber Gerald Klearman ve Morris Parloff'tan etkilenen Beck Depresyonun Tedavisinde Bilişsel Psikoterapi isimli elkitabını yazarak yeni bir rota açmıştır (Beck, Rush, Shaw & Emery, 1979). Akabinde aynı çalışmayı anksiyete, kişilik ile ilişkili bozukluklara yönelik olarak da gerçekleştirerek kanıt temelli psikoterapiler çağını başlatmışlardır.

Diğer psikoterapi yöntemleriyle karşılaştırıldığında yapılandırılmış nitelik taşıyan Bilişsel Davranışçı Psikoterapi yöntemi daha etkili, daha standardize edilmiş bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bilişsel Davranışçı Psikoterapi yönteminde uzmanlaşmak göreceli olarak psikanalitik yönelimli psikoterapilerle karşılaştırıldığında daha kısa sürmektedir. Uzmanlar için öğrenmesi daha kolay bir yöntem olmakla birlikte özel düzeyde bir süper vizyon aşamasını gerekli kılmayan bir yöntem özelliği taşımaktadır (Marks, 2012). 1990'lı yıllara gelindiğinde çeşitli davranışsal dernekler Bilişsel Davranışçı Psikoterapi bayrağı altında terapötik yaklaşımların çeşitliliğini tanıyıp kabul etmeye ve bütünleştirme yoluna gitmeyi tercih ettiği görülmektedir.

KAYNAKÇA

Amouroux, R. (2017). Beyond indifference and aversion: The critical reception and belated acceptance of behavior therapy in France. *History of Psychology*, 20, 313-329.

Baker, D. B., & Benjamin, L. T. (2005). Creating a profession: The National Institute of Mental Health and the training of psychologists. In W. E. Pickren and Stanley F. Schneider (Eds.), *Psychology and the National Institute of Mental Health: A historical analysis of science, practice and policy* (pp. 181-207). Washington, DC: American Psychological Association.

Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). **The cognitive therapy of depression**. New York: Guilford Press.

Borch-Jacobsen, M., & Shamdasani, S. (2012). **The Freud files: An inquiry into the history of psychoanalysis**. Cambridge: Cambridge University Press

Buchanan, R.D. (1994). The development of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, 30:148–61.

Buchanan, R. D. (2003). Legislative warriors: American psychiatrists, psychologists and competing claims over psychotherapy in the 1950s. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, 39: 225-249.

Caplan, E. (2001). **Mind games: American culture and the birth of psychotherapy**. Berkeley: University of California Press.

Crews, F. C. (1995). **The memory wars: Freud's legacy in dispute**. New York: The New York Review of Books.

Cushman, P. (1995). **Constructing the self, constructing America: A cultural history of psychotherapy**. Reading, Mass: Addison-Wesley.

Ehrenwald, J. (1991). **The history of psychotherapy**. New York: Jason Aronson.

Eysenck, H. J. (1959). Learning theory and behaviour therapy. *Journal of Mental Science*, 105, 61–75.

Goddard HH. 1908. The Binet and Simon Tests of Intellectual Capacity. *Training Sch. Bull*. 5(10):3–9

Grob, G.N. (1994). **The Mad Among Us: A History of the Care of America's Mentally Ill**. Cambridge: Harvard Univ. Press.

Hill, E.F. (1999). A history of Division 42 (Independent Practice). .In DA Dewsbury (Eds.), *In Unification Through Division: Histories of the Divisions of the American Psychological Association* (pp. 143–74). Washington, DC: Am. Psychol. Assoc.

Illouz, E. (2008). **Saving the modern soul: Therapy, emotions and the culture of self-help**. Berkeley, CA: University of California Press.

Jung, C.G. (1910). The association method. *Am. J. Psychol*. 31:219–69

Klopfer, W.G. (1973). The short history of projective techniques. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, 9:60– 65.

Kuhn, P. (2017). **Psychoanalysis in Britain, 1893 to 1913: Histories and historiography**. Lanham: Lexington Books.

Marks, S. (2012). Cognitive behaviour therapy in Britain: The historical context and present situation. In W. Dryden (ed.), *Cognitive Behaviour Therapies* (pp. 1-24). London: Sage.

Masson, J. M. (1984). **The assault on truth: Freud's suppression of the seduction theory**. New York: Farrar, Straus and Giroux.

McReynolds, P. (1997). **Lightner Witmer: His Life and Times**. Washington, DC: Am. Psychol. Assoc.

Minton, H.L. (1988). **Lewis M. Terman: Pioneer in Psychological Testing**. New York: NY Univ. Press.

Mosher, P. W. (2008). Letter from the United States. *The International Journal of Psychoanalysis*, 89, 1109-1122.

Parry, G. (2015). Psychologists as therapists: An overview. In J. Hall, D. Pilgrim & G. Turpin (Eds.), *Clinical psychology in Britain: Historical perspectives* (pp. 181-193). London: British Psychological Society.

Pols, H. (2018). Towards trans-cultural histories of psychotherapies, *European Journal of Psychotherapy & Counselling*, 20, 88-103.

Porter, R. (2002). **Madness: A brief history**. Oxford: Oxford University Press

Rosner, R. I. (2012). Aaron T. Beck's drawings and the psychoanalytic origin story of cognitive therapy. *History of Psychology*, 15, 1-18.

Rosner, R. I. (2014). The splendid isolation of Aaron T. Beck. *Isis*, 105, 734–58.

Scull, A. (2015). Contending professions: Sciences of the brain and mind in the United States, 1850–2013. *Science in Context*, 28, 131-161.

Shamdasani, S. (2017). Psychotherapy in society: Historical reflections. In G. Eghigian (eds.), *The Routledge history of madness and mental health* (pp. 363–78). London: Routledge.

Sokal, M.M. (1982). James McKeen Cattell and the failure of anthropometric mental testing, 1890–1901. In W.R Woodward & M.G. Ash (Eds.), *In The Problematic Science: Psychology in Nineteenth-Century Thought* (pp. 322–45). New York: Praeger.

Sokal, M.M. (2001). Practical phrenology as psychological counseling in the 19th-century United States. In C.D. Green, M. Shore & T. Teo (Eds.), *In The Transformation of Psychology: Influences of 19th Century Philosophy, Technology, and Natural Science* (pp. 21 – 44). Washington, DC: Am. Psychol. Assoc.

Stark, L. (2017). Albert Ellis, rational therapy and the media of 'modern'

emotional management. *History of the Human Sciences*, 30, 54–74.

Terman, L.M. (1916). **The Measurement of Intelligence**. Boston: Houghton-Mifflin.

Wissler, C. (1901). The correlation of mental and physical tests. *Psychol. Rev. Monogr. Suppl*. 3(6).

Yates, A. (1970). **Behavior therapy**. New York: Wiley.

Zenderland, L. (1998). **Measuring Minds: Henry Herbert Goddard and the Origins of American Intelligence Testing**. New York: Cambridge Univ. Press.

Bölüm 58

DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE YAKLAŞIM

Ferda Ulviye HOŞGÖRLER[1]

1 Doktor Öğretim Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., Ferda.hosgorler@deu.edu.tr

Giriş

Yağda eriyen vitaminlerden D vitamini, vücutta kalsiyum ve kemik metabolizmasını destekleyen başlıca vitamin olmakla birlikte kas sağlığında, immun sistemin güçlenmesinde, kan basıncı ve kardiyovasküler sağlığın sürdürülmesinde önemli roller üstlendiği artan kanıt birikimiyle ortaya koyulan ve birçok sağlık platformunda ilgi çeken bir vitamindir. Vücutta önemli roller üstlenen D vitamini eksikliği yaygındır ve Türkiye, Birleşik Arap Emirlikleri, Hindistan, Lübnan ve Avustralya'da yaşayan çocuk ve yetişkinlerin %30-50'sinde 25(OH)D vitamini düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (Al-Othman et al., 2012). Yakın tarihli 111.582 vakanın dahil edildiği bir meta-analizde Türkiye'deki bebeklerde %86.6, hamile kadınlarda %76, erişkinlerde %63.5, çocuklarda %39,8, genel popülasyonda ise %63,5 oranında D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir (Alpdemir & Alpdemir, 2019). D vitamini eksikliğinin ülkemizde bu kadar yaygın olması önemli bir sağlık sorunudur. Nedenlerinin araştırılması ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir.

D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Cildin epidermisinin alt tabakasında UVB ışığının etkisi ile 7 dehidrokolesterolden kolekalsiferol (inaktif D3 vitamini) oluşur (M. F. Holick et al., 1980). Dietle alınan D vitamini, kolekalsiferol ya da ergokalsiferol (D2 vitamini) formunda alınır ve sindirim kanalından emilir. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol karaciğerde 25 hidroksi-ergokalsiferol'e ya da 25-hidroksi-kolekalsiferol'e (25 hidroksi vitamin D, 25(OH)D, Kalsifediol) dönüştürülür. Serumda D vitaminini belirlemede ölçülen form budur. D2 ve D3 vitaminleri kan dolaşımı ile böbreğe gelir ve hidroksilasyon burada devam eder ve 25 (OH) D-1 alfa hidroksilaz enzimi ile aktif olan form 1-25 dihidroksi-kolekalsiferol'e (kalsitriol) dönüştürülür. Kanda dolaşan, biyolojik etkileri gösteren form bu formdur. Böbrekte aktif kalsitriolün oluşması paratiroid bezinden salgılanan paratiroid hormon (PTH)'un kontrolü altındadır. PTH, 25-hidroksilaz enziminin ekspresyonunu uyararak D vitaminin aktifleşmesini ve D vitamini aracılığı ile böbrek ve bağırsaktan kalsiyum emiliminin artmasını uyarır. Aktif 1-25 dihidroksi-kolekalsiferolün böbrek ve bağırsak dışında da etki ettiği doku ve hücreler vardır. Aktif D vitamininin 36'dan fazla hücre tipinde reseptörü bulunmaktadır ve hormon olarak da kabul edilmektedir. Bilinen kemik, kas, paratiroid dokusu dışında beyinde, hipofizde, genital organlarda (uterus, prostat, epididimis, testis), akciğer, lenfositler, kanser hücreleri ve daha birçok hücre tipinde reseptörleri bulunmaktadır (Norman, 2008). Aktif D vitamini, D vitamini reseptörleri ile birleşince hücrelerde bir çok metabolik yolağı aktifleştirmektedir (hücre büyümesi, diferansiyasyonu, immun regülasyon gibi). Aktif D vitamininin üretilmesi PTH dışında etkileyen hormon ve mediatörler

de vardır. Kandaki aktif D vitamini kemikten Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)'ün salgısını uyarır ve FGF23 fosfat atılımı ve D vitaminin aktifleşmesini baskılar (Gutierrez, 2010). Ayrıca aktif D vitamini 25 hidroksi vitamin D-24 hidroksilaz (CYP24) enzimini uyarır. Bu enzim 25 hidroksi vitamin D3 ve 1-25 dihidroksivitamin D3'ün enzimatik yıkılarak suda eriyebilen inaktif kalsitroik asit formuna dönüştürür (Armbrecht et al., 1998). Aktif D vitamini gerek FGF23 salgısını uyararak gerek kendi yıkım enzimlerini uyararak düzeylerini negatif yönde düzenlemektedir.

Kandaki D Vitamini Düzeylerine Yönelik Öneriler

D vitaminin kemik ve iskelet sistemi dışındaki sağlık etkileri için gerekli takviye dozu ve optimal serum düzeyi konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Serumda 25 hidroksi vitamin D'nin 20 ng/ml ya da 50 nmol/lt düzeylerin altında olması genel olarak D vitamini eksikliği olarak kabul edilmektedir. Bazı veriler 21-29 ng/ml düzeyleri, relatif D vitamini eksikliği kabul eder. D vitamini düzeyinin, intestinal kalsiyum emiliminin artırması ve genel sağlıktaki faydalarının ortaya çıkması için çocuk ve erişkenlerde serumda 30 ng/ml'nin üzerinde tutulması gerekliliği önerilmektedir (Dawson-Hughes et al., 2005). İntestinal kalsiyum transportunun 25(OH) D ile korelasyon gösterdiği, düzeylerinin 20 ng/ml'den 32 ng/ml'ye yükselmesi ile kalsiyum emiliminin %45'den %60'a yükseldiği bildirilmiştir (Heaney, Dowell, Hale, & Bendich, 2003). Kanda D vitaminin yüksek tutulmasının sağladığı yararlar birçok araştırmada konu edilmiştir. Artmış D vitamini düzeylerinin inflamasyon, ağrı ve miyopatiyi önlediği, kasta protein ve ATP sentezini artırdığı, kas gücü ve egzersiz kapasitesini artırdığı ve 40 ng/ml düzeylerin üstünde kemik kırıklarının önlendiği bildirilmiştir (Shuler, Wingate, Moore, & Giangarra, 2012).

Birçok kanser türüne yakalanan hastalarda D vitamini düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bu etkinliğinde anti-proliferatif, pro-apopitotik, diferansiyasyon uyarıcı ve anti-inflamatuvar mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir. Vitamin D düzeylerinin yüksek olmasının pankreas, tiroid, akciğer kanserlerini önlediği bildirilmiştir (Kim, 2017; J. Liu et al., 2017; Y. Liu, Wang, Sun, Lu, & Liu, 2018). Kanser riskinin azaltılabilmesi için D vitamini takviyesi ve kan düzeylerinin yüksek tutulması önerilmektedir (Young & Xiong, 2018). Farklı kanser tiplerinin tedavisinde yüksek doz D vitamini ile kemo-immunoterapi yararlılığının arttığı, toksisitenin düştüğü, yaşam kalitesinin arttığı gözlenmiştir. Meme kanserinde 400 IU/gün D vitamini takviyesinin östrojen reseptör modülatörü 27 hidroksi-kolekalsiferol düzeyini etkilemediği, 10.000 IU/gün yüksek düzeylerin etkili olduğu bildirildi (Going et al., 2018). Lenfoma tedavisinde 25.000 IU/gün tedavinin hastalıksız sağkalımda etkili olduğu bildirildi (Hohaus et al., 2018). D vitamini 20 ng/ml düzeylerin altına inmemesi sağlıklı yaşam için gerekliyken

yüksek düzeylerin sağladığı pozitif sağlık etkileri göz önüne alındığında daha yüksek kan düzeylerinin hedeflenmesi de önerilmektedir. D Vitamini eksikliğinde önerilen dozlar değişik yaş grupları ve yaşam özellikleri ile de ilişkili olarak 600-10.000 IU arasında değişmektedir (Haq, Wimalawansa, Pludowski, & Anouti, 2018; Michael F. Holick et al., 2011).

D Vitamini Eksikliği Nedenleri

1. Güneş Işığı Etkisi

Güneşten kaynaklanan ultraviyole radyasyonu (UVR) UVB (280-320 nm) ve UVA (320-400 nm) içerir, büyük çoğunluğu UVA'dır (% 95). UVB ile UVA'nın oranı enlem, mevsim ve günün saatiyle belirlenen güneş ışınlarının açısına (zenith açısı) bağlıdır. UVR'nin en bilinen zararlı etkileri, güneş yanığı, foto-aging ve cilt kanseridir. UVR ışınları etkisiyle DNA foto-ürünlerinin oluşumu, inflamatuvar sitokinlerin üretimi, epidermal antijen sunucu Langerhans hücrelerinin azalması gibi immünolojik ve moleküler olaylar oluşmaktadır.(Springbett, Buglass, & Young, 2010)

Ekvatora yakın bölgelerde yaşayanların D vitamini düzeylerinin yaklaşık 40 ng/ml düzeyindeyken ekvatora uzak Kuzey ve Güney bölgelerinde enlem dereceleri arttıkça kanda D vitaminin 15 ng/ml düzeylerine düştüğü belirtilmiştir (Wacker & Holick, 2013).

Güneşli bölgelerde yaşayan ve UVB ışınlarına maruziyeti azaltan giyim tarzı ve güneş koruyucu kimyasallar da D vitamini düzeylerinin düşmesine yol açabilmektedir. Yaz aylarında farklı giyim tarzı seçen kişilerin serumlarında D vitamini düzeyleri ölçüldüğünde vücudun bir çok bölgesinin güneş ışığına maruz kaldığı kişilerde D vitamini 56±41.3 ng/ml; sadece yüzü ve elleri güneş ışığına maruz kalanlarda 31.9±24.4 ng/ml; peçe, gözlük ve eldiven kullanan ve tüm vücudun kapalı olduğu giyim tarzı seçen kişilerde 9,9±5,7 ng/ml düzeyleri saptanmıştır.(Alagol et al., 2000).

Amerikada yapılan bir çalışmada güneşten sıklıkla kaçınan ve gölgede kalan kişilerde 25(OH)D'nin güneşe maruz kalanlara göre 3,5 ng/ml, uzun kollu giyinenlerde 2,2 ng/ml daha düşük bulunduğu bildirildi(Linos et al., 2012). Ülkemizde yaz ve kış aylarında D vitamini düzeylerinde belirgin farklılıklar olduğu saptanmıştır. Ankara'da 21-52 yaş arası sağlıklı kadın ve erkek erkek ofis çalışanlarında yaz aylarında % 31.5'inde kış aylarında % 83.9'unda D vitamini eksikliği saptanmıştır (Cinar, Harmanci, Yildiz, & Bayraktar, 2014).

UVB radyasyonun absorbe edilmesi amacıyla üretilen güneş koruma faktörlü cilt koruyucular ciltte D vitamini oluşumunu azaltırlar. Güneş koruyucular UVB radyasyonun hücresel düzeydeki hasarlarını ve güneş yanığını önlemek üzere kullanılmaktadır. Güneş koruyucusu 8 faktör olma-

sı durumunda %92, 30 faktör olması durumunda %95-98 oranında UVB radyasyonu absorbe ettiği ve aynı oranda D vitamini üretimini azalttığı bildirilmiştir(M. F. Holick, 2007). D vitamini sentezi için en uygun UVB dalga boyunun aynı zamanda eritem oluşumu için en riskli dalga boyu olduğu (300-310 nm) görülmüştür ve bu öğlen saatlerine tekabül eder. Orta dereceli enlemlerde yaz aylarında öğlen saatinde tüm vücudun yaklaşık 1 dakika güneşe maruz kalması yeterli D vitamini oluştururken, güneş yanığı için 15 dakika maruziyetin gerektiği bildirilmiştir. Öğle saatlerinde 15 dakikadan kısa güneş banyosu D vitamini sentezini güneş yanığı oluşturmadan artırabilir (McKenzie, Liley, & Bjorn, 2009).

Melanin pigmentinin doğal fotoproteksiyonu koyu cilt renkli kişilerde UVB'nin zararlı (cilt kanseri gibi) ve yararlı etkilerini (D vitamini sentezi) önlemektedir. Aynı süre güneş banyosu yapan beyaz tenli kişilerde kanda D3 vitamini düzeyi 30 kat artarken siyah tenli kişilerin kanında belirgin bir artış oluşmamıştır. Siyah tenliler beyazlardan 5 kat fazla güneş banyosu yaptıklarında kanda D3 vitamini düzeyleri beyazların yarısı kadar artmıştır (Clemens, Adams, Henderson, & Holick, 1982). Koyu cilt renginde olmakla birlikte maruziyet süresinin artması etkin D vitamini sentezi sağlayabilir. Yıl boyunca güneş ışığına maruz kalan Afrikalı siyah tenli Maasai'lerin 25(OH)D düzeylerinin 46 ng/ml düzeyinde olduğu tespit edilmiştir (Luxwolda, Kuipers, Kema, Dijck-Brouwer, & Muskiet, 2012). Afrikada yaşadıktan sonra daha az güneşli bölgelere göç edenlerde D vitamini düzeylerinin azalmaması, cilt renklerinin açılması ile ilişkilendirilmiştir. Ciltte güneş ışığı azalsa de melanin pigmentlerinin kaybı 7 dehidrokolesterolden D vitamini sentezini artırır (Jablonski & Chaplin, 2000).

Hava kirliliği, UVB fotonlarını engelleyerek ve açık havadaki aktivitelerin kısıtlanmasına yol açarak D vitamini eksikliğine yol açmaktadır. Solunum yoluyla da alınabilen bazı kimyasallar sitokrom p450 transkripsiyonunu bozarak PTH'la ilişkili D vitamini bozukluklarına yol açabilir (Wacker & Holick, 2013).

Enlem ve güneş ışınlarının bölgeye düşme açısını etkileyen zaman dilimi D vitamini sentezini etkiler. 200-280 nm dalga boylu UVC ve 290 nm'ye kadar olan UVB radyasyonun tamamı stratosforik ozon tabakası tarafından absorbe edilir. UVB'nin 291-320 dalga boyu %99 oranında absorbe edilir ve yaz aylarında bile ancak %1'i yeryüzüne ulaşır. UVB fotonların ozon tabakasını geçerken kat ettiği yol günün farklı saatlerinde ve farklı aylarda artar ve geçebilen foton sayısı azalır. Boston'da(43^0 Kuzey enlemi) Kasım ve Şubat ayları arasında, Kanada (52^0Kuzey) ve Arjantin (55^0Güney) bölgelerinde yılın yaklaşık yarısında ciltte D vitamini neredeyse hiç yoktur (M.F. Holick, 1992). Sabah saat 10.00 ve akşamüstü saat 15.00'den sonra kış aylarındaki gibi güneş ışığının düşme açısı daha eğiktir ve ciltte D vitamini sentezi etkisi en azdır (M. Holick, 2010).

Bu bilgiler ışığında ciltte D vitamini sentezi cilt tipi (rengi), ekvatora uzaklık-enlem derecesi, günün saati ve mevsimden etkilenmektedir. Bir araştırmada 50-75^0 Kuzey enlemlerinde saat 12.00-15.00 aralığında vücudun dörtte birinin tip 1 cilt (en açık cilt rengi) rengine sahip kişilerde günlük olarak Temmuz -Ağustos aylarında 5-10 dakika, Mart-Mayıs aylarında 10-20 dakika ve daha koyu renklilerde 5-10 dakika daha fazla güneş maruziyeti yeterli D vitamini sentezi için gerekli olduğu bildirildi (Trummer et al., 2016). Türkiye 36-42^0 Kuzey enleminde bulunduğundan yaz aylarında haftada 3 kez cilt rengine göre artan sürede 5-15 dakika güneş banyosunda etkili D vitamini sentezi oluşacağı söylenebilir.

2. Yaş Etkisi

İlerleyen yaşla ilişkili ciltte 7 dehidrokolesterol konsantrasyonun azaldığı ve yaşlılarda gençlere göre D vitamini sentezinin azaldığı bildirilmektedir(MacLaughlin & Holick, 1985). 70 yaşındaki bir kişinin 20 yaşındaki kişiye göre ¼ oranında ciltte D vitamini sentezi azalmaktadır (M. F. Holick, 2011). Yaşlılarda D vitamini düşüklüğü beslenme ve emilim yetersizliği, immobilizasyon ile de ilişkili olabilir. D vitamini eksikliğinin yaşlılarda yaşla ilişkili hastalıklarla ilişkili olduğu, kan 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altındaki yaşlılarda hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebral hastalıklar, Tip 2 diabetes mellitus gibi hastalıkların daha sık görüldüğü ve bu kişilerde Th2 hücrelerin Th1'e doğru kayma gösterdiği bildirilmiştir(Mao et al., 2018).

3. Beslenme ve Sigara Etkisi

Ekvatordan uzaklaştıkça ciltte D vitamini sentezi azalır ancak bir çalışmada coğrafik yerleşime göre D vitamini kan düzeyleri beklenen yönde değişmediği görülüştür. Danimarka, Finlandiya, Hollanda ve Belçika gibi Avrupa ülkelerinde yılın 6 ayından fazla ciltte D vitamini sentezi olmamasına rağmen kan 25(OH)D düzeyleri ekvatordan uzaklaştıkça yükseldiği görülmüş. Bu durum bu bölgelerde yağlı balıkların tüketilmesi, D vitamini eksikliğinin bilinci ve besinlerde D vitamini katkısı bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Lips et al., 2001).

Güneş ışığı D vitamini için önemli bir kaynak olsa da bizim gibi çok güneş alan ülkelerde de D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Bir çok gıdada D vitamini takviyesi düşüktür ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının oluşmaması da D vitamini alımını azaltır. Doğal gıdaların çok azı D vitamini içermektedir. D vitamini katkısı yapılmayan gıdaların tüketilmesinin yanı sıra güneş banyosu da yapılmıyorsa gerekli kan 25(OH)D düzeylerini sağlamak mümkün değildir. Bazı gıdalarda bulunan D vitamini düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. D vitamininden zengin besinlerde bulunan D2 veya D3 vitamini düzeyleri (M. F. Holick, 2011).

Besin	**Tipi**	**IU/oz** (1 oz:29,57 ml)
Somon Balığı	Deniz	600-1000
	Çiftlik	100-250
	Konserve	300-600
Sardalya Balığı	Konserve	300
Orkinos Balığı		250
Tuna Balığı		230
D vit. katkılı süt		100/8 oz
D vit. katkılı tereyağ		56/ 3.5 oz
D vit. katkılı margarin		429/3.5 oz
Bebek formülleri		100/8 oz
Yumurta sarısı		20 IU/1 yumurtada
Shiitake mantarı	Taze	100
	Kurutulmuş	1600
Güneş ışığına maruziyet	Minimal eritem dozunun yarısı (kol ve bacaklara)	3000 IU
D2 vitamini	Kapsül	50.000 IU
D2 vitamini	Likit	8000 IU/cc

Sigara içmek cildi yaşlandırarak ve yemek alımını azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir (Mousavi, Amini, Heydarpour, Amini Chermahini, & Godderis, 2019). Sinüs mukozasındaki epiteliyal hücrelerde kan dolaşımındaki D vitaminini aktive etme yeteneği olduğu ve sigara içimine bağlı D3 vitaminini aktive eden gen ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (Mulligan et al., 2014). Sigara içmek D vitamini eksikliğine katkıda bulunabilir.

4. Obesite

Vücut ağırlığı ile serum 25(OH)D düzeyleri arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir. Obes kişilerin mobilizasyonlarının ve açık havada güneş maruziyetlerinin azalması, yağ dokusunda D vitamini hidroksilasyon enzimlerinin ekspresyonunun düşük olması, yağ dokuda D vitaminin hızlıca depolanması ve kana daha yavaş salıverilmesinin D vitamini düzeylerini etkileyebileceği düşünülmektedir (Vanlint, 2013).

5. Malobsorpsiyon Bozuklukları

Gastrointestinal emilim bozukluğuyla seyreden kistik fibrozis, çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarına sahip hastalarda D vitamini eksikliği görülmektedir. D vitamini eksikli-

ğinin bu hastalıkların gelişimine bir yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (Margulies, Kurian, Elliott, & Han, 2015). Bu hastalarda emilim yeteneği ve emilimin yüzey alanının azalması yağ ve yağda eriyen vitaminlerin yetersiz alınmasına neden olur ve D vitamini düşüklüğü için bir risk oluşturur. D vitamini eksikliği bu hastalıklarda hem neden hem de bir sonuç olarak işaret edilmektedir.

6. Karaciğer ve Böbrek Hastalıkları

Karaciğer hastalıklarında D vitamininin 25-hidroksilasyonu bozulur. Bir çok kronik karaciğer hastalığında D vitamini düşük saptanmaktadır ancak inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi karaciğer bozukluklarında D vitamini eksikliği bir neden mi yoksa sonuç mu çoğu hastalık için net değildir. Viral hepatitlerde D vitamini eksikliğinde viral replikasyonun arttığı, non-alkolik karaciğer hastalıklarında D vitamin eksikliğinin adipokin ve inflamatuar yanıtları bozduğu, karaciğer yağlanması ve fibrozisi artırdığı, hepatosellüler kanserli hastalarda serum D vitamini düzeylerinin sağ kalım açısından prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (Keane, Elangovan, Stokes, & Gunton, 2018).

Kronik böbrek hastalıklarında 25 hidroksi vitamin D'nin enzimatik yolla 1-25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşümü bozulur ve D vitamini düzeylerinin azalmasına, sekonder hiperparatiroidiye yol açar. Böbrek yükselen PTH düzeylerine rağmen aktif D vitamini sentezinde yetersiz kalır. Hipertansiyon, inflamasyon ve kardiyovasküler sistemdeki bozulmalar böbrek yetmezliğini ağırlaştırır (Martin & González, 2012).

7. İlaç Kullanımı

D vitaminin karaciğerin 25 hidroksilasyonunda görevli sitokrom p450 enzimlerinden CYP3A4 enzimi aynı zamanda birçok ilacın metabolizmasını da yürütmektedir. Deksametazon, kemoteropotikler (siklofosfamit, paklitaksel, ifosfamit), spironolakton, antimikrobiyal ilaçlar (eritromisin, rifampin, kinin), antikonvülsanlar (fenobarbital, fenitoin, primidon) CYP3A4 aktivitesini artırır. Bu enzim ile etkileşen ilaçların D vitamini metabolizmasını bozarak ve D vitamini metabolitlerinin klirensini azaltarak 25(OH)D düzeylerini düşürdüğü düşünülmektedir (Robien, Oppeneer, Kelly, & Hamilton-Reeves, 2013).

D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

Yapılan bir çalışmada Boston'da sağlıklı bir erişkinin kış aylarında 3 ay süreyle günde 1000 IU takviye alması ile kan 25(OH)D düzeyinde ancak 10 ng/ml düzeyinde artış sağlayabildiği, 18 ng/ml'den 28 ng/ml'ye çıktığı gözlendi. Sadece farmasotik D vitamini takviyesinin diğer katkılar olmadan yeterince etkili olmadığı belirtildi (M. F. Holick, 2011).

Erişkinlerde bikini ile minimal eritemal dozda (bir gün sonra ciltte pembelik oluşturan doz) güneş banyosunun 15.000-20.000 IU tek doz D vitamini ile aynı 25(OH)D kan düzeyleri oluşturduğu görülmüştür. Ciltte sentezlenen D vitaminin dietle ya da takviye ile alınan D vitaminine göre 2-3 kat daha uzun kan düzeyi sağladığı görülmüştür. Kol ve bacaklar vücudun yaklaşık ¼'ünü oluşturur ve bu bölgelerin bahar ve yaz aylarında haftada 3 kez 5-15 dakika saat 10.00-15.00 arası güneşe maruz bırakılması vitamin D vitamini ihtiyacını karşılamak için yeterli olduğu bildirilmektedir (M. F. Holick, 2011).

Güneş ışığından cilt kanseri, güneş alerjisi gibi nedenlerle kaçınması gerekenler ya da güneş ışığından yeterince faydanalanamayan kişiler için oral yoldan alınması gereken D vitamini miktarının 3000 IU düzeyinde olması ve kanda 25(OH)D düzeyinin 30-40 ng/ml'nin üstünde tutulması bazı araştırmacılar tarafından tavsiye edilmektedir (1000 IU D vitamininden zengin gıdalar ve 2000 IU takviye doz ile)(M. F. Holick, 2011).

Amerikan Pediatri derneği adölesanların ve çocukların doğduğu ilk günden itibaren besinlerdeki D vitamini yetersizliği ve güneş ışığından yetersiz yararlanmaları nedeniyle günde en az 400 IU D vitamini almalarını önermiştir (Wagner & Greer, 2008). 2016 yılında endokrinoloji, pediatri, beslenme, epidemiyoloji, halk sağlığı uzmanlarından oluşan konsensüs grubu dünya genelinde 1 yaşına kadar beslenme durumundan bağımsız olarak 400 IU D vitamini takviyesi konusunda önerilerini yayınlandı(Munns et al., 2016). Grup pediatrik grupta D vitamini eksikliği için 30 nmol/lt (12 ng/ml) , toksisite için hiperkalsemi ve PTH supresyonu ile 25(OH) D > 250 nmol/L (100 ng/ml) olarak tanımladı. Kalsiyum alımının 1 yaşa kadar 200-260 mg/gün, D vitamini alımının 400 IU/gün; çocuklar için 600 IU/gün D vitamini alınmasını önermiştir (Munns et al., 2016). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada takviye alamayan bebek ve çocukların %3,8'inde riketsiya görülürken 400 IU takviye alanlarda görülmediği bildirilmiştir (Beser & Cakmakci, 1994).

Institute of Medicine (IOM) hamileler için 1000-1300 mg kalsiyum ile birlikte 600 IU/gün D vitamini takviyesini önermektedir (Ross et al., 2011). Türkiye'de 600 IU, 1200 IU ve 2000 IU/gün D vitamini dozları ile takviye edilen hamilelerde 600 IU alan grupta %42 oranında (bebeklerinde %36) , 2000 IU alan grupta % 80 oranında (bebeklerinde %91) D vitamini yeterli dozların oluştuğu tespit edilmiştir (Yesiltepe Mutlu et al., 2014). Türkiye güneş ışığına maruziyet açısından şanslı bir bölgede konumlanmasına rağmen kadın nüfusun çok fazla açık havada bulunmaması, kapalı giyim seçimi, beslenme alışkanlıkları, tüketilen gıdalarda D vitamini takviyesi bulunmaması nedeniyle bizim toplumumuzdaki hamile kadınlar için gerekli olan dozlar Avrupa ve Amerika'da belirlenen dozlardan daha yüksek olabilir. Ülkemizde hamile olmayan kadınlarda da erkeklere göre D

vitamini eksikliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (kadınlarda %78.7, erkeklerde %66.4) (Hekimsoy et al., 2010).

Günlük alım miktarının belirlenmesinde farklı referans birimleri kullanılmaktadır. EAR (Estimated Average Requirement), toplumun medyan alım ihtiyacı; RDA (Recommended Dietary Allowance) EAR'nin 2 SD üstü değerlerini, AI (Adequate intake) EAR/RDA değerini gösterir. RDA değeri toplumun %97.5'unun gereksinimini karşılayan dozlardır.1 yaşa kadar EAR değerlerini saptamak üzere yeterli veri bulunmadığından IOM tarafından 1 yaşa kadar AI değerleri belirtilmiştir. Institute of Medicine (IOM) 2011 kılavuzuna göre RDA değerleri 1-70 yaş arası günde 600 IU, 70 yaş üstünde 800 IU D vitamini kullanımının kanda 20 ng/ml 25(OH) D düzeylerini sağlamaya yeterli olduğunu bildirdi (Tablo 2) (Ross et al., 2011). IOM kılavuzunda ilk 6 ay için 200 mg/gün ve ikinci 6 ay için 260 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/dün D vitamini dozları önerilmiştir. Bu değerlerin belirlenmesinde minimal güneş ışığı alınması, cilt pigmentasyonundaki farklılıklar, cilt kanseri riski, fraktür riski, riketsiya-osteomalazi riski, kalsiyum emilimi ve hemostazı, serum 25(OH)D ve PTH düzeyleri, otoimmun hastalıklar, inflamatuvar hastalıklari nörofizyolojik bozukluklar (otizm, kognitif bozukluklar, depresyon gibi) indikatör olarak kullanılmıştır. D vitaminin iskelet dışı etkileri nedeniyle yüksek doz kullanılmasını öneren çalışma sonuçlarından elde edilen kanıtların yetersiz olduğu, çalışmaların çoğunun gözlemsel olduğu, sonuçların klinik kontrollü titiz çalışmalara dayanmadığı, doz-cevap ilişkisinin belirlenmediği, kalsiyum ve D vitaminin ayrı ayrı etkinliklerinin ortaya koyulamadığı, çalışmalarda güneş ışığına maruziyet, yağlı vücut kitlesi (yağ dokuda D vitamini tutulması), cilt pigmentasyonu ve dietle alınan D vitamini düzeylerinin belirsizliğinden kaynaklanan bir çok yöntemsel eksiklikler bulunduğu bildirilmiştir.

IOM'nin 2011 yılında bildirdiği kılavuzunda bildirdiği Dietary Reference Intakes (DRIs), Kuzey Amerika'da yaşayan normal sağlıklı kişiler için hesaplanmış olan referans değerleridir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda D vitamini eksikliği referans değerleri ve tedavi algoritması IOM önerileri ile uyumludur (Tablo 3). TEMD derneği 19-70 yaş arasında en az 600 IU/gün, 65 yaş üstünde 800 IU/gün D vitamini gerekliğini, serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml üzerinde tutmak için ise 1500-2000 IU/gün dozlarını önermiştir (Tablo 4) (Gogas Yavuz et al., 2016).

Tablo 2: IOM'nin bildirdiği RDA, EAR, AI ve tolere edilebilen en yüksek doz değerleri (Ross et al., 2011).

yaş	**Kalsi-yum (mg/ gün) AI**	**Kalsi-yum (mg/ gün) RDA**	**Kalsi-yum (mg/ gün) EAR**	**En üst doz (mg/ gün)**	**D vit (IU/ gün) AI**	**D vit (IU/ gün) RDA**	**D vit (IU/ gün) EAR**	**En üst doz (IU/ gün)**
0-12 ay	200-260			1000-1500	400			1000-1500
1-3 yaş		700	500	2500		600	400	2500
4-8 yaş		1000	800	2500		600	400	3000
19-50 yaş		1000	800	2500		600	400	4000
51-70 yaş		1200	1000	2000		600	400	4000
70 yaş üstü		1200	1000	2000		800	400	4000
9-18 yaş		1300	1100	3000		600	400	4000
Hamile-lik		1000-1300	800-1100	2500-3000		600	400	4000
Laktas-yon		1000-1300	800-1100	2500-3000		600	400	4000

Tablo 3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin bildirdiği D vitamini eksikliği ve toksisitesi referans değerleri

	Serum 25 (OH)D düzeyi
D vitamini eksikliği	20 ng/ml'nin altı
D vitamini yetersizliği	20-30 ng/ml
D vitamini yeterliliği	30 ng/ml
D vitamini intoksikasyonu	150 ng/ml'nin üstü

Tablo 4: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin yaş gruplarına göre D vitamini eksikliğini önlemek üzere önerdiği dozlar

	RDA (IU/gün)	**EAR (IU/gün)**	**Tolere edilen en yüksek doz (IU/ gün)**
19-70 yaş	600	400	4000
70 yaş üstü	800	400	4000
Gebelik	800	400	4000
Laktasyon*	600 4000-6000 (bebek D vit almıyorsa)	400	4000

TEMD'nin D vitamini eksikliğinin tedavisi için önerdiği tedavi algoritmasında, 8 hafta süre ile 50.000 IU/hafta oral D3 vitamini ile yükleme dozu, idame olarak 1500-2000 IU/gün dozlar önerilmiştir (Gogas Yavuz et al., 2016). D vitamini eksikliği açısından riskli olan koyu cilt renkli, obes, kapalı ortamlarda kalanlar, D vitamini emilim bozukluğu olanlar (yağ malabsopsiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi), karaciğer ve böbrek hastalıkları olanlar (hidroksilasyon bozuklukları), kronik ilaç kullanımı olanlar (antikonvülsan, antifungal, glukokortikoid gibi D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaçlar) için önerilen dozlar ise yükleme dozunun 6-8 hafta süreyle 100.000 IU/hafta, idame dozunun 3000-6000 IU/gün olarak verilmesidir.

Yüksek D vitamini Kullanımının Sağlık Üzerinde Zararlı Etkileri

D vitaminin iskelet sistemi dışındaki olumlu sağlık etkileri nedeniyle yüksek dozlarda reçete edilme ve kullanılma eğilimi, medikal monitörizasyon yapılmadan uzun süreli yüksek doz kullanımlar, kazayla oluşan yüksek doz kullanımlar nedeniyle D vitamini hipervitaminozu ve D vitamini toksisitesi ortaya çıkabilir. D vitamini toksisitesi genellikle uzun süreli kullanımlarda ortaya çıkar ve gıdalarla ya da güneşe maruziyetle D vitamini toksisitesi oluşmaz. Katkılı gıdalarda bulunan D vitamini takviyesi toksisite oluşturacak düzeyde değildir ve ciltte sentezlenen D vitamini düzeyleri homeostatik düzenleme kontrolündedir. Vitamin D2 ve D3 toksik etkiler gösterebilir ancak yüksek D3 vitamininin D2 vitamininden 10 kat daha toksik olduğu bildirilmiştir (Chavhan, Brar, Banga, & Singh, 2011).

Aşırı D vitamini alınmasına bağlı olarak ortaya çıkan başlıca sağlık problemleri hiperkalsemi ile ilişkili olarak kalsiüri, metastatik doku kalsifikasyonları, nefrokalsinozisdir (Tebben, Singh, & Kumar, 2016). D hipervitaminozu ve hiperkalsemide kalsiyumun renal vazokonstrüksiyon etkisi, bulantı,kusma nedeniyle sıvı kaybı ve ekstrasellüler sıvı volümünde azalma, nefrokalsinozis böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir (Guerra, Vieira Neto, Laurindo, Paula, & Moysés Neto, 2016). Kalsiyumun direkt arteriel kalsifiye edici etkisi, aort ve koroner damarlarda belirgin olmakla birlikte glomeruler filtasyon hızının da düşmesine yol açtığı düşünülmektedir. D vitamininin hiperkalsemik etkisi PTH supresyonuna, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasına, renal kalsiyum-fosfat hemostazının bozulmasına, böbrek tubulüslarında idrar konsantrasyonu fonksiyonunun bozulmasına ve nefrokalsinozise yol açar (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin & Calcium, 2011). D vitaminin kemik metabolizması üzerine etkileri literatürde hala çok açık değildir. D vitamini osteoporozda osteoblastik aktiviteyi artırmak ve kemik mineralizasyonunu desteklemek üzere kullanılmasına rağmen aktif D

vitaminin (1-25$(OH)_2D_3$) osteoklast aktivitesini ve kemik rezorbsiyonunu artırdığı bildirilmiştir (Takahashi, Udagawa, & Suda, 2014). Kalsiyumun D vitamini takviyesi ile birlikte ya da takviyesiz alınması kardiyovasküler hastalık riskini %30 artırmaktadır (Daly & Ebeling, 2010). Yüksek kalsiyum düzeyleri vasküler kalsifikasyonun yanı sıra düz kas hücrelerinin diferansiyasyonunu düzenleyen bazı faktörleri de etkilemektedir. D vitamini takviyesinin kansere karşı koruyucu etkileri olduğu yönünde 2007 yıllında 1179 postmenapozal kadında yapılan randomize kontrollü çalışmadan sonra (1110 IU/gün kalsiyum ve 1500 mg/gün kalsiyum), 2017 yılında 2303 postmenapozal kadın üzerinde yapılan 4 yıllık randomize kontrollü çalışmada 2000 IU/gün D vitamini ve 1500 mg/gün kalsiyum alan kadınlar ve almayan kadınlar arasında tüm kanserlerin gelişimi açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (Joan Lappe, Travers-Gustafson, Davies, Recker, & Heaney, 2008; J. Lappe et al., 2017). Yüksek kalsiyumun düzeylerinin kanser gelişimine yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle D vitamini ilişkili artan kalsiyum düzeyleri riskli olabilir. Günde 2000 IU üstünde kalsiyum alanlarda ve hiperkalsemiklerde ileri ve metastatik prostat kanserinin daha sık görüldüğü bildirildi (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin & Calcium, 2011).

D vitaminin 10.000-20.000 IU/gün 4-10 hafta kullanıma dair bildirilen raporlarda serum 25(OH)D düzeyi 105-110 nmol/L olduğu bildirildi ve hiperkalsemi bildirilmedi (Rodrigues-Alves, Flório, Lebrun, Bernardi, & Spinosa, 2009; Stamp, Haddad, & Twigg, 1977).

D vitaminin 50.000-300.000 IU/gün 3 hafta-aylar süren kullanımlarında serum kalsiyum düzeyinin 11,3-15,0 mg/dl düzeylere çıktığı, serum 25(OH)D düzeyinin ise 320-1692 nmol/L olduğu ve kreatinin düzeyinin 184-388 µmol/L düzeylerine yükseldiği bildirildi (Rizzoli, Stoermann, Ammann, & Bonjour, 1994; Schwartzman & Franck, 1987; Selby, Davies, Marks, & Mawer, 1995).

IOM komitesi bildirilen D hipervitaminozunun zararlı sağlık sonuçlarının bildirildiği raporlara dayanarak serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin 125-150 nmol/lt'nin üzerine çıkarılmaması önerilmiştir (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin & Calcium, 2011).

D vitamini'nin osteomalazi, riketsiya, osteoporozun önlenme etkileri dışındaki iskelet sistemi dışındaki kullanımını heveslendirici raporlar kanıt düzeyleri henüz yetersiz kaldığından ve yüksek D vitamini dozlarının bazı zararlı etkileri bildirildiğinden IOM ve TEMD kılavuzlarında bildirilen dozların üstüne çıkılmamalıdır. Türkiye güneş ışığına maruziyet açısından şanslı bir coğrafi yerleşimde bulunmasına rağmen D vitamini gerekliliği ve güneş ışığının D vitamini sentezindeki güçlü etkisi yeterince bilinmediğinden ayrıca bilinçli beslenme alışkanlıkları oluşmadığından D vitami-

ni eksikliği oldukça yüksek orandadır. D vitamini eksikliği asemptomatik seyrettiğinden D vitamini eksikliği farkına varılmamakta ve D vitamini eksikliğine bağlı osteoporoz, riketsiya, kemik kırıkları, güçsüzlük, direnç kaybı ve birçok kronik hastalık gelişebilmekte, sağlık hizmetlerinde ve sağlık maliyetlerinde yük oluşturmaktadır. D vitamini eksikliği ile ilişkili hastalıkların önlenmesine yönelik D vitamini eksikliği tarama programlarının geliştirilmesi ülkemiz için büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

Al-Othman, A., Al-Musharaf, S., Al-Daghri, N. M., Krishnaswamy, S., Yusuf, D. S., Alkharfy, K. M., . . . Chrousos, G. P. (2012). Effect of physical activity and sun exposure on vitamin D status of Saudi children and adolescents. *BMC Pediatrics, 12*(1), 92. doi:10.1186/1471-2431-12-92

Alagol, F., Shihadeh, Y., Boztepe, H., Tanakol, R., Yarman, S., Azizlerli, H., & Sandalci, O. (2000). Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest, 23*(3), 173-177. doi:10.1007/bf03343702

Alpdemir, M., & Alpdemir, M. F. (2019). Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *2*(3), 118-131. doi:10.14744/ijmb.2019.04127

Armbrecht, H. J., Hodam, T. L., Boltz, M. A., Partridge, N. C., Brown, A. J., & Kumar, V. B. (1998). Induction of the Vitamin D 24-Hydroxylase (CYP24) by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is Regulated by Parathyroid Hormone in UMR106 Osteoblastic Cells*. *Endocrinology, 139*(8), 3375-3381. doi:10.1210/endo.139.8.6134 %J Endocrinology

Beser, E., & Cakmakci, T. (1994). Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection. *East Afr Med J, 71*(6), 358-362.

Chavhan, S., Brar, R., Banga, H. s., & Singh, N. (2011). Cholecalciferol (Vitamin D3) toxicity in animals. *Indian Pet Journal - Online Journal of Canine, Feline & Exotic Pets, August Isssue-3*, 54-58.

Cinar, N., Harmanci, A., Yildiz, B. O., & Bayraktar, M. (2014). Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *Eur J Intern Med, 25*(2), 197-201. doi:10.1016/j.ejim.2013.11.004

Clemens, T. L., Adams, J. S., Henderson, S. L., & Holick, M. F. (1982). Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet, 1*(8263), 74-76. doi:10.1016/s0140-6736(82)90214-8

Daly, R. M., & Ebeling, P. R. (2010). Is excess calcium harmful to health? *Nutrients, 2*(5), 505-522. doi:10.3390/nu2050505

Dawson-Hughes, B., Heaney, R. P., Holick, M. F., Lips, P., Meunier, P. J.,

& Vieth, R. (2005). Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int, 16*(7), 713-716. doi:10.1007/s00198-005-1867-7

Gogas Yavuz, D., Alış, U., Altun, P., Atmaca, A., aydın, H., Balci, M., . . . Yazıcı, D. (2016). *OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*.

Going, C. C., Alexandrova, L., Lau, K., Yeh, C. Y., Feldman, D., & Pitteri, S. J. (2018). Vitamin D supplementation decreases serum 27-hydroxycholesterol in a pilot breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat, 167*(3), 797-802. doi:10.1007/s10549-017-4562-4

Guerra, V., Vieira Neto, O. M., Laurindo, A. F., Paula, F. J. A. d., & Moysés Neto, M. (2016). Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report %J Brazilian Journal of Nephrology. *38*, 466-469.

Gutierrez, O. M. (2010). Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol, 5*(9), 1710-1716. doi:10.2215/cjn.02640310

Haq, A., Wimalawansa, S. J., Pludowski, P., & Anouti, F. A. (2018). Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol, 175*, 4-11. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.09.021

Heaney, R. P., Dowell, M. S., Hale, C. A., & Bendich, A. (2003). Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr, 22*(2), 142-146. doi:10.1080/07315724.2003.10719287

Hekimsoy, Z., Dinç, G., Kafesçiler, S., Onur, E., Güvenç, Y., Pala, T., . . . Özmen, B. (2010). Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health, 10*(1), 782. doi:10.1186/1471-2458-10-782

Hohaus, S., Tisi, M. C., Bellesi, S., Maiolo, E., Alma, E., Tartaglia, G., . . . De Stefano, V. (2018). Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med, 7*(1), 270-281. doi:10.1002/cam4.1166

Holick, M. (2010). *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*.

Holick, M. F. (1992). *Biologic Effects of Light: Proceedings of a Symposium, Atlanta, Georgia, USA, 1991*: Walter de Gruyter.

Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med, 357*(3), 266-281. doi:10.1056/NEJMra070553

Holick, M. F. (2011). Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med, 59*(6), 872-880. doi:10.2310/JIM.0b013e318214ea2d

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., . . . Weaver, C. M. (2011). Evaluation, Treatment,

and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96*(7), 1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385 %J The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., Clark, M. B., Holick, S. A., Potts, J. T., Anderson, R. R., . . . Elias, P. (1980). Photosynthesis of Previtamin D$_{3}$ in Human Skin and the Physiologic Consequences. *Science, 210*(4466), 203-205.

Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, D., & Calcium. (2011). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, & H. B. Del Valle (Eds.), *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US)

National Academy of Sciences.

Jablonski, N. G., & Chaplin, G. (2000). The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol, 39*(1), 57-106. doi:10.1006/jhev.2000.0403

Keane, J. T., Elangovan, H., Stokes, R. A., & Gunton, J. E. (2018). Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? *Nutrients, 10*(4), 496. doi:10.3390/nu10040496

Kim, D. (2017). The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International journal of molecular sciences, 18*(9), 1949. doi:10.3390/ijms18091949

Lappe, J., Travers-Gustafson, D., Davies, K., Recker, R., & Heaney, R. (2008). Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial (vol 85, pg 1586, 2007). *American Journal of Clinical Nutrition, 87*, 794-794. doi:10.1093/ajcn/85.6.1586

Lappe, J., Watson, P., Travers-Gustafson, D., Recker, R., Garland, C., Gorham, E., . . . McDonnell, S. L. (2017). Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *Jama, 317*(12), 1234-1243. doi:10.1001/jama.2017.2115

Linos, E., Keiser, E., Kanzler, M., Sainani, K. L., Lee, W., Vittinghoff, E., . . . Tang, J. Y. (2012). Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer causes & control : CCC, 23*(1), 133-140. doi:10.1007/s10552-011-9862-0

Lips, P., Duong, T., Oleksik, A., Black, D., Cummings, S., Cox, D., & Nickelsen, T. (2001). A Global Study of Vitamin D Status and Parathyroid Function in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Baseline Data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86*(3), 1212-1221. doi:10.1210/jcem.86.3.7327 %J The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Liu, J., Dong, Y., Lu, C., Wang, Y., Peng, L., Jiang, M., . . . Zhao, Q. (2017).

Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget, 8*(46), 81040-81051. doi:10.18632/oncotarget.18766

Liu, Y., Wang, X., Sun, X., Lu, S., & Liu, S. (2018). Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore), 97*(13), e0114. doi:10.1097/md.0000000000010114

Luxwolda, M. F., Kuipers, R. S., Kema, I. P., Dijck-Brouwer, D. A., & Muskiet, F. A. (2012). Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr, 108*(9), 1557-1561. doi:10.1017/s0007114511007161

MacLaughlin, J., & Holick, M. F. (1985). Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest, 76*(4), 1536-1538. doi:10.1172/jci112134

Mao, X., Hu, B., Zhou, Z., Xing, X., Wu, Y., Gao, J., . . . Gong, Q. (2018). Vitamin D levels correlate with lymphocyte subsets in elderly patients with age-related diseases. *Scientific Reports, 8*(1), 7708. doi:10.1038/s41598-018-26064-6

Margulies, S. L., Kurian, D., Elliott, M. S., & Han, Z. (2015). Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes--think in and outside the gut. *J Dig Dis, 16*(11), 617-633. doi:10.1111/1751-2980.12283

Martin, K. J., & González, E. A. (2012). Vitamin D and the kidney. *Missouri medicine, 109*(2), 124-126.

McKenzie, R. L., Liley, J. B., & Bjorn, L. O. (2009). UV radiation: balancing risks and benefits. *Photochem Photobiol, 85*(1), 88-98. doi:10.1111/j.1751-1097.2008.00400.x

Mousavi, S. E., Amini, H., Heydarpour, P., Amini Chermahini, F., & Godderis, L. (2019). Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int, 122*, 67-90. doi:10.1016/j.envint.2018.11.052

Mulligan, J. K., Nagel, W., O'Connell, B. P., Wentzel, J., Atkinson, C., & Schlosser, R. J. (2014). Cigarette smoke exposure is associated with vitamin D3 deficiencies in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol, 134*(2), 342-349. doi:10.1016/j.jaci.2014.01.039

Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., Ozono, K., . . . Hogler, W. (2016). Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 101*(2), 394-415. doi:10.1210/jc.2015-2175

Norman, A. W. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition, 88*(2), 491S-499S. doi:10.1093/

ajcn/88.2.491S %J The American Journal of Clinical Nutrition

Rizzoli, R., Stoermann, C., Ammann, P., & Bonjour, J. P. (1994). Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy. *Bone, 15*(2), 193-198. doi:10.1016/8756-3282(94)90707-2

Robien, K., Oppeneer, S. J., Kelly, J. A., & Hamilton-Reeves, J. M. (2013). Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 28*(2), 194-208. doi:10.1177/0884533612467824

Rodrigues-Alves, P. d. S. e. B., Flório, J. C., Lebrun, I., Bernardi, M. M., & Spinosa, H. d. S. (2009). Moxidectin interference on motor activity of rats %J Brazilian Archives of Biology and Technology. *52*, 883-891.

Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., . . . Shapses, S. A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 96*(1), 53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704

Schwartzman, M. S., & Franck, W. A. (1987). Vitamin D toxicity complicating the treatment of senile, postmenopausal, and glucocorticoid-induced osteoporosis. Four case reports and a critical commentary on the use of vitamin D in these disorders. *Am J Med, 82*(2), 224-230. doi:10.1016/0002-9343(87)90060-x

Selby, P. L., Davies, M., Marks, J. S., & Mawer, E. B. (1995). Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clinical endocrinology, 43*(5), 531-536. doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb02916.x

Shuler, F. D., Wingate, M. K., Moore, G. H., & Giangarra, C. (2012). Sports health benefits of vitamin d. *Sports health, 4*(6), 496-501. doi:10.1177/1941738112461621

Springbett, P., Buglass, S., & Young, A. (2010). Photoprotection and vitamin D status. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology, 101*, 160-168. doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.03.006

Stamp, T. C., Haddad, J. G., & Twigg, C. A. (1977). Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet, 1*(8026), 1341-1343. doi:10.1016/s0140-6736(77)92553-3

Takahashi, N., Udagawa, N., & Suda, T. (2014). Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *BoneKEy reports, 3*, 495-495. doi:10.1038/bonekey.2013.229

Tebben, P. J., Singh, R. J., & Kumar, R. (2016). Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine*

reviews, 37(5), 521-547. doi:10.1210/er.2016-1070

Trummer, C., Pandis, M., Verheyen, N., Grübler, M. R., Gaksch, M., Obermayer-Pietsch, B., . . . Schwetz, V. (2016). Beneficial Effects of UV-Radiation: Vitamin D and beyond. *International journal of environmental research and public health, 13*(10), 1028. doi:10.3390/ijerph13101028

Vanlint, S. (2013). Vitamin D and obesity. *Nutrients, 5*(3), 949-956. doi:10.3390/nu5030949

Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology, 5*(1), 51-108. doi:10.4161/derm.24494

Wagner, C. L., & Greer, F. R. (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics, 122*(5), 1142-1152. doi:10.1542/peds.2008-1862

Yesiltepe Mutlu, G., Ozsu, E., Kalaca, S., Yuksel, A., Pehlevan, Y., Cizmecioglu, F., & Hatun, S. (2014). Evaluation of vitamin D supplementation doses during pregnancy in a population at high risk for deficiency. *Horm Res Paediatr, 81*(6), 402-408. doi:10.1159/000358833

Young, M. R. I., & Xiong, Y. (2018). Influence of vitamin D on cancer risk and treatment: Why the variability? *Trends in cancer research, 13*, 43-53.

Bölüm 59

KAROTENOİDLER VE TAKVİYE EDİCİ GIDALARDA KULLANIMI

İnci SÖĞÜTLÜ[1], Semih YAŞAR[2], Handan MERT[3], Nihat MERT[4]

1 Tarım ve Orman Bakanlığı, incidoganbiyo@hotmail.com
2 Doktor Öğretim Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Özalp MYO beco00@hotmail.com
3 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD hg8803@hotmail.com
4 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD mertnihat@hotmail.com

Karotenoidler genellikle yağda çözünen, bitkisel ve hayvansal ürünlere sarıdan kırmızıya kadar renk veren, birbiri ardına dizilmiş izoprenoid birimlerinden oluşan tetraterpenoidler (C_{40}) kategorisindeki bileşiklerdir. Karotenoidlerin renkleri moleküllerindeki konjuge çift bağlardan kaynaklanır. Konjüge çift bağların sayısı arttıkça renk de koyulaşır (Demming Adams ve Adams, 2002). Bugüne kadar 700'den fazla karotenoid tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık 50'si insan beslenmesinde bulunurken, 20'si insan kanı ve dokularında mevcuttur. İnsan plazmasında bulunan bu karotenoidlerin bazıları; β-karoten, α-karoten, γ-karoten, likopen, ζ-karoten lutein, zeaksantin, β-kriptoksantin, kriptoksantin, nörosporen, fitofluen ve fitoton sayılabilir.

Karotenoidler; hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalarda pigmentasyondan sorumludurlar. Son yıllarda, bu pigment grubu özellikle antioksidan işlevinden kaynaklı ilgi odağı haline gelmiştir. Karotenoidler bir dizi konjuge C=C çift bağından oluşan bir polien yapısından oluşur. Karbonlar arasındaki çift bağlar, hem pigmentleme özelliklerinden hem de bu bileşiklerin birçoğunun serbest radikaller ve tekli oksijen radikalleri ile etkileşime girme ve dolayısıyla etkili antioksidanlar olarak hareket etme yeteneğinden sorumludur. Antioksidan aktivitesi, özellikle singlet oksijen radikali ve peroksil radikal temizleyicisi olarak hareket eder. Polien yapısında oluşan değişiklikler, fonksiyonel oksijen gruplarının eklenmesiyle birlikte konjüge edilmiş çift bağların sayısını değiştirerek karotenoidlerin reaktivitesini değiştirir (Prakash ve Gupta, 2016).

İnsanlar da diğer memeliler gibi karotenoidleri sentezleyemez, bu nedenle gıda ya da takviye edici gıda (gıda takviyesi) yoluyla alınmalıdır. Karotenoidlerin diyetle alımı, bireyler ve kültürler arasında büyük farklılıklar gösterir.

Takviye edici gıdalar "Normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, aminoasit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler" olarak tanımlanır (EFSA, 2002).

Avrupa Birliği'ne üye ülkeler tarafından kurulan ve gıdaların güvenilirliği için tavsiye kararları veren Avrupa Birliği Gıda Otoritesi (EFSA), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(FDA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) başta olmak üzere ilgili kurum ve kuruluşlar tarafından gıda ve takviye edici gıdalarda kullanılan vitamin ve mineraller de dahil olmak üzere diğer

maddelerin üst limitleri belirlenir ve risk değerlendirmeleri yapılır. Günlük alım miktarı, tolere edilebilir üst limit çalışmaları ve bilimsel literatürlerle desteklenir (Mert ve diğerleri, 2018).

Takviye edici gıda yasalarının Avrupa Birliği Ülkelerinde uyumlaştırılması amacıyla EFSA tarafından 2002/46 EC Direktifi yayınlanmıştır. Bu direktifte; takviye edici gıdanın tanımı, etiketleme kuralları ve takviye edici gıdalarda kullanılabilecek vitaminler, mineraller ve bunların alt formları yer almaktadır. EFSA tarafından "günlük alım miktarı" belirtilmemekte olup "güvenilir üst limit" ve risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. EFSA' nın üst limit çalışmaları devam etmekle beraber Avrupa Birliği'nde yer alan üye ülkeler kendi ülke mevzuatlarında günlük alım dozuna yer vermektedir. (Regulation (EC)1925/2006; Directive 2002/46/EC).

FDA ise "1994 Yılı 103-417 Sayılı Takviye Edici Gıdalar ve Eğitim Kanunu" ile takviye edici gıdalara ilişkin mevzuatını belirlemektedir. FDA, takviye edici gıda maddeleri ve sağlık beyanlarını değerlendirmekte, değerlendirme raporlarını internet sayfasında yayımlamaktadır. Bu kanunda bahsi geçen mineral maddelerin, Birleşik Devletler Farmakopesi (USP)'nde yer alması ve bileşenlerine uygulanabilecek parçalanma ve çözünme standartlarının karşılanması gerekmektedir (USP standartlarının olmadığı diyet takviyeleri hariç).

Karotenoidler; karotenler ve ksantofiller olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Karotenler, yapısında sadece hidrokarbonlar içeren bileşiklerdir (örn.B-karoten ve likopen). Ksantofiller ise; bir epoksi (violaksantin, neoksanthin ve fukoksantin), hidroksi (lutein ve zeaksantin), keto (astaksanthin ve kantaksantin) ve metoksi (spinoksirin) gibi farklı fonksiyonel gruplar içeren oksijenli karotenoidlerdir.

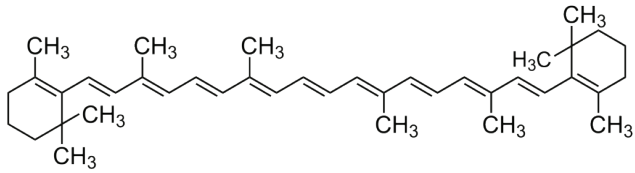
Bu iki sınıfı takviye edici gıdalar için gruplandırırsak;

1)Karotenler: Oksijen atomu olmayan karotenoidlerdir; α-Karoten, β-Karoten, likopen takviye edici gıdalarda kullanılan karotenlerdir.

2)Ksantofiller (Oksikarotenoidler): Oksijen atomu içeren karotenoidlerdir. Adı, Yunanca "Ksantos'a"(sarı) ve "Phyllon"(yaprak) kelimelerinden gelir (Tee, 1992; Lee, 1983). Lutein (hidroksi fonksiyonel grubu), Zeaksantin (hidroksi fonksiyonel grubu), mezo zeaksantin (hidroksi fonksiyonel grubu), β-Kriptoksantin (hidroksi fonksiyonel grubu), fukoksantin (epoksi fonksiyonel grubu), astaksantin (keto ve hidroksi fonksiyonel grubu) takviye edici gıdalarda kullanılan ksantofillerdir.

1- Karotenler

1.1.Beta Karoten(ß-Karoten):



Şekil-1: *Beta-Karoten'in Kimyasal Yapısı*

Kimyasal formülü $C_{40}H_{56}$, molekül ağırlığı 536,87g/mol olan ve gıdalarda renklendirici olarak da kullanılabilen (E160a) β-karoten; hem geleneksel gıdalarda hem de vitamin takviyelerinde etkili bir A vitamini kaynağıdır. β-karoten molekülündeki iki sikloheksil halkası, hem simetrik hem de asimetrik olarak ayrılır. Simetrik bölünme, insan vücudundaki β-karoten, 15,15'-dioksijenaz enzimi ile gerçekleşir ve A vitamininin aldehit formu olan "retinal"den iki eşdeğer molekül oluşur. Asimetrik bölünmede ise betaapokarotenal oluşur.

β-Karoten, özellikle düşük oksijen geriliminde peroksil radikallerinin temizleyicisidir. Beta-karotenin tekli oksijeni söndürme ve peroksil serbest radikal reaksiyonlarını önleme konusundaki kimyasal yetenekleri iyi bilinmektedir (Sies ve Stahl 1995).

FDA, etiket üzerinde beta karotenin, A vitamini aktivitesi yazılmak istenmesi halinde "Beta-karoten, mevcut olan A vitamini yüzdesi olarak bildirilebilir. Beyan edildiğinde; A vitaminin hemen yanında veya altında en yakın yüzde olarak yazılır. Mikrogram (mcg) cinsinden beta-karoten miktarı, yüzde ifadesinin ardından parantez içine dahil edilebilir" olarak belirtilmesini talep etmektedir (FDA, 2019).

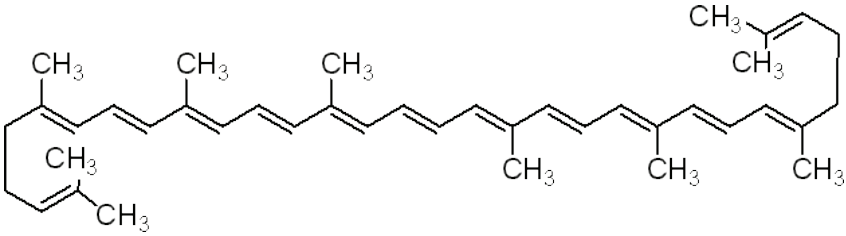
EFSA tarafından 2012 yılında beta-karoten alımı ile ilgili, yüksek miktarda sigara içenlerde kanser gelişimi arasındaki bağlantı; Alfa-Tokoferol Beta-Karoten Kanseri Önleme Çalışması (ATBC) ve Karotenoid ve Retinol Etkinlik Denemesi (CARET çalışması) bulguları bir raporda değerlendirilmiştir. Raporun değerlendirilmesinin nedeni, 20 veya 30 mg beta-karoten takviyesi verilen uzun süreli sigara içenler ve asbest çalışanları için akciğer kanseri riskinde önemli artışlar gözlemleyen ATBC ve CARET çalışmalarının sonuçlarıyla, beta-karotenin güvenliği ile ilgili sorular ortaya çıkmıştır. Bu rapora göre; ATBC ve CARET ile beta-karoten takviyesi kullanan deneklerle karşılaştırıldığında, beta karotenin akciğer kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir. Öte yandan, CARET çalışmasında beta-karotenin eski sigara içenlerde akciğer kanseri riskini azaltabileceğine dair kanıtlar da vardır. Alt grup analizlerinde, sadece sigara içen veya asbest işçilerinden oluşan popülasyonlarda günde 20 ila 30 mg beta-karo-

ten takviyesi, diğer antioksidanlarla kombine edilerek verilen bireylerde, akciğer kanseri riskinin arttığı da rapor edilmiştir. Buna karşılık, yaklaşık 5 ile 7 yıl boyunca günde 6 ila 15 mg arasında değişen miktarda beta-karoten alan bireylerde hiçbir akciğer kanseri insidansı bildirilmemiştir. EFSA, beta-karotenin gıda katkı maddesi olarak veya günlük 15 mg'ın altındaki bir gıda takviyesi olarak kullanılmasının, olumsuz etkilere yol açmadığı sonucuna varmıştır (EFSA, 2012).

Avrupa Komisyonu Gıda Bilimsel Komitesi (EC SCF 2000), günde 20 mg veya daha yüksek miktarda beta karoten takviyesi alan ve sigara içen bireyler için muhtemel olarak daha yüksek bir risk olduğu, ancak üst limit için kesin bir rakam belirlemede yeterli veri olmadığı sonucuna varmıştır. Ayrıca, kanıtların farklı izomerik formların güvenliğini değerlendirmek için yetersiz olduğuna da dikkat çekmiştir (Druesne-Pecollo ve ark. 2010).

İngiltere Vitamin ve Mineral Uzman Grubu (EVM), sigara içmeyen bireyler için 7 mg/gün; sigara içenlerin ise kullanmamasını beyan etmektedir (EVM, 2003). Sorumlu Beslenme Konseyi (CRN), günde 25 mg beta karoten alımını, sigara içmeyen bireyler için güvenli maksimum doz olarak kabul etmektedir. Bu dozda alınan beta-karoten, deride renk değişikliğine neden olabilir, beta-karoten alımının azalmasıyla beraber renk değişimi azalır. EVM tarafından, beta-karoten takviyeleri için güvenli üst düzey 7 mg/gün olarak bildirilmektedir (60 kg yetişkin için 0,11 mg/kg vücut ağırlığı/gün),(EVM, 2003; Hathcock, 2013). Beta-karoten için beslenme referans değeri (BRD) olmadığından, ABD Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından önerilen beta-karoten günlük tolere edilebilir maksimum değeri; 12 mg/gün'dür (IOM, 2000).

1.2. Likopen



Şekil-2: *Likopen'in Kimyasal Yapısı*

Likopen; kırmızı meyve ve sebzeler ile belirli alg ve mantarlardan elde edilen, A vitamini aktivitesi göstermeyen ve gıdalarda renklendirici olarak kullanılan (E160d) bir bileşendir. Moleküler formülü $C_{40}H_{56}$ ve molekül ağırlığı 536,85 g/mol'dür (EFSA, 2011). Likopen doymamış asiklik bir hidrokarbondur, çeşitli geometrik konfigürasyonlarda ortaya çıkar. İnsanlarda gıdalarla alınan likopenin yaklaşık %10-30'u emilir ve emilimde likopenin cis formunda olması önemlidir. İnsan plazmasında yarılanma

ömrü (2-3 gün) en uzun olan karotenoid likopendir. Yapılan çalışmalarda insanlarda testis, ovaryum, karaciğer, adrenal bezler ve meme dokusunda, diğer organ ve dokulara oranla daha fazla likopen bulunduğu gösterilmiştir (Omoni ve Aluko, 2005; Rao ve Rao, 2007).

Likopenin hücrede tekli oksijen baskılama performansının α-karoten, β-karoten, zeaksantin, lutein ve kriptoksantinden daha etkili olduğu gösterilmişir. Bu durumun nedeninin likopen molekülündeki β-ionin halkasının açık olmasına bağlı olarak oksijen çeken daha çok çift bağ bulunması olarak ifade edilmiştir (Baysal ve Ersus, 1999).

Doku hasarının önlenmesi kapsamında hücreler zarar görmeden önce serbest oksijen radikalinin elektronunu likopene verir ve nötr hale gelir. Likopen bir elektron vererek serbest molekülü stabilize eder. Likopenin bu özelliğinden dolayı biyoyararlılığı ile ilgili çok sayıda bilimsel çalışma yapılmıştır. Kalp sağlığına yönelik 1374 yetişkin erkekte yapılan bir çalışmada, yağ tabakalarındaki likopenin kalp krizi riskini %50 azalttığı görülmüştür (Basu ve Imrhan, 2007). Likopenin LDL (düşük yoğunluktaki lipoprotein) oksitlemesini ve kandaki kolesterol seviyesini azalttığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (Mozos ve diğerleri, 2018)

Likopen ile ilgili prostat kanserli hastalarda yapılan çoğu çalışmada, düşük plazma likopen düzeylerinin kanser evresi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Çok olmamakla beraber likopenin bol bulunduğu domates ve ürünlerinin sık tüketiminin, prostat kanseri gelişme riskinde bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Likopence zengin domates sosunun kullanılmasının, riski daha da azalttığını saptanmıştır (Giovannucci, 2002). Altta yatan koruyucu mekanizmaları açıklamak için yapılan araştırmalarda, likopenin prostat dokusu tarafından önemli oranda tutulduğu ve bu durumun hem lökositler hem de prostatik epitelde DNA hasarında azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Bowen, 2002).

Tablo-1: Likopen ile ilgili gıda ve takviye edici gıdalarda kullanım açısından EFSA'ya başvurusu yapılan bazı sağlık beyanları (EFSA,2011)

Likopen gıda veya gıda bileşeni	***Sağlık İlişkisi***	***Önerilen ifadeler***
Günlük 30 mg/ gün likopen takviye edici gıda olarak alındığında	Cilt sağlığı: Antioksidan etkileri sayesinde güneş ışığına maruz kaldığında sağlıklı bir cildin korunmasına yardımcı olur.	Güneş ışığına maruz kaldığında sağlıklı cildin korunmasına katkıda bulunur. (Etkili bir güneş koruyucusu kullanarak güneş yanığından kaçının. Likopen güneş koruyucusu yerine geçmez)

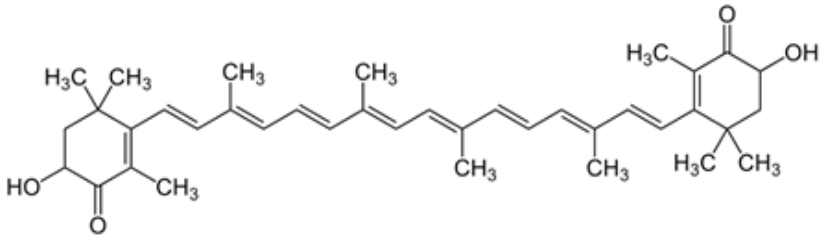
Takviye edici gıdalarda 2,5 mg/gün veya 30 mg/gün likopen alındığında	Antioksidan özellikler	Organizma üzerinde koruyucu etki sağlar. Hücresel zarların oksidasyona karşı korunmasına katkıda bulunur.
Takviye edici gıdalarda 30 mg/gün likopen alındığında	Prostat sağlığı	Prostatın normal işleyişine katkıda bulunur / sağlıklı bir prostatın korunmasına yardımcı olur / prostatınızın formda kalmasına yardımcı olur / prostat hücreleri ve dokusunun oksidatif hasarını azaltmaya yardımcı olur / prostat dokusunda bozulmamış DNA'nın korunmasına yardımcı olur.
Takviye edici gıdalarda 2,5 mg/gün veya 30 mg/gün likopen alındığında	Kalp sağlığı: Likopen, sağlıklı kan lipit seviyelerini ve arter duvar kalınlığını korumaya yardımcı olmak için, normal kan akışını korumaya yardımcı olarak, arterleri daralma ve sertleşmeye karşı koruyarak sağlıklı bir kalp ve kardiyovasküler sistemin korunmasına yardımcı olabilir.	Sağlıklı bir kalbin korunmasına yardımcı olur/ sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin korunmasına katkıda bulunur / arterlerin daralma ve sertleşmesine karşı koruma sağlar / arterlerin sağlıklı kalmasına katkıda bulunur / normal kan akışını korumaya yardımcı olur.

FDA' ya başvurulan "Nitelikli Sağlık İddiaları: Domates ve Prostat Kanserine İlişkin Talep" te yer alan "domates likopeni prostat kanseri riskini azaltabilir" ve benzer ifadeler değerlendirilmiş ancak etiket üzerinde beyan edilmesine izin verilmemiştir (FDA, 2004). Likopen için cilt sağlığı, antioksidan özellikleri, prostat sağlığı ve kalp sağlığının korunmasını içeren sağlık beyanları için EFSA'ya başvuru yapılmıştır (Tablo-1).

İspanyol Bilim Komitesi (AESAN), genel hususları dikkate alarak bir gıda takviyesi şeklinde kullanılmak üzere güvenlik açısından maksimum 15 mg/gün likopen miktarına izin vermektedir. Norveç Gıda Güvenliği Otoritesi (VKM), çocuklar (10 yaş ve üstü), ergenler ve yetişkinler için 10 mg/gün likopen miktarının takviye edici gıdalarda kullanılmasının uygun olduğunu belirtmektedir (VKM 2016). FDA, sentetik likopen için; multi vitamin ve multi mineralli takviye edici gıda tabletlerinde 8 mg/tablet ve likopen içeren takviye edici gıdalarda 15 mg/birim kullanımının uygun olduğunu ifade etmektedir (FDA,2006).

2. Ksantofiller

2.1. Astaksantin:



Şekil-3: *Astaksantin'in Kimyasal Yapısı*

Moleküler formülü $C_{40}H_{52}O_4$, molekül ağırlığı 596, 84 g/mol olan astaksantin, konjuge çift bağ, hidroksil ve keton grupları içerir. Hem lipofilik hem de hidrofilik özelliklere sahiptir. İnsan serumunda normalde bulunmaz. Pembe veya kırmızı rengini oluşturan astaksantin, birincil doğal kaynaklar olan krill, somon, alabalık, ıstakoz, karides ve diğer kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarından elde edildiği gibi, sentetik astaksantin üretimi de mevcuttur. Doğal astaksantin, mono-/di-ester veya karotenoprotein/karotenolipoprotein olarak bulunur.

Tablo-2: *Astaksantin ile ilgili gıda ve takviye edici gıdalarda kullanım açısından EFSA'ya başvurusu yapılan bazı sağlık beyanları: (EFSA, 2009-a)*

Astaksantin gıda veya gıda bileşeni	***Sağlık İlişkisi***	***Önerilen ifadeler***
Haematococcus Pluvialis gelen Astaksantin (4-12 mg/gün günlük alım miktarı)	Göz sağlığı için faydalıdır.	Gözleri destekler. Görme keskinliği desteği. Retinaya antioksidan destek sağlar.
Haematococcus Pluvialis gelen Astaksantin (4-12 mg/gün günlük alım miktarı)	Sağlıklı bir oksidatif dengeyi destekler	Hücresel sağlığıyla yaşlanmayı önler. Yüksek enerji seviyelerini destekler. Vücuttaki fazla serbest radikallerin kontrolüne yardımcı olur. Oksidatif strese sağlıklı tepkileri destekler. DNA'yı serbest radikallerden korur.
Haematococcus Pluvialis gelen Astaksantin (4-12 mg/gün günlük alım miktarı)	Sağlıklı kardiyovasküler sistemi destekler.	Sağlıklı kolesterol seviyelerini destekler. Düşük C reaktif protein seviyelerini korur.
	Bağ dokusu ve eklemler için faydalıdır	Eklem sağlığını destekler. Sağlıklı Tendonları destekler. Sağlıklı Karpal Tüneli destekler. Ağır egzersiz sonrası eklem fonksiyonunu destekler.

Haematococcus Pluvialis gelen Astaksantin. 8 hafta boyunca günde 3,85 mg astaksantin (düşük doz), 19,25 mg astaksantin (yüksek doz) kullanımında (8 hafta boyunca sağlık üzerinde olumsuz bir etki tanımlanmamıştır).	Eklem sağlığı	Astaksantin kıkırdak durumunu olumlu yönde etkiler
Haematococcus Pluvialis gelen Astaksantin. 8 hafta boyunca günde 3,85 mg astaksantin (düşük doz), 19,25 mg astaksantin (yüksek doz) kullanımında (8 hafta boyunca sağlık üzerinde olumsuz bir etki tanımlanmamıştır).	Yüksek güçlü antioksidan	Astaksantin serbest radikallere ve zararlı çevre faktörlerine karşı korumaya yardımcı olur.

Haematococcus Pluvialis'in, kurutulmuş formu veya ekstresinden elde edilen astaksantin, Avrupa'da en az 1995'ten ve ABD'de en az 1999'dan beri takviye edici gıda olarak kullanılmaktadır ve FDA tarafından güvenli olarak kabul edilmiştir. Astaksantin, lipit ve diğer karotenoidlere benzer şekilde sindirilir ve emilir (Odeberg ve diğerleri, 2003).

Doğal astaksantin biyoyararlılığının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAK), sentetik olarak üretilenden yaklaşık üç kat daha yüksektir. Sentetik astaksantin genellikle esterleşmemiş, monomer içermeyen bir form olarak üretilmektedir (Higuera-Ciapara ve diğerleri 2006). Kırmızı renk, bileşiğin ortasındaki konjuge çift bağdan kaynaklanır. Bu tür konjuge çift bağlar, elektronları vererek ve serbest radikallerle reaksiyona girerek daha stabil bir ürün oluşmasını sağlar ve serbest radikalleri sonlandırmak için güçlü bir antioksidan görevi görür. Astaksantin çok çeşitli canlı organizmada zincir reaksiyon oluşturur ve diğer antioksidanlardan daha iyi biyolojik aktivite gösterir. Çünkü hücre zarında içeriden dışarıya bağlanabilme kapasitesine sahiptir (Naguib 2000; Nguyen 2013; Regnier ve diğerleri, 2015; EFSA,2014).

Astaksantinin, lipitlerin UV-ışık ve foto-oksidasyonu önlemede β-karoten ve luteinden daha etkili olduğu ve bu nedenle göz ve cilt sağlığı için çok önemli olduğu bildirilmiştir (Cantrell ve diğerleri, 2003).

Astaksantin, bir atom veya elektronunu serbest radikale vermek yerine

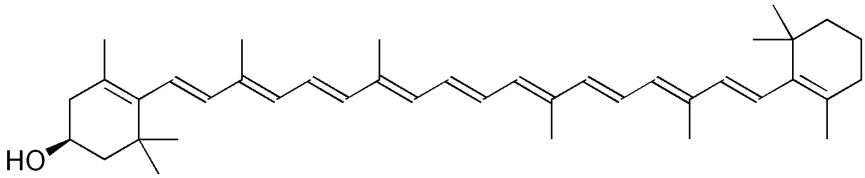
uzun çift bağ zincirine stabilize eder. Sonuç olarak, bir yağ asidi oksitlendiğinde meydana gelen zincir reaksiyonlarına karşı koyabilir ve bu zincir reaksiyonunu durduramayan diğer antioksidanlardan daha uzun süre temizlemesine veya söndürmesine izin verebilir (Kurashige ve diğerleri, 1990)

Astaksantin; antioksidan, antienflamatuar ve antiapoptotik etkiler gösterir. Son zamanlarda, astaksantinin akut yaralanmalar, kronik nörodejeneratif bozukluklar ve nörolojik hastalıkların deneysel modellerinde nöronları koruduğu gösterilmiştir ve nörolojik hastalıkları tedavi etmek için yararlı bir strateji olarak önerilmiştir. Astaksantin, metal iyonunun neden olduğu oksidatif stresi önlemek için bazı metal iyonlarını şelatlar. Antienflamatuar özelliklere sahiptir ve tekli oksijen seviyelerine karşı koruyucu özelliktedir. Astaksantinin, genitoüriner kanser hastalarında, tedaviyle ilişkili vücutta oluşan toksisiteler ve oksidatif stresin üstesinden gelmesini destekleyebileceği bildirilmiştir (Wu ve diğerleri, 2015; Lobos ve diğerleri, 2016; Ledda ve diğerleri, 2017).

İnsan çalışmalarında 30 günden fazla olmamak üzere günde 12 mg'a kadar önerilmektedir. Günde 24 mg'a kadar olan dozlarda, doğal astaksantin güvenlik perspektifleri üzerinde de durulmaktadır (Sztretye ve diğerleri, 2019).

EFSA tarafından astaksantin, günde 4-16 mg/gün önerilmektedir (EFSA, 2009-a). Ayrıca EFSA, Haematococcus Pluvialis'ten gelen Astaksantin için yapılan sağlık beyanlarını değerlendirmiştir (Tablo-2). Kabuklu deniz hayvanlarından ve balıklardan elde edilen ve takviye edici gıdalarla alınan astaksantin; İspanya Gıda Güvenliği ve Beslenme Ajansı Bilim Kurulu (AESAN) raporunda, önerilen günlük maksimum 4 mg/gün güvenlik limitleri dahilinde kabul edilmektedir (AESAN, 2012).

2.2. Beta kriptoksantin (ß-k2riptoksantin):



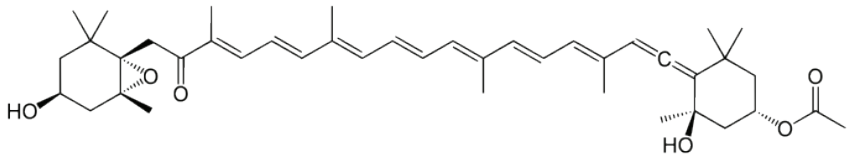
Şekil-4 : *β-Kriptoksantin'in Kimyasal Yapısı*

Molekül formülü $C_{40}H_{56}O$, molekül ağırlığı 552,85 g/mol olan β-Kriptoksantin, molekülün bir tarafındaki hidroksil grubu nedeniyle ksantofil grubunda sınıflandırılır. Gıdalarda renklendirici olarak da kullanılmaktadır (E161c). İnsan serumunda bulunan karotenoidlerden biri olan β-Kriptoksantin, β-karoten'e benzeyen ancak daha polar olan kimyasal bir yapıya sahiptir. Kriptoksantin insan vücudunda, merkezi bölünme ile A vitamininin retinol formuna dönüştürülür. Kriptoksantin diyette beta karotenden sonra A vitaminine dönüştürülen ikinci maddedir. Diğer karotenoidlerle birlik-

te insan cildinde antioksidan bir bariyer oluşturur. Ayrıca diyetle alınan β-kriptoksantin'in kadınları servikal (rahim ağzı) kanser riskinden koruduğu bildirilmiştir (Gansukh ve diğerleri, 2019). İnsanlarda akciğer kanseri için kemopreventif bir ajan olduğu çalışmalarla desteklenmektedir (Yuan ve diğerleri, 2003).

Alkol kullanmayan yağlı karaciğere sahip hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; 12 hafta boyunca günde 3 mg beta-kriptoksantin oral yolla verilmiş olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; serum GGT düzeyinde azalma, serum oksidatif LDL ve interlökin (IL) -6 düzeylerinde düşme, serum süperoksit dismutaz ve IL-10 düzeylerinde artma görülmüş, kriptoksantin tedavisinin alkol kullanmayan yağlı karaciğere sahip hastalarda antioksidan ve antienflamasyon aktivitelerinin geliştirilmesinde etkili olduğu vurgulanmıştır (Matsuura ve diğerleri, 2016).

2.3. Fukoksantin



Şekil-5: *Fukoksantin'in Kimyasal Yapısı*

Kimyasal formülü, $C_{42}H_{58}O_{6;}$ molekül ağırlığı, 658,920 g/mol olan fukoksantin, ilk olarak 1914 yılında Almanya'da kahverengi deniz yosunları, diktyota, fukus ve laminariadan izole edilmiş, ksantofil grubunda bir karotenoittir (Willstätter ve Page, 1914). Fukoksantin trans veya cis konfigürasyonunda olabilir; trans izomeri, cis izomerine göre daha kararlı ve güçlü bir antioksidandır ve doğada bulunan fukoksantinin yaklaşık %90' ını trans izomeri oluşturur (Nakazawa ve diğerleri, 2009). Fukoksantin, hem mikro alglerde hem de makro alg sınıfında bulunan ana karotenoid pigmenttir (Kumar ve diğerleri, 2013).

Fukoksantinin, soya fasulyesi ve bitkisel yağlardaki çözünmesi zor olup, balık yağı ve orta zincirli triaçil gliseridlerde ise daha kolaydır (Maeda ve diğerleri, 2007).

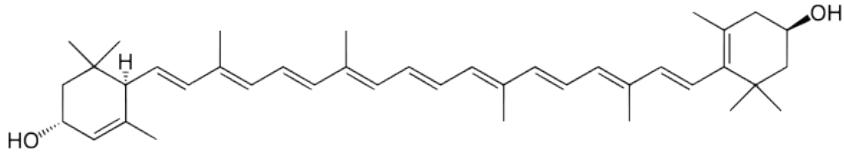
Fukoksantinin insan prostat kanseri hücre hattında (Kotake-Nara ve diğerleri,2003), lösemi hücre hattında (Hosokawa ve diğerleri, 1999), kolon kanseri hücre hattında (Hosokawa ve diğerleri, 2004) apoptozu indüklediği, yapılan çalışmalarla desteklenmektedir.

Fukoksantinin biyoyararlılığı üzerine yapılan çalışmalardan biri de kilo kontrolüdür. Rusya'da, 16 hafta boyunca 151 diyabetik olmayan, obez premenopozal kadında yapılan bir çalışmada; kadınlara fukoksantin, nar

çekirdeği ve kahverengi alg içeren bir karışım verilmiş, karışımın obez diyabetik olmayan kadınlarda kilo kaybına yol açtığı, vücut ve karaciğer yağ içeriğini azalttığı ve karaciğer fonksiyon testlerini iyileştirdiği görülmüştür (Abidov, 2010). Japonya'da, az kilolu yetişkin erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, 4 hafta boyunca günde 3 mg fukoksantin takviyesi uygulandığında; vücut ağırlığında, vücut kitle indeksinde ve abdominal yağlarda azalma gözlendiği bildirilmiştir (Hitoe ve Shimoda, 2017).

EFSA'ya yapılan Undaria pinnatifida'dan ekstrakte edilen fukoksantinin sağlık beyanı başvurusu, günde 15 mg fukoksantin tüketiminin "Normal vücut ağırlığının korunması veya kilo kontrolünde insan sağlığı için faydalıdır" ifadesi fukoidan tüketimi ile normal vücut ağırlığının korunması arasında bir neden-sonuç ilişkisi kurulamadığından EFSA tarafından değerlendirilmemiştir. Fukoksantin ile ilgili antidiyabetik veya antikanser etkileri gibi diğer sağlık iddiaları henüz EFSA tarafından değerlendirilmemiştir (EFSA, 2009-b).

2.3. Lutein



Şekil-6: *Lutein'in Kimyasal Yapısı*

Lutein, molekül formülü $C_{40}H_{56}O_2$, molekül ağırlığı 568.9 g/mol olup, gıdalarda renklendirici (E-161(b)) ve takviye edici gıda olarak ta kullanılan ksantofil grubu bir karotenoiddir. Lutein, latince "luteus (sarı) kelimesinden gelir. Lutein esterleri genellikle az miktarda zeaksantin esterleri ile birlikte kadife çiçeği (Tagetes erecta) özlerinden izole edilir.

Tablo-3: *Lutein'in, gıda ve takviye edici gıda olarak EFSA'ya başvurusu yapılmış bazı sağlık beyanları (EFSA, 2011)*

Gıda veya Gıda Bileşeni	***Sağlık İlişkisi***	***Önerilen ifadeler***
Lutein (Cilt sağlığı) Minimum 10 mg/gün (diyet kaynakları veya takviye edici gıda yoluyla düzenli lutein tüketimi); Maksimum Lutein/ Zeaksantin 2 mg/Kg Vücut Ağırlığı'dır. Çeşitli insan klinik çalışmalarında, uygulanan Lutein dozu, günde 2,4 ila 30 mg arasında değişir; oral dozaj; 10 mg/ gün.	Cilt sağlığı	Cilt sağlığını desteklemeye yardımcı olur/ sağlıklı cildin korunmasına yardımcı olur/ Cildinizin sağlıklı bir görünüm kazanmasını sağlar ve cildin doğal olarak birikmesine yardımcı olur/ Dermis ve epidermiste bulunan doğal bir bileşiktir/ Cildin en derin katmanlarında bulunan doğal bir bileşiktir/ Cildin beslenmesi ve cildin neminin korunmasına yardımcı olur/ Cildin nemlenmesini sağlar / cildin nemini arttırır / Cildin esnekliğini arttırır/ cildin elastikiyetini destekler/ Dermisin ve epidermisin oksidatif strese karşı korunmasına yardımcı olur/ Cilt için doğal antioksidandan / sağlıklı cilt için doğal antioksidandan korur / Ciltteki serbest radikallerle savaşmaya yardımcı olur / güneş ışığına maruz kaldığında sağlıklı cildin korunmasına katkıda bulunur
Lutein (4-12 mg/ gün)	Antioksidan aktivite	Lutein, cildi serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan doğal bir antioksidandır. Lutein, retinanın ve lensin UV radyasyonundan kaynaklanan serbest radikallerden korunmasına yardımcı olur. Lutein gözler için doğal bir antioksidandır Lutein, gözü serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur/ Lutein, maküler pigmentin zararlı UV radyasyonundan ve oksijen içeren serbest radikallerden korunmasına yardımcı olur.

Lutein (Örneğin Tagetes Erekta veya Calendula Officinalis den elde edilen) (4-12 mg/gün	Antioksidan özellikleri	Lutein sağlıklı bir görüş sürdürmeye yardımcı, Sağlıklı bir görüş bakımı için, Sağlıklı gözlerin bakımı için
Lutein (6 mg/gün)	Doğal antioksidan	Doğal antioksidan, Organizmayı oksidatif hasardan korumak, Oksidasyon ve peroksidasyon işleminden kaynaklanan risklerin önlenmesi

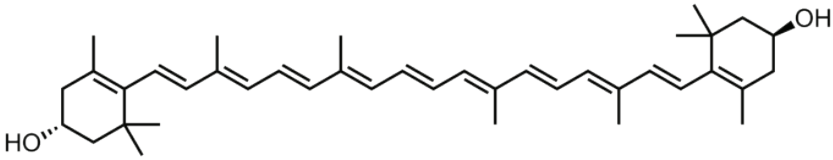
Lutein, FDA tarafından genellikle güvenli olarak kabul edilir. Amerika Ulusal Göz Estitüsü (NEI) tarafından yaşa ilişkin göz hastalığı çalışmasında (AREDS 2)10 mg lutein ve 2 mg zeaksantinin göz sağlığını koruduğu; lutein ve zeaksantinin, doğal antioksidanlar olarak işlev gördüğü ve ışığın zararlı yüksek enerjili mavi dalga boylarını filtrelediğive gözlerdeki sağlıklı hücrelerin korunmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir. Retina ve mercekte bulunan lutein ve zeaksantinin yaşa bağlı ileri maküler dejenerasyon (AMD) gelişme riskini azaltabileceği bildirilmektedir. Lutein ve zeaksantinin, AMD riskini azalttığına dair birçok kanıt vardır. Göz hastalığı riski olanlarda, AMD hastalarında, katarakt hastalarında ve sağlıklı insanlarda görsel performansı iyileştirdiği, çalışmalarla desteklenmektedir (Chew ve ark, 2013).

Lutein ve zeaksantin takviyeleri her ne kadar göz için kullanılsa da, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bilişsel fonksiyonları da desteklediklerine dair literatürler bulunmaktadır. 72 yaş ortalaması olan 44 gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada, günde 12 mg/gün lutein+zeaksantin takviyesi, bir yıl boyunca uygulanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırılmış; lutein+zeaksantin takviyesi alan grubun sözel öğrenme görevinde bilişsel gerilemeyi önlediği, öğrenme sırasında anlamlı etkileşimler görüldüğü bildirilmiştir (Lindbergh ve diğerleri, 2018).

Japonya'da yapılan bir ankette, vitamin veya mineral olmayıp en çok pazarı olan ürünlerin başında Bluberry/Lutein ikilisinin geldiği ve özellikle katarakt ve glokomun önlenmesinde faydalı olduğu düşünülerek tüketildiği ortaya çıkmıştır (Chiba, 2015).

İspanya Gıda Güvenliği ve Beslenme Ajansı ve Bilim Kurulu (AESAN), tüm trans lutein/zeaksantin için günlük maksimun alım miktarını 20 mg/gün olarak bildirmektedir (AESAN, 2012). EFSA'da lutein takviyelerinin etiketinde yapılması istenen sağlık beyanları başvurularında, antioksidan özelliği ve cilt sağlığı için başvurular değerlendirmektedir (Tablo-3).

Mezo Zeaksantin:



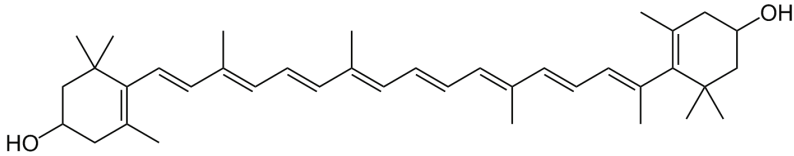
Şekil-7: *Mezo Zeaksantin'in Kimyasal Yapısı*

Molekül formülü $C_{40}H_{56}O$ ve molekül ağırlığı 568,87 g/mol olan mezo zeaksantin, zeaksantinin üç izomerinden biridir. Mezo zeaksantin, maküla merkezinin üst bölümünde (fovea) yoğunlaşır. Besinlerle alınan karotenoidlerden sadece lutein ve zeaksantin insan retinasına ulaşırken, mezo zeaksantin oküler dokularda bulunur ve "maküler pigment" olarak da adlandırılır (Bone ve diğerleri, 1993).

Gözde, fovea yakınında luteinden iki kat daha fazla zeaksantin ve mezo-zeaksantin vardır; ancak periferik retinada bu ilişki tersine döner ve zeaksantin ve mezo-zeaksantin seviyeleri luteininkinin yarısı kadardır (Bone ve diğerleri, 2007). Bilim adamları, mezo-zeaksantinin bir izomerizasyon işlemi yoluyla retinada luteinden üretildiğini, lutein ve zeaksantinin serumdan retinaya eşit oranlarda nakledildiğini ve sonra luteinin tercihen mezo-zeaksantin'e dönüştürüldüğünü, sonra da makülaya transfer edildiğini düşünmektedirler (Nolan ve diğerleri, 2013).

EFSA'ya yapılan sağlık beyanı başvurusunda; mezo zeaksantinin insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarında, 120 gün boyunca herhangi bir yan etki bildirimi olmaksızın günde 14,9 mg mezo-zeaksantin dozunun uygulandığı belirtilmiştir. Sağlık İlişkileri bölümünde "Sağlıklı göz fonksiyonunun korunmasına yardımcı olmak için gözlerde maküler pigmentasyon için gereklidir." ifadesi kullanılmak üzere başvuru yapılmış, EFSA tarafından mezo-zeaksantin tüketimi ile normal görmenin sürdürülmesi arasında neden sonuç ilişkisini destekleyen literatür bulunmadığı belirtilmiştir (EFSA, 2010-a).

Zeaksantin:



Şekil-8: *Zeaksantin'in Kimyasal Yapısı*

Kimyasal formülü $C_{40}H_{56}O_2$, ve molekül ağırlığı 568,87 g/mol olup provitamin A aktivitesi olmayan, doğada bulunan en yaygın karotenoid alkollerden biridir. Zeaksantin "Zea mays" (mısır) ve "ksantos" Yunanca

"sarı" kelimesinden türetilmiştir. Lutein ile zeaksantin birbirinin izomer formu olup, steroizomeri değildir. Ksantofil döngüsünde önemlidir. Bitkilerde ve bazı mikroorganizmalarda sentezlenen, kırmızı biber, mısır, safran, gojiberi ve diğer birçok bitki ve mikroplara karakteristik renklerini veren pigmenttir. Zeaksantin gibi ksantofiller, çoğu yeşil bitkinin yapraklarında en yüksek miktarda bulunur, burada ışık enerjisini modüle etmek ve çok yüksek ışık seviyelerinde aşırı üretilen üçlü klorofil ile başa çıkmak için fotokimyasal olmayan bir söndürme maddesi olarak işlev görürler (Feeney ve diğerleri, 2017; Mewborn ve diğerleri, 2018).

Tablo-4: *Zeaksantin'in , gıda ve takviye edici gıda olarak EFSA'ya başvurusu yapılmış bazı sağlık beyanları (EFSA, 2010)*

Gıda veya Gıda Bileşeni	Sağlık İlişkisi	Önerilen ifadeler
Zeaksantin Yetişkinler için ; Günlük zeaksantin dozu: 6 mg/gün Aynı anda 1-3 mg / gün lutein alımı ile birlikte	Göz sağlığı ve görme	Zeaksantin'in uygun dozda alımı, göz sağlığına katkıda bulunur normal görmeyi destekler mavi ışığı emer ve gözdeki (lens, retina) serbest oksijen radikalini temizler ve bu nedenle sağlıklı bir retinanın zarları stabilize etmesine yardımcı olur, retina zarlarının ışığın (Lutein ile birlikte) hasarına karşı daha dayanıklı olmasını sağlamaya katkıda bulunur, sağlıklı makülada aktif olarak birikir. Uygun görsel performans için en önemli olan retinanın bu bölümünün bütünlüğünü ve sağlığını korumak için.
Zeaksantin (kadife çiçeği / kırmızı biber özü / Gojiberi meyvesinden). Günlük ortalama zeaksantin alımının yaklaşık 1-3 mg/ gün olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli insan klinik çalışmalarında uygulanan zeaksantin dozajı 0,3-5 mg / güne karşılık gelir. İnsan denemelerinde günde 10 mg lutein ve zeaksantin içeren kombine bir takviye de çalışılmıştır.	Sağlık göz fonksiyonlarını korumada, gözlerde maküler pigmentasyon için gereklidir.	Sağlıklı gözlerin korunmasına yardımcı olur/ sağlıklı göz işlevini teşvik eder/ maküler ve retina sağlığının korunmasına yardımcı olur/ retinanın ve lensin (lenslerinin) bileşenlerinden biridir / doğal olarak göz maküler pigmentin bir bileşenidir ve retinada yüksek ve seçici olarak birikir. Maküla lutea, maküler pigmente katkıda bulunur / maküla yoğunluğu için önemli olan makülayı güçlendirir retinanın ve lensin oksidasyondan korunmasına yardımcı olur/ retinanın ve lensin korunmasına yardımcı olur.Doğal antioksidan gözdeki serbest radikallerle savaşmaya yardımcı olur/ Görünür mavi ışığın doğal filtresi, zararlı mavi ışık gözün görünür ışık hasarına karşı korunmasına yardımcı olur/ gözün ışığa maruz kalmanın zararlı etkilerine karşı korunmasına yardımcı olur.

Zeaksantin Günde 0,3 mg/gün	Retinanın kılcal damarlarının elastikiyetini ve geçirgenliğini korumaya yardımcı olur ve gözlerde iyi kan dolaşımını destekler	Kuru ve tahriş olmuş gözlerde tavsiye edilen normal vizyonu korumaya yardımcı olur, yanma ve epifora ve iltihaplı göz kapaklarında, retinanın kılcal damarlarının elastikiyetini ve geçirgenliğini korumaya yardımcı olur ve gözlerde iyi kan dolaşımını destekler

Zeaksantin, göz retinasında bulunan ksantofil karotenoitlerinden biridir. Merkezi maküla içinde, zeaksantin baskın bileşendir; oysa periferik retinada lutein baskındır. Zeaksantin takviyeleri, esas olarak gözleri etkileyen farklı bozuklukları tedavi etmek için kullanılır. Gözdeki güçlü antioksidan zeaksantinin oynadığı rol; merkezi görüşü keskinleştirmek, parlamanın (mavi ışık) etkilerini azaltmak ve sağlıklı görme keskinliğini korumaktır. Zeaksantin beyinde ve diğer organlarda da bulunur. Ayrıca mezo-zeaksantin ile birlikte yüksek enerji ışığının benzer dalga boylarını emerek retina dokusunu korur.

İnsan retinasında özellikle zeaksantin ve lutein bulunur. Görsel aktivitelerden sorumlu retina bölgesi olan gözün maküla bölgesinde, konsantrasyonları çok yüksektir. Bu karotenoidler mavi ışığı emdikleri ve güçlü antioksidan oldukları için bilim insanları tarafından retinayı koruduklarına dair çalışmalarla desteklemektedirler. EFSA'da özellikle göz sağlığı ved görme, retinayı koruma özelliğine yönelik sağlık beyanı başvuruları bulunmaktadır (Tablo-4).

İnsan üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler, 2 mg/gün'den daha yüksek bir dozda alımın güvenli olduğunu ve 6 aya kadar 20 mg/gün alım seviyesinin olumsuz bir etkisi olmadığını da desteklemektedir. Zeaksantin takviyesi alımının bildirilmiş herhangi bir yan etkisi yoktur. Obezite tedavisinde kullanılan pankreatik lipaz inhibitörü içeren ilaçlarda, mineral yağlar ve kitosan ile alındığında emilim oranı azalır (Edwards, 2015).

Kaynaklar

Abidov, M., Ramazanov, Z., Seifulla, R., et al. (2010). The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. Diabetes Obes Metab., 12(1), 72-81. doi: 10.1111/j.1463-1326..01132.x.

AESAN (2012). Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition on the use conditions for certain substances other than vitamins, minerals and plants in food supplements. AESAN, 17, 11-234.

Basu, A. and Imrhan, V. (2007). Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and cargnogenesis: Conclusion from clinical trial. European Journal of Clinical Nutrition. 2007; 61(3), 295-303.

Baysal, T. ve Ersus, S. (1999). Karotenoidler ve insan sağlığı. Gıda, 24(3), 177-185.

Bone, R.A., Landrum, J.T., Cao, Y., et al. (2007). Macular pigment response to a supplement containing meso-zeaxanthin, lutein and zeaxanthin. Nutrition & Metabolism, 4, 12 doi:10.1186/1743-7075-4-12

Bowen, P., Chen, L., Stacewicz-Sapuntzakis, M., et al. (2002). Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenezis. Exp Biol Med (Maywood), 227(10), 886-93. doi:10.1177/153537020222701008.

Cantrell, A., McGarvey, D.J., Truscott, T.G., et al. (2003). Singlet oxygen quenching by dietary carotenoids in a model membrane environment. Arch Biochem Biophys. 412, 47-54.

Chew, E.Y., Clemons, T.E., SanGiovanni, J.P., et al. (2013). Lutein +zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA, 309(19), 2005-15. doi: 10.1001/jama.2013.4997.

Chiba, T., Sato, Y., Suzuki, S., et al. (2015). Concomitant Use of Dietary Supplements and Medicines in Patients due to Miscommunication with Physicians in Japan. Nutrients, 7, 2947-2960; doi:10.3390/nu7042947

Demmig-Adams B., and Adams W.W., (2002).Antioxidants in Photosynthesis and Human Nutrition. American Association for the Advancement of Science. 298(5601), 2149-2153

Hathcock, J.N. (2013). Vitamin and Mineral Safety, 3rd Edition, Council for Responsible Nutrition (CRN), Washington, D.C.

Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council (2002). on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements.

Druesne-Pecollo N., Latino-Martel P., Norat T., et al. (2010). Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. International Journal of Cancer. 127, 172–184

Edwards, J. (2015). Review Article Zeaxanthin: Review of Toxicological Data and Acceptable Daily Intake. Journal of Ophthalmology,1-15. doi: 10.1155/2016/3690140

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2009-b); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to Undaria pinnatifida (Harvey) Suringar and maintenance or achievement of a normal body weight (ID 2345) pursuant to Article 13 of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(9):1302.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2009-b). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to astaxanthin and maintenance or improvement of joint, tendons, and connective tissue structure and function (ID 1918, 1978, 3142), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1449, 3141), maintenance of visual acuity (ID 1448), and maintenance of normal blood cholesterol concentrations and maintenance of low plasma concentrations of C-reactive protein (ID 1450)pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA J, 7(9), 1253. [17 pp.].

European Food Safety Authority (EFSA) (2010-a). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to meso-zeaxanthin and maintenance of vision (ID 2096) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J, 8(2), 1483.

European Food Safety Authority (EFSA)(2010-b); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zeaxanthin and maintenance f normal vision (ID 1684, 2169, 2888) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J, 8(10), 1724. [18 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1724.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lycopene and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1608, 1609, 1611, 1662, 1663, 1664, 1899, 1942, 2081, 2082, 2142, 2374), protection of the skin from UV-induced (including photo-oxidative) damage (ID 1259, 1607, 1665, 2143, 2262, 2373), contribution to normal cardiac function (ID 1610, 2372), and maintenance of normal vision (ID 1827) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal ;9(4):2031.

European Food Safety Authority (EFSA) (2012). Statement on the safety of β-carotene use in heavy smokers. EFSA J. 10(12), 2953.

European Food Safety Authority (EFSA) (2014). Scientific opinion on the safety of astaxanthin-rich ingredients (AstaREAL A1010 and AstaREAL L10) as novel food ingredients EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). EFSA J, 12, 1–35. doi:10.2903/j.efsa.2014.3757

Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) (2003). Committee on Toxicity. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. London: Food

Standards Agency Publications. London, UK.
FDA (2004). Qualified Health Claims: Letter Regarding Tomatoes and Prostate Cancer (Lycopene Health Claim Coalition) (Docket No. 2004Q-0201)
FDA (2006). Lycopene (Synthetıc) Chemıcal And Technıcal Assessment (CTA) Prepared by Zofia Olempska-Beer, Ph.D. Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition U.S. Food and Drug Administration College Park, Maryland, USA
FDA (2019). CFR - Code of Federal Regulations Tıtle 21--Food And Drugs Chapter I-Food And Drug Admınıstratıon Department Of Health And Human Servıces Subchapter A-General. CITE: 21CFR73.95
Feeney, J., O'Leary, N., Moran, R., et al.(2017). Plasma Lutein and Zeaxanthin Are Associated With Better Cog, nitive Function Across Multiple Domains in a Large Population-Based Sample of Older Adults: Findings from The Irish Longitudinal Study on Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci., 72(10), 1431-6.
Gansukh, E., Nile, A., Sivanesan, I., et al. (2019). Chemopreventive Effect of β-Cryptoxanthin on Human Cervical Carcinoma (HeLa) Cells Is Modulated through Oxidative Stress-Induced Apoptosis. Antioxidant(Basel), 9(1), 28.
Giovannucci, E., Rimm, E.B., Liu, Y., et al. (2002). A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst, 94, 391– 8.
Higuera-Ciapara, I., Felix-Valenzuela, L. and Goycoolea, F. (2006). Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. Crit Rev Food Sci Nutr 46, 185–196.
Hitoe, S. and Shimoda, H. (2017). Seaweed fucoxanthin supplementation improves obesity parameters in mildly obese Japanese subjects. Functional Foods in Health and Disease, 7(4), 246-262.
Hosokawa, M., Wanezaki, S., Miyauchi, K., et al. (1999). Apoptosis inducing effect of fucoxanthin on human leukemia cell line HL-60. Food Sci Technol Res, 5, 243–246.
Hosokawa, M., Kudo, M., Maeda, H., et al. (2004). Fucoxanthin induces apoptosis and enhances the antiproliferative effect of the PPARγ ligand, troglitazone, on colon cancer cells. Biochim Biophys Acta, 1675, 113–119.
IOM. (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D.C.
Kotake-Nara, E., Kushiro, M., Zhang, H., et al. (2001). Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells. J Nutr, 131, 3303–3306.
Kumar, S.R., Hosokawa, M. and Miyashita, K. (2013). Fucoxanthin: A Marine Carotenoid Exerting Anti-Cancer Effects by Affecting Multiple

Mechanisms. Marine Drugs, 11, 5130-5147.

Kurashige, M., Okimasu, E., Inoue, M., et al. (1990). Inhibition of oxidative injury of biological membranes by astaxanthin. Physiol Chem Phys Med NMR, 22, 27-38.

Ledda, A., Belcaro, G., Dugall, M., et al. (2017). A natural pharma standard supplement formulation to control treatment-related toxicity and oxidative stress in genitourinary cancer: a preliminary study. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 21(18), 4196-4202

Lee, F.A. (1983). Natural Colors, Basic Food Chemistry 564 p, The AVI Publishing Company Inc., Westport, Connecticut, USA.

Lindbergh, C.A., Renzi-Hammond, L.M., Hammond, B.R., et al. (2018). Lutein and Zeaxanthin Influence Brain Function in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. J Int Neuropsychol Soc., 24(1), 77-90.

Lobos, P., Bruno, B., Cordova, A., et al. (2016). Astaxanthin Protects Primary Hippocampal Neurons against Noxious Effects of Aβ-Oligomers. Neural Plast., Article ID:3456783. doi: 10.1155/2016/3456783

Maeda, H., Hosokawa, M., Sashima, T., et al. (2007). Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice. J Agric Food Chem, 55(19), 7701-6.

Matsuura, B., Miyake, T., Yamamoto, S., et al. (2016). Usefulness of Beta-Cryptoxanthin for Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. J Food Nutr Disor. 5(3). doi: 10.4172/2324-9323.1000196.

Mert, N., Mert, H., Söğütlü, İ., Irak, K. and Mis, L. (2018). Makro Elementler Ve Takviye Edici Gıdalar. Geleceğin Dünyasında Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar - Sağlık Ve Spor Bilimleri, Ekin Yayınevi, ISBN 10: 978-605-327-790-3.

Mewborn, C.M., Terry, D.P., Renzi-Hammond, L.M., et al. (2018). Relation of Retinal and Serum Lutein and Zeaxanthin to White Matter Integrity in Older Adults: A Diffusion Tensor Imaging Study. Arch Clin Neuropsychol, 33(7), 861-74. doi: 10.1093/acn/acx109.

Mozos, I., Stoian, D., Caraba, A., et al. (2018). Lycopene and Vascular Health. Front Pharmacol, 9, 521. doi: 10.3389/fphar.2018.00521.

Nakazawa, Y., Sashima, T., Hosokawa, M. et al. (2009). Comparative evaluation of growth inhibitory effect of stereoisomers of fucoxanthin in human cancer cell lines. J Funct Foods, 1, 88-97.

Naguib, Y.M. (2000). Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. J Agric Food Chem, 48, 1150-1154.

Nguyen, K.D. (2013). Astaxanthin: A comparative case of synthetic vs. natural production. Chemical and Biomolecular Engineering Publications and Other Works. http://trace.tennessee.edu/utk_chembiopubs/94.

Nolan, J.M., Meagher, K., Kashani, S. et al. (2013). What is mesozeaxanthin,

and where does it come from? Eye, 27, 899–905

Odeberg, J.M., Lignell, A., Pettersson, A. et al. (2003). Oral bioavailability of the antioxidant astaxanthin in humans is enhanced by incorporation of lipid based formulations. Eur J Pharm Sci, 19, 299–304.

Omoni, A.O. and Aluko, E. (2005). The anticarcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene: a review. Trends Food Sci Technol, 16, 344–50.

Prakash, D. and Gupta, C. (2016). Carotenoids: Chemistry and Health Benefits. Amity Institute for Herbal Research and Studies, Amity University, Noida, India

Rao, A.V. and Rao, L.G. (2007). Carotenoids and human health. Pharmacol Res; 55, 207–16.

Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council (2006)on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods

Régnier, P., Bastias, J., Rodriguez-Ruiz, V., et al (2015). Astaxanthin from Haematococcus pluvialis prevents oxidative stress on human endothelial cells without toxicity. Marine drugs, 13, 2857-2874.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) (2012). on the use conditions for certain substances other than vitamins, minerals and plants in food supplements. Report approved by the Scientific Committee on plenary session. AESAN-2012-008.

Sies, H. and Stahl, W. (1995). Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. Am J Clin Nutr, 62, 1315-21.

Sztretye, M., Dienes, B., Gönczi, M., et al. (2019). Review Article Astaxanthin: A Potential Mitochondrial-Targeted Antioxidant Treatment in Diseases and with Aging. Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity, ID 3849692, 14 pages https://doi.org/10.1155/2019/3849692.

Tee, E.S. (1992). Carotenoids and Retinoids in Human Nutrition, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 31(1/2), 103-163.

VKM Report (2016). Risk assessment of “other substances” – Lycopene Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, Materials in Contact with Food and Cosmetics of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety.

Willstatter, R. and Page, H.J. (1914) Chlorophyll. XXIV. The pigments of the brown algae. Justus Liebig’s Annalen der Chemie, 404, 237–271.

Wu, H., Niu, H., Shao, A., et al. (2015). Astaxanthin as a Potential Neuroprotective Agent for Neurological Diseases,13(9), 5750-66. doi: 10.3390/md13095750.

Yuan, J.M., Stram, D.O., Arakawa, K. et al. (2003). Dietary cryptoxanthin and reduced risk of lung cancer: the Singapore Chinese Health Study.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 12(9), 890-898.