Sağlık Bilimleri Alanında Gelişmeler

Editörler

PROF. DR. SALİM GÜNGÖR

DOI:10.5281/zenodo.10027194

Sağlık Bilimleri Alanında Gelişmeler

EDİTÖR

Prof. Dr. Salim Güngör

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2023

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6971-99-8

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskitap.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com

PLATANUS PUBLISHING®

İçindekiler

BÖLÜM 1 ..... ***9***

EGZERSİZ, BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ
Öğr. Gör. Nursena NAHYA
Doç. Dr. Ayhan DAĞ

BÖLÜM 2 ..... ***37***

BİTKİ VE HÜCRE BAZLI ET
Şükrüye Cansu YUMAK
Dr. Öğretim Üyesi Gökcen DOĞAN

BÖLÜM 3 ..... ***51***

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ANEMİSİ YENİ TEDAVİLER
Derya Başak TANBUROGLU

BÖLÜM 4 ..... ***57***

YAŞLILARDA MUSKULOSKELETAL DEĞİŞİMLER
Öğr. Gör. Mehmet Salih TAN

BÖLÜM 5 ..... ***71***

miRNA'ların KORONER ARTER HASTALIKLARINDA BİYOBELİRTEÇ ve TERAPÖTİK AJAN OLARAK KULLANILMASIYLA İLGİLİ GELİŞMELER
Dr. Öğr. Üyesi Ulaş DEĞİRMENCİ

BÖLÜM 6 ..... ***87***

ELEKTRONİK NİKOTİN DAĞITIM SİSTEMLERİ
Abdülkadir DENİZ
Doç. Dr. Belgin YILDIRIM
Doç. Dr. Safiye ÖZVURMAZ
Doç. Dr. Filiz ADANA

BÖLÜM 7 ..... ***107***

SAĞLIK HİZMETLERİNDE GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİNİN ÖNEMİ
Öğr. Gör. Dr. Esra BEKİRCAN
Öğr. Gör. Dr. Neşe İŞCAN AYYILDIZ

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 8 115

KRONİK BEL AĞRISINDA CORE EGZERSİZLERİ
Arş. Gör. Şafak KUZU
Öğr. Gör. Mehmet CANLI

BÖLÜM 9 129

PARAOKSONAZ ENZİMLERİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Mustafa İŞGÖR

BÖLÜM 10 153

FLEKSÖR DİGİTORUM PROFUNDUS AVULSİYONLARINDA REHABİLİTASYON
Dr. Öğr. Üyesi İsmail CEYLAN
Araş. Gör.Şafak KUZU

BÖLÜM 11 163

PİYASALAŞAN SAĞLIK HİZMETLERİNDE SAĞLIK HARCAMALARININ TARİHSEL GELİŞİMİ164
Osman ŞENOL
Fevzi AKBULUT

BÖLÜM 12 185

GELENEKSEL TÜRK YEMEĞİ KEŞKEĞİN SAĞLIKLI YAŞLANMA ÜZERİNE ETKİSİ
Dr. Selman BÖLÜKBAŞI

BÖLÜM 13 195

EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİNİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ ROLLERİ
Ecz. Verdanur Rüveyda ALPTEKİN
Arş. Gör. Hilal ZIVALI
Arş. Gör. Ahmet Buğra AKSEL
Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN

BÖLÜM 14 237

PRİMER MEGAÜRETER VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ
Fatma ÖZCAN SIKI

BÖLÜM 15.....245

HEPATOSELÜLER KARSİNOMADA ROL ALAN MOLEKÜLER ve EPİGENETİK MEKANİZMALAR

Veteriner Hekim Serdar VANLI

Dr. Öğr. Üye. Gökhan AKÇAKAVAK

BÖLÜM 16.....271

ÖNEMLİ BAKTERİYEL TOKSİNLERİN TEŞHİS METODLARI

Dr.Öğr.Üyesi Kadir AKAR

Dr.Öğr.Üyesi Gökcenur Sanioglu GÖLEN

BÖLÜM 17.....289

KOKLEAR İMPLANT UYGULAMALARI VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Doç. Dr. Nurdan GEZER

Öğr. Gör. Halise ÇİNAR

Hemşire Sümeyra DAMGACI

BÖLÜM 18.....301

OKUL ÖNCESİ DÖNEM ÇOCUKLARINDA TELEVİZYON VE TELEFON KULLANIMININ ÇOCUKLARIN BAĞIMLILIK DÜZEYLERİNE VE DAVRANIŞLARINA ETKİSİ

Prof. Dr. A. Seda SARACALOĞLU

Öğr. Gör. Dr. Hilal Hatice ÜLKÜ

BÖLÜM 19.....332

MEME KANSERİ OLGULARINDA ŞÜPHELİ AKSİLLER LENFADENOPATİLERE YÖNELİK ELASTOGRAFİ UYGULAMALARI

Dr. Öğretim Üyesi Osman KULA

BÖLÜM 20.....354

TIBBİ BİTKİLERİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Turan AKDAĞ

Doç. Dr.Süleyman DOĞU

BÖLÜM 21.....388

SAĞLIK BİLİMİ VE FİZİK TEDAVİ ALANINDA GELİŞMELER

Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hanifi KAYA

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 22 416

SAĞLIK SEKTÖRÜNDE YAPAY ZEKA
Prof. Dr. Hicran YILDIZ
Öğr. Gör. MSc. Ebru DERELİ

BÖLÜM 23 438

CRISPR/CAS9 TEKNOLOJİSİNİN KANSER ARAŞTIRMALARINDA KULLANIMI
Arash Adamnejad GHAFOUR
Ş. Tuncer BUĞRA

BÖLÜM 24 457

BASI YARASI TEDAVİSİNDE KLASİK VE YENİ YAKLAŞIMLAR
Arzu DİNÇ YAVAŞ

BÖLÜM 25 471

TÜMÖR İLİŞKİLİ MAKROFAJLAR
Dr. Erdinç GÜNER
Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU

BÖLÜM 26 487

İLACA BAĞLI NEFROTOKSİSİTEDE GÜNCEL BİYOBELİRTEÇLERE GENEL BAKIŞ
Doç. Dr. Özlem COŞKUN
Dr. Öğr. Üyesi Buket GÜNGÖR

BÖLÜM 27 519

TÜMÖR MİKROÇEVRESİ
Dr. Erdinç GÜNER
Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU

BÖLÜM 28 533

MEME İMPLANTLARINA GÜNCEL BAKIŞ
Dr. Öğretim Görevlisi Uz. Dr. Sibel AYDIN AKSU

BÖLÜM 29 557

PEDİATRİK NÖROREHABİLİTASYONDA ROBOTİK REHABİLİTASYONUN YERİ
Dr. Fzt. Dilan DEMİRTAŞ KARAOBA
Dr. Arş. Gör., Büşra CANDİRİ

BÖLÜM 30.....577

KRONİK YARALAR VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ
Hemşire Muzaffer BOYACI
Doç. Dr. Serpil YÜKSEL

BÖLÜM 31.....591

BAŞ BOYUN KANSERLİ HASTALARDA OMUZ PROBLEMLERİ VE REHABİLİTASYONU
Araş. Gör. Dr. Neriman TEMEL AKSU
Prof. Dr. Zeliha BAŞKURT

BÖLÜM 32.....605

NÖROİNFLAMASYON VE EGZERSİZ
Öğr. Gör. Kevser GÜRSAN

BÖLÜM 33.....629

ACİL DURUMLAR, KİTLESEL YARALANMA OLAYLARI VE AFETLERDE KULLANILAN TRİYAJ SİSTEMLERİ
Dr.Öğr.Üyesi. Azize AYDEMİR

BÖLÜM 34.....645

TELESAĞLIK
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bahadır DEMİR
Arş. Gör. Halit ÇELİK

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 1

ISBN: 978-625-6971-99-8

EGZERSİZ, BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Öğr. Gör. Nursena NAHYA[1]

Doç. Dr. Ayhan DAĞ[2]

GİRİŞ

Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığının korunmasında önemli bir rol oynayan çeşitli bakteri, virüs, mantar ve diğer mikroorganizmalar topluluğudur.(Aragón-Vela et al., 2021; de Sire et al., 2020) Egzersizin, fiziksel yeterliliği artırmak, kardiyovasküler sağlığı iyileştirmek, kasları ve kemikleri güçlendirmek ve ruh halini yükseltmek de dahil olmak üzere bir dizi sağlık yararına sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir.(Costa, Snipe, Kitic and Gibson, 2017) Son zamanlarda yapılan araştırmalar, egzersizin bağırsak mikrobiyotası olarak bilinen bağırsakta yaşayan mikropların bileşimi ve işlevi üzerinde bir etkisi olabileceğini de öne sürmektedir.(Allen et al., 2018; Durk et al., 2019) Çalışmalar, düzenli egzersizin bağırsak bakterilerinin miktarı ve çeşitliliğinde değişikliklere yol açabileceğini ve bu değişikliklerin genel sağlık üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir.(Aragón-Vela et al., 2021; de Sire et al., 2020) Yapılan çalışmalar, düzenli egzersizin, sağlıklı bir bağırsak ve gelişmiş metabolizma ile ilişkili olan Akkermansia, Veillonella gibi belirli bakteri türlerini artırabileceğini öne sürmüştür.(Munukka et al., 2018; Scheiman et al., 2019) Ayrıca *Veillonella* cinsinin üyeleri ile egzersiz performansı arasındaki bağlantıyı inceleyen çalışma *Veillonella atypica'nın* egzersize bağlı laktatı metabolik olarak propiyonata dönüştürmesi yoluyla çalışma süresini iyileştirdiğini ve böylece atletik performansı artıran doğal mikrobiyomla kodlanmış bir enzimatik süreci tanımladığını ortaya koymaktadır.(Scheiman et al., 2019) Bununla birlikte, egzersiz ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişki karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Egzersizin türü, yoğunluğu ve süresine bağlı olarak bağırsak mikrobiyomu üzerinde farklı etkileri

[1] Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara, Türkiye, **ORCID:** 0000-0002-1435-2088

[2] Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara, Türkiye, ORCID: 0000-0002-8291-3414

olabilir.(Bonomini-Gnutzmann, Plaza-Díaz, Jorquera-Aguilera, Rodríguez-Rodríguez and Rodríguez-Rodríguez, 2022)

Bu derlemenin amacı, egzersiz yoluyla bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmesine ilişkin son bulguları gözden geçirerek, egzersizin bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olabilecek çeşitli mekanizmaları özetlemektir.

BAĞIRSAK MİKROBİYOMU

İnsan mikrobiyomunun tanımını yapmak, terminoloji konusundaki kafa karışıklığı nedeniyle karmaşık hale gelmiştir: örneğin, "mikrobiyota" (insanlarla ilişkili mikrobiyal taksonlar) ve "mikrobiyom" (bu mikropların ve genlerinin kataloğu) sıklıkla birbirinin yerine kullanılır.(Ursell, Metcalf, Parfrey and Knight, 2012) Bağırsaktaki mikrobiyal genlerin toplamına bağırsak mikrobiyomu denir.(Mailing, Allen, Buford, Fields and Woods, 2019) Bağırsak mikrobiyomlarının genel bileşimi ve işlevi bakımından tüm insanların benzerlikler paylaştığı ve bazı kanıtlar, bu bilgi ışığında tüm bireyler arasında var olan bir "çekirdek mikrobiyom" olabileceğini düşündürmüştür.(Sales and Reimer, 2022)

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE FONKSİYONLARI

Bağırsak mikrobiyotası, esas olarak gastrointestinal sistem içinde bulunur ve ağırlıklı olarak bakterileri içerir.(Baloni et al., 2022) Dört ana filum hakimdir: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022; Sales and Reimer, 2022) 'İnsan holobiyontunun' daha önce göz ardı edilen bu prokaryotik üyelerinin, metabolizması, bağışıklığı ve nöronal gelişimi dahil olmak üzere konak fizyolojisi için temel işlevleri sağladığı kabul edilirken, konfigürasyonlarındaki veya işlevlerindeki sapmaların hastalık durumlarına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.(Zmora, Suez and Elinav, 2019)

Son yirmi yılda elde edilen gözlemsel bulgular, bağırsak mikrobiyotasının konağın (insan) metabolik sağlığına etki ettiğini ve disbiyoz durumunda obezite, tip 2 diyabet, non-alkolik karaciğer hastalığı, kardiyo-metabolik hastalıklar ve malnütrisyon dahil olmak üzere çeşitli yaygın metabolik bozuklukların patogenezine katkıda bulunabileceğini göstermiştir.(Ballini, Scacco, Boccellino, Santacroce and Arrigoni, 2020; Fan and Pedersen, 2021) Bağırsak mikrobiyotası insan sağlığında aşağıdakiler de dahil olmak üzere önemli roller oynar:

Sindirim:

Bağırsak mikrobiyotası, insan vücudunun kendi başına sindiremeyeceği kompleks karbonhidratları ve lifleri parçalamaya yardımcı olur. Proksimal sindirimden kaçan karbonhidratların fermantasyonu ve sindirilemeyen oligosakkaritler *Bacteroides, Roseburia, Bifidobacterium, Faecalibacterium* ve *Enterobacteria* gibi bakteriler tarafından metabolize edilir ve konak için zengin enerji kaynakları olan bütirat, propiyonat ve asetat gibi SCFA (kısa zincirli yağ asitleri) 'ların sentezi ile sonuçlanır.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022)

Bacteroidetes üyeleri esas olarak asetat ve propiyonat üretirken, *Firmicutes* çoğunlukla üretmektedir.(Venegas et al., 2019) Bu üç ana SCFA, insan vücudunda çok farklı ama önemli roller üstlenir.(Rowland et al., 2017) SCFA'lar, mikroplar arasında sinyal molekülleri olarak hizmet etmenin yanı sıra insan hücre ve dokuları için de bir enerji kaynağıdır.(Spielman, Gibson and Klegeris, 2018) Konak tarafından diğer metabolik süreçler için kullanılmak üzere ekstra %10 günlük diyet enerjisine katkıda bulunur.(Kho and Lal, 2018)

Bütirat tartışmasız insan sağlığı için en önemli SCFA'dır. İnsan kolonositleri için anahtar enerji kaynağını oluşturur. Kolondaki adenozin trifosfat (ATP) üretiminin %70'ine katkıda bulunur(Kho and Lal, 2018) ve ayrıca kolon kanseri hücrelerinin apoptozunu indükleme yeteneği ve histon deasetilazları inhibe ederek gen ekspresyonunu düzenleme kabiliyeti yoluyla potansiyel anti-kanser aktivitesine sahiptir.(Rowland et al., 2017) Ayrıca, bağırsak epitelyal enteroendokrin hücrelerinin bir alt grubu tarafından eksprese edilen G proteinine bağlı reseptör 41 (GPR41) için ligandlar olan SCFA'ların, fare adipositlerinde GPR41 aracılı leptin üretimini uyararak enerji homeostazını düzenlediği gösterilmiştir.(Kho and Lal, 2018)

Asetat ve propionatın adiposit lipolizini azalttığı, iştahı düzenlediği, adipositler tarafından leptin salgılanmasını iyileştirdiği ve tüm vücut glikoz homeostazını artırdığı gösterilmiştir; dolayısıyla SCFA'lar insanlarda genel enerji dengesinin korunmasını etkiler. Ek olarak, SCFA'lar bakterilerden konakçı hücrelere sinyal molekülleri olarak işlev görebilir; sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu düzenleyerek bağırsak epitel hücre tabakasının bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynarlar. SCFA'lar propiyonat, bütirat, asetat ve valerat, sıkı bağlantı proteinleri zonula occludens (ZO)-1 ve claudin-1'in bağırsak epitel hücreleri tarafından artan ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Sıkı bağlantı proteini ekspresyonundaki bu artış, lipopolisakaritin (LPS) submukozaya translokasyonunu önleyebilir ve böylece uygunsuz immün hücre aktivasyonunu azaltabilir.(Spielman et al., 2018)

Bağırsak mikrobiyotası ayrıca, insan proteinazları ile bağlantılı olarak mikrobiyal proteinazlar ve peptidazlar aracılığıyla işlev gören verimli bir protein metabolize etme mekanizmasına sahiptir. Bakteriyel hücre duvarındaki çeşitli amino asit taşıyıcıları, amino asitlerin bağırsak lümeninden bakterilere girişini kolaylaştırır, burada amino asitleri küçük sinyal moleküllerine ve antimikrobiyal peptitlere (bakteriyosinler) dönüştürürler.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022)

Bağışıklık fonksiyonu:

Bağırsak mikrobiyotası, vücudu zararlı patojenlere karşı koruyarak bağışıklık sistemini düzenlemeye yardımcı olur. Aynı zamanda, konağın aşılara karşı bağışıklık yanıtını modüle eder. Bağırsak mikrobiyotası, doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri ile birlikte bağırsak immünomodülasyonuna katkıda bulunur. İmmünomodülatör süreçte yer alan bağışıklık sisteminin bileşenleri ve hücre tipleri şunları içerir: Bağırsakla ilişkili lenfoid dokular (GALT), efektör ve düzenleyici T hücreleri, immünoglobulin A (IgA) üreten B (plazma) hücreleri, Grup 3 doğal lenfoid hücreler, yerleşik makrofajlar ve laminanın kendisindeki dendritik hücreler.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022)

Bağırsak mikrobiyotasının yokluğu, bağırsak mukozasının plazma hücre popülasyonlarının, artan alerji riski ile ilişkili olan IgA yerine esas olarak daha fazla IgE üretimine doğru farklılaşmasına neden olur.(Bunyavanich and Berin, 2019)

Efektör T hücreleri, mukozada Th17 hücreleri tarafından düzenlenir. Bazı bakteriler (*Bifidobacterium* veya *Clostridium* cinsine ait *Bacillus fragilis* gibi), doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olan Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla Treg lenfositlerini aktive ederek, diyette bulunan antijenlere ve lümendeki bazı bakterilere karşı tolerans geliştirmeye yardımcı olan sistemik anti-inflamatuar etkilere neden olur.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022; Yue Liu, Wang and Wu, 2022)

Mikrobiyota ve epitel hücreleri arasındaki bu çapraz iletişim aynı zamanda IgA'nın salınmasından ve daha fazla mukus oluşturmak üzere glikoproteinlerin üretimini uyarmasından da sorumludur. Epitelyal IgA üretiminin ana uyarıcıları, submukozadaki plazma hücreleri (aktive edilmiş lenfositler) tarafından IgA üretimini indükleyecek şekilde mukozadaki dendritik hücreleri aktive eden *Bacteroides* gibi Gram-negatif türlerdir. Bu IgA, bu antikorlar tarafından kaplandıklarında TLR'ler gibi reseptörlere bağlanamadıkları için mikroorganizmaların proinflamatuar yolları aktive etmelerini önler. Buna karşılık, IgA antijenlerin yakalanmasında iş birliği yapar ve bağırsak bariyerinden penetrasyonlarını önleyerek patojenlerin hareketini sınırlar ve lümen boyunca toksinleri nötralize eder. *Suturella'nın* yüksek popülasyonunun varlığı ise, bu

bakteri IgA'yı parçalayan proteazlar salgıladığından, lümendeki IgA üretimini azaltır.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022; Pascal et al., 2018)

Dirençli mikrobiyota tarafından bakteriyosin üretimi, lümenin diğer bakteriler tarafından kolonizasyonuna karşı bu dirençten sorumludur. Benzer şekilde bağırsak lümenindeki bakteriyofajlar duyarlı bakteri türlerinin oluşmasını engelleyebilir. Tüm bu mekanizmalar, bağırsak epiteli yoluyla bakteriyel translokasyon faktörünü engeller ve bu nedenle olası bir enfeksiyona karşı sistemik bir bağışıklık tepkisini önler.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022)

Metabolizma:

Bağırsak mikrobiyotası, kısa zincirli yağ asitleri, vitaminler ve amino asitler dahil olmak üzere metabolizmayı etkileyebilen çeşitli moleküller üretir. Aynı zamanda enerji homeostazını düzenlemede ve konağın glikoz ve lipid metabolizmasını kontrol etmede rol oynar.(Fan and Pedersen, 2021; Martin-Gallausiaux, Marinelli, Blottière, Larraufie and Lapaque, 2021) Literatürde, K vitamini ve B vitamini gibi vitaminlerin sentezi ve lipid regülasyonunun işlevi gibi büyük öneme sahip başka bir metabolik işlev açıklanmaktadır. Ek olarak, *Bacteroides* cinsinin üyeleri, antidiyabetik, antiaterojenik, antiobezojenik, hipolipidemik ve immünomodülatör özelliklere sahip konjuge linoleik asidi (CLA) sentezler. Bağırsak mikrobiyotasının, adipositlerde lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin inhibisyonunu baskılayarak lipid metabolizmasını olumlu yönde etkilediği de gösterilmiştir.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022) Lipid metabolizması bağırsak mikrobiyotasından etkilenir, adipositlerde lipoprotein lipaz aktivitesini ve safra asidi profilinin değişmesini destekler. *Bacteroides thetaiotaomicron* tarafından kolipazın yukarı regülasyonu, lipit sindiriminin etkinliğini artırır. Ayrıca, *Escherichia coli* ve *Bacteroides intestinalis* ve *Bacteroides fragilis* gibi bazı türler, insan kolonundaki birincil safra asitlerini ikincil safra asitlerine dönüştürür.(Zeppa et al., 2019)

Mental Sağlık:

Bağırsak mikrobiyotası, ruh hali ve davranış da dahil olmak üzere beyin işleviyle ilişkilendirilmiştir. Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler beyin-bağırsak eksenini etkileyerek ruh hali ve davranışta değişikliklere yol açmaktadır.(Horn, Mayer, Chen and Mayer, 2022; Sarkar et al., 2016)

Patojenlere karşı koruma:

Bağırsak mikrobiyotası, besin ve alan için patojenik mikroorganizmalarla rekabet ederek konağın enfeksiyondan korunmasına yardımcı olur. Ayrıca

konakçının patojenlere karşı bağışıklık yanıtını da modüle eder.(Panwar, Sequeira and Clarke, 2021; Yoo, Groer, Dutra, Sarkar and McSkimming, 2020)

Besin ögesi üretimi:

Bağırsak mikrobiyotası, K vitamini, B12 ve folat gibi önemli vitaminlerin üretiminde rol oynar. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca insanlara tiamin, riboflavin, biyotin, folat, B vitaminleri, A vitamini, D vitamini ve K vitamini gibi birçok temel mikro besin ögeleri sağlar. Örneğin K vitamini, tromboz süreci için gereklidir. Pek çok gelişmiş ülkede, henüz kendileri için K vitamini üretecek yerleşik bir bağırsak mikrobiyomuna sahip olmayan yenidoğanlara, doğumdan kısa bir süre sonra rutin olarak 0.5-1.0 mg K1 vitamini kas içi enjeksiyonları yapılır. Bu enjeksiyon, tipik olarak gastrointestinal kanama ile birlikte beklenmedik kanama olarak ortaya çıkan yenidoğanın hemorajik hastalığını önlemek için verilir.(Spielman et al., 2018)

Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli sağlık koruyucu aktivitelere sahip olan K vitamini, biyotin, folik asit, tiamin, glikanlar, amino asitler ve konjuge linoleik asidin sentezine büyük ölçüde katkıda bulunur.(Zeppa et al., 2019)

Hormon regülasyonu:

Bağırsak mikrobiyomu, iştah ve enerji dengesini etkileyen insülin ve ghrelin gibi hormon düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynar.(Fan and Pedersen, 2021)

Bariyer işlevi:

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumaya yardımcı olarak önemli bir rol oynar ve böylece konağı patojenlerden korur. Ayrıca mikrobiyota, etkili ve uyumlu bir bağırsak bariyeri oluşturmak, zararlı maddelerin, antijenlerin, toksinlerin ve mikrobiyal ürünlerin geçişini önlemekle görevli epitel hücreleri ile birlikte savunma mekanizmaları geliştirir(Suzuki, 2020)

Bağırsak bariyerini oluşturan ana unsurlar mukus, enterositler arasındaki sıkı bağlantılar, antimikrobiyal peptidler ve IgA salgısıdır.(Gubert, Kong, Renoir and Hannan, 2020; Hasan and Yang, 2019) Bağırsak bariyerinin hücreler arası bağlantıları, iç ortamı dış ortamdan ayırarak, onu belirli patojenik maddelere karşı geçirimsiz ve besin ögelerine karşı geçirgen hale getirir. Mukoza, bağırsak homeostazını korumak için mikrobiyota ile etkileşime girer ve bağırsak mikrobiyotası, membran reseptörlerini aktive ederek katelisidinler, lektinler ve defensinler gibi mukozal Paneth hücreleri tarafından antimikrobiyal peptitlerin biyosentezini indükler.(Gubert et al., 2020)

Bağırsak mikrobiyotası tarafından bu bariyer fonksiyonunu güçlendiren başka bir faktör, lümende salınan insan lizoziminin peptidoglikanı yok etme yeteneğini güçlendiren Lactobacillus tarafından laktik asit üretimidir. Bakteriyel fermantasyonla salınan SCFA'lar ayrıca antimikrobiyal peptit katelisidin üretimini de uyarır. Bu SCFA'lar bağırsak lümenini asitleştirir ve *Salmonella, Escherichia ve Clostridium difficile* gibi bu pH'a duyarlı patojenlerin kolonizasyonunu önler.(Domínguez-Balmaseda and García-Pérez-de-Sevilla, 2022) Ek olarak, SCFA'lar bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirerek lokal ve sistemik inflamasyon riskini azaltır.(Marttinen, Ala-Jaakkola, Laitila and Lehtinen, 2020) Bağırsak bakterileri, ayrıca, besinler için rekabet ederek, bakteriyosinler üreterek ve bağırsak epitel bütünlüğünü koruyarak, kommensal bakteriler, patojenik bakterilere karşı bir ilk bağışıklık tepkisini teşvik eder.(Gubert et al., 2020)

Dolaşımdaki LPS seviyelerindeki küçük bir artışın bile (1 ng/kg artış), Interlökin-6 ve Tümor nekroz faktör-α'nın serum konsantrasyonlarını sırasıyla 300 ve 200 kat yükselttiği gösterilmiştir.(Spielman et al., 2018)

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE EGZERSİZ

Sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da, fiziksel aktivite ve egzersiz arasında belirgin bir kavramsal fark vardır. Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından üretilen ve enerji harcamasıyla sonuçlanan herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanır.(Belski, Forsyth and Mantzioris, 2019)

Aerobik fiziksel aktivite, vücudun büyük kaslarının uzun bir süre boyunca ritmik bir şekilde hareket ettiği aktivite olarak tanımlanır.(Belski et al., 2019) İlk olarak, dayanıklılık aerobik egzersizi sırasında kaslar, enerji üretimi için esas olarak depolanmış glikojen-glikozun parçalanmasına güvenir. Ancak glikojen depoları sınırlı olduğundan başka enerji kaynaklarının varlığı şarttır. Bu enerji kaynakları, endojen ve eksojen substratlara dayanabilir. Bu nedenle, egzersiz sırasında karbonhidrat alımı, performansı artırmak için yaygın bir strateji olmuştur. Karbonhidratlar bağırsaktaki taşıyıcılar sayesinde kan dolaşımına emilir. Bu adım çok önemlidir ve genellikle performans açısından sınırlayıcıdır ve egzersiz sırasında bağırsağın eksojen enerji substratlarını emmesi için eğitilmesi, dayanıklılık performansını artırmanın yanı sıra sporcular için daha iyi bir deneyim sağlayabilir.(Clauss, Gérard, Mosca and Leclerc, 2021)

Dayanıklılık aktivitesi olarak da adlandırılan aerobik aktivite, kardiyorespiratuar zindeliği (fitness) geliştirir. Örnekler arasında yürüme, koşma, yüzme ve bisiklete binme sayılabilir. Kardiyorespiratuar zindelik ise fiziksel

uygunluğun sağlıkla ilgili bir bileşenidir. Dolaşım ve solunum sistemlerinin sürekli fiziksel aktivite sırasında oksijen sağlama yeteneği olarak tanımlanır. Genellikle ölçülen veya tahmin edilen maksimum oksijen alımı (VO_2 maks) olarak ifade edilir.(Belski et al., 2019)

VO_2 maks %50'nin altında olan bir egzersiz sırasında, bir enerji kaynağı olarak yağ asidi oksidasyonu tercih edilir. Bu durumda, yağdan gelen enerjinin kullanılması dayanıklılığı arttırır, kas glikojen kullanımını azaltır ve yorgunluğun başlamasını geciktirir. Orta düzeyde bir çalışma yoğunluğunda (VO_2 maks %50 ile %70 arasında), artan egzersiz yoğunluğu ile yağ tüketimine göre glikozda kademeli bir artışla hem glikoz hem de yağ asitleri kullanılabilir. Fiziksel aktivite yoğunluğunun artması (VO_2 maks %75'in üzerinde), yağ asidi kullanımı azalmaya başlar ve bu yoğun egzersizin üzerinde glikojen kas aktiviteleri için ATP sentezini destekleyen ana yakıt haline gelir.(Gnoni, Longo, Gnoni and Giudetti, 2020)

Egzersiz, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini geliştirmek veya sürdürmek amacıyla planlanmış, yapılandırılmış, tekrarlayan ve amaçlı fiziksel aktivite olarak tanımlanır. Egzersiz, fiziksel aktivitenin bir alt kategorisidir.(Belski et al., 2019; WHO, 2020) Yine de enerji harcanmasıyla sonuçlanan vücut hareketlerini içermesine rağmen, planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayıcı olması nedeniyle fiziksel aktiviteden farklıdır. Egzersizin amacı, aerobik ve anaerobik kapasite, kas dayanıklılığı, direnci ve gücü, vücut kompozisyonu, esneklik, denge dahil olmak üzere fiziksel uygunluğun bileşenlerini geliştirmek veya sürdürmektir.(Belski et al., 2019)

Bağırsak mikrobiyotasının, konağın günlük kalori gereksinimlerinin yaklaşık %10'unu sağlayan kendi metabolitlerini üreterek ve iştah, yağ depolama ve glikoz toleransı üzerindeki doğrudan ve/veya dolaylı etkisiyle konak enerji metabolizmasını etkilediği bilinmektedir.(Kho and Lal, 2018) Temel metabolik süreçler üzerindeki çeşitli etkileri göz önüne alındığında, spor bilimi araştırmaları, bağırsak mikrobiyotasının egzersize nasıl dahil olabileceğini daha iyi anlamaya ve egzersiz toleransını ve kapasitesini artırmak için bundan yararlanılabilecek yolları keşfetmeye odaklanmaya başlamıştır. Hayvan ve insan modellerinden elde edilen ilk bilgiler, bağırsak mikrobiyotasının ergojenik potansiyelini ortaya çıkaran mikrobiyal optimizasyonu hedefleyen müdahaleleri (yani probiyotik, prebiyotik ve kısa zincirli yağ asidi takviyesi) takiben egzersiz kapasitesinde iyileşmeler göstermiştir.(Sales and Reimer, 2022) Ayrıca egzersiz, kardiyorespiratuar zindeliğin arttırılmasına izin veren faydalı moleküler adaptasyonları indükler. SCFA üreten türler de dahil olmak üzere bakteri çeşitliliği artar.(Clauss et al., 2021)

Diyetin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini modüle ettiği iyi bilinmesine rağmen, son araştırmalar egzersizin bağırsak mikrobiyal topluluklarını da değiştirebileceğini düşündürmektedir.(Mailing et al., 2019)

Egzersiz ve bağırsak mikrobiyota bileşimi arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu görülmektedir. İnsanlarda yapılan egzersiz müdahale çalışmaları, düzenli fiziksel aktivitenin bağırsak mikrobiyal bileşimini modüle ettiğini göstermiştir.(Morita et al., 2019; Munukka et al., 2018) Sporcu mikrobiyomlarının, yüksek miktarda *Veillonellaceae, Bacteroides, Prevotella, Methanobrevibacter veya Akkermansia* ile tanımlanan farklı mikrobiyal bileşimler içerdiği bulunmuştur. Ayrıca elit sporcular üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında, konağın belirli bakteriler için laktat formunda yakıt sağladığını ve bunun da egzersiz yapan konağa fayda sağlayan propiyonat gibi metabolitler ürettiğini gösterilmiştir.(Scheiman et al., 2019)

Matsumoto ve ark. 5 haftalık egzersiz eğitiminin bakteriyel metabolit olan bütiratı arttırdığını gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar mikrobiyotaya odaklanarak egzersizle gastrointestinal ortamın değiştiğini gösteren ilk rapor olduğunu belirtmektedirler. Bütirat, diyet lifinin bakteriyel fermantasyonundan üretilen bir SCFA'dır. Kolonositler için birincil yakıt olarak bütiratın kolonik epitel hücre proliferasyonunu arttırdığı, bağırsak bariyeri bütünlüğünü desteklediği ve konakçı bağışıklık sistemini ve gen ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir.(Matsumoto et al., 2008)

Yapılan bir çalışmada profesyonel ragbi oyuncularının kontrol grubuna oranla (düşük ve yüksek beden kütle indeksi (BKİ)'li) kreatin kinaz seviyelerinin yüksek olduğu fakat inflamasyon belirteçlerinin düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla sporcuların bağırsak mikrobiyotasının daha fazla çeşitliliğe sahip olduğu, ragbi ve düşük BKİ grubunun, yüksek BKİ grubundan önemli ölçüde daha yüksek *Akkermansia* (müsin parçalayıcı bir bakteri) cinsi seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Özellikle, mikrobiyotanın artan çeşitliliği, sporcu grubunda egzersiz ile ilişkilidir.(Clarke et al., 2014)

Evans ve ark. düşük veya yüksek yağlı diyetlerle beslenen farelerde istemli tekerlek koşusunun araştırmıştır. Bulgularda yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde egzersize bağlı kat edilen mesafe ile *Firmicutes*/*Bacteroidetes* oranındaki değişikliklerin ters orantılı olduğunu gözlemlemiştir.(Evans et al., 2014)

Herhangi bir fiziksel egzersiz yapmayan bireyler ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen minimum dozda egzersiz yapan kişiler arasında

bağırsak mikrobiyotasının bileşimini karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada aktif kadınlarda *Bifidobacterium spp., Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia hominis ve Akkermansia muciniphila* dahil olmak üzere sağlığı destekleyen bakteri türlerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.(Bressa et al., 2017)

Durk ve ark., insan bağırsağı mikrobiyotasındaki iki baskın filum olan *Firmicutes'ın Bacteroidetes'e* oranının daha yüksek olmasının, VO_2 maks ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir.(Durk et al., 2019)

Castellanos ve ark. WHO ‘nun fiziksel aktivite ve diyet önerilerini karşılayan aktif bireylerin, *Bacteroides* cinsinin üç türünün (*B. uniformis, B. ovatus* ve sınıflandırılmamış bir tür) farklı nispi artışlarını sergilediğini bildirmiştir. (Castellanos et al., 2020)

Dört iyi eğitimli erkek sporcunun uzun süreli, yüksek yoğunluklu okyanus ötesi kürek çekmeye karşı bağırsak mikrobiyom tepkisini inceleyen bir çalışmada, tüm sporcularda alfa çeşitliliğinde artış ve özellikler yarış sırasında bakteri türlerinden *Roseburia hominis ve Subdoligranulum* cinsinin (bütirat ürettikleri bilinmektedir) üyelerinin arttığı gösterilmiştir.(Keohane et al., 2019)

Egzersizin insan bağırsağındaki etkilerini uzunlamasına inceleyen ilk çalışmada özellikle zayıf bireylerde, bağırsak mikrobiyotası ve dışkı SCFA'ları üzerinde dayanıklılığa dayalı eğitimin bileşimsel ve işlevsel bir modülasyonunu göstererek *Bacterioides'*te bir azalma ve *Faecalibacterium ve Lachnospira'da* bir artış, ardından fekal SCFA'larda bir artış göstermiştir.(Allen et al., 2018)

İnsanlar üzerinde yapılan yarı maraton koşucularının dahil edildiği bir başka çalışmada, *Actinobacteria* filumunun zenginliğinde bir artış, *Coriobacteriaceae* familyası ve birkaç metabolit arasında dikkate değer bir korelasyon bildirilmiştir. *Coriobacteriaceae*, daha yüksek seviyelerde yüksek yoğunluklu lipoprotein ve metabolik gelişmelerle ilişkilendirilmiştir ve araştırmacılar, bakterilerdeki değişikliği egzersizin neden olduğu sağlık yararları için potansiyel bir mekanizma olarak tanımlamıştır.(Dalton, Mermier and Zuhl, 2019; Zhao et al., 2018)

Preklinik çalışmalar, egzersizin bağırsak lenfositlerindeki temel antioksidan enzimleri (katalaz ve glutatyon peroksidaz), antiinflamatuar sitokinleri (Interlökin-10 dahil) ve antiapoptotik proteinleri (Bcl-2 dahil) artırdığını, proinflamatuar sitokinleri (Tümor nekroz faktör-α ve Interlökin-17) ve proapoptotik proteinleri (kaspaz 3 ve 7) azalttığını ve inflamasyonda genel bir azalmaya yol açtığını göstermiştir.(Gubert et al., 2020; Hoffman-Goetz, Pervaiz,

Packer and Guan, 2010; Hoffman-Goetz and Quadrilatero, 2003; Packer and Hoffman-Goetz, 2012)

Yapılan bir çalışmada keçi eti özü takviyesinin egzersiz dayanıklılığını artırabileceği ve herhangi bir fizyolojik veya histopatolojik hasara neden olmayacağı bulunmuştur. Keçi eti özü yeni bir besin takviyesidir ve egzersiz performansını artırmak veya yaşlı veya zayıf kişilerde fizyolojik yorgunluğu önlemek için kullanılabilir. Ayrıca bu fayda potansiyelinin, bağırsak mikrobiyota kompozisyon değişikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.(Hsu et al., 2023)

EGZERSİZ KAYNAKLI STRES VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Fiziksel egzersizin neden olduğu bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, bağırsak geçiş süresinden, safra asitleri profilinin modifikasyonundan, AMP ile aktive edilmiş kinaz (AMPK) aktivasyonu yoluyla SCFA'ların üretilmesinden, TLR sinyal yolunun modülasyonundan, IgA, B ve CD4+ T hücrelerinin sayısından ve son olarak ağırlık kaybından kaynaklanmaktadır. Ayrıca düzenli egzersiz, ısı şoku proteinlerinin ısı stresine tepkisini azaltır ve bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı proteinlerinin parçalanmasını önler. Bu nedenle, egzersiz, yararlı adaptasyonları uyaran ve bağırsak bariyerinin uzun vadeli direncini artıran, bağırsaklar için hormetik bir stres etkenini temsil etmektedir.(Zeppa et al., 2019)

Egzersiz tipik olarak yararlı veya "hormetik" bir stres görevi görse de, artan süre ve yoğunluk yeterli eğitim, dinlenme, beslenme ve antioksidan durumu ile desteklenmezse zararlı olabilir. Egzersiz, periferik dokularda ve gastrointestinal sistemde dolaşımdaki kortizol ve katekolaminler, epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonlarını artırarak otonom sinir sistemini aktive eder. Bu, gastrointestinal sisteme kan akışının azalmasına, hipoksiye, ATP tükenmesine ve oksidatif strese neden olur. Bu etkiler bağırsak bariyerine zarar vererek bağırsak geçirgenliğini, endotoksemiyi, besin tüketimini ve inflamasyonu artırır. Gastrointestinal sistem, gastrointestinal rahatsızlıklarla ilişkili olan γ-aminobutirik asit (GABA), nöropeptit Y ve dopamin gibi nörotransmitterleri serbest bırakarak stres aktivasyonuna yanıt verir. Bu fizyolojik etkiler, egzersizin yoğunluğu, süresi ve sıklığı ile orantılıdır.(Clark and Mach, 2016; Costa et al., 2017; Keirns, Koemel, Sciarrillo, Anderson and Emerson, 2020)

Egzersiz yoğunluğu ve süresi arttıkça, gastrik boşalmanın bozulması, ince bağırsak geçişinin yavaşlaması ve malabsorpsiyonla birlikte bağırsak hasarı, geçirgenlik ve endotoksemi göstergelerinde artış olduğuna dair önemli kanıtlar vardır.(Clark and Mach, 2016; Costa et al., 2017) Isı stresi ve çalışma modunun

eklenmesi, gastrointestinal rahatsızlığın bu belirteçlerini şiddetlendiriyor gibi görünmektedir. %60 VO_2 maks'ta ≥2 saatlik egzersiz stresi, fitness durumundan bağımsız olarak önemli gastrointestinal rahatsızlıkların ortaya çıktığı eşik gibi görünmektedir. Üst ve alt gastrointestinal sisteme atıfta bulunulan gastrointestinal semptomlar yaygındır ve uzun süreli yorucu egzersizde sınırlayıcı bir faktördür. İnflamatuar barsak hastalığı veya fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalarda orta düzeyde egzersizin sağlığa faydalarına dair kanıtlar olsa da, daha ağır egzersizin güvenliği kanıtlanmamıştır.(Costa et al., 2017)

%70 VO_2 maks'ta 1 saat koşmanın sıkı bağlantı düzenleyici proteinleri bozduğu ve ardından bağırsak geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir.(Dokladny, Zuhl and Moseley, 2016)

Akut lokal bağırsak hasarı, interlökin-1β, tümör nekroz faktörü-α ve interferon-γ gibi proinflamatuar sitokinlerin salınmasını işaret ederek lokal bir inflamatuar kaskad başlatarak epitelyal hücrelerde nükleer faktör kappa B (NF-κB) gen ekspresyonunu uyarır. Bu sitokin profili ayrıca sıkı bağlantı düzensizliğini teşvik eder ve bağırsak geçirgenliğini artırır. Bariyer bütünlüğündeki bu tür çok yönlü bozulmanın bir sonucu, örneğin dayanıklılık egzersizinden sonra gözlemlenen yüksek dolaşımdaki bakteriyel endotoksinlerin (örn. LPS) çoklu raporları ile artan bakteriyel translokasyondur.(Costa et al., 2017)

Egzersiz sırasındaki ısı ve oksidatif hasarın stresi, bağırsak epitel hücresi sıkı bağlantı proteinlerinin bozulmasına neden olarak lümen endotoksinlerine geçirgenliğin artmasına neden olur. Endotoksin, sistemik bir bağışıklık tepkisine yol açan kan akışına hareket eder. Sıkı bağlantı bütünlüğü, okludin ve claudin proteinlerinin fosforilasyon durumu tarafından değiştirilir ve gerçekleştirilen egzersiz tipi ile düzenlenebilir.(Zuhl et al., 2014)

Egzersizin ilk 10 dakikasında meydana gelebilen splanknik hipoperfüzyonun temel özelliklerinden biri bağırsak iskemisidir. Bu tür derin iskemi, apikal erozyonla ilişkili epitel hasarına ve tüm epitel hücre tiplerinin (örn. enterosit, goblet, Paneth ve enteroendokrin hücreleri) olası işlev bozukluğuna neden olur. Bu tür bir hasarın önemli bir sonucu, epiteldeki fiziksel kırılmalar, sıkı bağlantı proteinlerine (yani, claudinler ve okludin) zarar vererek ve/veya sıkı bağlantı düzenleyici proteinlerin (zona okludens) işlev bozukluğunu teşvik ederek bağırsak geçirgenliğini arttırır.(Costa et al., 2017)

Yoğun egzersiz sırasında sporcuların vücut ısısı yükselir ve yoğun fiziksel aktivite sırasında gastrointestinal sistemden kalp ve akciğer gibi periferik kaslara

ve organlara kan akışı gerçekleşir. Bağırsak mukozasında termal hasar ile birlikte kan akışının bağırsaklardan uzağa yeniden dağıtılması, bağırsak bariyerinin bozulmasına ve ardından bir inflamatuar yanıta neden olabilir. Ek olarak, uzun süreli yoğun egzersiz, gastrointestinal sistemdeki stres hormonlarını ve lipopolisakkaritlerin (LPS) translokasyonunu arttırır, bu da sıklıkla proinflamatuar sitokinlerin ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olan bağışıklık tepkilerini tetikler. Ek olarak, bağırsak geçirgenliği, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan üretimi ve bağırsak mikrobiyota bileşimi ve aktivitesinin değiştirilmesi (disbiyoz olarak adlandırılır) ile daha da kötüleştirilebilir. Ayrıca gastrointestinal sistem GABA, nöropeptit Y (NPY) ve dopamin gibi sorunlara, kaygıya, depresyona, besin alımının azalmasına ve daha az stresle başa çıkmaya neden olduğu iddia edilen hormonları serbest bırakarak strese yanıt verir. Tersine, mikrobiyotanın bütirat ve propiyonat üretimi, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştiren ve ünflamasyonu azaltan transepitelyal direnci artırabilir.(Clark and Mach, 2016)

Yoğun egzersizin neden olduğu bağırsak mukus kalınlığındaki bir bozulma, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki bir dengesizlik veya gastrointestinal kan akışındaki bir azalma bu akışlarda bozulmalara yol açabilir. Bu nedenle, Gram-negatif bakteri suşlarının dış zarından endotoksinler, yani LPS gibi zararlı maddeler bariyerden geçebilir. Çoğu zaman, LPS kan konsantrasyonu, inflamatuar sitokinlerle birlikte artar. Bu nedenle, konakçı sağlığı üzerinde önemli sonuçları olan vücutta kronik inflamatuar yanıtlar oluşturulabilir.(Clauss et al., 2021)

EGZERSİZİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ MODÜLASYONU YOLUYLA BAZI HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Sire ve ark.'larının yaptığı derlemede, fiziksel egzersizin gut mikrobiyota bileşimini modüle edebileceği, bağırsak mukozal bağışıklığı, *Bacteroidetes-Firmicutes* oranını artırabileceği, safra asidi profilini değiştirebileceği ve n-bütirat, asetat ve propiyonat gibi SCFA'ların üretimini geliştirebileceği belirtilmektedir.(de Sire et al., 2020)

Bununla birlikte egzersiz uygulamasının, bağırsak mikrobiyotası ve metabolitlerini etkileyeceği ve potansiyel olarak kemik sağlığını iyileştirebileceği düşünülmektedir. Mekanizmalar özetlenecek olursa, intestinal homeastazın restorasyonuyla (faydalı bakterilerin sayında artış, zararlı bakterilerin sayısında azalış ve F/B oranında artış) birlikte; sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonun arttığı, intestinal gerçirgenliğin azaldığı, ROS'ların azaldığı, kısa zincirli yağ asitlerinin ortamdaki varlığının pH'ı düşürerek kalsiyum ve D vitamin emilimini

arttırdığı ve bunların osteoblastların sayısının artmasında, osteoklastların ise azalmasında rol oynadığı görülmektedir.(de Sire et al., 2020; Zhang et al., 2022)

Fiziksel egzersiz, bariyer geçirgenliğini, GİS hareketliliğini ve mikrobiyal çeşitliliği değiştirir ve bu da daha sonra karaciğerin, yağ dokusunun ve kasların metabolik profilini değiştirir. Bağırsak bariyeri geçirgenliğindeki bir gelişme, lipopolisakkaritlerin (LPS) sistemik salınımını ve inflamasyonu önler. Ayrıca, mikrobiyomdaki egzersize bağlı değişiklikler hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseni aktive eder ve farklı stres türlerini azaltır. Daha sonra kısa zincirli yağ asidinin (SCFA'lar) salınması ve adipokinlerin ve kemokinlerin aktivasyonu, beta hücrelerinin inflamasyonunu ve otoimmün tahribatını önler ve enerji dengesini ve doku metabolizmasını iyileştirir.(Sohail, Yassine, Sohail and Al Thani, 2019)

Eğitim ve düzenli egzersiz, insanlarda artan fekal SCFA içeriği ile ilişkilendirilmiştir ve spesifik SCFA'lar, hayvan çalışmalarında gelişmiş fiziksel performans ile ilişkilendirilmiştir.(Marttinen et al., 2020; Okamoto et al., 2019)

Bağırsak mikrobiyotası, kas-iskelet sağlığı ve hastalıklarının güçlü bir modülatörü olarak ortaya çıkmıştır ve egzersiz muhtemelen önemli bir aracıdır. Egzersiz, artan mikrobiyota biyoçeşitliliği ile ilişkilidir ve örneğin, düzenli fiziksel aktivitenin insan sağlığı üzerindeki faydalarına katkıda bulunabilecek yararlı metabolik işlevlere sahip bütirat üreten taksonları destekler. Egzersiz eğitimi ayrıca iskelet kası ve muhtemelen bağırsak fonksiyonlarını düzenleyen kas mitokondri fonksiyonlarını da geliştirir. Mekanik olarak, mitokondri muhtemelen egzersiz-mikrobiyota-kas etkileşimlerinde kilit oyunculardır. Egzersiz sırasında ve sonrasında iskelet kası işlevinde önemlidirler ve bağırsak mikrobiyomunu hem düzenlerler hem de onlar tarafından düzenlenirler. Diyet stratejileri egzersize bağlı adaptasyonları destekleme ve yaşa bağlı mikrobiyota disbiyozunu önleme potansiyeline sahiptir ve bu nedenle yaşa bağlı sarkopeniye karşı etkili olabilir.(Burtscher, Ticinesi, Millet, Burtscher and Strasser, 2022)

Egzersizin bağırsak mikrobiyota bileşimi ve işlevsellik dengesi üzerindeki faydalarını ve bunun sonucunda çocukluk çağı obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) başlangıcı üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, eğitim protokolü yararlı bir metabolomik profil ile ilişkili olarak *Parabacteroides, Bacteroides ve Flavobacterium* cinslerini artırmıştır. Çocukluk çağı obezitesi ve NAFLD gelişiminin yönetiminde fiziksel egzersiz protokolleri ile bağırsak mikrobiyota bileşiminin ve işlevsellik modülasyonunun faydalarını vurgulayan bilimsel kanıt sunulmuştur.(Carbajo-Pescador et al., 2019)

İnflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarda bağırsak disbiyozunun önlenmesinde ve düzeltilmesinde egzersizin rolü olduğu da düşünülmektedir.(Koutouratsas, Gazouli, Philippou, Koutsilieris and Kolios, 2021)

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Dünyada nörodejeneratif hastalık vakalarının sayısının 2050 yılına kadar 132 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir.(Spielman et al., 2018) Preklinik ve klinik araştırmalardan elde edilen kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının ve bunlarla ilişkili mikrobiyomların patojenik süreçleri ve dolayısıyla nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebileceğini göstermektedir.(Gubert et al., 2020)

Son keşiflerden ortaya çıkan önemli bir hipotez, "sağlıksız bir bağırsak"ın "sağlıksız bir beyin"e yol açabileceğidir.(Gubert et al., 2020; Spielman et al., 2018) Daha çeşitli bir bağırsak mikrobiyomunun genellikle sağlıklı olduğu kabul edilmektedir ve gelişmiş öğrenme/hafıza ile ilişkilendirilir ve bunun tersine, düşük mikrobiyal çeşitlilik, bilişsel yeteneklerin bozulmasıyla bağlantılıdır.(Davidson, Cooke, Johnson and Quinn, 2018; Gubert et al., 2020) Mikrobiyom, vagus siniri afferent geri bildirimini modüle ederek, HPA ekseninin aşırı duyarlılığını etkileyerek ve triptofan ve serotonin sentez yollarının düzenlemesini değiştirerek hem beyin hem de bağırsak işlevini etkileyebilir.(Cryan et al., 2019)

Kısaca, iletişim ağları arasında merkezi sinir sistemi (MSS), enterik sinir sistemi (ESS), OSS ve HPA ekseni bulunur. Mikrobiyom, sinir sisteminin uyarılabilirliği, GABA ve serotonin gibi nörotransmitterlerin üretimi ve sinyallerin beyin sapını bağırsağa bağlayan en uzun kraniyal sinir olan vagus siniri yoluyla MSS'ye ulaşmasını sağlayan kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolitler yoluyla ESS'yi modüle edebilir.(Davidson et al., 2018) İki farklı mekanizma, bağırsak mikrobiyotası tarafından MSS ile iletişim için kullanılabilir: 1) vagus siniri ve 2) sinyal moleküllerinin dolaşım sistemi ve kan-beyin bariyeri.(Spielman et al., 2018)

Beyinden bağırsaktaki bakterilere gönderilen mesajlar, beyin tarafından kontrol edilen sinyal molekülleri için bağlanma özgüllüğüne sahip reseptörler tarafından alınır. Bağırsak-beyin iletişimi aynı zamanda, kortikosteron da dahil olmak üzere stres hormonlarının üretimini ve salınımını koordine eden ve bilişi etkilediği bilinen bir endokrin sistem olan HPA ekseni ile sıkı bir şekilde bağlantılıdır. HPA ekseninin gelişimi ve düzenlenmesi, en azından kısmen mikrobiyom tarafından kontrol edilirken, mikrobiyom da HPA ekseni tarafından

gönderilen sinyallere yanıt verir. Beyinden gelen sinyaller ve stres hormonlarının salınması, mikrobiyom topluluğunun bileşimi tarafından sürdürülen bağırsak bariyerinin geçirgenliğini etkileyebilir.(Davidson et al., 2018) Egzersiz ve bağırsak mikrobiyomunun bağımsız olarak İrritabl bağırsak sendromu semptomlarını iyileştirdiği ve sıkı bağlantı bariyerini stabilize ettiği ve ayrıca psikolojik bozuklukların (örneğin, depresyon, anksiyete) azalması, nörogenezin teşvik edilmesi (BDNF yoluyla) ve HPA eksen kontrolünün iyileştirilmesi ile bağlantılı olduğu; ayrıca aerobik egzersizin, kısa zincirli yağ asitleri üreten *Firmicutes filumunun* artan cinsiyle birlikte mikrobiyomda daha fazla çeşitliliğe neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, sporcular metabolik ve nöral hastalıklarla bağlantılı olan *Akkermansia* cinsinin daha yüksek seviyelerini göstermiştir. Egzersizin bağırsak ve beyin üzerindeki etkisine ne ölçüde mikrobiyomdaki değişiklikler aracılık ettiği bilinmemektedir.(Dalton et al., 2019)

BDNF nörogenezi teşvik eder ve MSS büyümesi ve sağlığı için hayati önem taşır. BDNF'nin ayrıca sıkı bağlantı proteini ekspresyonu ve düzenlemesinin önemli bir düzenleyicisi olduğu da gösterilmiştir.(Dalton et al., 2019; Li, Cai and Yan, 2018)

DİYABET

Diyabet, 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biridir ve dünya çapında ilk 10 ölüm nedeni arasında yer alması nedeniyle, hastalığı ve komplikasyonlarını kontrol altına almak için etkili tedavi ve önleme tedbirlerinin bulunması özel bir önem taşımaktadır.(Valder and Brinkmann, 2022) T2DM ve insülin direncinde bağırsak metabolizması ve mikrobiyota profilleri bozulmaktadır. Ayrıca, disbiyotik bağırsak mikrobiyotasının endotoksinlerin, özellikle lipopolisakkaritlerin salınması yoluyla sistemik düşük dereceli inflamasyonu ve insülin direncini desteklediği öne sürülmüştür.(Motiani et al., 2020)

Egzersiz, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve bağırsak bariyer fonksiyonunu değiştirerek diyabeti kontrol eder. T2DM'li fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, düzenli fiziksel aktivitenin bağırsak bakteri sayısını/bileşimini ve mikrobiyal SCFA sentezini olumlu yönde etkileyebileceği ve böylece insülin direncini iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır.(Yang, Lin, Lin and Xu, 2020)

T2DM, egzersiz ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmada, egzersizin ana etkisine göre *Firmicutes* türleri *Clostridium cluster* C-I'in artttığı ve *Bacteroides/Prevotella spp ve Methanobrevibacter spp'nin* düştüğü gözlemlenmiştir.(Lambert et al., 2015)

Prediyabetik erkek bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, egzersizle birlikte SCFA'ların üretiminde artış olduğu, GABA üretiminin arttığı ve dallı zincirli amino asit yıkımının arttığı ve buna karşılık insülin duyarlılığı ve glisemik kontrolün arttığı gözlemlenmiştir.(Yan Liu et al., 2020) Sedanter (prediyabetik, T2DM'li, obez) bireylerde sprint aralığı ve orta yoğunlukta sürekli antrenmanın bağırsak metabolizması ve mikrobiyota üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, egzersiz eğitimi ger iki grupta da bağırsak mikrobiyota profillerini iyileştirmi ve endotoksemiyi azaltmıştır.(Motiani et al., 2020)

Ayrıca kronik egzersizin T2DM'li bireylerde bağırsak mantarlarının aşırı büyümesini, bağırsak geçirgenliğini ve sistemik inflamasyonu azalttığı da gösterilmiştir(Pasini et al., 2019)

OBEZİTE

Firmicutes ve *Bacteroidetes* , filum düzeyinde en çok bulunan mikroorganizmalardır ve toplam mikrobiyotanın %90'ından fazlasını oluşturur.(Chen, Guo, Gui and Xu, 2018) *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı, bilimsel literatürde sıklıkla obezitenin ayırt edici özelliği olarak belirtilir.(Magne et al., 2020)

Bağırsak mikrobiyotası, fermantasyon süreçleri ve SCFA'ların oluşumu yoluyla besin ögelerinden enerji elde ederek enerji homeostazına dahil olur. Aynı zamanda villöz vaskülarizasyonu arttırır, bu da besin emiliminin artmasına ve kas dokusunda AMPK seviyelerinin ve ß-oksidasyonun azalmasına yol açar. Ek olarak, mikrobiyota modüle edicileri, lipoprotein lipaz aktivitesinin bir inhibitörü olan açlığa bağlı adipoz faktörünün salınmasını inhibe eder ve bu da yağ dokusunda ve karaciğerde trigliseritlerin müteakip depolanmasıyla sonuçlanır. Son olarak, metabolik endotoksemi ve düşük dereceli inflamasyonun gelişimini etkiler.(Magne et al., 2020)

Egzersiz eğitimi insülin duyarlılığını artırarak, sistemik inflamasyonu azaltarak ve VO_2maks'ı iyileştirerek obezite durumunu iyileştirir.(Allen et al., 2018)

Yüksek yağlı diyet verilerek obez yapılan farelerin 6 hafta boyunca yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmana maruz bırakıldığı bir çalışmada, egzersiz, diyete bağlı obezite sırasında mikrobiyotanın alfa çeşitliliğini, fekal mikrobiyota genetik kapasitesini ve *Bacteroidetes/Firmicutes* oranını arttırmıştır.(Denou, Marcinko, Surette, Steinberg and Schertzer, 2016)

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. KVH'ların çoğu; tütün kullanımı, sağlıksız beslenme ve obezite, fiziksel hareketsizlik ve alkolün zararlı kullanımı gibi davranışsal risk faktörleri ele alınarak önlenebilir.(WHO, 2021)

Fiziksel egzersizler bağımsız olarak arteriyosklerotik kardiyovasküler hastalıklar riskini azaltabilir. İlk olarak, egzersiz sırasında arter duvarlarında artan akış aracılı kayma gerilimi endotel fonksiyonunu iyileştirir. İkincisi, aerobik egzersiz eğitimi, azalmış serum C-reaktif protein seviyeleri ile ilişkilidir. Ayrıca, dayanıklılık egzersizi kan basıncını ve serum trigliserit seviyelerini düşürür ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerini, insülin duyarlılığını ve glukoz homeostazını iyileştirir. Dayanıklılık egzersizi eğitimi ayrıca potansiyel anti-iskemik etkilere sahiptir ve kılcal damar yoğunluğunu ve kan akış alanını artırarak koroner akışı artırır.(Chen et al., 2018)

KVH risk faktörlerini bağımsız olarak azaltan ve bağırsak mikrobiyal çeşitliliği ve SCFA üretimini artıran bir yaşam tarzı müdahalesi olan egzersiz, hipertansiyonu bağırsak-vasküler eksen aracılığıyla potansiyel mekanizmalar üzerinden iyileştirebilir. Egzersizin, disbiyozu azaltmak, bağırsak SCFA üretimini artırmak, SCFA'ların dolaşımını artırarak endotel hücre disfonksiyonunu iyileştirmek ve hipertansiyonlu bireylerde kan basıncını normalleştirmek için fonksiyonel değişimleri teşvik ettiğini varsayılmaktadır. (Cook and Hogue, 2021)

Eğitimli ratlara 12 hafta boyunca orta yoğunlukta egzersiz yaptırıldığı, eğitimsiz gruplara 8 hafta orta yoğunlukta egzersiz ve ardından 4 hafta süreyle ara verdirildiği bir çalışmada, egzersiz eğitiminin spontan hipertansif ratlarda sistolik kan basıncında kalıcı bir düşüşle sonuçlandığı gözlemlenmiştir. Bu, mikrobiyal α çeşitliliğindeki artış, değişen β çeşitliliği ve faydalı bakteri cinslerinin sayıca artışı ile ilişkilendirilmiştir.(Xia et al., 2021)

SONUÇ

Egzersiz metabolik hastalıklarda yararlı bir bağırsak mikrobiyota modülatörüdür. Egzersiz, zararlı maddelerin kan dolaşımına girmesini ve inflamasyonu tetiklemesini önleyebilen bağırsak bariyerinin bütünlüğünü de geliştirebilir. Genel olarak kanıtlar, egzersizin bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini ve bağırsak sağlığını geliştirmede ve hastalıkları önlemede önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

KAYNAKÇA

Allen, J. M., Mailing, L. J., Niemiro, G. M., Moore, R., Cook, M. D., White, B. A., … Woods, J. A. (2018). Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *50*(4), 747–757. doi:10.1249/MSS.0000000000001495

Aragón-Vela, J., Solis-Urra, P., Ruiz-Ojeda, F. J., Álvarez-Mercado, A. I., Olivares-Arancibia, J. and Plaza-Diaz, J. (2021). Impact of Exercise on Gut Microbiota in Obesity. *Nutrients 2021, Vol. 13, Page 3999*, *13*(11), 3999. doi:10.3390 /NU13113999

Ballini, A., Scacco, S., Boccellino, M., Santacroce, L. and Arrigoni, R. (2020). Microbiota and Obesity: Where Are We Now? *Biology 2020, Vol. 9, Page 415*, *9*(12), 415. doi:10.3390/BIOLOGY9120415

Baloni, P., Kandpal, M., Indari, O., Baral, B., Jakhmola, S., Tiwari, D., … Chandra Jha, H. (2022). Dysbiosis of Gut Microbiota from the Perspective of the Gut–Brain Axis: Role in the Provocation of Neurological Disorders. *Metabolites 2022, Vol. 12, Page 1064*, *12*(11), 1064. doi:10.3390/ METABO12111064

Belski, R., Forsyth, A. and Mantzioris, E. (2019). *Nutrition for Sport, Exercise and Performance (A practical guide for students, sports enthusiasts and professionals). Australia: Allen&Unwin*.

Bonomini-Gnutzmann, R., Plaza-Díaz, J., Jorquera-Aguilera, C., Rodríguez-Rodríguez, A. and Rodríguez-Rodríguez, F. (2022). Effect of Intensity and Duration of Exercise on Gut Microbiota in Humans: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(15), 9518. doi:10.3390/IJERPH19159518

Bressa, C., Bailén-Andrino, M., Pérez-Santiago, J., González-Soltero, R., Pérez, M., Montalvo-Lominchar, M. G., … Larrosa, M. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE*, *12*(2), 1–20. doi:10.1371/journal.pone.0171352

Bunyavanich, S. and Berin, M. C. (2019). Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *144*(6), 1468–1477. doi:10.1016/J.JACI.2019.10.019

Burtscher, J., Ticinesi, A., Millet, G. P., Burtscher, M. and Strasser, B. (2022). Exercise–microbiota interactions in aging-related sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *13*(2), 775–780. doi:10.1002/JCSM.12942

Carbajo-Pescador, S., Porras, D., Garcia-Mediavilla, M. V., Martinez-Florez, S., Juarez-Fernandez, M., Cuevas, M. J., … Sanchez-Campos, S. (2019). Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-

liver crosstalk in an in vivo model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Disease models & mechanisms*, *12*(5). doi:10.1242/DMM.039206

Castellanos, N., Diez, G. G., Antúnez-Almagro, C., Bailén, M., Bressa, C., González Soltero, R., … Larrosa, M. (2020). A Critical Mutualism – Competition Interplay Underlies the Loss of Microbial Diversity in Sedentary Lifestyle. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 3142. doi:10.3389/FMICB.2019.03142/BIBTEX

Chen, J., Guo, Y., Gui, Y. and Xu, D. (2018). Physical exercise, gut, gut microbiota, and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Lipids in Health and Disease*, *17*(1), 1–7. doi:10.1186/S12944-017-0653-9/FIGURES/1

Clark, A. and Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *13*(1). doi:10.1186/S12970-016-0155-6

Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., … Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, *63*(12), 1913–1920. doi:10.1136/gutjnl-2013-306541

Clauss, M., Gérard, P., Mosca, A. and Leclerc, M. (2021). Interplay Between Exercise and Gut Microbiome in the Context of Human Health and Performance. *Frontiers in Nutrition*, *8*, 305. doi:10.3389/FNUT.2021.637010/BIBTEX

Cook, M. D. and Hogue, T. (2021). Exercise and the Microbiome: Mechanistic Perspectives of the Impact of Exercise on the Gut-Vascular Axis. *mSystems*, *6*(4). doi:10.1128/MSYSTEMS.00650-21/ASSET/5BB9B396-35B6-4267-A866-46D19C549BDA/ASSETS/IMAGES/MEDIUM/MSYSTEMS.00650-21-F001.GIF

Costa, R. J. S., Snipe, R. M. J., Kitic, C. M. and Gibson, P. R. (2017). Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *46*(3), 246–265. doi:10.1111/APT.14157

Cryan, J. F., O'riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., … Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, *99*(4), 1877–2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018

Dalton, A., Mermier, C. and Zuhl, M. (2019). Exercise influence on the microbiome–gut–brain axis. *10*(5), 555–568. doi:10.1080/19490976.2018.1562268

Davidson, G. L., Cooke, A. C., Johnson, C. N. and Quinn, J. L. (2018). The gut microbiome as a driver of individual variation in cognition and functional behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *373*(1756). doi:10.1098/RSTB.2017.0286

de Sire, A., de Sire, R., Petito, V., Masi, L., Cisari, C., Gasbarrini, A., … Invernizzi, M. (2020). Gut–Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota

Modulation in Older People with Osteoarthritis. *Nutrients*, *12*(2), 574. doi:10.3390/NU12020574

Denou, E., Marcinko, K., Surette, M. G., Steinberg, G. R. and Schertzer, J. D. (2016). High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *310*(11), E982. doi:10.1152/AJPENDO.00537.2015

Dokladny, K., Zuhl, M. N. and Moseley, P. L. (2016). Intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins with heat and exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *120*(6), 692–701. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00536.2015

Domínguez-Balmaseda, D. and García-Pérez-de-Sevilla, G. (2022). The Relationship between the Gut Microbiota and Exercise: A Narrative Review. *Hygiene 2022, Vol. 2, Pages 152-162*, *2*(4), 152–162. doi:10.3390/HYGIENE2040014

Durk, R. P., Castillo, E., Márquez-Magaña, L., Grosicki, G. J., Bolter, N. D., Matthew Lee, C. and Bagley, J. R. (2019). Gut microbiota composition is related to cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *29*(3), 249–253. doi:10.1123/ijsnem.2018-0024

Evans, C. C., LePard, K. J., Kwak, J. W., Stancukas, M. C., Laskowski, S., Dougherty, J., … Ciancio, M. J. (2014). Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS ONE*, *9*(3), e92193. doi:10.1371/journal.pone.0092193

Fan, Y. and Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature reviews. Microbiology*, *19*(1), 55–71. doi:10.1038/S41579-020-0433-9

Gnoni, A., Longo, S., Gnoni, G. V. and Giudetti, A. M. (2020). Carnitine in Human Muscle Bioenergetics: Can Carnitine Supplementation Improve Physical Exercise? *Molecules 2020, Vol. 25, Page 182*, *25*(1), 182. doi:10.3390/MOLECULES25010182

Gubert, C., Kong, G., Renoir, T. and Hannan, A. J. (2020). Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, *134*, 104621. doi:10.1016/J.NBD.2019.104621

Hasan, N. and Yang, H. (2019). Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*, *2019*(8), e7502. doi:10.7717/PEERJ.7502/FIG-3

Hoffman-Goetz, L., Pervaiz, N., Packer, N. and Guan, J. (2010). Freewheel training decreases pro- and increases anti-inflammatory cytokine expression in mouse

intestinal lymphocytes. *Brain, Behavior, and Immunity*, *24*(7), 1105–1115. doi:10.1016/J.BBI.2010.05.001

Hoffman-Goetz, L. and Quadrilatero, J. (2003). Treadmill exercise in mice increases intestinal lymphocyte loss via apoptosis. *Acta Physiologica Scandinavica*, *179*(3), 289–297. doi:10.1046/J.1365-201X.2003.01176.X

Horn, J., Mayer, D. E., Chen, S. and Mayer, E. A. (2022). Role of diet and its effects on the gut microbiome in the pathophysiology of mental disorders. *Translational Psychiatry 2022 12:1*, *12*(1), 1–13. doi:10.1038/s41398-022-01922-0

Hsu, T.-H., Hong, H.-T., Lee, G.-C., Hung, S.-W., Chiu, C.-C. and Wu, C.-P. (2023). Supplementation with goat meat extract improves exercise performance, reduces physiological fatigue, and modulates gut microbiota in mice. *Journal of Functional Foods*, *101*, 105410. doi:10.1016/J.JFF.2023.105410

Keirns, B. H., Koemel, N. A., Sciarrillo, C. M., Anderson, K. L. and Emerson, S. R. (2020). Exercise and intestinal permeability: another form of exercise-induced hormesis? *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, *319*(4), G512–G518. doi:10.1152/AJPGI.00232. 2020/ ASSET/IMAGES/ LARGE/ZH30102078410001.JPEG

Keohane, D. M., Woods, T., O'Connor, P., Underwood, S., Cronin, O., Whiston, R., … Molloy, M. G. M. (2019). Four men in a boat: Ultra-endurance exercise alters the gut microbiome. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *22*(9), 1059–1064. doi:10.1016/J.JSAMS.2019.04.004

Kho, Z. Y. and Lal, S. K. (2018). The human gut microbiome - A potential controller of wellness and disease. *Frontiers in Microbiology*, *9*(AUG), 1835. doi:10.3389/FMICB.2018.01835/BIBTEX

Koutouratsas, T., Gazouli, M., Philippou, A., Koutsilieris, M. and Kolios, G. (2021). Role of exercise in preventing and restoring gut dysbiosis in patients with inflammatory bowel diseases: A review. *World Journal of Gastroenterology*, *27*(30), 5037. doi:10.3748/WJG.V27.I30.5037

Lambert, J. E., Myslicki, J. P., Bomhof, M. R., Belke, D. D., Shearer, J. and Reimer, R. A. (2015). Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0452*, *40*(7), 749–752. doi:10.1139/APNM-2014-0452

Li, C., Cai, Y. Y. and Yan, Z. X. (2018). Brain-derived neurotrophic factor preserves intestinal mucosal barrier function and alters gut microbiota in mice. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, *34*(3), 134–141. doi:10.1016/J.KJMS.2017.11.002

Liu, Yan, Wang, Y., Ni, Y., Cheung, C. K. Y., Lam, K. S. L., Wang, Y., … Xu, A. (2020). Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for

Diabetes Prevention. *Cell Metabolism*, *31*(1), 77-91.e5. doi:10.1016/J.CMET.2019.11.001

Liu, Yue, Wang, J. and Wu, C. (2022). Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. *Frontiers in Nutrition*, *8*, 1155. doi:10.3389/FNUT.2021.634897/BIBTEX

Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., Navarrete, P. and Balamurugan, R. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*, *12*(5), 1474. doi:10.3390/NU12051474

Mailing, L. J., Allen, J. M., Buford, T. W., Fields, C. J. and Woods, J. A. (2019). Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *47*(2), 75–85. doi:10.1249/JES.0000000000000183

Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H. M., Larraufie, P. and Lapaque, N. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, *80*(1), 37–49. doi:10.1017/S0029665120006916

Marttinen, M., Ala-Jaakkola, R., Laitila, A. and Lehtinen, M. J. (2020). Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients 2020, Vol. 12, Page 2936*, *12*(10), 2936. doi:10.3390/NU12102936

Matsumoto, M., Inoue, R., Tsukahara, T., Ushida, K., Chiji, H., Matsubara, N. and Hara, H. (2008). Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, *72*(2), 572–576. doi:10.1271/bbb.70474

Morita, E., Yokoyama, H., Imai, D., Takeda, R., Ota, A., Kawai, E., … Okazaki, K. (2019). Aerobic Exercise Training with Brisk Walking Increases Intestinal Bacteroides in Healthy Elderly Women. *Nutrients 2019, Vol. 11, Page 868*, *11*(4), 868. doi:10.3390/NU11040868

Motiani, K. K., Collado, M. C., Eskelinen, J. J., Virtanen, K. A., Löyttyniemi, E., Salminen, S., … Hannukainen, J. C. (2020). Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *52*(1), 94. doi:10.1249/MSS.0000000000002112

Munukka, E., Ahtiainen, J. P., Puigbó, P., Jalkanen, S., Pahkala, K., Keskitalo, A., … Pekkala, S. (2018). Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in over-weight women. *Frontiers in Microbiology*, *9*(OCT), 2323. doi:10.3389/FMICB.2018.02323/BIBTEX

Okamoto, T., Morino, K., Ugi, S., Nakagawa, F., Lemecha, M., Ida, S., … Maegawa, H. (2019). Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate

production. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *316*(5), E956–E966. doi:10.1152/AJPENDO.00510.2018/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH1005198079 0007.JPEG

Packer, N. and Hoffman-Goetz, L. (2012). Apoptotic and inflammatory cytokine protein expression in intestinal lymphocytes after acute treadmill exercise in young and old mice. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, *52*(2), 202–211. https://europepmc.org/article/med/22525658 from retrieved.

Panwar, R. B., Sequeira, R. P. and Clarke, T. B. (2021). Microbiota-mediated protection against antibiotic-resistant pathogens. *Genes & Immunity 2021 22:5*, *22*(5), 255–267. doi:10.1038/s41435-021-00129-5

Pascal, M., Perez-Gordo, M., Caballero, T., Escribese, M. M., Lopez Longo, M. N., Luengo, O., … Mayorga, C. (2018). Microbiome and allergic diseases. *Frontiers in Immunology*, *9*(JUL). doi:10.3389/FIMMU.2018.01584

Pasini, E., Corsetti, G., Assanelli, D., Testa, C., Romano, C., Dioguardi, F. S. and Aquilani, R. (2019). Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes. *Minerva Medica*, *110*(1), 3–11. doi:10.23736/S0026-4806.18.05589-1

Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I. and Tuohy, K. (2017). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition 2017 57:1*, *57*(1), 1–24. doi:10.1007/S00394-017-1445-8

Sales, K. M. and Reimer, R. A. (2022). Unlocking a novel determinant of athletic performance: The role of the gut microbiota, short-chain fatty acids, and “biotics” in exercise. *Journal of Sport and Health Science*. doi:10.1016/J.JSHS.2022.09.002

Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F. and Burnet, P. W. J. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends in Neurosciences*, *39*(11), 763–781. doi:10.1016/J.TINS.2016.09.002

Scheiman, J., Luber, J. M., Chavkin, T. A., MacDonald, T., Tung, A., Pham, L. D., … Kostic, A. D. (2019). Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nature Medicine 2019 25:7*, *25*(7), 1104–1109. doi:10.1038/s41591-019-0485-4

Sohail, M. U., Yassine, H. M., Sohail, A. and Al Thani, A. A. (2019). Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *The Review of Diabetic Studies : RDS*, *15*(1), 35. doi:10.1900/RDS.2019.15.35

Spielman, L. J., Gibson, D. L. and Klegeris, A. (2018). Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases.

Neurochemistry International, *120*, 149–163. doi:10.1016/J.NEUINT.2018.08.005

Suzuki, T. (2020). Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Animal Science Journal*, *91*(1), e13357. doi:10.1111/ASJ.13357

Ursell, L., Metcalf, J., Parfrey, L. and Knight, R. (2012). Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev.*, *70*, 38–44. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x.

Valder, S. and Brinkmann, C. (2022). Exercise for the Diabetic Gut—Potential Health Effects and Underlying Mechanisms. *Nutrients*, *14*(4), 813. doi:10.3390/NU14040813/S1

Venegas, D. P., De La Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., … Hermoso, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs)mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, *10*(MAR), 277. doi:10.3389/FIMMU.2019.00277/BIBTEX

WHO. (2020). *WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. *Geneva: World Health Organization*.

WHO. (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). *World Health Organization*. 20 January 2023 tarihinde https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) from retrieved.

Xia, W. J., Xu, M. L., Yu, X. J., Du, M. M., Li, X. H., Yang, T., … Kang, Y. M. (2021). Antihypertensive effects of exercise involve reshaping of gut microbiota and improvement of gut-brain axis in spontaneously hypertensive rat. *Gut microbes*, *13*(1), 1–24. doi:10.1080/19490976.2020.1854642

Yang, L., Lin, H., Lin, W. and Xu, X. (2020). Exercise Ameliorates Insulin Resistance of Type 2 Diabetes through Motivating Short-Chain Fatty Acid-Mediated Skeletal Muscle Cell Autophagy. *Biology 2020, Vol. 9, Page 203*, *9*(8), 203. doi:10.3390/BIOLOGY9080203

Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A. and McSkimming, D. I. (2020). Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms 2020, Vol. 8, Page 1587*, *8*(10), 1587. doi:10.3390/MICROORGANISMS8101587

Zeppa, S. D., Agostini, D., Gervasi, M., Annibalini, G., Amatori, S., Ferrini, F., … Stocchi, V. (2019). Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota. *Nutrients 2020, Vol. 12, Page 17*, *12*(1), 17. doi:10.3390/NU12010017

Zhang, Y. W., Cao, M. M., Li, Y. J., Chen, X. X., Yu, Q. and Rui, Y. F. (2022). A narrative review of the moderating effects and repercussion of exercise intervention on osteoporosis: ingenious involvement of gut microbiota and its

metabolites. *Journal of Translational Medicine 2022 20:1*, *20*(1), 1–15. doi:10.1186/S12967-022-03700-4

Zhao, X., Zhang, Z., Hu, B., Huang, W., Yuan, C. and Zou, L. (2018). Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Frontiers in Microbiology*, *9*(APR). doi:10.3389/FMICB.2018.00765/FULL

Zmora, N., Suez, J. and Elinav, E. (2019). You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *16*(1), 35–56. doi:10.1038/s41575-018-0061-2

Zuhl, M., Schneider, S., Lanphere, K., Conn, C., Dokladny, K. and Moseley, P. (2014). Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *British journal of sports medicine*, *48*(12), 980–986. doi:10.1136/BJSPORTS-2012-091585

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 2

ISBN: 978-625-6971-99-8

BİTKİ VE HÜCRE BAZLI ET

Şükrüye Cansu YUMAK[1]

Dr. Öğretim Üyesi Gökcen DOĞAN[2]

GİRİŞ

Küresel nüfusun 2050 yılında 9,8 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu nüfus artışı ile 2050'de 455 milyon tonluk bir besi hayvanı üretiminin gerekeceği öngörülmektedir (Alexandratos ve Bruinsma, 2012). Bu sayı, 2019'da bildirilenden (OECD, 2015) %40 daha fazladır. Özellikle hayvancılık üretimi, karbondioksitten daha yüksek küresel ısınma potansiyeline sahip olan metan ve nitröz oksit gazlarını açığa çıkarmaktadır (Gerber ve ark., 2013).

Gıda güvenliği ve çevre sorunları, dönüştürücü çözümlere ihtiyaç duyan küresel krizler haline gelmiştir. Hayvancılık üretimi daha az sürdürülebilir hale geldiğinden, alternatif protein kaynaklarına acil ihtiyaç duyulmuştur. Bunlara kültür eti, bitki bazlı et, böcek proteini ve tek hücreli protein dahildir (Hadi ve Brightwell, 2021). Bitkisel bazlı alternatif etler (bitki etleri) yani geleneksel burgerlerin, sosislerin veya diğer etlerin tadına ve görünümüne benzeyecek şekilde tasarlanmış vejetaryen ürünler yıllardır mevcut olmasına rağmen, tüketici popülaritesi son yıllarda artmıştır (Hu ve ark., 2019)

"*In Vitro Meat Cook Book*" isimli kitap piyasaya ilk olarak 2014 yılında sürülmüş ve kültürlü etten geniş bir yelpazede yeni ürünler sunmuştur (van Mensvoort ve Grievink, 2014).

ET NEDİR?

Et, çok uzun zamandır kültürümüzde temel besin kaynağı olarak bulunmaktadır ve gelecekte de bunun devam edeceği düşünülmektedir. Bugüne

[1] Dyt, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, 0009-0009-6731-2096
[2] Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 0000-0001-8690-1341

kadar ister avcılık ister hayvancılık yoluyla elde edilmiş olsun, et elde etmek için bir hayvanın öldürülmesi gerekmiştir. Hücre kültürü sistemlerinden et üretme kavramı, Winston Churchill'in 1930'larda söylediği, "Elli yıl sonra, göğüs veya kanat yemek için bu parçaları uygun bir ortamda ayrı ayrı büyüterek bütün bir tavuğu büyütmenin saçmalığından kurtulacağız." sözlerine kadar dayanmaktadır (Faustman ve ark., 2020).

BİTKİ BAZLI ET

Fermente soya fasulyesi keki (tofu ve tempeh) veya buğday (seitan) gibi bitki bazlı bileşenlerin et analogları olarak erken kullanımı 10. yüzyıldaki Asya topluluklarına kadar uzanabilmektedir. Ancak bu ürünler, hayvansal etin duyusal özelliklerini taklit edememektedir (Ismail ve ark., 2020).

Şekil 1. Bitki bazlı etlerin bileşenlerini oluşturan temel besin maddeleri

Besin	**Listelenen Malzeme**
Protein	Soya proteini, bezelye proteini, soya fasulyesi, hidrolize bitkisel protein, mikoprotein, badem
Yağ/ Doymuş Yağ	Bitkisel yağ, kanola yağı, ayçiçek yağı, ayçiçeği çekirdeği, pirinç kepeği yağı, Hindistan cevizi yağı, keten tohumu küspesi, kakao yağı, yer fıstığı
Karbonhidrat/ Şeker	Patates, tapyoka, pirinç unu, tatlı patates, mısır nişastası, patates nişastası, şeker, fruktoz, elma, salça, buğday unu
Diyet lifi	Kahverengi pirinç, mercimek, siyah fasulye, buğday lifi, nohut, kinoa, kırmızı mercimek, keçiboynuzu zamkı, karabuğday, adzuki fasulyesi, bezelye, yeşil bezelye, bütün armut darı, soya lifi, bambu, metilselüloz, mantar, maş fasulyesi, havuç, kabak
Vitaminler ve mineraller	33/137 ürüne demir eklendi; (ek demir veya güçlendirilmiş un yoluyla), 28/137 ürüne B12 vitamini eklendi; 25/137 ürüne çinko eklendi

(Curtain ve Grafenauer, 2019)

Şu anda, bitki bazlı etler esas olarak termoplastik ekstrüzyon yoluyla üretilmektedir. Bu işlem, eklenen su miktarına göre, yani düşük nem (%20-35) veya yüksek nem (%50-70) temel alınarak iki şekilde yapılmaktadır. Düşük nemli ekstrüzyonda, hidratlanmamış protein konsantreleri doğrudan ekstrüdere eklenebilir, bu da yüksek su bağlama kapasitesine sahip bir nihai ürünle sonuçlanır ve bu nedenle et genişletici olarak kullanılabilir (örneğin, sosis veya

sığır etinden köfte). Aksine yüksek nem ekstrüzyonu, proteinin %60–70 nem içeriğine yoğunlaşması ve ardından viskoelastik kütle oluşumunu tetikleyecek ekstrüder ısıtmasının yanı sıra aşırı malzeme genleşmesi nedeniyle yeni oluşturulan ürünün bozulmasını önlemek için yavaş soğutmayı içermektedir (Kyriakopoulou ve ark., 2019).

Bitki ve hayvan proteinleri arasındaki doğal farklılıklar bitki bazlı et ürünlerinin üretimi için zorluk teşkil etmektedir. Bir çalışmada, tekstüre bitkisel proteinler (TVP) ile hayvan bazlı etler arasındaki fiziksel ve besin özelliklerinde, termal işlemden sonra psikokimyasal özellikleri, doku özellikleri ve amino asit tutma da dahil olmak üzere birçok farklılık olduğu vurgulanmıştır (Samard ve Ryu, 2019). Bu sorun, pişmiş dana etine benzer bitki bazlı etlerin sensör özelliklerine ulaşmak için potasyum karbonat ve Aljin kullanımıyla kısmen çözülebilir. B_{12} ve D vitaminleri, kalsiyum, çinko, demir ve omega-3 gibi vegan/vejetaryen diyetlerde genellikle eksik olan mikro besin ögeleri de bitki bazlı etlerin besin değerini artırmak için ekstrüzyon sonrası eklenebilmektedirler (Anderson ve ark., 2016).

Bitki bazlı et ikamelerine olan talep, beslenme ve çevresel nedenlerle küresel olarak artmaktadır. Dünya çapında en hızlı büyüyen üçüncü vegan pazarı olan Avustralya'daki dört büyük Sidney süpermarketinden (Coles, Woolworths, Aldi, IGA) bitki bazlı seçenekler et ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar sonucu bitki bazlı seçenekler genellikle, enerji ve doymuş yağ içeriği açısından daha düşük; karbonhidrat, şeker ve diyet lifi açısından daha yüksek bulunmuştur. Ürünlerin sadece %4'ünün düşük sodyum içerdiği saptanmıştır (58 - 1200 mg/100 g). Bitki bazlı seçeneklerin sodyum içerikleri hakkındaki bulgu, bitki bazlı burger ve sosislerde mevcut çalışmaya benzer sodyum seviyelerini bildiren George Küresel Sağlık Enstitüsü'nün yakın tarihli bir raporuyla desteklenmektedir (Rosewarne ve ark., 2020). Bitki bazlı seçeneklerin %24'ü B_{12} vitamini, %20'si demir ve %18'i çinko ile güçlendirilmiş olmasına rağmen birçok ürün, özellikle demir, çinko ve B_{12} vitamini gibi mikro besin ögeleri içeriği açısından benzer et çeşitlerine kıyasla yetersiz kalmıştır (Mann, 2018).

Çalışmanın bulguları yetersiz beslenmenin, tütün kullanımı da dahil olmak üzere küresel olarak diğer tüm risk faktörlerinden daha fazla ölüm riskinden sorumlu olduğunu göstermektedir (Afshin ve ark., 2019). Sağlıklı beslenme ve sürdürülebilir gıda üretim sistemi için hedefleri tanımlayan EAT Lancet raporunun yazarları, bitki bazlı gıdaların tüketimini artırmayı ve hayvansal gıdaları azaltmayı, sağlık ve çevresel bir 'kazan-kazan' durumu olarak tanımlamışlardır (Willett ve ark., 2019). Küresel olarak, diyet kılavuzları protein bazlı gıdaları çeşitli şekillerde teşvik etmektedir. Dünya çapında 90 kılavuzun

yakın zamanda karşılaştırılması, üçte birinin yalnızca hayvansal protein kaynaklarına (et, kümes hayvanları, balık, yumurta ve bazen süt ürünleri gibi) atıfta bulunduğunu %37'sinin ise aynı gruptaki bitki bazlı protein kaynaklarını (baklagiller, kuruyemişler ve yağlı tohumlar) içerdiğini bulmuştur (Herforth ve ark., 2019).

HÜCRE BAZLI ET

Hücre Bazlı Et Nedir?

Hücre bazlı et, en basit haliyle, bir hayvanın ve onun fizyolojik süreçlerinin katılımı olmadan büyütülen kastır (Faustman ve ark., 2020). Hücre bazlı et, yapay et, hücre kültürü et, hücresel et, temiz et, kültür et, mühendislik et, fabrikada yetiştirilen et, sahte et, in vitro et, laboratuvarda yetiştirilen et ve sentetik et dahil olmak üzere birçok isimle tanımlanmıştır. Hücre bazlı et ismi; hem Kuzey Amerika Et Enstitüsü hem de hayvan içermeyen bir ürün üreticisi olan Memphis Meats tarafından onaylanmış ve üretimiyle ilgili birçok şirket arasında evrensel olarak resmi terminoloji kabul edilmiştir (Faustman ve ark., 2020).Yapay et savunucularının ürünlerine "yapay kas" hatta (daha doğru olur) "yapay kas proteinleri" değil de "yapay et" demeleri gerçeği, dolaylı olarak "et" kelimesinin pozitif değerleri temsil ettiğini kabul etmektedir. Örneğin et, güce (ilkel avcıların vahşi hayvanları avlamak için güçlü olmaları gerekir) ve kalite olarak yüksek protein ve sağlık için faydalı birçok mikro besin ögesi sağlayan yüksek besin değerine sahiptir. Aslında et, farklı şekillerde (hızlı pişirme, yavaş pişirme, hazır yemek, tütsülenmiş etler vb.) dünyada yaygın olarak tüketilen popüler bir besindir. Gerçekte, kök hücre kültürü ile üretilen ürün, kesinlikle teknik ve semantik açıdan kas dokusudur, et değildir. (Hocquette, 2016)

Hücre Bazlı Etin Hücre Tipi ve Kültür Ortamı

Hücre bazlı et, bir hayvandan alınan hücrelerin doku biyopsisinde büyütülmesiyle oluşur (Cell Based Tech, 2020). Bitki bazlı analogların veya diğer et alternatiflerinin aksine (van der Weele ve ark., 2019), dokular kas hücrelerinden elde edilir.

Hücre bazlı et 325.000 ABD Doları maliyetle 2 yılda üretilmiştir.

Hücre bazlı etlerin üretilmesi için başlangıç malzemeleri, in vitro olarak çoğalmaları zor olan, ancak uygun koşullar altında miyotüplere (olgunlaşmamış kas hücreleri) ve miyofibrillere kolayca farklılaşan miyoblastlardır (uydu hücreleri). İskelet kası uydu hücrelerinin in vitro replikasyonunu kolaylaştırmak için hücreler, doğal dokuyu taklit etmek için protein (örn., laminin, kollajen veya kitosan) ile kaplanabilen bir iskele veya mikro boncuk gibi hareketsiz bir alt

tabakaya bağlanır. İskele; yenilebilir, kültür sürecinde biyolojik olarak parçalanabilir veya kaynakları korumak için yeniden kullanılabilecek bir malzemeden yapılmış olabilir (Stephens ve ark., 2018). Tarihsel olarak, uydu hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını in vitro optimize etmek için kültür ortamında küçük bir miktar fetal sığır serumu (%5-10) kullanılmış, ancak bazı laboratuvarlar ticari olarak mevcut, kimyasal olarak tanımlanmış serumsuz kültür ortamı oluşturarak başarı elde etmişlerdir. Bununla birlikte, ticari olarak temin edilebilen serumsuz ortam çok pahalıdır ve bileşim tescillidir (Faustman ve ark., 2020). Kültürlenmiş kas hücrelerindeki protein içeriği ve kalitesinin büyük bir kısmı kontraktil proteinlerden oluşmaktadır. Ancak doku mühendisliği, hücre kültürü ile yapılan gıda ürünlerinin dokusu, rengi ve tadı için önemli olan diğer proteinlerin ekspresyonuna izin verebilmektedir. Örneğin, miyoglobin (demir taşıyan bir protein) etin pembe veya kırmızı renginden kısmen sorumludur ve etin tadını iyileştirebilir. Miyoglobinin transkripsiyonel düzenlemesi oldukça iyi anlaşılmıştır ve hücre kültürlü gıda ürünlerinin lezzetini arttırmak için kas hücrelerinin toplanmasından önce miyoglobin sentezinin uyarılabileceği makul görünmektedir (Faustman ve ark., 2020).

Büyük biyoreaktörlerde kas hücresi kültürünü endüstriyel ölçekte büyütmek de sektördeki önemli zorluklardandır. 5.000 litrelik geleneksel bir biyoreaktörden 1 kg protein üretmek için yaklaşık 8 trilyon kas hücresinin gerekli olacağı tahmin edilmektedir (Stephens ve ark., 2018). Kültürlenmiş kas hücreleri 200 µm kalınlığa ulaştığında, oksijen ve besin maddeleri hücrelerin iç tabakasına nüfuz edemez ve bu hücreler ölmeye başlar (Jones, 2010). Bu noktada, biyoreaktörden kas şeritleri toplanarak işlenmektedir ve besin değeri, lezzet, renk ve dokuyu geliştirmek için çeşitli bileşikler eklenmektedir (örneğin, vitaminler, demir, yağ, baharatlar, pancar suyu veya renk için hem (hemoglobinin proteinsiz kısmı) (Faustman ve ark., 2020). Kas lifleri olgunlaştıktan sonra, hamburger şekli oluşturmak için bir köfte haline getirilirler. Diğer bileşikler (örneğin tuz, baharat, galeta unu, yumurta akı tozu, bağlayıcı, vb.) normal bir hamburger gibi pişirilip yenebilen ete benzer renkte sert bir köfte yapmak için eklenir (Hocquette, 2016). Belirli bir et kesiminin (örneğin biftek, pirzola veya rosto) üretimi, kas hücrelerini doğru şekil ve yapıda organize etmek için ek teknoloji gerektirmektedir. Örneğin, kültürlenmiş kas hücrelerinde kan damarlarının veya kanallarının oluşumu, iç hücrelerin ölümünü önlemek ve oksijen ve besinleri yapılandırılmış kas hücrelerine taşımak için gereklidir (Faustman ve ark., 2020).

Tufts yüksek lisans öğrencisi olan Natalie Rubio, yengeç, karides ve diğer deniz ürünleri gibi tat verecek şekilde tasarlanabilen ürünler yaratmak için böcek hücrelerinden büyüyen etleri araştırmıştır. Rubio, meyve sineklerinden

(Drosophila melanogaster) ve güve tırtıllarından (Manduca sexta) elde edilen kas hücrelerini kullanarak, böcek hücrelerinin geleneksel hayvan türlerinden elde edilen hücrelere göre daha kolay ve daha ucuza büyütüldüğünü ve ayrıca beslenme avantajlarına sahip olabileceğini göstermiştir (Dolgin, 2020).

HÜCRE BAZLI ETİN HALK TARAFINDAN TÜKETİLEBİLİRLİĞİ

Kadınlar, veterinerler, vejetaryenler ve veganlar hücre bazlı eti daha çok desteklemektedirler. Profesyoneller hücre bazlı ete karşı olumsuz çağrışımın sebebini; bilgi eksikliği, kültür ve yapaylık ile ilişkilendirilmesinden kaynaklandığını söylemektedirler (Heidemann ve ark., 2020). Tüketiciler arasında hayvan refahı ve sürdürülebilir et üretimi ile ilgili endişeler artmaktadır. Hayvancılıkla bağlantılı karbon emisyonlarının farkındalığı ve etik kaygılar, kültür etinin (laboratuvarda yetiştirilen et) yeni bir giriş yapması daha sürdürülebilir et alternatiflerine olan ilgiyi tetiklemiştir. Herhangi bir yeni gıda gibi, kültürlü etin nihai başarısı, tüketicinin kabulüne bağlıdır. Etik ve çevresel kaygılar, mutlaka kültürlenmiş et olmasa da tüketicilerin et ikamelerini satın almak için yüksek bir fiyat ödemeye istekli olmalarına neden olmuştur. Ayrıca gıda neofobisi ile güvenlik ve sağlık konusundaki belirsizlikler, bu teknolojinin benimsenmesinin önündeki önemli engeller gibi görünmektedir. Bitki bazlı et ikameleri gibi diğer alternatiflerin mevcudiyeti, fiyat ve duyusal çekicilik gibi ürün özellikleri, bu teknolojinin tüketici alımının belirleyicileri olarak kabul edilmektedir. (Pakseresht ve ark, 2022)

Dünyanın ilk laboratuvarda yetiştirilen burgeri Londra'daki bir basın toplantısında tadılmıştır. Avusturyalı gıda araştırmacısı Ruetzler, burgeri tattıktan sonra, “Dokusunun daha yumuşak olmasını bekliyordum. Oldukça yoğun bir tadı var, ete yakın ama o kadar sulu değil.” demiştir. Yemek yazarı Schonwald ise şunları söylemiştir: "Ağızdaki his et gibi. Yağı özlüyorum, hafifliği var ama tattığım lokma hamburger gibi geliyor.” (BBC, 2013).

HÜCRE BAZLI ETİN SOSYOKÜLTÜREL KABUL EDİLEBİLİRLİĞİ

Literatürde hücre bazlı etin kabul edilebilirliği ile alakalı çeşitli kültürel konulara yer verilmiştir ve bunlar arasında; et ve hayvanlar arasındaki bağlantı, doğallık algıları, sürdürülebilirlik, dini bakış açıları ve satın alınabilirlik yer almaktadır (Faustman ve ark., 2020).

Hücre bazlı et kabulünün psikolojik tahminleri Wilks ve ark. (2019) tarafından araştırılmıştır. Hücre bazlı ete muhalefetin en önemli belirleyicilerinin “gıda ve hijyen duyarlılığı, gıda neofobisi ve komplocu düşünceler” olduğunu bildirmişlerdir. Verbeke ve arkadaşları (2015) Belçika, Portekiz ve Birleşik

Krallık'ta hücre bazlı et kavramına yönelik tüketici tepkilerine yönelik anket çalışması yapmışlardır. Tüketicilerin ilk verdikleri tepkiler iğrenme ve doğal olmama algılarını besleyen fikirlerdir. Ankete katılanlar, hücre bazlı etlerin geleneksel etin yerini alması için potansiyel küresel fayda anlayışını ifade etmişken, kişisel fayda yolunda büyük ölçüde fiyat ve tat ile ilgili bilinmeyenler nedeniyle çok fazla bir şey tespit edememişlerdir. İtalyan (Mancini ve Antonioli, 2019), İsviçreli (Siegrist ve Sütterlin, 2017) ve Alman (Weinrich ve ark., 2020) tüketicilerle yapılan anketlerde, doğal olmayışına ve/veya potansiyel çevresel faydaların değerlendirilmesine ilişkin benzer sonuçlar bildirilmiştir.

İslami ve Ortodoks Yahudi toplulukları, dinlerine göre belirli beslenme yasalarına uyarlar. Hücre bazlı etin ne ölçüde bu yasalara uygun görüleceği ve dikkatli tüketiciler tarafından tüketim için kabul edilebilir olacağı değerlendirilmiştir (Chriki ve Hocquette, 2020). Hamdan ve ark. (2018) , hücre bazlı etin helal ve tüketime uygun kabul edilebilmesi için, ürünün üretimi için kök hücrelerin İslam hukukuna göre kesilen bir hayvandan elde edilmesi gerektiğini öne sürmüştür.

Hücre bazlı etin koşer diyetine uygun olmayan bileşenler içeren büyüme ortamında üretilmesinden dolayı Yahudi toplumlar için uygun olmamaktadır. Konuyla ilgili yetkili bir nihai karar, yalnızca ilgili sürecin tam ve şeffaf bir şekilde anlaşılmasına dayalı olarak sağlanacaktır. Kültür yöntemi konusunda, orijinal hücrelerin tüketilmesi yasak olsa bile, kültürleme ve doku mühendisliği işlemlerinin orijinal durumlarını kaybetmelerine neden olup olmayacağı değerlendirilmelidir. Ele alınması gereken iki ana konu, başlangıç hücrelerinin kaynağı ve kültürleme ve üretim yönteminin doğasıdır. Çeşitli şirketlerdeki üretim yöntemleri arasındaki nüansların nihai karar üzerinde etkileri olabilir. Prensip olarak, bir koşer temiz et ürünü üretilebilir. Görünüşe göre bilim insanları arasında en yaygın fikir birliğine koşer türünden hücrelerin toplanması yoluyla ulaşılacaktır. (Kenigsberg ve Zivotofsky, 2020)

Özellikle ürünün yapay doğası, birçok ülkede artan doğal ürünler talebine ters düşmektedir. *In vitro* et tüketiminin, bireysel veya toplumsal bir değerler çatışmasına bağlı olacağı düşünülmektedir. (Hocquette, 2016)

2018'de Michigan Eyalet Üniversitesi'nin Gıda Okuryazarlığı ve Katılımı Anketi'nde , 2.100'den fazla Amerikalıya "Görünüşü ve tadı etle aynı olan, ancak yapay olarak üretilmiş malzemelere dayanan yiyecekleri satın alma olasılığınız nedir?" sorusu sorulmuştur. Belirli bir terime dayalı yanıtı etkilemekten kaçınmak için kasıtlı olarak "kültürlenmiş et" ve "laboratuvarda yetiştirilen et" gibi terimler kullanılmamıştır. Amerikalıların sadece üçte birinin kültürlü et satın

alma olasılığının yüksek olduğu, diğer üçte ikisinin ise temkinli davrandığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak soru, hücre kültürlü etler hakkında fazla ayrıntı sağlamamış, bu nedenle sonuçlar "geleneksel" ete karşı "yapay" et satın alma fikrine genel bir tepkiyi temsil etmemiştir. (Johnson ve ark., 2018)

HÜCRE BAZLI ETİN KARBON AYAK İZİNE VE ÇEVREYE ETKİSİ

Kültürlenmiş et, aynı zamanda, sera gazı emisyonlarının ve besin kirliliğinin önemli bir üreticisi olan fabrika çiftçiliğine çevre dostu bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Şu anda geniş ölçekte çalışan kültürlenmiş et üretim tesisi bulunmadığından, çevresel etkileri tam olarak belirlenememiştir. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne göre , hayvancılık üretiminden kaynaklanan emisyonlar, küresel olarak toplam sera gazı emisyonlarının yaklaşık %14,5'ini oluşturmaktadır. Sera gazı emisyonlarından sorumlu birincil faaliyetler, toplam emisyonların sırasıyla %45 ve %39'unu temsil eden yem üretimi ve geviş getirenlerden enterik fermantasyonu içermektedir. Laboratuvarda yetiştirilen et üretim süreçlerini geleneksel hayvancılıkla doğru bir şekilde karşılaştırmak için, öncelikle hücre bazlı et üretmek için gerekli olan toprak, enerji ve su kullanımını anlamak gerekmektedir. Henüz o noktada olunmasa da; hayvanların yetiştirilmesine, beslenmesine ve kesilmesine gerek olmayacağı basit gerçeği, bilim insanlarını, artan bir nüfusu beslemek için uygun ölçekte laboratuvar etinin çevre açısından en uygun yol olduğuna inandırmaktadır (Cell Based Tech, 2020).

2006 yılında yayınlanan Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) raporuna göre, toplam küresel et tüketiminin 1999/2001'den 2050'ye 465 milyon tona yani iki katına çıkacağını öngörmüştür (Steinfeld ve ark., 2006). Bu tahmin, artan nüfus büyüklüğüne ve genellikle artan hayvansal protein tüketimine yol açan iyileştirilmiş yaşam standartlarına dayanmaktadır. Artan et üretimine yönelik potansiyel endişeler, daha fazla sayıda hayvanı desteklemek için daha fazla toprak, su ve enerjiye olan ihtiyacı içermektedir; bu da, sera gazı emisyonlarının artmasına ve gıda üreten çiftlik hayvanları için şu anda mevcut olandan daha fazla karbon ayak izine yol açacaktır (Faustman ve ark., 2020). Capper (2011 , 2014), Mattick ve ark. (2015) ve Lynch ve Pierrehumbert (2019) besi hayvanlarının ve besi sığırlarının nispi iklim etkilerini değerlendirmiştir. Elde ettikleri sonuçlar, hücre bazlı işlemlerle elde edilen et için geleneksel yöntemlerle elde edilenden daha az çevresel etkiyi oluşturduğunu desteklemektedir. Hücre bazlı sığır eti kültürü için enerji gereksinimlerinin önemli olabileceği ve bununla ilişkili iklim etkilerinin sığır yetiştiriciliği için olanlara yaklaşık veya daha fazla olabileceği görülmektedir (Lynch ve Pierrehumbert, 2019). Bununla birlikte, hücre bazlı etin üretimi için iyi tanımlanmış bir süreç henüz sonuçlanmamıştır ve

bu nedenle hücre bazlı etin iklim üzerindeki etkilerini doğru bir şekilde tahmin etmek mümkün değildir (Faustman ve ark., 2020).

Bugün, birkaç faktörün birlikte ortaya çıkması nedeniyle stratejik bir yol ayrımındayız. Bunlar, beslenmesi gereken insan popülasyonunda hızlı, göz alıcı ve eşi görülmemiş bir artış, insanların kırsal bir kültürden ve hayvancılıkla temastan uzakta giderek daha fazla kentleşmesi, giderek daha fazla tehdit altında olan çevremizin korunması ve çok yüksek et tüketiminin insan sağlığı üzerindeki sonuçları ile ilgili sorular veya yeni sosyal beklentiler. Bu yeni zorlukların üstesinden gelmek için önerilen birçok çözüm bulunmaktadır, bu da vatandaşlarımızın beslenme alışkanlıklarımızı değiştirmenin gerekliliği konusunda artan farkındalığının bir göstergesi olabilir (Hocquette, 2016).

GIDA OLARAK DÜZENLEME

Etiketlemenin Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı'nın (USDA) sorumluluğunda olacağı belirlenmiştir. Bugüne kadar mevcut olan kamuya açık bilgilere dayanarak, hücre bazlı et, genetiğiyle oynanmış bir madde olarak kabul edilmeyecek ve dolayısıyla USDA tarafından biyomühendislik gıdaların tanımı ve gerekli etiketleme geçerli olmayacaktır. Bununla birlikte, hücre bazlı etlerin gelecekteki bir diğer avantajı da, normalde hayvan besleme yaklaşımlarıyla mümkün olmayan belirli beslenme özelliklerine sahip ürünler tasarlama fırsatı olacaktır (Faustman ve ark., 2020).

KAYNAKLAR

Afshin, A., Sur, P. J., Fay, K. A., Cornaby, L., Ferrara, G., Salama, J. S., ... & Murray, C. J. (2019). Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet, 393(10184), 1958-1972. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8

Alexandratos, N., & Bruinsma, J. (2012). World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision. http://dx.doi.org/10.22004/ag.econ.288998

Anderson, D., Fuller, J. & Geistlinger, T. Nutrient Dense Meat Structured Protein Products. US 9526267 B2, 27 December 2016.

BBC (2013). World's first lab-grown burger is eaten in London. https://www.bbc.com/news/science-environment-23576143 (erişildi 12 Nisan 2023).

United Nations (2017). World population projected to reach 9.8 billion in 2050, and 11.2 billion in 2100. https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2017.html (erişildi 5 Nisan 2023).

Capper, J. L. (2011). Replacing rose-tinted spectacles with a high-powered microscope: The historical versus modern carbon footprint of animal agriculture. Animal frontiers, 1(1), 26-32.

Capper, J. L. (2011). The environmental impact of beef production in the United States: 1977 compared with 2007. Journal of animal science, 89(12), 4249-4261.

Cell Based Tech. 2020. Lab grown meat companies. https://cellbasedtech.com/lab-grown-meat

Chriki, S., & Hocquette, J. F. (2020). The myth of cultured meat: a review. Frontiers in nutrition, 7, 7.https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00007

Curtain, F., & Grafenauer, S. (2019). Plant-based meat substitutes in the flexitarian age: An audit of products on supermarket shelves. Nutrients, 11(11), 2603.

https://doi.org/10.3390/nu11112603

Dolgin, E. (2020). Will cell-based meat ever be a dinner staple?. Nature, 588(7837), S64-S64.https://doi.org/10.1038/d41586-020-03448-1

OECD/FAO (2015), OECD-FAO Agricultural Outlook 2020-2029, FAO, Rome/OECD Publishing, Paris. http://dx.doi.org/10.1787/agr_outlook-2015-en

OECD/FAO (2020), OECD-FAO Agricultural Outlook 2020-2029, FAO, Rome/OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/1112c23b-en.

Faustman, C., Hamernik, D., Looper, M., & Zinn, S. A. (2020). Cell-based meat: the need to assess holistically. Journal of Animal Science, 98(8), s177. https://doi.org/10.1093/jas/skaa177

Gerber, P. J., Hristov, A. N., Henderson, B., Makkar, H., Oh, J., Lee, C., ... & Oosting, S. (2013). Technical options for the mitigation of direct methane and nitrous oxide emissions from livestock: a review. Animal, 7(s2), 220-234. https://doi.org/10.1017/S1751731113000876

Hadi, J., & Brightwell, G. (2021). Safety of Alternative Proteins: Technological, environmental and regulatory aspects of cultured meat, plant-based meat, insect protein and single-cell protein. Foods, 10(6), 1226. https://doi.org/10.3390/foods10061226

Hamdan, M. N., Post, M. J., Ramli, M. A., & Mustafa, A. R. (2018). Cultured meat in Islamic perspective. Journal of religion and health, 57(6), 2193-2206.

https://doi.org/10.1007/s10943-017-0403-3

Heidemann, M. S., Taconeli, C. A., Reis, G. G., Parisi, G., & Molento, C. F. (2020). Critical Perspective of Animal Production Specialists on Cell-Based Meat in Brazil: From Bottleneck to Best Scenarios. Animals, 10(9), 1678.

https://doi.org/10.3390/ani10091678

Herforth, A., Arimond, M., Álvarez-Sánchez, C., Coates, J., Christianson, K., & Muehlhoff, E. (2019). A global review of food-based dietary guidelines. Advances in Nutrition, 10(4), 590-605. https://doi.org/10.1093/advances/nmy130

Hocquette, J. F. (2016). Is in vitro meat the solution for the future?. Meat science, 120, 167-176. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.04.036

Hu, F. B., Otis, B. O., & McCarthy, G. (2019). Can plant-based meat alternatives be part of a healthy and sustainable diet?. Jama, 322(16), 1547-1548.

https://doi.org/10.1001/jama.2019.13187

Ismail, I., Hwang, Y. H., & Joo, S. T. (2020). Meat analog as future food: a review. Journal of animal science and technology, 62(2), 111.

Johnson W. G., Maynard A. & Kirshenbaum S. (2018). Would you eat 'meat' from a lab? Consumers aren't necessarily sold on 'cultured meat'. The Conversation.

https://theconversation.com/would-you-eat-meat-from-a-lab-consumers-arent-necessarily-sold-on-cultured-meat-100933

Jones, N. (2010). A taste of things to come?. Nature, 468(7325), 752-753. https://doi.org/10.1038/468752a

Kenigsberg, J. A., & Zivotofsky, A. Z. (2020). A Jewish religious perspective on cellular agriculture. Frontiers in Sustainable Food Systems, 128. https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00128

Kyriakopoulou, K., Dekkers, B., & van der Goot, A. J. (2019). Plant-based meat analogues. In Sustainable meat production and processing (pp. 103-126). Academic Press.

https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814874-7.00006-7

Lynch, J., & Pierrehumbert, R. (2019). Climate impacts of cultured meat and beef cattle. Frontiers in sustainable food systems, 5.https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00005

Mancini, M. C., & Antonioli, F. (2019). Exploring consumers' attitude towards cultured meat in Italy. Meat science, 150, 101-110. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.12.014

Mann, N. J. (2018). A brief history of meat in the human diet and current health implications. Meat Science, 144, 169-179. https://doi.org/ 10.1016/j.meatsci.2018.06.008

Mattick, C. S., Landis, A. E., Allenby, B. R., & Genovese, N. J. (2015). Anticipatory life cycle analysis of in vitro biomass cultivation for cultured meat production in the United States. Environmental science & technology, 49(19), 11941-11949. https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01614

O'Brien, D., Capper, J. L., Garnsworthy, P. C., Grainger, C. & Shalloo, L. (2014). A case study of the carbon footprint of milk from high-performing confinement and grass-based dairy farms. Journal of Dairy Science, 97(3), 1835-1851.

Ouali, A., Gagaoua, M., Boudida, Y., Becila, S., Boudjellal, A., Herrera-Mendez, C. H., & Sentandreu, M. A. (2013). Biomarkers of meat tenderness: present knowledge and perspectives in regards to our current understanding of the mechanisms involved. Meat science, 95(4), 854-870. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.05.010

Pakseresht, A., Kaliji, S. A., & Canavari, M. (2022). Review of factors affecting consumer acceptance of cultured meat. Appetite, 170, 105829. https://doi.org/10.1016 /j.appet.2021.105829

Post, M. J., & Hocquette, J. F. (2017). New sources of animal proteins: cultured meat. In New aspects of meat quality (pp. 425-441). Woodhead Publishing.

https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100593-4.00017-5

Rosewarne, E., Trieu, K., Farrand, C., Reimers, J., Potter, J., Davidson, C., ... & Webster, J. (2020). Unpack the Salt: an evaluation of the Victorian Salt Reduction Partnership's media advocacy activities to highlight the salt content of different foods. Nutrition journal, 19(1), 1-10. https://doi.org/10.1186/s12937-020-00621-0

Samard, S., & Ryu, G. H. (2019). A comparison of physicochemical characteristics, texture, and structure of meat analogue and meats. Journal of the Science of Food and Agriculture, 99(6), 2708-2715.

Siegrist, M., & Sütterlin, B. (2017). Importance of perceived naturalness for acceptance of food additives and cultured meat. Appetite, 113, 320-326. https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.03.019

Steinfeld, H., Gerber, P., Wassenaar, T. D., Castel, V., Rosales, M., Rosales, M., & de Haan, C. (2006). Livestock's long shadow: environmental issues and options. Food & Agriculture Org.

Stephens, N., Di Silvio, L., Dunsford, I., Ellis, M., Glencross, A., & Sexton, A. (2018). Bringing cultured meat to market: Technical, socio-political, and regulatory challenges in cellular agriculture. Trends in food science & technology, 78, 155-166. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.04.010

van der Weele, C., Feindt, P., van der Goot, A. J., van Mierlo, B., & van Boekel, M. (2019). Meat alternatives: an integrative comparison. Trends in Food Science & Technology, 88, 505-512.

https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.04.018

ISBN: 978-625-6971-99-8

van Mensvoort, K. M., & Grievink, H. J. (2014). The in vitro meat cookbook. Eindhoven University of Technology. https://research.tue.nl/en/publications/the-in-vitro-meat-cookbook

Verbeke, W., Marcu, A., Rutsaert, P., Gaspar, R., Seibt, B., Fletcher, D., & Barnett, J. (2015). 'Would you eat cultured meat?': Consumers' reactions and attitude formation in Belgium. Portugal and the United Kingdom. Meat science, 102, 49-58. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.11.013

Weinrich, R., Strack, M., & Neugebauer, F. (2020). Consumer acceptance of cultured meat in Germany. Meat science, 162, 107924. https://doi. org/10.1016/j. meatsci.2019.107924

Wilks, M., Phillips, C. J., Fielding, K., & Hornsey, M. J. (2019). Testing potential psychological predictors of attitudes towards cultured meat. Appetite, 136, 137-145. https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.01.027

Willett, W., Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S., ... & Murray, C. J. (2019). Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. The Lancet, 393(10170), 447-492. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31788-4

BÖLÜM 3

ISBN: 978-625-6971-99-8

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ANEMİSİ YENİ TEDAVİLER

Derya Başak TANBUROGLU

Kronik böbrek hastalığı (KBH), yetişkinlerin %10-15'ini etkileyen, KV hastalık ve KV mortalite riskini artıran oldukça yaygın bir hastalıktır (1,2).

KBH, ≥ 3 ay boyunca tahmini glomerüler filtrasyon hızı(eGFR) < 60 mL/dak/1,73 m2 veya böbrek hasarı* olarak tanımlanır.(*Kan veya idrar testleri veya görüntülemelerdeki anormallikler de dahil olmak üzere patolojik anormallikler veya hasar belirteçleri olarak tanımlanır (3).

KBH, tüm vücudu etkileyen çok sayıda komplikasyonla ilişkilidir. Bu komplikasyonlar ;kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, dislipidemi, elektrolit düzensizlikleri, asidoz, kemik hastalığı, üremi, anemi, volüm yüklenmesi, son dönem böbrek hastalığına ilerleme olarak sayılabilir (4).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ

Anemi, dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin (RBC)'lerin sayısında azalma olarak tanımlanır (5). Birçok faktör KBH anemisine katkıda bulunur. Bunların arasında; eritropoetin eksikliği, demir eksikliği, vitamin b12 eksikliği, folik asit eksikliği, kan kayıpları, hemoliz, kısalan eritrosit yarı ömrü, inflamasyon, enfeksiyonlar, hiperparatiroidi sayılabilir (6).

Anemi, KBH'li hastaların yaklaşık %20'sini etkiler (7) Böbrek hastalığı kötüleştikçe anemi prevalansı artar(8). KBH anemisi, tüm nedenlere bağlı mortalite riskini önemli ölçüde artırır. 14.971 yetişkin üzerinde yapılan ARIC çalışmasında, anemi, orta derecede azalmış böbrek fonksiyonu ile ilişkili tüm nedenlere bağlı mortalite riskini ikiye katlamıştır (9).

Normal durumda karaciğer retikuloendoteliyel sistemde (RES) demir depoları doludur ve taşıma sistemi doygundur. Mutlak demir eksikliği durumunda; karaciğer RES'de demir depoları boşken taşıma sistemi doygundur. Fonksiyonel demir eksikliğinde ise RES'de yeterli demir olmasına rağmen taşıma sisteminde

yeterli doygunluk yoktur .Demir eksikliği anemisinde ise demirin azalması ve buna eşlik eden hemoglobin düzeyi düşüklüğü ve anemi vardır (10,11,12).

KBH 'da kronik hastalık anemisinin altta yatan patofizyolojisi çok yönlüdür. KBH anemisi azalan EPO düzeyleri, artan hepsidin ve hipoksiye verilen bozulmuş HIF yolu yanıtı ile ilişkilidir

EPO, böbrekte peritübüler interstisiyel fibroblastlardan sentezlenir. Kronik böbrek hastalığında interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişimi sonrası hasarlı fibroblastlardan eritropoetin üretimi değişir. Artmış inflamasyon , EPO üretimini ve eritropoetik progenitör hücrelerein farklılaşmasını inhibe ederken hepsidin artışına neden olur. Atan hepsidin demir kısıtlı eritropoeze yol açar. KBH 'da artan üremik toksinler ve artmış oksidatif stres EPO üretimini ve eritropoezi inhibe eder (13,14).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ TEDAVİSİ

Kan transfüzyonu rbc'leri doğrudan artırır. yan etkileri anaflaktik ve hemolitik reaksiyonlar, enfeksiyon,transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, yüklenme ve hiperkalemidir.

Demir tedavisi: Oral demir tedavisi kullanımı kolaydır ve hemoglobin düzeyini artırırken gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle uyum düşüktür, antiasitler ve anti fosfat ilaçlarla etkileşir. iv demir hemoglobini daha iyi yükseltir eritropoetin ve transfüzyon ihtiyacını azaltır, daha iyi tolere edilir.

Eritropoetin stimüle edici ajanlar: Hemoglobini artırır,transüzyon ihtiyacını azaltır,yaşam kalitesini artırır. Yan etkileri ise hipertansiyon, tromboemboli, malignitenin ilerlemesidir.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ ANEMİ TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKLER

Hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) : HIF satbilizatörleri ve HIF prolil hidroksilaz inhibitörleri hipoksik koşullarda sentezlenen bir transkripsiyon faktörü olan "hipoksi ile indüklenen faktör (HIF)" proteinidir. Bugüne kadar tanımlanmış üç tip HIF proteini vardır: HIF-1, HIF-2 ve HIF-3. Proteinlerin α-alt üniteleri birbirinden farklılık gösterirken (HIF-1α, HIF-2α, ve HIF-3α); β-alt üniteleri birbirinin aynı yapıdadır. Dokularda hipoksiye karşı ilk 24 saatten daha kısa bir süre içinde gelişen hızlı cevabı HIF-1α koordine etmektedir (15 Normal oksijen seviyelerinde, HIF-PH, HIF-a'yı hidroksile eder ve sonuçta yıkılmasına neden olur).

Hipoksik koşullarda HIF-1α stabilize olur ve sitoplazmadan nükleusa geçerek HIF-1β ile birleşip HIF-1'i oluşturarak transkripsiyonel aktivite kazanır ve EPO gen regülasyonuna neden olur.

HIF'ler eritropoezin ana regülatörleri olarak işlev görür(16). HIF'ler epo nun yanında demirin metabolizmasında ve taşınmasında yer alan genleri de regüle eder. HIF prolil hidroksilazın inhibisyonu hipoksiyi taklit eder. HIF prolil hidroksilazın inhibisyonu aynı zamanda hepsidin düzeylerini de aşağı regüle eder. İnsanlarda HIF-a'yı hidroksile eden ve stabilitesini düzenleyen üç HIF-PH enzimi bulunur. Bunlardan HIF-PHD2(hıpoksi ile indüklenen faktör prolil hidroksilaz domein 2) normokside ana düzenleyici olarak işlev görür. Yeni tedavi rejimleri bu HIF-PH enzimlerini inhibe ederek epo gen transkripsiyonunu sağlamaktadır(17). Bu tedaviler oral olarak kullanılabilmekte ve kan transfüzyonu, epo dozunu ve kullanımın azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Resources

1. Mann JFE ve ark. Circulation. 2018;138(25):2908–2918;
2. Levin A ve ark. Lancet. 2017;390:1888-1917
3. KDIGO 2012 Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi ve Tedavisine ilişkin Klinik Uygulama Kılavuzu. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150;
4. KDIGO 2012 Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi ve Tedavisine ilişkin Klinik Uygulama Kılavuzu. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.
5. Chulilla JAM ve ark. World J Gastroenterol. 2009;15(37):4627-4637
6. Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi. Erişim adresi: https://www.niddk.nih.gov/health-information /kidney-disease/anemia (Erişim tarihi: Eylül 2020); 2. Iseki K and Kohagura K. Kidney Int Suppl. 2007;107:S4–9.
7. Dmitrieva O ve ark. BMC Nephrol. 2013;25:14-24.
8. Stauffer ME ve Fan T. PLoS One. 2014;9:e84943; 2. Evans M ve ark., Clin Kidney J. 2020:1–7.
9. Astor BC ve ark. Am Heart J. 2006;151:492–500.
10. Wish JB. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;Suppl 1:S4–8. doi: 10.2215 CJN. 01490506;
11. Wish JB ve ark. Am J Nephrol. 2018;47:72-83; 12.Dünya Sağlık Örgütü. Anemi. Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/ anaemia#tab=tab_1 (Erişim tarihi: Eylül 2020).

13 Babitt JL ve Lin HY. J Am Soc Nephrol. 2012; 23(10):1631–1634;

14.Tanaka S ve ark. Renal Replacement Ther. 2016;2:25.

15. Koh MY, Powis G. Passing the button: the HIF swich. Trends in Biochemical Sciences 2012; 37(9):364-72.

16.Prabhakar NR ve Semenza GL. Physiol Rev. 2012;92(3):967–1003; 2. Locatelli F ve ark. Am J Nephrol. 2017;45:187-199; 3. Sugahara M ve ark. Kidney Int. 2017;92:306-312

17. Locatelli F, et al. Am J Nephrol. 2017;45(3):187–199; 2. Li ZL, et al. Kidney Dis 2020;6(2):65–73; 3. Shih HM, et al. J Formosan Med Assoc. 2018;117(11):955e963; 4. Schodel J and Ratcliffe PJ. Nat Rev Nephrol. 2019;15(10):641–659.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 4

ISBN: 978-625-6971-99-8

YAŞLILARDA MUSKULOSKELETAL DEĞİŞİMLER

Öğr. Gör. Mehmet Salih TAN[1]

GİRİŞ

Yaşlanma süreci, insan hayatının doğal bir parçasıdır. Yaşlandıkça, vücutta birçok değişiklik meydana gelmekte ve muskuloskeletal sistem de bundan etkilenmektedir. Yaşlı bireylerde kemik yoğunluğu azalması, kas kaybı, eklem kıkırdağı değişiklikleri ve diğer muskuloskeletal sorunlar gibi birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişiklikler, yaşlı bireylerde ağrı, hareket kısıtlılığı ve düşme gibi risklerin artmasına neden olmaktadır (Gheno et al., 2012: 2).

Yaşlı bireylerin muskuloskeletal sağlığı, yaşam kaliteleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, yaşlanma sürecinde muskuloskeletal sistemin etkilerinin anlaşılması ve önlenmesi için araştırmalar yapılmaktadır. Yaşlanma sürecindeki muskuloskeletal değişikliklerin incelenmesi, yaşlı bireylerin sağlıklı ve bağımsız bir şekilde yaşamalarına yardımcı olmaktadır (Gokce Kutsal et al., 2012: 263).

Gheno ve arkadaşları (2012) yaşlılıkla birlikte artan muskuloskeletal rahatsızlıkların sıklığına dikkat çekmektedir. Hasan ve arkadaşları (2021) da Peninsular Malaysia'da yaşayan yaşlıların muskuloskeletal ağrılarının yaygınlığını ve etkilerini araştırmışlardır. Shafiei ve arkadaşları (2022) ise muskuloskeletal onkoloji hastalarında yaşlılıkla birlikte ortaya çıkan özel durumları ele almaktadır.

Figueiredo ve arkadaşları (2022) yaşlı bakıcılarının muskuloskeletal semptomlarını ele alırken, Sato ve arkadaşları (2022) ise yaşlı hastalara yönelik reçeteli ilaç kullanımını incelemiştir. Erdil ve Bayraktar (2010) yaşlılarda muskuloskeletal problemlere yönelik hemşirelik yaklaşımlarını ele almıştır.

[1] İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Orcid No: 0000-0002-7501-3872

Yaşlılarda muskuloskeletal sorunlara yönelik bazı çalışmalar arasında Takemasa ve arkadaşlarının (2015) yaşlı kadınların yaşam kalitesini etkileyen faktörleri araştırdığı çalışması, Bakan ve Sucakli'nin (2013) yaşlı bakımevi sakinlerinde muskuloskeletal sistemi etkileyen sorunları ele aldığı çalışmasıdır. Miranda ve arkadaşlarının (2012) Brezilyalı yaşlıların kronik muskuloskeletal rahatsızlıklarının yaygınlığına yönelik sistemik bir inceleme, Gokce Kutsal ve arkadaşlarının (2012) osteoporozlu yaşlı hastaların muskuloskeletal ağrılarını incelediği çalışma yer almaktadır.

Bu çalışmalar yaşlılıkla birlikte görülen muskuloskeletal değişimlerin ve rahatsızlıkların sıklığına dikkat çekerken, bu hastalıkların etkileri ve tedavisiyle ilgili de bilgi vermektedirler. (Gheno et al., 2012; Hasan et al., 2021; Shafiei et al., 2022; Figueiredo et al., 2022; Sato et al., 2022; Erdil & Bayraktar, 2010; Takemasa et al., 2015; Bakan & Sucakli, 2013; Miranda et al., 2012; Gokce Kutsal et al., 2012).

Bu araştırma, yaşlı bireylerde muskuloskeletal değişiklikler üzerine odaklanmaktadır. Araştırma kapsamında, kas kütlesi ve fonksiyonlarındaki azalmalar, kemik yoğunluğundaki azalma, eklem deformiteleri, kıkırdak değişiklikleri ve diğer muskuloskeletal sorunlar ele alınmaktadır. Ayrıca, osteoartrit, osteoporoz, romatoid artrit, miyozit, fibromiyalji, skolyoz ve omurga kanal stenozu gibi yaşlı bireylerde sık görülen muskuloskeletal hastalıklar incelenmektedir.

1. YAŞLANMANIN ETKİLERİ

1.1. Yaşlanmanın Fizyolojik Etkileri

Yaşlanma, insan vücudunda doğal bir süreçtir ve herkesin yaşamının bir noktasında ortaya çıkan bir süreçtir. Yaşlanmanın, birçok farklı fizyolojik etkisi vardır ve bunlar, yaşlanan bireylerin genel sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Birçok yaşlanma belirtisi, metabolik, hormonal ve nörolojik değişikliklerin sonucudur (Figueiredo et al., 2022). Bu değişikliklerin bazıları, yaşlandıkça meydana gelen doğal bir süreçtir, diğerleri ise çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır (Hasan et al., 2021: 21).

1.1.1. Metabolik değişiklikler

Yaşlandıkça, metabolizma yavaşlar ve metabolik hız düşer. Bu nedenle, yaşlı insanların daha az enerjiye ihtiyacı vardır. Yaşlı insanlar ayrıca, sindirim sistemi işlevinin azalması nedeniyle yiyecekleri daha yavaş sindirmekte ve besinleri daha az verimli bir şekilde emmektedir (Miranda et al., 2012: 382).

ISBN: 978-625-6971-99-8

1.1.2. Hormonal değişiklikler

Yaşlandıkça, hormon seviyelerinde değişiklikler meydana gelir. Erkeklerde testosteron seviyeleri düşer ve kadınlarda östrojen seviyeleri azalır. Bu değişiklikler, cinsel işlevler, kemik yoğunluğu, kas kütlesi ve enerji seviyeleri üzerinde etkilidir. Örneğin, kadınların menopoz sonrası dönemde osteoporoz riski artmaktadır. Çünkü östrojen hormonu kemik yoğunluğunu korumak için önemlidir (Shafiei et al., 2022: 657).

1.1.3. Nörolojik değişiklikler

Yaşlandıkça, beyin hücreleri ölür ve sinir sistemi de yavaşlamaktadır. Bu nedenle, yaşlı insanlar hafıza kaybı, dikkat eksikliği, denge sorunları ve koordinasyon bozukluğu yaşamaktadır. Yaşlı insanlar ayrıca, sinirlerdeki iletkenliğin azalması nedeniyle refleksleri daha yavaş ve daha az keskin hale gelmektedir (Sato et al., 2022: 121).

1.1.4. Kas kaybı

Yaşlandıkça, kas kütlesi azalmakta ve kaslar zayıflamaktadır. Bu nedenle, yaşlı insanlar daha az güçlü olmakta ve hareketlerinde kısıtlamalar yaşamaktadır. Kas kaybı ayrıca, denge ve koordinasyonu da etkilemektedir (Erdil & Bayraktar, 2010: 106).

1.1.5. Cilt değişiklikleri

Yaşlandıkça, cilt daha ince ve kuru hale gelmektedir. Bu nedenle, yaşlı insanlar cilt kuruluğu, kırışıklıklar ve lekeler yaşamaktadır. Yaşlanma ayrıca, cilt hücrelerinin yenilenmesi sürecini yavaşlatır ve cildin esnekliğini azaltmaktadır (Takemasa et al., 2015: 3429).

1.1.6. Bağışıklık sistemi değişiklikleri

Yaşlandıkça, bağışıklık sistemi zayıflamakta ve enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale gelmektedir. Bu nedenle, yaşlı insanlar daha fazla enfeksiyon riski altındadır. Yaşlanma ayrıca, aşıların etkililiğini azaltmaktadır (Bakan & Sucakli, 2013: 281).

1.2. Yaşlanmanın Muskuloskeletal Sistem Üzerindeki Etkileri

Yaşlanmanın muskuloskeletal sistem üzerindeki etkileri oldukça çeşitlidir ve birçok faktöre bağlıdır. Ancak, en yaygın olanları arasında kas kaybı, kemik yoğunluğunda azalma, eklem sağlığı, bağ dokusu sağlığı, denge ve koordinasyon bozuklukları ve ağrı yer almaktadır (Gokce Kutsal et al., 2012: 263). Yaşlılıkta

kas kütlesi ve kas gücü azalmaktadır. Bu durum, yaşlı bireylerin hareket kabiliyetini, bağımsızlığını ve günlük aktivitelerini etkilemektedir. Kemik yoğunluğu azalması, kemiklerin daha kırılgan hale gelmesine neden olmakta ve bu da kemik kırıkları riskini arttırmaktadır (Erdil & Bayraktar, 2010: 106). Yaşlanmanın etkisiyle eklem kıkırdağı azalmakta ve eklemler daha az esnek hale gelmektedir. Bu durum, eklem ağrısı ve sertliği gibi sorunlara neden olmaktadır (Gheno et al., 2012: 2).

Yaşlandıkça, bağ dokusu daha az esnek hale gelir ve zayıflar. Bu durum, düşmeler ve diğer yaralanmaların riskini arttırmaktadır. Yaşlılıkta denge ve koordinasyon bozuklukları da ortaya çıkarmaktadır. Bu durum, düşmeler ve diğer yaralanmaların riskini arttırmaktadır. Ayrıca, kas ve eklem ağrısı yaşlı bireylerin karşılaştığı diğer bir yaygın sorundur (Miranda et al., 2012: 382). Yaşlanma sürecinde kas kütlesi ve kas gücünde azalma meydana gelmektedir. Bu durum, yaşlı bireylerin günlük aktivitelerini yapmakta zorlanmalarına ve bağımsızlıklarını kaybetmelerine neden olmaktadır. Yaşlı bireylerdeki kas kaybının nedenleri arasında düşük aktivite seviyesi, yetersiz beslenme, hormonal değişiklikler ve genetik faktörler yer almaktadır (Gokce Kutsal et al., 2012: 264).

Yaşlandıkça, kemikler daha kırılgan hale gelmektedir. Kemik yoğunluğunda azalma, özellikle postmenopozal kadınlarda daha yaygındır. Kemik yoğunluğunda azalma, kemik kırıklarına daha yüksek bir riskle ilişkilidir. Özellikle kalça, bel ve kol kırıkları, yaşlı bireylerde sakatlık ve ölümle sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır.

Yaşlanmanın etkisiyle eklem kıkırdağı azalmakta ve eklemler daha az esnek hale gelmektedir. Bu durum, eklem ağrısı ve sertliği gibi sorunlara neden olmaktadır. Yaşlı bireylerde en yaygın eklem sorunları arasında osteoartrit, romatoid artrit ve gut hastalığı yer almaktadır (Hasan et al., 2021: 21).

Yaşlandıkça, bağ dokusu daha az esnek hale gelmekte ve zayıflamaktadır. Bu durum, düşmeler ve diğer yaralanmaların riskini arttırmaktadır. Yaşlı bireylerde, tendonlar ve ligamentlerde yırtılmalar, burkulmalar ve diğer yaralanmalar daha yaygındır (Bakan & Sucakli, 2013: 281). Yaşlılıkta denge ve koordinasyon bozuklukları ortaya çıkarmaktadır. Bu durum, düşmeler ve diğer yaralanmaların riskini artırmaktadır. Yaşlı bireylerde düşme riski arttıkça, sakatlık ve yaşam kalitesinde azalma riski de artmaktadır (Shafiei et al., 2022: 657). (Figueiredo et al., 2022). Yaşlı bireylerde, kas ve eklem ağrısı sık görülen bir sorundur. Bu durum, yaşlı bireylerin günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Yaşlı bireylerde ağrının nedenleri arasında osteoartrit, romatoid artrit, fibromiyalji, kas gerilmeleri ve yaralanmalar yer almaktadır (Sato et al., 2022:

121). Yaşlanmanın muskuloskeletal sistem üzerindeki etkilerini minimize etmek için, sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları benimsemek önemlidir. Düzenli egzersiz yapmak, yeterli beslenmek, yeterli uyku almak ve sigara ve alkol gibi zararlı alışkanlıklardan kaçınmak, muskuloskeletal sağlığı için önemlidir. Düzenli egzersiz yapmak, kas kütlesini korumakta ve kemik yoğunluğunu artırmaktadır. Ayrıca, kasları ve eklemleri güçlendirmek, denge ve koordinasyonu artırmak, düşme riskini azaltmaktadır. Yeterli kalsiyum, D vitamini ve diğer besin maddeleri almak da kemik sağlığı için önemlidir (Bakan & Sucakli, 2013: 281).

2. MUSKULOSKELETAL DEĞİŞİMLER

2.1. Kas Kütlesinde Azalma

Yaşlandıkça, kas kütlesi ve gücünde azalma yaşanması oldukça yaygın bir durumdur. Bu durum, hareket kabiliyetini, bağımsızlığı ve günlük aktiviteleri etkilemektedir. Kas kütlesindeki azalma, yaşlı insanların güçsüz ve savunmasız hale gelmelerine neden olmaktadır. Bu nedenle, kas kütlesindeki azalmayı önlemek veya en aza indirmek, yaşlı insanların sağlıklı ve bağımsız bir yaşam sürdürmeleri için önemlidir (Costelloe et al., 2009: 25).

Kas kütlesindeki azalmanın nedenleri arasında yaşlanma, düşük fiziksel aktivite seviyeleri, hormonal değişiklikler, yetersiz beslenme ve hastalık veya yaralanma gibi faktörler yer almaktadır. Yaşlanma süreci, kas hücrelerinin sayısında ve boyutunda azalmaya neden olmaktadır. Bu, yaşlı insanların kas kütlesinde azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca, düşük fiziksel aktivite seviyeleri de kas kaybına neden olmaktadır. Kaslar, düzenli kullanılmadıklarında güçsüzleşmekte ve boyutları azalmaktadır (Yablon et al., 2013: 732).

Hormonal değişiklikler de kas kaybına neden olmaktadır. Yaşlandıkça, vücutta testosteron ve diğer hormonların üretimi azalır. Bu durum, kas kütlesi kaybına ve güçsüzlüğe neden olmaktadır. Kadınlarda menopoz dönemindeki hormonal değişiklikler de kas kaybına neden olmaktadır (Vranceanu et al., 2022: 709). Yetersiz beslenme de kas kütlesinde azalmaya neden olmaktadır. Yaşlı insanların yeterli miktarda protein alamaması, kasların korunmasına yardımcı olan amino asitleri eksik etmesine neden olmaktadır. Bu durum, kas kaybına ve güçsüzlüğe neden olmaktadır (DiGiovanni et al., 2014: 96A).

Kas kütlesindeki azalma, yaşlı insanların hareket kabiliyetini ve günlük aktivitelerini etkilemektedir. Yaşlı insanların kasları zayıf olduğunda, yürüme, merdiven çıkma ve oturup kalkma gibi basit aktiviteler bile zorlaşmaktadır. Bu durum, yaşlı insanların bağımsızlıklarını kaybetmelerine ve sosyal izolasyona neden olmaktadır (Khan et al., 2014: 343).

2.2. Kas Fonksiyonlarındaki Azalma

Kas fonksiyonlarındaki azalmanın nedenleri arasında yaşlanma, düşük fiziksel aktivite seviyeleri, hormonal değişiklikler, yetersiz beslenme ve hastalık veya yaralanma gibi faktörler yer almaktadır. Yaşlanma süreci, kasların sinir sistemiyle olan etkileşiminde değişikliklere neden olmaktadır. Bu, yaşlı insanların kaslarını kontrol etmekte zorlanmalarına ve kas fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca, düşük fiziksel aktivite seviyeleri de kas fonksiyonlarındaki azalmaya neden olmaktadır. Kaslar, düzenli kullanılmadıklarında zayıflamaktadır ve kas fonksiyonları azalmaktadır (Sinaj, 2022: S90).

Hormonal değişiklikler de kas fonksiyonlarındaki azalmaya neden olmaktadır. Yaşlandıkça, vücutta testosteron ve diğer hormonların üretimi azalmaktadır. Bu durum, kas fonksiyonlarındaki azalmaya ve güçsüzlüğe neden olmaktadır. Kadınlarda menopoz dönemindeki hormonal değişiklikler de kas fonksiyonlarındaki azalmaya neden olmaktadır (Windhager, 2006: 67).

Yetersiz beslenme de kas fonksiyonlarındaki azalmaya neden olmaktadır. Yaşlı insanların yeterli miktarda protein alamaması, kasların korunmasına yardımcı olan amino asitleri eksik etmesine neden olmaktadır. Bu durum, kas fonksiyonlarındaki azalmaya ve güçsüzlüğe neden olmaktadır (Monrad et al., 2011: 91).

Kas fonksiyonlarındaki azalma, yaşlı insanların hareket kabiliyetini ve günlük aktivitelerini etkilemektedir. Yaşlı insanların kas fonksiyonları azaldığında, yürüme, merdiven çıkma ve oturup kalkma gibi basit aktiviteler bile zorlaşmaktadır. Bu durum, yaşlı insanların bağımsızlıklarını kaybetmelerine ve sosyal izolasyona neden olmaktadır (Yazdi et al., 2018: 180).

2.3. Kıkırdak Değişiklikleri

Yaşlanma, vücuttaki pek çok dokuda değişikliklere neden olmaktadır. Muskuloskeletal sistemi etkileyen bu değişiklikler, hareket kabiliyeti ve bağımsızlık gibi önemli fonksiyonlar üzerinde önemli bir etkiye sahip olmaktadır. Kıkırdak, bu sistemin önemli bir parçasıdır ve yaşlanma süreci de kıkırdakta çeşitli değişikliklere neden olmaktadır (Pugh et al., 2021: 206).

Kıkırdak, eklem yüzeylerini kaplayan kaygan bir dokudur. Bu dokunun ana işlevi, eklem yüzeyleri arasında sürtünmeyi azaltmak ve şok emici bir yapı sağlamaktır. Yaşlandıkça, kıkırdak değişiklikleri meydana gelmektedir. Bu değişiklikler, kıkırdak yüzeyinin daha düzensiz hale gelmesine, incelmesine ve kaybolmasına neden olmaktadır. Bu durum, osteoartrit gibi eklem hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır (Sibbitt & Sibbitt, 2023: 131).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Kıkırdak değişikliklerinin nedenleri arasında yaşlanma, genetik yatkınlık, yaralanma, yetersiz beslenme, hormonal değişiklikler ve düşük fiziksel aktivite seviyeleri yer almaktadır. Yaşlanma süreci, kıkırdakta doğal olarak meydana gelen değişikliklerin yanı sıra, kıkırdak hücrelerinin sayısında ve boyutunda azalmaya neden olmaktadır. Bu durum, kıkırdakta incelme ve zayıflamaya neden olmaktadır (Wang et al., 2021: 131).

Yetersiz beslenme de kıkırdak sağlığı üzerinde etkili olmaktadır. Yeterli miktarda kalsiyum, D vitamini ve diğer besin maddeleri alınmaması, kıkırdak sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca, hormonal değişiklikler de kıkırdak değişikliklerine neden olmaktadır. Yaşlandıkça, hormon seviyelerinde değişiklikler meydana gelir ve bu durum, kıkırdak sağlığına zarar vermektedir (Pugh et al., 2021: 206).

Kıkırdak değişiklikleri, eklem sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kıkırdak kaybı, eklem yüzeylerinin daha fazla sürtünmesine ve aşınmasına neden olmaktadır. Bu durum, osteoartrit gibi eklem hastalıklarının gelişmesine ve şiddetlenmesine neden olmaktadır. Eklem ağrısı, sertlik ve hareket kısıtlılığı, bu hastalıkların yaygın semptomları arasındadır (Wang et al., 2021: 132).

2.4. Kemik Yoğunluğunda Azalma

Yaşlanma süreci, kemik sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kemik yoğunluğu, kemiklerin sertliği ve dayanıklılığı ile ilgilidir ve yaşlandıkça kemik yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir. Bu durum, osteoporoz gibi kemik hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır (Lento & Primack, 2008: 24).

Kemik yoğunluğundaki azalmanın nedenleri arasında yaşlanma, hormonal değişiklikler, yetersiz beslenme ve düşük fiziksel aktivite seviyeleri yer almaktadır. Yaşlanma süreci, kemiklerin doğal olarak daha ince ve daha az yoğun hale gelmesine neden olmaktadır. Kemiklerdeki bu zayıflama, kemiklerin kırılma riskini artırmaktadır (Kim et al., 2018: 133). (Palmer et al., 2020: 1).

Hormonal değişiklikler de kemik sağlığı üzerinde etkili olmaktadır. Östrojen, kemik yoğunluğunu korumak için önemli bir hormondur ve kadınlarda menopoz sonrasında östrojen seviyelerinde azalma meydana gelmektedir. Bu durum, kemik yoğunluğundaki azalmaya ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır. Erkeklerde de yaşlandıkça testosteron seviyeleri azalmakta ve kemik yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir (Benham & Geier, 2014: 603).

Yetersiz beslenme de kemik sağlığı üzerinde etkili olmaktadır. Kalsiyum, D vitamini ve diğer besin maddelerinin yeterli miktarda alınmaması, kemik yoğunluğundaki azalmayı hızlandırmaktadır. Düşük fiziksel aktivite seviyeleri de kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkilere sahip olmaktadır. Kemikler, düzenli olarak kullanılmadıklarında zayıflatmakta ve kemik yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır (Mose et al., 2021: 825).

Kemik yoğunluğundaki azalma, kemiklerin kırılma riskini arttırmaktadır. Bu durum, yaşlı insanların düşme ve yaralanma risklerini artırmaktadır. Osteoporoz gibi kemik hastalıklarının semptomları arasında sırt ağrısı, boy kısalması, kamburluk ve kırıklar yer almaktadır (Benham & Geier, 2016: 325).

2.5. Eklem Deformiteleri

Eklem deformiteleri, yaşlanma süreci ve bazı hastalıklar nedeniyle eklem yapılarında meydana gelen değişikliklerdir. Bu değişiklikler, eklem fonksiyonlarını etkilemekte ve yaşlı bireylerde günlük yaşam aktivitelerini sınırlandırmaktadır. Eklem deformiteleri, özellikle osteoartrit gibi eklem hastalıklarının gelişmesiyle ilişkilidir (Nazarian, 2008: 1621).

Eklem deformitelerinin nedenleri arasında yaşlanma, genetik faktörler, yetersiz beslenme, düşük fiziksel aktivite seviyeleri, aşırı kilolu olma ve eklem yaralanmaları yer almaktadır (Khan et al., 2014: 343). Yaşlanma süreci, eklem yapılarında doğal olarak meydana gelen değişikliklerin yanı sıra, eklem yüzeylerindeki kıkırdak kaybı, kemik yoğunluğundaki azalma ve tendonların zayıflaması gibi değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler, eklem deformitelerinin gelişmesine neden olmaktadır (Vranceanu et al., 2022: 709).

Eklem deformitelerinin belirtileri arasında eklem ağrısı, sertlik, şişlik, eklem hareketlerinde kısıtlama, eklem çıkıntıları ve kemik çıkıntıları yer almaktadır. Bu belirtiler, yaşlı bireylerin günlük yaşam aktivitelerini sınırlamakta ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Eklem deformitelerinin önlenmesi veya en aza indirilmesi için, sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları edinmek önemlidir. Yeterli miktarda kalsiyum, D vitamini ve diğer besin maddelerinin alınması, eklem sağlığı için önemlidir. Düzenli egzersiz yapmak, eklem yapısının ve fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, eklem yaralanmalarının önlenmesi ve tedavisi de eklem deformitelerinin gelişmesini önlemektedir (Gheno et al., 2012: 2).

Eklem deformiteleri, tedavi edilmediği takdirde ilerlemekte ve daha ciddi sorunlara neden olmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında ilaç tedavisi, fizik tedavi,

eklem protezleri ve cerrahi müdahale yer almaktadır. İlaç tedavisi, ağrıyı hafifletmek ve inflamasyonu azaltmak için kullanılabilmektedir. Fizik tedavi, eklem hareket açıklığını artırmak ve güçlendirmek için kullanılabilmektedir (Palmer et al., 2020: 1). Eklem protezleri, hasarlı eklem yapılarının değiştirilmesi için kullanılabilmektedir. Cerrahi müdahale, eklem yapısındaki deformitelerin düzeltilmesi için kullanılabilmektedir (Lento & Primack, 2008: 24).

3. HASTALIKLAR

3.1. Osteoartrit

Osteoartrit, yaşlanma sürecinde sık görülen bir eklem hastalığıdır. Bu hastalık, eklem kıkırdağındaki hasarın neden olduğu ağrı, sertlik ve hareket kısıtlılığına neden olmaktadır. Osteoartrit, eklem yapısındaki doğal olarak meydana gelen değişikliklerin yanı sıra, eklem yaralanmaları, yetersiz beslenme ve aşırı kilolu olma gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Yaşlandıkça, eklem kıkırdağı zayıflamakta ve bu da osteoartrit riskini artırmaktadır (Hasan et al., 2021: 21).

3.2. Osteoporoz

Osteoporoz, kemiklerin mineral yoğunluğunda azalma nedeniyle kırılgan hale geldiği bir kemik hastalığıdır. Yaşlanma sürecinde, kemiklerdeki mineral içeriği azalmakta ve bu da osteoporoz riskini artırmaktadır. Osteoporoz, kemiklerin kırılma riskini artırmakta ve yaşlı bireylerde ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır (Takemasa et al., 2015: 3429).

3.3. Romatoid Artrit

Romatoid artrit, vücudun bağışıklık sisteminin, eklemlerdeki dokulara saldırması sonucu ortaya çıkan bir eklem hastalığıdır. Yaşlanma süreci, romatoid artrit riskini arttırmaktadır. Romatoid artrit, ağrı, şişlik, sertlik ve eklem hareketlerinde kısıtlama gibi belirtilere neden olmaktadır (Figueiredo et al., 2022).

3.4. Miyozit

Miyozit, kas dokusunda inflamasyon ve hasar meydana geldiği bir kas hastalığıdır. Yaşlanma süreci, miyozit riskini arttırmaktadır. Miyozit, kas ağrısı, güçsüzlük ve kaslarda hassasiyet gibi belirtilere neden olmaktadır (Shafiei et al., 2022: 657).

3.5. Fibromiyalji

Fibromiyalji, kaslarda yaygın ağrı ve hassasiyetle karakterize edilen bir kas hastalığıdır. Yaşlanma süreci, fibromiyalji riskini arttırmaktadır. Fibromiyalji,

yorgunluk, uyku bozuklukları ve duygu durum bozuklukları gibi belirtilere neden olmaktadır.

3.6. Skolyoz

Skolyoz, omurgada anormal bir eğrilikle karakterize edilen bir omurga hastalığıdır. Yaşlanma süreci, skolyoz riskini arttırmaktadır. Skolyoz, sırt ağrısı, omuz ve kalça eşitsizliği ve postürde değişiklik gibi belirtilere neden olmaktadır (Costelloe et al., 2009: 25).

3.7. Omurga Kanal Stenozu

Omurga kanal stenozu, omurganın merkezindeki kanalın daralması sonucu ortaya çıkan bir omurga hastalığıdır. Yaşlanma süreci, omurga kanal stenozu riskini arttırmaktadır. Bu hastalık, sırt ağrısı, bacaklarda uyuşma, yürüme güçlüğü ve kas güçsüzlüğü gibi belirtilere neden olmaktadır (Mose et al., 2021: 825).

SONUÇ

Bu araştırmada, yaşlı bireylerde muskuloskeletal değişiklikler ve hastalıklar üzerine odaklanılmıştır. Yaşlanma süreci, vücutta birçok değişikliğe neden olmakta ve muskuloskeletal sistem de bundan etkilenmektedir. Yaşlı bireylerde kemik yoğunluğu azalması, kas kaybı, eklem kıkırdağı değişiklikleri ve diğer muskuloskeletal sorunlar gibi birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişiklikler, yaşlı bireylerde ağrı, hareket kısıtlılığı ve düşme gibi risklerin artmasına neden olmaktadır.

Araştırmada ele alınan hastalıklar, yaşlı bireylerde sık görülen muskuloskeletal sorunlardan bazılarıdır. Osteoartrit, osteoporoz, romatoid artrit, miyozit, fibromiyalji, skolyoz ve omurga kanal stenozu gibi hastalıklar, yaşlı bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve günlük aktivitelerini sınırlamaktadır.

Yaşlanma sürecindeki muskuloskeletal değişikliklerin ve hastalıkların önlenmesi için birçok önlem alınabilmesi mümkündür. Öncelikle, sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmek önemlidir. Düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme ve sigara içmeme gibi alışkanlıklar, kemik ve kas sağlığına olumlu etki etmektedir. Ayrıca, düzenli olarak kemik yoğunluğu taraması ve diğer kontroller yapmak, kemik hastalıklarının erken teşhis edilmesine yardımcı olmaktadır.

Yaşlı bireylerde muskuloskeletal sorunların tedavisi, hastalığın türüne ve şiddetine göre değişmektedir. Osteoartrit, romatoid artrit ve miyozit gibi hastalıklar için ilaçlar, fizik tedavi ve cerrahi tedaviler kullanılabilmektedir. Osteoporoz için

kemik güçlendirici ilaçlar ve egzersizler kullanılırken, skolyoz ve omurga kanal stenozu gibi hastalıklar için cerrahi müdahale gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Bakan, B., & Sucakli, MH. (2013). Evaluation of musculoskeletal system disorders among the elderly people living in the nursing home. Turkish Journal of Geriatrics, 16(3), 281-285.

Benham, AJ and Geier, KA. (2014). Preparing Nurse Practitioners to Provide Orthopedic Primary Care. Journal for Nurse Practitioners, 10(8), 603-606.

Benham, AJ and Geier, KA. (2016). How Well Are Nurse Practitioners Prepared to Treat Common Musculoskeletal Conditions?. Journal of the American Association of Nurse Practitioners, 35(5), 325-329.

Costelloe, CM; Murphy, WA and Chasen, BA. (2009). Musculoskeletal Pitfalls in F-18-FDG PET/CT: Pictorial Review. Radiographics, 29(3), S25-S30.

DiGiovanni, BF; Southgate, RD; et al. (2014). Factors Impacting Musculoskeletal Knowledge and Clinical Confidence in Graduating Medical Students. Journal of Bone and Joint Surgery, 96A(21).

Erdil, F., & Bayraktar, N. (2010). Nursing Approaches Related to Musculo-Skeletal Problems in Geriatrics. Florence Nightingale Journal of Nursing, 18(2), 106-113.

Figueiredo, LC., Gratao, ACM., & Sato, TD. (2022). Musculoskeletal symptoms in formal and informal caregivers of elderly people. Revista Dor, 23(2).

Gheno, R., Cepparo, JM., & Cotten, A. (2012). Musculoskeletal Disorders in the Elderly. Journal of Clinical Imaging Science, 2, 37.

Gokce Kutsal, Y., Ozdemir, O., & Yagci, I. (2012). Musculoskeletal Pain in Elderly Patients with Osteoporosis: A Multicenter Study. Journal of Korean Medical Science, 27(12), 263-266.

Hasan, MKC., Asmera, NNI., & Hatta, NNKNM. (2021). Prevalence and Impacts of Musculoskeletal Pain among the Elderly Living in The East Coast Region of Peninsular Malaysia. Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences, 25(1), 21-26.

Kennedy, PC; Purtill, H and O'Sullivan, K. (2018). Musculoskeletal pain in Primary Care Physiotherapy: Associations with demographic and general health characteristics. Journal of Bodywork and Movement Therapies, 22(2), 61-66.

Khan, M, Neuhof, A, Cott, C, et al. (2014). Examination of Cardiac Rehabilitation Participants Referred to a Musculoskeletal Clinic. Canadian Journal of Cardiology, 34(5), 343-347.

Kim, YE; Kim, HJ; et al. (2018). Musculoskeletal Problems Affect the Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. Journal of Movement Disorders, 11(3), 133-138.

Lento, PH and Primack, S. (2008). Advances and utility of diagnostic ultrasound in musculoskeletal medicine. Journal of Musculoskeletal Medicine, 1(1), 24-31.

Miranda, VS., deCarvalho, VBF., & Dias, JMD. (2012). Prevalence of chronic musculoskeletal disorders in elderly Brazilians: a systematic review of the literature. Revista Brasileira de Reumatologia, 52(3), 382-387.

Monrad, SU; Zeller, JL; et al. (2011). Musculoskeletal education in US medical schools: lessons from the past and suggestions for the future. Journal of Bone and Joint Surgery, 4(3), 91-98.

Mose, S; Kent, P; et al. (2021). Trajectories of Musculoskeletal Healthcare Utilization of People with Chronic Musculoskeletal Pain-A Population-Based Cohort Study. Journal of General Internal Medicine, 13, 825-843.

Nazarian, LN. (2008). The top 10 reasons musculoskeletal sonography is an important complementary or alternative technique to MRI. American Journal of Roentgenology, 190(6),1621-1626.

Palmer, W; Bancroft, L; et al. (2020). Glossary of terms for musculoskeletal radiology. Skeletal Radiology, 49(Suppl 1), 1-33.

Pugh, JD, Gelder, L, Blazevich, AJ, et al. (2021). Changes in exercise and musculoskeletal symptoms of novice nurses: A one-year follow-up study. Journal of Clinical Nursing, 28(2), 206-213.

Sato, K., Inagaki, R., & Fujita, N. (2022). Prescription drug survey of elderly patients with degenerative musculoskeletal disorders. Journal of Orthopaedic Science, 22(2), 121-126.

Shafiei, M., Chalian, M., & Fayad, LM. (2022). Imaging in Musculoskeletal Oncology Special Considerations in the Elderly. Seminars in Musculoskeletal Radiology, 26(4), 657-668.

Sibbitt, WL and Sibbitt, RR. (2023). Sonoelastography: A powerful technique in musculoskeletal imaging. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 51(1), 131-133.

Sinaj, E. (2022). Encouragıng The Promotıon Of Musculoskeletal Traınıng Among Healthcare Professıonals As A Cost-Effectıve Method For The Preventıon And Management Of Musculoskeletal Dıseases. European Journal of Public Health, 34(Supplement_1), S90-S90.

Takemasa, S., Nakagoshi, R., & Naruse, S. (2015). Factors that affect the quality of life of community-dwelling elderly women with musculoskeletal disorders. Journal of Physical Therapy Science, 27(11), 3429-3431.

Vranceanu, AM, Bakhshaie, J, Ring, D, et al. (2022). A Call for Interdisciplinary Collaboration to Promote Musculoskeletal Health: The Creation of the International Musculoskeletal Mental and Social Health Consortium (I-MESH). Pain Reports, 29(3), 709-715.

Wang, T, Xiong, G, Ladd, A, et al. (2021). Musculoskeletal Education in Medical Schools: a Survey in California and Review of Literature. California Journal of Health Promotion, 31(1), 131-136.

Windhager, R. (2006). Increase of musculoskeletal pains in Austria - What are we waiting for?. Wiener Klinische Wochenschrift, 118(3-4), 67-68.

Yablon, CM; Wu, JS; Eisenberg, RL; et al. (2013). A Needs Assessment of Musculoskeletal Fellowship Training: A Survey of Practicing Musculoskeletal Radiologists. Journal of the American College of Radiology, 10(4), 732-740.

Yazdi, M, Feizi, A, Adibi, P, et al. (2018). A Classification Analysis of Musculoskeletal Complaints and Its Association with Anxiety, Depression and Psychological Distress: Results from a Large-Scale Cross-sectional Study of Adult Iranian Population. Asian Spine Journal, 8(3), 180-185.

BÖLÜM 5

ISBN: 978-625-6971-99-8

miRNA'ların KORONER ARTER HASTALIKLARINDA BİYOBELİRTEÇ ve TERAPÖTİK AJAN OLARAK KULLANILMASIYLA İLGİLİ GELİŞMELER

Dr. Öğr. Üyesi Ulaş DEĞİRMENCİ[1]

Koroner arter hastalığı (KAH), küresel insan nüfusunu etkileyen başlıca kardiyovasküler hastalıklardan biridir. Bu hastalık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm nedenidir (Naghavi et al., 2015). KAH, doğasında inflamasyon barındıran aterosklerotik süreç olarak da tanımlanabilir (Ross, 1999). Ateroskleroz, arteriyel duvarın endotel hasarı, subendotelyal lipoprotein retansiyonu ve kan akışının belli bölgelerde bozulmasıyla sonuçlanan kronik inflamatuar bir hastalıktır. Aterosklerotik lezyon oluşumunun patogenezi, damar duvarının hem immün hem de immün olmayan hücresel bileşenleri içeren çok aşamalı bir süreçtir (Hanssson et al., 2015). miRNA'ların hedef genlerini susturarak protein sentezini azaltması ve dolayısıyla hücre fonksiyonlarını etkilemesi nedeniyle endotelyal hasarda, hücre büyümesinde ve inflamatuar süreçlerde düzenleyici rol oynayabileceği fikri ortaya çıkmıştır (Maitrias et al., 2017). Ayrıca miRNA'ların düz kas proliferasyonunu ve fenotipik değişimini makrofajların aktivitesini arttırarak düzenlediği gösterilmiştir (Reddy et al., 2016). Aterosklerotik plak oluşumunu ve ilerlemesinde rol oynayan sinyalleşme ve moleküler düzenleyici yolaklar halen tam olarak anlaşılamamıştır. Kardiyovasküler hastalıkların moleküler mekanizmalarının anlaşılmasının moleküler ilaçların ve erken teşhis belirteçlerinin geliştirilmesinde yeni ufuklar açacağı düşünülmektedir.

Ateroskleroz ve miRNA'lar

Aterosklerotik lezyon iç endotel tabakanın hasarı nedeniyle başlamaktadır. Bu hasar endotelyal hücrelerin fenotipik değişimiyle adezyon moleküllerinin salgılanmasında artışla sonuçlanmaktadır. Böylelikle dolaşımdaki monositlerin aktive endotel hücrelerine bağlanma ilgisi artmaktadır. Bu noktada endotel hücrelerin

[1] Harran Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-5208-6430

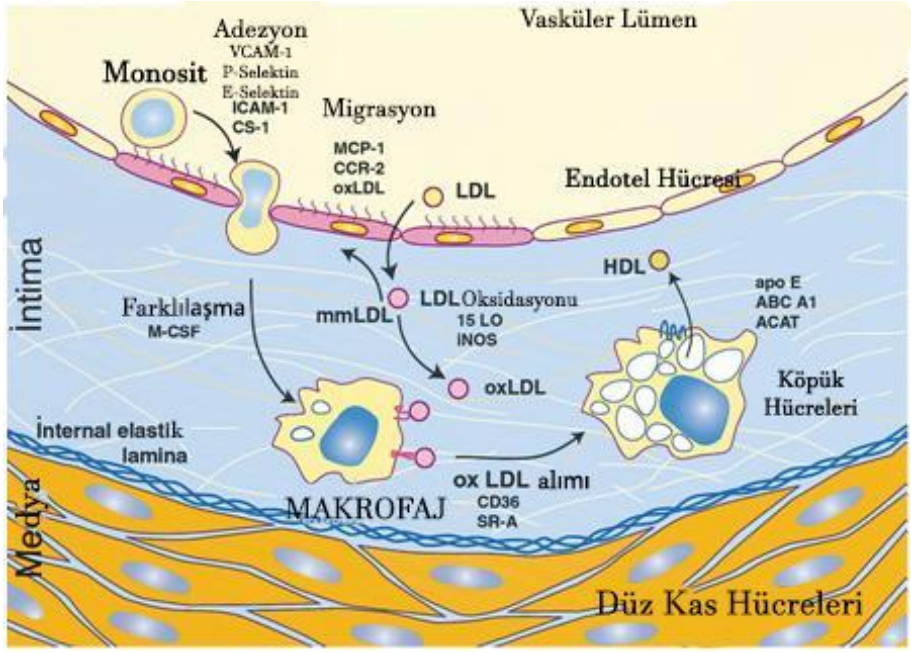
ve lökositlerin adezyon molekülleri, kemokinler ve sitokinler gibi inflamatuar genlerin ekspresyonlarını arttırmak için kullandığı NF-ƙB sinyal yolağı devreye girmektedir (Ait-Oufella et al., 2011). Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin gibi adezyon molekülleri lökositlerin arter duvarına yapışmalarını sağlamaktadırlar (Libby et al., 2011). Adezyon moleküllerinin 3'UTR bölgelerini hedeflemek suretiyle aterosklerozla ilişkilendirilen miR-17-3p (ICAM-1'i hedefler) ve miR-31 (E-selektini hedefler) gibi birçok miRNA tanımlanmıştır (Suarez et al., 2010). Gen ekspresyonlarındaki bu değişimler aterosklerozun ilerlemesinde miRNA'ların rol oynayabileceğini akla getirmektedir (Boon et al., 2015).

Endotelyum ve miRNA'lar

Endotel hücrelerinin platelet agregasyonu, düz kas hücrelerinin büyümesi, inflamasyon ve vasküler tonusun düzenlenmesine yönelik birçok faktörün üretilmesi gibi vasküler biyoloji üzerinde çok çeşitli rolleri vardır (Jiang et al., 2015). Hipertansiyon, hiperlipidemi, proinflamatuar sitokinlerin etkisi gibi çeşitli sebepler endotel hücrelerinin aktive olmalarına ve disfonksiyonlarına neden olabilmektedir (Feng et al., 2017, Candela et al., 2017). TNF-α, IL1-β, oxLDL ve ileri glikasyon son ürünler endotelyal aktivasyonu gösteren proinflamatuar agonistlerdir. Makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri tarafından da salgılandığı bilinen LOX-1 endotel hücreleri üzerindeki majör ox-LDL reseptörüdür. Proaterojenik uyaran sonucunda insan aterosklerotik lezyonlarında LOX-1 ekspresyonu artmaktadır. LOX-1'e ox-LDL bağlanması endotel hücrelerinin adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. Proaterojenik ve proinflamatuar sinyaller VCAM-1, kemokinler, monosit çeken protein-1 (MCP-1), doku faktörü (TF), von Willebrand faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi adezyon ve protrombotik moleküllerin salgılanmasını uyarır. Böylelikle aterosklerotik plak oluşumunu ilerleten monositlerin endotel yüzeyinde tutulumu artar (Barreto et al., 2021). Monositlerin arter duvarındaki disfonksiyona uğrayan endotel hücreleri tarafından tutulumu aterosklerozun en erken patolojik olayıdır. Aterosklerotik süreç başlangıcı Şekil 1'de özetlenmiştir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

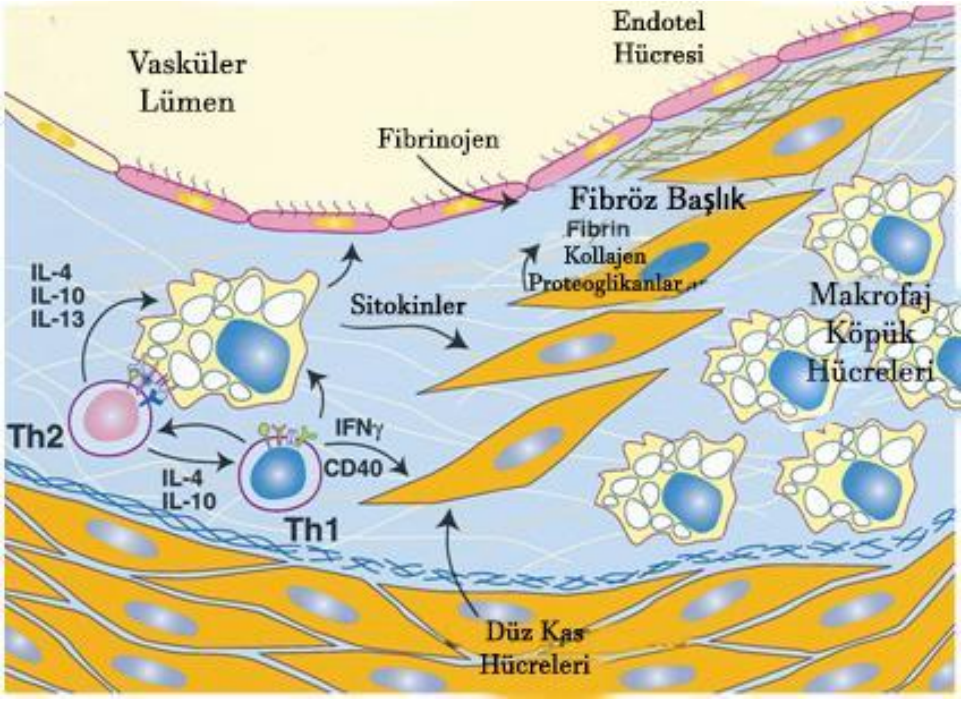
Şekil 1. *Aterosklerotik süreç başlangıcı*



Kaynak: Dr. Ulaş DEĞİRMENCİ'nin "Koroner Arter Hastalıklarında Kruppel Benzeri Faktör 2 Gen Varyasyonlarının Araştırılması" başlıklı doktora tezinden alıntılanmıştır.

Monositler makrofajlara farklılaşarak arter duvarındaki lipit homeostasisini sürdürür ve immün/nonimmün hücre tiplerine etkiyen inflamatuar mediyatörler salgılarlar. Makrofajların lipoprotein moleküllerini fagosite etmesiyle ateroskleroz belirtilerinden olan köpük hücreleri oluşmaya başlar. Tam olarak anlaşılamayan bir sebeple köpük hücreleri arter duvarında birikir. Bu köpük hücreleri plak oluşumuna katkıda bulunan kronik inflamasyonu tetikleyen sitokin ve kemokinler için bir kaynak oluşturmaktadır (Moore et al., 2013). Ateroskleroz ilerleyişi Şekil 2' de özetlenmiştir.

Şekil 2. *Ateroskleroz ilerleyişi*



Kaynak: Dr. Ulaş DEĞİRMENCİ'nin "Koroner Arter Hastalıklarında Kruppel Benzeri Faktör 2 Gen Varyasyonlarının Araştırılması" başlıklı doktora tezinden alıntılanmıştır.

miRNA'ların gen ekspresyonuna etki yoluyla endotel hücre fonksiyonu üzerindeki etkileri düşünüldüğünde, aterosklerotik plak oluşumuna katkı sağladığı söylenebilir (Pankratz et al., 2018). Endotel yaşlanması ve fonksiyon kaybıyla ilişkilendirilmiş miR-34a, miR-217, miR-146a gibi birçok miRNA bulunmaktadır (Deng et al., 2017). miR-34a hücre siklusu düzenleyicisi sirtuin 1'i hedefleyerek hücre siklusu arrestine neden olmaktadır (Boon, 2013). miR-92a endotel hücre fonksiyonunun önemli düzenleyicilerindendir. İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan *in vitro* miR-92a knock-down çalışmaları miR-92a'nın endotelyal transkripsiyonel faktörlerden Kruppel benzeri faktör 2 ve 4'ün (Klf2/Klf4) 3' UTR bölgeleri ile etkileşerek hedeflediğini göstermiştir. miR-92a'nın inhibisyonu Klf4 ekspresyonunun artmasına ve buna bağlı olarak MCP-1, VCAM-1 ve E-selektin inhibisyonuna neden olmuştur (Fang et al., 2012). Hiperkolesterolemik düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör (Ldlr) knockout farelerde miR-92a'nın anjiogenezi inhibe ederek, inflamasyon ve endotelyal disfonksiyonu ilerleterek aterosklerotik lezyonların oluşumuna neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalar miR-92a'yı hedefleyen antagomiR'lerin koruyucu olabileceğini düşün-

dürmektedir (Jae et al., 2020). Vasküler hücrelerde miRNA aracılı LOX-1 regülasyonu da araştırma konusu olmuştur. Örneğin; anjiyotensin II (Ang II) aracılı endotel hücre apoptozisi miR-590-5p ekspresyonunda azalmayla ilişkili bulunmuştur (Luo et al., 2012). Preklinik çalışmalarda proaterojenik ApoE$^{-/-}$ farelerde intravenöz miR-590 mimik uygulamasının miR-590'ın aort aterosklerotik plak ebatında ve lipit içeriğinde anlamlı düşüşe neden olduğu saptanmıştır (He et al., 2015). miR 126 ailesinden olan miR-126-3p ve miR-126-5p ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu modüle ederek inflamasyonu düzenlemektedir (Hosen et al., 2020). Aterosklerotik plak oluşturulan farelerde miR-126 mimik uygulaması plak makrofaj içeriğinde ve ebatında önemli düzeyde azalma sağlamıştır (Zernecke et al., 2009). Endotel hücre fonksiyonu ve yaşlanmasında düzenleyici etkileri bilinen miR-221 ve miR-222'nin koroner arter hastalarının endotelyal progenitör hücrelerinde (EPCs) yüksek düzeyde salgılandığı ve 12 aylık atorvastatin tedavisiyle bu miRNA'ların etkilerinin terse çevrilebildiği gösterilmiştir (Minami et al., 2009). Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda anjiyotensin II-tip 1 reseptör blokeri medoxomil tedavisi miR-221/222 düzeylerini azaltmada etkili olmuştur (Mandraffino et al., 2017). Bu çalışmalar geleneksel tedavilerin miRNA'ların ekspresyonlarını da düzenleyebileceğini göstermektedir.

Koroner Arter Hastalıklarında Biyobelirteç Adayı miRNA'lar

Son yıllarda yapılan araştırma sonuçlarına göre miRNA'lar kardiyovasküler hastalıklar için tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak önem kazanmaktadırlar. miRNA'ların farklı transport araçlarıyla taşınma ve RNAz'lardan korunma özellikleri mRNA'lara göre daha kararlı olmalarını sağlamaktadır. RNA bağlayıcı proteinlerle kompleks oluşturabilirler ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) içinde taşınabilirler (Norata et al., 2013, Arroyo et al., 2011). Çeşitli vücut sıvılarından kolaylıkla elde edilebildikleri için klinik biyobelirteç adayıdırlar. Kardiyovasküler hastalıklar için dolaşımda bulunan miRNA'lar dokuya özgü miRNA'lara göre biyobelirteç olarak daha uygundur (Corsten et al., 2010, Huang et al., 2013).

Aterosklerotik biyobelirteçlerin başlıca örneklerinden biri KAH'daki rolü bilinen miR-1'dir. Preklinik çalışmalar miR-1'in kardiyak fizyolojide önemli rol oynayan iyon kanallarını hedeflediğini göstermiştir (Yang et al., 2007). miR'in akut koroner sendromda da biyobelirteç adayı olabilecei bilinmektedir. miR-1'in yanında miR-133a ve miR-208b'nin akut miyokard enfarktüsünde anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur. Ayrıca bu miRNA'ların farklı düzeyleri miyokard enfarktüsü ve kararsız angina arasında ayrım yapmak için tanısal belirteç olarak kullanılabilir (Widera et al., 2011). miR-18b ve miR-106b plak ilerlemesi ile ilişkili bulunduğundan aterosklerotik hastalarda prognostik biyobelirteç adayı olabilir (Wronska et al., 2015). miRNA'lar sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz'ı

(SERCA2a) düzenleme yoluyla kardiyovaskler hastalıkların patofizyolojisinde önemli rollere sahiptirler. Kalp yetmezliği ve akut miyokard enfarktüsünde SERCA2a düzeyleri azalmaktadır. SERCA2a, miR-574'ün hedefidir ve enfarktüs durumunda upregüle olduğu bulunmuştur (Boštjančič et al., 2012).

Ateroskleroz ve aterotrombotik inme riskini tahmin edebilen biyobelirteçlerin keşfi önemli bir klinik ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu alandaki en umut verici gelişmeler okside LDL (oxLDL), C-reaktif protein (hsCRP), matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-1 (LOX-1) gibi biyomoleküller olmuştur (Kumric et al., 2021). Biyobelirteç perspektifinden bakıldığında dolaşımdaki miRNA'lar insan plazmasında oldukça stabil ve plazma RNaz aktivitesine karşı dirençli yapıya sahiptir (Mitchell et al., 2008). Çeşitli çalışmalarda insan aterosklerotik plaklarındaki miRNA ekspresyon profilleri ve dolaşımdaki seviyeleri araştırılıp belirlenmiştir. Koroner arter hastalığı olmayan ve erken evre aterosklerotik plak oluşumu gözlenen hastalarda yapılan miRNA karakterizasyonu miR-29, miR-100, miR-155, miR-221 ve miR-363 ekspresyonlarının arttığı, miR-490, miR-1273 ve miR-1284 düzeylerinin ise azaldığı görülmüştür (Wang et al., 2015). Sağlıklı torasik arter ile aterosklerotik lezyona sahip bireylerde yapılan karşılaştırmalı çalışmada aterosklerotik lezyonlarda miR-21, mir-34, miR-146 ve miR-210 düzeylerinde artış saptanmıştır (Raitoharju et al., 2011). Benzer şekilde stabil olmayan semptomatik karotis lezyonlarında stabil karotis lezyonlarına göre miR-100, miR-127, miR-133 ve miR-145 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Cipollone et al., 2011). Koroner arter hastaları ve sağlıklı bireylerle yapılan çalışmada mir-145 ve miR-155 seviyelerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır (Faccini et al., 2017). miR-17, miR-92, miR-126, miR-145, miR-155, miR-181, miR-222 ve miR-484 kan düzeylerinin KAH sahip bireylerde anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (Fichtlscherer et al., 2010, Weber et al., 2011, Zhu et al., 2014). miR-132, miR-155 ve miR-186'nın stabil anginada belirteç olabileceği düşünülmektedir (Zeller et al., 2014). Ayrıca hiperhomosisteinemili hastalarda plazma miR-217 artışının serum lipit parametreleri ile korele olduğu ve ateroskleroz ilerlemesinde belirteç olarak kullanılabileceği ortaya konulmuştur (Liu et al., 2018). miR-27 ailesinden miR-27a ve miR-27b endotel hücrelerinden ve kardiyak vasküler dokudan yüksek düzeyde salgılanmaktadır (Zhang et al., 2019). miR-27a kardiyak doku gelişiminde tiroid hormon reseptör β1'i hedefleyerek kardiyak ventriküler miyositlerdeki kontraktilite düzenleyicisi olan β-miyozin ağır zinciri ekspresyonunu arttırır (Nishi et al., 2011). Periferal arter hastalarında miR-27b seviyelerinin hem plak dokusunda hem de serumda yükseldiği gösterilmiştir (Li et al., 2011). miR-27 ailesinin ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini işaret eden oksidatif stres, lipit metabolizması ve inflamasyon ilişkisini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Aryal et al., 2014, Chen et al., 2012).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Koroner Arter Hastalıklarında miRNA Terapisi

Yakın zamana kadar miRNA'ların göreceli tespit kolaylığı ve stabilitelerinden dolayı biyobelirteç potansiyeli üzerine yoğunlaşılmıştır (Bonneau et al., 2019). Bununla birlikte miRNA'ların birçok moleküler yolakta ana düzenleyici olmaları sebebiyle ilaç firmalarını bu alanda ilaç geliştirmeye yöneltmiştir. miRNA tabanlı geliştirilen birkaç ilaç klinik araştırmaların çeşitli fazlarında denenmektedir (Chakraborty et al., 2021). Kronik HCV enfeksiyonu tedavisi için miR-122 inhibitörlerinin klinik kullanımı örnek olarak verilebilir (van der Ree et al., 2017). Strateji, miR-122'nin viral genomun 5' UTR bölgesiyle etkileşerek viral RNA akümülasyonunu arttırdığını gösteren çalışmalar üzerine kurulmuştur (Jopling et al., 2005). Alport sendromu ve polikistik böbrek hastalığını tedavi etmek için sırasıyla miR-21 (RG-012 - NCT03373786) ve miR-17'yi (RGLS8429 – Regulus Therapeutics) hedefleyen anti-miR stratejisi üzerine kurulu klinik çalışmalar da yapılmaktadır. Kanser alanında miRNA terapisini amaçlayan MRX34 ile ilk klinik kanser araştırmaları yapılmıştır. Çalışmada tümör süpresör özelliği olan ve tümörde ekspresyonu azalan miR-34a hedeflenmiştir. Ancak bu çalışma immün ilişkili yan etkileri nedeniyle faz 1 aşamasında durdurulmuştur (Hong et al., 2020).

Kardiyovasküler ve ilişkili hastalıklarda da miRNA terapisi ile ilgili çok sayıda araştırma yürütülmektedir. miRNA'ları terapötik hedefleme stratejisi miRNA inhibitör ve süngerleri kullanmaktır. miRNA inhibitörü hedef mRNA dizisi için yüksek afinite ve özgüllüğe sahip olmalıdır. Aynı zamanda nükleaz dirençli, düşük toksisite göstermeli ve sentez maliyetinin de düşük maliyetli olması gereklidir. AntimiR'lerin en seçkin grupları antagomiR'ler ve kilitli nükleik asitlerdir. Bu antagomiR'ler 3'kolesterol, 2'-O-metil, 2'O-floro ya da 2'O-metoksimetil ile konjuge edilmiş oligonükleotidlerdir. Kolesterol grubu eklenmesi antagomiR'lerin hücresel alınımını arttırırken, 2'-O-metil, 2'O-floro ve 2'O-metoksimetil gruplarının eklenmesi daha etkili bağlanma özelliği kazandırmaktadır (Krützfeldt et al., 2005). AntagomiR'ler geniş terapötik uygulama potansiyeline sahiptir. Transvers aortik konstrüksiyon uygulanan farelerde miR-21 için kullanılan antagomiR'in kardiyak fibrozis ve hipertrofi derecesini azalttığı gösterilmiştir (Thum et al., 2008). miR-92a'yı hedefleyen antagomiR iskemi sonrası artan neovaskülerizisyon etkiye sebep olmuştur. antagomiR-92a'nın tek bir enjeksiyonunun endotelyal disfonksiyonu ve aterosklerozu durdurduğu görülmüştür (Iaconetti et al., 2012, Loyer et al., 2014). Çeşitli çalışmalarda antagomiR-25'in koruyucu etkileriyle ilgili sonuçlar çıkmasına rağmen başka bir çalışmada 80 mg/kg konsantrasyonda intraperitoneal enjeksiyonunun spontan kardiyak disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (Dirkx et al., 2013). Vasküler gelişimi ve anjiyogenezi düzenleyen miR-92a'nın inhibe edilmesinin deneysel damar yara-

lanması modelli araştırmalarda olumlu sonuçlar doğurduğu tespit edilmiştir (Bonauer et al., 2009, Lucas et al., 2017). Bu preklinik bulgulara dayanarak yapılan araştırmada nükleik asit bazlı antisens oligonükleotid yapıdaki MRG-110 tedavisinin kardiyovasküler hastalıklarda ve yara iyileşmesinde terapötik etkisi bilinen miR-92a düzeylerini insan periferal kan hücrelerinde azalttığı saptanmıştır (Abplanalp et al., 2020). Farklı deneysel modellerde miRNA inhibisyonunun terapötik uygulamaları üzerine çalışmalar yürütülse de kardiyak dokuda diğer dokulara göre miRNA hedeflemesiyle ilgili daha fazla zorlukla karşılaşılmaktadır. AntimiR uygulamaları çoğunlukla 0.5 ila 25 mg/kg arasında değişen dozlarla tek seferde ya da tekrarlayan dozlarda yapılmaktadır. Ancak kardiyovasküler sistemdeki miRNA konsantrasyonlarını azaltmak için yaklaşık olarak 8 ila 80 mg/kg arasında değişen dozlar gerekmektedir (Hinkel et al., 2013).

Sentetik miRNA'ların kullanıldığı miRNA mimetik terapisi hastalık sırasında sentezi azalan miRNA'ları yerine koymak ya da hastalık patolojisinde gerekli gen yolaklarını düzenlemeyi amaçlamaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar hastalıktan etkilenen hücrelerde azalan miRNA restorasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Azalan miRNA düzeyleri miRNA mimikleri ya da adeno ilişkili virüsler (AAVs) kullanılarak düzenlenebilmektedir. miRNA mimikleri genleri hedefleyen çift sarmal yapıda oligonükleotidlerdir. miRNA replasman teknolojisi ile ilgili miRNA'ları spesifik bir dokuya hedeflendirme ve sürekli hedef baskısı oluşturmak için çeşitli dozların gerekliliği gibi güncel zorluklarla karşılaşılmaktadır. Ayrıca miRNA'ları gen hedeflerine ulaştırmak için viral vektörlerin kullanımıyla ilgili çalışmalarda yürütülmektedir (Gentner et al., 2009, Soh et al., 2013). Örneğin endotel hücrelerinde de salgılanan ve KAH'na sahip bireylerin plazmasında düzeyinin azaldığı bilinen miR-181b'nin miRNA mimiklerinin KAH tedavi stratejinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (Sun et al., 2014). Terapötik miRNA moleküllerinin uygulandığı *in vivo* çalışmalarda çift zincirli yapıya sahip olmaları nedeniyle, siRNA uygulamalarında karşılaşılan benzer zorluklar görülmektedir. Bu oligonükleotidleri hücrelere iletmek için lipozomlar, polimerik miçeller ve lipoprotein tabanlı ilaç taşıyıcıları geliştirilmeye devam etmektedir. miRNA'ların endojen yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) partikülleriyle ilişki içinde olduğu ve HDL partiküllerinin taşıyıcısı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (Vickers et al., 2011).

Günümüze kadar yapılan araştırmalar miRNA'ların hastalık patogenezinde yer aldıklarına dair çok sayıda kanıt sağlamıştır. Bir sonraki adım mevcut veriler ve yapılacak çalışmalar ışığında klinik uygulamalarda miRNA'lardan faydalanmak olacaktır.

Kaynaklar

Abplanalp, W. T., Fischer, A., John, D., Zeiher, A. M., Gosgnach, W., Darville, H., … Dimmeler, S. (2020). Efficiency and Target Derepression of Anti-miR-92a: Results of a First in Human Study. Nucleic Acid Ther, 30(6), 335–345. doi:10.1089/nat.2020.0871.

Ait-Oufella, H., Taleb, S., Mallat, Z., & Tedgui, A. (2011). Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 31, 969–979. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207415.

Arroyo, J. D., Chevillet, J. R., Kroh, E. M., Ruf, I. K., Pritchard, C. C., Gibson, D. F., … Tewari, M. (2011). Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. Proc Natl Acad Sci U S A, 108(12), 5003–5008. doi: 10.1073/pnas.1019055108.

Aryal, B., Rotllan, N., & Fernandez-Hernando, C. (2014). Noncoding RNAs and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep, 16, 407. doi:10.1007/s11883-014-0407-3.

Barreto, J., Karathanasis, S.K., Remaley, A. & Sposito, A.C. (2021). Role of LOX-1 (Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1) as a cardiovascular risk predictor: mechanistic insight and potential clinical use. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 41, 153–166. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315421.

Bonauer, A., Carmona, G., Iwasaki, M., Mione, M., Koyanagi, M., Fischer, A., … Dimmeler, S. (2009). MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. Science, 324(5935), 1710–1713. doi: 10.1126/science.1174381.

Bonneau, E., Neveu, B., Kostantin, E., Tsongalis, G.J., & De Guire, V. (2019). How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market. EJIFCC, 30, 114–127.

Boon, R. A. (2013). Endothelial microRNA tells smooth muscle cells to proliferate. Circ Res, 113(1), 7–8. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301636.

Boon, R.A. (2015). Circulating microRNAs link inflammation to impaired wound healing in diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 35, 1296–1297. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305670.

Boštjančič, E., Zidar, N., & Glavač, D. (2012). MicroRNAs and cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase-2 in human myocardial infarction: expression and bioinformatic analysis. BMC genomics, 13, 552. doi: 10.1186/1471-2164-13-552.

Candela, J., Wang, R., & White, C. (2017). Microvascular endothelial dysfunction in obesity is driven by macrophage-dependent hydrogen sulfide depletion. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 37, 889–899. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309138.

Chakraborty, C., Sharma, A.R., Sharma, G., & Lee, S.S. (2021). Therapeutic advances of miRNAs: a preclinical and clinical update. J Adv Res, 28, 127–138. doi:10.1016/j.jare.2020.08.012.

Chen, W.J., Yin, K., Zhao, G.J., Fu, Y.C., & Tang, C.K. (2012). The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis. Atherosclerosis**,** 222, 314–323, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.

Cipollone, F., Felicioni, L., Sarzani, R., Ucchino, S., Spigonardo, F., Mandolini, C., … Buttitta, F. (2011). A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. Stroke, 42(9), 2556–2563. doi:10.1161/STROKEAHA.110.597575.

Corsten, M. F., Dennert, R., Jochems, S., Kuznetsova, T., Devaux, Y., Hofstra, L., Wagner, D. R., Staessen, J. A., Heymans, S., & Schroen, B. (2010). Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*, *3*(6), 499–506. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957415.

Deng, S., Wang, H., Jia, C., Zhu, S., Chu, X., Ma, Q., … Dong, C. (2017). MicroRNA-146a induces lineage-negative bone marrow cell apoptosis and senescence by targeting polo-like kinase 2 expression Arterioscler Thromb Vasc Biol, *37*(2), 280–290. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308378.

Dirkx, E., da Costa Martins, P. A., & De Windt, L. J. (2013). Regulation of fetal gene expression in heart failure. Biochim Biophys Acta, 1832(12), 2414–2424. doi:10.1016/j.bbadis.2013.07.023.

Faccini, J., Ruidavets, J. B., Cordelier, P., Martins, F., Maoret, J. J., Bongard, V., … Vindis, C. (2017). Circulating miR-155, miR-145 and let-7c as diagnostic biomarkers of the coronary artery disease. Sci Rep, 7, 42916. doi:10.1038/srep42916.

Fang, Y. & Davies, P.F. (2012). Site-specific microRNA-92a regulation of Kruppel-like factors 4 and 2 in atherosusceptible endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 32, 979–987. doi:10.1161/ATVBAHA.111.244053.

Feng, S., Bowden, N., Fragiadaki, M., Souilhol, C., Hsiao, S., Mahmoud, M., … Evans, P.C. (2017). Mechanical activation of hypoxia-inducible factor 1α drives endothelial dysfunction at atheroprone sites. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 37(11), 2087-2101. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309249.

Fichtlscherer, S., De Rosa, S., Fox, H., Schwietz, T., Fischer, A., Liebetrau, C., … Dimmeler, S. (2010). Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. Circ Res, 107(5), 677–684. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.215566.

Gentner, B., Schira, G., Giustacchini, A., Amendola, M., Brown, B. D., Ponzoni, M., & Naldini, L. (2009). Stable knockdown of microRNA in vivo by lentiviral vectors. Nat Methods, 6(1), 63–66. doi: 10.1038/nmeth.1277.

Hansson, G.K., Libby, P., & Tabas, I. (2015). Inflammation and plaque vulnerability. J Intern Med, 278, 483–93. doi:10.1111/joim.12406.

He, P. P., OuYang, X. P., Li, Y., Lv, Y. C., Wang, Z. B., Yao, F., … Tang, C. K. (2015). MicroRNA-590 inhibits lipoprotein lipase expression and prevents atherosclerosis in apoE knockout mice. PloS one, 10(9), e0138788. doi:10.1371/journal.pone.0138788.

Hinkel, R., Penzkofer, D., Zühlke, S., Fischer, A., Husada, W., Xu, Q. F., … Dimmeler, S. (2013). Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model. Circulation, 128(10), 1066–1075. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001904.

Hong, D. S., Kang, Y. K., Borad, M., Sachdev, J., Ejadi, S., Lim, H. Y., … Beg, M. S. (2020). Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. Br J Cancer, 122(11), 1630–1637. doi: 10.1038/s41416-020-0802-1.

Hosen, M.R., Goody, P.R., Zietzer, A., Nickenig, G. & Jansen, F. (2020). MicroRNAs as master regulators of atherosclerosis: from pathogenesis to novel therapeutic options. Antioxid Redox Signal, **33**, 621–644. doi:10.1089/ars.2020.8107.

Huang, F., Zhu, X., Hu, X. Q., Fang, Z. F., Tang, L., Lu, X. L., & Zhou, S. H. (2013). Mesenchymal stem cells modified with miR-126 release angiogenic factors and activate Notch ligand Delta-like-4, enhancing ischemic angiogenesis and cell survival. Int J Mol Med, 31(2), 484–492. doi:10.3892/ijmm.2012.1200.

Iaconetti, C., Polimeni, A., Sorrentino, S., Sabatino, J., Pironti, G., Esposito, G., Curcio, A., & Indolfi, C. (2012). Inhibition of miR-92a increases endothelial proliferation and migration in vitro as well as reduces neointimal proliferation in vivo after vascular injury. Basic Res Cardiol, 107(5), 296. doi:10.1007/s00395-012-0296-y.

Jaé, N., & Dimmeler, S. (2020). Noncoding RNAs in Vascular Diseases. Circ Res, 126(9), 1127–1145. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315938.

Jiang, Y.Z., Manduchi, E., Jimenez, J.M., & Davies, P.F. (2015). Endothelial epigenetics in biomechanical stress: disturbed flow-mediated epigenomic plasticity in vivo and in vitro. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 35, 1317–1326. doi:10.1161/ATVBAHA.115.303427.

Jopling, C.L., Yi, M., Lancaster, A.M., Lemon, S.M., & Sarnow, P. (2005). Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. Science, 309, 1577–1581. doi: 10.1126/science.1113329.

Krützfeldt, J., Rajewsky, N., Braich, R., Rajeev, K. G., Tuschl, T., Manoharan, M., & Stoffel, M. (2005). Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. Nature, 438(7068), 685–689. doi:10.1038/nature04303.

Kumric, M., Borovac, J.A., Martinovic, D., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2021) Circulating biomarkers reflecting destabilization mechanisms of coronary artery plaques: are we looking for the impossible? Biomolecules, 11, 881–900, doi: 10.3390/biom11060881.

Li, T., Cao, H., Zhuang, J., Wan, J., Guan, M., Yu, B., Li, X., & Zhang, W. (2011). Identification of miR-130a, miR-27b and miR-210 as serum biomarkers for atherosclerosis obliterans. Clin Chim Acta, 412(1-2), 66–70. doi: 10.1016/j.cca.2010.09.029.

Libby, P., Ridker, P.M., & Hansson, G.K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature, 473, 317–25. doi:10.1038/nature10146.

Liu, K., Xuekelati, S., Zhou, K., Yan, Z., Yang, X., Inayat, A., … Guo, X. (2018). Expression profiles of six atherosclerosis-associated microRNAs that cluster in patients with hyperhomocysteinemia: A clinical study. DNA Cell Biol, 37(3), 189–198. doi:10.1089/dna.2017.3845.

Loyer, X., Potteaux, S., Vion, A. C., Guérin, C. L., Boulkroun, S., Rautou, P. E., … Tedgui, A. (2014). Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. Circ Res, 114(3), 434–443. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302213.

Lucas, T., Schafer, F., Muller, P., Eming, S.A., Heckel, A., & Dimmeler, S. (2017). Light-inducible antimiR-92a as a therapeutic strategy to promote skin repair in healing-impaired diabetic mice. Nat Commun, 8, 15162, doi:10.1038/ncomms15162.

Luo, P., Zhang, W. F., Qian, Z. X., Xiao, L. F., Wang, H., Zhu, T. T., Li, F., … Zhang, Z. (2016). MiR-590-5p-meidated LOX-1 upregulation promotes Angiotensin II-induced endothelial cell apoptosis. Biochem Biophys Res Commun, 471(4), 402–408. doi:10.1016/j.bbrc.2016.02.074.

Mandraffino, G., Aragona, C. O., Cairo, V., Scuruchi, M., Lo Gullo, A., D'Ascola, A., … Imbalzano, E. (2017). Circulating progenitor cells in hypertensive subjects: Effectiveness of a treatment with olmesartan in improving cell number and miR profile in addition to expected pharmacological effects. PloS one, 12(3), e0173030. doi:10.1371/journal.pone.0173030.

Maitrias, P., Metzinger-Le Meuth, V., Nader, J., Reix, T., Caus, T., & Metzinger, L. (2017). The involvement of miRNA in carotid-related stroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 37,1608–1617. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309233.

Minami, Y., Satoh, M., Maesawa, C., Takahashi, Y., Tabuchi, T., Itoh, T., & Nakamura, M. (2009). Effect of atorvastatin on microRNA 221 / 222 expression in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest, 39(5), 359–367. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02110.x.

Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., … Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci U S A, 105(30), 10513–10518. doi:10.1073/pnas.0804549105.

Moore, K. J., Sheedy, F. J., & Fisher, E. A. (2013). Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance Nat Rev Immunol, *13*(10), 709–721. doi: 10.1038/nri3520.

Naghavi, M., Wang, H., Lozano, R., Davis, A., Liang, X., Zhou, M., … Abd-Allah, F. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, 385(9963), 117–171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.

Nishi, H., Ono, K., Horie, T., Nagao, K., Kinoshita, M., Kuwabara, Y., … Kimura, T. (2011). MicroRNA-27a regulates beta cardiac myosin heavy chain gene expression by targeting thyroid hormone receptor beta1 in neonatal rat ventricular myocytes. Mol Cell Biol, 31(4), 744–755. doi:10.1128/MCB.00581-10.

Norata, G. D., Sala, F., Catapano, A. L., & Fernández-Hernando, C. (2013). MicroRNAs and lipoproteins: a connection beyond atherosclerosis?. Atherosclerosis, 227(2), 209–215. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.11.019.

Pankratz, F., Hohnloser, C., Bemtgen, X., Jaenich, C., Kreuzaler, S., Hoefer, I., … Grundmann, S. (2018). MicroRNA-100 suppresses chronic vascular inflammation by stimulation of endothelial autophagy. Circ Res, 122(3), 417-432. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311428.

Raitoharju, E., Lyytikäinen, L. P., Levula, M., Oksala, N., Mennander, A., Tarkka, M., …Lehtimäki, T. (2011). miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the tampere vascular study. Atherosclerosis, 219(1), 211–217. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020.

Reddy, M.A., Das, S., Zhuo, C., Jin, W., Wang, M., Lanting, L., & Natarajan, R. (2016). Regulation of vascular smooth muscle cell dysfunction under diabetic conditions by miR-504. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 36, 864–873. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306770.

Ross, R. (1999). Atherosclerosis—An inflammatory disease. N Engl J Med., 340(2), 115–126. doi:10.1056/NEJM199901143400207.

Soh, J., Iqbal, J., Queiroz, J., Fernandez-Hernando, C., & Hussain, M. M. (2013). MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion. Nat Med, 19(7), 892–900. doi:10.1038/nm.3200.

Suarez, Y., Wang, C., Manes, T.D., & Pober, J.S. (2010). Cutting edge: TNF-induced microRNAs regulate TNFinduced expression of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 on human endothelial cells: feedback control of inflammation. J Immunol, 184, 21–5. doi:10.4049/jimmunol.0902369.

Sun, X., He, S., Wara, A. K. M., Icli, B., Shvartz, E., Tesmenitsky, Y., Belkin, N., … Feinberg, M. W. (2014). Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor-κB activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circ Res, 114(1), 32–40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302089.

Thum, T., Gross, C., Fiedler, J., Fischer, T., Kissler, S., Bussen, M., … Engelhardt, S. (2008). MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. Nature, 456(7224), 980–984. doi:10.1038/nature07511.

van der Ree, M. H., de Vree, J. M., Stelma, F., Willemse, S., van der Valk, M., Rietdijk, S., … Reesink, H. W. (2017). Safety, tolerability, and antiviral effect of RG-101 in patients with chronic hepatitis C: a phase 1B, double-blind, randomised controlled trial. Lancet, 389(10070), 709–717. doi:10.1016/S0140-6736(16)31715-9.

Vickers, K. C., Palmisano, B. T., Shoucri, B. M., Shamburek, R. D., & Remaley, A. T. (2011). MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. Nat Cell Biol, 13(4), 423–433. doi:10.1038/ncb2210

Wang, R., Dong, L.D., Meng, X.B., Shi, Q., & Sun, W.Y. (2015). Unique microRNA signatures associated with early coronary atherosclerotic plaques. Biochem Biophys Res Commun, 464, 574–579. doi:10.1016/j.bbrc.2015.07.010.

Weber, M., Baker, M.B., Patel, R.S., Quyyumi, A.A., Bao, G., & Searles, C.D. (2011). MicroRNA expression profile in CAD patients and the impact of ACEI/ARB. Cardiol Res Pract, 2011, 532915. doi: 10.4061/2011/532915.

Widera, C., Gupta, S. K., Lorenzen, J. M., Bang, C., Bauersachs, J., Bethmann, K., … Thum, T. (2011). Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. J Mol Cell Cardiol, 51(5), 872–875. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.

Wronska, A., Kurkowska-Jastrzebska, I., & Santulli, G. (2015). Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease Acta Physiol (Oxf), 213(1), 60–83. doi:10.1111/apha.12416.

Yang, B., Lin, H., Xiao, J., Lu, Y., Luo, X., Li, B., … Wang, Z. (2007). The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2. Nat Med, 13(4), 486–491. doi: 10.1038/nm1569.

Zeller, T., Keller, T., Ojeda, F., Reichlin, T., Twerenbold, R., Tzikas, S., … Blankenberg, S. (2014). Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris. Eur Heart J, 35(31), 2106–2114. doi:10.1093/eurheartj/ehu151.

Zernecke, A., Bidzhekov, K., Noels, H., Shagdarsuren, E., Gan, L., Denecke, B., … Weber, C. (2009). Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. Sci Signal, 2(100), ra81. doi:10.1126/scisignal.2000610.

Zhang, X.L., An, B.F., & Zhang, G.C. (2019). MiR-27 alleviates myocardial cell damage induced by hypoxia/reoxygenation via targeting TGFBR1 and inhibiting NF-kappaB pathway. Kaohsiung J Med Sci, 35, 607–614. doi:10.1002/kjm2.12092.

Zhu, G. F., Yang, L. X., Guo, R. W., Liu, H., Shi, Y. K., Ye, J. S., & Yang, Z. H. (2014). microRNA-155 is inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by the Gensini score. Coron Artery Dis, 25(4), 304–310. doi:10.1097/MCA.0000000000000088.

BÖLÜM 6

ISBN: 978-625-6971-99-8

ELEKTRONİK NİKOTİN DAĞITIM SİSTEMLERİ

Abdülkadir DENİZ[1]

Doç. Dr. Belgin YILDIRIM[2]

Doç. Dr. Safiye ÖZVURMAZ[3]

Doç. Dr. Filiz ADANA[4]

GİRİŞ

Sigara içmek ve/veya sigara dumanına maruz kalmak; sağlık, sosyal, ekonomik ve çevresel açıdan yıkıcı sonuçları olan global bir sorundur. Sigara, nikotin başta olmak üzere 7000'den fazla kimyasal ihtiva etmektedir. Bu kimyasallar; kanser, pnömoni, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, romatoid artrit, bozulmuş bağışıklık fonksiyonu, kardiyovasküler hastalık gibi birçok ciddi hastalığa sebep olurken ayrıca bağımlılığa da neden olmaktadır. (Bilano vd., 2015). Dünya Sağlık Örgütü, her yıl yaklaşık sekiz milyon insanın sigara kullanımı ve/veya maruziyeti nedeniyle yaşamını yitirdiğini bildirmektedir (DSÖ, 2021).

Sigaranın kanıtlanmış birçok zararı olmasına karşın oluşturduğu bağımlılık nedeniyle toplumda halen kullanımı yaygın şekilde devam etmektedir. Ayrıca sigara şirketlerinin ekonomik çıkarlarını korumak için çeşitli pazarlama stratejileri

[1] Doktora Öğrencisi Abdülkadir DENİZ, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-5255-1195
[2] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-5451-5526
[3] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1842-3058
[4] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-7677-0170

geliştirerek sigara satışını sürdürme girişimleri bulunmaktadır. Bu girişimler doğrultusunda sigara şirketleri, "potansiyel maruziyeti azaltılmış ürünler" geliştirmişlerdir (Besaratinia ve Tommasi., 2014). Bu ürünlerin başında ise elektronik sigaralar (e-sigaralar) gelmektedir. Bu doğrultuda sigara şirketleri, azalan sigara tüketimine karşı, geleneksel sigaralara göre daha güvenli alternatifler olarak sunulan ve yeni tütün ürünlerinden olan aromalı e-sigaraları tüketicilerin kullanımına sunmuşlardır. E-sigaralar çiğ aerosollerinin (yaygın olarak e-sigara buharı olarak bilinir) solunması, tütünü yakmadan sigara içme hissinin sağlanması ve istenen nikotin ihtiyacının karşılanması nedeniyle son yıllarda yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. E-sigaralar kullanıcıya yüksek konsantrasyonlarda nikotin sağlayabilmekte ancak bu konsantrasyonlar farklılık gösteren çok sayıda bileşene bağlı olarak değişebilmektedir (Bhalearo vd., 2019).

E-sigaralar sigara içmenin daha sağlıklı bir altenatifi olarak tanımlanmış olsalar da, e-sigaraların ihtiva ettiği aerosollerin içeriğinde çok çeşitli zararlı ürünler bulunmaktadır (Sapru vd., 2020). Bu nedenle e-sigara içen ve e-sigara buharına pasif olarak maruz kalan kişiler için önemli sağlık riskleri bulunmaktadır. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalar, e-sigaraların geleneksel sigaralara hem benzer hem de farklı şekillerde solunum yolu hasarına neden olabileceğini düşündürmektedir (Lachireddy ve Capon, 2016; Bhalearo vd., 2019). Bu doğrultuda Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Solunum Derneği, e-sigaranın sigarayı bırakmanın alternatifi olarak kullanılmasını önermemektedir (Bertholon vd., 2013).

Elektronik Nikotin Dağıtım Sistemleri ve Özellikleri

E-sigaralar, aromalı elektronik sigara sıvısı (e-sıvı) çözeltilerinin aerosol oluşturmaya yetecek sıcaklıklarda ısıtılarak kullanıcıya nikotin, tatlandırıcılar ve diğer bileşenlerle birlikte verilmesini sağlayan, pille çalışan cihazlardır. (Rom vd., 2015; Beaglehole vd., 2019 ; Spahn vd., 2021). Elektronik nikotin dağıtım sistemleri (ENDS) kapsamında ele alınan e-sigaralar; e-nargile, gelişmiş kişisel buharlaştırıcılar (APV) veya vape kalem gibi farklı şekillerde isimlendirilmektedirler. İlk olarak 1963'te Herbert A. Gilbert tarafından icat edilmesine rağmen ticari olarak uygun tasarımın patenti eczacı Çin'li Hon Lik tarafından alınmıştır. Orijinal olarak 2003 yılında Çin'de üretildiğinden bu yana hızla gelişerek yaygınlaşmıştır (Bhatnagar vd., 2014). Özellikle 2000'li yıllar itibariyle ise sigara içenlerin sigara kullanma şeklini değiştiren teknolojik bir cihaz haline gelmiştir. (Clapp ve Caspers, 2017).

E-sigaralar farklı şekillerde isimlendirilmelerine rağmen tüm türlerinde temel fiziksel bileşenler aynıdır. E-sigaralar temelde; mikroçip denetleyici, sensör ve

ISBN: 978-625-6971-99-8

pil, yanan bir sigara ucunu simüle eden kırmızı bir led ile kartuşun içindeki sıvıyı sigara dumanını taklit eden buhara dönüştüren atomizerden oluşmaktadır. Dolayısıyla e-sigaraların temelde dört bileşeni bulunmaktadır. Bunlar:

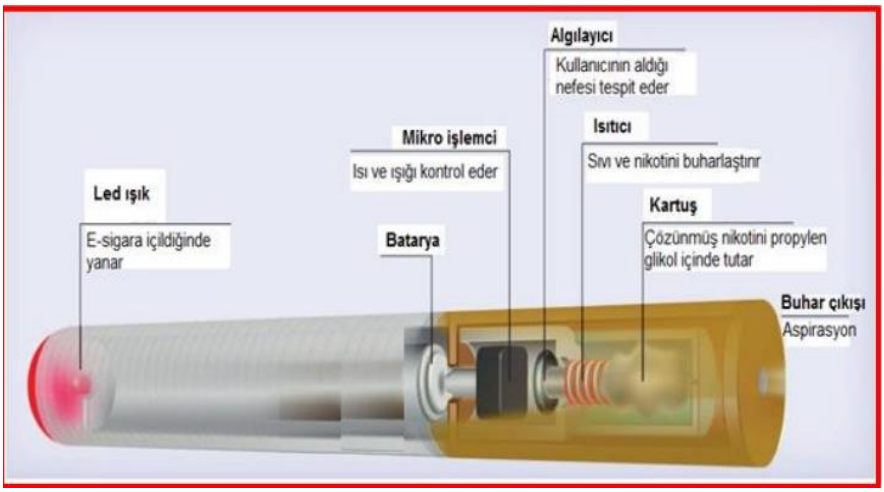
1) Bobini ısıtmak için kullanılan bir pil (şarj edilebilir veya yeniden doldurulamaz),

2) E-sıvıyı depolamak için kullanılan bir kartuş,

3) Atomizer odası,

4) Ağızlıktır (Giroud vd., 2015;Breitbarth vd., 2018), (Şekil 1).

Şekil 1. E-sigara genel yapısı (Göney, 2018).



E-sigara cihazlarındaki atomizörler şarj edilebilir lityum pillerle çalışabilmektedir. Yeni nesil e-sigara modellerinde kartuş ve atomizer, 'kartomizer' adı verilen tek bir ünitede birleştirilmiştir. Kullanılmış e-sigara kartuşları veya kartomizerler, e-sigara üreticilerinden veya üçüncü taraf satıcılardan kolayca temin edilerek içerisindeki sıvı değiştirilebilmekte veya yeniden doldurulabilmektedir (Schaller vd., 2013). Bununla birlikte, e-sigara ve dolum ürünlerinin imalatında ve kalite kontrolünde standardizasyon eksikliği nedeniyle aynı marka içinde olduğu kadar farklı e-sigara markaları arasında da önemli performans farklılıkları vardır (Goniewicz vd., 2014).

Püskürtücünün ısıtma bobinleri ve fitilleme için kullanılan malzemeler farklı cihaz türleri arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Yaygın fitilleme malzemeleri arasında silika, organik pamuk, rayon lifleri, paslanmaz çelik ağ ve bambu ipliği bulunmaktadır (Williams vd., 2013;Williams vd., 2019). Isıtma bo-

binleri ise tipik olarak kanthal (demir, krom ve alüminyum), paslanmaz çelik (demir, karbon ve krom) ve nikrom (krom ve nikel) dahil olmak üzere çeşitli metal alaşımlarından yapılan direnç telleridir. Bununla birlikte, nikel ve titanyumdan oluşan saf metal bobinler son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Pil çıkışı, ısıtma bobini direnci ve fitilleme malzemesi, buharlaştırma cihazının sıcaklık aralığını belirlemektedir. Sıcaklık e-sıvıların termal ayrışma sürecini ve sonuçta inhale aerosolün elde edilen kimyasal karışımını önemli ölçüde etkilemektedir. Yüksek sıcaklıklarda (>200°C) üretilen e-sigara aerosollerinde potansiyel olarak zararlı karboniller tespit edilmiştir. Ayrıca bir inhalasyonel toksik madde olan akrolein emisyonunun, ısı arttıkça zararlı etkisinin de 10 kat arttığı bildirilmiştir (Geiss vd., 2016; Sieliman vd., 2016).

E-sıvıların bileşimi, bu ürünleri yapmak için kullanılan geniş nikotin konsantrasyonları ve aroma kimyasalları yelpazesi nedeniyle de büyük ölçüde değişmekte ve bu nedenle elektronik sigaralar tarafından potansiyel olarak solunan çok sayıda farklı kimyasal aerosol karışımıyla sonuçlanmaktadır (Bhalearo vd., 2019; Spahn., 2021).

E-sigaraların piyasaya sürülmelerinden (ve 2007'de ABD pazarında ortaya çıkmalarından) bu yana, nikotin iletimi için iç tasarımı ve dış görünümü sürekli olarak gelişmiş ve sonraki her değişiklik bir "nesil" olarak adlandırılmıştır (Bhatnagar vd., 2016). Şimdiye kadar şekil, boyut ve fiyatlar gibi farklılıklar içeren dört nesil e-sigara kullanıma sunulmuştur (Şekil 2).

Birinci nesil e-sigaralar, geleneksel bir sigaranın görünümüne ve hissine sahip olacak şekilde tasarlanmıştır Birinci nesil e-sigaralar pil ve kartuşla birleştirilen veya kartuştan ayrılan atomizer olmak üzere üç bileşenden oluşmaktadır. Düşük fiyatlı, kolay erişilebilir, tek kullanımlık veya şarj edilebilir özelliklere sahip olup bazı yeni modellerinde yeniden doldurulabilir kartuşlar bulunmaktadır, güç ayarları değiştirilemez ve genellikle yeni başlayanlar veya sigarayı bırakmış eski tiryakiler tarafından tercih edilmektedir.

Kleoatomizörler (temizleyiciler) olarak adlandırılan *ikinci nesil e-sigaralar,* çok voltajlı bir pil, çıkarılabilir bir filaman ile bir püskürtme ünitesinden oluşmaktadır ve daha büyük bir tank kapasitesine sahiptir. Daha ekonomik fiyat, yeniden doldurulabilir depo, şarj edilebilir lityum-iyon pil, kullanıcı tanımlı özeleştirilebilir voltaj ayarı (tipik olarak 3,0 ila 6,0 V) özellikleri ile çoğunun >1,0 Ω direncine sahip ısıtma bobinleri bulunmaktadır. Genellikle acemi veya orta düzeyde kullanıcılar tarafından tercih edilmektedir (Geiss vd., 2016; Sieliman vd., 2016; Clapp ve Caspers., 2017).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Üçüncü nesil e-sigaralar, tüketicinin voltajı/watt değerini ve gücü değiştirmesine izin veren "mod" olarak bilinen kademelere sahiptir ve bazı modellerinde cep telefonunu şarj etme yeteneği gibi ek özellikler bulunmaktadır. Orta/yüksek fiyat, bir veya iki şarj edilebilir lityum-iyon pil, kullanıcı tarafından ayarlanabilen voltaj/watt, yeniden doldurulabilir tank, yeniden yapılandırılabilir atomizör veya tanksız "damlayan" atomizer, <1,0 Ω dirençli ısıtma sağlayan ısıtma bobini özelliklerine sahiptir. Sıcaklıkları, yüksek watt ve düşük dirençle 300° C'yi aşabilir, birinci veya ikinci nesil cihazlardan daha fazla aerosol üretebilir ve çoğunlukla deneyimli kullanıcılar tarafından tercih edilmektedir (Zhu., 2014; Geiss vd., 2016; Sieliman vd., 2016; Clapp ve Caspers., 2017).

Dördüncü nesil e-sigaralar, sabit voltaj sağlayan çeşitli şekillerde pil modelleri içermektedir. Sıcaklık kontrol kutusu modu ile e-sıvıların aşırı ısınmasını ve/veya emici malzemenin yanmasını önlemek için maksimum ısıtma bobini sıcaklığını programlayabilme imkanı sağlayan, çelik, nikel veya titanyum ısıtma bobin, bir veya iki adet şarj edilebilir lityum-iyon veya lityum polimer yüksek amperli pil özellikleri bulunmakta ve en yüksek fiyatlı cihazlar arasında yer almaktadır. Çoğunlukla deneyimli kullanıcılar tarafından tercih edilmektedir (Geiss vd., 2016; Sieliman vd., 2016; Clapp ve Caspers., 2017).

1. Nesil "Cig-a-like"
2. Nesil "Vape-kalem
3. Nesil "Kutu modu"
4. Nesil "Sıcaklık Kontrol Kutusu modu"

Şekil 2. E-sigara gelişim süreci (Clapp ve Jaspers, 2017).

E-Sıvı Bileşenlerinin Karakteristik Özellikleri ve Sağlık Üzerindeki Etkileri

E-sigaralar; nikotin, ağır metaller, uçucu organik bileşikler ve ultra ince parçacıklar gibi çok sayıda toksik maddeye maruziyete neden olmaktadır Bu maruziyetin önemli bir kısmından e-sigaranın ihtiva ettiğ sıvılar sorumlu tutulmaktadır. (Glasser vd., 2017; DeVito vd., 2018; Jensen vd., 2019).

E-sigara sıvısı (e-sıvı); nemlendirici, nikotin, akrolein, formaldehit, tütüne özgü nitrozaminler gibi 7700 tatlandırıcı kimyasaldan oluşan bir çözeltidir. E-

sigara üretimi ile geleneksel sigara üretimi arasındaki en büyük fark, e-sigara dolum sıvısı oluşturmak için aroma maddelerinin yaygın olarak kullanılmasıdır (Zhu., 2014; Margham vd., 2016; Clapp vd., 2017).

E-sıvı hacminin büyük çoğunluğunu temsil eden iki bileşik olan propilen glikol ve bitkisel gliserin; nikotini ve aroma maddelerini süspansiyon halinde tutarak emici malzemenin emilimini artırarak yeterli sıcaklıklarda ısıtıldığında aerosol haline getirilmiş parçacıklar üretilmesini sağlamaktadır. Ayrıca nemlendirici özelliği nedeniyle kullanıcıya sigara içmeye benzer bir "boğaz vuruşu" sağlar. FDA, hem propilen glikol hem de ve bitkisel gliserini oral tüketim için genellikle güvenli (GRAS) olarak sınıflandırmış olsa da, aerosol haline getirilmiş propilen glikol ve bitkisel gliserinin tekrar tekrar inhalasyonunun etkileri belirsizdir (Boulay vd., 2017). Bu nedenle, propilen glikol ve bitkisel gliserin aerosollerine akut maruziyet pulmoner fonksiyonda önemli değişikliklere neden olmazken kronik maruziyet, akciğer fonksiyonunda bozulmaya neden olabilmektedir. Aromaların yaklaşık % 43'ü propilen glikol ve bitkisel gliserin karışımından oluşmaktadır. Glikollere ek olarak, e-sıvının buharlaşması sırasında oluşan toksik maddeler arasında aldehitler, silikon, kurşun ve nikel gibi ağır metaller, uçucu organik bileşikler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar bulunmaktadır (Çeng., 2014). E-sigara buharında bulunan diğer toksik maddeler arasında formalin, asetaldehit, izopren, asetik asit, 2-bütanodion, aseton ve propanol yer almaktadır (Schirpp vd., 2013). Binlerce farklı ürünün emisyonlarında bulunan bu uçucu organik bileşiklere maruz kalma, göz ve solunum yolu tahrişi, nörolojik bozukluk ve karaciğer hasarı gibi etkilere neden olabilmektedir. Ayrıca polisiklik aromatik hidrokarbonlar 100'den fazla bileşikten oluşan bir grup olup kanserojen, nefrotoksik, nörotoksik ve hematotoksik özelliklere sahiptir ve immünolojik, nörolojik ve reprodüktif zararlarının olduğu bildirilmektedir (Goniewicz vd., 2014; Lerner vd.,2016; Williams vd., 2017; Eltoria vd., 2019). E-sigara aerosollerinin analiz sonuçları, partikül madde kütle konsantrasyonu (örn. PM2.5) ve partikül sayısı konsantrasyonu gibi belirteçler bazında tespit edilebilir hava kirletici seviyeler göstermiştir (Fermandez., 2015; Lee vd., 2017). Bazı araştırmalar, e-sigaradaki toksik maddelerin seviyelerinin sağlık riski oluşturmadığını veya yanıcı sigaralara kıyasla daha düşük olduğunu bildirmektedir (Goniewicz., 2014; McAuley., 2012). Diğer çalışmalar ise toksik maddelerin seviyelerinin bazı hastalıklarla ilişkisi olduğunu göstermiştir (McAuley 2012; Schober vd.,2014). E-sigara buharında bulunan diğer toksik maddeler arasında diasetil benzeri diasetin gibi tatlandırıcı bileşikler sayılmaktadır. Bu maddeler tatlandırma için onaylanmış olmasına rağmen inhalasyona maruziyetinin zararlı etkilerinin olup olmadığı onaylanmamıştır. Cinnamaldehit (tarçın), kannabidiol (kenevir yağı), linalool (çiçek/baharat

aroması), mentol (nane), öjenol (karanfil), limonen (narenciye), zencefilol (zencefil) ve etil vanilin yaygın olarak kulanılan e-sigara aroma maddeleridir(Lee ., 2017). Karanfil yağının ana bileşeni olan öjenol (bir fenilpropen bileşiği) ve tarçına karakteristik tat ve kokusunu veren sinamaldehit (α,β-doymamış aldehit) güçlü cilt hassaslaştırıcıları olarak tanımlanan iki yaygın e-sigara aromasıdır (Lopez Saez., 2015). Ayrıca bu temel bileşenlere ek olarak limon (%46), mavi raz (%49), üzüm (%56), kahve (%58), kök birası (%61), tatlı çay için üretiminde önemli artışlar gözlemlenmiştir (Bitzer., 2018). E-sıvılarda kullanılan bir diğer aroma türü ise kiraz veya meyve aromalarıdır. Bu sıvılar benzaldehit oluşturmak için yaygın olarak kullanılan oldukça reaktif, düşük moleküler ağırlıklı bir aldehit aroma maddesi içermektedir. Benzaldehitine hava yoluyla maruziyetin gözlerde ve solunum yollarında tahrişe neden olduğu bildirilmiştir (Kosmider., 2016). Nane aromalı e-sıvılar, e-sigaralar arasında en popüler kullanılan ürünler arasındadır. Mentol, hem e-sigaraları hem de geleneksel sigaraları tatlandırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, inhalasyon yoluyla mentol maruziyetinin doğrudan etkileri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (Hoxha., 2010; Clapp ve Casper 2017). In vitro bir çalışmada, mentol katkı maddelerinin insan periodontal ligament fibroblastları üzerinde zararlı etkiye ve hücre göçünde oldukça önemli bir azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (Kubica., 2014). Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, e-sigaralarda sıklıkla bulunan diasetil, pentanedion ve asetoin (tereyağı), maltol (malt) ve orto-vanilin (vanilya) dahil olmak üzere diğer birçok tatlandırıcı kimyasalın enflamatuar etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tatlandırıcı maruziyetinin insan bronşiyal epitel hücrelerinde transepitelyal direnci önemli ölçüde ve hızlı bir şekilde (20 dakika içinde) azalttığı gösterilmiştir, bu da epitelyal bariyer disfonksiyonuna ve bozulmuş bir inflamatuar yanıta işaret etmektedir. Bu nedenle tatlandırıcı kaynaklı solunum toksisitesi (esas olarak diasetil ve 2,3-pentanedion ve 2,3-heksanedion gibi ikameleri ile ilgili) ile ilgili endişeler bulunmaktadır (Gerloff, 2017). Diasetil'e bir alternatif olan 2,3-pentandion, sıçanlarda hava yolu fibrozu ile ilişkilendirilmiştir. Sınırlı sayıda araştırma nedeniyle, insanlarda e-sigara aromalarının solunmasının neden olduğu sağlık etkileri genellikle iyi şekilde karakterize edilmemiştir (Bhatnagar., 2016). Konu ile ilgili daha fazla sayıda araştırmaya gereksinim duyulmaktadır (Tablo 1).

Şekil 3. E-sigaraların aerosol bileşikleri ve fizyolojik etkileri (ANRF, 2019).

Seri numarası	Aerosol bileşeni	Sağlık riski
1.	Ultra ince parçacıklar	Astım, kardiyovasküler sorunlara yol açan vazokonstriksiyon
2.	Benzen, formaldehit, asetaldehit, toluen, kadmiyum, kurşun ve nikel	Kanserojen, üreme toksini
3.	propilen glikol	Gözleri, boğazı ve solunum yollarını tahriş eder, uzun süreli maruz kalma astıma yol açar
4.	Propilen oksit	kanserojen
5.	dietilen glikol	böbrek ve nörolojik toksisite
6.	Diasetil ve asetil propiyonil (tatlı tatlandırıcılar)	bronşiolit obliterans
7.	karboniller	Kardiyovasküler toksisite
8.	Bakır nanopartiküller	DNA parçalanması, mitokondriyal stres

Nikotin, geleneksel sigaralarda ve e-sigaralarda bulunan ve tütün ürünlerinde bağımlılıktan sorumlu olan ana kimyasal bileşendir (US Department of Health and Human Services., 2014). Yaygın olarak bulunan e-sigara likitleri, 0–36 mg/mL arasında değişen nikotin konsantrasyonları içermektedir. Otuz farklı marka e-sigara üzerinde yapılan bir çalışma, yanıcı bir sigaranın (geleneksek sigaranın) sağladığı nikotine eşdeğer bir miktarda nikotin vermek için 30 nefes çekmenin gerekli olduğunu bildirmiştir (Goniewiecz, 2013). Ancak sonraki araştırmalar, belirtilen sıvı nikotin konsantrasyonu dışındaki değişkenlerin nikotin verimini önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermiştir (Talih vd., 2015). Kullanıcı özellikleri (örn. nefes çekme süresi, yanıcı sigara içen kişi, deneyimli e-sigara kullanıcısı) ve e-sigara özellikleri (örn. cihaz voltajı, direnç) maruz kalınan nikotin düzeyini belirleyici faktörler olduğu bildirilmiştir (Talih vd., 2015).

E-sigara üreticilerine göre, tek bir e-sigara cihazı, geleneksel sigara ile karşılaştırıldığında bir paket sigaraya eşdeğer nikotin içermektedir (Willett., 2019).

Ergenlik döneminde nikotin kullanmak, gelecekte diğer ilaçlara bağımlılık riskini de artırabilir (CDC, 2019; Gentzke vd., 2019). Ergenlik döneminde nikotin içeren cihazların kullanılması beynin dikkat, öğrenme, ruh hali ve dürtü kontrolünden sorumlu kısımlarını olumsuz etkilemektedir. Beyin yaklaşık olarak 25 yaşına kadar gelişmeye devam eder ve her yeni anı oluşturulduğunda veya yeni bir beceri öğrenildiğinde, nöronlar arasında daha güçlü sinapslar inşa edilmektedir. Nikotin, bu sinapsların oluşma şeklini etkileyebilir (Barrington., 2020). Güney Kaliforniya'da 1.312 gençle yapılan bir araştırma, e-sigara kullanıcılarının bir yıllık takipten sonra geleneksel sigara içme olasılıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Barrington., 2020). Bir CDC araştırması, ABD'de satılan e-sigaraların % 99'unun nikotin içerdiğini, bazı etiketlerin nikotin içerip içermediğini açıklamadığını ve bazılarının da %0 nikotin olarak pazarlanmalarına rağmen nikotin içerdiğini göstermiştir (National Center for Chronic Disease Prevention & Health Promotion, 2012).

E-sigaraların Sağlık Üzerindeki Etkileri

E-sigaranın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri

E-sigara kullanımının yaygınlığı, kardiyak olumsuz etkileri kanıtlanmış ve artmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar içerdiği aerosol türüne ve düzeyine göre şiddeti değişmekle birlikte e-sigaranın kardiyovasküler sistem üzerindeki zararlı etkilerinin geleneksel sigaralar ile benzer olduğunu göstermektedir (Farsolinas vd., 2015; Palpant vd., 2015; Antoniewicz., 2016). Farsalinos ve arkadaşları (2013) çalışmalarında % 6.5'in üzerinde konsantrasyona sahip ve yarı yarıya gliserol ve propilen glikol aerosol içeren bir e-sigaranın kardiyovasküler hücreler üzerinde sitotoksik etkili olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde bir başka çalışmada in vitro insan embriyonik hücrelerin e-sigaraya maruziyeti geleneksel bir sigara ile maruziyetine kıyasla daha ciddi kardiyak defektlere neden olmuştur (Palpant vd.,2015). Ayrıca e-sigaranın geleneksel sigaralar ile benzer şekilde oksidatif stres ve disfonksiyonel endotelyum düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Carnevale., 2016). E-sigara kullanıcılarının daha yüksek miyokard enfarktüsü ve aort sertliği görülme olasılığı vardır, bu da daha yüksek kardiyovasküler olay riskine yol açmaktadır (Espinoza-Derout vd; 2019). Son raporlar, e-sigara buharlaşmasını, daha yüksek serebrovasküler hastalık riskiyle birlikte kan-beyin bariyeri hasarına neden olan vasküler endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirmektedir (Sivandzade and Cucullo, 2019). Ayrıca e-sigara kullanan pediatrik yaş grupları arasında pediatrik ve/veya pediatrik kardiyoloji bölümlerine subjektif aritmi şikayetleri veya paraklinik kardiyak ve/veya solunum fonksiyon bozukluğu şikayetler ile başvurdukları bildirilmiştir (Luca vd., 2023). Bu çalışmalar

doğrultusunda elektronik sigaranın en azından akut dönemde kardiyovasküler sağlığı tehlikeye atabileceği düşünülmektedir.

E-sigaranın pulmoner sistem üzerindeki etkileri

İnsan akciğer epitel hücrelerinden yapılan in vitro çalışmalar, e-sigara buharına maruz kalmanın sitotoksisiteye, pro-inflamatuar sitokin salınımına, hücresel morfolojiye ve oksidatif strese yol açabileceğini ortaya koymuştur (Scheffler vd., 2015; Lerner vd., 2015; Hwang vd.2016). Yapılan bir çalışmada e-sigara içme ya da e-sigaraya pasif maruziyetin akciğer fonksiyonu üzerinde önemli düzeyde zararlı etki oluşturduğu bulunmuştur (Louris vd., 2013). Vardavas ve arkadaşları (2012) beş dakika süre ile içilen bir e-sigaranın solunum akış direncinde artışı sağlamada yeterli olduğunu ve bu etkinin geleneksel sigaranın oluşturduğu etki ile benzer olduğunu bildirmektedir. 2019 yılında, ABD'de yapılan bir araştırma başta genç hastalarda olmak üzere e-sigara ile ilişkili yaklaşık 215 adet akut, gizemli ve ölümcül bir solunum yolu hastalığı ortaya çıktığı bildirilmiştir (Smith vd., 2021). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), bu salgına neden olan hastalığı e-sigara veya e-sigara ürünü kullanımıyla ilişkili akciğer hasarı (EVALI) olarak adlandırmıştır. EVALI ile başvuran hastalarda ana semptomlar nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ishal, karın ağrısı, ateş ve yorgunluk olup hastaların laboratuvar testlerinde genellikle artmış sedimantasyon hızı ve c-reaktif protein seviyesi, transaminit ve lökositoz tespit edilmiştir. "Doğrulanmış" bir EVALI vakası için CDC kriterleri, hastaların semptom başlangıcından önceki 90 gün içinde e-sigara kullanmış olmaları, göğüs röntgeninde bilateral infiltratların tespit edilmesi, enfeksiyon için negatif bir değerlendirmenin ve başka makul alternatif teşhislerin olmaması şeklinde tanımlanmıştır (Chatham-Stephens vd., 2019; Crotty vd., 2020; Duffy vd., 2020; Kligerman vd., 2020; Smith vd., 2021).

E- sigaranın ağız sağlığı üzerindeki etkileri

Pulshalkar ve arkadaşları (2020) 119 katılımcı ile yaptıkları çalışmalarında katılımcılardan alınan tükürük mikrobiyomu analizi sonucunda; gram-negatif bakteriler Porphyromonas ve Veillonella'nın bolluğunun, geleneksel sigara içenlere veya hiç sigara içmeyenlere kıyasla e-sigara kullanıcıları arasında daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada e-sigaranın oral mikrobiyomu bozarak patojenlerin oluşması için elverişli bir ortam oluşmasını sağladığını ve oral patojenleri arttırdığını, e-sigara aerosolünün kullanıcı direncinin düşürdüğünü ve diş eti iltihabı riskini arttırdığını, epitel hücreleri enfeksiyona duyarlı hale getirdiğini ayrıca ilk kez e-sigara kullanıcılarının enfeksiyona daha yatkın olduklarını bildirilmiştir. Wadia ve arkadaşlarının (2016) 20 katılımcıyla yaptıkları pilot ça-

lışmada ise katılımcıların geleneksel sigaradan e-sigaraya geçtiklerinde dişeti iltihabında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir Ağız boşluğundaki proinflamatuar belirteçlerin (IL-1β, IL-6, IFN-γ, TNF-α ve MMP-8) 135 katılımcı ile daha kontrollü olarak değerlendirildiği bir çalışmada ise, bu belirteçlerin geleneksel sigara içenlere kıyasla e-sigara kullanıcılarında artış gösterdiği bildirilmiştir (BinShabaib vd., 2019). Diş çürüğü ile ilgili bir in vitro çalışma, e-sıvıların viskozitesi ile bazı kimyasal sınıflarının tatlı tatlardaki kombinasyonunun karyojenik potansiyel riskini artırabileceğini göstermektedir (BinShabaib vd., 2019; Pulshalkar vd.,2020;Almeida-da-Silva vd., 2021).

E-sigaranın immün sistem üzerindeki etkileri

E-sigara buharının bileşenleri (özellikle nikotin), hem immün baskılayıcı hem de immün aktive edici fonksiyonları etkileyen, otoimmün hastalık riskini ve enflamasyonu artıran etkileri nedeniyle bozulmuş immün sistem ile ilişkilendirilmiştir (Mahapatra., 2011; Hwang., 2016). Çalışmalar incelendiğinde; e-sigara buharına bir saatlik bir maruziyetin insan MRSA (metisiline dirençli Staphylococcus aureus) ile enfekte keratinositlerde antimikrobiyal aktivitede azalmaya neden olduğu, iki saatlik bir maruziyetin bağışıklığın belirleyicisi kabul edilen alveoler makrofajlar ve nötrofillerin antimikrobiyel aktivitelerini azalttığı, bakteriyel fagositozda bozulmalara yol açtığı, oksidatif stres belirteçlerinde yükselmeye neden olduğu, alveoler tip 2 epitelyal hücre ölümlerine sebep olduğu görülmektedir (Susan vd., 2015; Hwang vd., 2016;). E-sigaraya maruz kalma, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli kapasitelerini de büyük ölçüde baskılayabilir. Martin ve arkadaşları (2016) sigara içmeyenler, sigara içenler ve e-sigara kullananlardan alınan nazal kazıma biyopsileri, e-sigara kullanımıyla gen düzeyinde kapsamlı immünsüpresyon gösterdiklerini bildirmişlerdir. Dolayısıyla çalışma sonuçları, e-sigara buharının; solunum yolu hücrelerine zararlı olduğunu, bakteri ve virüslere karşı bağışıklık yanıtlarını baskıladığını, iltihaplanmayı teşvik ettiğini ve bakterilerin virülansını artırabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

E-sigaralar, son yıllarda sigara kullanıcıları tarafından tütünün tüketilme şeklini değiştiren ve sigaraya alternatif olarak üretilen cihazlar olarak topluma sunulmuşlardır. Sigara şirketlerinin kar gütme hedefleri doğrultusunda piyasaya sürülen bu ürünlerin sağlık üzerindeki etkileri ne yazık ki halen yeterince araştırılmamıştır. Ayrıca ürünlerdeki geniş çeşitlilik ve standartlaştırılmış test yöntemlerinin eksikliği mevcut verilerin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Ancak mevcut araştırmalar e-sigaraların en az geleneksel sigaralar kadar zararlı olabileceği yönünde kanıtlar sunmaktadır. Bu doğrultuda sigara kullanıcılarının sigarayı

bırakma isteklerinin bir kolaylaştırıcısı olarak bildiği bu cihazların potansiyel riskleri konusunda toplumun daha fazla bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla kamu spotlarının oluşturulması, düzenleyici önlemlerin alınmasına yönelik yaptırım ve staratejilerin oluşturulması ve halk sağlığı kapsamında topluma yönelik eğitimlerin planlanması önem arz etmektedir. Bu amaçla sigarayı bırakmanın varsayılan faydaları konusunda vurgu yapılarak kullanıcıların sigaranın tüm türlerini bırakma yönünde teşvik edilmesi, e-sigara kullanımının kısa ve uzun vadeli sağlık sonuçlarına yönelik araştırılmaların artırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Almeida-da-Silva, C. L. C., Dakafay, H. M., O'Brien, K., Montierth, D., Xiao, N., & Ojcius, D. M. (2021). Effects of electronic cigarette aerosol exposure on oral and systemic health. Biomedical journal, 44(3), 252-259.

American Nonsmokers'Rights Foundation (ANRF). (2019). Electronic Smoking Devices and Secondhand Aerosol. Erişim adresi: https://no-smoke.org/wp-content/uploads/pdf/electronic-smoking-devices-secondhand-aerosol.pdf. Erişim tarihi: 05.04.2023.

Barrington-Trimis, J. L., Yang, Z., Schiff, S., Unger, J., Cruz, T. B., Urman, R., ... & McConnell, R. (2020). E-cigarette product characteristics and subsequent frequency of cigarette smoking. Pediatrics, 145(5).

Bertholon JF, Becquemin MH, Roy M, Roy F, Ledur D, Annesi Maesano I, Dautzenberg B. Comparison of the aerosol produced by electronic cigarettes with conventional cigarettes and the shisha. Rev Mal Respir 2013;30(9):752-7.

Besaratinia, A., & Tommasi, S. (2014). Electronic cigarettes: the road ahead. Preventive medicine, 66, 65-67.

Bhalerao A, Sivandzade F, Archie SR, Cucullo L. Public Health Policies on E-Cigarettes. Curr Cardiol Rep. 2019 Aug 28;21(10):111. doi: 10.1007/s11886-019-1204-y. PMID: 31463564; PMCID: PMC6713696.

Bhatnagar, A. (2016). E-cigarettes and cardiovascular disease risk: evaluation of evidence, policy implications, and recommendations. Current Cardiovascular Risk Reports, 10, 1-10.

Bhatnagar, A., Whitsel, L. P., Ribisl, K. M., Bullen, C., Chaloupka, F., Piano, M. R., ... & Benowitz, N. (2014). Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. Circulation, 130(16), 1418-1436.

Bilano, V., Gilmour, S., Moffiet, T., d'Espaignet, E. T., Stevens, G. A., Commar, A., ... & Shibuya, K. (2015). Global trends and projections for tobacco use, 1990–2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. The Lancet, 385(9972), 966-976.

Bitzer, Z. T., Goel, R., Reilly, S. M., Elias, R. J., Silakov, A., Foulds, J., ... & Richie Jr, J. P. (2018). Effect of flavoring chemicals on free radical formation in electronic cigarette aerosols. Free Radical Biology and Medicine, 120, 72-79.

Boulay, M. È., Henry, C., Bossé, Y., Boulet, L. P., & Morissette, M. C. (2017). Acute effects of nicotine-free and flavour-free electronic cigarette use on lung functions in healthy and asthmatic individuals. Respiratory research, 18(1), 1-5.

Breitbarth, A. K., Morgan, J., & Jones, A. L. (2018). E-cigarettes—an unintended illicit drug delivery system. Drug and alcohol dependence, 192, 98-111.

Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. Chest 2016;150(3):606–612

Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Quick Facts on the Risks of E-cigarettes for Kids. Teens, and Young Adults URL: https://www. cdc. gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/Quick-Facts-on-the-Risks-of-E-cigarettes-for-Kids-Teens-and-Young-Adults. html [accessed 2019-08-18].

Chatham-Stephens, K., Roguski, K., Jang, Y., Cho, P., Jatlaoui, T. C., Kabbani, S., ... & Wiltz, J. L. (2019). Characteristics of hospitalized and nonhospitalized patients in a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use–associated lung injury—United States, November 2019. Morbidity and Mortality Weekly Report, 68(46), 1076.

Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. Tob Control 2014; 23(Suppl 2): ii11-17

Clapp PW, Jaspers I, Cigarettes E. Components and potential links to asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2017; 17 (11):79.

Crotty Alexander LE, et al., (2020) NIH workshop report: E-cigarette or vaping product use associated lung injury (EVALI): developing a research agenda. Am J Respir Crit Care Med

DeVito EE, Krishnan-Sarin S. E-cigarettes: impact of E-liquid components and device characteristics on nicotine exposure. Curr Neuropharmacol. 2018;16(4):438–459.

Duffy, B., Li, L., Lu, S., Durocher, L., Dittmar, M., Delaney-Baldwin, E., ... & Spink, D. (2020). Analysis of cannabinoid-containing fluids in illicit vaping cartridges recovered from pulmonary injury patients: identification of vitamin E acetate as a major diluent. Toxics, 8(1), 8.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), (2021). WHO report on the global tobacco epidemic 2021: Addressing new and emerging products Erişim adresi: https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095. Erişim tarihi. 01.04.2023.

Espinoza-Derout, J., Hasan, K. M., Shao, X. M., Jordan, M. C., Sims, C., Lee, D. L., ... & Friedman, T. C. (2019). Chronic intermittent electronic cigarette exposure induces cardiac dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 317(2), H445-H459.

Espinoza-Derout, J.; Hasan, KM; Shao, XM; Ürdün, MC; Sims, C.; Lee, DL; Sinha, S.; Simmons, Z.; Mtume, N.; Liu, Y.; et al. Kronik aralıklı elektronik sigara maruziyeti, apolipoprotein-E nakavt farelerde kardiyak işlev bozukluğuna ve ateroskleroza neden olur. Am. J. Physiol. Kalp Sirk. Fizyol. 2019

Farsalinos KE, Romagna G, Allifranchini E, et al. Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. Int J Environ Res Public Health 2013;10(10):5146–5162.

Farsalinos, K. E., Kistler, K. A., Gillman, G., & Voudris, V. (2015). Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. Nicotine & Tobacco Research, 17(2), 168-174.

Fernandez E, Ballbe M, Sureda X, Fu M, Salto E, Martinez-Sanchez JM. Particulate matter from electronic cigarettes and conventional cigarettes: a systematic review and observational study. Curr Environ Health Rep 2015;2(4):423–429.

Geiss O, Bianchi I, Barrero-Moreno J. Correlation of volatile carbonyl yields emitted by e-cigarettes with the temperature of the heating coil and the perceived sensorial quality of the generated vapours. Int J Hyg Environ Health. 2016;219(3):268–77. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.01.004.

Gentzke et al., 2019A.S. Gentzke, M. Creamer, K.A. Cullen, B.K. Ambrose, G. Willis, A. Jamal, B.A. KingVital signs: tobacco product use among middle and high school students - United States, 2011-2018

Gerloff J ,Sundar İK ,Freter R ,et al. İnsan akciğer epitel hücreleri ve fibroblastlar üzerindeki e-sıvılarda ve e-buharlarda gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi ile tanımlanan farklı e-sigara aroma kimyasalları ile inflamatuar yanıt ve bariyer disfonksiyonu . Uygulama In Vitro Toxicol 2017 ; 3 (1): 28 – 40

Giroud, C., De Cesare, M., Berthet, A., Varlet, V., Concha-Lozano, N., & Favrat, B. (2015). E-cigarettes: a review of new trends in cannabis use. International journal of environmental research and public health, 12(8), 9988-10008.

Glasser AM, Collins L, Pearson JL, Abudayyeh H, Niaura RS, Abrams DB, Villanti AC. Overview of electronic nicotine delivery systems: a systematic review. Am J Prev Med. 2017;52(2):e33–e66.

Goniewicz M.L. Kuma T. Gawron M. Knysak J. Kosmider L. (2013) Nicotine levels in electronic cigarettes. Nicotine and Tobacco Research, 15, 158–166.

Goniewicz, M. L., Knysak, J., Gawron, M., Kosmider, L., Sobczak, A., Kurek, J., ... & Benowitz, N. (2014). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. Tobacco control, 23(2), 133-139.

Hoxha, M., Piluri, E., Mesonjësi, E., & Priftanji, A. (2010). Aspirin-sensitive asthma aggrevation after toothpaste use. Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji, 8(3).

Hwang JH, Lyes M, Sladewski K, et al. Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria. J Mol Med (Berl) 2016;94(6):667–679.

Jenssen Brian P., Boykan Rachel. Electronic Cigarettes and Youth in the United States: A Call to Action (at the Local, National and Global Levels) Children. 2019;6(2):30

Jenssen Brian P., Boykan Rachel. Electronic Cigarettes and Youth in the United States: A Call to Action (at the Local, National and Global Levels) Children. 2019;6(2):30

Kligerman S et al (2020) Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI): evolving knowledge and remaining questions. Radiology 294(3):491–505

Kosmider, L., Sobczak, A., Fik, M., Knysak, J., Zaciera, M., Kurek, J., & Goniewicz, M. L. (2014). Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. Nicotine & tobacco research, 16(10), 1319-1326.

Kosmider, L., Sobczak, A., Prokopowicz, A., Kurek, J., Zaciera, M., Knysak, J., ... & Goniewicz, M. L. (2016). Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalation irritant, benzaldehyde. Thorax, 71(4), 376-377.

Kubica P, Wasik A, Kot-Wasik J, Namie-nik J. An evaluation of sucrose as a possible contaminant in e-liquids for electronic cigarettes by hydrophilic interaction liquid chromatographytandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem 2014; 406:3013-3018.

Lachireddy, K., & Capon, A. (2016). A systematic review of the health risks from passive exposure to electronic cigarette vapour. Public health research & practice.

Lee MS, LeBouf RF, Son YS, Koutrakis P, Christiani DC. Nicotine, aerosol particles, carbonyls and volatile organic compounds in tobacco- and menthol-flavored e-cigarettes. Environ Health 2017;16(1):42.

Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. PLoS One 2015;10(2):e0116732.

Lerner, C. A., Rutagarama, P., Ahmad, T., Sundar, I. K., Elder, A., & Rahman, I. (2016). Electronic cigarette aerosols and copper nanoparticles induce mitochondrial stress and promote DNA fragmentation in lung fibroblasts. Biochemical and biophysical research communications, 477(4), 620-625.

López Sáez, M. P., Carrillo, P., Huertas, A. J., Fernández Nieto, M., & Lopez, J. D. (2015). Occupational asthma and dermatitis induced by eugenol in a cleaner. J. investig. allergol. clin. immunol, 64-65.

Luca, A. C., Curpăn, A. Ș., Iordache, A. C., Mîndru, D. E., Țarcă, E., Luca, F. A., & Pădureț, I. A. (2023, February). Cardiotoxicity of Electronic Cigarettes and Heat-Not-Burn Tobacco Products—A Problem for the Modern Pediatric Cardiologist. In Healthcare (Vol. 11, No. 4, p. 491). MDPI.

M. BinShabaib, S.S. ALHarthi, Z. Akram, J. Khan, I. Rahman, G.E. Romanos, et al.Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokersArch Oral Biol, 102 (2019), pp. 212-217

Mahapatra SK ,Bhattacharjee S ,Chakraborty SP ,Majumdar S ,Roy S Nicotine-induced alteration of immune functions and Th1/Th2 cytokine balance in murine macrophages: immunomodulatory role of eugenol and N-acetylcysteine . International Immunopharmacol 2011 ; 11 (4): 485 – 495

Margham J, McAdam K, Forster M, Liu C, Wright C, Mariner D, Proctor CChemical composition of aerosol from e-cigarette: a quantitative comparison with cigarette smoke. Chemical Solvent Toxicol.2016; 29 (10):1662–1678. [PubMed] [Google Akademik]

Martin EM, Clapp PW, Rebuli ME, et al. E-cigarette use results in suppression of immune and inflammatory-response genes in nasal epithelial cells similar to cigarette smoke. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2016;311:L135-44. doi:10.1152/ajplung.00170.2016 pmid:27288488

McCauley, L., Markin, C., & Hosmer, D. (2012). An unexpected consequence of electronic cigarette use. Chest, 141(4), 1110-1113.

Palpant NJ, Hofsteen P, Pabon L, Reinecke H, Murry CE. Cardiac development in zebrafish and human embryonic stem cells is inhibited by exposure to tobacco cigarettes and e-cigarettes. PLoS One 2015;10(5):e0126259.

Pushalkar, S., Paul, B., Li, Q., Yang, J., Vasconcelos, R., Makwana, S., ... & Saxena, D. (2020). Electronic cigarette aerosol modulates the oral microbiome and increases risk of infection. Iscience, 23(3), 100884.

R. Beaglehole, C. Bates, B. Youdan, R. Bonita Nicotine without smoke: fighting the tobacco epidemic with harm reduction Lancet, 394 (2019), pp. 718-720

R. Wadia, V. Booth, H.F. Yap, D.L. Moyes A pilot study of the gingival response when smokers switch from smoking to vapingBr Dent J, 221 (2016), pp. 722-726F.

Rom O, Pecorelli A, Valacchi G, Reznick AZ. Are E-cigarettes a safe and good alternative to cigarette smoking? Ann N Y Acad Sci. 2015 Mar;1340:65-74. doi: 10.1111/nyas.12609. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25557889.

Sapru, S.; Vardhan, M.; Li, Q.; Guo, Y.; Li, X.; Saxena, D. E-cigarettes use in the United States: Reasons for use, perceptions, and effects on health. BMC Public Health 2020, 20, 1518.

Schaller K. Rupper L. Kahnert S. Bethke C. Nair U. Potschke-Langer M. Electronic Cigarettes—An Overview, Res Series Tobacco Prevention and Tobacco Control; German Cancer Research Center (DFKZ): Heidelberg, Germany, pp. 1–59, 2013.

Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Forster C, Branscheid D, Aufderheide M. Evaluation of e-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. Int J Environ Res Public Health 2015;12(4):3915–3925.

Schobeer W, Szendrei K, Matzen W, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. Int J Hyg Environ Health 2014;217(6):628–637.

Schripp, T., Markewitz, D., Uhde, E., & Salthammer, T. (2013). Does e-cigarette consumption cause passive vaping?. Indoor air, 23(1), 25-31.

Sivandzade, L. Cucullo Assessing the protective effect of rosiglitazone against electronic cigarette/tobacco smoke-induced blood-brain barrier impairment BMC Neurosci., 20 (2019), p. 15

Sleiman, M., Logue, J. M., Montesinos, V. N., Russell, M. L., Litter, M. I., Gundel, L. A., & Destaillats, H. (2016). Emissions from electronic cigarettes: key parameters affecting the release of harmful chemicals. Environmental science & technology, 50(17), 9644-9651.

Smith ML, Gotway MB, Crotty Alexander LE, Hariri LP. Vaping-related lung injury. Virchows Arch. 2021 Jan;478(1):81-88. doi: 10.1007/s00428-020-02943-0. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33106908; PMCID: PMC7590536

Spahn JE, Stavchansky SA, Cui Z. Critical research gaps in electronic cigarette devices and nicotine aerosols. Int J Pharm. 2021 Jan 25;593:120144. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120144. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33285247.

Susan TE ,Gajghate S ,Thimmulappa RK ,et al. E-cigarette exposure impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a fee model. PLoS One. 2015; 10 (2): e0116861 .

Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, et al. Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: measurements and model predictions. Nicotine Tob Res 2015;17(2):150–157.

Vardavas, C. I., Anagnostopoulos, N., Kougias, M., Evangelopoulou, V., Connolly, G. N., & Behrakis, P. K. (2012). Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. Chest, 141(6), 1400-1406.

Willett, J. G., Bennett, M., Hair, E. C., Xiao, H., Greenberg, M. S., Harvey, E., ... & Vallone, D. (2019). Recognition, use and perceptions of JUUL among youth and young adults. Tobacco control, 28(1), 115-116.

Williams, M., & Talbot, P. (2019). Design features in multiple generations of electronic cigarette atomizers. International journal of environmental research and public health, 16(16), 2904. https://doi.org/10.3390/ijerph16162904

Williams, M., Villarreal, A., Bozhilov, K., Lin, S., & Talbot, P. (2013). Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. PloS one, 8(3), e57987.

Williams, M.; Bozhilov, K.; Ghai, S.; Talbot, P. Elements including metals in the atomizer and aerosol of disposable electronic cigarettes and electronic hookahs. PLoS ONE 2017, 12, 1–24.

Zhu, S. H., Sun, J. Y., Bonnevie, E., Cummins, S. E., Gamst, A., Yin, L., & Lee, M. (2014). Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. Tobacco control, 23(suppl 3), iii3-iii9.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 7

ISBN: 978-625-6971-99-8

SAĞLIK HİZMETLERİNDE GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİNİN ÖNEMİ

Öğr. Gör. Dr. Esra BEKİRCAN[1]

Öğr. Gör. Dr. Neşe İŞCAN AYYILDIZ[2]

GİRİŞ

Sağlık hizmetleri teknik, yönetim, klinik süreçler ile uzmanlık alanlarının etkileşim halinde olduğu multidisipliner bir alandır. Güç geçtikçe sağlık hizmetlerinin sunduğu hizmetin kalitesinin artması beklenmektedir (Kayral, 2018). Sağlık hizmetlerinde veri takibinin yapılması, hastaya ait bilgilere daha kolay ulaşılmasında giyilebilir teknolojiler önemli rol oynamaktadır. Giyilebilir teknolojiler, günlük yaşam içerisinde bireyin fizyolojik ve biyokimyasal belirteçlerinin yanı sıra fiziksel aktivite ve davranışlarının sürekli olarak takip edilmesine olanak sağlar. En sık ölçülen veriler, elektrokardiyogram (EKG) ve diğer cihazların kullanımı yoluyla kalp atış hızı, kan basıncı ve vücut ısısı gibi yaşamsal belirtilerin yanı sıra kan oksijen doygunluğu, duruş ve fiziksel aktiviteleri içerir. Potansiyel olarak, giyilebilir fotoğraf veya video cihazları ek klinik bilgiler sağlayabilir. Giyilebilir cihazlar ayakkabılara, gözlüklere, küpelere, giysilere, eldivenlere ve saatlere takılabilir. Bu teknolojiler, sağlık kuruluşlarına gerek kalmadan anlık olarak bazı sağlık verilerini sunmaktadır. Bu bağlamda birey herhangi bir kuruluşa gitmeden kendi sağlık verilerini görebilir ve kendi sağlığını yönetebilmektedir. Ayrıca bu teknolojilerin bireylere sağladığı sağlık verilerinin yanı sıra, bireylere zaman ve ekonomik açıdan birçok fayda sağlamaktadır (Demirci, 2018).

[1] Trabzon Üniversitesi Tonya Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı. ORCID: 0000-0001-5942-026X

[2] Trabzon Üniversitesi Tonya Meslek Yüksekokulu Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Evde Hasta Bakım Programı. ORCID: 0000 0003 0976 8000

SAĞLIK HİZMETLERİNDE YENİ ARAYIŞLAR:

Sağlık hizmetlerinde istenilen hasta sonuçlarının sürdürülmesi ve arz talep dengesinin sağlanabilmesi için şunlar yapılmalıdır:

- Yüksek bakım kalitesini korurken sağlık maliyetlerini azaltmak
- Mümkün olduğu kadar çok insanın bakıma erişimini sağlamak
- Uzman profesyonellere her yerde ve her zaman kolay erişim sağlamak
- Sağlık harcamalarının odağını sağlık programları yoluyla tedaviden korumaya kaydırmak
- Hastanede kalış süresinin kontrol edilmesi ve sağlık hizmetlerinin sağlanmasının yerelleştirilmek
- Yaşlanan nüfustaki artışı ve kronik hastaların bakımını ele almak.

Sağlık hizmetlerinin sunumunda güvenli, etkili, hasta merkezli, zamanında, verimli, kaliteli ve eşit bakım sağlayan hizmetlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaçların giderilmesinde teknoloji önemli bir yer tutmaktadır. Teknoloji, yeni doğanlardan yaşlılara kadar hayatın sürekliliğindeki herkes için yaşam kalitesini artırmanın anahtarıdır. Teknoloji sağlık hizmetlerini ve tıp uygulamalarını hızla dönüştürebilen katalizördür (Park & Jayaraman, 2003).

GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİ KAVRAMI:

Giyilebilir teknoloji doğrudan bir kişiye takılan veya gevşek bir şekilde takılan çok sayıda cihazı kapsar. 0Giyilebilir teknoloji birinci kategori olarak bağımsız çalışan ve diğer cihazlar için bilgi sağlama işlevi görenler (akıllı saat, akıllı telefon gibi) ve ikinci kategori olarak ise belirli bilgilerin yakalanması veya bir ölçümün gerçekleştirilmesini sağlayan cihazlar (göğüs çevresine takılan kalıp atış hızını ölçen monitör gibi) olarak iki gruba ayrılabilmektedir (Godfrey, Hetherington, Shum, Bonato, Lovell, & Stuart, 2018). Giyilebilir teknolojiler, kullanıcılar tarafından farklı şekillerde insan bedenine entegre edilebilen ve genellikle çeşitli aksesuarlar halinde kullanılan genellikle bir ağa bağlı araçlardır (Thierer, 2015). Bireyin günlük yaşamını zenginleştiren ve veri aktarımını sağlayan giyilebilir teknolojiler insan ile bilgisayar arasında kommensalist bir ilişki ortaya koymaktadır. Giyilebilir teknolojik araçlara akıllı saatler, bileklikler, yüzük ve kolye gibi sensörlü aksesuarlar, sanal gerçeklik gözlükleri, akıllı optik lensler ve kulaklıklar gibi pek çok araç örnek olarak gösterilebilir (Sezgin, 2016).

SAĞLIK HİZMETLERİNDE GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİ:

Giyilebilir teknoloji sağlık alanında doğal avantajlar sergilediğinden şimdiye kadar giyilebilir cihazların en büyük uygulaması sağlık ve tıp alanlarındadır. Kullanıcılar genellikle cihazı günde 24 saat taktıkları için sağlık verileri sürekli ola-

rak toplanabilir ve dönüştürülebilir. Ayrıca, görünmeyen tarama ve duyusal özellikler sağlama kapasitelerine bağlı olarak giyilebilir cihazlar, hastaların sağlık arama ve doktor-hasta iletişim kalitesini iyileştirme potansiyeline sahiptir (Chan, Estève, Fourniols, Escriba & Campo, 2012). Tıbbi giyilebilir cihazların yaşlılar ve sağlıksız kullanıcılar tarafından benimsenmesi daha olasıdır. Giyilebilir tıbbi cihazlar genellikle diyabet ve kanser gibi belirli hastalıklar için tasarlanmaktadır (Burnham, Lu, Yaeger, Bailey & Kollef, 2018). Giyilebilir cihazlar aynı zamanda hasta yönetimi ve hastalık yönetimi için de kullanılmaktadır. Giyilebilir uygulamalar, klinik karar vermeyi doğrudan etkileyebilir. Giyilebilir teknolojiler hasta bakımının kalitesini artırırken hastane dışında hasta rehabilitasyonu gibi bakım maliyetlerini azaltabileceğine inanılmaktadır.

GİYİLEBİLİR SAĞLIK TEKNOLOJİLERİNİN ÖZELLİKLERİ :

Geliştirilen bir ürünün giyilebilir teknoloji niteliğinde olması için aşağıda belirtilen kriterleri içermesi gerekmektedir:

• İnternet bağlantısına sahip olma: Giyilebilir teknoloji ürünlerinin teknolojik araç sayılabilmesi için gerekli kritik nokta bluetooth ve wi-fi bağlantısına sahip olmasıdır. İnternet bağlantısı olan ürünlerin akıllı cihazlarla iletişim kurması mümkün olabilmektedir. Bu altyapıyı veremeyen cihazlarda kullanıcıdan veri elde edebilmek ve veri akışını sağlamak mümkün olmamaktadır.

• Giyilebilir olma: Giyilebilir teknoloji ürünlerinin bir giysiye, bir kumaşa ve insan bedenine entegre edilebilir olması en önemli hedeflerden biridir. Kullanıcıların giydiği kıyafetler, taktıkları takılar veya bedenlerine entegre edebildikleri bu ürünler giyilebilir olma özelliği taşımaktadır

• Akıllı olma: Giyilebilir teknolojilerin kişiden veri alma yeteneğine sahip olması için eylem algılama ve iletişime geçme gibi özellikleri olmalıdır. Bu özellikler cihazın akıllı olması ile ilintilidir. Bu özelliklere sahip olmayan ürünlerde istenilen bilgilerin elde edilebilmesi mümkün değildir (Yetmen, 2017).

GİYİLEBİLİR SAĞLIK TEKNOLOJİLERİN KULLANIM ALANLARI

Düşme Tanımlama ve Önleme: Nüfusun yaşlanması ile beraber yaşlı bireyler kronik hastalıklar, düşmeler, sakatlanmalar gibi olumsuz durumlar bakımından dezavantajlı durumdadırlar. Sağlık sonuçlarını iyileştirmek için yaşlı nüfusa önleyici müdahaleler sağlamak önemli bir araştırma ve geliştirme konusu haline gelmiştir. Giyilebilir teknolojiler, yaşlı bireylerin olumsuz sağlık koşullarını tespit etme ve yönetme ile ilgili bazı zorlukların üstesinden gelmek için kullanılabilir. Giyilebilir teknolojiler, yaşlı bireyler arasında düşmeyi önlemede ve yalnız

yaşayan yaşlı bireylerde düşmeyi haber vermede kullanılabilir (Rubenstein, 2006).

Mental Durum İzleme: *Mental süreçleri takip etmek açısından giyilebilir teknolojiler yeni ve güncel bir alandır. Bazı giyilebilir cihazlar vücuttaki ateş, nabız, kan basıncı gibi yaşamsal belirtilerden fizyolojik durumu algılayarak bireyin merkezi sinir sistemi ya da stres gibi hormonları ile ilgili durum raporları çıkarabilmektedir (Wu & Luo, 2019).*

Spor Takibi: *Giyilebilir teknolojiler, sporcuların veya bireylerin fiziksel aktivitelerini veya kondüsyonlarını takip ederek sistematik olarak yönetmelerine yardımcı olabilir. Giyilebilir cihazlar, fonksiyonel hareketleri, iş yüklerini, kalp atış hızını vb. izleyebilir (Skazalski, Whiteley, Hansen & Bahr, 2018).*

Kilo Kontrolü ve Takibi: *Son yıllarda bireylerin fiziksel aktivitelerini, aktivite yoğunluklarını ve harcanan kalorilerin değerlendirilmesinde giyilebilir cihazlar popüler olmaya başlamıştır. Sağlık hizmeti kullanıcıları arasında kilo değişiminin takibinde, tüketilen besinlerin kalorilerinin hesaplanmasında giyilebilir teknolojilere doğru bir yönelim söz konusudur (Wu & Luo, 2019).*

Halk eğitim: *Tıp ve sağlık eğitimi hızla değişmektedir ve değişen sağlık ortamı, sağlık profesyonellerinin değişen rolü, değişen toplumsal beklentiler, hızla değişen tıp bilimi ve pedagojik tekniklerin çeşitliliği gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Podcast'ler ve videolar, uygulamalı mobil cihazlar, video oyunları, simülasyonlar (yarı zamanlı eğitmenler, entegre simülatörler, sanal gerçeklik) ve giyilebilir cihazlar gibi teknolojiler, değişen eğitim ihtiyaçlarına yanıt vermek için mevcut tekniklerden bazılarıdır. Bu teknolojiler ayrıca halkı sağlıkla ilgili konularda eğitmek için kullanılabilmektedir (Wu & Luo, 2019).*

Kalp Bozuklukları: *Kardiyovasküler monitörizasyon yapmak ve kalp hastalarında takibi yapmak için giyilebilir teknolojiler geliştirilmiştir. EKG izlemek için giyilebilir teknolojik aralar geliştirilmiştir (Winokur, Delano & Sodini, 2013). Bazı giyilebilir cihazlar, kalp atış hızı değişkenliğini izleyebilir. Birçok yerde ve durumda giyilebilir teknolojiler günlük rutinler sırasında sağlık izleme sistemi olarak verimli bir şekilde kullanılabilmektedir (Wu & Luo, 2019).*

Diyabet Bakım Yönetimi: *Hastalar ve sağlık profesyonelleri, diyabeti etkili bir şekilde yönetebilmek için kan şekeri dengesini etkileyen birçok etkeni (örneğin ilaçlar, aktivite, diyet, stres, uyku kalitesi, hormonlar ve çevre) takip etmesi gerekmektedir. Giyilebilir teknolojiler, diyabetli bireyler için bu kronik hastalığın bireyselleştirilmiş, güncel zamanlı, veriye dayalı yönetimine doğru büyük*

ilerlemeler kaydetmesini sağlamaktadır (Heintzman, 2016). Bu tüketici teknolojileri, akıllı telefon uygulamalarını, giyilebilir cihazları ve sensörleri içermektedir. Yapay endokrin pankreası, giyilebilir bir glikoz monitöri ve implante edilmiş bir insülin pompasından oluşan giyilebilir bir teknoloji örneği olarak diyabet yönetimine imkan sağlamaktadır (Dudde, Vering, Piechotta & Hintsche, 2006).

SONUÇ

Giyilebilir teknolojiler, sağlık hizmeti sunumunun manzarasını ve şeklini önemli ölçüde değiştirebilme potansiyeline sahiptir. Hasta merkezli giyilebilir bilgi altyapısı, yaşam kalitesini artırarak, "tıbbi" hataları en aza indirerek ve sağlık bakım maliyetlerini düşürerek, daha kaliteli bir sağlık hizmetinin gerçekleştirilmesinde kritik bir rol oynayabilir. Sağlık alanında giyilebilir tekonojinin kullanımı ile "Her Yerde, Her Zaman, Herkes İçin Uygun Maliyetli Sağlık Hizmeti"nin gerçekleştirilmesine yol açacağı ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Kayral, İ. H. (2018). Dünya'da ve Türkiye'de sağlık hizmetleri akreditasyonu. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Dergisi, 1 (1), 27-31.
2. Demirci, Ş. (2018). Giyilebilir teknolojilerin sağlık hizmetlerine ve sağlık hizmet kullanıcılarına etkileri. Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 6(6), 985-992.
3. Park, S., & Jayaraman, S. (2003). Enhancing the quality of life through wearable technology. IEEE Engineering İn Medicine And Biology Magazine, 22(3), 41-48.
4. Godfrey, A., Hetherington, V., Shum, H., Bonato, P., Lovell, N. H., & Stuart, S. (2018). From A to Z: Wearable technology explained. Maturitas, 113, 40-47.
5. Thierer, A. D. (2015). The internet of things and wearable technology: Addressing privacy and security concerns without derailing innovation. Adam Thierer, The Internet of Things and Wearable Technology: Addressing Privacy and Security Concerns without Derailing Innovation, 21.
6. Sezgin, S. (2016). Eğitimde giyilebilir teknoljiler: fırsatlar ve eğilimler. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 1(40), 405-418.
7. Chan, M., Estève, D., Fourniols, J.Y., Escriba, C. and Campo, E. (2012). Smart wearable systems: current status and future challenges. Artificial Intelligence in Medicine, 56 (3), 137-156.
8. Burnham, J. P., Lu, C., Yaeger, L. H., Bailey, T. C., & Kollef, M. H. (2018). Using wearable technology to predict health outcomes: a literature

review. Journal of the American Medical Informatics Association, 25(9), 1221-1227.

9. Yetmen, G. (2017). Giyilebilir Teknoloji. Ulakbilge, 5 (9), 275-289.
10. Işık, B. (2022). Koruyucu sağlık hizmetlerinde giyilebilir teknolojilerin kullanılmasına ilişkin yetişkin bireylerin tutumu (Yüksek lisans tezi). Üsküdar Üniversitesi.
11. Rubenstein, L. Z. (2006). Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. Age and Ageing, 35(2), 37-41.
12. Skazalski, C., Whiteley, R., Hansen, C., & Bahr, R. (2018). A valid and reliable method to measure jump-specific training and competition load in elite volleyball players. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 28(5), 1578-1585.
13. Wu, M., & Luo, J. (2019). Wearable technology applications in healthcare: a literature review. Online J. Nurs. Inform, 23(3).
14. Winokur, E. S., Delano, M. K., & Sodini, C. G. (2013). A wearable cardiac monitor for long-term data acquisition and analysis. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 60(1), 189-192.
15. Heintzman, N. D. (2016). A digital ecosystem of diabetes data and technology: services, systems, and tools enabled by wearables, sensors, and apps. Journal of Diabetes Science and Technology, 10(1), 35-41.
16. Dudde, R., Vering, T., Piechotta, G., & Hintsche, R. (2006). Computer-aided continuous drug infusion: setup and test of a mobile closed-loop system for the continuous automated infusion of insulin. IEEE Transactions On İnformation Technology İn Biomedicine, 10(2), 395-402.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 8

ISBN: 978-625-6971-99-8

KRONİK BEL AĞRISINDA CORE EGZERSİZLERİ

Arş. Gör. Şafak KUZU[1]

Öğr. Gör. Mehmet CANLI[2]

1.GİRİŞ

Bel ağrısı günlük yaşam aktivitelerini sınırlayan çok yaygın bir sorundur (Allegri et al., 2016). Prevalansı ülkelere göre değişmekle birlikte yaklaşık %84'tür (Balagué et al., 2012). Bel ağrısı akut, subakut ve kronik olmak üzere üç aşamada değerlendirilir. Lumbal bölgedeki ağrı, üç aydan daha fazla sürdüğünde kronik bel ağrısı (KBA) olarak kabul edilir. Bu durumun tedavisi zordur ve rehabilitasyonda tedaviler için yüksek maliyetler gerektirir. KBA'dan etkilenen kişilerin iş hayatı sınırlandığı için ayrıca bir ekonomik yük oluşturmaktadır (Cougot et al., 2015).

Bel ağrısı, çeşitli risk faktörlerinin etkileşimi sonucu gelişen çok faktörlü bir durumdur: yapısal risk faktörleri (genetik yatkınlık, 40-80 yaş arası kişiler ve kadın cinsiyet), mesleki risk faktörleri (aşırı statik veya dinamik yüklenme, çok sayıda asansör) işyerinde titreşimler, tekrarlanan burkulma ve eğilme hareketleri, yanlış duruşlar), davranışsal ve çevresel faktörler (sigara, obezite, hareketsiz yaşam tarzı) ve psikososyal faktörler (stres, kaygı, depresyon ve iş doyumsuzluğu) (Cox, 2012; Hoy et al., 2014).

Ağrının kaynağı incelendiğinde ayrıntılı bir hikâye ve muayene gerekmektedir. Etkilenen yapıları ve semptomların sebebini anlamak çok zordur. Değerlendirmeler tedaviler için yol gösterici olması nedeniyle önemlidir (Amirdelfan et al., 2014). Değerlendirmede sebebi bilinemeyen ve bir tek nedene bağlı olmayan durumlara spesifik olmayan bel ağrısı denir. Genellikle kas gerginliği ve spazm-

[1] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu
ORCID ID: 0000-0003-0145-3565
[2] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu
ORCID ID: 0000-0002-8868-9599

larının o bölgede ağrılı noktalara veya bölgelere yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca hekim veya fizyoterapist sakrum hareketlerini incelemeli, sakroiliak eklem hareketliliğini değerlendirmeli ve kasları palpe etmelidir (Braun et al., 2014).

Bel ağrısının sebepleri radiküler ağrı, faset eklem sendromu, sakroiliak eklem ağrısı, lomber spinal stenoz, diskojenik ağrı ve spesifik olmayan bel ağrısı olabilir (Bogduk, 2009).

1.1.Radiküler Ağrı

Vertebral kolonda dorsal kök basısı olarak ifade edilmektedir. Spinal kanalda vertebral kolondaki lezyonun olduğu seviyede dorsal köklerde bası mevcuttur. Bu seviyede lumbal bölgede ve myotom dermatom alanlarında etkilenim görülür. Radiküler ağrının en yaygın nedenlerinden biri disk herniasyonudur. Herniasyona uğramış disk dorsal kök üzerinde basıya neden olur. Etkilenen seviyedeki dermatom ve myotom alanlarına göre bacağa ve ayaklara yayılan ağrı, uyuşma, karıncalanma, kas güçsüzlüğü gibi semptomlar görülür. Radiküler ağrı myotom alanları doğrultusunda refleksleri etkilemektedir (Valkenburg & Haanen, 1982).

1.2.Faset Eklem Sendromu

Bu eklem, birbirini takip eden iki vertebranın alt ve üst spinöz çıkıntılarının bağlandığı vertebranın arka kısmında bulunur. Spinal kolonda bu eklem, dorsal dalların medial dalı tarafından innerve edilir. Bu sinirin sırtın çok derin rotatörlerini beslediği bilinmektedir. Bu bölge çeşitli nosiseptif sinirler ve sempatik efferent lifler içerir (Yahia & Garzon, 1993). Lumbal bölgede ve bacakta ağrı görülür, lumbal bölge ağrısı bacaktaki ağrıya göre çok daha kötü algılanır. Hasta dönme paternleri veya yana eğilme gerektiren hareketler yaptığında ağrının şiddeti artabilir (Filippiadis & Kelekis, 2016). Faset eklem problemlerinde Uzun süre oturma ya da fleksiyon pozisyonundan sonra dik duruş pozisyonunda ve yürümekte zorluk görülebilir. Ayrıca radyolojik inceleme ile patolojik bulguların belirlenmesi oldukça zordur. Faset eklem sendromu tanısında radyolojik inceleme kadar öykü ve klinik muayene de aynı derecede önemlidir (Perolat et al., 2018).

1.3.Sakroiliak Eklem Disfonksiyonu

Bu özel eklem yer reaksiyon kuvveti ile gövde arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Sakrumun hareketinden sorumludur. Bu nedenle sakroiliak eklem ile ilgili herhangi bir problem doğrudan vertebral kolonu etkileyebilir. Bu eklemin innervasyonu bilinmemekle birlikte, birçoğu dorsal rami tarafından innerve edildiği düşünülmektedir (Cohen, 2005). Yapılan bir çalışmada S1-S3 arası sinirlerin aktivitelerini engellediği ve hastaların hissettiği ağrının önemli ölçüde azaldığı görülmüş ve sakroiliak eklemin L5-S1'den S3'e kadar omurların dorsolateral kısmı

tarafından innerve edildiği sonucuna varılmıştır. Sakroiliak eklem bu şekilde ağrıyı tetikleyebilir (Grob et al., 1995). Ayrıca eklemin diğer elemanları da ağrı gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle fizyoterapist eklemi palpe ederek bu eklemin ne kadar hareketli olduğunu belirleyebilir.

1.4.Lumbal Spinal Stenoz

Spinal stenoz, spinal kanalın sinirler ve kan damarları üzerinde aşırı basınç ve semptomlarla sonuçlanan anormal bir daralmasıdır. Bu nedenle hasta, etkilenen bölgede uyuşma veya kas güçsüzlüğü ve tabii ki ağrı yaşayabilir (Genevay & Atlas, 2010). Hangi yapının etkilendiğine bağlı olarak semptomlar tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Bazen dermatolojik alanlar da etkilenir. Lateral reses stenozunda hastada genellikle tek taraflı radikülopati vardır. Predispozan faktörler yaşlanma olabilir, çünkü yaşlandıkça vertebral yapılar daha fazla yıpranır. Spinal stenoz, ankilozan spondilit veya diyabet gibi romatizmal hastalıklardan kaynaklanabilir. Spinal kanalın normal genişliği yaklaşık 20 mm'dir, ancak böyle bir hastalık varsa genişlik yaklaşık 10 mm'ye kadar düşebilir (Hasegawa et al., 1995). Sakroiliak eklem ağrısı ile karşılaştırıldığında oturma pozisyonu ve yatakta yatmak bel ağrısını hafifletebilirken uzun süre ayakta durmak ağrıyı dramatik olarak artırabilir (LEE et al., 1988). Ek olarak, gövde fleksiyonu ağrıyı hafifletebilir. Ne yazık ki, bu önlemlerin hiçbiri şiddetli ise algılanan ağrıyı hafifletmek için yeterli değildir.

1.5.Diskojenik Ağrı

Kronik bel ağrısı şikayeti olan hastaların %39'unda bu tip ağrıların olduğu bilinmektedir. Diskojenik ağrı için spesifik bir bulgu yoktur. Yine de bu patoloji, omurgada herhangi bir şekil bozukluğu olmadığında da ortaya çıkmaktadır (Amirdelfan et al., 2017). Vertebralar arası disklerin, dışta annulus fibrosus ve içte nükleus pulposus olmak üzere iki özel parçadan oluşan kabuk benzeri yapılar olduğu iyi bilinmektedir. Nucleus pulposus veya annulus fibrosus omurlarında dejenerasyon meydana geldiğinde semptomlar ortaya çıkabilir (Roberts et al., 2006). Ek olarak, diskojenik ağrıyı teşhis etmek için öncelikle diğer olası durumların ekarte edilmesi önemle tavsiye edilir. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, ağrının iletilmesinden sorumlu olan sinirlerin büyümesiyle ilgili olduğudu düşünülmektedir. Bu sinirler diskleri işgal ettiğinde semptomlar ortaya çıkar. Diğer varsayım, diskojenik ağrının, hasarla ilişkili moleküler modeller olarak adlandırılan endojen sinyal moleküllerinden kaynaklandığıdır. Bu moleküllerin bir otoinflamatuar cevaba yol açtığı düşünülmektedir (He et al., 2015).

1.6.Spesifik Olmayan Bel Ağrıları

KBA, 2 aydan uzun süren bel ağrısı tipidir. Fizyolojik veya anatomik bir problem olmadan da ortaya çıkabilir. Biyopsikososyal unsurları da değerlendirmek gerekmektedir. Ayrıca santralizasyon meydana gelebilir ve ağrı yıllarca sürebilir. KBA'nın, tüm yaş gruplarında prevalansı yüksektir. Tedavi süreci uzun sürdüğü için olduğu için hayatımıza ekonomik ve sosyal açıdan büyük bir yük oluşturmaktadır. Bu durumun özel bir patofizyolojik açıklaması yoktur. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Tümörler, cauda equina sendromu, osteoporoz, enfeksiyonlar, anevrizma veya lomber omurgadaki kırıklar gibi pek çok olası neden KBA ile sonuçlanabilir (Braun et al., 2014).

2.Kronik Bel Ağrısında Egzersiz

Egzersiz, klinik uygulama kılavuzları tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilen kronik bel ağrısı için yaygın bir tedavi yaklaşımıdır. KBA'ya, farmakolojik, psikolojik (bilişsel davranışçı terapi, progresif gevşeme ve biofeedback), fiziksel ve rehabilitasyon stratejileri ve nihayetinde minimal invaziv veya invaziv yaklaşımlar dikkate alınarak kapsamlı bir tedavi stratejisiyle yaklaşılmalıdır (Yang et al., 2015) . Ancak, bir egzersiz türünün veya program özelliğinin diğerine göre kullanımını destekleyen sınırlı kanıt vardır (Chou et al., 2007; Group, 2015).

Ağrı bir aydan fazla devam ederse, lumbosakral bölge veya bacaktaki ağrıyı en aza indirmek için gövde hareketini kısıtlar, bu da paraspinal kaslardaki lomber kas zayıflığını şiddetlendirebilir. Bu nedenle transvers abdominus ve erektör spina vücut parçası stabilitesini artırmada çok önemlidir. KBA hastaları, lomber omurganın bu kaslarının zayıflığı nedeniyle aktivite kısıtlamasından muztariptir (Cho et al., 2014). Egzersizler, kas gücünü artırmak için iyi bir seçenektir. Egzersiz eksikliği, uzun süreli kötü duruş, vitamin eksiklikleri, uyku bozuklukları ve eklem problemlerinin tümü mikrotravma gelişimine zemin hazırlayabilir. Belirli bir kas veya kas grubu üzerinde tekrarlayan stres oluşturan mesleki veya eğlence faaliyetleri, genellikle kas liflerinde kronik strese neden olarak KBA'ya yol açar.

3.Core Stabilite

Core bölgesi, vücudumuzu stabilize etmekten sorumlu bir grup kas olarak tanımlanır. Bu kas grubu sadece stabilizasyondan değil aynı zamanda optimum eklem hareketini sürdürmekten ve yeterli proksimal stabiliteyi sağlamaktan da sorumludur. Vücudumuzda core stabilizasyon mekanizması olmasaydı kuvvet çift-

leri arasındaki denge ve sağlıklı bir kinetik zincir dizilimi gelişmezdi. Core bölgesi yukarıda diyafram da dahil olmak üzere lumbal bölgeyi ve kalça eklemi kasları dahil olmak üzere aşağıda ise pelvisi kapsar (Cook et al., 2006). Bu kasların koordinasyonu ile yeterli proksimal stabilite sağladığında, distal stabilite de gelişir bu da genel olarak pertürbasyonu ayrıca bu sıradaki postürü iyileştirir ve fiziksel performansı artırır. Gövde stabilitesinin sadece fiziksel performansı iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda kas-iskelet yaralanmaları olasılığını da azalttığı iyi bilinmektedir. Bu nedenle çoğu sporcu, yaralanma riskini azaltmak için mümkün olduğu kadar çok core egzersizi yapar. Core stabilitenin işlevlerine gelince, vücut ağırlığının sağlıklı dağılımı, iç ve dış kuvvetlerin emilmesi ve yer reaksiyon kuvvetlerinin iletilmesi olmak üzere üç ana bileşen vardır (Hibbs et al., 2008).

Spinal stabilizasyon egzersizleri, paraspinal kasların kas gücünün yeniden kazanılmasına yardımcı olur. Multifidusun segmental stabilizasyonu, gücü artırmaya ve ağrı seviyesini azaltmaya yardımcı olacaktır (Kothari et al., 2020).

3.1.Core Stabilite'nin Alt Sistemleri

Stabilizasyonun oluşması içi 3 alt sistem koordineli olarak çalışır. Bu sistemler; aktif, pasif ve sinir sistemleridir (Panjabi, 1992).

3.1.1.Aktif Alt Sistem

Aktif alt sistem kaslar, tendonlar ve fasiyal dokudan oluşur. Bu sistem sadece yeterli kuvveti üretmekle kalmaz, aynı zamanda pasif sistemle birlikte merkezi sinir sistemine gerekli propriyoseptif bilgileri sağlar. Kaslar core stabilizasyonda genel ve lokal kaslar olarak ayrılır. Genel kaslar lokal kaslara göre daha yüzeysel olarak yerleşmiştir. Geniş alanları kapsadıkları için tork üretebilirler ve birden fazla eklemi kapsayabilirler. Göğüs kafesini pelvise bağlamaktan sorumludurlar. Genel kaslar stabilizasyonun sağlanmasında kuvvet üretimi ile görev alırlar. Ek olarak, rektus abdominis, iç oblik, dış oblik, lateral kuadratus lumborum, erektör spina ve iliopsoas gibi kaslar genel kaslara örnek verilebilir (Panjabi, 1992). Lokal kaslar, genel kaslara kıyasla derinde bulunur. Mekanik kuvvetlere uzun süre dayanmaları gerektiğinden, daha çok endurans açısından güçlüdürler ve bu kaslar esas olarak tip 1 kas liflerinden oluşur. Segmental stabilite sağlayan her spinal segmenti bağlayabilirler. Örneğin transversus abdominis (TrA), multifidus, derin rotatorlar ve quadratus lumborum'un derin bölgesi lokal kaslardandır (Panjabi, 1992).

3.1.2.Pasif Alt Sistem

Pasif sistem başlıca dört yapıdan oluşur: bağlar, omurlar, faset eklemler ve intervertebral diskler. Esas olarak, bağlardan, tendonlardan ve kaslardan gömülü

Golgi tendon organları ve kas iğcikleri yoluyla propriyoseptif bilgiyi alıp merkezi sinir sistemine iletmekten sorumludurlar. Bu sayede hareketlerimizi etkin bir şekilde algılayabiliriz. Bu yapıların gövdeyi stabilize etmek için mekanik olarak desteklediği bilinmektedir (Huxel Bliven & Anderson, 2013).

3.1.3.Nöral Alt Sistem

Stabilizasyon sisteminde organizasyonu sağlayan bölümdür. Tüm girdileri yakalamaktan ve beyne iletmekten sorumludur. Nöral sistem core kasları kontrol edebilir. Bu sayede omurganın stabilitesine önemli bir katkı sağlar. Nöral alt sistemin bileşenleri tendonlara, kaslara veya bağlara uyarı taşıyan parçalardır. Proprioseptif ihtiyaçlara bağlı olarak, bu sistem hareketimizi belirleyebilir. Gerektiğinde aktif ve pasif sistemleri uyararak dengeli, kontrollü bir hareket yapmalarını sağlar (Huxel Bliven & Anderson, 2013).

3.2.Core Kasları

Gövde fleksyonundan sorumlu rektusa abdominus core stabilizasyonda anterior pelvik tilti sınırlayarak ağırlık merkezimizin sakral 2. vertebra seviyesinde dengede kalmasını sağlar. Pelvisin posterior pelvik tiltini destekler. Pelvisin stabilizasyonunda internal ve eksternal oblik kaslar da görev alırlar. Gövdenin tam ekstansiyonunu sınırlar, fleksiyon ve rotasyonuna destek olurlar. Gövdenin ekstansiyonda rotasyonunu çapraz olarak karşılayarak pelvisin lateral tiltini dengelerler. Transversus abdominus (TrA) kası ile bu genel kaslar abdominal basıncı artırırlar. Torakolomber fasya üzerine baskı uyguladıkları için omurga üzerindeki baskıyı hafiflettikleri bilinmektedir (Colston, 2012).

TrA core stabilizasyonun en önemli iki kasından biridir. TrA tüm vücut hareketlerinde harekete başlarken ilk aktive olan kastır. Gövde rotasyonda önemli bir rol oynar. Temel işlevlerine gelince, torakolomber fasya üzerindeki baskıyı artırarak karın içi basıncı arttırır. Bu kasın korseleme manevrası kullanılarak aktive edildiği iyi bilinmektedir (Colston, 2012; Hodges, 1999). Quadratus lumborum derin ve yanal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Pelvisi kaldırabilir ve omurgayı her iki tarafa da esnetebilir. Temel yetenekleri söz konusu olduğunda, bize önden ve sagittal destek verebilir. Tıpkı transversus abdominis gibi her segmentte stabilite sağlayabilir. Ayrıca lifleri kaburgalara yapıştığı için diyaframın kuvvetine karşı çekerek inspirasyonu kolaylaştırır (Andrews et al., 2012).

Multifidus, spinal ekstansiyona ve kontralateral rotasyonel hareketlere izin veren derinde bulunan core stabilizasyon için önemli diğer lokal kastır. Tıpkı TrA gibi içeri korseleme ve destekleme teknikleriyle aktive edilir. Multifidus ekstan-

ISBN: 978-625-6971-99-8

siyon ve rotasyondan sorumlu olduğu için aşırı fleksiyon ve kontralateral rotasyon hareketlerine karşı omurgayı destekleyicidir. Multifidusa, segmentler arası rotatorlara ve intertransversarii kaslara çok yakın olan başka bir kas grubu daha vardır. Bol miktarda kas iğciğine sahip oldukları için propriyoseptif girdilere katkıları göz ardı edilemez. Ek olarak, kasların yeterli tork üretmesine yardımcı olabilirler. Vertebral kolona segmental destek ve stabilite sağlar (Freeman et al., 2010). Spinal ekstansiyondan sorumlu diğer kas ise erektör spinadır. Erector spinae omurgayı dik duruşa getirecek şekilde ekstansiyona destek verdiği için antigravite kası olarak da adlandırılır. Ne yazık ki omurgaya segmental stabilite sağlayamaz, sadece genel destek sağlar (Willardson et al., 2009).

İliopsoas da önemli bir genel kastır gövde stabilizasyonu için. Kalça ekleminin fleksiyon hareketi temel fonksiyonu iken gövde fleksiyonunda da yardımcıdır. İliakusun pelvis ve kalça eklemine gerekli stabilizasyonu sağladığı düşünülürken, psoas kasının çok ağır bir cisim taşırken omurganın lumbal bölgesini anterior pelvik tilti destekleyerek stabilize ettiği bilinmektedir (Akuthota & Nadler, 2004). Vertebral kolonun stabilizasyonunu servikal bölgede sağlayan kaslara bakıldığında sternokleidomastoid (SKM) ve skalenus kasları öne çıkar. Akciğerlerin olması gerektiği gibi genişleyebilmesi için kostaları, klaviculayı ve göğüs kafesini belirli bir dereceye kadar kaldırmaktan sorumlu olduklarından, özellikle nefes almayı desteklerler. SKM esas olarak servikal fleksiyondan sorumludur ve başı yerçekimine karşı desteklemektedir. Üst trapezius ve servikal erektör spina da yerçekimine karşı başı destekler. Bunlar esas olarak genel kaslardır. Servikal omurganın segmental kasları denilince akla longus volli, rectus capitis anterior ve lateralis gelir. Servikal omurganın derin stabilizasyonunu sağlarlar (Sawant et al., 2017).

Quadratus lumborum pelvis, kostalar ve lumbal vertebralar için önemli bağlantı alanı olarak torakolomber fasyanın ana bileşenidir. Daha spesifik olarak, orijinal olarak on ikinci kaburgaya ve tüm bel omurlarına bağlanır. Quadratus lumborum, uzunlamasına fasiküller, üst oblikler ve alt oblikler olmak üzere üç ayrı bölümden oluşur. Solunumda çok önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir, çünkü her inspirasyonda on ikinci kaburgayı yerinde tutarlar ve böylece nefes almaya yardımcı olurlar. Bununla birlikte, oblik alt oblik kas lomber omurganın tek taraflı fleksiyonunu yapabilir. İnspirasyon ve ekspirasyona olan katkısı ve core bölgesinde yanal duvarları oluşturuyor olması sebebiyle önemlidir (McGill, 2001).

4.Kronik Bel ağrısında Core Stabilizasyon Egzersizlerinin Etkileri

Bel ağrısı olan hastaların rehabilitasyonu söz konusu olduğunda biri diğerini etkilediğinden, ağrı modülasyonu ve motor kontrol yakından bağlantılıdır. Ağrı modülasyonu, nörofizyolojik süreçler, motor kontrol stratejileri ve bireysel ağrı deneyimi arasındaki etkileşimlerle düzenlenen sinir sisteminin bir özelliğidir (Bialosky et al., 2009; Garland, 2012). Kronik bel ağrısının kronikleşme sürecinde ağrı modülasyonunda değişiklikler görülür. Kronikleşme süreci son zamanlarda önemli bir araştırma konusu olmuştur. Bel ağrısı durumunda, vücut tarafından uyarlanan motor kontrol stratejileri, dokulardaki herhangi bir mekanik stresi en aza indirir ve böylece nosisepsiyona neden olan uyaranları ortadan kaldırır (Hodges, 2011). Bununla birlikte, kronik bel ağrısı olan hastalarda, ağrı sisteminde periferik mekanizmalardan merkezi mekanizmalara doğru bir değişiklik olduğundan, ağrıyı yönlendiren uyaranlar ile ağrı tepkisi arasındaki ilişki zayıf bir şekilde modüle edilir, bu da devam eden ağrı yoğunluğuna, sekonder hiperaljeziye yol açar (Hodges, 2011). Böyle bir durumda, kronik bel ağrısının karşılaştığı ağrı algısı ve duyarlılığındaki bir değişikliğin, lumbopelvik stabiliteyi ve kontrolü iyileştirmek için reçete edilen egzersizlerin sonucunu etkilemesi olasıdır. Bu nedenle rehabilitasyonda stabilizasyon egzersizlerinin amacı, motor kontrol ve hareket stratejilerinin yeniden kazanılmasıyla birlikte merkezi sinir sisteminin duyarlılığını azaltmaktır (Garland, 2012).

ISBN: 978-625-6971-99-8

4.1.Core Stabilizasyon Egzersiz Örnekleri

Şekil 1. Core Stabilizasyon Egzersizleri Örnekleri

KAYNAKLAR

Akuthota, V., & Nadler, S. F. (2004). Core strengthening. Archives of physical medicine and rehabilitation, 85, 86-92.

Allegri, M., Montella, S., Salici, F., Valente, A., Marchesini, M., Compagnone, C., Baciarello, M., Manferdini, M. E., & Fanelli, G. (2016). Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. F1000Research, 5.

Amirdelfan, K., McRoberts, P., & Deer, T. R. (2014). The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 17, 11-17.

Amirdelfan, K., Webster, L., Poree, L., Sukul, V., & McRoberts, P. (2017). Treatment options for failed back surgery syndrome patients with refractory chronic pain: an evidence based approach. Spine, 42(1), S41-S52.

Andrews, J. R., Harrelson, G. L., & Wilk, K. E. (2012). Physical Rehabilitation of the Injured Athlete: Expert Consult-Online and Print. Elsevier Health Sciences.

Balagué, F., Mannion, A. F., Pellisé, F., & Cedraschi, C. (2012). Non-specific low back pain. The Lancet, 379(9814), 482-491.

Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Price, D. D., Robinson, M. E., & George, S. Z. (2009). The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. Manual therapy, 14(5), 531-538.

Bogduk, N. (2009). On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. PAIN®, 147(1-3), 17-19.

Braun, J., Baraliakos, X., Regel, A., & Kiltz, U. (2014). Assessment of spinal pain. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 28(6), 875-887.

Cho, H.-y., Kim, E.-h., & Kim, J. (2014). Effects of the CORE exercise program on pain and active range of motion in patients with chronic low back pain. Journal of physical therapy science, 26(8), 1237-1240.

Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross Jr, J. T., Shekelle, P., Owens, D. K., Physicians, C. E. A. S. o. t. A. C. o., & Panel*, t. A. C. o. P. A. P. S. L. B. P. G. (2007). Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Annals of internal medicine, 147(7), 478-491.

Cohen, S. P. (2005). Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of anatomy, diagnosis, and treatment. Anesthesia & Analgesia, 101(5), 1440-1453.

Colston, M. A. (2012). Core stability, part 1: Overview of the concept. International Journal of Athletic Therapy and Training, 17(1), 8-13.

Cook, G., Burton, L., & Hoogenboom, B. (2006). Pre-participation screening: the use of fundamental movements as an assessment of function–part 1. North American journal of sports physical therapy: NAJSPT, 1(2), 62.

Cougot, B., Petit, A., Paget, C., Roedlich, C., Fleury-Bahi, G., Fouquet, M., Menu, P., Dubois, C., Geraut, C., & Roquelaure, Y. (2015). Chronic low back pain among French healthcare workers and prognostic factors of return to work (RTW): a non-randomized controlled trial. Journal of Occupational Medicine and Toxicology, 10(1), 1-15.

Cox, J. M. (2012). Low back pain: mechanism, diagnosis and treatment. Lippincott Williams & Wilkins.

Filippiadis, D. K., & Kelekis, A. (2016). A review of percutaneous techniques for low back pain and neuralgia: current trends in epidural infiltrations, intervertebral disk and facet joint therapies. The British journal of radiology, 89(1057), 20150357.

Freeman, M. D., Woodham, M. A., & Woodham, A. W. (2010). The role of the lumbar multifidus in chronic low back pain: a review. Pm&r, 2(2), 142-146.

Garland, E. L. (2012). Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. Primary Care: Clinics in Office Practice, 39(3), 561-571.

Genevay, S., & Atlas, S. J. (2010). Lumbar spinal stenosis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 24(2), 253-265.

Grob, K., Neuhuber, W., & Kissling, R. (1995). Innervation of the sacroiliac joint of the human. Zeitschrift fur Rheumatologie, 54(2), 117-122.

Group, T. O. P. L. B. P. W. (2015). Evidence-Informed Primary Care Management of Low Back Pain. Edmonton, Canada: Toward Optimized Practice.

Hasegawa, T., An, H. S., Haughton, V. M., & Nowicki, B. H. (1995). Lumbar foraminal stenosis: critical heights of the intervertebral discs and foramina. A cryomicrotome study in cadavera. JBJS, 77(1), 32-38.

He, L., Hu, X., Tang, Y., Li, X., Zheng, S., & Ni, J. (2015). Efficacy of coblation annuloplasty in discogenic low back pain: a prospective observational study. Medicine, 94(19).

Hibbs, A. E., Thompson, K. G., French, D., Wrigley, A., & Spears, I. (2008). Optimizing performance by improving core stability and core strength. Sports medicine, 38, 995-1008.

Hodges, P. W. (1999). Is there a role for transversus abdominis in lumbo-pelvic stability? Manual therapy, 4(2), 74-86.

Hodges, P. W. (2011). Pain and motor control: from the laboratory to rehabilitation. Journal of Electromyography and Kinesiology, 21(2), 220-228.

Hoy, D., March, L., Brooks, P., Blyth, F., Woolf, A., Bain, C., Williams, G., Smith, E., Vos, T., & Barendregt, J. (2014). The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Annals of the rheumatic diseases, 73(6), 968-974.

Huxel Bliven, K. C., & Anderson, B. E. (2013). Core stability training for injury prevention. Sports health, 5(6), 514-522.

Kothari, P. H., Palekar, T. J., Shah, M. R., & Mujawar, S. (2020). Effects of Conventional Physiotherapy Treatment on Kinesiophobia, Pain, and Disability in Patients with Mechanical Low Back Pain. Journal of Dental Research and Review, 7(Suppl 1), S76-S78. https://doi.org/10.4103/jdrr.jdrr_60_19

LEE, C. K., RAUSCHNING, W., & GLENN, W. (1988). Lateral lumbar spinal canal stenosis: classification, pathologic anatomy and surgical decompression. Spine, 13(3), 313-320.

McGill, S. M. (2001). Low back stability: from formal description to issues for performance and rehabilitation. Exercise and sport sciences reviews, 29(1), 26-31.

Panjabi, M. M. (1992). The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement. Journal of spinal disorders, 5, 383-383.

Perolat, R., Kastler, A., Nicot, B., Pellat, J.-M., Tahon, F., Attye, A., Heck, O., Boubagra, K., Grand, S., & Krainik, A. (2018). Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. Insights into imaging, 9(5), 773-789.

Roberts, S., Evans, H., Trivedi, J., & Menage, J. (2006). Histology and pathology of the human intervertebral disc. JBJS, 88(suppl_2), 10-14.

Sawant, S. A., Desai, M. S., & Kumar, A. (2017). Immediate and long term effect of kinesiotaping on cervical core in forward head posture: one week follow up study. Int J Physiother Res, 5(6), 2521-2526.

Valkenburg, H. A., & Haanen, H. C. (1982). The epidemiology of low back pain. Symposium on idiopathic low back pain,

Willardson, J. M., Fontana, F. E., & Bressel, E. (2009). Effect of surface stability on core muscle activity for dynamic resistance exercises. International journal of sports physiology and performance, 4(1), 97-109.

Yahia, L., & Garzon, S. (1993). Structure on the capsular ligaments of the facet joints. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 175(2), 185-188.

Yang, S.-R., Kim, K., & Park, S.-J. (2015). The effect of thoracic spine mobilization and stabilization exercise on the muscular strength and flexibility of the trunk of chronic low back pain patients. Journal of physical therapy science, 27(12), 3851-3854.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 9

ISBN: 978-625-6971-99-8

PARAOKSONAZ ENZİMLERİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Mustafa İŞGÖR[1]

Paraoksonaz Enzim Ailesi

Paraoksonazlar, paraoksonaz 1 (PON1), paraoksonaz 2 (PON2) ve paraoksonaz 3 (PON3) olarak bilinen 3 izoenzimden oluşan bir multigen enzim ailesidir. Memeli dokularında organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilme özelliğinden dolayı PON-1 enzimi ilk kez 1946 yılında Abraham Mazur tarafından keşfedilmiştir. İnsanlarda ise serum paraoksonaz enzimi (PON-1) ilk kez 1950 yılında Norman Aldridge tarafından tanımlanmıştır. Önceleri "A-esterazlar" olarak adlandırılan bu enzim, insektisit ilaçlardan parathion'un toksik metaboliti paraoksonun hidrolizine karşı gösterdiği spesifiklikten dolayı bu adı almıştır (Furlong vd., 2000; Mackness, 1989; Walker, 1993).

Herbir izoenzimin antoksidan ve hidrolaz aktivileri gösterdiği bilinmektedir. Buna ilaveten paraoksonaz enzimlerinin arilesterler, laktonlar, aromatik karboksilik asitler, doymamış alifatik esterler, sinir gazları ve bazı karbamat sınıfı insektisitleri de metabolize edebildiği tespit edilmiştir. Bu üç enzimin hepsi paraoksonaz olarak adlandırılmasına rağmen, sadece PON 1 paraokson ve organofosfatları hidroliz edebilmektedir. PON-1 enzimi parathion, diazinon ve klorpirifos gibi organofosfatların yanısıra sarin ve soman gibi biyolojik silah olarak ta kullanılan sinir ajanlarını, aromatik ester ve alifatik laktonları hidroliz edebilmektedir (Costa vd., 2003; Draganov vd., 2005). PON-2 ise bakterilerde gen ekspresyonu düzenlenmesinde görevli sinyal molekülleri olan N-açil-homoserin laktonları hidroliz edebilmektedir (Li vd., 2016). PON-3 enziminin ilaç metabolitlerini hidroliz etme kabiliyetinin yanısıra çoklu ilaç direnci gelişimi ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (Huang vd., 2018). PON-3'ün özellikle aromatik laktonları ve alifatik gruplar eklenmiş 5-6 üyeli halkalı yapıda bileşikleri hidroliz edebilme

[1] Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Hatay,Orcid ID: 0000-0002-1729-4717

yeteneğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Fakat enzim basit laktonları veya polar gruplar içeren laktonları hidroliz edememektedir (Draganov vd., 2000).

PON-1 enziminin sahip olduğu paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri, onu diğer HDL ile ilişkili enzimlerle kıyaslandığında daha değerli kılmaktadır. PON-1 enzimi, bünyesinde lesitin-kolesterol açiltransferaz ve trombosit aktivasyon faktörü asetil-hidrolaz gibi enzimleri de barındıran HDL'nin antioksidan etkisinden sorumlu başlıca enzimlerden biridir (Rosenblat vd., 2006). Enzim, daha çok HDL bağlı bir şekilde dolaşımda bulunmasına rağmen, nadirde olsa postpandriyal dönemde çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerde (VLDL) ve de şilomikronlarda bulunabilmektedir (Deakin vd., 2005; Fuhrman vd., 2005). PON-1'in HDL'ye sıkı bağlanmasındaki en önemli faktör, HDL üzerinde bulunan apoA-1 ile olan güçlü etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Enzimin lipolaktonaz aktivitesi apoA-1 tarafından uyarılmaktadır. Serbest haldeki PON-1 enziminin laktonaz aktivitesinin enzimin HDL bağlı formuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Diffenderfer ve Schaefer, 2014; Gugliucci ve Menini, 2015).

Paraoksonaz enzimleri başlıca karaciğerden sentezlenmekte olup, çeşitli dokularda yaygın bir şekilde eksprese oldukları bilinmektedir (Reichert vd., 2020). İnsanlarda, PON-1 ve PON-3 enzimleri esas olarak karaciğerden sentezlenirler ve sonrasında HDL'ye bağlanmak üzere kana salgılanırlar (Mackness ve Mackness, 2015). PON-3 enziminin karaciğerin yanısıra böbrekte de sentezlendiği bilinmektedir (Ferretti ve Bacchetti, 2012). Dolaşımda yer almayan PON-2'nin ise karaciğer, akciğer, plasenta, testis ve kalp dahil birçok organda sentezlendiği bilinmektedir (Ng vd., 2001). PON-2, mitokondri ve endoplazmik retikulum membranında lokalize bir enzimdir. Enzimin endojen subratları tam olarak bilinmese de, yüksek derecede laktonaz aktivitesi göstermektedir. Antioksidan etkinliği sayesinde PON-2 oksidatif stresin vermiş olduğu hasarı azaltır ve redoks sinyalizasyonunu etkileyerek apoptozu baskılar, hücre proliferasyonunu uyarır. Tüm bu özelliklerinden dolayı PON-2 oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ile ilgili çalışmalarda popülerlik kazanmıştır (Altenhöfer vd., 2010; Aviram ve Rosenblat, 2004; Rom ve Aviram, 2016).

PON genleri insanlarda 7. kromozomda yanyana yer almakta olup, genler toplamda 9 ekson 8 intron içermektedir. PON genleri aralarında yüksek homoloji göstermektedir. Nükleotid seviyelerinde yaklaşık %70 benzerlik taşıdığı bilinen bu genlerin aminoasit benzerlik oranlarının %60 civarında olduğu rapor edilmiştir (Aviram vd., 1998; Primo-Parmo vd., 1996). Memelilerde ise daha yüksek seviyelerde bir homoloji (nükleotit dizilerinde %81-90 ve amino asit dizilerinde ise %79-90 oranında) olduğu bildirilmiştir (Sorenson vd., 1995).

PON enzimlerinin metabolizmada oksidatif hasara karşı korunmada ve endoplazmik retikulum stresini azaltmada antioksidan etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca, enzimlerin apoptozun düzenlenmesi, spesifik olmayan bağışıklık ve ilaçların biyoaktivasyonu gibi çeşitli süreçlerin gerçekleştirilmesinde önemli rol üstlendikleri bilinmektedir (Bacchetti vd., 2019).

Paraoksonaz ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Ateroskleroz, plak birikimine bağlı olarak arterlerde kalınlaşma veya sertleşme ile karakterize kronik inflamatuar bir hastalıktır (Ng vd., 2007). Okside LDL partiküllerinin ateroskleroz başlangıcında ve gelişiminde kritik öneme sahip bir dizi proinflamatuar olayları tetiklediği bildirilmiştir (Libby, 2012).

Paraoksonaz enzimleri sahip oldukları özellikle antioksidan başta olmak üzere, anti-inflamatuar, anti-apoptoz, anti-tromboz, anti-adhezyon özellikleri bakımından aterosklerozun önlemesinde rol alan önemli enzimlerdir (Chistiakov vd., 2017). Paraoksonaz enzimi ile ateroskleroz ilişkisi enzimin bilhassa HDL ve LDL içindeki oksitlenmiş fosfolipidleri metabolize edebilme özelliğinden kaynaklanmaktadır. İlaveten, PON-1 enziminin kolesterol akışını uyardığı da bilinmektedir (Aviram vd., 1998; Jaouad vd., 2006.

Kanda PON-1 seviyelerinin düşmesine bağlı olarak homosistein ve homosistein tiyolakton seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Artan homosistein tiyolakton bileşenlerinin yoluyla homosisteinilasyon proteinlere zarar verebildiği ve vasküler hasara yol açabildiği rapor edilmiştir (Jakubowski, 2000). Farelerde ateroskleroz modellerinin oluşturulduğu çalışmalarda, PON-1 enziminin oksideLDL seviyelerinin azaltılması, makrofaj oksidatif stres ve köpük hücre oluşumu gibi mekanizmalar vasıtasıyla ateroskleroz gelişimini önleyebileceği veya iyileştirebileceği bildirilmiştir (Mackness ve Mackness, 2015). Ayrıca, PON-1 enzimi yokluğunun adezyon moleküllerinin değişmiş ekspresyonu, artmış oksidatif stres ve trombojenizite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Ng vd., 2008).

PON-2 enzimi çok fazla ilgi çeken bir enzim olmasına rağmen, özellikleri ve fonksiyonları hakkında bilinenler henüz çok sınırlıdır. PON-1 ve PON-3 enzimleri gibi HDL bağlı bir enzim olmamasına rağmen, PON-2'nin oksidatif strese ve ateroskleroza karşı korunmada etkili bir rol üstlendiği düşünülmektedir (Rosenblat vd., 2003).

PON genlerinde oluşan polimorfizmlerin enzimlerin aktivitelerinde etkili olduğu ve bu durumunda ateroskleroza yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. R192Q and L55M en yaygın görülen polimorfizmlerdir. Bu polimorfizmlerden

R192Q'nin enzim aktivitesinde yaklaşık 10 kat azalma meydana getirdiği ve ateroskleroza karşı daha fazla duyarlılığa neden olduğu tespit edilmiştir (Draganov ve La Du, 2004).

Paraoksonaz-1 ve miyeloperoksidaz (MPO) enzimleri ile HDL birbirine bağlanarak üçlü bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks yapının enzimleri olan PON-1 ve MPO arasındaki etkileşimin kardiyovasküler hastalıklarda klinik önemi olabileceği düşünülmektedir (Annema ve Von Eckardstein, 2016). PON-1'in tersine MPO enziminin lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hem grubu içeren bir protein olan MPO'nun nötrofil, monosit ve aterosklerotik plaklar gibi bazı doku makrofajlarında bol miktarda sentezlendiği bildirilmiştir. PON-1 enzimi, HDL lipid yüzeyinde MPO ve HDL'nin her ikisinede bağlanır. Bu bağlanmayla PON-1 enzimi MPO'nun neden olduğu lipid peroksidasyonunun inhibe edilmesine katkıda bulunur (McMillen vd., 2005; Tietge, 2018; Zhang vd., 2001).

Her ne kadar literatürde yapılan çalışmalar PON-1'in anti-aterosklerotik etkinliğine odaklanmış olsa da, PON-2 ve PON-3 enzimlerinin de reaktif oksijen türlerini azaltarak doku ve hücreleri oksidatif stresin zararlı etkilerinden koruduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Fortunato vd., 2008; Witte vd., 2012). Yapılan bir çalışmada, PON-2'nin aşırı eksprese olduğu hücrelerde, PON2'nin hücre içi oksidatif stresi azaltabildiğini ve LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu önlediği tespit edilmiştir (Ng vd., 2001). Bu durum, PON-2 enziminin ateroskleroza karşı koruyucu etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. PON-3 enziminden yoksun farelerde yapılan bir çalışmada ise, kolesterol-kolat diyeti uygulanan farelerin hepatik mitokondriyal fonksiyonlarında bozulma, oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümlerinde artış tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca PON-3 eksikliğinin ateroskleroz, safra taşı hastalığı ve obeziteye yatkınlığın artmasına neden olduğu rapor edilmiştir (Shih vd., 2015).

Paraoksonaz ve Diyabet hastalığı

Diyabet hastalığı pankreasın yeteri kadar insülin üretemediği veya vücudun üretilen insülini yeteri kadar kullanamadığı durumlarda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde genetik ve çevresel birçok faktörlerin etkisi olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres tip 2 diyabet (T2DM) patogenezinde yer alan reaktif oksijen türlerini indüklemesi bakımından hastalığın gelişimine yol açan en önemli faktörlerden birisidir (Rehman ve Akash, 2017; Shokri vd., 2020).

PON-1 aktivitelerinin diyabetli hastalarda, hastalığın ilerlemesine bağlı olarak azaldığı ve bu durumun vasküler hasara ve kardiyovasküler hastalıkların gelişi-

ISBN: 978-625-6971-99-8

mine yola açtığı bildirilmiştir (Gross vd., 2003; Kalousová vd., 2005). Paraoksonaz enzimleri açlık kan şekeri seviyeleri, glukoz toleransı ve insülin hassasiyetini etkileyerek glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Koren-Gluzer vd. (2013) PON-1 enziminin yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin kaslarında glukoz taşıyıcı proteinlerden GLUT4 ekspresyonunu insülin reseptöründen bağımsız bir şekilde uyardığını tespit etmişlerdir. PON1'in glukoz düzenlenmesi, insülin sinyalizasyonu ve diyabet gelişiminin kontrolünde kritik bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Bourquard vd. (2011) PON-2'den yoksun farelerde glukoz regülasyonunun bozulması ve insülin direnci gelişiminin görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca, PON-2'nin insülin reseptör substrat proteinlerinden hepatik IRS-1'in fosforilasyonu yoluyla hepatik insülin sinyalizasyonunda etkili olduğu rapor edilmiştir.

Hiperglisemi veya hiperlipidemi gelişimi esnasında reaktif oksijen türlerinin aşırı artışı, β hücrelerinin fonksiyonlarında bozulmalara ve apoptoza yol açabilmektedir. Bu durum, insülin üretiminin azalmasına ve insülin sinyalizasyonunun bozulmasına neden olmaktadır (Meneses vd., 2019). PON-1enziminin β-hücrelerinde insülin salınımını uyarıcı etki gösterdiği ve böylece diyabetten korunmada potensiyel bir enzim olabileceği belirtilmiştir. PON-1 enziminin insülin salınımını arttırıcı etkisinde yapısındaki serbest sülfidril gruplarının gerekli olduğu ve bu grupların blokajının PON1'in insülin üzerindeki uyarıcı etkisini ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir (Koren-Gluzer vd., 2011).

Diyabet hastalığı gelişimi ile PON enzimleri polimorfizleri arasındaki ilişkileri gösteren çalışmalar yapılmıştır. Örneğin; Flekač vd. (2008) PON-1 enzimi ile ilgili Q192R ve L55M polimorfizmleri ile diyabet hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. PON-1 enziminin 192 RR ve 55 LL genotiplerinin, QQ ve MM genotiplerinden daha yüksek PON-1 aktivitesi gösterdiğini bulmuşlardır. Buna karşılık, diyabetli hastalarda QQ ve MM genotiplerinin prevalansının daha yüksek olduğunu ve bu durumun glukoz kontrolü, enzimatik olmayan glikasyon ve oksidatif stres artışı ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Yapılan bir diğer çalışmada, yüksek T2DM insidansının görüldüğü Hindistan'ın Pencap eyaletinde hastalığın PON-1 enzimi polimorfizmleri ile ilşkisi araştırılmıştır. Buna göre, diyabetli hastalarda QR, RR, GC, CC genotiplerinin ve L-C-A-R-G, L-T-A-R-G, L-T-G-Q-C haplotiplerinin sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu ve bu polimorfizmlerin tip 2 diyabete genetik yatkınlık oluşturabileceği belirtilmiştir (Gupta vd., 2011). PON 55 ve PON 192 polimorfizmlerinin serum PON-1 aktivitesi ve lipid profilleri üzerine etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada, bu polimorfizmlerin PON-1 aktivitesini etkilediği ve düşük PON aktivite düzeylerinin diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü

olabileceği öne sürülmüştür (Agachan vd., 2004). PON-1 enziminin diyabette glikasyona uğradığı bilinmektedir. Glikozile PON-1 enziminin diyabette endoplazmik retikulum stresi yoluyla endotel disfonksiyonu indüklediği ve diyabette vasküler komplikasyonlar için bir risk oluşturduğu rapor edilmiştir (Yu vd., 2017). İleri yaşlarda ve kadınlarda PON1 aktivitesinde azalma ve bunun yanısıra interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonlarında artışın T2DM hastalarında dikkate alınması gerekli bir husus olduğuna değinilmiştir (Nikzad vd., 2023). PEP-1 aracılı PON1 transdüksiyonunun rat insülinoma hücrelerinde (INS-1) oksidatif stres, ER stresi ve inflamasyonu azaltarak beta hücrelerini sitokin kaynaklı sitotoksiteden koruduğu ve tip 1 diyabette pankreatik beta hücrelerinin yıkımını ve işlev bozukluğunu azaltmak için etkili bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (Lee vd., 2018). Doğal fenolik bir bileşik olan resveratrol'ün tip 2 diyabetli hastalara 8 hafta boyunca uygulanımının hastalarda serum asimetrik de-metil-arjinin (ADMA) ve PON-1 düzeylerinde yararlı etkiler gösterebileceği ifade edilmiştir (Tabatabaie vd., 2020).

Paraoksonaz ve Kanser

İnsanlarda kanser gelişiminde endojen veya ekzojen birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Kanser, içerisinde bu faktörlerin hücresel ve moleküler düzeyde meydana getirdikleri değişimleri barındıran karmaşık bir süreçtir (Klaunig, 2018; Sosa vd., 2013). Kanserle ilgili yapılan çalışmalar hastalığın başlamasında ve gelişiminde oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarı artışının önemli bir faktör olduğunu ortaya koumuştur (Alhmoud vd., 2020; Davalli vd., 2018).

Paraoksonaz enzimleri ile kanser arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar son zamanlarda hız kazanmıştır. Buna göre, PON-1 enziminin hem ekpresyonu, hem de aktivitelerinin çeşitli kanser türlerinde azaldığını rapor eden çalışmalar mevcuttur (Balci vd., 2012; Kamel vd., 2018; Li ve Yu, 2019; Utangac vd., 2017). Düşük PON-1 aktivitesinin çeşitli intrinsik faktörleri etkileyerek oksidatif stres artışına neden olabileceği ve akabinde kanserli hastaların prognozunu olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (Ellidag vd., 2014; Medina-Díaz vd., 2022). Prostat kanserinde ise serum PON-1 aktivitesinin radyoterapiye bağlı olarak anlamlı bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir. Ayrıca, radyoterapi sonrası kanser rekürrensi yaşayan hastalarda PON-1 aktivitesinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, PON-1 aktivitesinin belirlenmesinin radyoterapi sonrası prostat kanseri nüksünün tahmin edilebilmesinde önemli bir marker olabileceği sonucuna varmışlardır (Jasinski ve Olszewska-Slonina, 2022).

Yapılan bir çalışmada, PON-2'nin mesane tümörünün ilerlemesi ve kemoterapötik ajanlara duyarlılığı üzerinde büyük bir etkiye sahip olabileceği savunulmuştur. PON-2 enziminin mesane kanserinde aşırı ekspresyona uğradığı ve bu durumun kanserli hücrelerin kemoterapinin yol açtığı apoptozdan kaçış mekanizmasının bir parçası olabileceği belirtilmiştir (Fumarola vd., 2020). Bir diğer çalışmada ise PON-2'nin pankreas kanserinde GLUT1 aracılı glikoz taşınmasını regüle ederek, tümör büyümesi ve metastazının yeni bir düzenleyicisi olabileceğini bildirmişlerdir (Nagarajan vd., 2017). Yüksek PON-2 ekspresyonu olan mide kanseri hastalarında daha kısa bir sağkalım süresinin gözlemlendiği çalışmada ise, PON-2 ekspresyonu ile sağkalım süresi arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca, PON-2 gen sessizleştirmesinin mide kanseri hücre proliferasyon, migrasyon ve invazyonunu inhibe ettiği ve PON2'nin onkogen potansiyel gösterdiği tespit edilmiştir (Wang vd., 2019). PON2 ekspresyon seviyelerinin, hem bazal hücreli karsinoma hem de melanomada tümör agresifliği ile doğrudan ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Bacchetti vd., 2021).

Kolorektal kanser hastalarında serum PON-1 arilesteraz ve paraoksonaz aktivitelerinin düşük olduğu ve tümörün alınmasıyla aktivitelerin normale döndüğü tespit edilmiştir. Ayrıca, PON-1 Q192R ve L55M gen polimorfizmlerinde serum aktivitelerinin QQ ve MM genotipinde düşük olduğu bulunmuştur. R alelinin sağlıklı bireylerde daha sık görüldüğü ve kolorektal kansere karşı korunmada etkili olabileceği rapor edilmiştir (Ahmed vd., 2015).

Çeşitli kanser hücre hatları kullanılarak yapılan bir çalışmada, PON-3 ekspresyonunun akciğer (A549), karaciğer (Huh7, HepG2) ve kolon (DLD-1, Caco-2) kanseri hücre hatlarında yüksek olduğu gözlemlenmiştir. PON-3 enziminin kanserli hücrelerde mitokondriyal süperoksit oluşumunu azalttığı, koenzim Q10 ile doğrudan etkileşime girerek apoptoza karşı direnci arttırdığı belirtilmiştir (Schweikert vd., 2012).

Paraoksonaz ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıkların etiyolojisinde yatan etmenler tam olarak bilinmemesine rağmen, toksinlere maruz kalma, polimorfizmler, kolesterol metabolizmasındaki değişiklikler, antioksidan aktivitelerde azalma ve oksidatif streste artışın hastalıkların gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Levy vd., 2019; Liguori vd., 2018; Singh vd., 2019). Fizyolojik koşullar altında, merkezi sinir sistemi antioksidan enzimleri doku homeostazını koruyabilmektedir. Ancak, bu denge bozulduğunda nörodejenerasyon süreci başlamaktadır. Bu bağlamda, paraoksonaz enzimleri multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı

gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisiyle sıkı ilişkilidir (Reichert vd., 2020).

Serum PON-1 arilesteraz ve paraoksonaz aktivitelerindeki düşüşün kognitif bozukluk, Alzheimer hastalığı (AD) ve vasküler demans oluşumu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Castellazzi vd., 2016). PON1 ve PON3, diskoidal yüksek yoğunluklu lipoproteinlerde (HDL'ler) kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. PON1 ve PON3 enzimleri, AD patolojisinde ve potansiyel olarak diğer nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun engellenmesinde önemli rol oynarlar (Salazar vd., 2021). Alzheimer hastalarında PON1 ve trombosit aktive edici faktör asetilhidrolazın (PAF-AH) aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, AD hastalarının daha yüksek PAF-AH aktivitesi ve daha yüksek ox-LDL sergilediği görülmüştür. PON1 ve düşük PON1/PAF-AH aktivitesi oranının plazma lipoproteinlerinin inflamasyonu ve oksidatif stres artışına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Bacchetti vd., 2015). Dolaşımda bulunan PON-1 ile bu enzimle yakından ilişkili apolipoprotein A1 (APOA1)'in Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gelişiminde önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir. PON arilesteraz/APOA1 oranının Alzheimer hastalarında nörodejenerasyon ile ters ilişkili olduğu ve bu parametrenin prognostik bir yararlılığı olabileceği savunulmuştur (Romani vd.,2020).

İtalyanlarda PON1-55M aleli ve Polonyalılarda PON1-192Q alelinin, multipl skleroz riskini arttırdığı belirtilmiştir (Salari vd., 2021). PON-1 polimorfizmlerinden 192. kodonda bulunan A ve B alellerinin çeşitli popülasyonlarda Parkinson hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır. B (arjinin) alelinin Japon popülasyonunda hastalığın gelişimi ile ilişkili olduğu (Kondo ve Yamamoto, 1998) ancak Kafkas ve Çin popülasyonlarında böyle bir ilişki görülmediği tespit edilmiştir (Taylor vd., 2000; Wang ve Liu, 2000).

Paraoksonaz enzimleri arasında beyinde ekspresyonu gerçekleşen tek enzim olan PON-2 enzimi antioksidan ve antiinflamatuar etkileri vasıtasıyla nörokorumada önemli yer tutan ve nöroprotektif stratejiler için hedef bir enzimdir (Costa vd., 2014). Farelerde cinsiyet ve yaşa bağlı PON-2 seviyelerindeki değişimlerin nörodejenerasyon ile yakından ilişkili olduğu, yenidoğan ve genç yetişkin hayvanların beyin PON-2 seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak oksidanların neden olduğu nörolojik hasara karşı daha duyarlı olabileceği öne sürülmüştür (Garrick vd., 2016). Doğada yaygın olarak bulunan bir polifenol olan kuersetin'in nörodejeneratif hastalık modellerinde nöroprotektif etkinlik gösterdiği belirtilmiştir. Bu koruyucu etkinliğin altında yatan mekanizmada kuersetin'in oksidatif strese karşı hücresel savunmaları uyarmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Bu durumun Nrf2-ARE yolağı ve antioksidan/antiinflamatuar etkili paraoksonaz 2'nin (PON-

2) indüksiyonu yoluyla sağlanmış olabileceği bildirilmiştir (Costa vd., 2016). Hem PON-2, hem de pioglitazon reseptörü olan peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör gamma (PPARγ)'nın cinsiyete ve beyin bölgesine bağımlı bir ekpresyon gösterdiği ve bu durumun PON-2 aktivasyonunun yararlı etkilerini genişletmek adına önemli olabileceği rapor edilmiştir (Blackburn vd., 2022). Farelerde yapılan bir çalışmada, PON-2 nin ekpresyon, konsantrasyon ve laktonaz aktivitelerinin dişi ve erkeklerde farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Beyinde PON-2 enziminin, nöronları ve astrositleri oksidatif stres hasarından korumada ve lipid peroksidasyonunu önlemede etkin rol aldığı bildirilmiştir (Giordano vd., 2013).

Paraoksonaz ve Metabolik Sendrom

Yaşam tarzındaki değişiklikler metalik sendrom dahil ciddi metabolik bozukluklara neden olabilmektedir. Metabolik sendrom (MetS) biribiriyle ilişkili çeşitli risk faktörlerinin birleşimi olan, kardivasküler ve diyabet gibi hastalıkların gelişim rsikinde belirgin artışa yol açabilecek bir tablo olarak tanımlanır. İnsülin direnci, visseral adipozite, aterojenik dislipidemi ve endotel disfonksiyon metabolik sendromun en temel anomalileridir (Huang, 2009; Kelishadi vd., 2016).

PON-1'in enzimatik aktivitesi ile makrofajlardan kolesterolün uzaklaştırmasının, LDL oksidasyonunun önlenmesinin, miyeloperoksidaz aktivitesinin modülasyonunun ve monositlerin/makrofajların artan antioksidan aktivitelerinin yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, PON-1 aktivitesi, diyabet, MetS ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi hastalıkların patolojik süreçlerinde önemli yer tutar (Avelar vd., 2015; Karlsson vd., 2015). MetS'li hastalarda PON-1 enziminin arilesteraz ve laktonaz aktivitelerinin her ikisinin de düştüğü tespit edilmiştir (Adhe-Rojekar vd., 2018). Metabolik sendromlu çocuklarda total oksidan seviyeleri (TOS) ile oksidatif stres indeksinin (OSI) ortalama değerlerinin arttığı ve bu parametrelerin MetS'li hastalarda ateroskleroz risk göstergesi olabileceği rapor edilmiştir (Eren vd., 2014). Dolaşımdaki apoE seviyelerinin artışı ile birlikte PON-1 enzim aktivitesinin artabileceği belirtilmiştir. PON-1 ile apoE seviyeleri arasındaki bu ilişkinin MetS'li hastalarda ortadan kalktığı bildirilmiştir (Dullaart vd., 2013).

Yaşam tarzı değişkliği ve farmakalojik girişimler PON-1 aktivitesi üzerinde etkili olabilmektedir. MetS'li hastalarda egzersiz ve niasin tedavisinin, PON-1 aktivitesi ve konsantrasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. PON-1 enzim aktivitesi ve konsantrasyonlarının egzersiz ve niasin kombinasyonu ile arttığı belirlenmiştir. Egzersiz ve niasin'in PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunu artırmak için sinerjik olarak çalışmış olabileceği öngörülmüştür (Taylor vd., 2015).

Güneydoğu İran populasyonunda PON-1 polimorfizmleri ile MetS gelişim riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Buna göre, Q192R genotipinin artan MS riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Kordi-Tamandani vd., 2012). MetS'li hastalarda PON-1 geninin promotör bölgesinden üç tek nükleotid polimorfizminin (SNP) (-108C>T, -162A>G ve -909G>C) enzim aktivitesi üzerine etkilerine bakılmıştır. Polimorfizmlerin her üçünün de enzim aktivitesini metabolik sendrom varlığından bağımsız olarak etkilediği bulunmuştur (Ciumărnean vd., 2015).

Paraoksonaz ve Diğer Hastalıklar

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), yaygın görülen ve ölümcül bir akciğer hastalığıdır. Artan oksidatif stres, hastalığın patofizyolojisinde yatan en temel etmenlerden birisidir (McGuinness vd., 2017). KOAH'lı hastalarda PON-1 enziminin paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin önemli derecede azaldığı ve özellikle PON-1 arilesteraz aktivitesinin KOAH tanısı için bir biyobelirteç potansiyeli taşıdığı belirtilmiştir (Rumora vd., 2014). PON-1 enzimi akciğerlerin oksidatif strese karşı korunmasında önemli bir rol üstlenebilmektedir. PON-1 192 gen polimorfizminin serum PON1 aktivitesinin azalmasına neden olabileceği ve KOAH gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Tekes vd., 2010). Bunun yanısıra, Gürbüz vd. (2015) KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında PON1 geni Q192R polimorfizmi açısından anlamlı bir fark gözlemlerken, L55M polimorfizmi açısından anlamlı bir ilişki bulunmadığını rapor etmişlerdir.

PON-1 enzimi ile kronik böbrek hastalığı (KBH) arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, PON-1 yoksun farelerde renal fonksiyonlarda anlamlı bir düşüş ve renal oksidatif streste artış tespit edilmiştir. Bu durumun PON-1'in kronik böbrek hastalığında renal inflamasyon ve fibrozisi düzenlemede önemli olabileceğini savunmuşlardır (Khalaf vd., 2022). Kronik böbrek hastalığında PON-1 enziminin önemli kardiyoprotektif fonksiyonlara sahip olduğu ve PON-1 seviyelerinin azalmasının kardiyak inflamasyon ve fibrozisini arttırabileceği bildirilmiştir (Dube vd., 2022).

Aterosklerozun patogenezinde ve ilerlemesinde inflamasyonun etkisi merak edilen konulardan biridir. Bu nedenle, tartışmalı da olsa Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, H. pylori enfeksiyonu ortadan kalkan hastalarda, enfeksiyonu devam edenlere göre serum PON-1 düzeylerinin arttığı görülmüştür. Bu nedenle, tedavi sonrası artan PON-1 seviyelerinin LDL oksidasyonunu azaltarak antiaterosklerotik etkiye katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (Sacıkara vd., 2020).

Ayrıca, yapılan bir diğer çalışmada, H. pylori ile enfekte kişilerin PON-1 paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinde önemli düşüş gözlemlenmiştir (Aslan vd., 2008).

Pulmoner tüberküloz hastalarında serum PON1 aktivitesinin azaldığı, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerindeki azalmanın toplam serbest tiyol gruplarındaki azalma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Selek vd., 2008).

Nonalkolik karaciğer yağlanması (NAFLD), hepatosit steatozu ve yağ birikimi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. PON1'in kronik karaciğer hastalıklarında oksidatif stres, fibroz ve hepatik hücre apoptozunun düzenlenmesinde aktif rol oynadığı bildirilmiştir. Açai bitki ekstraktının NAFLD modeli oluşturulmuş ratlarda LDL oksidasyonunu önlediği, serum ve hepatik PON1 aktivitesini arttırdığı ve karaciğerde PON1 ve ApoA-I ekspresyonunu uyardığı tespit edilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda, açai ekstraktı yağ infiltrasyonunu ve trigliserit (TG) içeriğini azaltarak hepatoprotektif etki göstermiştir (Pereira vd., 2016).

Serum ve hepatik PON-1 ekspresyonunun kronik hepatit ve karaciğer sirozunda arttığı ve bu durumun artan oksidatif strese karşı bir yanıt olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, PON-1 aktivitesinin önemli oranda azaldığı gözlemlenmiştir. PON-1 enziminin karaciğer hasarı, karaciğer fibrozu, çözünebilir FAS konsantrasyonu ve hepatik FAS ekspresyonu ile yakından ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Ferre vd., 2006).

Obez ratlarda yaşlanmaya bağlı olarak HDL lipid peroksidasyonunda artış ve PON-1 aktivitesinde düşüş gözlemlenmiştir. Üzüm polifenollerinin obez farelerde kan indekslerini dengelediği, peroksidasyonu azalttığı ve yaşlı farelerde PON-1 ile lesitin-kolesterol açiltransferaz (LCAT) aktivitelerini arttırdığı belirtilmiştir (Zagayko vd., 2013).

Radyasyona maruz kalmış ratlarda, beta sitosterol'ün ROS temizleyici ve kolesterol düşürücü etkileri olduğu, PPAR-γ gen ekspresyonunu düzenlediği, PON-1 paraoksonaz ile arilesteraz aktivitelerini yükselttiği ve böylece radyoprotektif etki gösterdiği bulunmuştur (Moustafa ve Thabet, 2017).

Diyabetik retinopatili ratlarda resverartol uygulaması insülin seviyelerini iyileştirmiş, PON-1 ekpresyon ve aktivitesini arttırmış, proinflamatuar sitokinleri ve retinal hasarı azaltmıştır. Resveratrol'ün PON-1 enzimi yardımıyla retinal inflamasyon ve hasarını hafifletme etkisi gösterdiği bildirilmiş ve resveratrol uyarımlı PON-1'in diyabetik retinopatide terapötik bir hedef olabileceği belirtilmiştir (Chen vd., 2019).

Safra kanalı ligasyonu yoluyla kronik karaciğer hastalığı modeli oluşturulan ratlarda, zerdeçal bitkisinin temel biyoaktif bileşeni kurkumin'in PON-1 protein ekspresyonunu ve ApoA1'in upregülasyonu yoluyla PON1 aktivitesini önemli ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir. Kurkumin'in safra kanalı tıkanıklığı tarafından uyarılan hepatositlerde antioksidan sistemi güçlendirerek, PON-1'i aktive ederek ve PON1 genine katkıda bulunan protein ve düzenleyici genlerin ekspresyonunu arttırarak serbest radikal hasarını önleyebileceği belirtilmiştir (Khodarahmi vd., 2020). Kurkumin'in ayrıca alerjik rinitli ratlarda antioksidan enzimleri uyararak ve serum paraoksonaz aktivitelerini arttırarak oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olabileceği ifade edilmiştir (Altıntoprak vd., 2016).

Sonuç

Paraoksonaz enzimlerinin HDL metabolizması ile yakından ilişkisi, sahip olduğu güçlü antioksidan ve antiinflamatuar etkiler vasıtasıyla çeşitli hastalıklardaki rolünü araştıran çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Çok yönlü işlevleri olan enzimler olarak paraoksonazlar özellikle oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili hastalıklar, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve bulaşıcı hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıklarda önemli rol oynadıkları belirlenmiştir. Ayrıca, birçok çalışmada PON enzimlerinin ilişkili olduğu hastalıkların teşhis ve tedavisine yönelik yaklaşımlarda hedef protein olarak önem arz edebileceğine değinilmiştir. Her ne kadar PON enzim ailesi ile ilgili bilgiler her geçen gün artmakta olsa da, enzimin fizyolojik ilevlerinin hala tam olarak aydınlatılamadığı görülmektedir. Bu nedenle, özellikle paraoksonaz enzimlerinin aktivasyon mekanizmalarını açığa çıkarabilecek ileri düzey çalışmalara önemli derecede ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

Furlong, C. E., Li, W. F., Brophy, V. H., Jarvik, G. P., Richter, R. J., Shih, D. M., Lusis, A. J., & Costa, L. G. (2000). The PON1 gene and detoxication. *Neurotoxicology*, 21(4), 581–587.

Mackness M. I. (1989). 'A'-esterases. Enzymes looking for a role?. *Biochemical pharmacology*, 38(3), 385–390.

Walker, C. H. (1993). The classification of esterases which hydrolyse organophosphates: Recent developments. *Chemico-Biological Interactions*, 87(1–3), 17–24.

Costa, L. G., Richter, R. J., Li, W.-F., Cole, T., Guizzetti, M., & Furlong, C. E. (2003). Paraoxonase (PON 1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. *Biomarkers*, 8(1), 1–12.

Draganov, D. I., Teiber, J. F., Speelman, A., Osawa, Y., Sunahara, R., & La Du, B. N. (2005). Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *Journal of Lipid Research*, 46(6), 1239–1247.

Li, X. C., Wang, C., Mulchandani, A., & Ge, X. (2016). Engineering Soluble Human Paraoxonase 2 for Quorum Quenching. *ACS Chemical Biology*, 11(11), 3122–3131.

Huang, D., Wang, Y., He, Y., Wang, G., Wang, W., Han, X., Sun, Y., Lin, L., Shan, B., Shen, G., Cheng, M., Bian, G., Fang, X., Hu, S., & Pan, Y. (2018). Paraoxonase 3 is involved in the multi-drug resistance of esophageal cancer. *Cancer cell international*, 18, 168.

Draganov, D. I., Stetson, P. L., Watson, C. E., Billecke, S. S., & La Du, B. N. (2000). Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *The Journal of biological chemistry*, 275(43), 33435–33442.

Rosenblat, M., Gaidukov, L., Khersonsky, O., Vaya, J., Oren, R., Tawfik, D. S., & Aviram, M. (2006). The catalytic histidine dyad of high density lipoprotein-associated serum paraoxonase-1 (PON1) is essential for PON1-mediated inhibition of low density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux. *The Journal of biological chemistry*, 281(11), 7657–7665.

Deakin, S., Moren, X., & James, R. W. (2005). Very low density lipoproteins provide a vector for secretion of paraoxonase-1 from cells. *Atherosclerosis*, 179(1), 17–25.

Fuhrman, B., Volkova, N., & Aviram, M. (2005). Paraoxonase 1 (PON1) is present in postprandial chylomicrons. *Atherosclerosis*, 180(1), 55–61.

Diffenderfer, M. R., & Schaefer, E. J. (2014). The composition and metabolism of large and small LDL. *Current opinion in lipidology*, 25(3), 221–226.

Gugliucci, A., & Menini, T. (2015). Paraoxonase 1 and HDL maturation. *Clinica chimica acta*, 439, 5–13.

Reichert, C. O., Levy, D., & Bydlowski, S. P. (2020). Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(1), 11.

Mackness, M., & Mackness, B. (2015). Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene*, 567(1), 12–21.

Ferretti, G., & Bacchetti, T. (2012). Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 22(2), 88–94.

Ng, C. J., Wadleigh, D. J., Gangopadhyay, A., Hama, S., Grijalva, V. R., Navab, M., Fogelman, A. M., & Reddy, S. T. (2001). Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *The Journal of biological chemistry*, 276(48), 44444–44449.

Altenhöfer, S., Witte, I., Teiber, J. F., Wilgenbus, P., Pautz, A., Li, H., Daiber, A., Witan, H., Clement, A. M., Förstermann, U., & Horke, S. (2010). One enzyme, two functions: PON2 prevents mitochondrial superoxide formation and apoptosis independent from its lactonase activity. *The Journal of biological chemistry*, 285(32), 24398–24403.

Aviram, M., & Rosenblat, M. (2004). Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free radical biology & medicine*, 37(9), 1304–1316.

Rom, O., & Aviram, M. (2016). Paraoxsonase2 (PON2) and oxidative stress involvement in pomegranate juice protection against cigarette smoke-induced macrophage cholesterol accumulation. *Chemico-biological interactions*, 259, 394–400.

Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C. L., Newton, R. S., Primo-Parmo, S. L., & La Du, B. N. (1998). Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *The Journal of clinical investigation*, 101(8), 1581–1590.

Primo-Parmo, S. L., Sorenson, R. C., Teiber, J., & La Du, B. N. (1996). The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*, 33(3), 498–507.

Sorenson, R. C., Primo-Parmo, S. L., Camper, S. A., & La Du, B. N. (1995). The genetic mapping and gene structure of mouse paraoxonase/arylesterase. *Genomics*, 30(3), 431–438.

Bacchetti, T., Ferretti, G., & Sahebkar, A. (2019). The role of paraoxonase in cancer. *Seminars in cancer biology*, 56, 72–86.

Ng, C. J., Bourquard, N., Hama, S. Y., Shih, D., Grijalva, V. R., Navab, M., Fogelman, A. M., & Reddy, S. T. (2007). Adenovirus-mediated expression of human paraoxonase 3 protects against the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(6), 1368–1374.

Libby P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(9), 2045–2051.

Chistiakov, D. A., Melnichenko, A. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2017). Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*, 132, 19–27.

Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C. L., Newton, R. S., Primo-Parmo, S. L., & La Du, B. N. (1998). Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *The Journal of clinical investigation*, 101(8), 1581–1590.

Jaouad, L., de Guise, C., Berrougui, H., Cloutier, M., Isabelle, M., Fulop, T., Payette, H., & Khalil, A. (2006). Age-related decrease in high-density lipoproteins antioxidant activity is due to an alteration in the PON1's free sulfhydryl groups. *Atherosclerosis*, 185(1), 191–200.

Jakubowski H. (2000). Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *The Journal of biological chemistry*, 275(6), 3957–3962.

Mackness, M., & Mackness, B. (2015). Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene*, 567(1), 12–21.

Ng, D. S., Chu, T., Esposito, B., Hui, P., Connelly, P. W., & Gross, P. L. (2008). Paraoxonase-1 deficiency in mice predisposes to vascular inflammation, oxidative stress, and thrombogenicity in the absence of hyperlipidemia. Cardiovascular Pathology, 17(4), 226–232.

Rosenblat, M., Draganov, D., Watson, C. E., Bisgaier, C. L., La Du, B. N., & Aviram, M. (2003). Mouse macrophage paraoxonase 2 activity is increased whereas cellular paraoxonase 3 activity is decreased under oxidative stress. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(3), 468–474.

Draganov, D. I., & La Du, B. N. (2004). Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. N*aunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 369(1), 78–88.

Annema, W., & von Eckardstein, A. (2016). Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implications for diagnostics and therapy. *Translational research*, 173, 30–57.

McMillen, T. S., Heinecke, J. W., & LeBoeuf, R. C. (2005). Expression of human myeloperoxidase by macrophages promotes atherosclerosis in mice. *Circulation*, 111(21), 2798–2804.

Tietge, U. J. F. (2018). The impact of myeloperoxidase on HDL function in myocardial infarction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 25(2), 137–142.

Zhang, R., Brennan, M. L., Fu, X., Aviles, R. J., Pearce, G. L., Penn, M. S., Topol, E. J., Sprecher, D. L., & Hazen, S. L. (2001). Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*, 286(17), 2136–2142.

Fortunato, G., Di Taranto, M. D., Bracale, U. M., Del Guercio, L., Carbone, F., Mazzaccara, C., Morgante, A., D'Armiento, F. P., D'Armiento, M., Porcellini, M., Sacchetti, L., Bracale, G., & Salvatore, F. (2008). Decreased paraoxonase-2 expression in human carotids during the progression of atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(3), 594–600.

Witte, I., Foerstermann, U., Devarajan, A., Reddy, S. T., & Horke, S. (2012). Protectors or Traitors: The Roles of PON2 and PON3 in Atherosclerosis and Cancer. *Journal of lipids*, 2012, 342806.

Shih, D. M., Yu, J. M., Vergnes, L., Dali-Youcef, N., Champion, M. D., Devarajan, A., Zhang, P., Castellani, L. W., Brindley, D. N., Jamey, C., Auwerx, J., Reddy, S. T., Ford, D. A., Reue, K., & Lusis, A. J. (2015). PON3 knockout mice are susceptible to obesity, gallstone formation, and atherosclerosis. *FASEB Journal*, 29(4), 1185–1197.

Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2017). Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked?. *Journal of cellular biochemistry*, 118(11), 3577–3585.

Shokri, Y., Variji, A., Nosrati, M., Khonakdar-Tarsi, A., Kianmehr, A., Kashi, Z., Bahar, A., Bagheri, A., & Mahrooz, A. (2020). Importance of paraoxonase 1 (PON1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation. *Diabetes research and clinical practice*, 161, 108067.

Gross, E. R., LaDisa, J. F., Jr, Weihrauch, D., Olson, L. E., Kress, T. T., Hettrick, D. A., Pagel, P. S., Warltier, D. C., & Kersten, J. R. (2003). Reactive oxygen species modulate coronary wall shear stress and endothelial function during hyperglycemia. American journal of physiology. *Heart and circulatory physiology*, 284(5), H1552–H1559.

Kalousová, M., Zima, T., Tesar, V., Dusilová-Sulková, S., & Skrha, J. (2005). Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutation research*, 579(1-2), 37–46.

Koren-Gluzer, M., Aviram, M., & Hayek, T. (2013). Paraoxonase1 (PON1) reduces insulin resistance in mice fed a high-fat diet, and promotes GLUT4 overexpression in myocytes, via the IRS-1/Akt pathway. *Atherosclerosis*, 229(1), 71–78.

Bourquard, N., Ng, C. J., & Reddy, S. T. (2011). Impaired hepatic insulin signalling in PON2-deficient mice: a novel role for the PON2/apoE axis on the macrophage inflammatory response. *The Biochemical journal*, 436(1), 91–100.

Meneses, M. J., Silvestre, R., Sousa-Lima, I., & Macedo, M. P. (2019). Paraoxonase-1 as a Regulator of Glucose and Lipid Homeostasis: Impact on the Onset and Progression of Metabolic Disorders. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 4049.

Koren-Gluzer, M., Aviram, M., Meilin, E., & Hayek, T. (2011). The antioxidant HDL-associated paraoxonase-1 (PON1) attenuates diabetes development and stimulates β-cell insulin release. *Atherosclerosis*, 219(2), 510–518.

Flekac, M., Skrha, J., Žídková, K., Lacinová, Z., & Hilgertová, J. (2008). Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. *Physiological research*, 57(5), 717–726.

Gupta, N., Binukumar, B. K., Singh, S., Sunkaria, A., Kandimalla, R., Bhansali, A., & Gill, K. D. (2011). Serum paraoxonase-1 (PON1) activities (PONase/AREase) and polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus in a North-West Indian population. *Gene*, 487(1), 88–95.

Agachan, B., Yilmaz, H., Karaali, Z., & Isbir, T. (2004). Paraoxonase 55 and 192 polymorphism and its relationship to serum paraoxonase activity and serum lipids in Turkish patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Cell biochemistry and function*, 22(3), 163–168.

Yu, W., Liu, X., Feng, L., Yang, H., Yu, W., Feng, T., Wang, S., Wang, J., & Liu, N. (2017). Glycation of paraoxonase 1 by high glucose instigates endoplasmic reticulum stress to induce endothelial dysfunction in vivo. *Scientific reports*, 7, 45827.

Nikzad, A., Alizadeh, A., Abediankenari, S., Kashi, Z., & Mahrooz, A. (2023). Paraoxonase 1 Activity is Associated with Interleukin-6 Levels in Type 2 Diabetes: Effects of Age and Gender. *International journal of preventive medicine*, 14, 23.

Lee, S. J., Kang, H. K., Choi, Y. J., Eum, W. S., Park, J., Choi, S. Y., & Kwon, H. Y. (2018). PEP-1-paraoxonase 1 fusion protein prevents cytokine-induced cell destruction and impaired insulin secretion in rat insulinoma cells. *BMB reports*, 51(10), 538–543.

Tabatabaie, M., Abdollahi, S., Salehi-Abargouei, A., Clark, C. C. T., Karimi-Nazari, E., Fallahzadeh, H., Rahmanian, M., & Mozaffari-Khosravi, H. (2020). The effect of resveratrol supplementation on serum levels of asymmetric de-methyl-arginine and paraoxonase 1 activity in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind controlled trial. *Phytotherapy research*, 34(8), 2023–2031.

Klaunig J. E. (2018). Oxidative Stress and Cancer. *Current pharmaceutical design*, 24(40), 4771–4778.

Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., & LLeonart, M. E. (2013). Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing research reviews*, 12(1), 376–390.

Alhmoud, J. F., Woolley, J. F., Al Moustafa, A. E., & Malki, M. I. (2020). DNA Damage/Repair Management in Cancers. *Cancers*, 12(4), 1050.

Davalli, P., Marverti, G., Lauriola, A., & D'Arca, D. (2018). Targeting Oxidatively Induced DNA Damage Response in Cancer: Opportunities for Novel Cancer Therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 2389523.

Balci, H., Genc, H., Papila, C., Can, G., Papila, B., Yanardag, H., & Uzun, H. (2012). Serum lipid hydroperoxide levels and paraoxonase activity in patients with lung, breast, and colorectal cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*, 26(3), 155–160.

Kamel, E. T. A., Hussein, Z. E. D., Mahmoud, F. A. A., Ibrahim, M. G., Abd El-Fatah, A. E. S. E. (2018). The interplay between paraoxonase-1 and epigenetic changes in colorectal carcinoma. *African Journal of Biochemistry Research*., 12, 63–72.

Li, X., & Yu, Q. (2019). PON1 hypermethylation is associated with progression of renal cell carcinoma. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(10), 6646–6657.

Utanğaç, M. M., Yeni, E., Savaş, M., Altunkol, A., Çiftçi, H., Gümüş, K., & Demir, M. (2017). Paraoxonase and arylesterase activity in bladder cancer. *Turkish journal of urology*, 43(2), 147–151.

Ellidag, H. Y., Eren, E., Aydin, O., Yıldırım, M., Sezer, C., & Yilmaz, N. (2014). Multiple myeloma: relationship to antioxidant esterases. *Medical principles and practice*, 23(1), 18–23.

Medina-Díaz, I. M., Ponce-Ruíz, N., Rojas-García, A. E., Zambrano-Zargoza, J. F., Bernal-Hernández, Y. Y., González-Arias, C. A., Barrón-Vivanco, B. S., & Herrera-Moreno, J. F. (2022). The Relationship between Cancer and Paraoxonase 1. *Antioxidants*, 11(4), 697.

Jasinski, M., & Olszewska-Slonina, D. (2022). Serum Paraoxonase-1 Activity and the Risk of Prostate Cancer Recurrence in Patients Treated with Radiotherapy. *Antioxidants*, 11(2), 346.

Fumarola, S., Cecati, M., Sartini, D., Ferretti, G., Milanese, G., Galosi, A. B., Pozzi, V., Campagna, R., Morresi, C., Emanuelli, M., & Bacchetti, T. (2020). Bladder Cancer Chemosensitivity is Affected by Paraoxonase-2 Expression. *Antioxidants*, 9(2), 175.

Nagarajan, A., Dogra, S. K., Sun, L., Gandotra, N., Ho, T., Cai, G., Cline, G., Kumar, P., Cowles, R. A., & Wajapeyee, N. (2017). Paraoxonase 2 Facilitates Pancreatic

Cancer Growth and Metastasis by Stimulating GLUT1-Mediated Glucose Transport. *Molecular cell*, 67(4), 685–701.e6.

Wang, X., Xu, G., Zhang, J., Wang, S., Ji, M., Mo, L., Zhu, M., Li, J., Zhou, G., Lu, J., & Chen, C. (2019). The clinical and prognostic significance of paraoxonase-2 in gastric cancer patients: immunohistochemical analysis. *Human cell*, 32(4), 487–494.

Bacchetti, T., Salvolini, E., Pompei, V., Campagna, R., Molinelli, E., Brisigotti, V., Togni, L., Lucarini, G., Sartini, D., Campanati, A., Mattioli-Belmonte, M., Rubini, C., Ferretti, G., Offidani, A., & Emanuelli, M. (2021). Paraoxonase-2: A potential biomarker for skin cancer aggressiveness. *European journal of clinical investigation*, 51(5), e13452.

Ahmed, N. S., Shafik, N. M., Elraheem, O. A., & Abou-Elnoeman, S. E. (2015). Association of paraoxonase-1(Q192R and L55M) gene polymorphisms and activity with colorectal cancer and effect of surgical intervention. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 16(2), 803–809.

Schweikert, E. M., Devarajan, A., Witte, I., Wilgenbus, P., Amort, J., Förstermann, U., Shabazian, A., Grijalva, V., Shih, D. M., Farias-Eisner, R., Teiber, J. F., Reddy, S. T., & Horke, S. (2012). PON3 is upregulated in cancer tissues and protects against mitochondrial superoxide-mediated cell death. *Cell death and differentiation*, 19(9), 1549–1560.

Levy, D., Reichert, C. O., & Bydlowski, S. P. (2019). Paraoxonases Activities and Polymorphisms in Elderly and Old-Age Diseases: An Overview. *Antioxidants*, 8(5), 118.

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. Clinical interventions in aging, 13, 757–772.

Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 24(8), 1583.

Reichert, C. O., Levy, D., & Bydlowski, S. P. (2020). Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*, 10(1), 11.

Castellazzi, M., Trentini, A., Romani, A., Valacchi, G., Bellini, T., Bonaccorsi, G., Fainardi, E., Cavicchio, C., Passaro, A., Zuliani, G., & Cervellati, C. (2016). Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 81(Pt B), 356–363.

Salazar, J. G., Marsillach, J., Reverte, I., Mackness, B., Mackness, M., Joven, J., Camps, J., & Colomina, M. T. (2021). Paraoxonase-1 and -3 Protein Expression

in the Brain of the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Antioxidants*, 10(3), 339.

Bacchetti, T., Vignini, A., Giulietti, A., Nanetti, L., Provinciali, L., Luzzi, S., Mazzanti, L., & Ferretti, G. (2015). Higher Levels of Oxidized Low Density Lipoproteins in Alzheimer's Disease Patients: Roles for Platelet Activating Factor Acetyl Hydrolase and Paraoxonase-1. *Journal of Alzheimer's disease*, 46(1), 179–186.

Romani, A., Trentini, A., Flier, W. M. V., Bellini, T., Zuliani, G., Cervellati, C., & Teunissen, C. E. (2020). Arylesterase Activity of Paraoxonase-1 in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. Antioxidants, 9(5), 456.

Salari, N., Rasoulpoor, S., Hosseinian-Far, A., Razazian, N., Mansouri, K., Mohammadi, M., Vaisi-Raygani, A., Jalali, R., & Shabani, S. (2021). Association between serum paraoxonase 1 activity and its polymorphisms with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurological sciences*, 42(2), 491–500.

Kondo, I., & Yamamoto, M. (1998). Genetic polymorphism of paraoxonase 1 (PON1) and susceptibility to Parkinson's disease. *Brain research*, 806(2), 271–273.

Taylor, M. C., Le Couteur, D. G., Mellick, G. D., & Board, P. G. (2000). Paraoxonase polymorphisms, pesticide exposure and Parkinson's disease in a Caucasian population. *Journal of neural transmission*, 107(8-9), 979–983.

Wang, J., & Liu, Z. (2000). No association between paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease in a Chinese population. *Movement disorders*, 15(6), 1265–1267.

Costa, L. G., de Laat, R., Dao, K., Pellacani, C., Cole, T. B., & Furlong, C. E. (2014). Paraoxonase-2 (PON2) in brain and its potential role in neuroprotection. *Neurotoxicology*, 43, 3–9.

Garrick, J. M., Dao, K., de Laat, R., Elsworth, J., Cole, T. B., Marsillach, J., Furlong, C. E., & Costa, L. G. (2016). Developmental expression of paraoxonase 2. *Chemico-biological interactions*, 259(Pt B), 168–174.

Costa, L. G., Garrick, J. M., Roquè, P. J., & Pellacani, C. (2016). Mechanisms of Neuroprotection by Quercetin: Counteracting Oxidative Stress and More. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 2986796.

Blackburn, J. K., Jamwal, S., Wang, W., & Elsworth, J. D. (2022). Pioglitazone transiently stimulates paraoxonase-2 expression in male nonhuman primate brain: Implications for sex-specific therapeutics in neurodegenerative disorders. *Neurochemistry international*, 152, 105222.

Giordano, G., Tait, L., Furlong, C. E., Cole, T. B., Kavanagh, T. J., & Costa, L. G. (2013). Gender differences in brain susceptibility to oxidative stress are mediated

by levels of paraoxonase-2 expression. *Free radical biology & medicine*, 58, 98–108.

Huang P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*, 2(5-6), 231–237.

Kelishadi, R., Hovsepian, S., Djalalinia, S., Jamshidi, F., & Qorbani, M. (2016). A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. *Journal of research in medical sciences*, 21, 90.

Avelar, T. M. T., Storch, A. S., Castro, L. A., Azevedo, G. V. M. M., Ferraz, L., & Lopes, P. F. (2015). Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved?. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 51(4), 231–239.

Karlsson, H., Kontush, A., & James, R. W. (2015). Functionality of HDL: antioxidation and detoxifying effects. *Handbook of experimental pharmacology*, 224, 207–228.

Adhe-Rojekar, A., Mogarekar, M. R., & Rojekar, M. V. (2018). Paraoxonase activity in metabolic syndrome in children and adolescents. *Caspian journal of internal medicine*, 9(2), 116–120.

Eren, E., Abuhandan, M., Solmaz, A., & Taşkın, A. (2014). Serum paraoxonase/arylesterase activity and oxidative stress status in children with metabolic syndrome. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 6(3), 163–168.

Dullaart, R. P., Kwakernaak, A. J., & Dallinga-Thie, G. M. (2013). The positive relationship of serum paraoxonase-1 activity with apolipoprotein E is abrogated in metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 230(1), 6–11.

Taylor, J. K., Plaisance, E. P., Mahurin, A. J., Mestek, M. L., Moncada-Jimenez, J., & Grandjean, P. W. (2015). Paraoxonase responses to exercise and niacin therapy in men with metabolic syndrome. *Redox report*, 20(1), 42–48.

Kordi-Tamandani, D. M., Hashemi, M., Sharifi, N., Kaykhaei, M. A., & Torkamanzehi, A. (2012). Association between paraoxonase-1 gene polymorphisms and risk of metabolic syndrome. *Molecular biology reports*, 39(2), 937–943.

Ciumărnean, L., Dronca, E., Vesa, Ş. C., Sâmpelean, D., Buzoianu, A. D., & Achimaş-Cadariu, A. (2015). Paraoxonase 1 genotype-phenotype correlation in patients with metabolic syndrome. *Romanian journal of morphology and embryology*, 56(2), 387–392.

McGuinness, A. J., & Sapey, E. (2017). Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms. *Journal of clinical medicine*, 6(2), 21.

Rumora, L., Rajković, M. G., Kopčinović, L. M., Pancirov, D., Čepelak, I., & Grubišić, T. Ž. (2014). Paraoxonase 1 activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(5), 539–545.

Tekes, S., Isik, B., Yildiz, T., Simsek, S., Isik, R. M., Bundak, T., (2010). Chronic obstructive pulmonary disease and paraoxonase 1 192 and 55 gene polymorphisms. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 24:1644–1647.

Gürbüz, Ş., Yıldız, M., Kara, M., Kargün, K., Gürger, M., Ateşçelik, M., & Alataş, Ö. D. (2015). Paraoxonase-1 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease investigation Q192R and L55M polymorphisms. *World journal of emergency medicine*, 6(3), 201–206.

Khalaf, F. K., Mohammed, C. J., Dube, P., Connolly, J. A., Lad, A., Ashraf, U. M., Breidenbach, J. D., Su, R. C., Kleinhenz, A. L., Malhotra, D., Gohara, A. F., Haller, S. T., & Kennedy, D. J. (2022). Paraoxonase-1 Regulation of Renal Inflammation and Fibrosis in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants*, 11(5), 900.

Dube, P., Khalaf, F. K., DeRiso, A., Mohammed, C. J., Connolly, J. A., Battepati, D., Lad, A., Breidenbach, J. D., Kleinhenz, A. L., Khatib-Shahidi, B., Patel, M., Tassavvor, I., Gohara, A. F., Malhotra, D., Morgan, E. E., Haller, S. T., & Kennedy, D. J. (2022). Cardioprotective Role for Paraoxonase-1 in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*, 10(9), 2301.

Sacıkara, M., Bulur, O., Polat, M., Nazlıgul, Y., (2020). The Effect of Helicobacter Pylori Eradication on Paraoxonase Enzyme Activity. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 53(Ek Sayı 1): 7-10.

Aslan, M., Nazligul, Y., Horoz, M., Bolukbas, C., Bolukbas, F. F., Gur, M., Celik, H., & Erel, O. (2008). Serum paraoxonase-1 activity in Helicobacter pylori infected subjects. Atherosclerosis, 196(1), 270–274.

Selek, S., Cosar, N., Kocyigit, A., Erel, O., Aksoy, N., Gencer, M., Gunak, F., & Aslan, M. (2008). PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clinical biochemistry*, 41(3), 140–144.

Pereira, R. R., de Abreu, I. C., Guerra, J. F., Lage, N. N., Lopes, J. M., Silva, M., de Lima, W. G., Silva, M. E., & Pedrosa, M. L. (2016). Açai (Euterpe oleracea Mart.) Upregulates Paraoxonase 1 Gene Expression and Activity with Concomitant Reduction of Hepatic Steatosis in High-Fat Diet-Fed Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 8379105.

Ferré, N., Marsillach, J., Camps, J., Mackness, B., Mackness, M., Riu, F., Coll, B., Tous, M., & Joven, J. (2006). Paraoxonase-1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases. *Journal of hepatology*, 45(1), 51–59.

Zagayko, A. L., Kravchenko, G. B., Krasilnikova, O. A., & Ogai, Y. O. (2013). Grape polyphenols increase the activity of HDL enzymes in old and obese rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 593761.

Moustafa, E. M., & Thabet, N. M. (2017). Beta-sitosterol upregulated paraoxonase-1 via peroxisome proliferator-activated receptor-γ in irradiated rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 95(6), 661–666.

Chen, Y., Meng, J., Li, H., Wei, H., Bi, F., Liu, S., Tang, K., Guo, H., & Liu, W. (2019). Resveratrol exhibits an effect on attenuating retina inflammatory condition and damage of diabetic retinopathy via PON1. *Experimental eye research*, 181, 356–366.

Khodarahmi, A., Javidmehr, D., Eshaghian, A., Ghoreshi, Z. A., Karimollah, A., Yousefi, H., & Moradi, A. (2020). Curcumin exerts hepatoprotection via overexpression of Paraoxonase-1 and its regulatory genes in rats undergone bile duct ligation. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 32(5), 969–977.

Altıntoprak, N., Kar, M., Acar, M., Berkoz, M., Muluk, N. B., & Cingi, C. (2016). Antioxidant activities of curcumin in allergic rhinitis. *European archives of otorhino-laryngology*, 273(11), 3765–3773.

BÖLÜM 10

ISBN: 978-625-6971-99-8

FLEKSÖR DİGİTORUM PROFUNDUS AVULSİYONLARINDA REHABİLİTASYON

Dr. Öğr. Üyesi İsmail CEYLAN[1]

Araş. Gör.Şafak KUZU[2]

1.GİRİŞ

El yaralanmaları şehirleşme ve sanayileşme süreçlerinin hızlanması nedeniyle gittikçe artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Acil servise başvuran hastaların yaklaşık 1/3'ünün el yaralanmalı hastaların oluşturduğu, 24 yaş altında ve erkeklerde daha sık el yaralanması görüldüğü bildirilmektedir (Sorock et al., 2001).

El fleksör tendon yaralanmaları gelişmiş ülkelerde iş kazası nedeniyle daha fazla görülürken gelişmekte olan ülkelerde ise adli olaylara bağlı cam kesileri ilk sırada yer almaktadır (Sorock et al., 2002). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise fleksor tendon yaralanmalarının daha çok cam kesileri (Ergüner et al., 2002) nedeniyle oluştuğunu ya da bıçak kesisi (Büyükturan et al., 2018) nedeniyle oluştuğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

El bölgesi fleksör tendon yaralanmalarının tedavisinde başarı cerrah, terapist ve hasta üçlüsünün preoperatif ve postoperatif dönemdeki kooperasyonuna bağlıdır. Bunun yanında tendonun kesilme şekli, kesen cisim, eşlik eden nörovasküler yaralanmalar, eşlik eden kırıklar, ameliyatın süresi, dikiş tekniği, postoperatif yara bakımı, kesinin olduğu Zon v.b. birçok faktör de rehabilitasyonun başarısını etkiler (Büyükturan et al., 2018).

Fleksör tendon tamirlerinden sonra rehabilitasyonun mümkün olduğunca erken başlatılması eklem kotraktürü ve tendon adezyonu gibi eklem hareketini li-

[1] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-6465-0243
[2] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, , ORCID ID: 0000-0003-0145-3565

mitleyen postoperatif komplikasyonların önlenmesinde çok önemlidir. Son dönemlerde erken aktif hareket konseptini içeren rehabilitasyon protokollerinin fonksiyonel açıdan başarı sağladığı bir çok araştırmada bildirilmiştir.

1.2. El Fleksör Tendonlarının Anatomisi

El bölgesi fleksör tendon yaralanmalarında üç kastan biri ya da birkaçı etkilenir. Bu kaslar: Flexor Digitorum Superficialis (FDS), Flexor Digitorum Profundus (FDP) ve Flexor pollicis Longus'tur (FPL). Bu kaslara elin ekstrinsik (el dışında başlayıp elde sonlanan) fleksör kasları da denir. Fleksör tendonlar medial epikondil, ulna anterioru, radius anterioru, koronoid çıkıntı ve interossöz membrandan orijin alırlar. Önkol 1/3 distal seviyesinde muskülotendinöz bileşkeden itibaren bu kaslar distale doğru tendon olarak seyrederler. Seyir boyunca üstte yüzeyel altta derin parmak fleksörleri yer alır. Sonrasında FDS, FDP ve FPL transvers karpal ligamentin altından geçerek el bölgesine girerler. Burada anuler ve krusiyat pulleylerin altından geçerek inserte olacakları falankslara ulaşırlar. FDS tendonu proksimal falanks ortasında ikiye ayrılır ve bu aralıktan FDP tendonu geçer. Devamında FDP tendonu distal falanksa inserte olur. Böylece FDP tendonu radiokarpal, karpometakarpal (CMC), metakarpofalangeal (MP), proksimal interfalangeal (PIP) ve distal interfalangeal (DIP) eklemleri kat ederek el bölgesindeki tüm eklemlerin fleksiyonuna katkıda bulunur. Primer olarak ise 2-5 parmakların DIP eklem fleksiyonundan sorumludur. FDS tendonları 2-5 parmakların PIP eklem fleksiyonundan sorumlu iken FPL başparmak interfalangeal eklemine fleksiyon yaptırır (Aletto et al., 2023).

El bölgesi, fleksör tendonların farklı biyomekaniksel ve anatomik özelliklerine göre Zon 1-5 olarak beş farklı bölgeye ayrılmıştır.

Zon I: Bu bölge FDS tendon insersiyosunun distalinde yer alır. Burada sadece FDP tendonu bulunur. Zon I'de oluşabilecek laserasyonlar ya da avulsiyon tipi yaralanmalar DIP eklemde fleksiyon kaybıyla sonuçlanır (Resim 1).

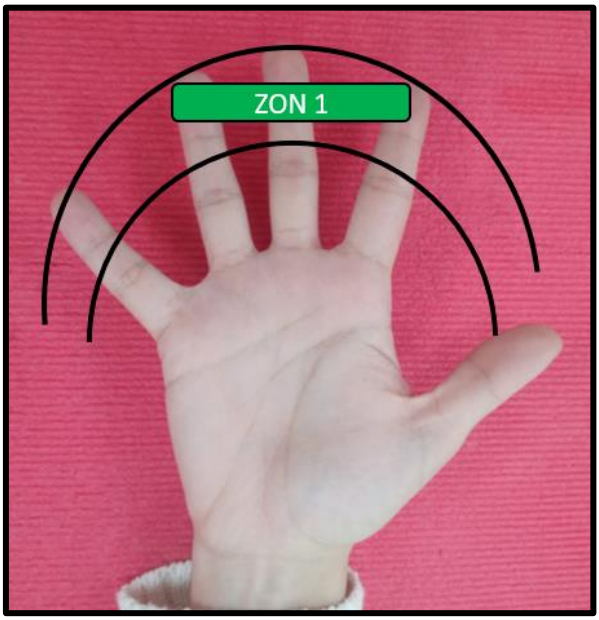
Zon II: Distal palmar kıvrımdan başlar ve distalde FDS tendonunun insersiyosunda sonlanır. Zon 2'de FDS ve FDP tendonları aynı kılıf içerisinde seyreder. Cerrahisi zor ve komplikasyonlara yatkın bir bölge olduğu için Bunnell "No Man's Land" olarak isimlendirmiştir.

Zon III: Transvers karpal ligamentin distali ile distal palmar kıvrım arasında kalan bölgedir.

Zon IV: Transvers karpal ligamentin derininde yer alır. Karpal tünel bu bölgede yer alır. Karpal tünelden dört FDS, dört FDP ve FPL tendonu geçer. Ayrıca median sinir bu tünelden geçer.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Zon V: Muskulotendinöz birleşim yerinden transvers karpal ligamentin proksimal kısmına kadar olan bölgedir. median ve ulnar sinir kesileri bu zondaki yaralanmalara genellikle eşlik eder (Kleinert et al., 1973).



Resim 1: Zon 1 sınırları

2. Flexor Digitorum Profundus'un Avulsiyon Tarzı Yaralanmaları ve Rehabilitasyonu

Avulsiyon tipi yaralanmalar tendonun ani bir gerilime maruz kalmasıyla oluşan kapalı tip yaralanmalardır. FDP'nin distal falankstaki yapışma yerinden avülsiyonu sonucu Zon I tip yaralanma görülür. Bu yaralanma sonucunda etkilenen parmakta DIP fleksiyonu yapılamaz. Literatürde sıklıkla Amerikan futbolu oyuncularında görüldüğü söylense de (jersey finger) (Tempelaere et al., 2017) adli vakalarda, basketbol potasında ya da ağaçta asılı kalma, gibi durumlarla da FDP avulsiyonları oluşabilmektedir. Yaralanma distal falanks seviyesinde olmasına rağmen, tendon kasın çekme gücüyle proksimal falanks seviyesine, bazen de avuç içine kadar kaçabilir. Avulsiyon tipi yaralanmalarda akut dönemde tendon disfonksiyonu genellikle gözden kaçmakta ve bu nedenle primer cerrahi gecikmektedir. FDP avulsiyonlarında elin doğal istirahat fleksiyon postürü (kaskad) bozulur. İstirahat pozisyonunda DIP eklemin bir miktar fleksiyonda durması gerekirken ekstansör tendon dominasyonuyla distal falanks ekstansiyonda kalır. Yine DIP eklem blok ile muayene edilirse aktif fleksiyonun olmadığı gözlenir.

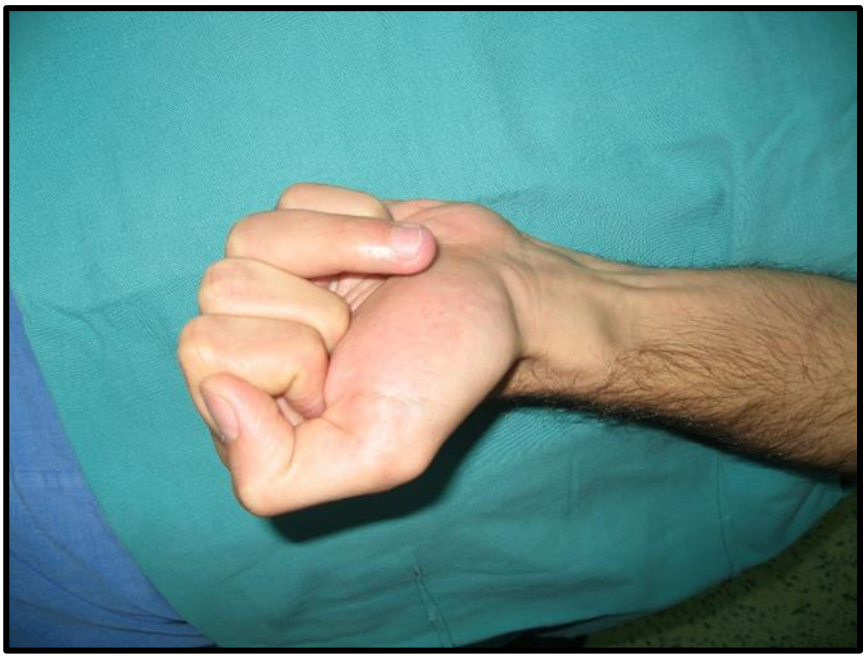
FDP avulsiyon tipi yaralanmaları Leddy-Parker (Allard & Gras, 2023) tarafından 3 tipte tanımlanmıştır.

Tip I: Tendon avuç içine kaçar.

Tip II: Tendon PIP eklem seviyesine kadar retraktedir.

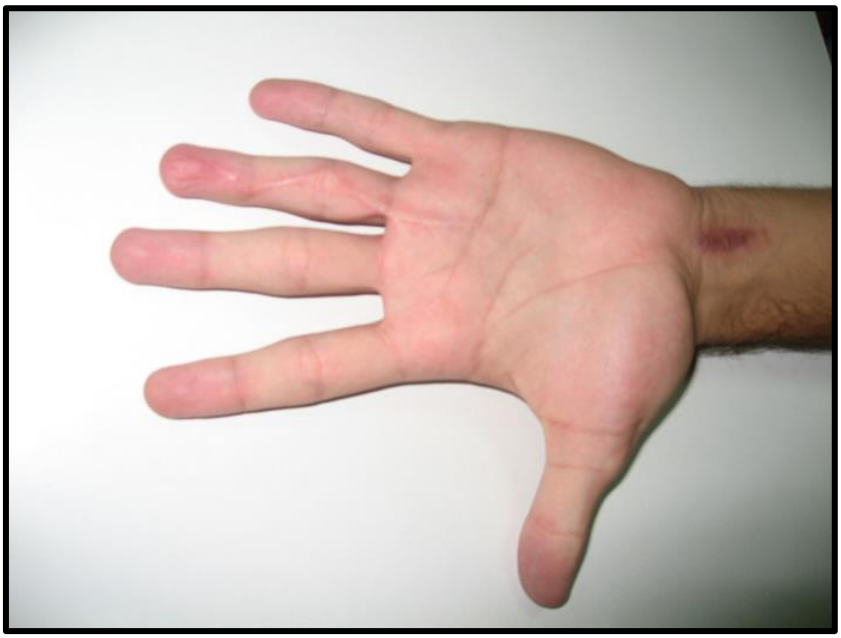
Tip III: Tendon kemik fragman eşliğinde kopmuştur.

FDP avulsiyonlarında primer endikasyon cerrahidir (Resim 2-4). Tendon eksplore edilip distal falanksa tekrar dikilmelidir. Tamamen iyileşme ve zorlayıcı işlere dönüş postoperatif 4-6 ayı bulabilir. Geçikmiş olgularda tendon grefti gerekmektedir ve greft olarak palmaris longus ya da plantaris kaslarının tendonları tercih edilir (Ay et al., 2012).



Resim 2: Dördüncü parmak FDP avulsiyonu preoperatif aktif fleksiyon.

ISBN: 978-625-6971-99-8



Resim 3: Rehabilitasyon sonrası aktif ekstansiyon

Resim 4: Rehabilitasyon sonrası aktif fleksiyon

Tip III yaralanmalarda duruma göre pull-out tekniği veya kemik tespit materyalleri kullanılabilir. FDP kası zayıfladığı için intakt kalan FDS tendonunun güçlü bir şekilde PIP eklemi fleksiyona çekmesi nedeniyle postoperatif dönemde PIP eklem fleksiyon kontraktürü en sık görülen komplikasyondur. Bu problemi önlemek için erken rehabilitasyon ve statik-dinamik atelleme yapılmalıdır. Bunun yanında rüptür rekürrensi ve tendon adezyonu da daha az sıklıkla görülen komplikasyonlardandır. FDP avülsiyon tipi yaralanmalarda diğer zonlara göre fonksiyonel sonuçlar düşüktür. Dolayısıyla optimum başarı için erken rehabilitasyon ve cerrah-terapist-hasta üçlüsünün kooperasyonu çok önemlidir (Ay et al., 2012).

2.1. Erken Aktif Mobilizasyon

Rehabilitasyon aşamasında en sık kullanılan prosedürlerden birisi erken aktif mobilizasyondur (EAM), (Modifiye Duran-place and hold). EAM'de ilk 4 hafta boyunca radyokarpal eklem 30 derece, metakarpofalangeal eklemler 70 derece ve interfalangeal eklemler de 0 derece fleksiyon pozisyonunda tutan bir atel kullanılır. Bu 4 hafta içerisinde hastanın uyanık olduğu saatlerde; ilk hafta saat başı 10, ikinci hafta 20, üçüncü ve dördüncü hafta 30'ar tekrar olmak üzere yerleştir ve tut (place and hold) egzersizi yapılır. Hasta sağlam elini kullanarak yaralanan elinin parmaklarını pasif olarak yumruk pozisyonuna getirdikten sonra aktif olarak yumruğunu 5 saniye kapalı tutması ve sonra yine aktif olarak atelin izin verdiği kadar ekstansiyona getirmesi istenir (Resim 5). Dördüncü hafta sonunda atel çıkarılır ve aktif harekete başlanır. Altıncı hafta ile beraber ekstansiyon yönünde germe egzersizlerine pasif olarak başlanır ve kademeli olarak DIP blok egzersizleri ile (Resim 6-7) kuvvetlendirme yapılır. Post-operatif dönemin 8-10. haftalarında ise kuvvetlendirme egzersizlerine geçilir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Resim 5: Place and hold (Erken aktif hareket)

Resim 6: DIP blok egzersizi

Resim 7: DIP blok egzersizi

2.2. Rehabilitasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tedavi edilen parmakların eklem hareket açıklığı değeri parmak gonyometresi ile ölçülür. Rehabilitasyon bitimindeki eklem hareketi değeri yüzdesi, Strickland'ın tanımlamış olduğu Total Aktif Hareket (TAH) formülü ile hesaplanır (Strickland & Glogovac, 1980). Proksimal ve distal interfalangeal eklemlerdeki aktif fleksiyon hareketi derecesinden, aynı eklemlerin toplam ekstansiyon kaybı çıkarılmış uygun hesaplamalar yapılarak TAH değeri hesaplanır: TAH= [(AF PIP+DIP)-(ED PIP+DIP)]×100/175 (AF: Aktif fleksiyon, EF: Ekstansiyon defisit, PIP: Proksimal interfalangial eklem, DIP: Distal interfalangial eklem.) Bu hesaplama sonucunda parmaklar aldıkları yüzdelik dereceye göre; 85-100 mükemmel; 70-84 iyi; 50-69 orta; 0-49 ise zayıf olarak sınıflandırılır (Strickland & Glogovac, 1980).

3. Sonuç

Zon I fleksör tendon avulsiyonları klinikte sık görülmemekle birlikte, yeterli tedavi yapılmadığında günlük yaşam kalitesini bozan ciddi sekellere sebep olabilir. Hastaların cerrahiye geç yönlendirilmesi, cerrahinin çok spesifik olması ve rehabilitasyonu bekleyen komplikasyonlar bu süreci daha da karmaşık hale getirir. Dolayısıyla cerrahi öncesinde mevcut potansiyel ve hedeflenen fonksiyonellik ile ilgili olarak hasta iyi bilgilendirilmelidir. Ayrıca cerrahinin ilk gününden itibaren cerrah-hasta-terapist üçlüsü koordineli bir şekilde süreci yönetmelidir.

KAYNAKLAR

Aletto, C., Aicale, R., Oliva, F., & Maffulli, N. (2023). Hand Flexor Tendon Repair: From Biology to Surgery and Rehabilitation. *Hand Clinics*, *39*(2), 215-225.

Allard, R., & Gras, M. (2023). Jersey finger type IV: a case report. *Hand Surgery and Rehabilitation*.

Ay, Ş., Güner, D., Bektaş, U., & Demirtaş, M. (2012). Sporcularda elde tendon yaralanmaları. *TOTBİD dergisi*, *11*(3), 201-213.

Büyükturan, Ö., Ceylan, İ., Erden, Z., & Erçetin, Ö. (2018). Zon 2 fleksör tendon yaralanmalarında Modifiye Duran Protokolünün klinik sonuçları. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, *5*(3), 150-157.

Ergüner, H., İnanır, M., Dursun, N., & Dursun, E. (2002). Travmatik el yaralanmalı hastalarımızın klinik özellikleri. *Romatol Tıp Rehab*, *13*, 243-251.

Kleinert, H. E., Kutz, J. E., Atasoy, E., & Stormo, A. (1973). Primary repair of flexor tendons. *Orthopedic Clinics of North America*, *4*(4), 865-876.

Sorock, G. S., Lombardi, D. A., Courtney, T. K., Cotnam, J., & Mittleman, M. A. (2001). Epidemiology of occupational acute traumatic hand injuries: a literature review. *Safety Science*, *38*(3), 241-256.

Sorock, G. S., Lombardi, D. A., Hauser, R. B., Eisen, E. A., Herrick, R. F., & Mittleman, M. A. (2002). Acute traumatic occupational hand injuries: type, location, and severity. *Journal of occupational and environmental medicine*, 345-351.

Strickland, J. W., & Glogovac, S. V. (1980). Digital function following flexor tendon repair in zone II: a comparison of immobilization and controlled passive motion techniques. *The Journal of hand surgery*, *5*(6), 537-543.

Tempelaere, C., Brun, M., Doursounian, L., & Feron, J.-M. (2017). Traumatic avulsion of the flexor digitorum profundus tendon. Jersey finger, a 29 cases report. *Hand Surgery and Rehabilitation*, *36*(5), 368-372.

BÖLÜM 11

ISBN: 978-625-6971-99-8

PİYASALAŞAN SAĞLIK HİZMETLERİNDE SAĞLIK HARCAMALARININ TARİHSEL GELİŞİMİ

Osman ŞENOL[1]

Fevzi AKBULUT[2]

GİRİŞ

Devlet ve toplum arasında ilişkiler ve devletin toplum üzerindeki etkin rolü zaman içerisinde önemli değişim ve dönüşümlere uğramıştır. Tarih boyunca devlet ile toplum arasında bir güç mücadelesi olmuş ve hangi tarafın daha belirgin bir rol üstleneceği hep tartışma konusu olmuştur. Bazı toplumlarda devlet hemen hemen her alanda belirleyici hatta bir fiil tüm hizmetlerin temel sağlayıcısı olurken, bazı toplumlarda ise devleti mümkün olduğu kadar küçültüp piyasa odaklı özel sektörün temel hizmet sağlayıcısı yapılmak istendiği görülmektedir. Toplum veya devletten hangisinin belirleyici rol üstleneceğine göre uygulanacak ekonomi politikaları, yapılacak yatırımlar ve sağlanacak hizmetler gibi hemen hemen her şey farklılaşmaktadır. Her iki taraftan birinin daha baskın olmasını savunan farklı görüşler olsa da her iki durumda da ekonomik, sosyolojik, üretim ve yatırım gibi temel konularda avantaj ve dezavantajlı durumlar söz konusu olmaktadır. Devlet ve toplum arasında sürekli bir güç mücadelesi ve ilişkileri derinden etkileyen değişim ve dönüşümler yaşanmıştır. Bu değişimlerin temel nedenleri içerisinde ise benimsenen politikalar, gerçekleşen ekonomik krizler ve toplum üzerinde önemli düzeyde etkisi olan olaylardır. Bu dönüşümler sadece devlet ile toplum arasında ilişkiyi etkilememiş olup hangi hizmet ve malların ne kadar üretileceği, üretim sistemlerini ve satış politikalarına kadar etkili olmuştur.

Devlet ve toplum arasında ilişkiyi etkileyen olaylardan birisi de tüm dünyayı birçok yönden etkisi altına alan 1929 yılında yaşanan ekonomik krizdir. Ekonomik krizin derin etkisi devlet ve toplum arasındaki ilişkide devletin daha etkin rol oynamasını gerekli kılmıştır. Devlet bu süreçte hemen hemen her alanda

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü
Orcid: 0000-0001-5626-2921
[2] Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü
Orcid: 0000-0002-8511-7712

etkin bir rol üstlenmiş olup başta sağlık olmak üzere, alt yapı, üst yapı, barınma eğitim gibi sosyal devlet anlayışıyla birçok alanda toplumun ihtiyacını gidermek için aktif rol almıştır. Toplum üzerinde yönetimsel ve ekonomik olarak daha belirgin rol oynayan devlet yine 1973 yılında yaşanan enerji krizi ile geri planda kalmayı tercih etmiştir. Ekonomik krizler nedeniyle finansal olarak mevcut hizmetlerin verilmesi için kamu bütçesi yetersiz kalmıştır. Kamu yönetimi bütçe dengesini sağlayabilmek için refah politikaları kapsamında verdiği birçok hizmetten yavaş yavaş çekilmek durumda kalmıştır. Kamusal yönetim kaynaklı oluşan bu boşluk da özel girişimciler tarafından doldurulmak istenmiştir (Eyles, 1991; Saad-Filho ve Johnston, 2008).

Söz konusu bu dönemde ekonomiden sağlığa, tarımdan hukuk alanına kadar birçok alanda etkili olacak olan neoliberal politikalar benimsenmeye başlamıştır. Neoliberal politikaların benimsenme nedeni yaşanan olumsuzların piyasa ekonomisi ilkeleri ile aşılacağına yönelik inancın geliştirilmesidir. Ayrıca neoliberal politik bakış açısına göre kamu yönetimin girişimleri ve yatırımları özel sektörün gelişimini olumsuz etkilediği ve kamusal hizmet adı altında birçok yatırımın ve hizmetin özel sektöre bırakılması gerektiği vurgulanmıştır (Saad-Filho ve Johnston, 2008; Sclar, 2000). 1980'lere kadar refah devlet anlayışının öncü olduğu bir yönetim anlayışından uygulanan ekonomik politikalar nedeniyle piyasa ekonomisi anlayışına doğru bir geçiş olmuştur. Harcamaların artması ve bütçede gelir gider dengesizliğinin her geçen gün daha da kötüleşmesi nedeniyle kamu kaynaklarının sınırlandırılması istenmiş, diğer birçok alanda olduğu gibi sağlık hizmetleri alanında da devletin küçültülmesi istenmiştir.

Başta gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde neoliberal politikaların benimsenmesi küreselleşme sürecini tetiklemiştir. 1980 sonrası yaşanan teknolojik gelişmelerle birlikte uluslararası ekonomik işbirlikleri artmış ve ekonomik gelişmeleri sağlayacak birçok fırsat da ortaya çıkmıştır (Akdemir ve Şahin, 2006). Tüm bu gelişimler ise hem ulusal hem de uluslararası ekonomik ve yönetim anlayışında özelleştirmelerin ve özel sektörün daha ön planda olması gerektiğine yönelik politikaların uygulanmasına vesile olmuştur. Kamunun öncü olduğu bir fiil hizmet sağlayıcı olarak rol üstlendiği başta sağlık alanı olmak üzere diğer birçok alanda küçültülmek istenmesi, denetim rolünün verilmek istenmesi ve piyasa ekonomisi kapsamında sadece özel girişimcilerin bu hizmeti vermesine yönelik adımlar atılmıştır. Devletin tüm hizmetleri yürütmeye çalışırken kaynaklarını verimsiz kullandığı, devletin her bir alana ve hizmet türüne yetecek finansal güçten mahrum olduğu ve bu durumun sürdürülebilir olmadığı gibi görüşler özelleştirmelerin olması için temel argümanlar olarak görülmektedir (Balyemez, 2017).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Kamuda gerçekleşen bütçe açıklarının yaşanması ve diğer taraftan her yıl kamu gelirlerinin artış oranından daha fazla artış gösteren sağlık hizmetlerinin finansman ihtiyacı sağlık hizmetlerinin de özelleştirilmesinin önünü açmış ve hizmet sunum biçimlerinin piyasa odaklı bir anlayışla verilmesine neden olmuştur. Neoliberal politikalar kapsamında sağlık hizmetlerinde rekabetin önünü açıp hizmet maliyetlerinin düşürülmesi ve kaynakların daha verimli kullanılmasının sağlanması için piyasa odaklı bir yaklaşımın gerekliliği iddia edilmiştir. Sağlık hizmetlerinin özelleştirilme süreci hizmetin üretilmesi ve hizmetin finansmanı olmak üzere iki temel alanda ele alınmıştır. Kamunun üzerinde maliyet yükünü hafifletmek amacıyla özel sigorta uygulamaları ve bireylerin de aldıkları hizmete katkı yapmaları için cepten harcamaların yaptırılması finansman yönünden özelleştirme olarak değerlendirilmektedir. Hizmet üretim yönünden özelleştirilme durumunu ise, özel hizmet sağlayıcı kurumların kurulması veya kamu kurumlarında asıl sağlık hizmeti dışında yemek, temizlik ve diğer ara hizmetlerin özel teşebbüslere devredilmesi olarak tanımlanabilir (Belek, 2009; Leys, 2010).

Ekonomik krizlerin etkisi ile önemli düzeyde değişim ve dönüşüme uğrayan sağlık hizmetleri kamusal kaynakların kısıtlı olmasından dolayı finansman ihtiyacını kapatmak için uluslararası finansman arayışlarına girmiştir. Özellikle az gelişmiş ülkelerin finansman açıklarına kapatmak için en çok başvurdukları yöntem Dünya Bankası ve Uluslararası Para Fon'undan finansman sağlamak olmuştur. Ancak söz konusu bu finans kurumları ülkelere dayattıkları politikaları uygulama şartı ile finansal kredi sağlamışlardır. Bu uluslararası finans kuruluşları ülkeler arası farklılıkları göz ardı ederek gelişmekte olan ülkelerde hizmet sunumlarının özelleştirilmesi ve finansmanında ise daha bireysel kaynaklara yer verilmesine dikkat çekmişlerdir. Diğer taraftan gelişmiş ülkelerde ise daha fazla hizmet üretme odaklı performans ödeme sistemlerini yaygınlaştırmak istedikleri görülmektedir (Belek, 2009; Murray vd., 1994). Tüm bu dönüşümler nedeniyle toplumsal fayda için oluşturulan kurumlar kâr yapmak için oluşturulan kurumlara, hasta olarak nitelendirilen insanlar da müşteri olarak görülmeye başlanmıştır. Tüm bu süreçte atılacak adımlar piyasa ekonomisi kurallarına göre yapılmıştır (Navarro, 2008).

Piyasalaşan Sağlık hizmetleri

Sağlık hizmetlerinin piyasalaşmasının başlangıcı 1980'lerde düşünce olarak ortaya çıkıp yaklaşık on yıl sonra da ülkelerde uygulanmaya başlayan politik uygulamalara dayanmaktadır. Bu reformların başlatılma nedenleri ise; gelişen teknoloji ile birlikte insanların beklentilerinin artması, hizmet üretim maliyetlerinin artması, mevcut finansal kaynakların yetersiz kalması ve eski

politikaların sorunlara yeterli çözüm üretememesi gibi durumlar sayılabilir. Tüm bu sorunlara çözüm önerisi olarak sağlık hizmetleri, adım adım ticarileştirmek adına özelleştirilmiş ve süreç içerisinde piyasa müdahalesine daha açık hale getirilmiştir. Diğer taraftan sağlık hizmetlerinde gerçekleşen bu değişim ekonomiyi etkilediği gibi, ekonomik değişimlerde sağlık hizmetini etkilediği bilinmektedir. Ekonomi ile sağlık alanında bu ilişki literatürde birçok çalışma tarafından da defalarca ispatlanmıştır. Bu konuyla ilgili herhangi bir ülkede sağlık harcamalarına yönelik yapılan yatırımın ilgili ülkenin ekonomik gelişimine katkı sağladığını belirtmiştir. Bir diğer çalışmada ise sağlık hizmetlerine yapılan yatırımın beşeri sermaye düzeyini artırdığı, beşeri sermaye düzeyinin artması ile de insanların daha sağlıklı bir şekilde ekonomiye daha fazla katkı sağladıklarını belirtmiştir (Grossman, 2017; Mushkin, 1962; Pollock ve Price, 2011).

Beşeri sermaye bir toplumun genel sağlık düzeyinden eğitim düzeyine, beceri, bilgi ve toplumsal ilişkilere kadar tanımlamak için kullanılmaktadır. Beşeri sermaye aynı zamanda bir toplumun işgücü verimliliğini de temsil eden ve iş yapma kalitesini artıran herhangi bir faktör için de kullanılabilmektedir. Sağlık hizmetlerine yönelik yapılan yatırımlar beşeri sermaye olarak nitelendirilen hemen hemen bütün faktörleri olumlu yönde gelişmesini sağlamakta ve dolaylı olarak da ekonomik gelişime katkı sağlamaktadır. Sağlık hizmetlerine yapılan yatırımlar toplumun daha sağlıklı olmasını sağlamakta, daha sağlıklı toplumda ise işe katılım ve iş gücü verimliliğinde artış olmaktadır. Söz konusu bu gelişimlerin başta beşeri sermaye ve ekonomi üzerinde olumlu etkisi olmuştur (Zamora, 2000).

Beşeri sermaye düzeyi hem toplumun geneli için hem ülke için önem arz etmektedir. Ekonomik büyümeye yönelik çeşitli teoriler açıklansa da günümüz iktisadi düşünceye göre gerekli büyümeyi sağlayabilmek için başta beşeri sermaye, ar-ge harcamaları, kamu harcamaları ve finansal piyasaların çok önemli olduğu vurgulanmaktadır (Muhsin ve Hüseyin, 2006). Elde edilen ekonomik değer ise kamu yönetimi tarafından yine toplumsal fayda için kullanılmaktadır. Bütün ülkelerde kamu yönetimin temel amacı toplumun ihtiyaç duyduğu güvenli ve kaliteli bir şekilde ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetini karşılamaktır (Haines ve Cassels, 2004). Diğer taraftan ülkelerin gelir düzeyi ne olursa olsun her ülkede toplum içinde dezavantajlı bir grup bulunmaktadır. Sağlık hizmetlerinin finansmanı için benimsenen politik uygulamalarda toplum içerisinde dezavantajlı grubun oranını belirlemektedir. Söz konusu bu dezavantajlı grup sağlık hizmetlerinin maliyeti ve fiyatı yüksek olmasından dolayı karşılayamaz durumdadır. Bireyler artan sağlık harcamalarını karşılamak için temel ihtiyaçlarından bile vazgeçebilecek duruma gelmişlerdir. Bu durum ise

dezavantajlı grup üzerinde daha da yoksullaştırıcı etki yapmaktadır. Diğer taraftan ise sağlık hizmetlerinin maliyeti ne olura olsun toplum için vazgeçilmez bir hizmet alanıdır. Sağlık hizmetlerinin diğer hizmetlere kıyasla daha fazla tüm toplum için pozitif dışsallık özelliği vardır. Toplum için her zaman önemini koruyan ve artı bir değere sahip olan sağlık hizmetleri için devlet her zaman müdahaleci bir yaklaşım sergilemiştir (Stiglitz, 1988). Sağlık bir toplum için o kadar önemlidir ki hasta bir bireyin sorunu sadece kendisini ilgilendirmemekte ve tüm toplumu risk altına almaktadır. Sağlık hizmetinin pozitif dışsallık özelliği olduğu gibi gerekli müdahale edilmediğinde bir o kadar da negatif yönde dışsallık özelliğine sahiptir. Böyle bir durumda sağlık hizmetlerinin tamamen piyasa odaklı işletilmesi, hizmete alım gücü olmayan bireylerin hizmete ulaşamamasına ve bireysel bir sağlık sorununun toplumsal bir sorun haline gelmesine neden olabilmektedir. Kamu yönetiminin temel amacı toplumun genel sağlık düzeyi olmasından dolayı bu amacı olumsuz yönde etkileyebilecek durumları engellemek adına müdahale edebilmektedir.

Kamu yönetimi toplumsal ihtiyaçları karşılamak için faaliyetlerde bulunur. Bu faaliyet alanlarının sınırlarını ise benimsenen politikalar, uygulanan ekonomik sistem ve ekonomik güç belirlemektedir. 1980'lere kadar toplumun her ihtiyacı refah devlet anlayışı ile devletin asli görevi olarak görülürken 80'ler sonrası uygulanan neoliberal politikalar ile kamu yönetiminin bu bakış açısı değişmiştir. Neoliberal politikalar ile birlikte devlet ekonomi politikalarını değiştirmiş, piyasa odaklı hizmet sektörünü genişletmiş ve kayıt dışı istihdamın da önünü açmıştır (Classen ve Dunn, 2012). Diğer taraftan neoliberal politikalar ile birlikte çalışma usulleri değişmiş olup esnek çalışma ve evde çalışma gibi farklı çalışma türleri ortaya çıkmıştır. Söz konusu bu değişimlerin bireylerin yaşantısı ve ekonomik düzeyi üzerinde etkisi olmuştur. Diğer taraftan neoliberal politikaların sadece ulusal düzeyde etkili olmayıp uluslararası kuruluşları da etkisi altına aldığı görülmektedir. Küresel olarak tüm ülkelerin sağlığından sorumlu olan DSÖ, 80'li yıllara kadar tüm topluma sağlık hizmetlerinin ücretsiz ve yeterli düzeyde verilmesini savunurken, neoliberal politikalar ile birlikte bu görüşünden vazgeçmiş sağlık hizmetlerinde piyasa odaklı sağlık hizmeti yaklaşımına müsaade etmiştir (Mooney, 2014).

Sağlık hizmetlerinde neoliberal politikalar ile küresel olarak özelleştirmenin önünün açılmasının bir diğer nedeni de başta Dünya Bankası olmak üzere Uluslararası Para Fonu'nun sahip oldukları finansal gücüyle birlikte bu politikaları uygulatmaya çalışmalarıdır. Dünya Bankasının finansal gücünün DSÖ'ye göre çok daha fazla olması küresel sağlık politikalarında daha fazla belirleyici rol üstlenmesini sağlamıştır. Bu durumun en büyük göstergelerinden

birisi de DSÖ'nün 2000 yılına özgün hazırlattığı raporda en fazla ekip çalışanının Dünya Bankası'na ait olmasıdır (Lister ve Labonte, 2009).

Sağlık hizmetlerinin piyasalaşması ve kamunun sağlık hizmetlerinden yavaş yavaş çekilecek politikaların uygulanması küresel finans kurumlarının da destekleriyle bütün ülkelere hızlı bir şekilde yayılmıştır. Ülkelerdeki kültürel, ekonomik ve toplumsal birçok farklılıklara rağmen benzer politikalar uygulanmış olup ulusal sağlık sistemlerinden piyasa odaklı sağlık sistemlerine geçilmesi, hizmet sunum ve finansmanının birbirinden ayrılması gibi uygulamalar hayata geçmiştir (Leys, 2010). Diğer taraftan kamunun üzerindeki vergi yükünü azaltabilmek için de sağlık hizmetleri finansmanının vergilerden ziyade özel sigorta sistemleri ile desteklenmesine yönelik uygulamalar başlatılmıştır (Leys, 2007). Ancak küresel finans kurumlarının öncülüğünü üstlendiği neoliberal politikalar nedeniyle sağlık hizmetlerinin özelleştirilmeye çalışılması toplum üzerinde negatif etkiye sebep olmuştur. İlk olarak toplum özelinde sağlık hizmetleri ve sağlıklı olma durumu diğer birçok şeyden daha önceliklidir. Bu hizmetin tamamen kar dürtüsü altında yapılması ahlaki olarak birçok tehlikeyi içinde barındırmaktadır. Diğer taraftan sağlık hizmetlerinin piyasalaştırılarak bireyselleştirilmesi sonucu toplumsal dayanışma zayıflayabilmektedir (Classen ve Dunn, 2012).

Sağlıkta Adım Adım Neoliberal Politikaların Uygulanması

Sağlık hizmeti alanında neoliberal politikaların temel uygulanma sebebinin kamusal kaynakların yetersiz kalması ve piyasa koşullarında kaynakların daha verimli kullanılacağına yönelik bir düşüncenin olduğu belirtilmişti. Kaynakların daha verimli kullanılması için Dünya Bankası'nın da öncü olduğu ve insanların hizmet kullanımının da daha bilinçli olmasına katkı sağlayacağı ve finansal açığın da kapatılmasına yardımcı olacağı düşünülen kullanıcı katkıları uygulanmak istenmiştir. Söz konusu bu ek finansman yöntemi olan kullanıcı katkısı uygulamasının ise hizmet kullanım sürecinde belirli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Avantajları; gereksiz hizmet kullanımının önüne geçilmesi, üst basamaklarda yoğunluğu azaltabilmek adına sevk sisteminin geliştirilmesi, sağlanan ek kaynaklar ile hizmet kalitesinin artırılması ve son olarak hizmet kullanıcı ve sunuculardaki maliyet bilincinin geliştirilmesidir (Kutzin ve Organization, 1997). Dezavantajları ise; ilk olarak yönetsel maliyetlerin artması, tedavi edici hizmetlere daha fazla yönelimin olması ve son olarak kullanıcı katkısını sağlayamayacak kadar yoksul olanlar için hizmet alımına yönelik engellemelerin oluşturulmasıdır.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Toplum içinde adaleti sağlamak ve yoksul kesimdeki insanların hizmete erişmesini engellememek için kullanıcı katkıları gelire göre alınmalı ve yoksul kesimdeki vatandaşı ayırt etmelidir. Ancak uygulama aşamasındaki zorluklar nedeni ile yoksul ile zengin arasında ayrım yeterli düzeyde yapılamamaktadır. Konuyla ilgili belirtildiği üzerine, Zimbabve, Zambiya, Nabibya, Endenozya ve Kenya gibi ülkelerde hem sevk sistemini çalıştırmak hem de toplumsal eşitliği sağlamak için ilk basamakta düşük düzeyde kullanıcı katkısı, üst basamaklarda yüksek kullanıcı katkısı alınmak istenmiş ancak sürdürülebilirlik açısından başarılı olmamıştır (Belek, 2009). Ancak yine de ülkeler kullanıcı katkılarından vazgeçmemektedir. Bunun temel nedeni kolay bir şekilde ek finansman kaynağına ulaşmalarıdır. Özellikle bir ülkede istikrarlı bir istihdam politikası yoksa sağlık kurumları organizasyon olarak zayıf ve yeterli vergilendirme sisteminden mahrum ise kullanıcı katkıları en kolay finansman kaynağı toplama aracı haline gelmektedir (Mooney ve Creese, 1993).

Diğer taraftan kullanıcı katkısı uygulamasının toplum sağlığı üzerinde doğrudan etkisi bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda Güney Afrika'da söz konusu uygulamaya geçilmesi nedeniyle halk sağlığı göstergelerinin olumsuz yönde geliştiği, yoksullaştırmayı artırdığı, cinsiyetler arası eşitsizliğe neden olduğu belirtilmiştir (Johnson vd., 2012). Ancak sağlık hizmetlerinin finansman açığını kapatmak için sadece kullanıcı katkıları yeterli olmayıp farklı finansman kaynak arayışları olmuştur. Bu doğrultuda oluşturulan ek finansman yöntemlerinden birisi de toplum finansmanıdır. Toplum finansmanının mimarı olan Dünya Bankası'na göre tanımı ise; toplum içerisinde gönüllü bireylerin bir araya gelerek belirli bir süre eğitimden geçirilmesi ve sağlık hizmeti sunumunda faydalanılmasıdır (Bank, 1993).

Toplum finansmanının temelde oluşturulma amacı program kapsamında çalışanların ücretlerinin ödenmesi ve ilaç harcamalarının finansman edilmesidir. Farklı ülkelerde farklı kapsam ve teminatlarda programlar uygulanmıştır. Söz konusu bu programlardan en önde gelenleri ise; Çin'de bir milyar insanı kapsayan ve hizmet ödemelerine yönelik oluşturulan program, Nijerya'da 78 milyonu kapsayan bir program, Japonya'da tarım kredi kooperatifleri ile birlikte yürütülen 35 milyon kişiyi kapsayan programdır. Farklı ülkelerde de farklı boyutlarda programların olduğu bilinmektedir (Belek, 2009). Programın başarıya ulaşabilmesi için toplumsal aidiyetinin çok önemli olduğu vurgulanırken, programa yönelik en büyük eleştiri ise belirttiği üzerine yönetim masraflarının oldukça yüksek olmasıdır.

Bir taraftan sağlık hizmetlerinde yetersiz kalan finansman açığını tamamlamak için ek kaynak sağlayacak yeni programlar başlatılırken diğer taraftan ise

sağlık harcamaları önlenemez bir biçimde artış göstermiştir. Sağlık harcamalarının artışını engellemek ya da artış hızını azaltabilmek için ise maliyet sınırlama stratejileri gündeme gelmiştir.

Sağlık hizmetlerinde maliyet sınırlama stratejileri sağlık harcama miktarlarını belirli bir seviyede tutabilmek adına arz ve talep yönlü oluşturulan sınırlama stratejilerine maliyet sınırlama stratejileri denilmektedir (Saltman ve Figueras, 1997). Farklı bir şekilde maliyet sınırlama stratejilerinin tanımı, hizmet süreci içerisinde kaliteyi bozmadan maliyet kalemleri üzerinde kontrollerin sağlanmasına yönelik yapılan reformlardır (Gilson ve Mills, 1995). Sağlık hizmetlerinde maliyet sınırlama stratejilerinin neler olduğuna yönelik yapılan uygulamalara bakıldığında arz yönlü stratejiler: hastane yatağının sınırlandırılması, toplam harcama üst sınırının belirlenmesi, global bütçeleme ödemesine geçilmesi, teknolojinin etkin kullanımının sağlanması ve jenerik ilaç uygulaması gibi uygulamaların olduğu görülmektedir (Yıldırım, 2018). Talep yönlü maliyet sınırlama stratejileri ise; ilk olarak katkı payı, ön ödeme, sigorta payı, referans fiyatlama ve fatura dengeleme gibi uygulamaların olduğu görülmektedir.

Maliyet sınırlama stratejilerini farklı yönlerden de ele alan uygulamalar vardır. Bu uygulamalar içerisinde hedefe ulaşabilmek için topum katılımının sağlanması, belirli hekim sorumluluklarının diğer sağlık personellerine aktarılması, sağlık personellerinde maliyet bilincinin geliştirilmesi, binaların daha etkin şekilde kullanılmasını sağlayacak mimari özelliklere sahip olmasının sağlanması, ilaç ithalatının sınırlandırılması ve geri ödeme oranlarının azaltılması gibi uygulamaların da olduğu görülmektedir (Fourie vd., 2014).

Maliyet sınırlama stratejilerinden ele alınması gereken bir diğer uygulama da teminat paketinin daraltılmasıdır. Toplam sağlık harcamalarını azaltmak adına bazen kapsama alanındaki birey sayısı bazen de paket içerisinde verilen hizmet türlerinde daralmaların yapılması bu strateji kapsamında değerlendirilmektedir. Teminat paketi sistem tarafından hizmet süreci içerisinde güvence altına alınan hizmet türlerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Teminat paketinin geniş olması sağlık harcamalarını artırmakta ve finansal kaynakların yetersiz olmasına neden olmaktadır. Sağlık harcamalarını kontrol altına almak ve artış hızını düşürmek için Dünya Bankası'nın (2002) öncülüğünde "Sağlık hizmetleri temel hizmetler paketi çerçevesinde sunulmalıdır" diyerek daraltmanın ilk sinyalini vermiştir. Bazı ülkelerde verilecek hizmetlerin ne kadarının teminat kapsamına alınacağı ve maliyet paylaşımlarının nasıl olacağına yönelik politik daraltma stratejileri olurken, eski sosyalist ülkelerde ise sadece paket daraltma stratejileri de uygulanabilmektedir (Gotsadze ve Gaál, 2010). Ülkelerdeki amaç farklı olsa

da temel amaç, kamusal harcama miktarını azaltıp özel sigorta veya bireysel cepten harcamalar yoluyla teminat dışı hizmetlerin ödenmesidir.

Sağlık hizmetlerinde neoliberal politikaların uygulanması ile birlikte sağlık harcamalarında meydana gelen miktar ve artış hızı karşısında ayrılan vergi kaynakları yetersiz kalmış ve ek finansman kaynaklarına sürekli ihtiyaç duyulmuştur. Toplam bütçeden diğer sektörlerinde pay alması nedeniyle sağlık hizmetlerine yönelik ayrılan her bir fazladan kaynak diğer sektörler üzerinde baskı uygulamaya başlamıştır. Hem genel bütçe üzerinde sağlık hizmetlerinin maliyet etkisini azaltmak hem de sağlık hizmetlerine özgü kaynak oluşturmak için uygulanan politikaların birisi de kamusal zorunlu sağlık sigorta uygulamasıdır.

Kamu sağlık sigorta sisteminden beklenen faydanın sağlanabilmesi için etkin bir istihdam politikasının olması gerekmektedir. Gelişmiş ülkelerin yaygın bir şekilde uyguladığı kamusal sigorta sistemi başta Dünya Bankası olmak üzere uluslararası finans merkezlerinin desteklemeleri ile gelişmekte olan ülkelerde de yaygınlaşmıştır (Bank, 1997). Gelişmiş kapitalist ülkeler ekonomik olarak ne kadar iyi durumda olsalar da günümüz de artan sağlık harcamaları karşısında yeni uygulamalar başlattıkları görülmektedir. Bu doğrultuda kamu sağlık sigorta sisteminde gelişmiş ülkeler sigorta paketini daraltma, prim miktarlarını artırma, maliyetlerin aşağı çekilmesine yönelik denetimler yapma ve rekabeti artırmaya yönelik uygulamalar başlattıkları görülmektedir (Belek, 2009).

Piyasacı sağlık politikaların ülkelerde benimsenip uygulanması başta toplumsal yapı olmak üzere, toplumun hizmet kullanım alışkanlıklarını, hizmete erişimini ve bireyler arasında eşitsizlik düzeyine kadar birçok alanda etkisi olmuştur. Söz konusu bu etkilerin en bariz görüldüğü ülkelerden birisi ise Moğolistan'dır. Moğolistan 1960'dan yaklaşık 30 yıl içerisinde ortalama ömrünü 16 yıl artırmış, toplumun okuma yazma düzeyini yükseltmiştir. 90'lı yıllar sonrası piyasacı politikaları benimsemesinden dolayı harcamalar artmış, ulusal gelir düşmüş ve kamusal alanlarda özelleştirmeler gündeme gelmiştir (Janes vd., 2006). Uygulanan piyasa politikalardan dolayı da toplumun yaklaşık %45'i sağlık hizmeti alamaz duruma gelmiş, %25'si ise cepten harcama yaparak hizmetlere ulaşmaya çalışmıştır. Finansal anlamda çıkış yolu bulamayan ülkeler Moğolistan benzeri gündemlerine özelleştirmeleri alarak kamusal yönetim üzerinden belirli hizmet ve mal üretim sorumluluklarını özel teşebbüslere vermeyi tercih etmişlerdir. Söz konusu bu gelişimin kendi özelinde olumlu ve olumsuz birçok yönü olsa da burada sağlık hizmetlerine yönelik etkisi ele alınacaktır.

Piyasa ekonomisi kapsamında ülkelerin ekonomik ve mevcut sağlık sistemleri doğrultusunda farklı özelleştirme politikaları uygulanmıştır. Özelleştirme türleri incelendiğinde; doğrudan özelleştirme, sağlık kurumlarının şirketleşmesi, Kamu-özel işbirliği, taşeronlaştırma gibi uygulamaların olduğu görülmektedir (Ünlütürk Ulutaş, 2011). Özelleştirme uygulamalarının yaygınlaşması ile Avrupa ülkelerinde kamu hastanelerinin toplu halde özel teşebbüslere satışlarının gerçekleştirildiği görülmüştür. Bu sayede özel sağlık kurumları sektör içerisinde hızlı bir yükselişe geçmiştir (André ve Hermann, 2009). Diğer taraftan mülkiyeti kamuya ait olsa da başta İngiltere olmak üzere sağlık kurumlarının finansal yönden özerk hale getirilerek farklı bir özelleştirme yönteminin uygulandığı da görülmüştür (Leys, 2010).

Sağlık hizmetlerinde özelleştirme çalışmalarının yaygınlaşmasının bir diğer nedeni de hizmet sektörü içerisinde asıl hizmet ve yardımcı hizmet olmak üzere birçok farklı iç hizmet türlerinin bulunmasıdır. İlk başlarda temizlik, güvenlik ve yemek gibi hizmetler özel sektöre devredilirken, zaman içerisinde temel sağlık hizmetlerinin de özelleştirildiği görülmektedir (André ve Hermann, 2009). Kamu yönetimi, sağlık hizmetlerinde özelleştirmeyi yaygınlaştırma amaçları incelendiğinde özel sektörün kamuya göre yönetsel ve politik sınırlarının olmaması, özel teşebbüslerin kamunun üzerindeki yükü hafifletmesi ile artan kaynakların farklı alanlarda değerlendirilmesi ve son olarak artan rekabet ile birlikte hizmet kalitesi artırılıp hizmet maliyetlerini düşürmeyi hedefledikleri görülmektedir (Muschell, 1995). Ancak kamu yönetiminin benimsediği motivasyon faktörlerine de çok ciddi eleştiriler getirilmektedir. Özelleştirme sayesinde hastaların seçme şansının artacağı savunulsa da bilgi asimetrisinin çok yüksek olduğu bir sektörde bu durumun oldukça düşük bir ihtimal olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan verimliliği artacağı savunulsa da özel sektörün tamamen kâr güdüsünde olması bu varsayımı daha da zayıflatmaktadır (Akinci, 2002).

Sağlık hizmetlerinde özelleştirme denilince akla ilk gelen ülke ABD'dir. ABD'de özel teşebbüsler, yeni hastane kurmalarının yanında kamu hastanelerini de satın almaktadırlar. Özel teşebbüslere satılan kamu hastanelerini finansal olarak inceleyen (Villa vd., 2012), hasta yatış sürelerinin azaldığını, işletme giderlerinin düştüğünü ancak hizmet fiyatlarının yükselmesinden dolayı geliri düşük kişilerin hizmet ulaşımına olumsuz etki yaptığını tespit etmiştir. Bir diğer önemli gelişmiş ülkelerden birisi olan İsveç'te sağlık hizmetlerinin piyasaya açılmasından sonra finansal değişimleri incelenmiştir. İsveç'te sağlık hizmetlerinde piyasa odaklı politikalardan sonra hastanelerde genel verimlilik düşmüş, hizmet giderlerini finanse etmek için kullanılan kamu kaynakları vergi

gelirlerini olumsuz etkilemiş olup toplumsal eşitsizliğin arttığı bildirilmiştir (Dahlgren, 2014). Piyasa odaklı sağlık politikalarını uygulayan diğer ülkelerde de benzer sonuçların olduğu görülmektedir. Genel olarak kâr odaklı bir özel sektörün olması, hastaların müşteri olarak görülmesi, hizmet süreci içerisinde haksız kazanç sağlanabilecek açıkların olması gibi nedenlerle genel olarak sağlık harcamaları artmış ve artan maliyet bireylere aktarılmak istenmiştir. Sağlık hizmetlerinin diğer hizmetlere kıyasla fiyatı pahalı olsa da önem düzeyinin yüksek olmasından dolayı bireylerin yaşamlarının diğer alanlarından tasarruf yaparak sağlık hizmeti aldığı görülmektedir. Söz konusu bu durum toplum içerisinde dezavantajlı kısmı daha da fazla etkilemektedir.

Sağlık sektöründe son dönemlerde gittikçe yaygınlık kazanan bir diğer piyasa odaklı yaklaşım Kamu Özel Ortaklığı'dır. Kamusal kaynakların sınırlı olması nedeniyle özel teşebbüslerin finansal kaynaklarını ilgili sektöre aktarabilmek, özel sektörün kapasitelerinden faydalanabilmek için uygulanmaktadır (Publishing, 2010). Kamu özel ortaklığının genel tanımı incelendiğinde; kamu hizmetlerinin sunumunu sağlamak için özel sektörle bir araya gelip, birlikte yönetim ilkesi kapsamında hizmet üretim sürecinde maliyet ve risklerin tüm aktörlerce paylaşıldığı bir hizmet sunum biçimidir (Kerman ve Altan, 2012). Buradaki temel çıkış noktası bütçe sıkıntısı nedeniyle hizmetlerin yapılamaması veya ertelenmesinin önüne geçilmesidir. Karşılıklı anlaşmalar ile kamu yönetimi hizmeti daha kısa sürede faaliyete koyarken, özel sektör de kendisine sağlanan imtiyazlardan dolayı finansal olarak kendini garanti altına almaktadır (Uygun, 2013). Diğer taraftan kamu özel ortaklığının hizmet türleri incelendiğinde devletin tamamen çekilmek istemediği ancak devlet garantisi olmadan da özel sektörün girişimde bulunmak istemediği hizmet türleri olduğu görülmektedir (Acartürk ve Keskin, 2012). Önde gelen uluslararası finans kurumlarından birisi olan Kamu Özel Ortaklığı'na yönelik Dünya Bankası'nın tanımı ise; özel teşebbüslerin yüksek oranda yönetim ve riskleri kendi üzerlerine alarak kamu mal ve hizmetlerin sağlanabilmesi için devletle uzun süreli yapılan hizmet sözleşmeleridir (Bank, 2017).

Ülkeler arası farklı uygulamaları olsa da genel olarak incelendiğinde KÖO modelinde özel teşebbüs sağlık tesisi inşa etmekte, yönetmekte ve klinik hizmetleri de verdiği görülmektedir. Özel teşebbüs söz konusu bu hizmetleri sağlarken kamusal personeli de devralmakta veya baştan personel de alabilmektedir. Bazı ülkelerde klinik hizmet dışı diğer tüm hizmetleri yöneten özel sektör, bazı ülkelerde ise klinik hizmetler dâhil tüm kurumsal süreci yönetmektedir. KÖO modelinin politik mimari Birleşik Krallık 'tır. Birleşik Krallık 'ta özel sektör sağlık tesisini inşa etmektedir. Burada klinik hizmetler

ulusal sağlık hizmetleri tarafından karşılanıyorken diğer yardımcı hizmetler özel teşebbüs tarafından karşılanmaktadır. Tesislerin büyük çoğunluğu özel sektöre ait olup kamu yönetimi düzenleme, denetleme ve finansal teşvikler uygulayarak özel sektörü desteklemektedir (McKee vd., 2006). Birleşik Krallığın ardından Avrupa ülkeleri de bu uygulamayı benimsemiş ve zaman içerisinde söz konusu bu politikanın diğer gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere ihraç edilebileceği fark edilmiştir (Holden, 2013).

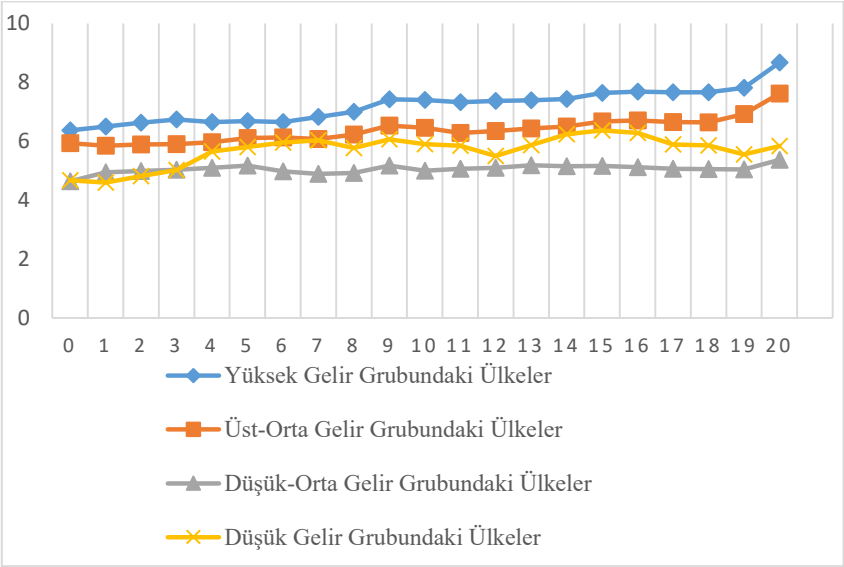
KÖO modelinde potansiyel riskin büyük çoğunluğu özel sektöre ait gibi gözükse de yapılan sözleşmeler ile özel girişimciye hazine tarafından garanti verilmektedir. Söz konusu özel girişimci yaptığı sözleşmeler doğrultusunda hizmet öncesi ve hizmet sürecinde katlandığı finansal yükü kamu yönetimine aktarmaktadır (Shukla vd., 2014). KÖO modeli ile kamu yönetimi kısa süre içerisinde daha fazla hizmet üretebilecek kapasiteye sahip olsa da KÖO modelinin kendine özgü koşulları nedeni ile de birçok eleştiri yapılmaktadır. Söz konusu modele geliştirilen en büyük eleştiri ekonomik nedenlerle ilişkilidir. Sözleşme rakamlarının oldukça yüksek olması yolsuzluk durumlarına neden olabilmektedir. Ticari sır adı altında denetimlerin yapılamaması, sözleşmelerin şeffaf bir şekilde toplumla paylaşılmaması yolsuzluk endişelerini daha da artırmaktadır (Güneş, 2009). Bir diğer eleştiri ise kamu yönetiminin temel amacı toplumsal fayda iken, özel sektörün temel amacı ise elde edeceği kâr miktarıdır. İki farklı amaca hizmet eden tarafın bir çatı altında etkin bir şekilde toplanamayacağı yönündedir. Ayrıca gerekli teşvikleri oluşturmak adına kamu yönetimi tarafından bu tür hizmetleri yapmak isteyen özel teşebbüslere harç, KDV ve damga vergisi gibi temel vergilemelerden muaf tutmaktadır. Söz konusu bu uygulama kamu yönetimi için gelir kaybı taşımaktadır (Panasiuk, 2019).

KÖO modelinde sözleşme sürelerinin uzunluğu nedeniyle kontrol edilemeyen veya süreç içerisinde hesaba katılmayan birçok faktörün sürece etki etmesi doğru karar verme sürecini olumsuz olarak etkilemektedir. Bir diğer önemli husus sözleşme sürelerinin çok uzun olması nedeniyle bir sonraki dönem yönetime gelecek politikacıların hem finansal hem de politika olarak hareket alanı bırakmamaktadır. KÖO modelinde itiraz edilen bir diğer husus ise yatak doluluk oranı gibi belirli hizmetlerde doluluk garantisinin verilmesidir. Bu kapsamda herhangi bir yerde KÖO kapsamında bir sağlık tesisi yapıldığında taahhüt edilen doluluk oranlarına ulaşabilmek için daha önceki kamu kurumlarının kapatılma işlemleri yapılmaktadır (Sonğur ve Mehmet, 2018). Diğer taraftan söz konusu doluluk oranlarını yakalayabilmek adına da gereksiz sağlık hizmeti kullanımına yönelimlerde olabilmektedir.

KÖO modeli ile sektörde teknolojik yenilik, alt yapı yeniliği ve hizmet kalitesinde artış gibi olumlu gelişmelerin yaşandığı görülmektedir (Roehrich vd., 2014). Ancak söz konusu bu olumlu gelişmelerin diğer tarafında ise ekonomik ve diğer sağlık hizmet uygulamalarının sürdürülebilirliği konusunda belirli kaygılar bulunmaktadır. Bireyleri KÖO modeli doğrultusunda yapılan sağlık tesislerine yönlendirmek söz konusu kurumlara olan talebi artırması açısından olumlu olup hizmet birim maliyet üzerinde düşürücü bir etki yapmaktadır (Yiğit ve Ağırbaş, 2004) . Ancak toplumun tercihinin bu tür kurumlara yönlendirilmesi birinci basamak sağlık kurumların daha az tercih edilmesine ve toplumda genel olarak tedavi edici sağlık hizmetlerine yönelişe sebep olmaktadır. Tüm bu gelişmeler neticesinde hem bireysel hem ülke boyutunda sağlık harcamalarının astronomik şekilde artmasına ve ayrılan kaynakların yetmemesine neden olmaktadır. Neoliberal politikalar kapsamında piyasa odaklı oluşturulan politik uygulamaların genel ortak özelliği sağlık harcamalarında önlenemez bir artışa neden olduklarıdır.

Bir ülkenin sağlık hizmeti kullanımını ve harcama miktarını etkileyen birçok faktör vardır. Ancak bu faktörler içerisinde en çok etkileyen faktör kamu yönetimi tarafından benimsenen sağlık sektöründe uygulanan politikalardır. Küresel olarak 1929 ekonomik buhran ve sonrasında yaşanan ekonomik kriz nedenlerinden dolayı refah yönelimli politikalar 1980'lere doğru son bulmuştur. Seksenli yıllar sonrası neoliberal politikaların ilk başta gelişmiş ülkelerde uygulanması ile birlikte kısa süre içerisinde diğer ülkelerde de uygulanmaya başlanmıştır. Neoliberal politikaların bu kadar kısa sürede birçok ülke tarafından benimsenmesinin nedeni genel olarak ülkelerde kamusal bütçe sıkıntısının yaşanması, gelirdeki artışların giderleri karşılayamaması nedeni ile bir politik çıkış aranmaktaydı. Diğer taraftan artan sermayeye yeni bir alan oluşturmak için kamusal hizmetlerin özelleştirilmesi ve piyasa mekanizmasına bırakılması istenmekteydi. Diğer taraftan piyasa odaklı yaklaşımlar başta Dünya Bankası ve Uluslararası Para Fonu gibi finans kuruluşlarınca desteklenmesi politikaların yaygınlaşmasında en büyük etkiyi oluşturmuştur. Sağlık harcamalarındaki gerçekleşen artışların en büyük göstergesi ise her yıl gerçekleşen ekonomik büyüme oranından daha fazla oranda büyüyen sağlık harcamaları ülke bütçeleri üzerinde önemli bir baskı oluşturmuştur. Aşağıda Dünya Bankası gelir sınıflandırması dikkate alınarak dört farklı gelir grubunda yer alan ülkelerin yirmi yıl içerisinde Gayri Safi Yurt İçi Hasılası'ndan sağlık hizmetlerine ayrılan oranı göstermektedir.

Tablo 1, Ülkelerin Gelir Gruplarına Göre Sağlık Harcamalarındaki Değişim

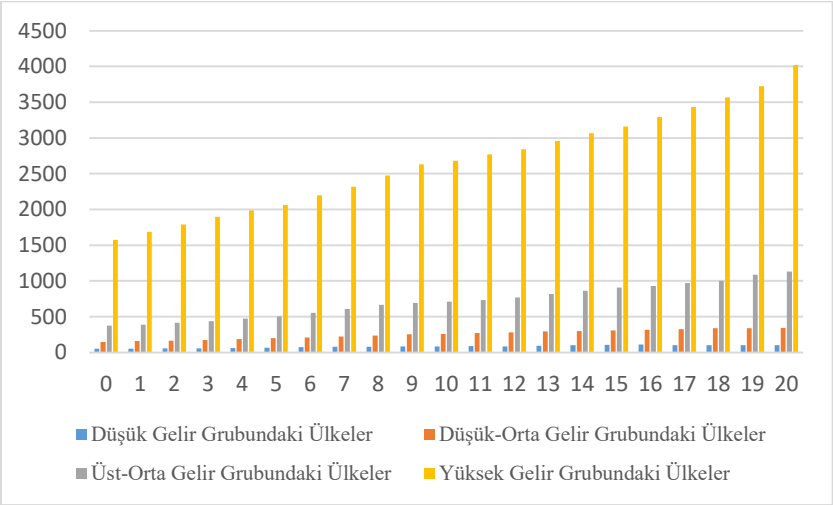


Kaynak: Dünya Bankası gelir sınıflandırması dikkate alınarak Dünya Bankası veri tabanından yararlanarak yazar tarafından oluşturulmuştur.

Yukarıdaki grafikte Dünya Bankası gelir sınıflandırması dikkate alınarak ülkeler dört farklı gelir grubuna ayrılmıştır. Düşük gelir grubu ülkeler, düşük-orta gelir grubunda yer alan ülkeler, üst-orta gelir grubundaki ülkeler ve yüksek gelir grubunda yer alan ülkelerdir. Ülkelerin 2000-2020 dönemlerine ait Gayri Safi Yurt İçi Hasıla'dan sağlık hizmetlerine ayrılan oranların yıllık ortalamaları alınmıştır. Toplam bütçeden sağlık hizmetlerine ayrılan oran incelendiğinde en fazla artışın üst gelir grubu ülkelerde yaşandığı görülse de bütün ülke gruplarında bir artış yaşandığı görülmüştür. Diğer taraftan en çok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler neoliberal politikalar kapsamında sağlık hizmetlerine yönelik piyasa odaklı bir politika uygulamaktadırlar. Dört ülke grubu içerisinde sağlık hizmetlerinde artış oranı en çok da gelişmiş ve gelişmekte olan ülke grubunda yaşandığı görülmektedir. Bu ülke gruplarında sağlık hizmetlerine yönelik harcama oranlarının ekonomik büyüme oranlarından daha fazla büyümesinin nedeni tedavi edici sağlık hizmetlerine öncelik verilerek harcama miktarlarının astronomik bir şekilde artmasına neden olmuştur. Neoliberal politikalar kapsamında piyasa odaklı politikaların sağlık harcamaları üzerinde etkisini daha net görebilmek ve ülkeler arası karşılaştırma yapabilmek için kişi başı sağlık harcama miktarlarındaki değişimi incelemekte fayda vardır.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Tablo 2, Kişi Başı Sağlık Harcama Miktarı ($)



Kaynak: Dünya Bankası gelir sınıflandırması dikkate alınarak Dünya Bankası veri tabanından yararlanarak yazar tarafından oluşturulmuştur.

Yukarıdaki grafikte Dünya Bankası gelir sınıflandırması dikkate alınarak dört farklı gelir grubunda yer alan ülkelerin 2000-2020 yılları arası ABD dolar bazlı kişi başı sağlık harcama miktar değişimi gösterilmiştir. Veriler her gelir grubunda yer alan ülkelerin yıllık ortalamaları alınarak elde edilmiştir. Yüksek gelir grubu ile düşük gelir grubu ülkeler arasında kişi başı sağlık harcama miktarı olarak 2000 yılında 31 kat fark varken yirmi yıl içinde fark 40 kata çıkmıştır. Kişi başı sağlık harcama miktarı en fazla artan grubun gelişmiş ülke grubunda yer alan ülkeler olduğu görülmektedir. Piyasa odaklı politikalar nedeni ile tedavi edici sağlık hizmetlerinin öncelik verildiği, özel sağlık sigortacılığı ve cepten harcamaların en fazla olduğu ülke grubu gelişmiş ülke grubudur. Piyasa odaklı yaklaşımların artması sağlık harcama miktarlarını da tetiklemiştir.

SONUÇ

Sağlık hizmetleri ve sağlık hizmet ihtiyacı toplum için her zaman önemli olmuştur. Diğer taraftan toplumu derinden etkileyen ve yaşam tarzı üzerinde etkili olan başta savaş olmak üzere ekonomik kriz gibi gelişmeler sağlık hizmetlerini de derinden etkilemiştir. 1929 ekonomik buhran sonrası toplumda birçok kamu hizmeti olumsuz etkilenmiş ve kamu yönetimi aktif olarak birçok hizmetin sağlanmasında rol almıştır. Sonraki süreçte yaşanan ikinci dünya savaşı nedeniyle toplumun içinde bulunduğu olumsuz durumun etkisini atlatabilmesi için kamu yönetimi öncülüğünü devam ettirmiştir. Ancak 1978 yıllarına kadar benzer sosyal devlet anlayışında politikalar devam etse de kamu bütçelerinde

açıklar meydana gelmiş ve gelirler giderleri karşılayamaz olmuştur. Yeni bir politik arayış içerisinde olan politika yapıcılar kapitalist ülkeler tarafından geliştirilen politikalara yönelmiştir. Söz konusu bu politikalar ise sermayeye yeni alanlar açmak için başta sağlık olmak üzere birçok kamu hizmetini piyasa odaklı bir anlayışla sürdürmeye yöneliktir. Ancak politik dönüşüm yapabilmek için hem finansal olarak hem de teknik yetişmiş insan gücünden mahrum olan birçok ülke ilk başlarda tereddüt yaşasa da uluslararası finans merkezleri destek verince politikaların benimsenip uygulanması hızlanmıştır. Ülkeler farklı olsa da sorunlar ve ulaşılmak istenen hedefler benzerdir. Kamu yöneticileri için durum yetersiz kamu kaynakları ile daha fazla hizmet vermek, mevcut kaynaklarının etkin kullanımını sağlamak ve hizmet kalitesini artırırken maliyetleri kontrol etmektir. Belirtilen sorunlara çözüm getirecek ümidiyle başta gelişmiş ülkeler olmak üzere diğer gelir grubunda yer alan ülkeler de piyasacı bakış açısıyla sağlık hizmetlerini yürütmeye başlamışlardır. Hizmet süreci içerisinde gelirler giderleri karşılamayınca sürekli ek kaynak oluşturmak için yeni politik uygulamalar başlatmışlardır. Mevcut sistemde sağlık harcamalarında sürekli gelir gider açığı meydana geldiği için ek finansman kaynağı oluşturmanın yolları aranmıştır. Bazı ülkeler teminat paketlerini daraltırken, bazı ülkeler hizmetin belirli bir kısmını hizmet kullanıcılarına aktarmıştır. Genel bütçe üzerinde baskıyı azaltmak için birçok ülkede zorunlu kamusal sağlık sigortası uygulansa da ek finansman ihtiyacından dolayı özel sağlık sigortası da yaygınlaştırılmak istenmiştir. Sağlıklı olmak ve sağlık hizmeti ihtiyacı bireyin yaşamı için vazgeçilmez öneminden dolayı artan harcamalar karşısında insanlar diğer ihtiyaç duyduğu hizmetleri ötelemek durumunda kalmış veya alım gücünü aşmasından dolayı sağlık hizmetine ulaşamama problemleri ortaya çıkmıştır. Piyasa odaklı bir yaklaşımda toplumdaki eşitsizlik düzeyleri daha da artarken hem bireysel hem de kamusal sağlık harcamaları istikrarlı bir şekilde her yıl artmaktadır. Günümüzde de politika yapıcıların en büyük problemi artan sağlık harcamalarını kontrol altına almak için çözüm arayışlarıdır. Geldiğimiz noktada ne kamu kendi başına toplumun ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetinin finansmanını sağlayacak güce sahip ne de bireyler kendi başlarına bu hizmetleri karşılayacak alım güçlerine sahiptir. Toplumdaki eşitsizliği artırmadan mevcut kaynakları en verimli şekilde kullanacak, beklentileri de karşılayan sürdürülebilir bir sağlık sistemi tüm toplumlar için arzulanan bir durumdur. Ancak hastaya müşteri olarak bakılan ve asıl amacı kâr yapmak olan kapitalist bir ekonomik düzende sağlık harcamalarının artması kaçınılmaz olacağı düşünülmektedir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Kaynakça

Akdemir, A., ve Şahin, M. (2006). Küresel kamusal malların üretim ve yönetim dinamikleri bağlamında sınıflandırılması. *Maliye Dergisi*, *150*, 1-24.

Akinci, F. (2002). Privatization in health care: theoretical considerations and real outcomes. *Journal of Economics and Economic Education Research*, *3*(2), 62-86.

André, C., ve Hermann, C. (2009). Privatisation and marketisation of health care systems in Europe. *In Privatisation Against the European Social Model: A Critique of European Policies and Proposals for Alternatives* (pp. 129-144). Springer.

Balyemez, A. S. (2017). Türkiye'de neoliberal dönüşüm kapsamında yapılan düzenlemeler çerçevesinde kamu idareleri ve özel sektör işletmelerinin bağımsız dış denetimi. *LAÜ Sosyal Bilimler Dergisi*, *8*(1), 92-132.

Bank, W. (1993). *World development report 1993: Investing in health, Volume1*. The World Bank.

Bank, W. (1997). *World development report 1997: The state in a changing world*. The World Bank.

Bank, W. (2017). *Public-private partnerships: Reference guide version 3*. World Bank.

Belek, İ. (2009). *Sağlığın politik ekonomisi: Sosyal devletin çöküşü*. Yazılama Yayınevi.

Classen, T. J. ve Dunn, R. A. (2012). The effect of job loss and unemployment duration on suicide risk in the United States: A new look using mass-layoffs and unemployment duration. *Health Economics*, *21*(3), 338-350.

Dahlgren, G. (2014). Why public health services? Experiences from profit-driven health care reforms in Sweden. *International Journal of Health Services*, *44*(3), 507-524.

Eyles, J. (1991). Privatising the health and welfare state. The Western European experience. *Health Services Privatisation Industrial Societies*.

Fourie, C., Biller-Andorno, N. ve Wild, V. (2014). Systematically evaluating the impact of diagnosis-related groups (DRGs) on health care delivery: a matrix of ethical implications. *Health Policy*, *115*(2-3), 157-164.

Gilson, L. ve Mills, A. (1995). Health sector reforms in sub-Saharan Africa: lessons of the last 10 years. *Health policy*, *32*(1-3), 215-243.

Gotsadze, G. ve Gaál, P. (2010). Coverage decisions: benefit entitlements and patient cost sharing. *Implementing Health Financing Reform*, 187.

Grossman, M. (2017). On the concept of health capital and the demand for health. *Determinants Of Health: An Economic Perspective*, Columbia University Press.

Güneş, A. M. (2009). Kamu hizmetlerinin yürütülmesinde yeni bir yöntem kamu özel ortaklığı. *Güncel Hukuk Dergisi, 58*.

Haines, A. ve Cassels, A. (2004). Can the millennium development goals be attained? *BMJ, 329*(7462), 394-397.

Holden, C. (2013). Exporting public–private partnerships in healthcare: export strategy and policy transfer. *New Directions in the Study of Policy Transfer*, Routledge.

Janes, C. R., Chuluundorj, O., Hilliard, C. E., Rak, K. ve Janchiv, K. (2006). Poor medicine for poor people? Assessing the impact of neoliberal reform on health care equity in a post-socialist context. *Global Public Health, 1*(1), 5-30.

Johnson, A., Goss, A., Beckerman, J. ve Castro, A. (2012). Hidden costs: the direct and indirect impact of user fees on access to malaria treatment and primary care in Mali. *Social Science and Medicine, 75*(10), 1786-1792.

Kerman, U. ve Altan, Y. (2012). Sağlık hizmetlerinde kamu özel ortaklığı uygulaması. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 17*(3), 1-23.

Kutzin, J., & Organization, W. H. (1997). *Health insurance for the formal sector in Africa:" Yes, but...".*

Leys, C. (2007). Piyasa ile politika arasında sağlık hizmetlerinin konumu. *Avrupa'da ve Türkiye'de Sağlık Politikaları (Keyder Ç. ve ark. ed). Birinci baskı, İstanbul, İletişim Yayınları*, 95-110.

Leys, C. (2010). Health, health care and capitalism. *Socialist Register, 46*.

Lister, J. ve Labonte, R. (2009). Küreselleşme ve sağlık sistemleri değişimi. *Küreselleşme ve sağlık: Süreç, kanıtlar ve politika: İçinde*, 200-233.

McKee, M., Edwards, N. ve Atun, R. (2006). Public-private partnerships for hospitals. *Bulletin of the World Health Organization, 84*, 890-896.

Mooney, G. (2014). *Ulusların Sağlığı: Yeni Bir Ekonomi Politiğe Doğru* (Vol. 206). Yordam Kitap.

Mooney, G. ve Creese, A. (1993). *Priority setting for health service efficiency: the role of measurement of burden of illness*. Oxford University Press for the World Bank, New York.

Muhsin, K. ve Hüseyin, A. (2006). Türkiye'de beşeri sermaye ve ekonomik büyüme ilişkisi: Eşbütünleşme yaklaşimi ile nedensellik testi, 1926-1994. *Sosyal Ekonomik Araştırmalar Dergisi, 6*(11), 50-68.

Murray, C. J., Lopez, A. D. ve Organization, W. H. (1994). Global comparative assessments in the health sector: disease burden, Expenditures and Intervention Packages.

Muschell, J. (1995). *Privatization in Health*.

Mushkin, S. J. (1962). Health as an Investment. *Journal of Political Economy*, *70*(5, Part2), 129-157.

Navarro, V. (2008). Neoliberalism and its consequences: The world health situation since Alma Ata. *Global Social Policy*, *8*(2), 152-155.

Panasiuk, M. (2019). Public-private partnership as a response to public procurement in economic sectors. *Zeszyty Naukowe. Organizacja i Zarządzanie/Politechnika Śląska*.

Pollock, A. M. ve Price, D. (2011). The final frontier: The UK's new coalition government turns the English National Health Service over to the global health care market. *Health Sociology Review*, *20*(3), 294-305.

Publishing, O. (2010). *Dedicated public-private partnership units: A survey of institutional and governance structures*. OECD Pub.

Roehrich, J. K., Lewis, M. A. ve George, G. (2014). Are public–private partnerships a healthy option? A systematic literature review. *Social Science and Medicine*, *113*, 110-119.

Saad-Filho, A. ve Johnston, D. (2008). Neoliberalizm: Muhalif Bir Seçki, çev. *Şeyda Başlı, Tuncel Öncel, Birinci Basım, İstanbul, Yordam Kitap*.

Saltman, R. B. ve Figueras, J. (1997). *European health care reform: analysis of current strategies*. World Health Organization. Regional Office for Europe.

Sclar, E. (2000). *You don't always get what you pay for: The economics of privatization*. Cornell University Press.

Shukla, N., Panchal, R. ve Shah, N. (2014). Built-own-lease-transfer (BOLT): A public private partnership model that bridges gap of infrastructure in urban areas. *International Journal of Civil Engineering Research*, *5*(2), 135-144.

Sonğur, C. ve Mehmet, T. (2018). Türkiye'de sağlık sektöründe kamu-özel işbirliği modeli: paydaş görüşlerine dayalı bir alan araştırması. *SGD-Sosyal Güvenlik Dergisi*, *8*(1), 159-186.

Stiglitz, J. E. (1988). *On the relevance or irrelevance of public financial policy. The Economics of Public Debt: Proceedings of a Conference held by the International Economic Association at Stanford*. California.

Uygun, B. (2013). Yeni bir ilişki türü: Kamu özel ortaklığı. *Hukuk Gündemi*, *2*, 24-26.

Ünlütürk Ulutaş, Ç. (2011). Proleterleşme ve profesyonelleşme tartışmaları ışığında Türkiye'de sağlık emek sürecinin dönüşümü. *(No Title)*.

Villa, V. M., Wallace, S. P., Bagdasaryan, S. ve Aranda, M. P. (2012). Hispanic baby boomers: Health inequities likely to persist in old age. *The Gerontologist*, *52*(2), 166-176.

Yiğit, V. ve Ağırbaş, İ. (2004). Effect of capacity use ratio on costs in hospitals: An application in the Ministry of Health Tokat Maternity and Child Care Hospital. *Hacettepe J Health Adminis*, *7*, 141-162.

Yıldırım, H. H. (2018). *Sağlık Sigortacılığı*. Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Yayınları.

Zamora, J. (2000). Investment in health and economic growth: a perspective from Latin America and the Caribbean. 35th meeting of the Advisory Committee of Health Research, July, Pan American Health Organization, Division of Health and Human Development, Washington.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 12

ISBN: 978-625-6971-99-8

GELENEKSEL TÜRK YEMEĞİ KEŞKEĞİN SAĞLIKLI YAŞLANMA ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Selman BÖLÜKBAŞI[1]

Giriş

Buğday ile etin hamur kıvamına gelinceye kadar dövülmesiyle yapılan keşkeğin Türkçe adı "döğme aşı"dır (Akçay, 2017). Kaynaklarda daha fazla Farsçası olan "keşkek" ve Arapçası olan "herise" şeklinde geçmektedir. Selçuklu ve Osmanlı mutfağında sevilen bir kış yemeği olmasının yanı sıra düğünlerde ve törenlerde yapılmıştır (Işın, 2010).

Keşkek, Türkiye'nin hemen hemen her bölgesinde yapılan geleneksel bir yemektir. Ancak Ege, Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde daha yaygın olarak tüketilir. Yöresel farklılıklar nedeniyle keşkek, farklı adlarla da anılabilir. Örneğin, Hatay, Adana ve Gaziantep'te "dövme pilavı" ya da "dövme aşı" olarak bilinirken, Rize'de "herse", Konya'da herise olarak adlandırılır. Benzer şekilde, Erzincan'da "gendirme pilavı" ve Hatay'da "hırisi" ya da "etli aşür" gibi farklı adlarla anılır. Bu yöresel farklılıklar, Türk mutfağındaki zenginliği ve çeşitliliği yansıtmaktadır (Çekiç, 2015).

Keşkek hem yazılı metinlerde hem de halkın günlük yaşamında önemli bir yere sahip olan geleneksel bir yemektir. Ayrıca, halk şairleri tarafından da sıklıkla şiirlerinde yer verilir ve masal, deyim, atasözü gibi sözlü kültür değerlerinde meta veya sembol olarak kullanılır. Keşkek, Türk mutfağındaki zenginliğin yanı sıra, kültürel bir miras ve toplumsal bir etkileşim aracıdır. Halk şiirinde keşkek, genellikle cömertlik ve bereket sembolü olarak kullanılır. Masallarda ise keşkek, zorlu bir sürecin sonunda elde edilen değerli bir ödül olarak yer alır. Ayrıca, keşkekten söz ederken kullanılan deyim ve atasözleri de mevcuttur (Çekiç, 2015).

Mevlânâ'nın Fîhi-mâ-fih isimli eserinde, keşkek (herise) ile ilgili ilginç bir hikâye anlatılır. Hikâyeye göre, bir gün evde yalnız kalan bir çocuk, canı keşkek istediğini söyler. Gaipten aniden bir keşkek kâsesi hazır olur ve çocuk doyasıya keşkek yer (Mevlana, 1959). Eflâkî'nin Ariflerin Menkıbeleri adlı eserinde, ilginç

[1] Manisa Aile ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğü, ORCID: 0000-0003-3771-4827

bir keşkek (herise) hikayesi daha yer alır. Hikâyeye göre, bir gün medresenin kapısında oturan bir arif, elinde bir kâse keşkek (herise) olan bir çocuğu fark eder. Arif, çocuğu yanına çağırır ve kâseyi onun elinden alarak kendi önüne koyup keşkek yemeye başlar. Keşkeği bitirdikten sonra kâseyi temizleyen arif, kâseyi çocuğun eline verir ve "Kâseyi kapayıp git" der. Çocuk ilerlerken kâseyi açıp içine baktığında, kâsenin yeniden keşkek ile dolu olduğunu görür ve şaşkına döner. Bu olayın etkisiyle çocuk feryat eder ve kendinden geçer (Eflâkî, 1973). Bu iki hikâye de keşkeğin sadece bir yemek olmadığı, aynı zamanda mistik bir boyuta da sahip olduğunu göstermektedir. Keşkeğin sadece fiziksel bir ihtiyacı karşılamakla kalmayıp, aynı zamanda manevi bir tatmin sağladığını da anlatılmaktadır.

Herise yemeği Selçuklu Anadolu'sunda oldukça popülerdi. Bu yemeği yapan ve satan kişilere "herrâs" denirdi. Bu yemek, "dükkân-ı herrâs" olarak adlandırılan yerlerde satılırdı (Uzunağaç, 2014). Keşkek, günümüzdeki haline benzeyen tahıllı ve etli bir yemek olarak 1503 tarihli bir Şam yazmasında ilk olarak bahsedilmiştir. Arap İslam toplumlarının kültürel özellikleri üzerine yaptığı çalışmalarla tanınan François Aubaile Sallenave, bahsettiği Şam yazmasına göre, 15. ve 16. yüzyıllarda Suriye'de yaşayan kent soylularının mutfağında pişirilen kişkak adlı yemeğin, et ile buğdayın bir araya getirildiği bir nevi buğday çorbası olduğu kaydedilmiştir. Yine aynı kaynakta, buğdayın mübadele edildiği ile ilgili kayıtlara da rastlanmaktadır. Bu da keşkeğin, Orta Doğu'da yüzyıllardır var olan bir yemek olduğunu ve kültürel bir zenginlik olduğunu göstermektedir (Çekiç, 2015).

1. Keşkek Hazırlanışı

Keşkek yapımı için, bir su bardağı dövme buğday ve bir bütün tavuğu kullanarak hazırlanabilir. İlk olarak dövme buğday ayıklanarak, yıkanır ve akşamdan ıslatılır. Buğdayla birlikte tavuk tencereye konulur ve üzerine 10 bardak su eklenir. Tavuk ve buğday orta ateşte iyice yumuşayıncaya kadar pişirilir. Eğer gerekiyorsa, pişme süresi boyunca sıcak su eklenir. Tavuk piştikten sonra tencereden alınarak, kemiğinden didiklenir ve et kısımları tencereye geri ilave edilir. Ayrı bir tavada, 4 yemek kaşığı tereyağı eritilir ve 3 adet ince doğranmış soğan pembeleşinceye kadar kavrulur. Kavrulmuş soğanlar keşkeğin içine eklenir ve karabiberle tatlandırılır. Daha sonra, tahta bir kaşık yardımıyla döverek keşkeği boza kıvamına getirilir. Hazırlanan keşkek servis tabaklarına düzeltilerek konulur ve üzerine kızgın tereyağı, kırmızı biber ve kimyon eklenerek servis edilir (Özkan, 2019).

Keşkeğin pek çok türü bulunmaktadır. Muhteviyatına göre keşkek çeşitleri: kırmızı etli, hindili, tavuklu, pastırmalı, mısırlı, kıymalı keşkek şeklindedir. Pişi-

ISBN: 978-625-6971-99-8

rim şekillerine göre keşkek çeşitleri: Kazan, kara fırın, tandır, tencere ocak keşkeği şeklinde sayılabilir. Keşkeğin yöresel olarak türleri de: aşür, hindili keşkek, güveçte kaburga pastırmalı keşkek, mısırlı keşkek şeklidedir (Çekiç, 2015).

2. Keşkeğin Besin Değeri

Keşkek yemeği, içerik bakımından protein ve karbonhidrat açısından epeyce zengin bir yemektir. İçeriğindeki yerel çeşitlilikler sebebiyle besin değerlerinde farklılıklar ortaya çıkmaktadır (Çekiç, 2015). Keşkeğin 100 gramında 321 kcal, ayrıca besinin 1 Porsiyonunda (150 gram) 482 kalori bulunmaktadır. Keşkek, içerdiği kalorinin büyük kısmını (%61) karbonhidrattan almaktadır. Ortalama bir keşkek için tanımlanan değerler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 – Ortalama bir keşkeğin besin değeri (Çiftçi, 2018)

Besin Değeri	**100 gramda**	**% Günlük Değer ***	**1 Porsiyon / 150 g**
Kalori	321 kcal	% 16.1	481.5 kcal
Karbonhidrat	49.7 g	% 16.6	7.5 g
Lif	7.3 g	% 29.0	10.9 g
Protein	14.7 g	% 29.4	22.1 g
Yağ	7.2 g	% 11.0	10.7 g
Kolesterol	16.2 mg	% 5.4	1617.0 mg
A Vitamini	604.6 IU	% 12.1	906.9 IU
C Vitamini	1.0 mg	% 1.7	1.5 mg
Potasyum	476.3 mg	% 13.6	714.4 mg
Kalsiyum	65.6 mg	% 6.6	98.4 mg
Demir	3.8 mg	% 21.3	5.8 mg

* Yüzdelik günlük değerler, günlük 2000 kalorilik bir diyet baz alınarak hesaplanmıştır.

Özkan (2019)'ın "Bazı Geleneksel Gıdalarımızın B Grubu Vitamin Kompozisyonunun Belirlenmesi ve Sağlıklı Beslenme Açısından Değerlendirilmesi" çalışmasında ise keşkeğin B grubu vitaminler listesi tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 – Keşkeğin B Grubu Vitaminler Listesi (Özkan, 2019)

B Grubu Vitamin Çeşidi	**Vitamin µg /100g**	**Vitamin µg /porsiyon***	**Günlük gereksinim µg/ %**
B1	84.7±3.8	131.75	10.9
B2	310.0±14.0	482.05	37.0
B3	343.90	533.04	3.80
B6	566.2	877.60	67.5

* Porsiyon burada 155 gram hesaplanmıştır.

3. Ülkemiz Yaşlılarında Tüketim

Beslenme, Sağlık ve Besin Tüketimi Araştırması verilerine göre, Türk halkının günlük enerjisinin ortalama %58'i tahıl ürünlerinden sağlanmaktadır (Pekcan & Marcheish, 2001). Arslan ve arkadaşları TEKHARF 2003-2004 kohortu çalışmasında, günlük enerjinin %37'sinin tahıl ve tahıl ürünlerinden geldiği bulunmuştur (Arslan, ve diğerleri, 2006). Pekcan ve arkadaşları ise kendi çalışmalarında bu oranın %43 olduğunu tespit etmişlerdir (Pekcan, Köksal, Küçükerdönmez, & Özel, 2006). Bu değerler seneler içinde besin tüketim eğilimlerindeki değişimleri yansıtması açısından önemlilik arz etmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre, 2020-2021 piyasa döneminde toplam tahıl ürünleri için yurt içi üretimin yurt içi talebi karşılama oranı %97,4 olarak gerçekleşmiştir. Buğday, toplam tahıl üretiminde en büyük paya sahiptir ve yeterlilik oranı %102,3'tür (TÜİK, 2022).

"Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu"na göre (Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014):

•65-74 yaş grubu kişiler için; Ülkemiz genelinde tahıl grubu besinlerin günlük tüketiminin bu yaş grubu kadınlarda 51.51g ve erkeklerde 52.54g olduğu saptanmıştır. Yerleşim bölgelerine göre tahıl grubu besinlerin günlük tüketiminin; kentsel kesimde ikamet eden kadınlarda 53.00g ve erkeklerde 55.18g, kırsal kesimde ise kadınlarda 48.86g ve erkeklerde 49.34g olduğu bulunmuştur.

•75 yaş ve üzeri kişiler için; Ülkemiz genelinde tahıl grubu besinlerin günlük tüketiminin bu yaş grubu kadınlarda 36.84g, erkeklerde ortalama 59.76g olduğu saptanmıştır. Yerleşim bölgelerine göre tahıl grubu besinlerin günlük

tüketiminin; kentsel kesimde ikamet eden kadınlarda 34.25g ve erkeklerde 67.36 g, kırsalda kesimde ise kadınlarda 41.05g ve erkeklerde 47.55g olduğu bulunmuştur.

4. Sağlıklı Yaşlanma Açısından Keşkek

4.1. Antioksidan Özellikleri

Keşkek, içerdiği protein ve karbonhidratlar yanı sıra yüksek miktarda antioksidanlar açısından da zengindir (Öztürk, Çelik, & Çopur, 2014). Antioksidanlar, serbest radikallerle savaşarak hücrelerin oksidatif stresle karşı korunmasına yardımcı olurlar. Serbest radikaller, organik moleküllerle reaksiyona girerek zarar veren çok reaktif moleküllerdir. Serbest oksijen radikallerinin yaşlanmaya neden olduğu göz önünde bulundurularak, serbest radikal oluşumunun azaltılmasının yaşlanmayı yavaşlatacağı düşünülmektedir (Şahutoğlu & Şahin, 2019). Keşkek, içerdiği antioksidanlar sayesinde, sağlıklı yaşlanma üzerinde olumlu etkiler sağlar (Gulcin, Kufrevioglu, Oktay, & Buyukokuroglu, 2004). Başka bir araştırmada, keşkek yemeğinde bulunan bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiş ve keşkekteki fenolik bileşiklerin, kurkumin ve E vitamini gibi antioksidanlarla yüksek seviyede bulunduğu tespit edilmiştir (Seçkin, Göksel, & Kaya, 2019).

4.2. Sindirim Sağlığına Faydaları

Keşkek, içeriğindeki buğday ve et sayesinde yüksek miktarda lif içerir. Özellikle bol lif içeriği sayesinde sindirim sağlığına olumlu etkiler yapar. Lif, sindirim sistemi sağlığı için oldukça önemlidir. Keşkek, içerdiği lifler sayesinde sindirim sistemi sağlığının korunmasına ve sindirim sorunlarının önlenmesine yardımcı olur (Slavin, 2013). Bu lifler, bağırsak hareketlerini düzenler ve kabızlığı önler. Yaşlıların sindirim sistemi, gençlere göre daha yavaş çalışabilir ve bu nedenle yüksek lif içeriği olan gıdalar tüketmek sindirim sorunlarını önlemeye yardımcı olur (Rosenberg, Russell, & Bowman, 1989). Keşkek, içeriğindeki et sayesinde yüksek miktarda protein içerir. Yaşlıların vücutlarındaki kas kütlesi, gençlere göre daha azdır ve protein alımı bu nedenle önemlidir. Ayrıca, yaşlanmayla birlikte vücuttaki protein sentezi de azalabilir, bu nedenle yüksek protein içeren gıdaların tüketimi sindirim sistemi sağlığına yardımcı olabilir (Baum, Kim, & Wolfe, 2016). Keşkek, içeriğindeki buğday ve et sayesinde birçok vitamin ve mineral içerir. Özellikle B vitaminleri, sindirim sistemi sağlığı için önemlidir. Yaşlılar, bazı vitamin ve mineralleri yeterince alamayabilirler, bu nedenle beslenmelerine çeşitlilik katmak ve vitamin ve mineral açısından zengin gıdalar tüketmek önemlidir (Solan, 2021).

4.3. Kemik Sağlığına Faydaları

Keşkek, içeriğindeki buğday ve et sayesinde kalsiyum açısından zengindir. Keşkek, kalsiyum ve protein içeriği sayesinde kemik sağlığının korunmasına yardımcı olur. Kalsiyum, kemiklerin güçlenmesi için önemlidir çünkü kemiklerin yapı taşıdır. Ayrıca kalsiyum, kas fonksiyonu, sinir iletimi ve kan pıhtılaşması gibi birçok vücut fonksiyonunda da önemli bir rol oynar. Yaşlandıkça kemiklerde kalsiyum kaybı meydana gelir ve bu nedenle yaşlılar yeterli miktarda kalsiyum alımına özellikle dikkat etmelidirler (National Osteoporosis Foundation, 2023). Bununla birlikte keşkek, içeriğindeki et sayesinde yüksek miktarda protein içerir. Protein, kemik sağlığı için önemlidir çünkü kemiklerdeki kolajen üretimine yardımcı olur. Kolajen, kemiklerin esnekliği ve dayanıklılığı için önemlidir (Rossini, ve diğerleri, 2017). Keşkek, içeriğindeki et sayesinde B vitaminleri açısından zengindir. B vitaminleri, kemik sağlığı için önemlidir çünkü kemiklerdeki mineralizasyon sürecine yardımcı olur (Liu, ve diğerleri, 2018). Keşkek, içeriğindeki buğday sayesinde magnezyum açısından zengindir. Magnezyum, kemik sağlığı için önemlidir çünkü kemik mineralizasyonuna ve kemik yoğunluğuna katkıda bulunur. Yaşlılar, magnezyum alımına dikkat etmelidirler çünkü yaşlandıkça magnezyum emilimi azalabilir (Castiglioni, Cazzaniga, Albisetti, & Maier, 2013).

4.4. Bağışıklık Sistemine Faydaları

Bağışıklık sistemi fonksiyonlarında yaşla birlikte azalma görülmektedir. Bağışıklık sistemindeki bu azalma organizmayı enfeksiyonlara daha duyarlı hale getirmektedir. Enfeksiyonlara karşı savunmasız olan organizmada immun disfonksiyon, kanser, Alzheimer hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar meydana gelmektedir (Şahutoğlu & Şahin, 2019). Keşkek, içerdiği vitaminler ve mineraller sayesinde bağışıklık sistemini güçlendirir. Bağışıklık sistemi, vücudun hastalıklara karşı savunmasını sağlar (Kozan & Can, 2017). Buğday, B vitaminleri, demir ve çinko gibi besinler açısından zengin bir kaynak olup bağışıklık sistemini destekler. Et ise protein, çinko ve demir gibi önemli besinler içerir ve bağışıklık sistemini güçlendirir. Ayrıca keşkek yemeği, suyu ve pişirme sürecinde kullanılan baharatlar sayesinde antioksidan özelliklere sahip olabilir. Antioksidanlar vücuttaki zararlı maddeleri temizleyerek bağışıklık sistemini destekler (Oz & Yuksel, 2020). Yaşlıların bağışıklık sistemi, yaşlandıkça zayıflayabilir ve bu nedenle sağlıklı bir beslenme planı ve yeterli besin alımı önemlidir. Keşkek yemeği, içindeki besinler sayesinde yaşlıların sağlıklı bir diyet planına katkı sağlayabilir. Ancak, yaşlılar özellikle et tüketiminde dikkatli olmalı ve doktorlarına danışarak günlük protein ihtiyaçlarını karşılamalıdırlar (Belice, 2020).

Sonuç

Çok eski tarihlerden beri tüketilen belli başlı gıda maddelerinden bir tanesi olan buğday, Türk mutfağının olmazsa olmaz tahılları arasındadır. Buğdayın dış kabuğunun (kepeğinin) birtakım işlemlerle giderilmiş ve ezilmiş şekli olan dövme buğday ise keşkek yemeğinin yapılırken kullanılmaktadır. Bol miktarda demir, çinko ve lif ihtiva eden dövme buğday; potasyum, fosfor, karbonhidrat ve protein açısından da oldukça zengindir. Sağlıklı beslenmek isteyen bireyler için oldukça doğru bir besin kaynağı olan dövme buğdayın, buğdaya oranla glisemik endeksi çok daha düşüktür. E vitamini ve B12 vitamini hariç B grubu vitaminler açısından nispeten zengin olması dövme buğdayın oldukça yararlıdır. Keşkek, sağlıklı yaşlanma üzerinde birçok olumlu etkiye sahiptir. Tam buğdayın sağlıklı karbonhidratları, proteinleri ve lifleri, vücuttaki kas kütlesini korumaya ve kalp hastalığı, kanser gibi hastalıkların riskini azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca, antioksidanlar bakımından zengin olan keşkek, vücudu serbest radikallerden korur. Ancak, keşkek gibi etli yemeklerin yüksek kalorili olabileceği ve aşırı tüketiminin obezite riskini artırabileceği de unutulmamalıdır.

Kaynakça

Akçay, Z. (2017). 17. Yüzyıl Divanlarında Et Ve Et Yemekleri. *Türük Uluslararası Dil, Edebiyat ve Halkbilimi Araştırmaları Dergisi, 5*(10), 203-217.

Arslan, P., Mercanlıgil, S., Özel, H. G., Akbulut, G. Ç., Dönmez, N., Çiftçi, H., . . . Onat, A. (2006). TEKHARF 2003-2004 Taraması Katılımcılarının Genel Beslenme Örüntüsü Ve Beslenme Alışkanlıkları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 34*(6), 331-339.

Baum, J. I., Kim, I. Y., & Wolfe, R. R. (2016). Protein Consumption and the Elderly: What Is the Optimal Level of Intake? *Nutrients, 8*(6), 359.

Belice, T. (2020). Pandemi Döneminde Yaşlılık ile Obezitede Prehabilitatif İmmünonutrisyon. M. Dalkılıç, & H. B. Keskinkaya içinde, *Recent Advances in Health Sciences* (s. 225-230). Ankara: Gece Kitaplığı.

Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Albisetti, W., & Maier, J. A. (2013). Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients, 5*(8), 3022–3033.

Çekiç, İ. (2015). *Geçmişten Günümüze Törensel Bir Yemek: Keşkek.* Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi.

Çiftçi, C. (2018). *Keşkek Besin Değerleri: Kaç Kalori?* 03 25, 2023 tarihinde Fitekran: https://www.fitekran.com/besin-degeri/keskek/ adresinden alındı

Eflâkî, A. (1973). *Âriflerin Menkıbeleri.* (T. Yazıcı, Çev.) İstanbul: Hürriyet Yayınları.

Gulcin, I., Kufrevioglu, O. I., Oktay, M., & Buyukokuroglu, M. E. (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (Urtica dioica L.). *Journal of ethnopharmacology, 90*(2-3), 205–215.

Işın, P. M. (2010). *Osmanlı Mutfak Sözlüğü.* İstanbul: Kitap Yayınevi.

Kozan, S., & Can, Z. (2017). Traditional Turkish dish "keskek": A review. *Journal of Ethnic Foods, 4*(1), 1-8.

Liu, Z., Liao, Y., Wang, Z., Zhang, Z., Liu, Z., Qiao, L., & Cheng, Y. (2018). Fabrication of an Optical Waveguide-Mode-Field Compressor in Glass Using a Femtosecond Laser. *Materials, 10*(11), 1926.

Mevlana. (1959). *Fîhi mâ fih.* (A. Gölpınarlı, Çev.) İstanbul: Remzi Kitapevi.

National Osteoporosis Foundation. (2023). *Calcium and Vitamin D: What You Need to Know*. 03 26, 2023 tarihinde BHOF: https://www.bonehealthandosteoporosis.org/patients/treatment/calciumvitamin-d/ adresinden alındı

Oz, M., & Yuksel, A. (2020). Promising Therapeutic Candidates against Aging: Neudesin, Vanin-1, and Fetuin-B. M. Dalkılıç, & H. B. Keskinkaya içinde, *Recent Advances in Health Sciences* (s. 175-180). Ankara: Gece Kitaplığı.

Özkan, K. (2019). *Bazı Geleneksel Gıdalarımızın B Grubu Vitamin Kompozisyonunun Belirlenmesi Ve Sağlıklı Beslenme Açısından Değerlendirilmesi.* İstanbul: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi.

Öztürk, B., Çelik, H., & Çopur, Ö. Ü. (2014). The antioxidant capacity of traditional Turkish keşkek. *Journal of Food Science and Technology, 51*(11), 3463-3469.

Pekcan, G., & Marcheish, R. (2001). *FAO - Nutrition country profiles: Turkey 2001*. Roma: Food and Agriculture Organization. Retrieved from Food and Agriculture Organization: https://www.fao.org/3/bc658e/bc658e.pdf

Pekcan, G., Köksal, E., Küçükerdönmez, Ö., & Özel, H. (2006). *Household Food Wastage In Turkey.* Rome: FAO.

Rosenberg, I. H., Russell, R. M., & Bowman, B. B. (1989). Aging and the Digestive System. H. N. Munro, & D. E. Danford içinde, *Nutrition, Aging, and the Elderly. Human Nutrition* (Cilt 6). Boston, MA.: Springer.

Rossini, M., Adami, G., Viapiana, O., Idolazzi, L., Orsolini, G., Fassio, A., . . . Gatti, D. (2017). Osteoporosis: an Independent Determinant of Bone Erosions in Rheumatoid Arthritis? *Journal of Bone and Mineral Research, 32*, 2142-2143.

Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. (2014). *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu.* Ankara: Sağlık Bakanlığı.

Seçkin, K., Göksel, Ç., & Kaya, M. (2019). Evaluation of antioxidant properties of keşkek prepared from barley, wheat and chicken meat. *Journal of Food Measurement and Characterization, 13*(3), 2319-2325.

Slavin, J. L. (2013). Carbohydrates, dietary fiber, and resistant starch in white vegetables: links to health outcomes. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 4*(3), 351–355.

Solan, M. (2021). *Vitamins and minerals: Good food sources*. 03 26, 2023 tarihinde Harvard Health Publishing: https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/the-best-foods-for-vitamins-and-minerals#:~:text=The%20top%20food%20sources&text=The%20best%20approach%20to%20ensure,fat%20protein%2C%20and%20dairy%20products. adresinden alındı

Şahutoğlu, S., & Şahin, S. (2019). Yaşlama Teorileri. A. Kılavuz, S. Savaş, & S. F. Akçiçek içinde, *Yaşlı Fizyolojisi* (s. 9-18). İzmir: US Akademi.

TÜİK. (2022). *Bitkisel Üretim İstatistikleri.* Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu.

Uzunağaç, Ö. (2014). *Selçuklu Anadolusu'nda Beslenme ve Yemek Kültürü.* İstanbul: Marmara Üniversitesi.

BÖLÜM 13

ISBN: 978-625-6971-99-8

EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİNİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ ROLLERİ

Ecz. Verdanur Rüveyda ALPTEKİN[1]

Arş. Gör. Hilal ZIVALI[2]

Arş. Gör. Ahmet Buğra AKSEL[3]

Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN[4]

Edinsel veya çevresel faktörlere maruz kalınması sonucunda DNA hasarı oluşabilir ve oluşan DNA hasarı onarılamadığında somatik hücrelerde mutasyonlar gelişebilir (Acar vd., 2019). Büyümeyi uyaran onkogenler aktifleşir, düzensiz hücre proliferasyonu meydana gelir. İmmüniteden kaçış, azalmış apiptoz ve anjiyogenez yeteneği, invazyon ve metastaz yeteneği olan oluşumlar meydana gelir. Bu oluşumlara ***kanser*** adı verilir. Kanser konrolsüz hücre çoğalması ile karakterize edilmektedir. Primer tümör vaskülarizasyon yeteneği sayesinde büyür ve zamanla kazandığı metastaz ve invazyon yeteneği ile vücudun diğer bölgelerine yayılır.

Lokal ve metastatik olmayan kanserler için, birincil tedavi olarak cerrahi ve radyoterapi; metastatik kanserler için ise anti-kanser ilaçları (kemoterapi, hormon ve biyolojik tedaviler) tercih edilmektedir. Kanser tedavisi FDA tarafından onaylanan ilk kemoterapi ilaçlarından sonra (azot hardalları, metotreksat vb.) giderek daha etkili tedavilere doğru gelişmiştir. Sağlıklı hücrelerde oluşturduğu sitotoksik

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Orcid: HZ: 0000-0002-3240-9383
[3] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Orcid: 0000-0001-5090-6474
[4] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Orcid: 0000-0003-4949-1747

etkiler ve toksik yan etkilerine rağmen, kombine ve adjuvan kemoterapiler, sisplatin ve paklitaksel gibi anti-kanser ilaç tedavileri, metastatik kanser tedavisinde mümkün olan tek yaklaşım olarak bilinmektedir.

Kemoterapi, kanser hücrelerinin hızlı büyüme ve bölünme özelliklerinin engellemesine dayanmaktadır; fakat saç kökleri, gastrointestinal sistem hücreleri ve kemik iliği gibi hızlı çoğalma yeteneğine sahip sağlıklı hücreleri de etkileyerek karakteristik yan etkiler oluşturur. Kemoterapinin sağlıklı hücrelerdeki sitotoksik etkisi, toksisitesi ve çoklu ilaç direnci gelişimine sebep olması, hedefe yönelik tedaviler geliştirme ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.

Hedefe yönelik tedaviler, apopiptoz ve bağışıklık sistemini uyararak kanser hücrelerinin ölümünü indüklemek için biyolojik iletim yolarını ve spesifik kanser proteinlerini bloke eder ve böylece istenmeyen yan etkileri en aza indirir (Pérez-Herrero ve Fernández-Medarde, 2015). Hedefe yönelik tedavilerle, tümör büyümesi ve ilerlemesinde rol oynayan spesifik biyolojik iletim yollarını veya kanser proteinlerini, yani sağlıklı hücrelerde bulunan, fakat aşırı eksprese edilen veya kanser sebebiyle mutasyona uğramış moleküler hedeflerinin (reseptörler, apopitoz ve anjiyogenezle ilişkili moleküller, büyüme faktörleri gibi) bloke edilmesi amaçlanmaktadır.

Devrim niteliğindeki bu terapötik yaklaşım ile, kanser hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde büyüme ve bölünme yeteneğine yardımcı olan sinyalleri engellemek, apopitozun indüklenmesi yoluyla kanser hücrelerinin ölümüne sebep olmak ve sağlıklı hücrelere verilen zararı en aza indirmek hedeflenmektedir (Pérez-Herrero ve Fernández-Medarde, 2015).

Kanser tedavisinde seçici etkinlik gösteren umut vadedici terapötik yaklaşımlardan biri EGFR inhibitörleridir (Acar vd., 2019).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hücre bölünmesi, büyüme, farklılaşma, metabolizma, yapışma, hareketlilik ve ölüm gibi hücresel sinyal aktivitelerinde önemli rol oynayan bir transmembran glikoproteinidir. EGFR'nin tirozin kinaz aktivitesi, EGFR gen mutasyonu, artan gen kopyası ve EGFR'nin aşırı ekspresyonu gibi çeşitli onkojenik mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. EGFR ailesinin reseptörleri ve ligandları tümör hücreleri ile karmaşık etkileşimlere girmektedir.

EGFR'nin homo ve/veya heterodimerizasyonu, hücre içindeki tirozin kalıntılarının fosforilasyonuyla sonuçlanır ve hücre çoğalması, farklılaşması, göçü ve hayatta kalmasında rol oynayan birçok hücre içi sinyal iletim yolunun uyarılmasına yol açar. EGFR sinyalizasyonunun kuralsızlaştırılması proliferasyonu, anjiyogenezi, metastazı, anjiyogenezi ve tümör hücresi sağ kalımını destekler ve akciğer, baş ve boyun ve meme kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanser türünde tanımlanmıştır. Bu sebeple EGFR inhibitörleri, özellikle küçük hücreli dışı

akciğer kanserinin (KHDAK) tedavisi için ilgi çekici hedefler olarak ortaya çıkmıştır (Akhtar vd., 2018).

Bu çalışmada EGFR inhibitörlerinden klinikte en çok kullanılan ve FDA tarafından onaylanan ***"Gefitinib, Lapatinib, Erlotinib, Afatinib, Neratinib ve Osimertinib"*** ilaç bileşikleri seçilerek ilaç bileşiklerinin yapıları, moleküler modelleme çalışmaları ve farmakolojik özellikleri "Scifinder, PubMed, Web of Science" gibi veritabanları kullanılarak araştırılmış, elde edilen veriler derlenmiştir.

EGFR İNHİBİTÖRLERİ

Tirozin kinaz inhibitörleri, EGFR'nin aşırı aktive olduğu ve / veya EGFR mutasyonları ile ilişkili olan kanser türlerinde kullanılan bir tedavi çeşididir. ATP ile yarışarak bağlanıp EGFR tirozin kinaz alanını inhibe edebilirler. Tirozin kinaz inhibitörleri aynı zamanda apopitoz ile tümör hücresinin ölümüne de sebep olabilirler (Acar vd., 2019).

EGFR inhibitörleri etki mekanizmalarına göre, birinci kuşak/ikinci kuşak/üçüncü kuşak EGFR inhibitörleri olmak üzere üç grupta değerlendirilmektedir. ***Birinci kuşak EGFR inhibitörleri***, 4-anilinokinazolin yapısında olup ATP ile yarışarak geri dönüşümlü inhibisyon gerçekleştirmektedirler. Gefitinib, Erlotinib ve Lapatinib birinci kuşak EGFR inhibitörlerinin üyeleridir. Birinci kuşak EGFR inhibitörleriyle tedaviye karşı geliştirilmiş direnç ve daha uzun süreli etki istenmesi sebebiyle ikinci kuşak EGFR inhibitörleri geliştirilmiştir. ***İkinci kuşak EGFR inhibitörleri***, 4-anilinokinazolin veya 4-anilino-3-siyanokinolin yapısında olup ATP ile yarışarak geri dönüşümsüz inhibisyon gerçekleştirmektedirler. Afatinib, Neratinib, Dakomitinib, Kanertinib ve Pelitinib ikinci kuşak EGFR inhibitörlerinin üyeleridir. ***Üçüncü kuşak EGFR inhibitörleri*** ise, birinci ve ikinci kuşak EGFR inhibitörlerine direnç geliştirmiş hastaların tedavisi için geliştirilmiştir. Aminopirimidin yapısında olup geri dönüşümsüz inhibisyon gerçekleştirmektedirler. Osimertinib, Rosiletinib ve Olmutinib üçüncü kuşak EGFR inhibitörlerinin üyeleridir.

EGFR İnhibitörlerinin Çeşitleri

Birinci kuşak EGFR inhibitörleri, 4-anilinokinazolin yapısındadır. ATP ile yarışarak EGFR'nin tirozin kinaz alanına bağlanır ve geri dönüşümlü inhibisyon gerçekleştirirler. Birinci kuşak EGFR inhibitörleriyle elde edilmiş tedavi başarısı direnç gelişimiyle sonlandığı ve daha uzun etki süreli EGFR inhibitörlerine ihtiyaç duyulduğu için ikinci kuşak EGFR inhibitörleri geliştirilmiştir.

İkinci kuşak EGFR inhibitörleri, 4-anilinokinazolin veya 4-anilino-3-siyanokinolin yapısında olup kovalent bağ ile bağlanarak geri dönüşümsüz inhibisyon gerçekleştirirler. Birinci kuşak EGFR inhibitörlerinden farklı olarak HER2 ve/veya HER4 inhibisyonu da yapabilmektedirler. Etki süresi birinci kuşak

EGFR inhibitörlerine göre daha uzundur. Gelişen direnç sebebiyle uzun etki süreli ve mutasyon barındıran hastalarda daha spesifik inhibisyon gerçekleştiren üçüncü kuşak EGFR inhibitörleri tasarlanmıştır.

Bu çalışmada, EGFR inhibitörlerinden klinikte kullanılan ve FDA tarafından onaylanmış birinci kuşak EGFR inhibitörlerinden ***Gefitinib, Lapatinib ve Erlotinib***, ikinci kuşak EGFR inhibitörlerinden ***Afatinib ve Neratinib***, üçüncü kuşak EGFR inhibitörlerinden ise ***Osimertinib*** bileşiğinin yapıları, farmakolojik özellikleri araştırılmış, elde edilen veriler derlenmiştir.

Gefitinib, Lapatinib ve Erlotinib birinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin üyesidir. İleri evre veya metastatik KHDAK tedavisi için FDA onaylı 4-Anilinokinazolin yapısında bileşiklerdir. Bu bileşikler ATP ile yarışarak EGFR'nin tirozin kinaz alanına geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. ATP'nin bağlanmasını engellerler. Böylece, EGFR'nin aktivasyonunu inhibe eder ve sinyal yolaklarını bloke ederler (Acar vd., 2019).

Afatinib ve Neratinib ikinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin üyesidir. EGFR Cys797'ye kovalent olarak bağlanırlar ve geri dönüşümsüz inhibisyon yaparlar. Böylece uzun süreli ve kalıcı etki oluşturular. Bu bileşikler T790M mutasyonuna sahip kanser hücrelerine karşı artmış inhibisyon etki gösterirler. Birinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinden farklı olarak EGFR ailesine ait HER2 (ErbB2) ve/veya HER4 (ErbB4) transmembran glikoproteinlerin inhibisyonunu da yaparlar (Acar vd., 2019). EGFR tirozin kinaz alanına birinci kuşak EGFR tirozin kinazlardan daha yüksek affinite ile geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar.

Osimertinib üçüncü kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir. Birinci ve ikinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine direnç geliştirmiş hastalar için tasarlanmıştır. Mono-anilinopirimidin yapısındadır. EGFR kinaz alanında ATP bağlanma bölgesindeki Cys797 amino asidine geri dönüşümsüz olarak kovalent bağ ile bağlanır. EGFR mutasyonlarına seçici etkinlik gösterir (Acar vd., 2019).

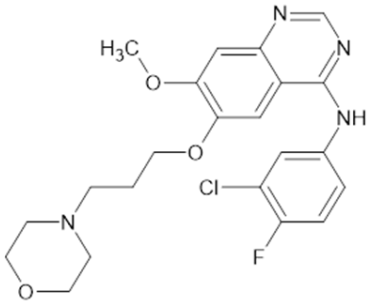
GEFİTİNİB / ZD1839

Moleküler formülü: $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$

IUPAC isimlendirmesi: *N*-(3-kloro-4-florofenil)-7-metoksi-6-(3-morfolin-4-ilpropoksi)kinazolin-4-amin

Molekül ağırlığı: 446.9 g/mol

ISBN: 978-625-6971-99-8



Şekil 1. Gefitinib'in molekül şekli (Acar vd., 2019)

Gefitinib, birinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir (Şekil 1). KHDAK'lı hastalarda önemli ölçüde tümör küçülmesine sebep olduğu bulunmuştur. FDA tarafından 2003 yılında monoterapi olarak onaylanmıştır. 2015 yılında ise EGFR ekzon 19 silinmesi veya ekzon 21 (L858R) yer değiştirme mutasyonları olan metastatik KHDAK hastaları için FDA tarafından onaylanmıştır (Acar vd., 2019).

Gefitinib'in KHDAK hastalarında etkinliğinin, güvenilirliğinin ve yan etki profillerinin belirlenmesi amacıyla randomize, çift körlü çalışmalar (IDEAL I ve IDEAL II çalışmaları) yapılmıştır. IDEAL I çalışması EGFR gen mutasyonlarına sahip KHDAK hastalarında Gefitinib'in etkinliğini, tümör yanıt oranını, yan etki profili gibi faktörleri araştırmıştır. IDEAL II çalışması ise önceden tedavi almış olan KHDAK hastalarında Gefitinib'in etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmalarda EGFR mutasyonuna sahip olan veya olmayan hastalarda aynı derecede aktivite göstermiştir fakat hastaların bir kısmı nedeni bilinmeyen bir şekilde daha olumlu sonuçlar vermiştir. Günümüzde daha olumlu yanıt veren hastaların sebebinin EGFR gen mutasyonları barındırmasının olduğu düşünülmektedir (Acar vd., 2019).

Gefitinib tedavisi ile karboplatin / paklitaksel tedavinin ilk basamak tedavideki üstünlüklerini karşılaştırmak ve Gefitinib'in ilerlemiş KHDAK'lı hastalar için etkinliğini değerlendirmek amacıyla Iressa Pan-Asia Study (IPASS) faz III çalışması yapılmıştır. IPASS çalışması Asya'lı KHDAK hastalarında yapılan randomize bir çalışmadır. Gefitinib ile tedavi edilen hastalar, karboplatin / paklitaksel ile tedavi edile hastalara göre, üstün progresyonsuz sağ kalım göstermişlerdir. IPASS çalışması EGFR gen mutasyonlarının KHDAK tedavisindeki önemini vurgulamıştır. Çalışmanın sonucunda EGFR mutasyonu olan KHDAK hastalarında birinci kuşak EGFR inhibitörlerinden olan

Gefitinib'in ilk basamak tedavide tercih edilebilir bir seçenek olduğu görülmüştür (Acar vd., 2019).

Gefitinib tedavisi sonucunda görülen yan etkilerin çoğu hafif ila orta şiddettedir. Görülenen yan etkiler genellikle geri dönüşümlüdür ve uygun müdahale ile yönetilebilir. Bu yaygın yan etkilere örnek olarak kuru cilt, akneiform döküntü, ishal, bulantı ve kusma sayılabilir. Zatürree veya enflamasyon gibi nadir görülen interstisyel akciğer hastalığı vakaları (yaklaşık % 1) da bildirilmiştir. Alerjik reaksiyonlar, nefes almada zorluk, dudaklarda ve dilde şişme ve yüksek karaciğer enzimleri dahil olmak üzere ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (Rahman vd., 2014).

Gefitinib'in Farmakokinetik Özellikleri

Yapılan çalışmalar sonucunda Gefitinib 250 mg tablet, hem sağlıklı gönüllülerde hem de kanser hastalarında oral olarak biyoyararlanıma uygun bulunmuştur. Biyoyararlanım dozdan bağımsızdır ve gıdalardan önemli ölçüde etkilenmez. Gefitinib hızlı plazma klirensine uğrar ve geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Elde edilen bulgular günde bir kez dozaj rejimi farmakokinetik profilini destekler (Swaisland vd., 2005).

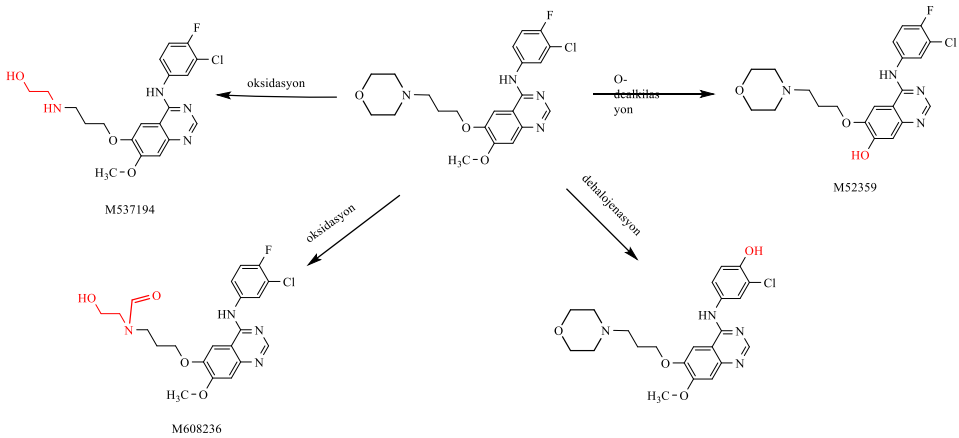
Gefitinib konsantrasyondan bağımsız olarak özellikle albumin ve α1-asit glikoproteine (α1-AGP) olmak üzere yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. Kanser hastalarının plazmasındaki AGP konsantrasyonu değişkenlik gösterebileceği için, AGP'ye bağlanan Gefitinib'in daha fazla çalışıldığı ve hem Gefitinib'in hem de proteinin konsantrasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda elde edilen dağılım hacmi değeri dağılımın oldukça iyi olduğunu göstermesine rağmen merkezi sinir sistemine olan dağılım oldukça düşük bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda Gefitinib'in kan beyin bariyerini geçemediği düşünülmüştür (McKillop vd., 2004).

Gefitinib'in Metabolizması

Gefitinib karaciğerde, başlıca CYP3A4, CYP2D6 ve CYP3A5 enzimleri tarafından olmak üzere P450 enzim sistemi tarafından, faz I metabolizma reaksiyonlarına uğramaktadır. Şekil 2-5'te verilen moleküller elde edilmiştir (McKillop vd., 2004).

M523595 metaboliti O-dealkilasyon ile, M537194 metaboliti morfolin halkasının oksidasyonu ile, M387783 metaboliti oksidatif dehalojenasyon ile, M608236 metaboliti oksidasyonsonucunda oluşmaktadır (şekil 2).

ISBN: 978-625-6971-99-8

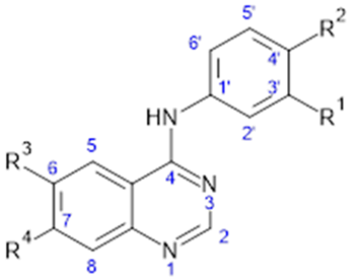


Şekil 2. Gefitinib in metabolitleri (McKillop vd., 2004)

Gefitinib ve metabolitleri yüksek oranda safra ve idrar ile elimine edilir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada 250 mg oral doz kullanılmasına takiben Gefitinib yarılanma ömrü 26.9 saat olarak, t_{max} 5 saat ve maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) 137.6 ng/mL olarak bulunmuştur (Swaisland vd., 2005).

Gefitinib'in Yapı Aktivitesi

Gefitinib bileşiğinin yapı aktivite ilişkisi (Acar vd., 2019);



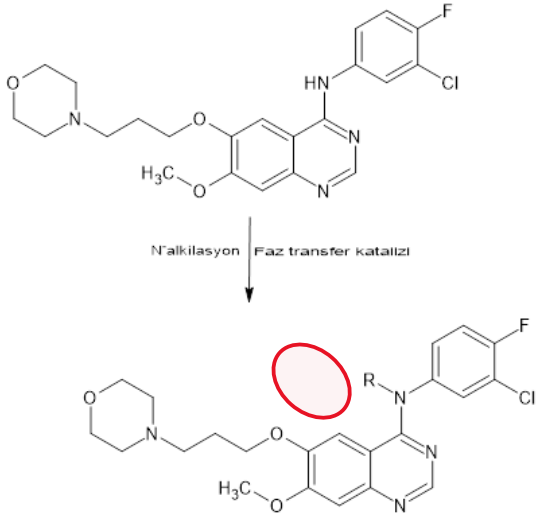
- 1 numaralı konum Met769'a ait NH ile hidrojen bağı etkileşimi açısından kritiktir.
- 2 numaralı konum Gln767 ile etkileşmektedir, olası sübstitüentler inhibisyonu azaltır.
- 3 numaralı konum Thr766 ya da Thr830 ile etkileşmektedir; N yerine C gelmesi aktiviteyi azaltır.
- R1 konumunda küçük elektron çekici lipofilik gruplar EGFR, HER2 inhibisyonunu artırır.

- R2 konumuna hacimli sübstitüentlerin eklenmesi HER2 inhibisyonunu artırır.
- R3 konumuna elektron verici grupların eklenmesi aktiviteyi artırır.
- R4 konumunda elektron verici gruplar aktiviteyi artırır.

Gefitinib'in Moleküler Modelleme Çalışmaları

Daha güçlü epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR) geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalarda Gefitinib'in sekonder amininde N-alkilasyon yoluyla gerçekleştirilen basit yapısal modifikasyon sonucunda üç farklı Gefitinib türevi tasarlanmıştır (şekil 3).

Aktif bölgedeki bağlanma etkileşimlerini araştırmak amacıyla moleküler kenetleme çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen türevlerin farmakokinetiğini anlamak diğer ilaç–sığır serum albümin (BSA) proteini ve ilaç–buzağı timus (BT) DNA etkileşimleri gerçekleştirilmiştir (Sharma vd., 2019).



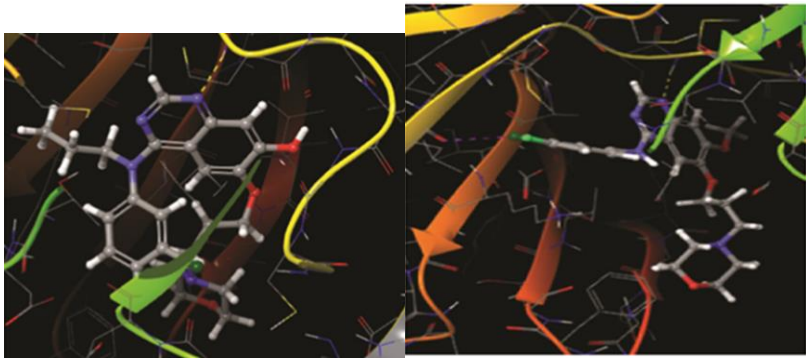
R: propil, butil, izopropil

Şekil 3. Tasarlanan bileşiklerin sentezi (Sharma vd., 2019)

Sentezlenen bileşiklerin in vitro sitotoksik aktivitesi, A549 (pulmoner adenokarsinom hücre hattı), A431 (akciğer kanseri hücre hattı) ve MDA-MB-231 (meme kanseri hücre hattı) gibi insan kanser hücre hatlarına karşı test edilmiştir. Sonuçlar sentezlenen türevlerin ana bileşik Gefitinib'den daha güçlü olduğunu göstermiştir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

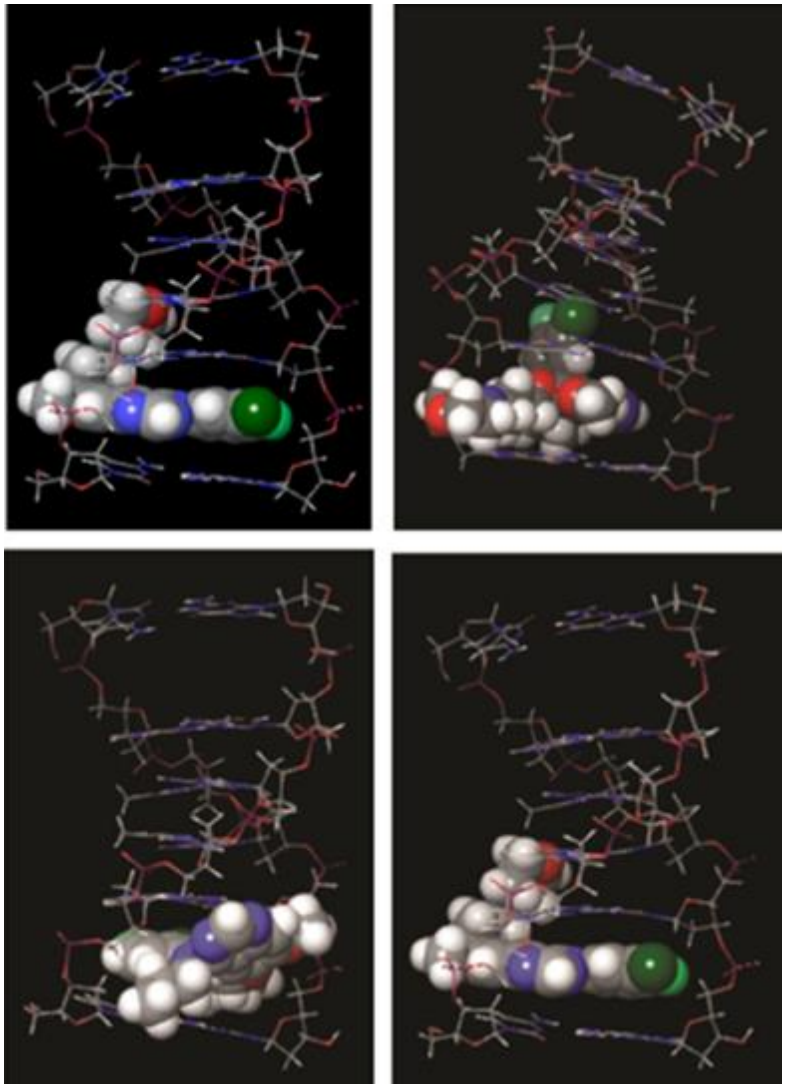
Sentezlenen bileşikler arasında propil türevi (IC_{50} = 10.87 µM), A549 hücre hattına karşı güçlü sitotoksik aktivite ve ardından bütil türevi (20.33 µM) sergilemiştir. Her iki türevin de A549 hücre hattındaki ana molekül olan Gefitinib'den (IC_{50} = 21.01 µM) daha güçlü olduğu bulunmuştur. Meme kanseri hücre hattında da (MDA-MB-231) benzer sonuçlar gözlenmiştir. Gefitinib'in IC_{50} = 2.98 µM ile A431 hücre hattına karşı daha seçici olduğu ve propil türevinin IC_{50} = 1.68 µM ile daha fazla potansiyel sitotoksisite sergilediği bulunmuştur (Şekil 4) (Sharma vd., 2019).



Şekil 4. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün aktif bölgesinde Gefitinib ve propil türevinin bağlanma modu (Sharma vd., 2019).

EGFR etkileşimi ile üretilebilecek anti-proliferatif sonuçları doğrulamak için sentezlenen tüm bileşikler, kanserle ilgili protein tirozin kinazların aktivitesini inhibe etme yetenekleri açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler iyi derecede EGFR inhibitör aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin EGFR inhibisyon etkisi karşılaştırıldığında, propil ve bütil türevlerinin, izopropil türevine kıyasla daha iyi EGFR inhibisyonu gösterdiği sonucuna varılmıştır (Sharma vd., 2019).

Kemoterapötik ajanlar arasında, bazıları reseptörü hedeflerken, bazıları DNA'yı hedeflemektedir, ancak çok az molekül hem reseptörleri hem de DNA'yı hedeflemektedir. Çalışmalar, Gefitinib'in EGFR reseptörünü hedeflediğini, ancak aynı zamanda DNA'nın AT bölgesinde çok spesifik olan DNA ile etkileşime girdiğini tespit etmiştir. Bu nedenle, yeni sentezlenen bileşiklerin DNA etkileşim özelliklerini tespit etmek için, evrensel olarak kullanılan bir yöntem olan buzağı timus (BT) DNA'sı ile absorpsiyon titrasyonları yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, her üç türevin de Gefitinib'e kıyasla DNA etkileşimini arttırdığı görülmüştür (şekil 5) (Sharma vd., 2019).



Şekil 5. DNA'nın aktif bölgesinde Gefitinib'in propil ve izopropil türevlerinin kenetlenmiş pozu

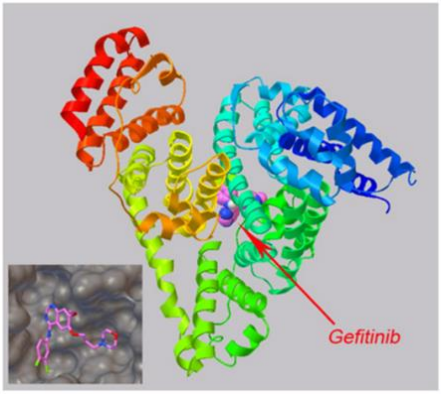
Sentezlenen türevler akciğer ve meme kanseri hücre hatlarında umut verici anti-kanser aktivitesi gösterdiğinden, aralarında sergilenen etkileşimlerin türünü analiz etmek ve Gefitinib ile karşılaştırmak amacıyla EGFR reseptör proteini ile moleküler kenetlenme çalışmaları yapılmıştır.

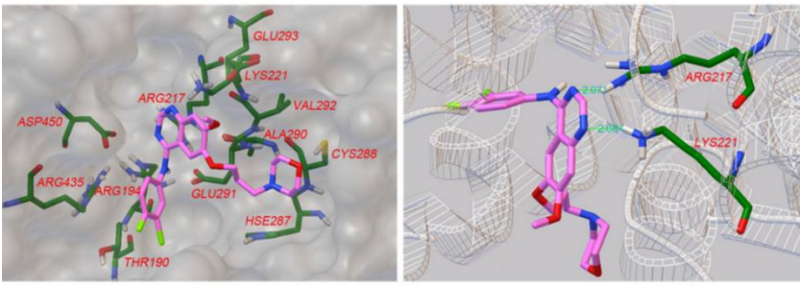
Bileşiklerin kenetlenme çalışmaları sonucunda, A549 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı EGFR inhibisyonu ile MTT tahlili arasındaki karşılaştırılabilir korelasyon ile olumlu etkileşimler göstermiştir. Gefitinib ve türevlerinin EGFR hedef proteini ile moleküler kenetlenme çalışmaları sonucu, Gefitinib'in

ISBN: 978-625-6971-99-8

hidrojen bağı ve aktif cebin amino asit kalıntıları ile halojen (kloro grubu) etkileşimi ile daha stabilize olduğunu göstermiştir (şekil 6).

Benzer şekilde, Gefitinib'in tüm alkil türevleri de benzer konformasyonlarda bağlanabilir ve MET793 kalıntısı ile aynı tip hidrojen bağı oluşturabilir olduğu gözlenmiştir. Gefitinib ve türevleri, EGFR'nin aktif bölgesinde Met793 ile benzer hidrojen bağı etkileşimleri oluşturmuştur. Gefitinib'in propil türevi, gefitinib ve diğer türevlere kıyasla -9.289 ile en yüksek kenetlenme skorunu göstermiştir. Met793 / Met769 ile hidrojen bağı, EGFR'nin güçlü inhibisyonu için çok önemlidir (Sharma vd., 2019).





Şekil 6. 8Å içinde Gefitinib'i çevreleyen amino asit kalıntıları. Gefitinib pembe renk kullanılarak temsil edilmiştir. Gefitinib BSA'nın amino asit kalıntıları ile hidrojen bağlanma etkileşimleri ince yeşil bir çizgi olarak gösterilmiştir.

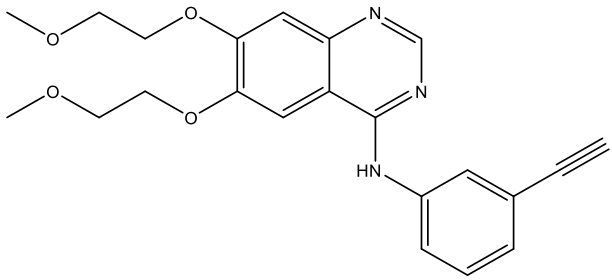
Gefitinib'in *N*-alkilasyonunun bağlanma etkileşimlerini değiştirmediği ve benzer EGFR inhibisyonu ile gözlenen *in vitro* sitotoksisiteyi deneysel olarak iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (Sharma vd., 2019).

ERLOTİNİB/ OSI-774

Moleküler formülü: $C_{22}H_{13}N_3O_4$

IUPAC isimlendirmesi: *N*-(3-Etinilfenil)-6,7-bis(2-metoksietoksi)kinazolin-4-amin

Molekül ağırlığı: 393.4 g/mol



Şekil 7. Erlotinib'in molekül şekli (Acar vd., 2019)

Erlotinib, birinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir (Şekil 7). Metastatik veya lokal olarak ilerlemiş KHDAK hastalarının tedavisinde kullanımı için 2004'te, lokal olarak ilerlemiş pankreatik kanser tedavisinde kullanımı için 2004-2005'te FDA tarafından onaylanmıştır (Acar vd., 2019).

Erlotinib'in etkinliğini kanıtlamak amacıyla randomize, çok merkezli bir çalışma (NCIC BR.21 faz III çalışması) yapılmıştır. Çalışmada evre IIIB / IV nükseden KHDAK hastalarında Erlotinib etkinliği plaseboyla karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda Erlotinib ile tedavinin bir EGFR gen mutasyonuna sahip olup olmadığına farketmeksizin daha iyi bir tümör yanıtının elde edildiği ve sağ kalımı uzattığı (6.7 ay) sonucuna varılmıştır (Acar vd., 2019).

Erlotinib ve kemoterapi (sisplatin/gemsitabin ya da sisplatin/dosetaksel) tedavilerini karşılaştırmak amacıyla randomize bir çalışma (Avrupa Tarceva ve Kemoterapi (EURTAC) çalışması) yapılmıştır. Erlotinib tedavisine yanıt oranı %58, kemoterapi tedavisine yanıt oranı %15 olarak gözlenmiştir. Progresyonsuz sağ kalım Erlotinib için 9.7 ay, kemoterapi ile tedavi için 5.2 ay olarak gözlenmiştir. Ortalama sağ kalım Erlotinib için 22.9 ay, kemoterapi için 18.8 ay olarak gözlenmiş ve elde edilen veriler sonucunde Erlotinib ile tedavi kemoterapi ile tedaviden üstün bulunmuştur (Acar vd., 2019).

EGFR mutasyonu taşıyan KHDAK hastalarında Erlotinib tedavisinin etkinliğinin ve kemoterapi tedavisinin etkinliğine olan üstünlüğünü araştırmak amacıyla

randomize, faz III çalışması (OPTIMAL) yapılmıştır. OPTIMAL çalışması sonucunda Erlotinib için 13.1 ay ve kemoterapi ile tedavi için 4.6 ay progresyonsuz sağ kalım üstünlüğü verileri elde edilmiştir (Acar vd., 2019).

Erlotinib, epidermal büyüme faktörü reseptörünün tirozin kinaz alanına bağlanmak için adenozin trifosfat (ATP) ile rekabet eden EGFR'nin tirozin kinaz aktivitesini seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe eden EGFR inhibitörüdür (Bareschino vd., 2007).

Erlotinib kullanımına bağlı olarak ishal, akneiform döküntü, iştahsızlık ve yorgunluk gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bildirilen diğer nadir fakat ciddi yan etkiler ise, hepatotoksisite, interstisyel akciğer hastalığı, gastroinstestinal sistem perforasyonu, böbrek yetmezliği, arteriyel tromboz, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, el-ayak cilt reaksiyonu ve kornea perforasyonu veya ülserasyonu ve Stevens-Johnson sendromudur (Steins vd., 2018).

Erlotinib'in Farmakokinetik Özellikleri

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen farmakokinetik analiz sonuçları Erlotinib'in absorpsiyonun hızlı olduğunu, maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) 4 saat içerisinde ulaştığını ve maksimum plazma konsantrasyonunun (C_{max}) 150 mg olduğunu göstermektedir. İnsanlarda 250 mg'lık tek bir dozdan sonra gefitinibin oral biyoyararlanımı yaklaşık % 57 olarak gözlenmiştir (Hidalgo ve Bloedow, 2003).

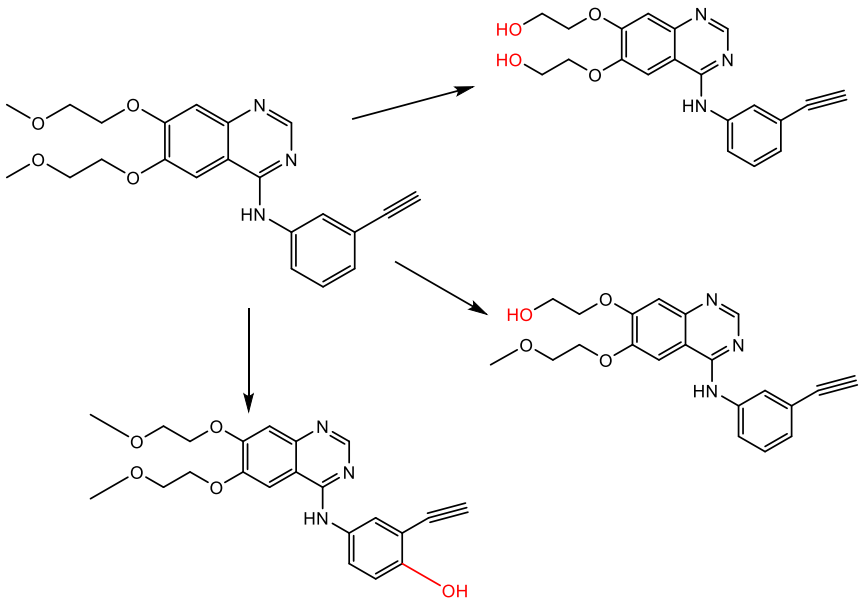
Tolere edilebilen maksimum dozu belirlemek amacıyla yapılan çalışmada tolere edilebilen maksimum doz 150 mg/gün olarak belirlenmiş, plazma Erlotinib seviyesinin dozla paralel olarak arttığını ve günlük dozlamanın beklenmedik ilaç birikimine neden olmadığını göstermiştir. Erlotinib'in genellikle iyi tolere edildiği ancak Erlotinib kullanımı sonucunda yan etki olarak görülen diyarenin Erlotinib tedavisinde doz kısıtlayıcı olduğu gözlenmiştir (Hidalgo ve Bloedow, 2003).

Erlotinib başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalar, Erlotinibin %92 ila %95'inin plazma proteinine bağlı olduğunu göstermektedir. Erlotinib'in plazma proteinine bağlanmasındaki değişiklikler, belirli bireysel farmakokinetik parametreleri etkileyebilir ve bu da konsantrasyon zamanı profillerinde değişikliklere neden olabilir (Hidalgo ve Bloedow, 2003).

Erlotinib, ağırlıklı olarak CYP3A4 ve daha az ölçüde CYP1A2 tarafından yoğun bir şekilde metabolize edilir (Ling vd., 2006).

Erlotinib'in Metabolizması

Erlotinib, vücutta faz I metabolizma reaksiyonları ile elde edilen metabolitler, Şekil 8'de verilmiştir (Ling et vd., 2006).

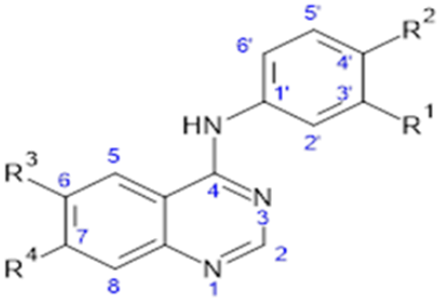


Şekil 8. Erlotinib in metabolitleri (Ling et vd., 2006)

Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 20-21 saattir. Büyük ölçüde safra ve fekal yol ile vücuttan atılırken, idrarla atılım daha azdır.

Erlotinib'in Yapı Aktivitesi

Erlotinib bileşiğinin yapı aktivite ilişkisi (Acar vd., 2019);



- 1 numaralı konum Met769'a ait NH ile hidrojen bağı etkileşimi açısından kritiktir.
- 2 numaralı konum Gln 767 ile etkileşmektedir, olası sübstitüentler inhibisyonu azaltır.

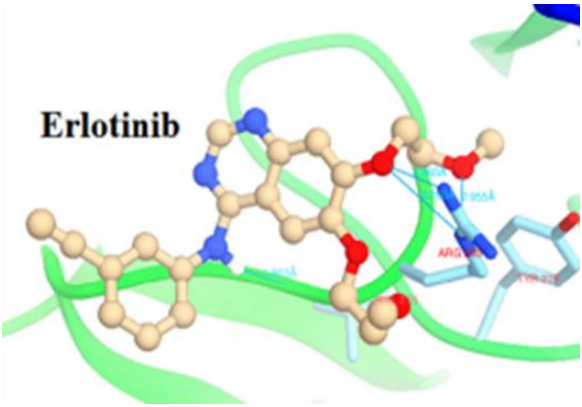
ISBN: 978-625-6971-99-8

- 3 numaralı konum Thr766 ya da Thr830 ile etkileşmektedir; N yerine C gelmesi aktiviteyi azaltır.
- R1 konumunda küçük elektron çekici lipofilik gruplar EGFR, HER2 inhibisyonunu artırır.
- R2 konumuna hacimli sübstitüentlerin eklenmesi HER2 inhibisyonunu artırır.
- R3 konumuna elektron verici grupların eklenmesi aktiviteyi artırır.
- R4 konumunda elektron verici gruplar aktiviteyi artırır.

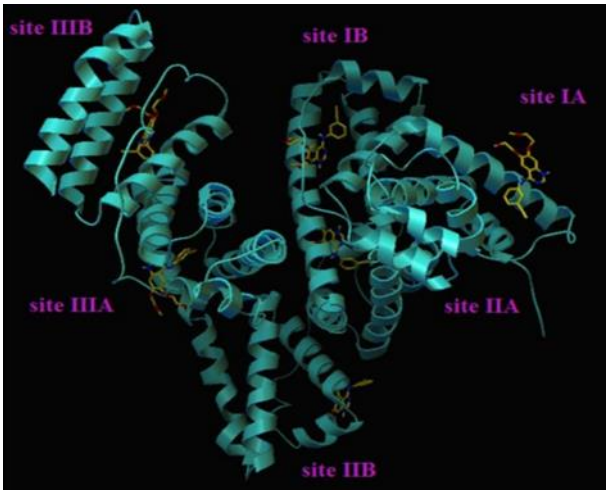
Erlotinib'in Moleküler Modelleme Çalışmaları

Yapılan moleküler modelleme çalışmasının sonucunda Erlotinib'in EGFR ile etkileşiminde Van der Waals ve hidrojen bağlarının önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir. Erlotinib'in, -4.7 kcal/mol'lük bağlanma enerjisi ile EGFR'nin (hücre dışı alan) alan II'sine bağlanma konusunda yüksek bir afiniteye sahip olduğunu göstermiştir.

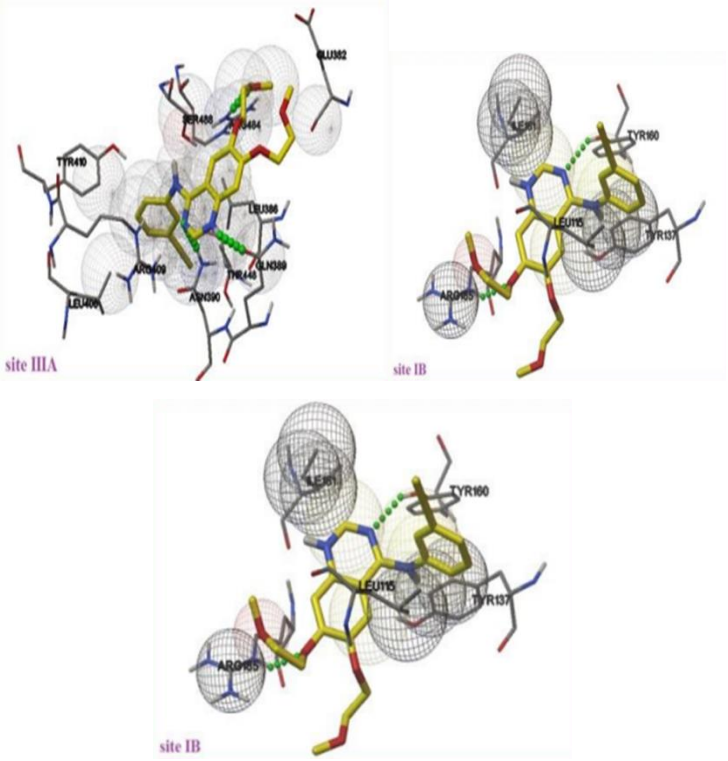
Arg285 kalıntıları, EGFR'de Erlotinib'in alan II'ye bağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar, Erlotinib yapısının fonksiyonel izlerinin, Arg285 kalıntısının serbest amino grubu ile oksijen içeren fonksiyonel gruplar arasında bir hidrojen bağları ağı oluşturabileceğini göstermiştir (şekil 9-11) (Mohammadzadeh-Asl vd., 2020).



Şekil 9. Erlotinib ve EGFR arasındaki etkileşimin moleküler simülasyonu (Mohammadzadeh-Asl vd., 2020)



Şekil 10. Erlotinib'e sığır serum albümin bağlanma çalışması sonucunda sığır serum albüminin altı farklı bağlanma bölgesinde erlotinibin en düşük serbest bağlanma enerjili konformer şekli (Mohammadzadeh-Asl vd., 2020)



Şekil 11. Erlotinib-sığır serum albümini komplekslerinin en iyi uyumu (Mohammadzadeh-Asl vd., 2020)

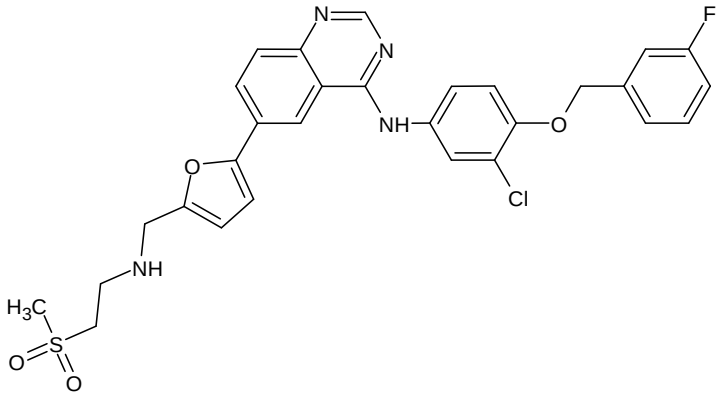
ISBN: 978-625-6971-99-8

LAPATİNİB/ GW572016

Moleküler formülü: $C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S$

IUPAC isimlendirmesi: *N*-[3-kloro-4-[(3-florofenil) metoksi]fenil]-6-[5-[(2-metilsulfoniletilamino)metil] furan-2-il]kinazolin-4-amin

Molekül ağırlığı: 581.1 g/mol



Şekil 12. Lapatinib'in molekül şekli (Acar vd., 2019)

Lapatinib, birinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir (Şekil 12). Lapatinib, Gefitinib ve Erlotinib'den farklı olarak hem EGFR hem de ErbB2 için inhibitör etki göstermektedir. Lapatinib, FDA tarafından meme kanseri tedavisi için onaylanmış ilk çift EGFR / HER2 inhibitörüdür (Acar vd., 2019). HER2 pozitif meme kanseri hastalarında geleneksel kemoterapi tedavisine ek olarak trastuzumab kullanımının tedavi etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (Voigtlaender vd., 2018).

Lapatinib'in HER2 pozitif meme kanseri hastalarında farklı düzeylerde klinik fayda sağlamasıyla birlikte, çeşitli kombinasyon kullanımlarında benzer sonuçlar elde etmiştir. Fakat, HER2 negatif ve EGFR pozitif olan kanser hastalarında Lapatinib'in klinik olarak faydası gözlenmemiştir. KHDAK hastalarında ise görülen klinik fayda oldukça düşüktür (Acar vd., 2019).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar oral lapatinib uygulamasının iyi tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. Yaygın olarak bildirilen yan etkileri ishal, deri döküntüsü ve baş ağrısıdır. Kardiyak toksisitesi karaciğer enzimlerinde yükselme gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (Voigtlaender vd., 2018).

Lapatinib'in Farmakokinetik Özellikleri

Yapılan çalışmalar sonucunda oral kullanıma uygun bulunmuştur. Yiyeceklerle özellikle de yüksek yağlı öğünlerle birlikte kullanılması biyoyararlanımı

önemli ölçüde arttırmaktadır. Biyoyararlanımdaki değişkenliği en aza indirgemek için aç karnına, yemeklerden bir saat önce veya bir saat sonra alınması önerilmektedir. Yarılanma ömrü 17-24 saat olup günde bir kez kullanılmaktadır (Voigtlaender vd., 2018).

Lapatinib özellikle albümin ve asidik α1-glikoprotein olmak üzere önemli ölçüde plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Uygulamadan 3-6 saat sonra pik plazma seviyeleri elde edilmektedir (Voigtlaender vd., 2018).

Lapatinib, monohidratlanmış bir ditosilat türevi olarak oral yoldan verilmektedir. Lapatinib ditosilatın çözünürlüğü pH'a bağlıdır ve pH'da bir artışla çözünürlüğü azalmaktadır, bu da ilacın gastrointestinal sistemden geçerken çözünürlüğünün düşebileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışma, Lapatinib'in CYP3A 4/ 5 tarafından katalize edilen ilk geçiş metabolizmasına maruz kaldığını ve P-glikoprotein için bir substrat gibi görünmediğini belirtmektedir (Nelson vd., 2006).

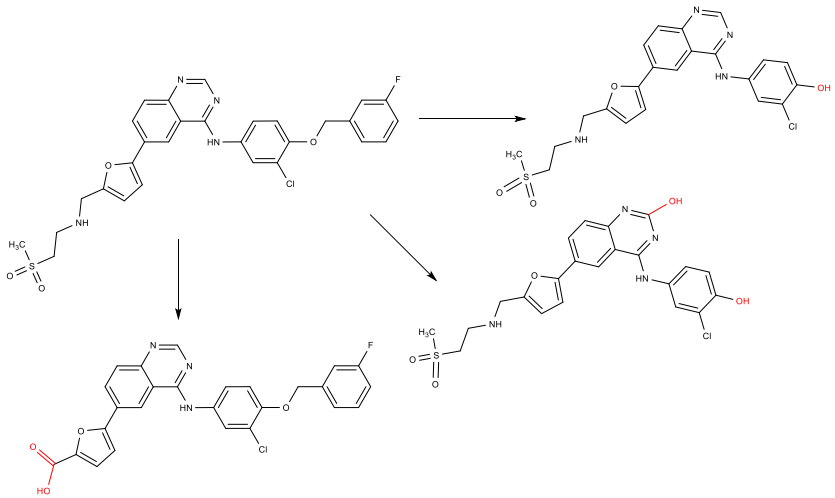
Lapatinib farmakokinetiği, 1800 mg / güne kadar olan dozlarda doğrusal görünmektedir. İn vitro olarak % 90 veya daha fazla EGFR ve HER2 tirozin kinaz aktivitesinin inhibitör konsantrasyonlarına karşılık gelen plazma konsantrasyonları, günlük 1200 mg'lık bir dozda elde edilmektedir (Nelson vd., 2006).

Lapatinib, başta sitokrom P450 izoenzimi, CYP3A4 ve biliyer atılım yoluyla hepatik metabolizma ile elimine edilmektedir. Bu nedenle, CYP3A4'ün indükleyicileri veya inhibitörleri, lapatinib metabolizmasını değiştirebilir ve bunun tersi de lapatinib, diğer CYP3A4 substratlarının (örneğin, benzodiazepinler ve kalsiyum kanal blokörleri) yanı sıra CYP2C8 substratlarının (örneğin, amiodaron ve pioglitazon) seviyesini artırabilmektedir (Voigtlaender vd., 2018).

Lapatinib'in Metabolizması

Lapatinib'in faz I oksidatif metabolizma reaksiyonlarına uğramasıyla, şekil 13'te verilen metabolitleri elde edilmiştir.

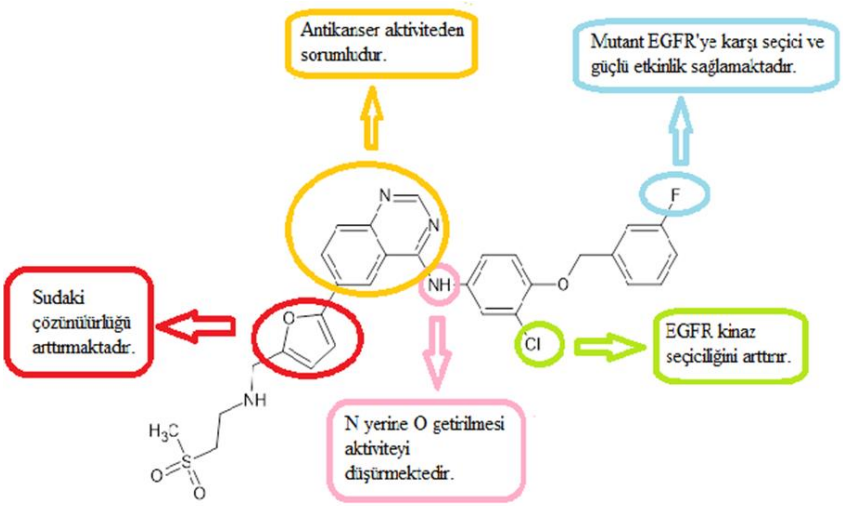
ISBN: 978-625-6971-99-8



Şekil 13. Lapatinib'in metabolitleri (Castellino vd., 2011)

Lapatinib'in Yapı Aktivitesi

Lapatinib bileşiğinin yapı aktivite ilişkisi şekil 14'te verilmiştir (Acar vd., 2019);



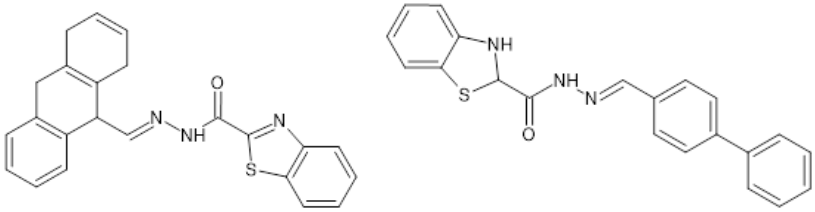
Şekil 14. Lapatinib bileşiğinin yapı-etki ilişkisi

Lapatinib'in Moleküler Modelleme Çalışmaları

EFGR'nin aktif bölgesine bağlanma modlarını rasyonalize etmenin ve tanımlamanın amacıyla bir moleküler kenetlenme çalışması yapılmıştır. Kenetlenme çalışması için kullanılacak olan en güçlü inhibitörler, en iyi ve en az enerji kon-

formerini elde etmek için önce konformasyonel arama çalışmasına tabi tutulmuştur. Bağlanma yönelimleri ve etkileşimleri hakkında bilgilendirici veriler, referans ligand olarak kullanılan lapatinibin kenetlenmesiyle elde edilmiştir (Mokhtar vd., 2020).

EGFR'nin aktif bölgesine yerleştirilen en aktif inhibitör (% 94.68 inhibisyon) olarak bileşik 39 (Şekil 15a), Lys745 ile hidrojen bağının kurulduğu kilit etkileşimleri ve EGFR'nin aktif bölgesindeki Val726 kalıntısı ile Pi-katyon etkileşimi göstermiştir (Mokhtar vd., 2020).

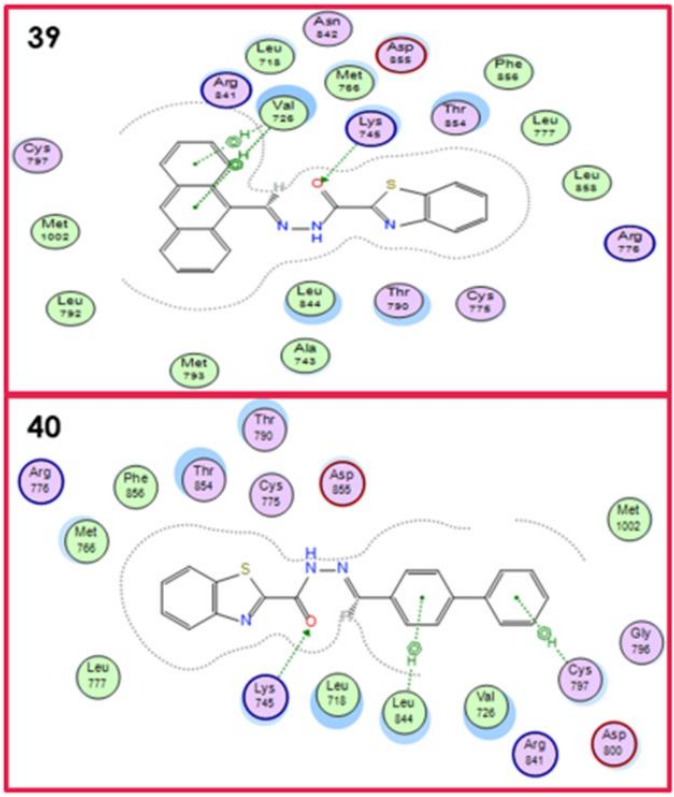


a **b**

Şekil 15. Bileşik 39 ve 40 (Mokhtar vd., 2020)

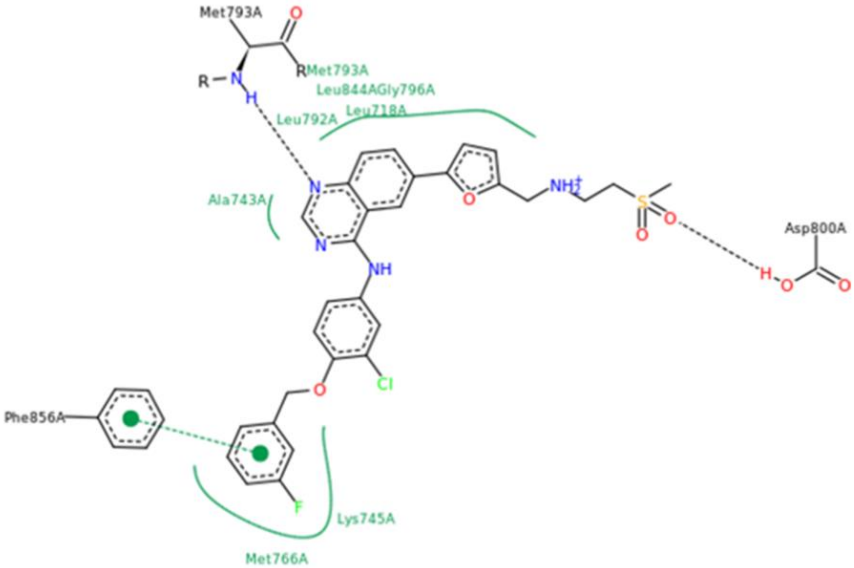
Lapatinib ile karşılaştırıldığında EGFR'ye % 94.14 inhibisyon gösteren bileşik 40'ın (Şekil 15b), referans ligand ile aynı bağlanma tipi modelini gösterdiği görülmüştür. Daha yüksek aktivitesini yorumlayabilen Lys745 ve Leu844 ve Cys797 etkileşimleri ile Pi-katyon yoluyla hidrojen bağı göstermektedir (Şekil 16) (Mokhtar vd., 2020).

ISBN: 978-625-6971-99-8

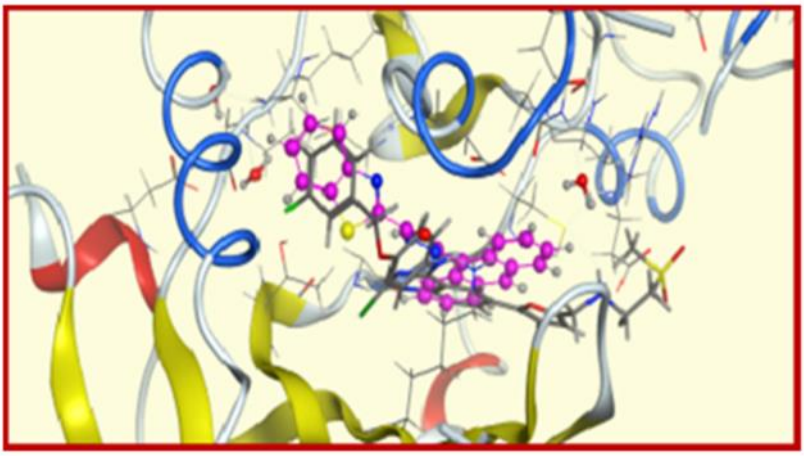


Şekil 16. 2D Bağlanma modu ve EGFR'nin aktif bölgesinde 39 ve 40 aktif bileşiklerin tanınmasında rol oynayan kalıntılar (Mokhtar vd., 2020)

EGFR'nin aktif bölgesine kenetleme çalışmalarının sonucunda bileşik 39 ve 40'ın, Lys745 ile hidrojen bağının kurulduğu kilit etkileşimleri yerine getirdikleri için referans ligand olarak Lapatinib'e benzer bir bağlanma modeli gösterdiğini ortaya koymuştur (Şekil 17-18) (Mokhtar vd., 2020).



Şekil 17. EFGR X-ışını kristal yapısının bağlanma cebinde ligandın (lapatinib) bağlanmasının yakından görünümü (Mokhtar vd., 2020)



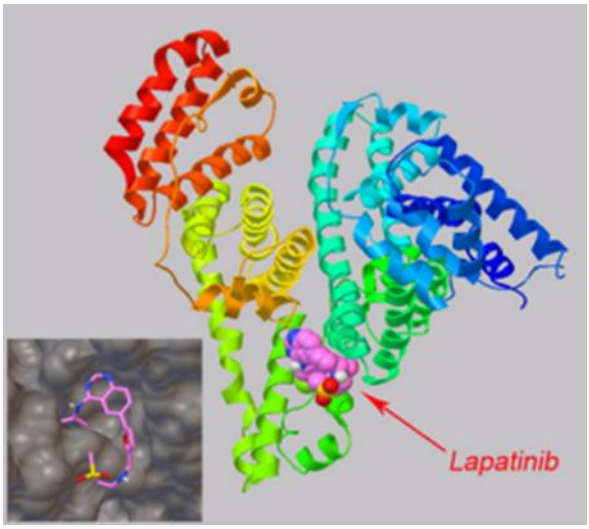
Şekil 18. EFGR'nin bağlanma bölgesinde, bileşik 39'un (pembe) 3D genel bakışı, lapatinib referans ligandı ile üst üste gelmiştir (Mokhtar vd., 2020)

Lapatinib BSA arasındaki bağlanma etkileşimlerini spektroskopik ve moleküler kenetlenme yöntemleri ile araştıran bir çalışma sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır (şekil 19, 20):

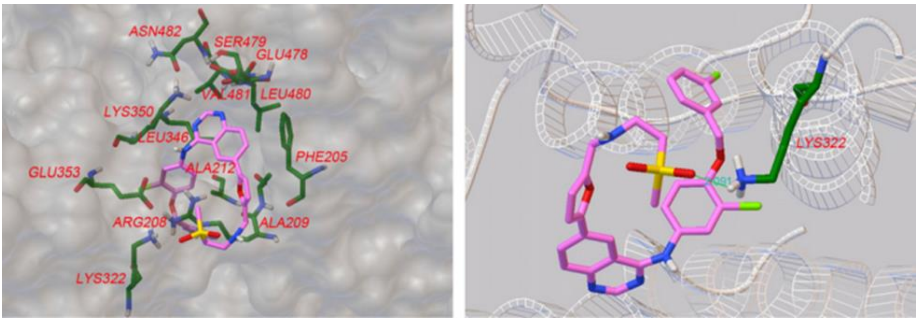
- TKI'lerin pik plazma konsantrasyonuna ulaşması için gereken süreler ile TKI'lerin BSA ile bağlanma sabitleri arasında belirli bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

ISBN: 978-625-6971-99-8

- Lapatinib, BSA'nın II (m) sahasına bağlanmaktadır.
- BSA ile bağlanma süreci kendiliğinden ve entalpi güdümlü bir süreçtir. Ana etkileşim kuvvetleri van der Waals kuvveti ve hidrojen bağı etkileşimidir.
- Lapatinib'in BSA'ya bağlanması sonucunda, BSA konformasyonel bir miktar değişikliğe uğramakta ve BSA, ikincil yapı α-helisitesini hala korumaktadır (Shen vd., 2015).



Şekil 19. Moleküler kenetlenme çalışması sonucunda elde edilen en düşük enerjiye sahip lapatinib–BSA konformasyonları (Shen vd., 2015)



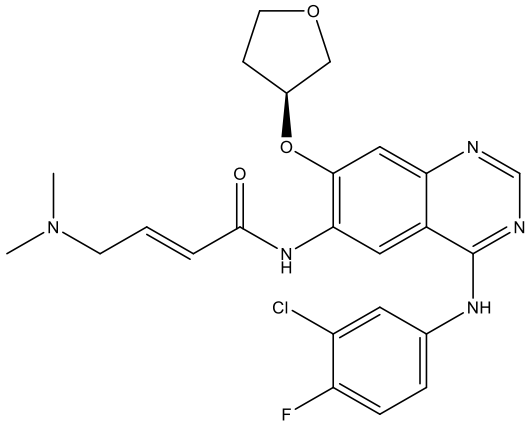
Şekil 20. 8Å içinde Lapatinib'i çevreleyen amino asit kalıntıları

AFATİNİB/ BIBW2992

Moleküler formülü: $C_{24}H_{25}ClFN_5O_3$

IUPAC isimlendirmesi: (E)-*N*-[4-(3-kloro-4-floroanilino)-7-[(((3S)-oksolan-3-il)oksi)kinazolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamit

Molekül ağırlığı: 485.9 g/mol



Şekil 21. Afatinib'in molekül şekli (Acar vd., 2019)

Afatinib, ikinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir (Şekil 21). EGFR, HER2 (ErbB2) ve HER4'ün (ErbB4) geri dönüşümsüz inhibitörüdür (Acar vd., 2019). EGFR'ye karşılık gelen sistein 797'ye, HER2'ye karşılık gelen Cys805'e ve HER4'e karşılık gelen cys803'e geri dönüşümsüz olarak kovalent bağ ile bağlanarak inhibisyon gerçekleştirir (Wecker ve Waller, 2018).

Afatinib, 2013'te EGFR ekzon 21 (L858R) nokta mutasyonları veya ekzon 19 silinmesi mutasyonlarına sahip metastatik KHDAK hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. 2016'da ise platin bazlı kemoterapi sonrası ilerleme gösteren skuamöz hücreli ve metastatic KHDAK hastalarının tedavisinde kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır (Acar vd., 2019).

EGFR mutasyonu ve akciğer adenokarsinomu olan hastalarda Afatinib ve kemoterapinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirmek amacıyla hastalara Afatinib ya da pemetreksed ve sisplatin uygulanarak randomize bir faz III çalışması olan LUX-Lung 3 çalışması yapılmıştır. Afatinib, 11.1 ay progresyonsuz sağ kalım ile (kemoterapi 6.9 ay) kemoterapiye anlamlı üstünlük göstermiştir (Acar vd., 2019).

EGFR mutasyonuna sahip akciğer kanseri hastalarıyla yapılan bir fazIII çalışması olan LUX-Lung 6 çalışmasında hastalar Afatinib ve gemsitabin/sisplatin tedavileri arasında randomize edilmiştir. Çalışmada Afatinib'in etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amaçlanmıştır. Yaygın EGFR mutasyonları olan hastalarda, Afatinib 11.0 ay progresyonsuz sağ kalım ile kemoterapiye (kemoterapi 5.6 ay) anlamlı şekilde üstün bulunmuştur (Acar vd., 2019).

Afatinib kullanımı sonucunda ishal, döküntü, mukozit / stomatit, tırnak iltihabı, akneiform döküntü/dermatit, gibi yan etkiler görülmektedir (Wecker ve Waller, 2018).

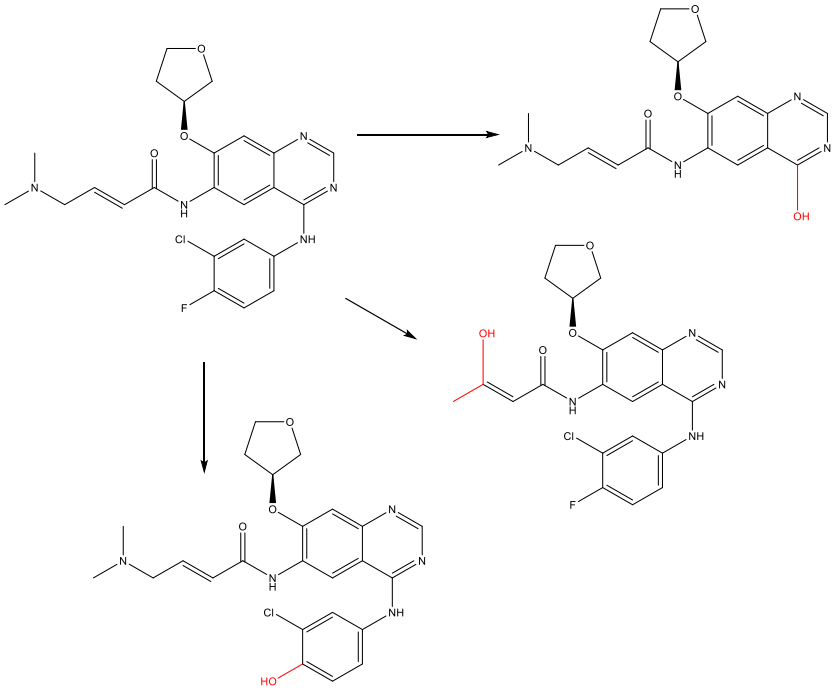
Afatinib Farmakokinetik Özellikleri

Afatinib maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) oral dozdan yaklaşık 2-5 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Gıda alımı absorpsiyonunu azaltmaktadır (Wecker ve Waller, 2018). Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 37 saattir (Wind vd., 2017). 15 mg Afatinib uygulamasından sonra oluşan maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) 6.19 ng/mL olarak gözlenmiştir (Stopfer vd., 2012).

Afatinib, plazma proteinlerine kovalent olarak bağlı Afatinib eklentilerini içeren ana dolaşımdaki metabolitler (örn. Glutatyon, sistein-glisin, sistein) ile minimum enzimatik metabolizmaya uğrar. Sitokrom P450 aracılı metabolizması yoktur dolayısıyla sitokrom P450 (CYP) enzimlerini inhibe etmez veya indüklemez, yani Afatinibin CYP enzim substratlarının metabolizmasını etkilemesi olası değildir (Dungo ve Keating, 2013).

Afatinib'in Metabolizması

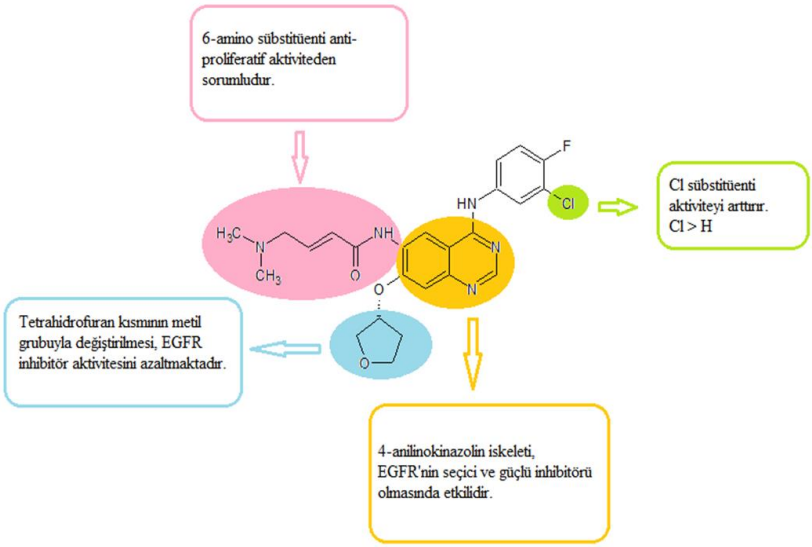
Afatinibin vücutta faz I metabolizması reaksiyonlarına uğraması ile elde edilen metabolitleri şekil 22'de verilmiştir (Chavan et vd., 2019).



Şekil 22. Afatinibin metabolitleri (Chavan et vd., 2019)

Afatinib'in Yapı Aktivitesi

Afatinib bileşiğinin yapı aktivite ilişkisi şekil 23'de verilmiştir (Acar vd., 2019);

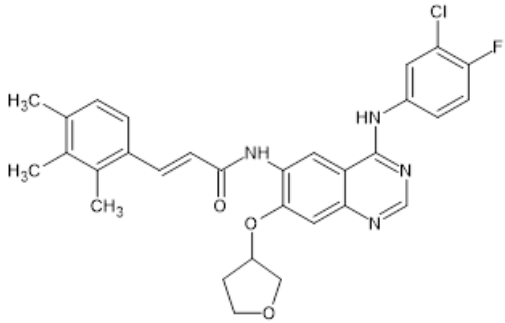


Şekil 23. Afatinib'in yapı aktivite şeması (Acar vd., 2019)

ISBN: 978-625-6971-99-8

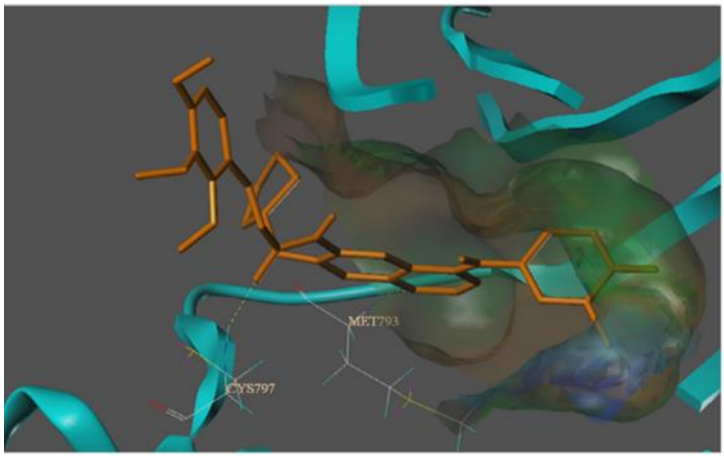
Afatinib'in Moleküler Modelleme Çalışmaları

Daha iyi bir EGFR inhibisyonu elde etmek amacıyla yapılan bir çalışmada sinnamid kısmı taşıyan Afatinib türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. İn vitro inhibisyon sonuçlarına göre sentezlenen bileşikler 10k ve ligand olarak EGFR seçilip moleküler modelleme çalışması yapılmıştır (şekil 24) (Tu vd., 2016).

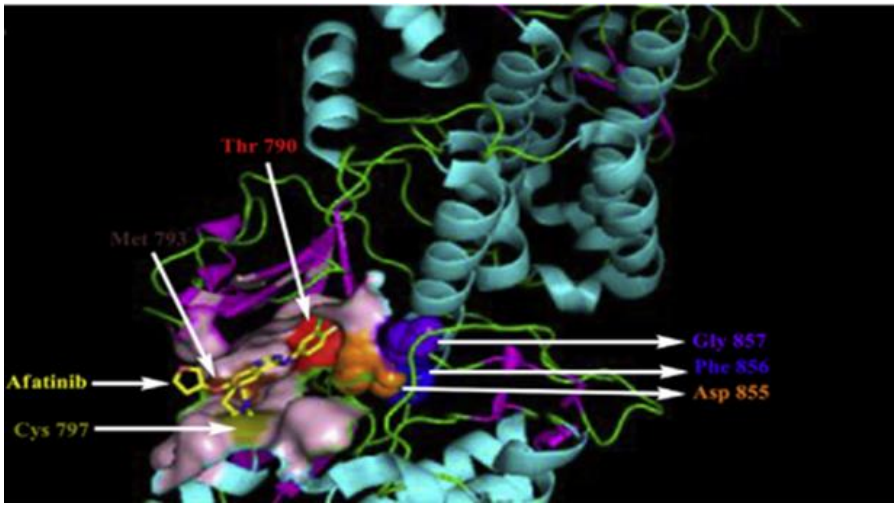


Şekil 24. 10k bileşiğinin molekül şekli (Tu vd., 2016)

Yapılan çalışma ile kinazolin kısmı ve amid grubunun sırasıyla MET793 ve CYS797 kalıntılarıyla iki hidrojen bağı oluşturduğu görülmüştür. 10k bileşiğinin EGFR'nin ATP bağlayıcı cebine bağlanabileceği gözlenmiştir. Kenetlenme sonuçlarına göre, iki hidrojen bağı ve ATP bağlayıcı cebin birleşimi, sinnamamid kısmı taşıyan Afatinib analoglarının EGFR kinazına karşı inhibitör etkisinde önemli bir rol oynamaktadır (şekil 25, 26) (Tu vd., 2016).



Şekil 25. Bileşik 10k'nın EGFR ile bağlanma pozları (Tu vd., 2016)



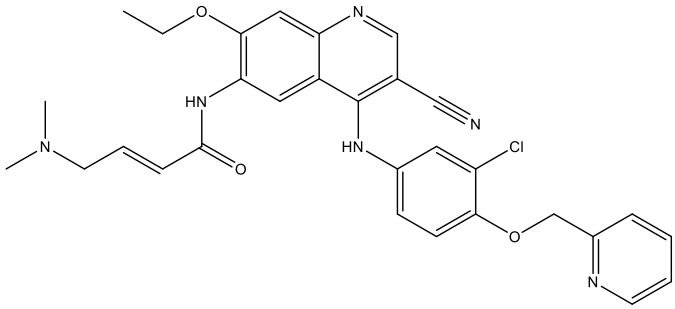
Şekil 26. Met 793 (kahverengi) ile H-bağı etkileşimine ve Cys 797 kalıntısı (yeşil) ile kovalent etkileşime sahip EGFR inhibitörü Afatinibin (sarı) bağlanma cebinin (pembe) görüntüsü (Tu vd., 2016)

NERATİNİB/HKI-272

Moleküler formülü: $C_{30}H_{29}ClN_6O_3$

IUPAC isimlendirmesi: *N*-[4-[3-kloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)anilino]-3-siyano-7-etoksikinolin-6-il]- 4-(dimetilamino)but-2-enamit

Molekül ağırlığı: 557.0 g/mol



Şekil 27. Neratinib'in molekül şekli (Acar vd., 2019)

Neratinib, ikinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir (Şekil 27). Neratinib, bir pan-HER inhibitörüdür. EGFR, HER2 (ErbB2) ve HER4'ün (ErbB4) tirozin kinaz aktivitesini geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe eder. Erken evre ve HER2'nin aşırı ifade edildiği meme kanserinde adjuvan tedavi olarak 2017 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Acar vd., 2019).

Standart trastuzumab bazlı adjuvant tedavisi tamamlandığından beri, nüks etmemiş olan HER2+ erken evre meme kanserli hastalar için genişletilmiş bir adjuvant tedavisi olarak Neratinib monoterapisinin uygulandığı faz III ExteNET denemesi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda 12 ay boyunca günde bir kez 240 mg oral Neratinib kullanımının, plaseboya kıyasla 2 yıl boyunca invazif hastalıktan kurtulma olasılığını önemli ölçüde iyileştirdi görülmüştür (Deeks, 2017).

Erken evre meme kanseri olan hastalarda neoadjuvant Neratinib kullanımını değerlendirmek amacıyla faz II I-SPY 2 çalışması yapılmıştır. Çalışma sonucunda standart neoadjuvan tedaviye Neratinib (240 mg / gün) eklenmesi, meme kanseri hem HER2+ hem de HR- olan hastalarda umut vadedici olduğu gözlenmiştir (Deeks, 2017).

HER2 pozitif metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisi olarak paklitaksel ile trastuzumab'a karşı paklitaksel ile Neratinib'i denemek amacıyla randomize, faz II çalışması (NEfERTT) yapılmıştır. Kümülatif CNS nüks insidansı %14.4'e (Neratinib) karşılık % 32.1 (trastuzumab) olarak gözlenmiştir (Tiwari vd., 2016).

Neratinib, HER2 ve EGFR'nin otofosforilasyonunu azaltmaktadır. Otofosforilasyonun azalması sonucunda, hücre döngüsü düzenlemesinde rol oynayan MAPK ve AKT gibi aşağı akış sinyal iletim yollarının aktivasyonunu inhibe etmektedir (Deeks, 2017).

Çalışmalar sonucunda görülen umut vadedici gelişmeler sebebiyle, Neratinib tedavisi için çeşitli deneme çalışmaları devam etmektedir.

Neratinib kullanımı sonucunda en sık görülen yan etki ishaldir. Diğer yaygın yan etkileri bulantı, yorgunluk hissi, karın ağrısı ve kusmadır. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde artış meydana getirebilmektedir (Deeks, 2017).

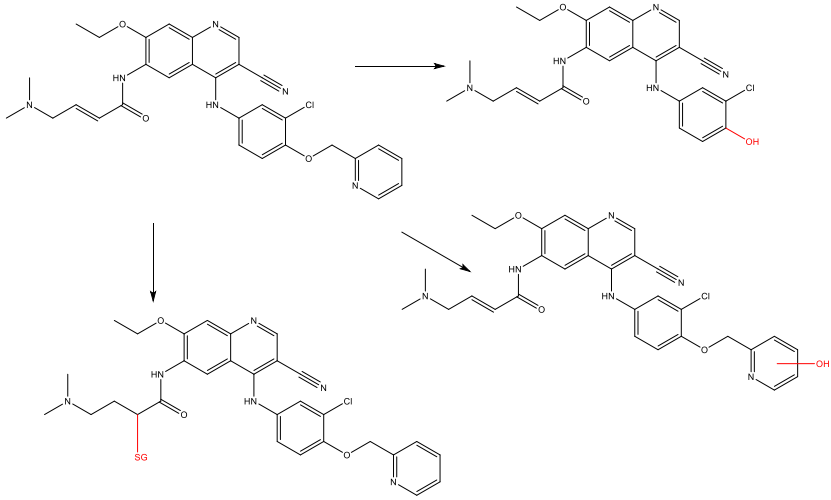
Neratinib'in Farmakokinetik Özellikleri

Neratinib nispeten yavaş absorpsiyon göstermektedir. Oral Neratinib uygulamasından sonra maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) ortalama 4 saat sonrasında ulaşmaktadır. Neratinibin gıda alımı ile birlikte kullanılması önerilmektedir.Yapılan bir çalışmada 21 günlük 240 mg/gün Neratinib tedavisi uygulanmış ve ortalama C_{max} 74 ng/mL olarak görülmüştür. Dağılım hacmi 5.476 L olan Neratinib geniş doku dağılımı göstermektedir. Günde tek doz tedavi rejimi uygulandığında yarılanma ömrü yaklaşık 14 saattir (Kourie vd., 2016).

Neratinib ağırlıklı olarak CYP3A4 enzimi ile metabolize edilmektedir. Değişmemiş Neratinib, oral uygulamadan sonra plazmada dolaşan en belirgin bileşen olarak görülmektedir (Deeks, 2017).

Neratinib'in Metabolizması

Neratinib vücutta faz I ve faz II metabolizma reaksiyonlarına uğraması ile şekil 28'de verilen metabolitler elde edilmiştir (Liu et vd., 2014).



Şekil 28. Neratinib'in Metabolitleri (Liu et vd., 2014)

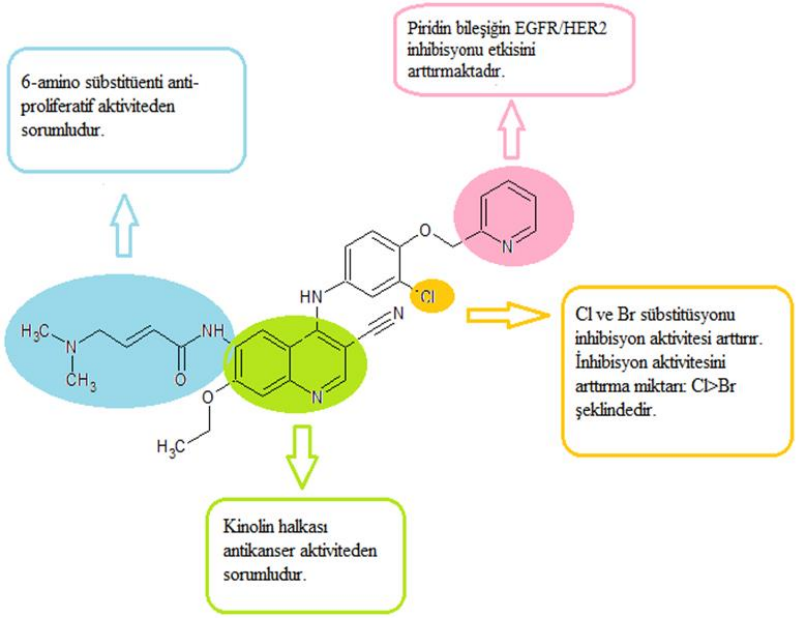
Oral uygulamadan sonra, Neratinib ağırlıklı olarak feçes yoluyla (dozun % 97.1'i) ve minimal olarak idrar yoluyla (%1.13) elimine edilmektedir (Deeks, 2017).

Neratinib biyoyararlanımı, CYP3A4'ün indükleyicileri olan ilaçlar tarafından değişebilmektedir. Bu nedenle eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır. Mide asidini azaltan ilaçlar da Neratinib biyoyararlanımını azaltabilir. Sonuç olarak, Neratinib proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri ile birlikte uygulanmamalı ve antiasit ilaçlardan 3 saat sonra uygulanmalıdır (Deeks, 2017).

Neratinib'in Yapı Aktivitesi

Neratinib'in yapı aktivite ilişkileri şekil 29'da verilmiştir (Acar vd., 2019).

ISBN: 978-625-6971-99-8

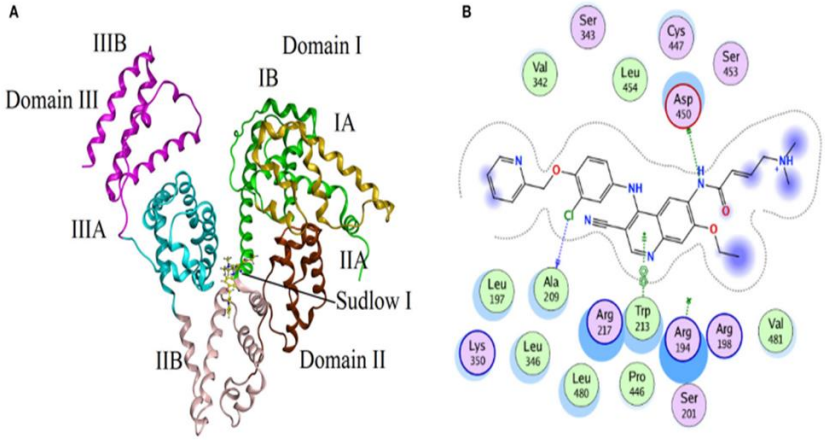


Şekil 29. Neratinib'in yapı aktivite şeması

Neratinib'in Moleküler Modelleme Çalışmaları

Neratinib ve BSA (sığır serum albümini) arasındaki etkileşimi incelemek amacıyla bir moleküler kenetlenme analizi yapılmıştır. BSA'nın iki zincirden oluşan bir homodimer olarak var olması nedeniyle analiz için BSA molekülünün A zinciri seçilmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmalarında ligand, proteinin bağlanma cebine farklı pozisyonlarda bağlanır ve böylece bağlanma bölgesi ve modu hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır. BSA proteini üzerinde bulunan iki bağlanma bölgesi, Bölge I ve Bölge II olarak tanımlanır ve sırasıyla IIA ve IIIA alt alanlarında bulunmaktadır.

Neratinib'in, BSA'nın alt alan IIA ve bölge I'e bağlandığı görülmüştür. Neratinib'in Trp-213 ile pi-pi etkileşimi yoluyla ve Asp-450 ve Ala-209 ile hidrojen bağları ile etkileşime girdiği görülmüştür. Neratinib'in HSA'nın (insan serum albümini) Lys-190'ı ile geri dönüşümlü bir kovalent bağ oluşturduğu bildirilmiştir (şekil 30) (Wani vd., 2018).



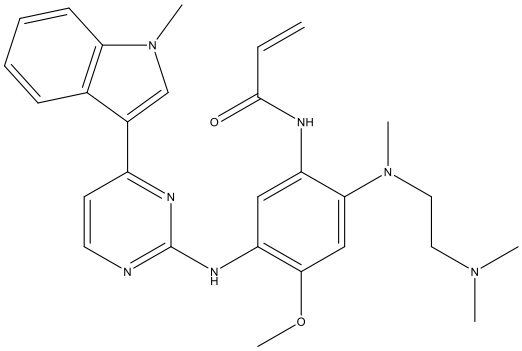
Şekil 30. A: Neratinib-BSA kompleksinin en düşük enerjili kenetlenme konformasyonu B: Neratinib'i çevreleyen amino asit kalıntıları (Wani vd., 2018).

OSİMERTİNİB/AZD9291

Moleküler formülü: $C_{28}H_{33}N_7O_2$

IUPAC isimlendirmesi: *N*-[2-[2-(dimetilamino)etil-metilamino]-4-metoksi-5-[[4-(1-metilindol-3-il) pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamit

Molekül ağırlığı: 499.6 g/mol



Şekil 31. Osimertinib'in molekül şekli

Osimertinib, üçüncü kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir. ATP bağlanma bölgesindeki Cys797 amino asidine geri dönüşümsüz olarak kovalent bağ ile bağlanmaktadır. EGFR inhibisyonunun bir sonucu olarak, DNA sentezi ve proliferasyonunda rol oynayan yollar, özellikle RAS / RAF / MAPK ve PI3 K / AKT yollarını inhibe etmektedir (Malapelle vd., 2018). Preklinik çalışmalarda, in vitro olarak T790M mutasyonuna sahip hücre dizilerinde sinyal yollarını ve hücresel büyümeyi güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Do-

ğal tip EGFR'yi ise sınırlı şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. 2015 yılında hızlandırılmış, 2017 yılında ise EGFR T790M mutasyonuna sahip metastatik KHDAK hastalarında kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır (Acar vd., 2019).

T790M mutasyonuna sahip olup olmadığı farketmeksizin ve EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine direnç geliştiren hastalarda Osimertinib'in etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla bir Faz I çalışması planlanmıştır. Osimertinib, çalışmaya dahil edilen T790M mutasyonuna sahip hastaların çoğunda tümör yanıtları ile ilişkili bulunmuştur. EGFR T790M mutasyonan sahip hastalarda Osimertinib kullanıldığında doz sınırlayıcı olmayan sınırlı yan etkilere ve %61 oranında tümör hücresi yanıtı alındığı gözlenmiştir (Acar vd., 2019).

T790M mutasyonuna sahip, metastatik veya lokal olarak ilerlemiş (evre IIIB / IV) KHDAK hastalarında Osimertinib'in etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla bir faz II çalışması (AURA2) yapılmıştır. Yapılan çalışma ile Osimertinib'in minimal yan etkilerle iyi bir klinik aktivite sağladığı gösterilmiştir (Acar vd., 2019).

T790M mutasyonunlu, ileri KHDAK hastalarında Osimertinib tedavisini platin ve pemetreksed kombinasyon tedavisi ile karşılaştırmak amacıyla bir randominize, faz III çalışması yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda Osimertinib tedavisinin anlamlı olarak daha yüksek etkinlik gösterdiği gözlenmiştir (Acar vd., 2019).

Yapılan çalışmalar Osimertinib'in EGFR mutasyonuna uğramış ve CNS metastazları olan hastalarda iyi bir aktiviteye sahip olduğunu, bilişsel işlev ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen radyoterapiyi geciktirebilen ve hatta koruyabilen önemli bir tedavi stratejisi olduğunu göstermektedir (Malapelle vd., 2018).

Osimertinib kullanımı sonrası en sık görülen yan etkiler diyare, bulantı ve iştah azalması ve döküntüdür. Pnömoni benzeri olaylar, hiperglisemi, QT uzaması gibi ciddi yan etkiler gelişmesine sebep olabilmektedir (Malapelle vd., 2018).

Osimertinib'in Farmakokinetik Özellikleri

Yapılan çalışmalar Osimertinib'in oral kullanım sonucunda biyoyararlanımının ve dokulara dağılım seviyesinin oldukça iyi olduğunu göstermiştir (Malapelle vd., 2018). Maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 6 saatte ulaşmaktadır. Kararlı durumdaki ortalama dağılım hacmi 986 L'dir (Greig, 2016).

Oral klirensi 14.3 L / saattir. AURA çalışmasına kayıtlı iki hastada yapılan erken farmakokinetik çalışmalar yarılanma ömrünün 50 saatten fazla olduğunu

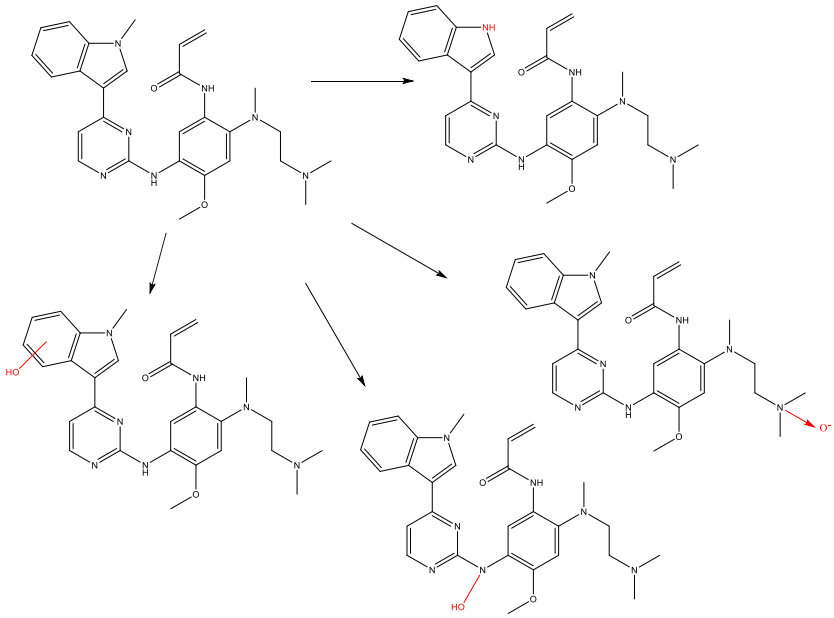
göstermiştir (Malapelle vd., 2018). Gıdalardan bağımsız olarak kullanılabilmektedir (Greig, 2016).

Osimertinib'in farmakokinetik profili; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, etnik köken, hafif veya orta derecede böbrek veya hafif karaciğer yetmezliğinden klinik olarak önemli ölçüde etkilenmediği gözlenmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda Osimertinib kullanımına ilişkin veri ve bu hasta popülasyonlarında önerilen dozu mevcut değildir (Greig, 2016).

Osimertinib başlıca CYP3A4 ve CYP1A1 enzimleri olmak üzere P-450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmektedir (Kenneth MacLeod vd., 2018).

Osimertinib'in Metabolitleri

Osimertinib vücutta faz I metabolizma reaksiyonlarına uğramasıyla, şekil 32'de verilen metabolitler elde edilmiştir (Malapelle et vd., 2018).



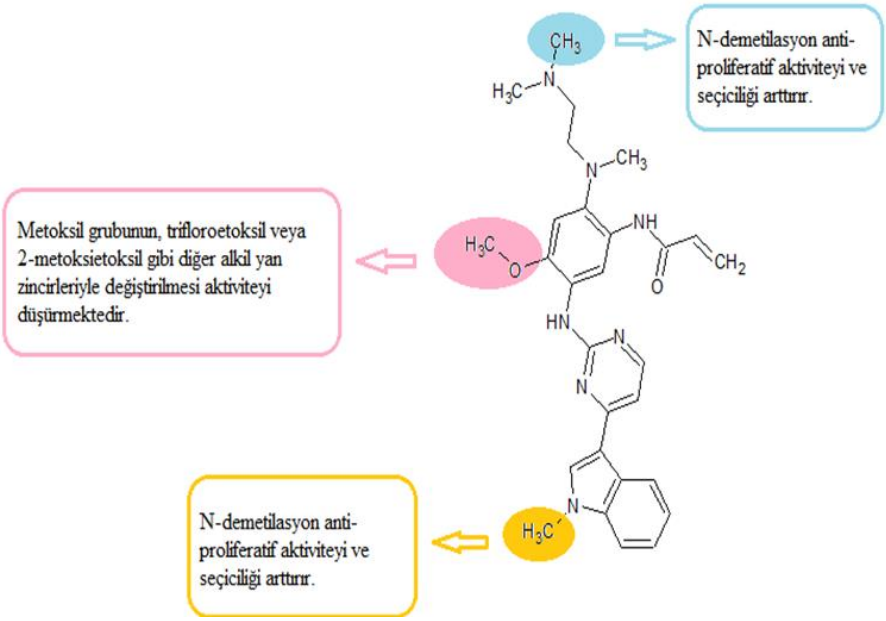
Şekil 32. Osimertinib metabolitleri (Malapelle et vd., 2018)

Osimertinib ağırlıklı olarak dışkı yoluyla (%68), daha az miktarda idrarla (% 14) elimine edilmektedir. Değiştirilmemiş ana ilaç, elimine edilen ilacın % 2'sini oluşturmaktadır (Greig, 2016).

Osimertinib'in Yapı Aktivitesi

Osimertinib'in yapı aktivite ilişkisi şekil 33'de verilmiştir (Acar et vd., 2019);

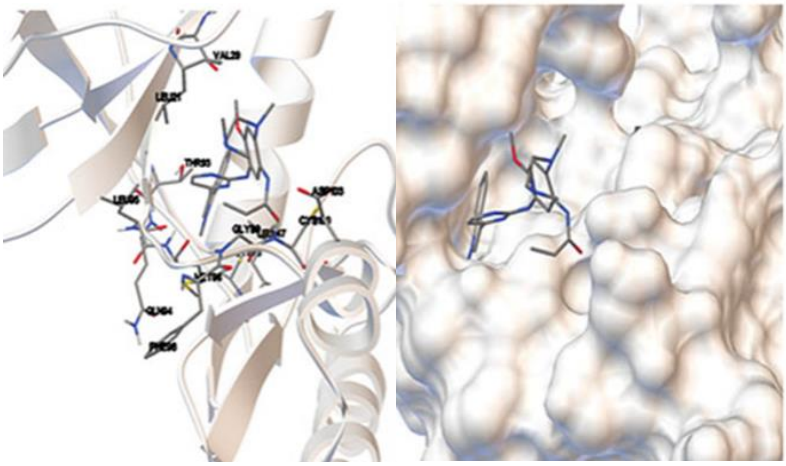
ISBN: 978-625-6971-99-8



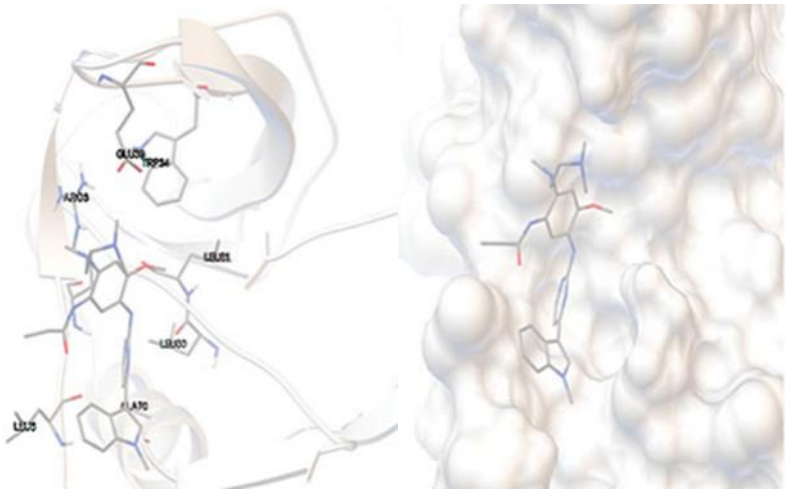
Şekil 33. Osimertinib'in yapı aktivite şeması (Acar et vd., 2019)

Osimertinib'in Moleküler Modelleme Çalışmaları

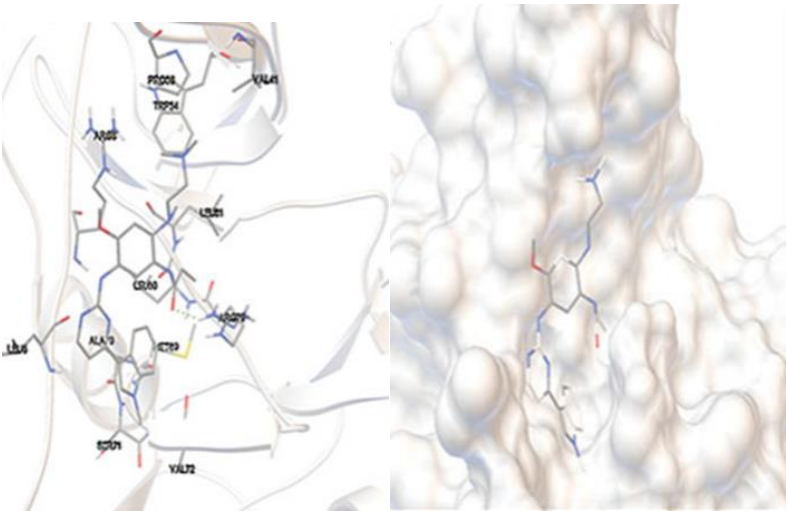
Osimertinib'in EGFR kinaz alanı ile etkileşimini araştırmak amacıyla doğal protein ve L844V ve C797S mutasyonlarıyla bir çalışma yapılmıştır (şekil 34, 35) (Assadollahi vd., 2019).



Şekil 34. EGFR'nin Osimertinib ile etkileşimi (Assadollahi vd., 2019)



Şekil 35. Osimertinib ile L844V mutasyonu arasındaki etkileşim (Assadollahi vd., 2019)



Şekil 36. Osimertinib ile C797S mutasyonu arasındaki etkileşim (Assadollahi vd., 2019)

Mutasyonlar ilaç duyarlılığını ve verimliliğini etkileyebilmektedir. Yapılan çalışma osimertinibin L844V mutasyonu için etkili bir ilaç olduğunu ancak C797S mutasyonu için etkili olmadığını göstermiştir (Assadollahi vd., 2019).

ISBN: 978-625-6971-99-8

SONUÇ

EGFR birçok kanser hücresinin büyümesinde, gelişmesinde, invazyon ve metastaz yapma yeteneğini geliştirmesinde rol oynamaktadır. Birçok morfolojik süreçte görevli olan EGFR, kanser hücrelerinde aşırı aktive olmakta ve/veya mutasyon geliştirmektedir. Kanser ile EGFR arasındaki ilişkinin keşfinin ardından EGFR sinyalizasyonunu inhibe edecek EGFR inhibitörleri geliştirme çalışmaları başlamıştır. Yoğun çalışmalar sonucunda çok sayıda etkili olabilecek bileşik geliştirilmiştir. Geliştirilen bazı EGFR tirozin kinaz inhibitörleri kullanıma girmiş, bazıları ise klinik çalışma aşamasını geçememiştir.

Gefitinib, KHDAK hastalarının yaklaşık %10'unda önemli derece tümör küçülmesine neden olmuştur. Bu bileşik 4-anilinokinazolin iskeletine sahiptir. Kinazolin halkasının 8 numaralı konumuna olası bir sübstitüsyon aktiviteyi önemli ölçüde azaltmakta, 6 ve 7 numaralı konumunda ise elektron verici grupların sübstitüsyonu aktiviteyi arttırmaktadır. IPASS çalışması ile 6. evre KHDAK hastalarında en uygun biyobelirtecin EGFR olduğu açıklanmıştır. EGFR mutasyonlu KHDAK hastalarında yaşam kalitesini arttırmakta ve progresyonsuz sağ kalımı sağlamıştır.

KHDAK hastalarında birinci basamak veya ikinci basamak kemoterapi tedavisinin başarısızlığını takiben, erlotinib kullanımının EGFR gen mutasyonu durumunda sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir. Erlotinib, 4-anilinokinazolin yapısındadır. Gefitinib ile benzer aktiviteye sahiptir.

Afatinib, 4-anilinokinazolin türevidir ve bir akrilamid grubu taşır. EGFR, HER2 ve ErbB4'ün geri dönüşümsüz inhibitörüdür. Klasik olmayan mutasyonlara sahip ileri evre akciğer adenokarsinomlu hastalarda gefitinib ve erlotinibe kıyasla ilk seçenek EGFR-TKI olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kemoterapi tedavisine kıyasla progresyonsuz sağ kalım açısından anlamlı üstünlük göstermiştir.

Neratinib, anilinokinolin halkasına sahip bir pan-HER inhibitörüdür. EGFR, HER2 ve HER4'ün tirozin kinaz aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmektedir.

Osimertinib, güçlü ve EGFR mutasyonlarına karşı seçici bir EGFR inhibitörüdür. Diğer bileşiklerden farklı olarak mono-anilinopirimidin yapısındadır. Pirimidin halkasının 2 numaralı konumuna bağlı olan 1-metilindol grubu yapıya elektrofilik özellik katmıştır. Preklinik olarak, *İn vitro* T790M mutasyonuna sahip kanser hücrelerinde sinyal yollarını ve hücresel büyümeyi güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.

Bu çalışma ile, EGFR inhibitörlerinin kanser tedavisinde yeni bir döne m açtığı görülmüştür. Mevut bileşiklerin yeni türevlerinin sentezlenmesine ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Yeni daha etkili olabilecek bileşiklerin tasarlanması ve geliştirilmesi amacıyla çalışmalar devam etmektedir.

Teşekkür: Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Lisans bitirme tezinden (Yazar: Verdanur Rüveyda ALPTEKİN, danışman: Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN) hazırlanmıştır.

REFERANSLAR

Acar, C., Gül ALTUNTAŞ, T., 2019. Hedefe Yönelik Kanser Tedavisinde Kullanılan Akıllı İlaçlar: EGFR İnhibitörleri. In J. Pharm. Sci, 44.

Assadollahi, V., Rashidieh, B., Alasvand, M., Abdolahi, A. and Lopez, J. A., 2019. Interaction and molecular dynamics simulation study of Osimertinib (AstraZeneca 9291) anticancer drug with the EGFR kinase domain in native protein and mutated L844V and C797S. Journal of Cellular Biochemistry, 120(8), 13046–13055.

Bareschino, M. A., Schettino, C., Troiani, T., Martinelli, E., Morgillo, F., er al. Ciardiello, F., 2007. Erlotinib in cancer treatment. Annals of Oncology, 18.

Castellino, S., O'Mara, M., Koch, K., Borts, D. J., Bowers, G. D., MacLauchlin, C., 2012. Human metabolism of lapatinib, a dual kinase inhibitor: Implications for hepatotoxicity. Drug Metabolism and Disposition, 40(1), 139–150.

Chavan, B. B., Sawant, V., Borkar, R. M., Ragampeta, S., Talluri, M. V. N. K., 2019. Isolation and structural characterization of degradation products of afatinib dimaleate by LC-Q-TOF/MS/MS and NMR: cytotoxicity evaluation of afatinib and isolated degradation products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 166, 139–146.

Deeks, E. D., 2017. Neratinib: First Global Approval. Drugs, 77(15), 1695–1704.

Dungo, R. T. and Keating, G. M., 2013. Afatinib: First global approval. Drugs, 73(13), 1503–1515.

Greig, S. L., 2016. Osimertinib: First Global Approval. Drugs, 76(2), 263–273.

Hidalgo, M. and Bloedow, D., 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: Maximizing the clinical potential of Erlotinib (Tarceva). Seminars in Oncology, 30(3H), 25–33.

Kenneth MacLeod, A., Lin, D., Huang, J. T. J., McLaughlin, L. A., Henderson, C. J. and Roland Wolf, C., 2018. Identification of novel pathways of osimertinib disposition and potential implications for the outcome of lung cancer therapy. Clinical Cancer Research, 24(9), 2138–2147.

Kourie, H. R., Chaix, M., Gombos, A., Aftimos, P. and Awada, A., 2016. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER2-

positive breast cancer and breast cancer with HER2 mutations. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology, 12(8), 947

Ling, J., Johnson, K. A., Miao, Z., Rakhit, A., Pantze, M. P., Hamilton, M., et al., 2006. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers. Drug Metabolism and Disposition, 34(3), 420–426.

Liu, W., Li, S., Wu, Y., Yan, X., Zhu, Y., Huang, J., Chen, Z., 2018. Metabolic profiles of neratinib in rat by using ultra-high performance liquid chromatography coupled with diode array detector and Q-Exactive Orbitrap tandem mass spectrometry. Biomedical Chromatography, 32(9).

Malapelle, U., Ricciuti, B., Baglivo, S., Pepe, F., Pisapia, P., Anastasi, P., et al., 2018. Osimertinib. In Recent Results in Cancer Research, 211, 257–276).

McKillop, D., Hutchison, M., Partridge, E. A., Bushby, N., Cooper, C. M. F., Clarkson-Jones, J.A., et al., 2004. Metabolic disposition of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in rat, dog and man. Xenobiotica, 34(10), 917–934.

Mohammadzadeh-Asl, S., Aghanejad, A., Yekta, R., de la Guardia, M., Ezzati Nazhad Dolatabadi, J. and Keshtkar, A., 2020. Kinetic and thermodynamic insights into interaction of erlotinib with epidermal growth factor receptor: Surface plasmon resonance and molecular docking approaches. International Journal of Biological Macromolecules, 163, 954–958.

Mokhtar, A. M., El-Messery, S. M., Ghaly, M. A., Hassan, G. S., 2020. Targeting EGFR tyrosine kinase: Synthesis, in vitro antitumor evaluation, and molecular modeling studies of benzothiazole-based derivatives. Bioorganic Chemistry, 104.

Nelson, M. H., Dolder, C. R., 2006. Lapatinib: A novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors. In Annals of Pharmacotherapy, 40, 2, 261–269.

Rahman, A. F. M. M., Korashy, H. M. and Kassem, M. G., 2014. Gefitinib. In Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, 39, 239–264.

Sharma, M. J., Kumar, M. S., Murahari, M. and Mayur, Y. C., 2019. Synthesis of novel gefitinib-based derivatives and their anticancer activity. Archiv Der Pharmazie, 352(5).

Shen, G. F., Liu, T. T., Wang, Q., Jiang, M., Shi, J. H., 2015. Spectroscopic and molecular docking studies of binding interaction of gefitinib, lapatinib and sunitinib with bovine serum albumin (BSA). Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 153, 380–390.

Steins, M., Thomas, M. and Geißler, M., 2018. Erlotinib. In Recent Results in Cancer Research, 211, 1–17.

Stopfer, P., Marzin, K., Narjes, H., Gansser, D., Shahidi, M., Uttereuther-Fischer, M., et al., 2012. Afatinib pharmacokinetics and metabolism after oral administration to healthy male volunteers. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 69(4), 1051–1061.

Swaisland, H. C., Smith, R. P., Laight, A., Kerr, D. J., Ranson, M., Wilder-Smith, C. H., et al., 2005. Single-Dose Clinical Pharmacokinetic Studies of Gefitinib. In Clin Pharmacokinet, 44, 11.

Tiwari, S. R., Mishra, P. and Abraham, J., 2016. Neratinib, A Novel HER2-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor. In Clinical Breast Cancer, 16, 5, 344–348.

Tu, Y., Ouyang, Y., Xu, S., Zhu, Y., Li, G., Sun, C., et al., 2016. Design, synthesis, and docking studies of afatinib analogs bearing cinnamamide moiety as potent EGFR inhibitors. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 24(7), 1495–1503.

Voigtlaender, M., Schneider-Merck, T. and Trepejes, M., 2018. Lapatinib. In Recent Results in Cancer Research, 211, 19–44.

Wani, T. A., Bakheit, A. H., Abounassif, M. A. and Zargar, S., 2018. Study of interactions of an anticancer drug neratinib with bovine serum albumin: Spectroscopic and molecular docking approach. Frontiers in Chemistry, 6.

Wecker, H. and Waller, C. F., 2018. Afatinib. In Recent Results in Cancer Research, 211, 199–215.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 14

ISBN: 978-625-6971-99-8

PRİMER MEGAÜRETER VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Fatma ÖZCAN SIKI

GİRİŞ:

Konjenital üropatiler arasında primer megaüreter (PM) sık görülen bir hastalıktır. Megaüreter oldıkça genişlemiş üreteri ifade eder. Bu terim non spesifiktir ve patofizyolopjiye bir anlam katmaz. Patofizyolojiyi anlayabilmek için normal anatomiyi genel hatlarıyla bilmek gerekir. PM'Ler 1-Obstrüktif (Tıkanmış) Megaüreter

2-Reflülü Megaüreter

3-Reflüsüz- Obstrüksiyonsuz Megaüreter

4-Reflülü Obstrükte Megaüreter olmak üzere dörde ayrılır(1).

1-ANATOMİ

Üreter kabaca 3 kısıma ayrılır

Üreteropelvik bileşke

Orta kısım

Üreterovesikal bileşke

Üreter retroperitoneum içinde gevşek bir kılıf içinde çevrilidir ve bu sayede retroperitona yayılım gösteren tm den korunabilir. Proksimalde üreteral kılıf ve üreteral adventisya renal pelvis ile devam eder. Distalde ise bukılıf ve üreteral adventisya , Waldeyer kılıfını oluşturmak için buraya katılır ve derin trigonun bir kısmı olarak mesane duvarına doğru yayılır.

Üreter zengin bir arteriyal ağla kanlanır preoksimalde yaygın olarak renal arterden gelen bir dalla beslenirken , orta kısım aorta ve gonadal arterlerden dal alır . Distal üreter ise internal iliac, süperior ve inferior vesical arterlerden gelen

dallarla beslenir. Ayrıca periüreteral bir arteriyel pleksus üreterin en dışında bulunan advetisya tabakası boyunca üreterin tamamını besler .

Proksimal üreter renal ve aortik pleksuslar aracılığı ile nöronal inervasyon alır, orta kısım superior hipogastrik pleksus ile inerve edilirken , üreterovesikal segment ise pelvik pleksus aracılığı ile uyarılır(2).

2-PATOFİZYOLOJİ

2.1-OBSTRÜKTİF (TIKANMIŞ) MEGAÜRETER

Primer obstrüktif megaüreter (POM) obstrüktif özellikle üropatisi olan çocukların %25 ini oluştururve erkek çocuklarında 4 kat daha fazla görülür. Sol üreter daha fazla etkilenir ve karşı böbrek de hafif oranda obstrükte veya displastik olabilir. POM e sebep olan değişik teoriler konuşulmuş ve bunların bir kısmı bilimsel olarak ispatlanmıştır . Bunlar arasında;

-Üreterovesikal üreter içindeki kas liflerinin lokalize yetersizliği ve yetersizliğin hemen proksimalindeki sirküler kas liflerinin hipertrofisi ile sonuçlanan adinamik bir distal yapı oluşması ;

-Jukstavesikal bölgede anormal asetilkolinesteraz aktivitesi , norepinefrine tonik cevap ve intraselluler kalsiyum artışı

-Ektopik üreterde normal üreteral kas yapısının olmsına karşılık lümenin normalden daha dar olması ve intravezikal bölgede ikinci bir sirküler kas tabakası ile çevrilmesi distal üreterde müdahale ile düzelebilecek bir darlığa neden olur ki ektopik açılımlı megaüreter tedavisi bu nedenle erken yapılmalıdır

-Bazı POM formları ise zamanla gelirşir bu da üreterin iç longituidnal kas tabakasında gelişen segmental hipoplazi ile anormal derecede artan transforme edici büyüme faktörü-betanın (TGF-β) kas hücrelerinin farklılaşmasını ve gelişmesini baskılamasıdır. Fetusun 11-12. Haftalarında TGF-β düzeyi belirlenebilir olanda olup POM olan 2 yaş altı çocuklarda tespit edilmişken tedavi sonrası düzeyin düştüğü görülmüştür(3).

2.2-REFLÜLÜ MEGAÜRETER

Reflü olan megaüreter endoskopik olarak belirgin üreteral orifis ile karakterizedir. Mesane dolumu ve işeme sırasında ortaya çıkan mesane içi basınç artışı ile idrar üretere geçerek mekanik genişlemeye yol açar. Reflü megaüreteri , obstrükte megaüreter ve normal üreter karşılaştırıldığında reflülü megaüreterde kollajen liflerin düz kaslara oranının iki kat arttığı görülmüştür. Aynı çalışmada kollajen lif tipleri de belirlenerek obstrükte ve reflülü megaüreterin ikisinde de kollajen tip I ve tip III liflerinde artış olduğunu göstermiştir. Ancak reflülü

ISBN: 978-625-6971-99-8

megaüreter diğer megaüreterlerden daha fazla tip III kollajen içerdiği için bu üreterin esneme kabiliyeti daha zayıftır ve bu nedenle reflülü megaüreterin tedavi sonrasındaki başarı oranı daha düşüktür.

Reflülü megareter Prune Belly Sendromu ile ilişkilidir. Makroskopik olarak bu üğreterler dilate tortioze ve uzamıştır. Endoskopik olarak üreter orifisleri daha lateralde ve golf çukuru görünümündedir ve divertikülle ilişkili olabilir. Üreterdeki katlanma ve kıvrılmalara sekonder obstrüksiyon görülebilir. Histolojik olarak normal gelişim gösteren üreter kasında fibroz doku artışı vardır. Kollajen düz kas oranı artmıştır ve zayıf dinamik karakteri etkisiz peristatizm ve üriner dolgunlukla sonuçlanır. Üreterin sinir pleksuslarında azalma vardır. Üreterik anomaliler distal üreterde daha baskındır(4).

2.3-REFLÜSÜZ- OBSTRÜKSİYONSUZ MEGAÜRETER

Reflüsüz ve nonobstrükte megaüreter en sık antenatal olarak teşhis edilmiş hidronefrozlu yenidoğanlarda görülür. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte fetal renal fizyolojisnin önemli solü olduğu düşünülmektedir. Renal vasküler dirençi glomerlar filtrasyon hızı ve üriner konsantrasyondaki hızlı değişiklikler doğum öncesine göre idrar üretimini 4-6 kat arttırır ve üreter idrar atımındaki bu artışı dinamik yeteneğinin üstüne çıkarak yapmaya çalışırken geçici olarak dilatasyona uğrar.

Reflüsüz megaüreterli çocukların tedavisi böbrekteki hidronefrozun derecesine göre belirlenmelidir. Grade 1-2-3 hidronefrozlu çocuklarda 1-2 yaşına kadar tedavi grekirken garde 4-5 hidronefrozda en geç 2 yaşında tedavinin tamamlanmış olması gerekir(5).

2.4-REFLÜLÜ OBSTRÜKTE MEGAÜRETER

Reflülü obstrükte megaüreter üreter orifisinin mesane boynuna yakın bölgelere olan ektopik açılımıyla oluşur. Mesane dolma sırasında , mesane boynu kapandığından distal bir obstrüksiyon etkisi ortaya çıkarken voiding sırasında ise mesane boyunu açılır ve reflüye izin verir. Şüpheli durumların teşhisi için dolma ve boşalma sistoüretrogramı dikkatli çekilmelidir(6).

3-TEŞHİS

3.1.ULTRASONOGRAFİ

Antenatal hidronefrozun değerlendirilmesinde primer görüntüleme yöntemidir. Böbrek parankim ekojenitesi , hidropnefroz ve derecesi , üreter dilatasyonu , üreterin katlantıları ve tortioz yönü, dilate üreterin mesaneye açılış lokalizayonu ve hatta mesaneye açılma düzeyinden hemen önce ki artmış peristaltik hareketle

obstrüktif paterni değerlendirmek için ultrasonografi ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Antenatal hidronefrozu olan bir bebekte en erken postnatal 72 saat sonra yapılmalıdır. Çünkü yenidoğanın geçici oligürik dönemi olan bu postnatal ilk 72 saatte böbrek yerterli idrar yapamadığı için hidronefroz derecesinin değerlendirilmesi sağlıklı olmaz. Mümkünse postnatal 7-10 günde ilk ultrason yapılmalı ve ortalama 2 hafta sonra tekrar edilmelidir. Hidronefrozun veya hidroüreteronefrozun artma derecesine göre sonraki adım planlanır.

3.2-VOİDİNG-SİSTO-ÜRETROGRAFİ

Vezikoüreteral reflüyü belirlemede temel görüntüleme yöntemidir. Mesane, mesane boynu ,üretra,ve üreterin anatomik görüntüsü değerlendirilir ki bu da teşhis ve tedavi için öncemlidir.

3.3-RADYONÜKLİD RENAL SİNTİGRAFİ

Diüretikli renal sintigrafi böbreğin fonksiyonel ve dinamik yapısı hakkında en önemli bilgileri sunar obstrüksiyon derecesi renal geri emilim ,ekskresyon, peak aktivite zamanı ,lasiks sonrası yarılanma süresini de içeren bir çok parametrenin değerlendirilmesiyle belirlenir. Obstrüksiyonu değerlendirmek için daha yaygın kullanılan radyofarmasötiklerin ikisi technetium 99m (99mTc) DTPA (dietilen triaminopenta-acetic-acide) ve 99mTc MAG3 (mercapto-penta-acetic-acide)' dir. DTPA glomerular bir ajandır ve düşük neonatal GFR nedeniyle yaşamın ilk ayında sınırlı bilgi verir. MAG3 böbrek tarafından ekstre edilir ve GFR ye değilde efektif renal plazma akımına bağlıdır. Bu geri planda daha az sapmalara neden olur. Bu nedenle MAG3 neonatal dönemde daha çok tercih edilmelidir.

Üreter obstrüksiyon modeli değerlendirildiği zaman böbrek ve üreter için ayrı ayrı aktivite eğrilerinin olması gerekir. Basit bir şekilde sadece böbreğin değerlendirilmesi böbrekten obstrükte üretere radyofarmasötiğin geçişi gösterdiğinde yanıltıcı olabilir. Bu nedenle üreter üzerindeki aktivite eğrilerinin elde edilmesi distal üreterdeki obstrüksiyonu doğrulayacaktır.

3.4-MANYETİK REZONANS ÜRGRAFİ(MRU):

Megaüreterin tanısında güvenle kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Gonalinium ile çekilen MRU , inrtavenöz ürografi ve konvansiyonel bilgisayarlı tomografiler için kullanılan ajanlardan daha az nefrotoksik olduğu için böbreğin risk altında olduğu durumlarda bu görüntüleme yöntemi tercih edilir. Böbreğin parankimi ; pelvis yapısı ; üreteropelvik bileşke , üreterin genişliği ve dilate veya tortioze görüntüsü , üreterovezikal bileşkenin mesaneye giriş düzeyi , mesane yapısı , çift toplayıcı sistem olup olmadığı gibi üriner sisteme ait anatomik yapı net olarak görülebilir(7).

ISBN: 978-625-6971-99-8

3.5-PERKÜTAN PERFÜZYON ÇALIŞMALARI :

Günümüzde pek kullanılmaz i çünkü invaziv bir yöntemdir. Anestezi altında perkütan renal ve mesane katateri yerleştirilir. Renal kataterden 10 ml/dk lık infüzyon başlanır ve pelvis içindeki basınç ölçülür. Renal pelvis basıncı 14cmH2O ve üstü ise distal üreter obstrüksiyonu olarak kabul edilir

4-TEDAVİ

Megaüreterin tedavi şekli doğru sınıflamaya bağlı olarak değişir. Primer problemin uygun tedavisi megaüreterin ikincil sebeplerinin (nörojenik mesane, posterior üretral valv, üreterosel ,disbeters insipitus veya retroperitoneal bir patoloji gibi..) olup olmamasına bağlıdır. Bu problemlerin tedavisi ile mega üreter de tedavi edilmiş olur.

4.1-REFLÜLÜ MEGAÜRETER

Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda medikal tedavi sonrası profilaktik antibiyotik başlanmalı ve en uygun zamanda uygun cerrahi işlem yapılmalıdır. Genellikle yendidoğan döneminde ve erkek bebeklerde görülür. Bu durumda mesane boynu obstrüksiyonu veya posterior üretral valv dışlanmalı sonrasında gerek endoskopik gerek açık cerrahi işlemle müdahale edilmelidir. Literatür bilgileri yenidoğan döneminde açık cerrahi işlemlerin invaziv olması ve mesanenin yeterli büyüklükte olmaması nedeniyle komplikasyon olma ihtimalinin yüksek olması nedeniyle endoskopik cerrahi işlemlerin ön planda değerlendirilmesi gerektiğini belirtse de 6 aydan sonra yapılan üreteroneosistostomilerin güvenli olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Megasistis (aşırı dilate mesane)-megaüreter ;geniş kapasiteli ince duvarlı bir mesane ile masif primer vezikoüreteral reflünin birlikteliğidir. Megasistis-megaüreter , antenatal biletreal reflü tanısı konan erkek bebeklerin yaklaşık %80 inde oluşur ve renal bozulma ile birliktedir. Etyolojde , erkek bebeklerde yüksek işeme basıncı oluşur ve bu yüksek basınç progresif olarak üst üriner sistemde hidronefrozise yol açar. Mesanenin kasılmasıyla üreterlere geçen idrar , mesanenin boşalması bittikten sonra gevşemesi ile üreterlerdeki idrarın tekrar mesaneye hızla dolmasıyla yine idrarın üreterlere heraketi döngüsü ile mesane giderek genişler. Zamanla bu döngü sürekli olarak tekrarlar ve mesane hacmi ile üreter genişliği giderek artar . tuvalet eğitimi olan çocuklarda ikili işeme ile işeme sonrası mesane içine üreterlerden tekrar boşalan volüm 10-15 dk sonraki ikinci işemede tekrar boşaltıldığı için genişleyen mesane küçülür ve hidronefroz gerilemeye başlar. Temiz aralıklı kataterizasyon ise yenidoğan ve tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda rezidü idrarın boşaltılmasını sağlar ve gerekli operasyonun yapılacağı

yaşa ulaşılmasına kadar fayda sağlar. Tabi ki megasistis -megaüreterli çocukta reflünün operatif olarak düzeltilmesi en iyi tedavi yöntemidir(4).

4.2-REFLÜSÜZ-OBSTRÜKSİYONSUZ MEGAÜRETER :

Fetal ultrasonografi ile teşhis edilen yenidoğanların yaklaşık %6-10 unu non-reflüksif non-obstrükte megaüreter oluşturur. Yeterli üreteral drenaj olup olmadığını anlamak için fonksiyone bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Başlangıç medikal tedavisi profilaktik antibiyotikler olacaktır. Reflüsüz-obstrüksiyonsuz megaüreter genellikle zamanla normale döner (8).

4.3-OBSTRÜKTE-REFLÜLÜ MEGAÜRETER:

Obstrükte reflülü megaüreter lateral olarak pozisyonlanmış aperistaltik distal segment veya üreterin ektomik açılımının mesane boynu/posterior üretraya doğru yönlenmesinin bir sonucu olarak oluşur.durumun acil olmamasına rağmen , üreterin yapısal bozulma riskini ve üriner sistem enfeksiyonlarını azaltmak için özellikle obstrüksiyon oluşturan durumlarda operatif tamir gereklidir(9).

4.4-OBSTRÜKTE MEGAÜRETER:

Tanısı konduktan sonra profilaktik antibiyoterapi ve ultrasonografi ile renal parankim incelmesi ve hidronefroz derecesinin artp artmadığı yakın takip edilemelidir. Bir yaşın altındaki çocuklarda hızlı ve acil drenajın gerektiği durumlarda üreterokunestomi veya daha az invazif olan nefrostomi yapılabilir. Son yıllarda üreterovezikal bileşkeye yapılan balon dilatasyon veya duoble J stent takılması da endoskopik yapılan ve daha non invazif olan tedavi şekilleridir. Başarı oranları değişken olan bu endoskopik girişimlerin bir yaş altında güvenle kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Bir yaşında sonra ise genişlemiş üretere yapılan daraltma işlemi ile birlikte(Star ve Kalicinski yöntemleri) üreteroneosistostomi yapılabilir(3, 10, 11)

KAYNAKLAR

1.Shenoy M, Rance C. Is there a place for the insertion of a JJ stent as a temporizing procedure for symptomatic partial congenital vesico-ureteric junction obstruction in infancy? BJU international (Papier). 1999;84(4):524-5.

2.Hodges SJ, Werle D, McLorie G, Atala A. Megaureter. ScientificWorldJournal. 2010;10:603-12.

3.Ibrahimi A, Ziani I. Primary obstructive megaureter. Pan Afr Med J. 2020;37:296.

4.Simoni F, Vino L, Pizzini C, Benini D, Fanos V. Megaureter: classification, pathophysiology, and management. Pediatr Med Chir. 2000;22(1):15-24.

ISBN: 978-625-6971-99-8

5.Antón-Pacheco Sanchez J, Gomez Fraile A, Aransay Brantot A, Lopez Vazquez F, Encinas Goenechea A. Diuresis renography in the diagnosis and follow-up of nonobstructive primary megaureter. Eur J Pediatr Surg. 1995;5(6):338-41.

6.Dekirmendjian A, Braga LH. Primary Non-refluxing Megaureter: Analysis of Risk Factors for Spontaneous Resolution and Surgical Intervention. Frontiers in Pediatrics. 2019;7(126).

7.Morin CE, McBee MP, Trout AT, Reddy PP, Dillman JR. Use of MR urography in pediatric patients. Current urology reports. 2018;19(11):1-11.

8.DiRenzo D, Persico A, DiNicola M, Silvaroli S, Martino G, LelliChiesa P. Conservative management of primary non-refluxing megaureter during the first year of life: A longitudinal observational study. J Pediatr Urol. 2015;11(4):226.e1-6.

9.Chiodini B, Ghassemi M, Khelif K, Ismaili K. Clinical Outcome of Children With Antenatally Diagnosed Hydronephrosis. Frontiers in Pediatrics. 2019;7(103).

10.Giovanni T, Agnese R, Elise B, Francesco T, Antonio F, Giovanni D. High-pressure balloon dilatation for the treatment of primary obstructive megaureter: is it the first line of treatment in children and infants? Swiss Medical Weekly. 2021;151.

11.Demiri C, Lambropoulos V, Mouravas V, Kepertis C, Godosis D, Tsopozidi M, et al. Endoscopic treatment of obstructive ureterohydronephrosis in children. The Pan African Medical Journal. 2020;36.

BÖLÜM 15

ISBN: 978-625-6971-99-8

HEPATOSELÜLER KARSİNOMADA İMMUNSÜPRESİF MİKROÇEVRENİN BİLEŞENLERİ

Veteriner Hekim Serdar VANLI[1]

Dr. Öğr. Üye. Gökhan AKÇAKAVAK[2]

1. GİRİŞ

Hepatoselüler karsinoma (HCC), hepatit B ve C, aşırı alkol tüketimi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, diyabet ve obezite gibi farklı etiyolojilerden kaynaklanan kronik inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili bir kanserdir. Kronik inflamasyon, doku yeniden yapılanması, genetik değişiklikler ve hücre sinyal mekanizmalarındaki modifikasyonlar immün baskılamayı tetikleyen önemli süreçler olarak kabul edilir. Progresif immünosupresyon, HCC karsinogenezinde ve ilerlemesinde rol oynayan anti-tümör immünitenin inaktivasyonuna yol açar (Refolo ve ark 2020). Karaciğer sürekli olarak gıda antijenlerine ve bağırsaktan gelen düşük dozlu endotoksinlere maruz kalır. Bu nedenle karaciğer oldukça tolerojeniktir ve fizyolojik olarak bağırsaktan türetilen maddelere karşı olumsuz bağışıklık tepkilerini önler (Heymann ve Tacke 2016). Karaciğerin immün mikro ortamı hepatositler, immün hücre alt grupları, immün reseptörler ve ligandlar, sitokinler ve kemokinler, hücre dışı matriks ve diğer elementlerden oluşan çok bileşenli bir ağdır. Karaciğer, Kupffer hücreleri (KC'ler) olarak bilinen dokudaki yerleşik makrofajların en büyük popülasyonuna sahiptir. Aynı zamanda yüksek frekansta dokuda yerleşik doğal öldürücü (NK) hücreler, T lenfosit benzeri NK (NKT) hücreleri, Gamma delta (γδ) T hücreleri ve B hücrelerine de bünyesinde bulundurur (Giraud ve ark 2021).

Kronik karaciğer iltihabı, hepatositler ve biliyerepitelyal hücreler de dahil olmak üzere hepatik epitelyal hücrelere zarar verir. Karaciğerin yenilenme kapasitesi yüksek olduğundan ilgili hasar önemli miktarda hücre çoğalmasına neden

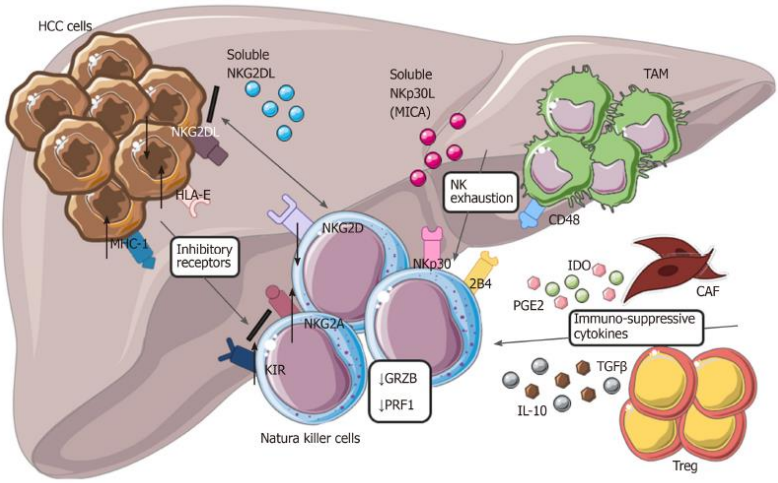
[1] Ilgın İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, ORCID ID: 0000-0001-5811-9571
[2] Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID ID: 0000-0001-5949-4752

olur. Kronik inflamasyon makrofaj ve olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin infiltrasyonu ve sitokinlerin düzensiz üretimi ile karakterize edilmektedir ve HCC karsinogenezinin ve tümör ilerlemesinin ana tetikleyicilerinden biri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu süreçte çeşitli sinyal yollarında meydana gelen mutasyonlar ve aşırı uyarımlar, TERT mutasyonları ve artan oksidatif stres HCC ilerlemesine neden olarak invazyon ve metastazı uyarır (Refolo ve ark 2020).

1.1. HCC'de Tümör Mikroçevresi

Tümör mikroçevresi, tümör dokusu içesindeki, tümör hücreleri ile ilişkide olan kanser hücresi olmayan hücre ve yapılarını tanımlar. Bu alanda fibroblastlar, immün hücreler, kan damarları, sinyal molekülleri, ekstrasellüler matrix (ESM veya ECM), bağ doku, integrinler ve sitokinler yer alır. Tümör mikroçevresi tümörün anjiyogenezinde, periferik immün tolerans gelişiminde, ilaç direncinde ve tüm bunların sonucunda tümör progresyonunda aktif rol oynamaktadır (Fane ve Weeraratna 2019). Tümör mikroçevresi, kanser hücrelerine karşı savaşan lenfositlerin fonksiyonuna, sitotoksisitesine ve çoğalmasına direkt hasar verir. Dendritik hücre, Miyeloid Türevi Baskılayıcı Hücreler (MDSCs) ve tümör hücrelerinden salgılanan indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) enzimi, triptofanı katabolize edip kynurenine denen metaboliti açığa çıkarır. Bu olay klonal T hücre büyümesini engeller ve T lenfositlerin Treg'lere dönüşmesine yol açar. Ayrıca, IL-6 üretimine neden olur. Artan IL-6 konsantrasyonu MDSC'lerin, Treg'lerin baskılayıcı fonksiyonlarını artırır. Ayrıca aşırı aktive olan *Nuclear Factor-kappa B* (NF-κβ), COX-2, Transforming growth factor-beta (TGF-β) gibi sinyal yolakları kronik inflamasyonu daha da şiddetlendirerek tümör progresyonuna katkıda bulunur. Bu baskılayıcı fonksiyonlardan en çok tümör hücrelerini ilk aşamada yok eden NK hücreleri ve bu hücrelerin sitotoksisitesi etkilenir (Hornyák ve ark 2018)(Şekil-1.1).

ISBN: 978-625-6971-99-8

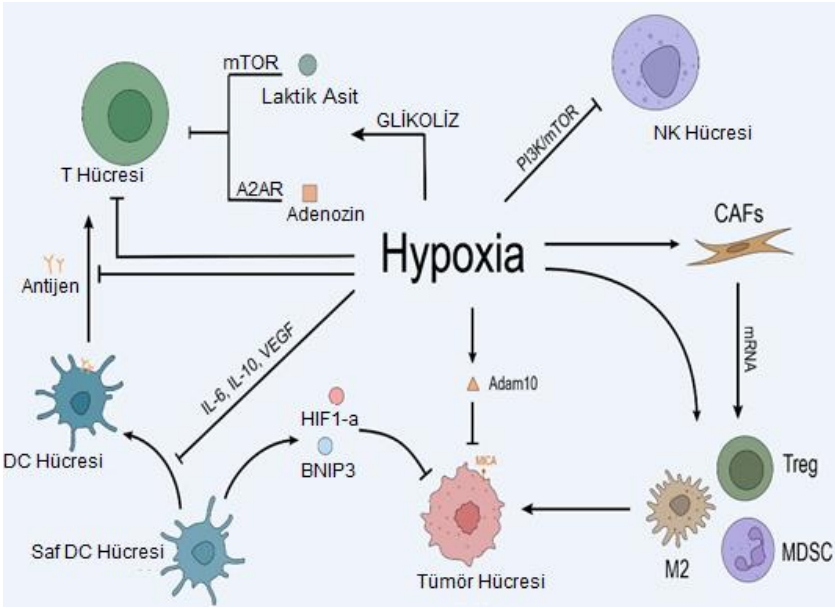


Şekil-1.1 Hepatoselüler karsinomda doğal öldürücü (NK) hücrelerin sitotoksik aktivitesinin modülasyonu (Polidoro ve ark 2020)'den düzenlenmiştir. Tümörle ilişkili makrofajlara sahip tümör hücreleri ve tümör mikro çevresi içindeki diğer hücreler, doğal öldürücü hücrelerin (NK) işlevsiz aktivitesinde rol oynar ve bunların malign hücreleri tanıma ve ortadan kaldırma yeteneklerini azaltır. NKG2D'nin aşağı regülasyonu, farklı inhibe edici reseptörlerin yukarı regülasyonu, kanserle ilişkili fibroblastlardan ve Treg'den sitokinlerin salgılanması, CD48/2B4'ün etkileşimi, NK tükenmesinde rol oynayan ana mekanizmalardır. CAF: Kanserle ilişkili fibroblastlar; TAM: Tümörle ilişkili makrofajlar; MHC-1: temel doku uyumluluk kompleksi sınıf I; KIR: Killer Ig benzeri reseptörler.

Hızlı çoğalan hücre popülasyonu hipoksiye neden olur. Hipoksi, *Hypoxia-inducible factor 1*-alpha (HIF-1α) üretimi ve yeniden damar oluşumuna (neoanjiyogenez) ve tümör progresyonuna yol açar. HIF-1α yolağının aktive olması epitelyal mezenkimal dönüşümü tetikler. E-kadherin üretimine yol açarak tümörün migrasyon ve invazyon yeteneğini artırır. HIF-1α, normal koşullarda hücrede ubiquitin ilişkili degradasyon sistemiyle parçalanır. Hipoksik durumda HIF-1β ile heterodimer oluşturup hipoksik cevap elementine (HREs) bağlanır ve hücre çekirdeğine bazı transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu transkripsiyon faktörleri sağkalım, anjiyogenez ve çoğalma gibi fonksiyonlarla ilişkilidir ve sonuçta tümör progresyonuna yol açarlar (Tsai ve ark 2014).

Hipoksik ortamda genetik instabilite artar ve DNA hasar tamir mekanizması bozulur. Tümör mikroçevresinde artan ilgili hasara bağlı olarak birçok sinyal mekanizması tümör lehine işlev görür. Tümör hücreleri hipoksik koşullarda glikoliz üzerinden enerji üretmeye çalışır ve ortaya çıkan laktik asit dokuda birikerek ortamı asidik (pH 6,5-6,9) hale getirir. Bu durum ekstrasellüler matrixin yıkımının

artmasına ve tümör açısından migrasyonun kolaylaşmasına yol açar. Aslında tümör hücreleri normo-oksik ortamda da aerobik glikolizi tercih eder ve mitokondriyal yolu kullanmaz. Bu durum Warburg etkisi olarak bilinir (Kroemer ve Pouyssegur 2008). Mikroçevrede gelişen hipoksi, T ve B lenfositlere antijen sunan dendritik hücre fonksiyonunu olumsuz etkiler. Dendritik hücre fonksiyonunun bozulması tümör ilişkili makrofaj (TAM) polarizasyonuna yol açar. Buradan anlaşılacağı üzere tümör mikroçevresinde kronik bir inflamasyon süreci mevcuttur. Bu sürece hem tümör hücrelerinin salgıladığı enflamatuar mediatörler hem de mikroçevre ve tümör etkisiyle değişime uğramış immün hücrelerin katkısı vardır (Cornelissen ve ark 2012)(Şekil-1.2).



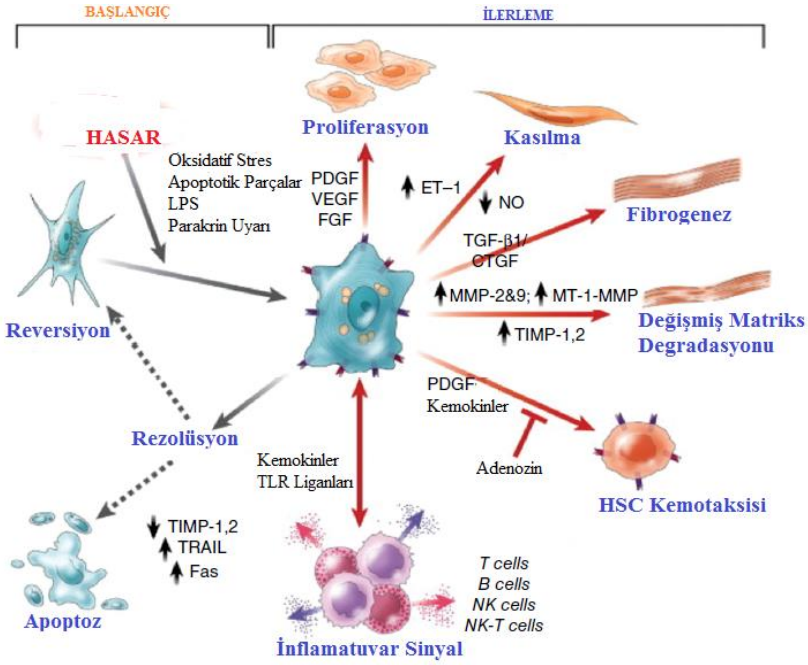
Şekil-1.2 Hipoksinin HCC tümör mikroçevresinde immun sistem hücreleri üzerine etkileri (Chen ve ark 2022)'den düzenlenmiştir.

Makrofaj ve olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin infiltrasyonu ve düzensiz sitokin üretimi ile karakterize edilen kronik inflamasyon, HCC ve tümör ilerlemesinin ana tetikleyicilerinden biri olarak düşünülebilir. Premalign aşamasında, enflamatuar sinyal yollarının kronik aktivasyonu, ROS (reaktif oksijen türleri) ve NOS (nitrojen oksijen türleri) oluşumuyla sonuçlanır. Premalign ortamdaki enflamatuar hücreler çok çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler, prostaglandinler ve proanjiyojenik faktörler üretir. Bu faktörler hepatositlerin farklılaşmasını destekleyen, ancak aynı zamanda anti-apoptotik yolların aktivasyonu ve bağışıklık gözetiminin engellenmesi yoluyla hayatta kalmalarını sağlayan bir

mikro ortam oluşturmada anahtar rol oynarlar (Bishayee 2014). Kronik hasar sonucu karaciğer tepki olarak, hücre dışı matrisin (ECM) bileşenlerini ve endotelyal hücrelerin göçünü, neoanjiyogenezi ve fibrozisi teşvik eden büyüme faktörlerini üreten hepatik yıldız hücreleri ve makrofajların aktivasyonunu içerir. Bu süreç, parankim distorsiyonu ve progresif kılcalizasyon, endotel hücre fenestra boyutunun azalması ve Disse alanı içinde kolajen tip IV ve laminin dahil olmak üzere bazal lamina bileşenlerinin birikmesi ile karakterize edilen vasküler yapı ile ilişkilidir. İnflamasyon ve oksidatif DNA hasarı bağlamında bu süreç, preneoplastik hepatositlerde veya karaciğer kök hücrelerinde mutasyonların ve epigenetik anormalliklerin birikmesine yardımcı olur, böylece displastik nodüllerin gelişimini ve bunların erken malign HCC dönüşümünü destekler. Bu nedenle, HCC yalnızca bir hücre ve hücre dışı matriks (ECM) karışımı değildir; birbirleriyle ve çevresindeki dokuyla etkileşime giren çeşitli hücre tiplerini içerir ve uyumlu bir mikro ortam içinde karmaşık bir etkileşim ağı oluşturur. Stromal bileşenler, tümör büyümesini destekler ve birlikte tümörün fenotipini belirleyen kanser hücresi proliferasyonu, göçü ve istilası ile anjiyojenezin aktivasyonunun uyarılması yoluyla istilayı destekler (Hernandez–Gea ve ark 2013)

HCC’de trombositoz tümörün ilerlemesine ve kötü prognoza sahip olmasına neden olabilir. Trombosit aktivasyonu hücresel proliferasyona ve neoanjiyojenez'e aracılık eden birkaç büyüme faktörlerinin ekspresyonunu indükler (Iannacone ve ark 2005). Trombositozda saptanan yüksek trombosit seviyeleri ve ilişkili GF'ler, büyük boyutlu HCC'ler ile önemli ölçüde ilişkilidir (Carr ve Guerra 2013, Carr ve ark 2014). Hem trombositoz hem de büyük tümör boyutu, portal ven trombozu, metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olarak yüksek insidansla bildirilmektedir (Borsig 2008, Leslie 2010). Trombositlerin karaciğer hasarına katkıda bulunduğu bir mekanizma, LSEC'lere (karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri) integrine bağımlı yapışmalarıdır ve bu nedenle NF-κβ sinyali ile aktive edilir. Aktive edilmiş LSEC'ler, lökositlerin endotelyuma toplanmasını ve yapışmasını düzenleyen spesifik kemokinler salgılar (Lalor ve ark 2013). Kronik inflamasyon ayrıca karaciğer mikro ortamındaki çeşitli hücre tipleri arasında çapraz karışma yoluyla doku yeniden şekillenmesine yol açar. Fibroblastlar ve Hepatik stellat hücreleri (HSC)'ler de dahil olmak üzere stromal hücreler ECM sentezini artırabilir (Puche ve ark 2011). İmmün hücreler, stromal hücrelerin aktivasyonu veya HCC mikro ortamının yapısını ve işlevini değiştiren ECM'yi spesifik olarak parçalayan MMP'lerin sentezi yoluyla ECM'nin yeniden şekillenmesine katkıda bulunabilir. Pozitif geri besleme döngüsü ile aktifleştirilmiş HSC'ler, aynı zamanda Kupffer hücreleri, makrofajlar ve trombositler daha fazla HSC'yi aktive eden TGF-β salgılanmasından sorumludur.

Sonuç olarak, ECM moleküllerinin, MMP-2, 9 ve 13 gibi doku MMP'lerinin ve TIMP1 gibi MMP inhibitörlerinin üretimi ve salınımı artmıştır (Puche ve ark 2011, Park ve ark 2015)(Şekil-1.3).



Şekil-1.3 Karaciğer hasarı ve rezolüsyonu sırasında hepatik yıldız hücre aktivasyonu ve kaybı yolları (Friedman 2008)'dan düzenlenmiştir. Yıldız şeklindeki hücre aktivasyonunun özellikleri, inisiyasyonu uyaranlar ve sürekliliğe katkıda bulunanlar arasında ayırt edilebilir. Başlatma, oksidan stres sinyalleri (reaktif oksijen ara maddeleri), apoptotik cisimler, lipopolisakkarit (LPS) ve hepatik makrofajlar (Kupffer hücreleri), sinüzoidal endotel ve hepatositler dahil olmak üzere komşu hücre türlerinden gelen parakrin uyaranları içeren çözünür uyaranlar tarafından tetiklenir. FGF: fibroblast büyüme faktörü, ET-1: endotelin-1, NO: nitrik oksit, MT: membran tipi.

Tümör hücreleri, değişen sinyal yolakları yoluyla stromal hücreler tarafından yeniden şekillenmeye neden olabilir. ECM degradasyonu, tümör büyümesine izin vermenin yanı sıra GF'lerin salımını kolaylaştırır ve ayrıca tümör hücreleri için pro-proliferatif sinyalleri temsil eden biyoaktif ürünleri veya hücre yüzeyi reseptörleri oluşturabilir. Dahası, ECM degradasyonu, büyümeyi baskılayan adhezyon komplekslerini devre dışı bırakır ve tümör hücresinin büyümeyi baskılamadan kaçınmasını destekler (Gkretsi ve Stylianopoulos 2018). ECM seviyesinde meydana gelen yeniden şekillenme, kan akışındaki değişiklikler ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipoksi ile yakından ilişkilidir ve tüm bu süreçler nihayetinde tümör

ilerlemesine yardımcı olur. Genel olarak, hipoksiye hücresel yanıt, tümör ve tümör olmayan dokularda pro-anjiyojenik faktörlerin artan bir ekspresyonundan oluşur. Özellikle, etkisini hematopoietik kök hücreler ve karaciğer endotel hücreleri düzeyinde uygulayan ve tümör büyümesi için gerekli oksijen ve besin eksikliğini telafi eden yeni damarlar oluşturarak yanıt veren vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'nin yukarı regülasyonu vardır (Forsythe ve ark 1996). Ortaya çıkan neo-anjiyogenez, tümör hipoksisini telafi etmek için yetersizdir, sonuç olarak kalan hipoksik alanlar, yeni damarların oluşumuna ve anjiyojenik sürecin amplifikasyonuna izin verir. Bu hipoksi alanları, HCC progresyonunu modüle eden tümör olmayan hücrelerde moleküler değişikliklere de yol açabilir (Lin ve ark 2018). Hipoksi bölgelerinin makrofajlar için birikim yerleri olduğu bilinmektedir. Bu durumda IL-10, anjiyopoietin 1, VEGF ve MMP-9 gibi pro-anjiyojenik moleküllerin artan ekspresyonu ile ilişkili bir fenotip olduğu varsayılmaktadır (Choi ve ark 2011). Hipoksi tarafından aktive edilen anahtar sinyallerden biri HIF'ler ile temsil edilir. Artan HIF ile korele olarak EMT (epitelyal-mezenkimal geçiş), hücre dışı matriks istilası ve tümör yayılmasına yol açan diğer süreçlerde yer alan genlerin transkripsiyonunu aktive eder (Xiong ve ark 2017).

1.2. HCC'de İmmunsupresyon ve İmmun Gözetimden Kaçış

HCC gelişimi ile ilişkili kronik inflamasyon ve immünsüpresyon ile ilişkili birkaç modelleme ortaya çıkarılmıştır. HCC'de değiştirilmiş sitokin profilleri kanser hücreleri ile tümör mikroçevresinde etkilidir. Th-2 benzeri (IL-4, IL-8, IL-10 and IL-5) sitokinler ile Th-1 benzeri (IL-1α, IL-1β, IL-2, TNF-α) sitokinlerin etkisi karşılaştırıldığında, Th-2 benzeri sitokinlerin baskın bir rolü olduğu görülmektedir. Bu durum daha agresif ve metastatik HCC ile ilişkilidir (Hernandez–Gea ve ark 2013). Bu durumun tümör metastazlarını indüklediği gösterilmiştir (Budhu ve ark 2006).

HCC tümör mikroçevresinde kanser hücreleri ve onları çevreleyen stromaya (fibroblastlar, endotelyal hücreler, perisitler ve mezenkimal hücreler) ek olarak bağışıklık sistemine ait hücreleri de kapsamaktadır. Bu bağışıklık hücreleri doğal bağışıklıktan gelen makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, MDCSs, DCs, NK hücreleri ile adaptif bağışıklıktan gelen hücreleri T ve B lenfositleri içerir. Bu farklı hücreler birbirleriyle doğrudan temas veya sitokin ve kemokin üretimi yoluyla iletişim kurar. Tümör büyümesini kontrol etmek ya da şekillendirmek için otokrin ve parakrin yollarla hareket eder. Dengenin hangi yönde kaydığı ve inflamasyonun tümör büyümesini ya da tümörün kaldırılmasını belirleyen faktör, tümör mikroçevresindeki farklı hücre tiplerinin bolluğu ve aktivasyon durumunun yanı sıra çeşitli bağışıklık aracılarının ve modülatörlerinin ekspresyonlarıdır (de Visser ve ark 2006). Konakçı bağışıklık sistemi, kanser

hücrelerini tanıyan ve yok eden T hücresi tepkileri oluşturabilir. Sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölümü-1/programlanmış hücre ölüm ligandı-1 (PD-1/PDL-1) dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık kontrol noktası faktörleri, periferik doğal bağışıklık duyarlılığını azaltır. Kanser, kontrol noktası moleküllerinin aşırı ifadesine yol açan bu sinyal yollarını kullanabilir. Bu upregülasyonun en önemli etkilerinden biri, T hücre aktivitesinin inhibisyonu ve bunun sonucunda, immün direncin ana mekanizması olarak tümör immünitesinin supresyonudur. Ayrıca, tümör hücreleri, bağışıklık hücreleri ve TME (tümör mikroçevresi) arasındaki sürekli etkileşim, bu direnç mekanizmalarına önemli ölçüde katkıda bulunur (Chen ve Mellman 2013). PD-L1/PD-1 immün kontrol noktası yolu ile tümör bağışıklığının modülasyonu, alternatif bir immün kaçış mekanizması olarak tanımlanmıştır (Wu ve ark 2009). HCC hastaların biyopsilerinden yapılan immünohistokimyasal analizler, CD8+-T hücre apoptozunu tetikleyen ve tümör invazyonuna katkıda bulunan PD-1 ve PD-L1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir (Shi ve ark 2011).

HCC'nin TME'sinin güçlü bir şekilde immünosüpresif olduğu, dolayısıyla farklı mekanizmalarla immün tolerans ve kaçışa neden olduğu kabul edilmektedir. Kanser Genomu Atlas Araştırma Ağı tarafından yürütülen kapsamlı bir entegre HCC analizi; HCC vakalarının yaklaşık %22'inin yüksek veya orta düzeyde lenfosit infiltrasyonu ile yüksek inflamatuar skorlar sergilediğini ortaya koymuştur (Ally ve ark 2017). Tümör dokusuna sızan lenfositlerin (TIL) yüksek yoğunluğu normalde kansere karşı konakçı bağışıklık sisteminin tepkisi ve daha iyi sonuç ile ilişkili olmasına rağmen, bu hücresel yanıt; CD4+-T ile CD8+-T hücrelerinin daha yüksek bir oranıyla işlevsiz olabilir. HCC tümör hücrelerinin, tümör dokusuna Treg'leri toplayarak karaciğer mikroçevresini doğrudan değiştirebileceğini de göstermektedir. Bu durum, immüntoleransı indükler ve daha kötü prognoza neden olur (Zhao ve ark 2014).

CD8+-T hücrelerinin sitotoksik aktivitesi, tümör hücrelerini, enflamatuvar hücreleri ve stromal hücreleri içeren çeşitli mekanizmalara aracılığı ile bozulmuştur. HSC'ler de dahil olmak üzere TAF'lar (Tümörle İlişkili Fibroblast), periferik kan monositinin IL-6/STAT3 sinyali yoluyla MDSC'ye farklılaşmasını teşvik edebilir (Deng ve ark 2017). HSC'ler, TAM'ler ve trombositler tarafından salgılanan hem TGF-β hem de sitokinler; efektör T hücrelerinin etkinleştirilmesinde, bağışıklık kontrol noktası sinyallemesinin geliştirilmesinde ve NK hücre sitotoksisitesinin azaltılmasında anahtar rol oynayan MDSC'lerin aktivitesini belirler. Bu immünsüpresif hücrelerin varlığı, HCC hastalarında azalmış TIL'ler, yüksek tümör oluşumu, agresif fenotip ile ilişkilidir (Liu ve ark 2020). Dahası, MDSC'ler

Treg hücrelerinin aktivasyonunu indükleyerek ve NK hücreleri tarafından İnterferon gama (IFN-ɣ) salgılanmasını inhibe ederek immünosupresif bir TME oluşturulmasına katkıda bulunabilir (Zamarron ve Chen 2011). Gelişmiş HCC'de, MDSC'lerin Kupffer hücreleri ile etkileşerek PD-L1 ekspresyonunu arttırabilir. Bunun sonucu olarak NK hücreleri tarafından sitotoksisiteyi ve sitokin salınımını inhibe edebileceği hipotezi öne sürülmüştür (Hoechst ve ark 2009).

Makrofajlar, çeşitli çevresel uyaranlara dayanarak, M1 ve M2 olarak adlandırılan iki farklı polarizasyon durumuna doğru farklılaşırlar. M1-polarize makrofajlar, yüksek bir antijen sunma kapasitesi sergiler ve anti-tümör immün tepkisine katılırken, M2-polarize makrofajlar düşük bir antijen sunum kapasitesi sergiler ve farklı protümör sitokinleri salgılayarak tümörün ilerlemesini kolaylaştırır. HCC hücreleri; IL-4, CSF-1 (Koloni Uyarıcı Faktör-1) ve CTGF (Bağ Dokusu Büyüme Faktörü) gibi spesifik sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olarak M2 protümör makrofajlarında, dolaşımdaki monositlerin farklılaşmasını tetiklemede önemli bir rol oynar (Cai ve ark 2017, Hu ve ark 2017). Dahası, HCC hücreleri tarafından salgılanan Osteopontin, tümör bölgesinde hem PD-L1 ekspresyonunu hem de M2'nin çekilmesini indükler (Zhu ve ark 2019). MDSC'ler ile birlikte TAM'ler; IL-6, IL-12 ve IL-10'un aşırı ekspresyonu ile CD8+-T ve NK hücre fonksiyonlarını bozarak hem doğal hem de adaptif bağışıklığı azaltır (Zhou ve ark 2009). TAM'lara benzer şekilde pro-tümöral özellikteki N2 polarize Tümör ilişkili nötrofiller; TGF-β tarafından aktive edilir ve TNF-α aracılı nitrik oksit üretimi ile CD8+-T hücrelerinin apoptozunu indükleyerek immünsüpresyona katkıda bulunur (Andzinski ve ark 2016, Michaeli ve ark 2017).

1.3. Hepatoselüler Karsinomada İnflamasyonun Rolü

Günümüzde preneoplastik lezyondan displastik hepatositlere ve nihayetinde hepatik neoplazmaya kadar hepatokarsinogenezin ardışık gelişimi tam olarak ortaya konulamamıştır. Tüm hepatokarsinojenez sürecinin; sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme faktörlerinin transkripsiyonu ve aktivasyonu, DNA hasarı ve DNA metilasyonu gibi moleküler mekanizmalarla birlikte; tümör mikroçevresindeki değişim, nekroinflamasyon, oksidatif stres ve hipoksi gibi çeşitli hücresel mekanizmaların ortak etkileşimini içermektedir (Bishayee 2014).

Karaciğer hepatik arter ve portal ven vasıtasıyla kanlanan, hepatik ven yolu ile drene edilen lenfoid bir organdır. Karaciğer sürekli olarak eksojen antijenlere maruz kaldığından, istilacı birtakım patojenlere karşı eşsiz bir immünolojik tepki oluşturur (Ormandy ve ark 2005). Hepatoselüler Karsinoma (HCC)'ler genellikle kanser başlangıcına yatkın, dinamik bir inflamatuvar ortamı olan hastalıklı bir

karaciğerde ortaya çıkar. Çok sayıda klinik ve epidemiyolojik çalışma inflamasyon ile kanser gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. HCC'lerin %90'ından fazlası hepatik hasar ve inflamasyon kombine etkisi ile ortaya çıktığı için, HCC en kapsamlı araştırılmış inflamasyonla ilişkili karsinogenezlerden biri olduğu belirtilmektedir. Karaciğerin iyileşme yanıtının önemli bir parçası ve kısa vadede faydalı olan inflamasyon, diğer yandan uzun vadede kronik hasarı etkilemektedir. Kronik inflamasyon düzensiz bir rejenerasyon reaksiyonu tetikler. Sonuçta bu durum; displastik nodüllerin ve kanserin gelişmesiyle ilişkili hepatosit ölümünü ve rejenerasyonunu uyarır (Li ve ark 2018). Premalign ortamda, enflamatuar hücreler çok sayıda sitokin, kemokin, büyüme faktörü, prostaglandin ve proanjiyogenik faktör salgılar. Bu durum da hepatik ortamı genetik mutasyonların birikimiyle hepatosit farklılaşması için uygun bir ortam haline getirir. Farklılaşmış hepatositlerin hayatta kalması, antiapoptotik yolların aktivasyonu ve immünsürveyansın baskılanması ile mümkündür. Farklı proinflamatuvar (IL-1,TNF-α,) ve antienflamatuvar sitokinlerin (IL-10, IL-13, IL-18, TGF-β) karmaşık bir etkileşimi, farklı transkripsiyon faktörleri (NF-κβ, STAT3) ve bunların sinyal yolları HCC gelişiminde rol oynamaktadır (Bishayee 2014).

Karaciğer, yüksek sayıda Doğal öldürücü (Natural Killer-NK hücreleri), hem NK hücrelerinin hem de T lenfositlerin özelliklerini taşıyan heterojen bir T hücre grubu olan NKT hücreleri, T hücreleri ve karaciğerde yerleşik makrofajlar (Kupffer hücreleri) dahil olmak üzere hepatik bağışıklık hücrelerinin aracılık ettiği kendine özgü savunma mekanizmalarına sahiptir. Bu bağışıklık hücreleri karaciğer dokusunda sürekli sirkülasyon halindedir ve ekstrinsik patojenler ve bunların ürünleri ya da bağırsaktaki gıdalardan kaynaklanan toksinler dahil zararlı maddelerin yok edilmesini desteklemektedir. Hepatik bağışıklık hücreleri ayrıca kanser öncesi ve/veya prekanser hücreleri de ortadan kaldırır. Bununla birlikte, hepatit virüsü enfeksiyonu, kronik alkol kullanımı ve lipid birikimi gibi patolojik durumlarda, uyumlu bir şekilde düzenlenmiş karaciğer bağışıklık sistemini olumsuz etkilemektedir ve akabinde şiddetli karaciğer hasarına neden olabilmektedir. Normal homeostazide gelişmekte olan tümör hücreleri bağışıklık sistemi tarafından yok edilebilmektedir. Makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler) ve NK hücreleri gibi doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, ilk hat savunma sistemini oluşturur. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, adaptif bağışıklık T ve B hücreleri ile hem doğrudan hem de dolaylı olarak dış patojenleri ve tümörleri gözetmektedir. T hücrelerinin antitümorijenik rolü, $CD4^+$-T ve $CD8^+$-T hücreleri tarafından bağışıklık gözetimi yoluyla kolaylaştırılır. Bu arka planda gelişen HCC tümör hücreleri, çeşitli mekanizmalarla immün gözetimden kaçabilir (Gao ve ark 2008).

ISBN: 978-625-6971-99-8

1.4. HCC'de İmmunsupresif Faktörler

1.4.1. Düzenleyici T lenfositler (Treg)

Treg'ler T yardımcı hücrelerin alt grubunda yer alan ve antienflamatuvar etkiye sahip immun sistem bileşeni hücreleridir. Treg hücreleri bağışıklık sistemini baskılamaya ve aşırı T Hücre yanıtını önlemeye yardımcı olur. Treg'ler aktive edilmiş Th1, Th2, Th17 hücrelerini ve sitokinlerini, $CD8^+$-T hücrelerini, dendritik hücreleri ve NK hücrelerini inhibe etme özelliğine sahiptir (Kondělková ve ark 2010). HCC'de tümör mikro ortamı, çoklu hücresel sinyalleme kademelerini aktive ederek bağışıklık gözetiminden kaçınmak için T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve hepatik hücrelerin karmaşık bir etkileşimine sahiptir. Bağışıklık gözetiminden kaçış tümörün ilerlemesi için çok önemlidir (Gao ve ark 2008).

HCC gelişimde fibrozis önemli bir risk faktörüdür. Hepatik stellat hücreleri (HSC)'ler fibrozis patogenezinde yer alan kolajen üreten hücrelerdir. HSC'ler, HCC gelişimini destekleyen tümör mikro ortamını oluşturmak için makrofajlar ve monositler gibi immün hücrelerle infiltre eder. HSC'ler, makrofajları ve monositleri bir inflamatuvar (M1) 'dan immünosupresif bir çizgiye (M2) kaydırabilir ve bu da tümörün ilerlemesini teşvik edebilmektedir (Zhao ve ark 2012, Ji ve ark 2015). Ayrıca HSC'ler, Tregs ve MDSCs'lerin immünosupresif hücre popülasyonlarını artırarak tümör hücrelerinin immün gözetimden kaçınmasına yardımcı olur. HSC'lerin aktive T hücre apoptozunu hızlandırdığı, Treg hücrelerinin sayısını artırdığı ve böylelikle T hücre aracılı sitotoksisiteyi inhibe ettiği ifade edilmektedir. HSC'ler ayrıca bazı sitokinlerin ekspresyonunu artırarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını teşvik ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca, aktifleştirilmiş HSC'ler, *in vivo* olarak HCC hücre proliferasyonunu ve Treg hücrelerinin gelişimini indükler (Zhao ve ark 2012). Ayrıca HSC'lerin, Treg ve MDSC'lerin immünosupresif hücre popülasyonlarını $COX2/PGE_2$ aracılığı ile artırarak tümör hücrelerinin immün gözetimden kaçınmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir (Xu ve ark 2016). Tümörlerde, $CD8^+$-T hücrelerinin varlığı daha iyi sonuçlarla ilişkiliyken, Treg'lerin varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (Ormandy ve ark 2005). Treg'ler, efektör $CD8^+$-T hücrelerini baskılayan, böylece antitümör bağışıklığında önemli bir negatif rol oynayan $CD4^+$-T hücrelerinin bir alt kümesidir (Yu ve Fu 2006). Yapılan çalışmalarda, Treg'lerin T lenfositlerin antitümör etkilerinin bozulmasında rol oynadığı gösterilmiştir. HCC hastalarında yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki Treg sayısının arttığı görülmüştür ve bu artışın HCC patogenezinde anahtar bir rol olduğunu düşündürmektedir (Ormandy ve ark 2005, Zhao ve ark 2012, Zhao ve ark 2014, Ji ve ark 2015).

1.4.2. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-α)

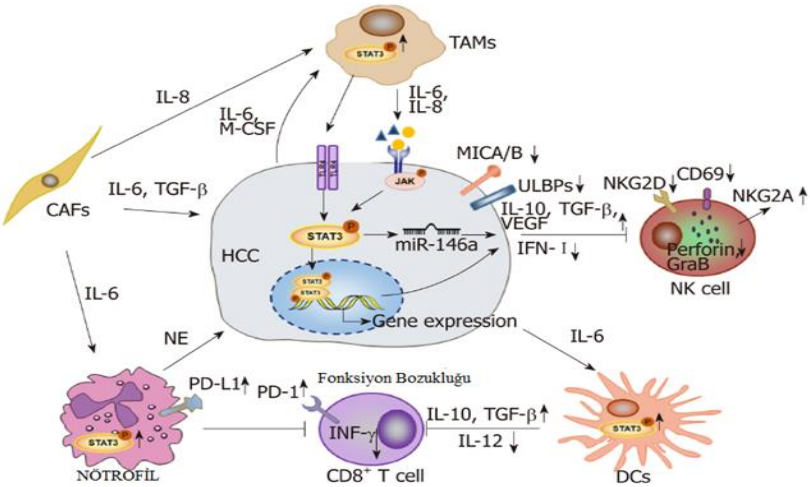
TNF-α, hepatokarsinogenezde en iyi karakterize edilmiş protümörijenik sitokinlerden biridir. Hem NF-κβ hem de JNK sinyal yollarını indükleyerek hepatik tümör büyümesini, hepatosit proliferasyonunu, hepatosit displazisini ve HCC nüksünü indüklemektedir (Ringelhan ve ark 2018). Kronik karaciğer hasarı sırasında IL-6 ve TNF-α ekspresyonu, karaciğer mikroçevresinde neoplastik dönüşümü yönlendiren STAT3 transkripsiyon faktörünün aşağı akış hedeflerini aktive eder (Villanueva ve Luedde 2016). TNF-α'nın aşırı ekspresyonunun, hepatik progenitör hücrelerin aktivasyonuna neden olur. TNF-α'nın devreden çıkarılması yoluyla HPC aktivasyonunu ve proliferasyonunun inhibe edildiği yakın zamanda yapılan bir çalışmada tümör insidansının azaldığı tespit edilmiştir. Bu durum TNF-α'nın karaciğer hasarı ve prognozunda önemli bir rol oynadığını ve HCC'yi teşvik etiğini doğrulamaktadır (Jing ve ark 2018). HPC'lerin aktivitesinin artmasında Ectopic lymphoid-like (ELS) yapıların önemi büyüktür. ELS'ler kronik inflamasyon bölgelerinde, lökositlerin biriktiği işlevsel bir mikro bağışıklık yapısıdır. Tümörle ilişkili ELS'ler diğer kanser türlerinde daha iyi prognozla ilişkilendirilirken, hepatik ELS'ler, HCC'de kötü prognozla ilişkilidir. Hepatik ELS'lerin oluşumu, hepatosit NF-κβ aktivasyonu ile teşvik edilir ve T hücre ablasyonu ile azaltılır (Finkin ve ark 2015).

1.4.3. STAT3

HCC'de kritik bir fonksiyona sahip STAT3 yolağı tümör mikroçevresindeki hem tümör hücrelerinden hem de bağışıklık hücrelerinden yapısal olarak aktive edilir. STAT3; TGF-β, IL-17 ve VEGF'nin ekspresyonunu artırmak için miR-146a ekspresyonunu doğrudan düzenleyebilir. Ayrıca STAT3, tip I IFN'lerin ekspresyonunu azaltabilir ve böylelikle HCC üzerinde önemli baskılayıcı etkisi olan NK hücrelerinin aktivitesini azaltır (Sun ve ark 2015). Ayrıca STAT3, Th1 immün yanıtını inhibe edebilir ve immünosüpresif bir mikro ortamın oluşumunu teşvik edebilir (Takeda ve ark 1999, Kortylewski ve ark 2005). Yapılan çalışmalarda tümörle ilişkili makrofajların (TAM'ler), HCC'de STAT3'ü etkinleştirmek için IL-8 ve IL-6 gibi sitokinleri salgılayarak HCC ilerlemesini teşvik ettiğini göstermiştir (Wan ve ark 2014, Fu ve ark 2015). IL-6 aracılı STAT3 aktivasyonu, HCC oluşumunu indüklemektedir. Yapılan bir çalışmada HCC hastalarında artmış IL-6 seviyeleri ve aşırı aktif STAT3 gözlenmiştir (Aleksandrova ve ark 2014). STAT3 ayrıca Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-22 tarafından da aktive edilir. İnsan HCC'de IL-22 aşırı eksprese edildiği bildirilmektedir. IL-6 gibi IL-22; STAT3 sinyal yoluyla farelerde DEN ile indüklenen HCC'ye neden olur (Jiang ve ark 2011). HCC'de, IL-6'nın serumdaki yüksekliği HCC'de kötü prog-

ISBN: 978-625-6971-99-8

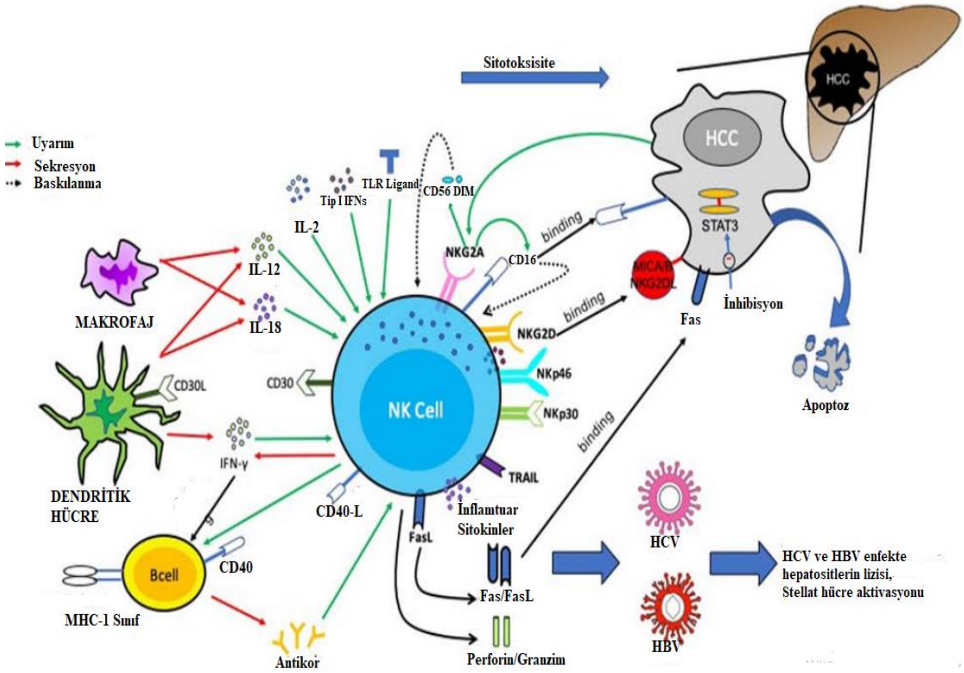
noz ile ilişkilidir (Tilg ve ark 1992). HCC mikro ortamında yüksek IL-22 seviyeleri de tespit edilmiştir. IL-22 yüksekliği tümör büyümesine, Bcl-2 ve Bcl-XL artışına neden olarak apoptozun inhibisyonuna ve STAT3 aktivasyonu nedeniyle metastaza neden olmaktadır (Jiang ve ark 2011). STAT3, IL-17 tarafından da aktive edilebilir, ancak IL-17'nin HCC büyümesine katkısı IL-6'ya bağlıdır (Gu ve ark 2011, Hu ve ark 2017)(Şekil-1.4).



Şekil-1.4 STAT3 sinyalinin hepatoselüler karsinomada immünosupresif bir mikroçevre oluşturması. STAT3 aktivasyonuna bağlı olarak upregüle (yukarı oklar) ve downregüle (aşağı oklar) edilen molekülleri göstermektedir (Jiang ve ark 2019)'dan düzenlenmiştir. NE: Nötrofil elastaz.

HCC ile ilişkili fibroblastlar (hCAF), IL-6 aracılı STAT3 aktivasyonu yoluyla T hücresi proliferasyonunu baskılama ve Treg üretimini artıran tolerojenik IDO (indolamin 2,3 dioksijena) üreten DC hücre üretimini destekler ve burada IL-6 aracılı STAT3 aktivasyonu önemli bir yer tutar (Cheng ve ark 2016). TAM'ler ve DC bağışıklık hücrelerinde STAT3 aktivasyonunun bloke edilmesi, HCC ilerlemesini inhibe edebilir (Cheng ve ark 2016, Jing ve ark 2018). STAT3'ün inhibe edilmesi sadece HCC proliferasyonunu inhibe etmekle kalmaz aynı zamanda HCC'nin NK hücre aracılı sitolize duyarlılığını arttırmak ve NK hücrelerinin HCC hücrelerinde anti-HCC aktivitesini artırması için de etki oluşturur. Bu inhibisyon akabinde Treg hücreleri ile IL-10 ve TGF-β sitokinlerinin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca ULBP (UL16 Binding Protein) ve MICA/B (MHC Class I Chain-related protein A-B) ligandları ile NK aktivasyonunu artıran NKG2D (Natural Killer Group 2D) reseptör ekspresyonunun yukarı düzenlendiği tespit edilmiştir (Sun ve ark 2013, Sui ve ark 2014). Toll benzeri reseptör-4 (TLR4) yapısal

olarak HCC'de ifade edilmektedir. TLR4'ün COX-2/PGE2/STAT3 ekseninin aktivasyonuna bağlı olarak HCC oluşumunu ve ilerlemesini desteklediği ayrıca çoklu ilaç direnci ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Lin ve ark 2016)(Şekil-1.5).



Şekil-1.5 HCC'de NK aktivasyonu ve inhibisyonu (Juengpanich ve ark 2019)'dan düzenlenmiştir.

1.4.4. IL-10 ve TGF-β

IL-10 çok yönlü bir immün baskılayıcı sitokin olup, immun düzenleyici ve anjiyogenik fonksiyonlara sahiptir. IL-10, antitümör bağışıklığı kontrol ederek kanser hücresinin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve metastazı artırır. IL-10, kanser hücreleri, miyeloid ve lenfoid soylar dahil çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından salgılanır. IL-10, güçlü antitümör sitotoksik NK ve $CD8^{+}$T hücreleri de dahil olmak üzere diğer efektör bağışıklık hücreleri üzerinde inhibe edici etkiler gösterir (Jarnicki ve ark 2006). HCC hastalarında serum IL-10 konsantrasyonu artışının kötü prognoza ve düşük antitümör bağışıklığına katkıda bulunduğunu tespit edilmiştir (Hattori ve ark 2003). HCC tümör mikroçevresinde IL-10'un ana kaynağı olarak $CD4^{+}$ $CD^{+}25$ $Foxp3^{+}$ fenotipindeki Treg hücreleri olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark 2021). HCC gelişiminde önemli role sahip TGF-β, HCC hastalarında IL-10 ile pozitif korelasyon göstermektedir. Hem TGF-β hem de IL-10'un ekspresyonunun, HCC ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve TGF-β'nın $Foxp3^{+}$

Treg hücre polarizasyonunu indükleyerek karaciğer kanseri gelişimini düzenlediğini ortaya çıkarılmıştır (Zhang ve ark 2021). HCC hastalarında IL-10'un, NK hücrelerinde inhibitör NKG2A reseptörünün ve intratümör HCC dokularında NKG2A ligandı HLA-E'nin ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir. NKG2A'yı eksprese eden bu NK hücreleri işlevsel olarak tükenmiş ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Sun ve ark 2017). Ayrıca yapılan bu çalışmada IL-10 blokajının, NK hücrelerinde NKG2A ekspresyonunu spesifik olarak inhibe ettiği ve NK hücresi tükenmesini tersine çevirerek tümör hücrelerine karşı bağışıklık tepkisini eski haline geldiği tespit edilmiştir (Sun ve ark 2017). HCC hastalarında yapılan benzer çalışmalarda, $CD96^{+}$ NK hücrelerinin, yüksek IL-10 ekspresyonu nedeniyle azalan IFN-γ salgılanmasıyla işlevsel olarak tükendiğini ve daha kötü klinik sonuçlar sergilediği tespit edilmiştir (Sun ve ark 2019).

TGF-β, esas olarak tümör immün baskılayıcı etkiler uygulayan ve tümör gelişimiyle sonuçlanan immün baskılayıcı bir sitokindir. TGF-β, sonuçta yüksek düzeyde bağışıklık baskılayıcı bir tümör ortamının geliştirilmesine yol açan Treg hücrelerinin gelişimi ve soylara özgü farklılaşması için gereklidir (Xu ve ark 2010). Kronik karaciğer hastalıklarında TGF-β ligandlarının ekspresyonu artar ve TGF-β sinyali hastalık ilerlemesinin tüm aşamalarına katılır (Fabregat ve ark 2016). Karaciğer karsinogenezinde TGF-β ikili bir rol oynar; erken aşamalarda baskılayıcı bir faktör olarak davranır, ancak hücreler sitostatik etkilerden kurtulduktan sonra daha sonra TGF-β tümör ilerlemesine katkıda bulunur (Gonzalez-Sanchez ve ark 2021).

Hepatokarsinojenez sırasında, TGF-β çoğu hücre tipi tarafından üretilir. Kanserle ilişkili fibroblastlar, HCC hücrelerinde TGF-β aktivitesini artırarak HCC hücre göçünü ve istilasını tetikler ve HCC metastazına yol açan birden fazla kemokin (CCL2, CCL5, CCL7 ve CXCL16) salgılar (Liu ve ark 2016). TGF-β, bağışıklık toleransı ve aktivasyonu arasındaki dengeyi korumak için karaciğerdeki bağışıklık hücrelerini kritik bir şekilde düzenler. Bu bağışıklık homeostazisi, inflamatuar süreçleri uygun şekilde kontrol etmek ve otoimmün değişiklikleri önlemek için gereklidir. Ancak bu denge, TME içinde salınan TGF-β tarafından değiştirilebilir; bu, doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklığı düzenleyen çoklu anahtar hücre tipleri üzerindeki farklı etkiler yoluyla kanserin ilerlemesini destekleyebilir (Gonzalez-Sanchez ve ark 2021). HCC'de NK hücre fonksiyonunun zayıflamasında TGF-β, mTOR yolunu baskılayarak NK hücrelerinin aktivasyonunu ve fonksiyonlarını doğrudan inhibe eder (Viel ve ark 2016). Ayrıca TGF-β, doğrudan veya transkripsiyon sonrası mekanizmalar aracılığıyla, NK hücrelerinde aktivasyon reseptörü NKG2D'nin ekspresyonunu inhibe eder (Espinoza ve

ark 2012). MDSC ve $CD4^+$ CD^+25 Treg hücreleri, membrana bağlı TGF-β yoluyla NKG2D ekspresyonunu baskılayarak NK hücreleri üzerinde negatif etki gösterir (Ghiringhelli ve ark 2005). TGF-β sinyallemesinin, endotel hücrelerinin göçünü ve anjiyogenezi uyaran TGF-β dahil olmak üzere büyüme faktörlerini salgılayan tümörle ilişkili makrofajların (TAM) etkisi yoluyla tümör istilasında ve metastazında kritik bir aracı olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark 2010). TGF-β, $CD8^+$T hücrelerinin sitotoksik fonksiyonlarını perforin, granzim A, granzim B, Fas ligandı ve IFN-γ üretimini inhibe ederek doğrudan engelleyebilir (Thomas ve Massagué 2005). Ayrıca TGF-β, T hücresi aktivasyonu sırasında IL-2 üretimini bozarak (Brabletz ve ark 1993) ve T hücrelerinin apoptozunu destekleyerek T hücresi proliferasyonunu ve efektör fonksiyonlarını etkiler (Tinoco ve ark 2009). TGF-β1, antijene spesifik T hücrelerinde SMAD3'e bağımlı transkripsiyonel aktivasyon yoluyla antijenin indüklediği PD-1 ekspresyonunu arttırır, bu da TGF-β yolunun immün kontrol noktası düzenlemesine doğrudan katıldığını göstermektedir (Park ve ark 2016).

2. Sonuçlar

Karaciğer mikroçevresindeki çok sayıda faktör HCC'nin ilerlemesini düzenler. HCC'de kronik inflamasyonunun ve kritik bileşenlerinin tam karakterizasyonu, HCC'de nüksetmeyi ve tedavi direncini önlemek için etkili yeni tedavilerin tanımlanması için çok önemlidir. Sonuç olarak, ilgili yazıda birçok mikro çevre inflamatuvar faktörü tanımlanmıştır ve bunlar potansiyel terapötik hedeflerdir. Birçok immünomodülatör ilaç şu anda tek başına ve/veya diğer ajanlar ile kombine halinde HCC tedavisinin klinik deneylerinde kullanılmaktadır. İnflamatuvar yanıtın, yalnızca kanseröz olaylara yanıt vermekle kalmayıp, bunlara aktif olarak katılan bir süreç olduğu ve yeni tedaviler için kendi başına umut verici bir hedef olduğu sonucuna varılabilir. Karsinogenezi uyaran inflamatuvar sinyallerin bloke edilmesi ve bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri yoluyla tümör bağışıklığının arttırılması, HCC tedavisinde etkili bir strateji olabilir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

KAYNAKLAR

Aleksandrova K, Boeing H, Nöthlings U, Jenab M, Fedirko V, Kaaks R, Lukanova A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Boffetta P, Trepo E, Westhpal S, Duarte-Salles T, Stepien M, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Racine A, Lagiou P, Bamia C, Benetou V, Agnoli C, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Gram IT, Lund E, Weiderpass E, Quirós JR, Agudo A, Sánchez MJ, Gavrila D, Barricarte A, Dorronsoro M, Ohlsson B, Lindkvist B, Johansson A, Sund M, Khaw KT, Wareham N, Travis RC, Riboli E, Pischon T, 2014. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. Hepatology (Baltimore, Md.), 60, 3, 858-71.

Ally A, Balasundaram M, Carlsen R, Chuah E, Clarke A, Dhalla N, Holt RA, Jones SJ, Lee D, Ma Y, 2017. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. Cell, 169, 7, 1327-41. e23.

Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, Wu CF, Gereke M, von Köckritz-Blickwede M, Schilling B, Brandau S, Weiss S, Jablonska J, 2016. Type I IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. International journal of cancer, 138, 8, 1982-93.

Bishayee A, 2014. The inflammation and liver cancer. In: Inflammation and cancer. Eds: Springer, p. 401-35.

Borsig L, 2008. The role of platelet activation in tumor metastasis. Expert review of anticancer therapy, 8, 8, 1247-55.

Budhu A, Forgues M, Ye QH, Jia HL, He P, Zanetti KA, Kammula US, Chen Y, Qin LX, Tang ZY, Wang XW, 2006. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment. Cancer cell, 10, 2, 99-111.

Brabletz T, Pfeuffer I, Schorr E, Siebelt F, Wirth T, Serfling E, 1993. Transforming growth factor β and cyclosporin A inhibit the inducible activity of the interleukin-2 gene in T cells through a noncanonical octamer-binding site. Molecular and cellular biology, 13, 2, 1155-62.

Cai H, Zhu XD, Ao JY, Ye BG, Zhang YY, Chai ZT, Wang CH, Shi WK, Cao MQ, Li XL, Sun HC, 2017. Colony-stimulating factor-1-induced AIF1 expression in tumor-associated macrophages enhances the progression of hepatocellular carcinoma. Oncoimmunology, 6, 9, e1333213

Carr BI, Guerra V, 2013. Thrombocytosis and hepatocellular carcinoma. Digestive diseases and sciences, 58, 6, 1790-6.

Carr BI, Lin CY, Lu SN, 2014. Platelet-related phenotypic patterns in hepatocellular carcinoma patients. Seminars in oncology, 41, 3, 415-21.

Chen DS, Mellman I, 2013. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity, 39, 1, 1-10

Chen G, Wu K, Li H, Xia D, He T, 2022. Role of hypoxia in the tumor microenvironment and targeted therapy. Frontiers in Oncology, 12, 961637.

Cheng J, Deng Y, Yi H, Wang G, Fu B, Chen W, Liu W, Tai Y, Peng Y, Zhang Q, 2016. Hepatic carcinoma-associated fibroblasts induce IDO-producing regulatory dendritic cells through IL-6-mediated STAT3 activation. Oncogenesis, 5, 2, e198-e.

Choi SB, Park JB, Song T-J, Choi SY, 2011. Molecular mechanism of HIF-1-independent VEGF expression in a hepatocellular carcinoma cell line. International journal of molecular medicine, 28, 3, 449-54.

Cornelissen R, Aerts J, Hegmans J, 2012. Immuno-Oncology and Immunotherapy. In: Mesotheliomas-Synonyms and Definition, Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, Cyto-Histopathological Features, Clinic, Diagnosis, Treatment, Prognosis. Eds: IntechOpen, p.

de Visser KE, Eichten A, Coussens LM, 2006. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. Nature reviews. Cancer, 6, 1, 24-37.

Deng Y, Cheng J, Fu B, Liu W, Chen G, Zhang Q, Yang Y, 2017. Hepatic carcinoma-associated fibroblasts enhance immune suppression by facilitating the generation of myeloid-derived suppressor cells. Oncogene, 36, 8, 1090-101.

Espinoza JL, Takami A, Yoshioka K, Nakata K, Sato T, Kasahara Y, Nakao S, 2012. Human microRNA-1245 down-regulates the NKG2D receptor in natural killer cells and impairs NKG2D-mediated functions. Haematologica, 97, 9, 1295.

Fabregat I, Moreno-Càceres J, Sánchez A, Dooley S, Dewidar B, Giannelli G, Ten Dijke P, Consortium IL, 2016. TGF-β signalling and liver disease. The FEBS journal, 283, 12, 2219-32.

Fane M, Weeraratna AT, 2019. How the ageing microenvironment influences tumour progression. Nature Reviews Cancer, 1-18.

Finkin S, Yuan D, Stein I, Taniguchi K, Weber A, Unger K, Browning JL, Goossens N, Nakagawa S, Gunasekaran G, Schwartz ME, Kobayashi M, Kumada H, Berger M, Pappo O, Rajewsky K, Hoshida Y, Karin M, Heikenwalder M, Ben-Neriah Y, Pikarsky E, 2015. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma. Nature immunology, 16, 12, 1235-44.

Forsythe JA, Jiang B-H, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, Semenza GL, 1996. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. Molecular and cellular biology, 16, 9, 4604-13.

Friedman SL, 2008. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology, 134, 6, 1655-69.

Fu X-T, Dai Z, Song K, Zhang Z-J, Zhou Z-J, Zhou S-L, Zhao Y-M, Xiao Y-S, Sun Q-M, Ding Z-B, 2015. Macrophage-secreted IL-8 induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells by activating the JAK2/STAT3/Snail pathway. International journal of oncology, 46, 2, 587-96.

Gao B, Jeong WI, Tian Z, 2008. Liver: An organ with predominant innate immunity. Hepatology (Baltimore, Md.), 47, 2, 729-36.

Ghiringhelli F, Ménard C, Terme M, Flament C, Taieb J, Chaput N, Puig PE, Novault S, Escudier B, Vivier E, 2005. CD4+ CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor–β–dependent manner. The Journal of experimental medicine, 202, 8, 1075-85.

Giraud J, Chalopin D, Blanc J-F, Saleh M, 2021. Hepatocellular carcinoma immune landscape and the potential of immunotherapies. Frontiers in immunology, 12, 655697.

Gkretsi V, Stylianopoulos T, 2018. Cell Adhesion and Matrix Stiffness: Coordinating Cancer Cell Invasion and Metastasis. Frontiers in Oncology, 8, 145.

Gonzalez-Sanchez E, Vaquero J, Férnandez-Barrena MG, Lasarte JJ, Avila MA, Sarobe P, Reig M, Calvo M, Fabregat I, 2021. The TGF-β pathway: a pharmacological target in hepatocellular carcinoma? Cancers, 13, 13, 3248.

Gu FM, Li QL, Gao Q, Jiang JH, Zhu K, Huang XY, Pan JF, Yan J, Hu JH, Wang Z, Dai Z, Fan J, Zhou J, 2011. IL-17 induces AKT-dependent IL-6/JAK2/STAT3 activation and tumor progression in hepatocellular carcinoma. Molecular cancer, 10, 150.

Hattori E, Okumoto K, Adachi T, Takeda T, Ito J, Sugahara K, Watanabe H, Saito K, Saito T, Togashi H, Kawata S, 2003. Possible contribution of circulating interleukin-10 (IL-10) to anti-tumor immunity and prognosis in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology, 27, 4, 309-14.

Hernandez–Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM, 2013. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 144, 3, 512-27.

Hoechst B, Voigtlaender T, Ormandy L, Gamrekelashvili J, Zhao F, Wedemeyer H, Lehner F, Manns MP, Greten TF, Korangy F, 2009. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor. Hepatology, 50, 3, 799-807.

Heymann F, Tacke F, 2016. Immunology in the liver—from homeostasis to disease. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 13, 2, 88-110.

Hornyák L, Dobos N, Koncz G, Karányi Z, Páll D, Szabó Z, Halmos G, Székvölgyi L, 2018. The role of indoleamine-2, 3-dioxygenase in cancer development, diagnostics, and therapy. Frontiers in immunology, 9, 151

Hu Z, Luo D, Wang D, Ma L, Zhao Y, Li L, 2017. IL-17 Activates the IL-6/STAT3 Signal Pathway in the Proliferation of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 43, 6, 2379-90.

Iannacone M, Sitia G, Isogawa M, Marchese P, Castro MG, Lowenstein PR, Chisari FV, Ruggeri ZM, Guidotti LG, 2005. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. Nature medicine, 11, 11, 1167-9.

Jarnicki AG, Lysaght J, Todryk S, Mills KH, 2006. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF-β-producing T cells infiltrating the growing tumor: influence of tumor environment on the induction of CD4+ and CD8+ regulatory T cells. The journal of immunology, 177, 2, 896-904.

Ji J, Eggert T, Budhu A, Forgues M, Takai A, Dang H, Ye Q, Lee JS, Kim JH, Greten TF, Wang XW, 2015. Hepatic stellate cell and monocyte interaction contributes to poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md.), 62, 2, 481-95.

Jiang R, Tan Z, Deng L, Chen Y, Xia Y, Gao Y, Wang X, Sun B, 2011. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3. Hepatology (Baltimore, Md.), 54, 3, 900-9.

Jiang Y, Han Q-J, Zhang J, 2019. Hepatocellular carcinoma: Mechanisms of progression and immunotherapy. World journal of gastroenterology, 25, 25, 3151.

Jing Y, Sun K, Liu W, Sheng D, Zhao S, Gao L, Wei L, 2018. Tumor necrosis factor-α promotes hepatocellular carcinogenesis through the activation of hepatic progenitor cells. Cancer letters, 434, 22-32.

Juengpanich S, Shi L, Iranmanesh Y, Chen J, Cheng Z, Khoo AK-J, Pan L, Wang Y, Cai X, 2019. The role of natural killer cells in hepatocellular carcinoma development and treatment: A narrative review. Translational oncology, 12, 8, 1092-107.

Kondělková K, Vokurková D, Krejsek J, Borská L, Fiala Z, Ctirad A, 2010. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. Acta medica (Hradec Kralove), 53, 2, 73-7.

Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S, Niu G, Kay H, Mulé J, Kerr WG, 2005. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. Nature medicine, 11, 12, 1314-21.

Kroemer G, Pouyssegur J, 2008. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. Cancer cell, 13, 6, 472-82.

Lalor PF, Herbert J, Bicknell R, Adams DH, 2013. Hepatic sinusoidal endothelium avidly binds platelets in an integrin-dependent manner, leading to platelet and endothelial activation and leukocyte recruitment. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 304, 5, G469-G78

Leslie M, 2010. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. Science (New York, N.Y.), 328, 5978, 562-4.

Li J, Zhou Y, Liu Y, Dai B, Zhang Y-H, Zhang P-F, Shi X-L, 2018. Sorafenib inhibits caspase-1 expression through suppressing TLR4/stat3/SUMO1 pathway in hepatocellular carcinoma. Cancer biology & therapy, 19, 11, 1057-64.

Lin A, Wang G, Zhao H, Zhang Y, Han Q, Zhang C, Tian Z, Zhang J, 2016. TLR4 signaling promotes a COX-2/PGE2/STAT3 positive feedback loop in hepatocellular carcinoma (HCC) cells. Oncoimmunology, 5, 2, e1074376.

Lin C-A, Chang L-L, Zhu H, He Q-J, Yang B, 2018. Hypoxic microenvironment and hepatocellular carcinoma treatment. Hepatoma Res, 4, 26.

Liu J, Chen S, Wang W, Ning B-F, Chen F, Shen W, Ding J, Chen W, Xie W-F, Zhang X, 2016. Cancer-associated fibroblasts promote hepatocellular carcinoma metastasis through chemokine-activated hedgehog and TGF-β pathways. Cancer letters, 379, 1, 49-59.

Michaeli J, Shaul ME, Mishalian I, Hovav AH, Levy L, Zolotriov L, Granot Z, Fridlender ZG, 2017. Tumor-associated neutrophils induce apoptosis of non-activated CD8 T-cells in a TNFα and NO-dependent mechanism, promoting a tumor-supportive environment. Oncoimmunology, 6, 11, e1356965.

Ormandy LA, Hillemann T, Wedemeyer H, Manns MP, Greten TF, Korangy F, 2005. Increased Populations of Regulatory T Cells in Peripheral Blood of Patients with Hepatocellular Carcinoma. Cancer Research, 65, 6, 2457-64.

Park BV, Freeman ZT, Ghasemzadeh A, Chattergoon MA, Rutebemberwa A, Steigner J, Winter ME, Huynh TV, Sebald SM, Lee S-J, 2016. TGFβ1-mediated SMAD3 enhances PD-1 expression on antigen-specific T cells in cancer. Cancer discovery, 6, 12, 1366-81.

Polidoro MA, Mikulak J, Cazzetta V, Lleo A, Mavilio D, Torzilli G, Donadon M, 2020. Tumor microenvironment in primary liver tumors: A challenging role of natural killer cells. World Journal of Gastroenterology, 26, 33, 4900.

Puche JE, Saiman Y, Friedman SL, 2011. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. Comprehensive Physiology, 3, 4, 1473-92..

Refolo MG, Messa C, Guerra V, Carr BI, D'Alessandro R, 2020. Inflammatory mechanisms of HCC development. Cancers, 12, 3, 641.

Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, Pikarsky E, Heikenwalder M, 2018. The immunology of hepatocellular carcinoma. Nature immunology, 19, 3, 222-32.

Shi F, Shi M, Zeng Z, Qi RZ, Liu ZW, Zhang JY, Yang YP, Tien P, Wang FS, 2011. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. International journal of cancer, 128, 4, 887-96.

Sui Q, Zhang J, Sun X, Zhang C, Han Q, Tian Z, 2014. NK cells are the crucial antitumor mediators when STAT3-mediated immunosuppression is blocked in hepatocellular carcinoma. The Journal of Immunology, 193, 4, 2016-23.

Sun C, Xu J, Huang Q, Huang M, Wen H, Zhang C, Wang J, Song J, Zheng M, Sun H, 2017. High NKG2A expression contributes to NK cell exhaustion and predicts a poor prognosis of patients with liver cancer. Oncoimmunology, 6, 1, e1264562.

Sun H, Huang Q, Huang M, Wen H, Lin R, Zheng M, Qu K, Li K, Wei H, Xiao W, 2019. Human CD96 correlates to natural killer cell exhaustion and predicts the prognosis of human hepatocellular carcinoma. Hepatology, 70, 1, 168-83.

Sun X, Sui Q, Zhang C, Tian Z, Zhang J, 2013. Targeting Blockage of STAT3 in Hepatocellular Carcinoma Cells Augments NK Cell Functions via Reverse Hepatocellular Carcinoma–Induced Immune Suppression. Molecular cancer therapeutics, 12, 12, 2885-96.

Sun X, Zhang J, Hou Z, Han Q, Zhang C, Tian Z, 2015. miR-146a is directly regulated by STAT3 in human hepatocellular carcinoma cells and involved in anti-tumor immune suppression. Cell cycle, 14, 2, 243-52.

Takeda K, Clausen BE, Kaisho T, Tsujimura T, Terada N, Förster I, Akira S, 1999. Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils. Immunity, 10, 1, 39-49.

Thomas DA, Massagué J, 2005. TGF-β directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. Cancer cell, 8, 5, 369-80.

Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, Huber C, 1992. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. Gastroenterology, 103, 1, 264-74.

Tsai M-J, Chang W-A, Huang M-S, Kuo P-L, 2014. Tumor microenvironment: a new treatment target for cancer. International Scholarly Research Notices, 2014.

Tinoco R, Alcalde V, Yang Y, Sauer K, Zuniga EI, 2009. Cell-intrinsic transforming growth factor-β signaling mediates virus-specific CD8+ T cell deletion and viral persistence in vivo. Immunity, 31, 1, 145-57.

Viel S, Marçais A, Guimaraes FS-F, Loftus R, Rabilloud J, Grau M, Degouve S, Djebali S, Sanlaville A, Charrier E, 2016. TGF-β inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. Science signaling, 9, 415, ra19-ra.

Villanueva A, Luedde T, 2016. The transition from inflammation to cancer in the liver. Clinical Liver Disease, 8, 4, 89-93.

Wan S, Zhao E, Kryczek I, Vatan L, Sadovskaya A, Ludema G, Simeone DM, Zou W, Welling TH, 2014. Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal via STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells. Gastroenterology, 147, 6, 1393-404.

Wu K, Kryczek I, Chen L, Zou W, Welling TH, 2009. Kupffer cell suppression of CD8+ T cells in human hepatocellular carcinoma is mediated by B7-H1/programmed death-1 interactions. Cancer Res, 69, 20, 8067-75.

Xiong XX, Qiu XY, Hu DX, Chen XQ, 2017. Advances in hypoxia-mediated mechanisms in hepatocellular carcinoma. Molecular pharmacology, 92, 3, 246-55.

Xu L, Kitani A, Strober W, 2010. Molecular mechanisms regulating TGF-β-induced Foxp3 expression. Mucosal immunology, 3, 3, 230-8.

Xu Y, Zhao W, Xu J, Li J, Hong Z, Yin Z, Wang X, 2016. Activated hepatic stellate cells promote liver cancer by induction of myeloid-derived suppressor cells through cyclooxygenase-2. Oncotarget, 7, 8, 8866-78.

Yu P, Fu YX, 2006. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 86, 3, 231-45.

Zamarron BF, Chen W, 2011. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. International journal of biological sciences, 7, 5, 651-8.

Zhang S, Gan X, Qiu J, Ju Z, Gao J, Zhou J, Shi C, Zhu Y, Li Z, 2021. IL-10 derived from Hepatocarcinoma cells improves human induced regulatory T cells function via JAK1/STAT5 pathway in tumor microenvironment. Molecular Immunology, 133, 163-72.

Zhang W, Zhu X-D, Sun H-C, Xiong Y-Q, Zhuang P-Y, Xu H-X, Kong L-Q, Wang L, Wu W-Z, Tang Z-Y, 2010. Depletion of tumor-associated macrophages enhances the effect of sorafenib in metastatic liver cancer models by antimetastatic and antiangiogenic effects. Clinical Cancer Research, 16, 13, 3420-30.

Zhao HQ, Li WM, Lu ZQ, Yao YM, 2014. Roles of Tregs in development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. World journal of gastroenterology, 20, 24, 7971-8.

Zhao W, Su W, Kuang P, Zhang L, Liu J, Yin Z, Wang X, 2012. The role of hepatic stellate cells in the regulation of T-cell function and the promotion of hepatocellular carcinoma. International journal of oncology, 41, 2, 457-64.

Zhou J, Ding T, Pan W, Zhu LY, Li L, Zheng L, 2009. Increased intratumoral regulatory T cells are related to intratumoral macrophages and poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients. International journal of cancer, 125, 7, 1640-8.

Zhu Y, Yang J, Xu D, Gao XM, Zhang Z, Hsu JL, Li CW, Lim SO, Sheng YY, Zhang Y, Li JH, Luo Q, Zheng Y, Zhao Y, Lu L, Jia HL, Hung MC, Dong QZ, Qin LX, 2019. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade. Gut, 68, 9, 1653-66

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 16

ISBN: 978-625-6971-99-8

ÖNEMLİ BAKTERİYEL TOKSİNLERİN TEŞHİS METODLARI

Dr.Öğr.Üyesi Kadir AKAR[1]

Dr.Öğr.Üyesi Gökcenur Sanioglu GÖLEN[2]

Toksin; Yunanca toksikon kelimesi ile eş anlamlı olup zehir anlamı taşımaktadır. Ayrıca mikroorganizmaların kendi yaşamlarını sürdürmeleri için ürettikleri metabolik ürünler şeklinde de tanımlanmaktadır (Ergül, 1994). Toksinler genel olarak polipeptid yapıda olan moleküllerdir (Böhnel ve Gessler, 2005).

Bakteriler konağa toksin üreterek de zarar vermektedirler. Toksinler antijenik ve immunojenik olduklarından girdikleri canlı organizmalarda antikor oluşturmaktadırlar. Hücrede toksin sentezinin kontrolü plazmid veya kromozomal kaynaklı olabilmektedir. Toksin sentezini ve kontrolünü sağlayan genler çevresel faktörler tarafından aktive olabilmektedir. Toksin kodlayan genler faj veya plazmid tarafından aktarılan genetik bilgiler ile toksin sentezi sağlanabilmektedir (Arda, 2000). Bakteriyel toksinlerin bugün geniş bir uygulama yelpazesi vardır. Örneğin *cholerae toksini* (CT) ve *Escherichia coli* LT deneysel modellerde güçlü mukozal yardımcı maddeler olarak kullanılmaktadır (Bagley v d., 2002). Benzer şekilde; *Botulinum toksini* ortopedi, psikiyatri, gastroenteroloji, jinekoloji, nöroloji, pediatri, genel cerrahi, plastik cerrahi ve ayrıca dermatolojide hiperhidroz ve kırışıklıkları tedavi etmek için kullanım alanları bulunmaktadır (Tamura ve Chang, 2003). Ayrıca *Tetanoz detoksin* ve *difteri toksinleri*' nin formaldehitle inaktivasyonu sonrası aşı olarak kullanılmasına izin verilmiş ve gelişmiş ülkelerde her iki hastalığın çok nadir görülmesine olanak sağlanmıştır (Glenny ve Hopkins, 1923).

[1] Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Van, Orcid: 0000-0003-0894-7357
[2] Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Aksaray Orcid: 0000-0001-

Toksin ilk olarak E. Ray Lankester tarafından 1886 yılında patojenik bakteriler tarafından üretilen hayvan zehiri olarak kullanılmıştır (Carl Laman, 1990). Daha sonra *Clostridium tetani* ve *Clostridium botulinum* tarafından üretilen 1896 yılında *tetanoz* toksininin ve 1890 yılında botulinum toksini ile difteri toksininin keşfinden sonra yakından takip edildiği bildirilmektedir (Van Heyningen, 1970).

TOKSİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

Toksinler suda çözünebilir ve konak dokulardaki bakteri tarafından salgılananlar ekzotoksin, genellikle hücre duvarı içinde ikamet eden ve hücre ölümü üzerine konak dokulara salınanlar endotoksin olarak sınıflandırılmaktadır (Prescott vd., 1993).

1. Ekzotoksinler

Bakteriyel ekzotoksinler, ısıya duyarlı ve eriyebilir özellikte olup toksijenik mikroorganizmalarca sentezlenebilmektedirler. Biyokimyasal olarak çoğunlukla yapısal (A-B) ve fonksiyonel organizasyon içeren proteinlerdir. Fiziksel (ısı) ve kimyasal maddeler (formaldehit, iodine) toksini inaktive edip, hastalık oluşturma kabiliyetlerini yitirmelerine yol açabilmekte ve toksoid yapı kazanmasına neden olmaktadırlar. Toksoidler, direkt olarak hastalık yapma etkileri olmamalarına karşın, konakçıya verildiklerinde antikor sentez mekanizmasını uyarabilirler. Bu nedenden dolayı immünojenite özellikleri bulunmakta olup, aşı olarak kullanılabilmektedirler (Henkel vd., 2010).

Ekzotoksinler, enfeksiyon bölgesi ya da enfeksiyonun odağından uzak olan dokular ile etkileşim sağlayabilen bakteriyel hücrelerce sentezlenebilmektedirler, daha sonra çeşitli mekanizmalar ile dokuların yaralanmasına sebep olmaktadırlar. Bu toksinler duyarlı deneme hayvanlarına verildiğinde belirli inkübasyon süresinin ardından bazı hastalık belirtileri ile beraber seyreden intoksikasyonlar oluşabilmektedir. Çok az miktarlardaki ekzotoksinler, eger konakçı duyarlı ise hastalık yapmak için yeterli olabilmektedir (Henkel vd,. 2010).

Ekzotoksinlerin A-alt biriminin, enzim benzeri katalitik aktiviteye sahip olması onu toksijenik özelliğin sorumlusu yapmaktadır. Bu toksinlerin A-alt birimi hemolizler ve leukosidinler olarak spesifik olmayan membran hedeflenen aktivitelerinden sorumlu geniş spektrumlu fosfolipaz aktivitesine sahiptirler (Priatkin ve Kuzmenko, 2010; Vandenesch vd., 2012). A-alt biriminin spesifik katalitik faaliyetlerini, spesifik bir doku veya hedef organ belirlemekte, bunun üzerine dayalı bakteriyel toksinler enterotoksinler, nörotoksinler ve leukotoksinler olarak sınıflandırılabilmektedirler. *Tetanoz* ve *botulinum*

nörotoksinleri dahil olmak üzere birçok bakteri toksinleri, kendi faaliyetlerini belirli dokular üzerinde göstermektedirler, *klostridial* toksinlerin birçoğu geniş spektrumludur bununla birlikte daha az doku spesifikliği ve konakçı hücre içinde güçlü sitotoksisiteye sahiptirler (Popoff ve Bouvet, 2009). B-alt-birim ise konakçı hücrenin iç kısmına bağlanma ve enzimatik olarak aktif A-alt biriminin transferinden sorumlu olmaktadır. Her iki alt birim, genellikle bir disülfid bağ veya kovalent olmayan etkileşimlerle bağlanmaktadırlar (Henkel vd,. 2010).

Çeşitli bakteriyel toksinler hareket aracılığıyla konakçı hücrelere ikinci haber yollayarak konak hücrelerin yaralanmalarına sebebiyet vermektedirler (Popoff ve Bouvet 2009; Kuehne vd., 2011). Gram-pozitif bakteriler ürettikleri toksinlerini direkt olarak dış ortama salgılamaktadırlar. Gram-negatif bakteriler ise ürettikleri toksinleri beş farklı sekresyon mekanizmalarından birisini kullanarak hücre dışına aktarmaktadırlar (Arda, 2000).

2. Endotoksinler

Endotoksinler bakterilere ait hücre çeperlerinde bulunabilen ve dışarıya salgılanma özelliği olmayan, ancak hücrenin parçalanmasına bağlı meydana çıkabilen toksik maddelerdir. Bu toksinler, bakteriyel hücrenin çözülmesinin ardından serbest kalabilmektedirler (Ramachandran, 2014) Termostabil özelliğe sahip olan endotoksinlerin antijenite özellikleri zayıftır. Bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu sepsise bağlı olarak endotoksik şok durumu görülebilmektedir (Macdonald ve Osei-Ampofo, 2015).

Bakteriyel toksinlerin bir diğer büyük kısmını endotoksinler oluştururlar. Endotoksinlerin ısıya karşı ve bazı proteinleri eriten enzimlere karşı dayanıklı oldukları bilinmektedir. Bazı endotoksinler 100˚C'deki sıcaklığa karşı dayanabilmektedirler. Ekzotoksinlere oranla daha az toksin özelliği göstermektedirler. Bakteriyel endotoksinler, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Pseudomonas* gibi Gram negatif bakterilerin dış zarında mevcut lipopolisakarit (LPS) yapısındadırlar (Ramachandran, 2014). LPS lipid A, oligosakarit iç ve dış O-antijen olarak bilinen glikolipid etki oluşturabilmektedir. Lipid A alanı da, TNF-a ve IFN-β gibi proinflamatuar sitokinlerin sentezi ve salgılanması sonucu sinyal yollarını etkileyerek konakçı hücrelerin Toll-benzeri reseptör 4 (TLR-4) tarafından tanınmasına olanak sağlamaktadır. Bu hücreler endotoksin salınımına yol açarak, konakçı hücrede yaygın damar ve enflamatuar değişikliklerine neden olmaktadırlar (Ramachadran, 2014).

BAKTERİYAL PROTEİN TOKSİNLER

Aktif bakteri bölünmesi genellikle salgısal olarak gerçekleşmektedir. Bakteriyel toksinler ve ekzotoksin üretimi de türe özel olarak şekillenmektedir. Sadece öldürücü bakteri suşları toksin üretebilmekte iken, öldürücü olmayan *E. coli* K-12 suşu (hns mutant *E. coli* suşu) *sitolizin A* (Cly A) toksini üretmektedir (Uhlin, 1994). Toksinler virulansın önemli bir belirleyicisidir. Bakteriyel protein toksinleri (Örneğin; *enterolisis, hemolizin, streptolizin, bakteriolizin, botulinum toksin* (BTX) ve *tetanoz toksini*) virulansın önemli belirleyicileridir (Finlay, 1997).

En kuvvetli bakteriyel ekzotoksinlerin (*Botulinum toksini*) öldürücülüğü en zehirli yılan zehrinden daha öldürücü olduğu belirlenmiştir (Finlay, 1997). Bu bakteriyel toksinler genellikle patogenezde önemli bir rol oynar ve çok düşük konsantrasyonlarda biyolojik olarak aktif olabilmektedirler (van Wessem vd., 2013).

Bakteriyel toksinler, onların etki modları ve mekanizmalarının çeşitliliği olarak gruplaştırılabilmektedirler. Sitolitik toksinler, birçok Gram negatif bakteriler tarafından üretilmekte olan toksin grubudur (Mueller vd., 2009; Wiles ve Mulvey, 2013). Gram negatif bakterilerin sitolizinleri genellikle öncü proteinler olarak sentezlenebilmekte, çevrim sonrası modifikasyonlar tarafından aktif toksinlere dönüştürülebilmektedirler. Bu şekildeki gereksinimler, aktivasyon için Gram pozitif bakteriler tarafından sitolizinlerin üretimi için yaygın olarak kullanılamamaktadırlar. Bugünlerde toksinler örneğin; sitolitik toksinler, AB toksinleri, *E. coli* sitotoksinleri iyi bir şekilde karakterize edilmektedirler (Nougayrede vd., 2005).

1. Gözenek Oluşturan Toksinler (Sitolitik Toksinler)

Bazı ekzotoksinler rakip bakteriye karşı savaş açmak ve aynı zamanda konakçı hücrelerine saldırmak için tipik olarak üretilmektedirler (Bayley, 2009). Pek çok patojenik Gram negatif bakteriler virülans faktörleri olarak sitolitik toksinleri sentezlemektedirler. Bu toksinler, ökaryotik konakçı hücre membranın gözeneklerinden sitoplazmik içerik salgılaması ve konakçı hücre membranını eritme işlemlerini gerçekleştirmektedirler (Ludwig, 1996). Gram pozitif ve negatif bakteriler gözenek oluşturan sitolizin (PFT) sentezlemektedirler. Gram negatif bakterilerin sitolizinleri genellikle öncü protein olarak üretilmektedir, daha sonra bir takım enzim faliyetleri ile aktif toksine dönüşmektedirler. Gram pozitif bakterilerin toksin dönüşümünde bu süreç görülmemektedir (Mueller vd., 2009). Zar geçişli bölgenin ikincil yapısına bağlı olarak, gözenek oluşturucu toksinler iki sınıf içerisinde kategorize edilmektedirler: α-PFT ve β-PFT'ler

olmak üzere isimlendirilmektedirler. β-PFT formları membranlar arası hızlı geçişi sağlarken, α-PFT'leri alfa sarmalları ile membranı arasına yerleşebilmektedirler (Bhakdi vd., 1996). Membran geçirgenlik özelliği bariyerinin yok edilmesi veya gözenekler vasıtasıyla toksik bileşenlerinin verilmesi yoluyla toksik etki göstermektedir (Mueller vd., 2009). Bakteriyel gözenek oluşturucu hemolizinler, sitolitik ilacın taşıyıcı sistemleri kullanım için potansiyele sahip olabilmektedir (Provoda ve Lee, 2000).

1.1. Alfa gözenek oluşturan toksinler (Sitolizin A; Cly A)

Bazı enterik bakteriler gözenek oluşturan toksinleri sentezlemektedirler, bunlar *sitolizin A* (*ClyA*) olarak isimlendirilmektedir aynı zamanda *Hemolizin E* (*HlyE*) ya da Suskun *Hemolizin A* (*SheA*) olarak da adlandırılabilmektedirler. Konakçı hücrelere karşı sitolik ve sitotoksik özellik göstermektedirler (Mueller vd., 2009; Schmitt vd., 1999). *HlyE* ilk olarak patojenik olmayan hns mutant *E. coli* K-12 suşundan izole edilerek tanımlanmıştır (Uhlin, 1994). Enterik patojenlerde; *Salmonella enterica subsp enteritica serovar* Typhi ve *S*. Paratyphi serotipleri ve *Shigella flexneri*'de fakat S. Typhimirium hariç *ClyA* ile birlikte tesbit edilmektedir. Bu *ClyA* kuşlara ait patojenik *E. coli* içerisinde mevcut olduğu bildirilmiştir (Wyborn vd., 2004; Kerenyi vd., 2005). *ClyA* toksini, protein 25 Å minimum iç çapı ile birlikte transmembran gözeneklerini oluşturarak, eritrositleri ve memeli hücrelerini lize edebilmektedirler (Hunt vd., 2010). *ClyA* toksini adjuvantlar ilave edilmediğinde düşük immunojenitedeki antijenin immunojenitesinin artması ile aşı uygulamaları için hizmet verebilmektedirler (Kim vd., 2008).

1.2. Beta gözenek oluşturan toksinler (Hemolizin A, HlyA, RTX)

E. coli alfa hemolizin (*HlyA*) yenilenebilir toksin ailesine mensup olduğu bilinmektedir. Bu *RTX* ailesi üyeleri toksin ya da adhezin olarak fonksiyonları vardır ve klasik olarak sitozilinler ve hemolizinlerden meydana gelmektedirler (Palkina, 1976). Bu *RTX* toksini iki alt aile içerir; yapışma ve biyofilm oluşumunda rol oynayan proteinler ile sitotoksisite ve patogenezi çok fonksiyonlu otomatik işleme ile ilişkili *RTX* toksinler alt ailesi olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Palkina, 1976). Ekzotoksin olan RTX toksini çoklukla IPEC ve ExPEC suşları ile ilgili ifade edilebilir ve örnek olarak sırasıyla UHEC ve UPEC gösterilmektedir (Hull vd., 1982; Thanabalu vd., 1998). Bu *HlyA* protein UPEC içinde düzensiz gözenek oluşturan toksini içerebilmektedir (Dhakal vd., 2012).

6. BAKTERİYEL TOKSİNLERİN TESPİTİNDE ANALİTİK METODLAR

Bakteri toksinlerinin tespiti için ilk kullanılan metodlar in vivo (hayvan koruma testler) ya da in vitro testlerine (doku kültürü) dayanmaktaydı. Sonra immunolojikal testler geliştirildi ve gel difüzyon analizi gibi teknikler temel alındı. Ancak bu testleri gıdalara uygulamak zahmetli ve zordur. Günümüzde ise çok sayıda hızlı test kitleri kullanılarak bioanaliz yöntemlerine göre daha hızlı sonuç alınabilmekte ve daha kolay şekilde uygulanabilmektedir. Aynı zamanda yorumlaması da daha kolaydır (Pimbley ve Patel, 1998).

6.1. Biyolojik Yöntemler

Modern deney yöntemleri bakteriyel toksinlerin tesbiti için uygun ve hızlı olarak uygulanmalarına rağmen, bu yöntemler toksin aktiviteleri hakkında bilgi sağlamazlar. Bu yüzden, biyolojikal yöntemler ve ilişkili testler bazı bakteri toksinleri (botulinum toksinleri) için tercih edilen yöntemler olarak uygulanmayı sürdürmektedirler. Birçok biyolojikal yöntemler bütün-hayvan testleri, kısım-hayvan testleri ve hücre kültür sistemleri olarak adlandırılmaktadır (Jay, 1996) (Çizelge 6.1.).

Çizelge 6. 1: Bakteriyel toksinlerin biyolojikal analiz metodları (Pimbley ve Patel, 1998).

Organizma	Toksin	Biyolojik Yöntemler
Bacillus cereus	Diarrhoeagenic	Monkey feeding
	Diarrhoeagenic	Rabbit ileal loop
	Diarrhoeagenic	Vascular permeability
	Diarrhoeagenic	Guinea-pig skin
	Emetic toxin	Rhesus monkey emesis
	All	Human foetal intestinal
Clostridium botulinum	A,B,E,F,G	Mouse lethality
Clostridium perfringens	Enterotoxin	Mouse lethality
	Enterotoxin	Mouse ileal loop
	Enterotoxin	Rabbit ileal loop
	Enterotoxin	Guinea-pig skin
	Enterotoxin	Vero cells
	LT*	Rabbit ileal loop
	LT	CHO monolayer
	LT	Vero cells
	LT	Y – 1 adrenal cells
	ST†	Suckling mouse
	ST	Rabbit ileal loop
	ST_a	Suckling mouse
	ST_a	1 – 3 day old piglets

ISBN: 978-625-6971-99-8

	ST_b	Pig jejunal loop
Escherichia coli	ST_b	Weaned piglets
	SEB ‡	Guinea-pig skin
	All enterotoxins	Rhesus monkey emesis
	SEA, SEB	Suckling kitten emesis
Staphylococcus aureus	SEA, SEB , SEE	Murine spleen cells

6.2. İmmunolojik Yöntemler

İmmunolojikal yöntemler biyolojikal yöntemlere göre çok basit ve çok daha ucuz olması nedeniyle iyice benimsenmiştir. Çizelge 6.2.'de bakteriyel toksinlerin tespiti için bazı teknikler ve bu tekniklerin dayandığı kitlerin ticari kaynakları listelenmiştir (Pimbley ve Patel, 1998).

Çizelge 6. 2: Bakteriyel Toksinler kimyasal ve immunolojikal methodları (Pimbley ve Patel, 1998).

Organizma	Toksin	Metod	Ticari kit
	B	Fluorescent antibody	
	A-E	radioimmunoassay	
	A,B	Microslide gel double diffu-	
	A,B	Single radial immunodiffu-	
	B	Haemagglutination inhibi-	
	B	Reverse passive Haemagglutination	
	A-D	Revers passive latex agglu-	SET-RPLA
Staphylo-	A-E	ELISA	Bommeli
aureus	A-E	ELISA	Tecra SET- (BioEnterpri-
	A-E	ELISA	Ridascreen
	A-E	Immunoassay	Transia
	A-E	Automated ELISA	VIDAS-SET (bioMerieux)
	B	Enzyme-linked immune- Nucleic acid probes	
	Diarrhoeal	Reverse passive latex agg-	BCET-RPLA
	Diarrhoeal	ELISA	Tecra BDE-
	Diarrhoeal	Microslide double diffusion	
	Diarrhoeal	Aggregate-haemagglutina-	
	Enterotoxin	Reverse passive latex agg-	PET-RPLA (
Clostridium	Enterotoxin	ELISA	
perfringens	Enterotoxin	Microslide double diffusion	
	Enterotoxin	Electroimmunodiffusion	

Clostridium botulinum	A	ELISA	
	E	ELISA	
	G	ELISA	
	A and E	Endopeptidase	
	A,B,E,F,G	Polymerase chain reaction	
	A-E	Electroimmunodiffusion	
Escherichia	LT	Revers passive latex agglu-	VET-RPLA
	LT	Passive immune haemolysis	
	LT	Conglutination	Phadabect ETEC-LT
	ST_a	Radioimmunoassay	
	VT	Revers passive latex agglu-	VTEC-
	ST/LT	Gene probe	DNA hybridisation

6.2.1. Jel diffuzyon analizleri

İlk kullanılan immunolojikal analizi çift jel immunodifüzyon testi olarak geliştirilmiştir. Bu yöntem ve sonrasındaki gelişmelerden, optimal duyarlılık plakası (Robbins vd., 1974) ve mikroslayd tesleri hala kullanılmaktadır (Casman vd., 1969). Bu gel diffuzyon yöntemleri için kullanılan antijen çökelme formunda olmalıdır (Casman ve Bennett, 1965).

Mikroslayd düzeneğinde merkezde bir oyuk ve dört dış oyuklardan oluşan plastik bir şablona yerleştirilen jel diffuzyon agar ile kaplanmış temiz bir mikroskop lamından oluşur. Uygun antitoksin merkez oyuğa ve referans toksin örneği dış oyuklara yerleştirilir. Kalan oyuklar test örneklerinin sulandırmalarıyla doldurulur. İnkübasyondan sonra referans örnekleri ve antitoksin arasında yağış hatları için jel muayenesi ve şablon kaldırılır. Bu test sadece 20 ml örnek gerektirir ve nispeten duyarlıdır (Stafilokokkal enterotoksinin 0.01-0.1 ml) fakat bu testi yorumlamak zor olabilir. Test numunesinde enterotoksinin konsantrasyonu yüksek ise, bu formasyonun çöktürme hattı oluşumunu engellemek ve test numunesinin seyreltme aralığı kullanmak gereklidir. Atipikal spesifik olmayan reaksiyonlar, mevcut diğer antijenler enterotoksin olmayan antikorlarla birlikte ortaya çıkabilir (Bennett, 1995).

Elektro-immunodiffuzyon (Laurell, 1966), Stafilokokkal Enterotoksin A ölçmek için kullanılmaktadır. Elektrik akımının etkisi altında, söz konusu toksin agaroz jel ihtiva eden antikor içine göç eder ve presipit konik formları olan yükseklik toksin konsentrasyonu ile orantılıdır. Bu yöntemin duyarlılığı mikroslayd teste benzer olmasına rağmen, antiserumun fazla miktarlarda gerekli olma durumundan dolayı bu test rutin gıda analizleri için kullanılmamaktadır (Gasper vd.,1973).

ISBN: 978-625-6971-99-8

6.2.2. Hemaglutinasyon

Jel diffuzyon yöntemlerinden farklı olarak antijen çökelme şeklinde olmasını gerektirmez. Pasif hemaglutinasyon testi içinde, numune seyreltme işlemi antikorun sabit bir miktarı ile reaksiyona sokularak gerçekleşir. Eritrositlerle kaplanmış toksin serbest antikor mevcut olduğunda eklenir ve bitiştirilir. Pasif hemaglutinasyon testinin tersine, antikor koyun eritrositleriyle çiftleşmiş ve toksin mevcut olduğu zaman yapıştırılmasıyla oluşurlar (Johnson vd., 1967). Kümes hayvanlarında çeşitli aşılama sonrasında, çeşitli fiziksel faktörlerin aşıların antijenlerine karşı oluşan humoral bağışıklığa etkileri tespit edilebilmektedir (Erganiş vd., 2007).

6.2.3. Koaglutinasyon

Koaglutinasyon testinde antikorun hedef toksini, ölü *S. aureus*'un Protein A'sı ile muamele edildi. Duyarlı *S. aureus* hücreleri bir slayd test örneği ile karıştırılır ve hedef toksin varsa 10 dakika içinde çökme gerçekleşir. *Salmonella ssp*., *Shigella ssp*. ve enterotoksijenik *E. coli* için bu testin ticari sürümü mevcuttur (Christensen vd., 1973).

6.2.4. Ters pasif lateks aglutinasyon analizi

Ters pasif lateks aglütinasyon (RPLA), gıda ekstrelerinde çözünür antijenlerin tespiti için veya filtre edilmiş kültür basit lateks aglütinasyon analizlerinde kullanılmaktadır. RPLA test antikor lateks parçacıkları bağlanmış olup çözülebilir antijen ile reaksiyona girebilen, geleneksel bir aglütinasyon testidir (Pimbley ve Patel, 1998).

Çözünür antikoru (örneğin, bakteriyel toksin), antijen (ör bakteri hücreleri) ile reaksiyona sokulur. Analizin prösedüründe, örneğin iki kat seyreltileri 96 gözlü mikrotitre plaka üzerinde iki sıra arasında hazırlanır. Yirmi beş mikrolitre hacimlerinin hassaslaşmış (anti enterotoksin) lateks ve kontrol lateks sırasıyla birinci ve ikinci satır eklenir. Pozitif ve negatif kontrol eden kontrol ve lateks boncuklar ile saflaştırılmış bir enterotoksin hazırlanarak kullanıma dahil edilir. Bu plaka, 20-24 saat boyunca oda sıcaklığında bir plaka karıştırıcısı üzerinde çalkalanarak kaplanmalıdır. Antijen (bakteriyel toksin) var ise, aglütinasyon oluşumu moleküler kafes oluşumundan dolayı ve bir yayılma tabakası kuyusunun tabanında oluşturulmuştur. Antijen mevcut değil ise, lateks partikülleri tortu ve de kuyucuğun dibinde sıkı bir düğme oluşturur. Sonuçlar aglutinasyon derecesine bağlı olarak negatif (-) kuvvetli pozitif (+++) olarak sınıflandırılır ve görsel olarak kaydedilir. Analiz hızlı ve basittir, ancak nispeten pahalı ve sadece yarı-kantitatif sonuçları verir.

Ters pasif lateks aglütinasyon (RPLA) kitlerinin bir dizesi bakteriyel toksinleri tespiti için kullanılmaktadır. *Cl. perfringens* (PET-RPLA), *Bacillius cereus* diarrhoeal toksin (BCETRPLA), Stafilokokkal entero toksinler (SET RPLA) ve *E. coli* verotoksin (VET-RPLA) ile test gerçekleştirilmektedir. Toksin çeşitliliğini çıkarma prösedürü toksine ve örnek türüne göre değişmektedir (Pimbley ve

Patel,. 1998).**6.2.5. Enzime bağlı immunosorbant analizi**

Kantitatif enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA), 1971 yılında Van Weemen ve Schuurs tarafından geliştirilmiştir. O zamandan bu yana, bir 96-yuvalı mikrotitre plakası üzerindeki bağışıklık tarif edilmiştir, ancak standart ELISA muhtemelen en yaygın olarak kullanılmakta olandır. ELISA testi yapımında çok çeşitli ticari kitler mevcuttur, ancak çoğu ticari kitler 'sandviç' biçiminde ve analit veya antikor ile sınırlı ya da aşırı-reaktif sistemleriyle kullanılmaktadır. Doğrudan ya da çift antikor sandviç ELISA, hedef antijene spesifik antikor kaplı kuyucuklara test antijeni ilave edilir. Bağlı antijen renklendirilmiş veya floresan bir ürünün oluşturulması için bir başka enzimle muamele edilmiş spesifik antikor ve bir enzim spesifik alt-tabaka ile reaksiyona sokulması ile tespit edilmektedir (Wolcott vd., 1992). Doğal fosfalipaz D ile Rekombinant fosfolipaz D' nin antijenik benzerliklerini ve immun sistemi uyarabilme özelliklerini karşılaştırmak amacıyla homemade ELİSA testi yapılmıştır (Sakmanoğlu, 2015).

6.2.6. Enzime bağlı immunofiltrasyon analizi

Bağışıklık hızlı bir alternatif enzime bağlı immunofiltrasyon yöntemi (ELİFA) olarak tanımlanmaktadır. Piyasada mevcut sistem, geleneksel ELISA'ya göre daha eşdeğer ya da daha hassas olduğu bildirilmektedir. Bu analiz, bir peristaltik pompa ve iki bölme arasına yerleştirilen bir nitroselüloz zar ile oluşmaktadır. Yüksek afiniteli membrandan test numunesinin süzülmesi tipik ELISA için 4 saat iken, bu analizde 1 saat sürmektedir. Toplam deney süresini azaltmak membran üzerinde immobilize ligand arasındaki reaksiyonu hızlandırmaktadır (Pimbley ve Patel, 1998).

6.2.7. Radyoimmuno analiz

Radyoimünoanaliz (RIA)'de, bir radyoaktif etiketli antijen ile birleştirilir ve antijen spesifik antikor ile reaksiyon gerçekleştirilir. Antikor ile birlikte antijen miktarı, bir radyoaktivite sayacı ile belirlenmiştir. Bu teknik jel difüzyon yöntemlerden daha duyarlıdır, ancak özel tesisler de işlemek ve radyoaktif maddelerin uzaklaştırılma işlemi güçlüğünden dolayı dezavantajları vardır

(Pimbley ve Patel, 1998). Gıdalarda enterotoksijenik *S. aureus*'un varlığına dair araştırmalar yapılmıştır

(Holeckova vd., 2002).**6.3. Nükleik Asid Prop ve Polimeraz Zincir Reaksiyonları**

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ilk olarak 1980'lerin ortalarında oldukça hassas ve nükleik asid dizileri çoğaltmaya yönelik çok özel bir yöntem olarak tanımlandı (Mullis vd., 1986).

Temel mekanizma ve sonraki ilerlemeler diğer araştırmacılar tarafından izlenmeye devam edilmiştir (Wolcott, 1992). PZR tekniklerinin hızlı gelişmesi nedeniyle DNA dizileme yöntemleri, DNA dizileri ve oligonükleotid sentezi otomasyonu için aranabilir bilgisayar veri tabanları kurulmuştur. Kirlenme, inhibisyon ve primer tasarımı ile erken sorunlar büyük ölçüde üstesinden gelerek artık olmuştur. *Salmonella spp*. gibi gıda kaynaklı patojenlerin tespiti için ticari PZR sistemleri de mevcuttur. Bakterilerde toksini kodlayan genlerin saptanması için PZR geliştirilmiştir (Hill vd., 1994). *Cl.* PZR yöntemi ile fekal mataryeller ve şüpheli gıda örneklerinden alınan numunelerden *Cl. botulinium*' un tespiti ve toksinlerinin A, B, E ve F gibi tiplendirmeleri yapılabilmektedir (Lindström vd., 2001). *Salmonella enterica subsp. enterica serovar* Sofia' nın fenotipik ve moleküler özellikleri ile birlikte patojenik potansiyelini değerlendirmek için PZR yöntemi kullanılmıştır (Gan vd., 2011). Gıda kaynaklı salmonelloz durumlarında da *Salmonella'* nın virülansından sorumlu bazı genlerin tespiti için moleküler yöntemler gereklidir. Toksini kodlayan genlerin teşhisi günümüzde başarıyla kullanılmaktadır (Smith ve ark. 2015).

7.SONUÇ

Toksinlerin zararlı etkilerini önleyebilmek amacıyla uygun antitoksin seçimi için toksin tipinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Toksinlerin tespitleri için biyolojik ve immunolojik metodların yanı sıra moleküler metodlar ile tespitleri güncel olarak başarıyla kullanılmaktadır.

8. KAYNAKLAR

Arda, M., (2000). Temel Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Medisan Yayınevi. Ankara.

Arnon, S., (1997). Molecular Biology and Pathogenesis. Academic, San Diego, pp, 95–115.

Bagley, K., Abdelwahab, S., Tuskan, R., Fouts, T., Lewis, G., (2002). Cholera toxin and heat-labile enterotoxin activate human monocyte-derived dendritic cells and dominantly inhibit cytokine production through a cyclic AMP-dependent pathway. Infect. Immun, 70, 5533-5539.

Bayley, H., (2009). Membrane-protein structure: Piercing insights. Nature, 459:651-652.

Bennett, R., (1995). Staphylococcal enterotoxins. In *FDA Bac teriological Analytical Manual, 8th edn*. Gaithersburg: AOAC International.

Böhnel, H., Gessler, F., (2005). Botulinum toxins cause of botulism and systemic diseases. Vet. Res.Commun, 29, 313-345

Casman, E., Bennett, R., Dorsey, A., Stone, J.. (1969). The microslide gel double diffusion test for the detection and assay of staphylococcal enterotoxins. *Health Laboratory Science* 6, 185–198.

Casman, E., Bennett, R., (1965). Detection of staphylococcal enterotoxin in food. *Applied Microbiology* 13**,** 181–189.

Christensen, P., Kahlmeter, G., Jonsson, S., Kronvall, G., (1973). New method for the serological grouping of streptococci with specific antibodies adsorbed to Protein A-containing staphylococci. *Infection and Immunity* **7,** 881–885.

Dhakal, B., Mulvey, M., (2012). The UPEC pore-forming toxin alphahemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. Cell Host Microbe 11: 58-69.

Enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in Food. Ann Agrıc Environ Med, 9:179-182.

Erganiş, O., Hadimli, H. H., Kav, K., (2007). Sıcaklık stresinin broyler piliçlerin humoral bağışıklıkları üzerine etkisi. Vet. Bil. Derg, 23,1:37-40.

Ergül, M., (1994). Karma Yemler ve Karma Yem Teknolojisi. Ders Kitabı, E.Ü. Ziraat Fak., Yayınları, No:384, II. Baskı, Bornova-İzmir.

Gan, E., Baird, F., Coloe, P., Smooker, P., (2011). Phenotypic and molecular characterization of Salmonella enterica serovar Sofia, an avirulent species in Australian poultry. School of Applied Sciences, RMIT University (Bundoora West), Plenty Road, Bundoora, Victoria 3083, 157,1056-1065.

Gasper, E., Heimsh, R., Anderson, A., (1973). Quantitative detection of type A staphylococcal enterotoxin by Laurell electroimmunodiffusion. *Applied Microbiology*, 25, 421–426.

Glenny, A., Hopkins, B. (1923). Diphtheria toxoid as an immunizing agent. Brit. J. Exp. Pathol, 4, 283.

Henkel, J., Baldwin, M., Barbieri, J., (2010). Toxins from bacteria. *Mol. Environ. Toxic, 100,1–29*.

Hill, W., Olsvik. 1994. Detection and identification of foodborne microbial pathogens by the polymerase chain reaction: food safety applications. In *Rapid Analysis Techniques in Food Microbiology* ed. Patel, P.D. pp. 268–289. London: Academic Press.

Holeckova, B., Holoda, E., Fotta, M., Kalinacova, F., Gondol, J., Grolmus, J., (2002). Occurrence of Enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in Food. Ann Agrıc Environ Med, 9:179-182.

Hull, S., Hull, R., Minshew, B., Falkow, S., (1982). Genetics of hemolysin of *Escherichia coli*. J Bacteriol 151:1006-1012.

Jay, J., (1996). Bioassay and related methods. In *Modern Food Microbiology* ed. Jay J.M. pp. 257–270. New York: Chapman and Hall.

Johnson, H., Hall, H., Simon, M., (1967). Enterotoxin B: serological assay by passive haemagglutination. *Applied Microbiology* 16, 1019–1023

Kerenyi, M., Allison, H., Batai, I., Sonnevend, A., Emody, L., Plaveczky, N., Pal, T., (2005). Occurrence of *hlyA* and *sheA* genes in extraintestinal *Escherichia coli* strains. J Clin Microbiol 43:2965- 2968.

Kim J, Doody A, Chen D, Cremona G, Shuler M, Putnam D, DeLisa M. 2008. Engineered bacterial outer membrane vesicles with enhanced functionality. Journal of molecular biology, 380 :51-66.

Kuehne, S., Cartman, S., Minton, N. (2011). Both, toxin A and toxin B, are important in *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes, 2*, 252–255.

Laurell, C. (1996). Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Analytical Biochemistry*, 15**,** 45–52.

Ludwig, A. (1996). Cytolytic toxins from gram-negative bacteria. Microbiologia, 12:281-296.

MacDonald, R.. (2015). Sepsis and septic shock. *Air Med. J, 34*, 71–73.

Nougayrede, J., Taieb, F., De Rycke, J., Oswald, E. (2005). Cyclomodulins: bacterial effectors that modulate the eukaryotic cell cycle. Trends in microbiology, 13: 103-110.

Palkina, N.A. (1976). Alpha-Hemolysin of *E. coli*. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 100-104.

Pimbley, D., Patel, P. (1998). A review of analytical methods for the detection of bacterial toxins. Journal of Applied Microbiology, 84, 98S.

Popoff, M., Bouvet, P. (2009). Clostridial toxins. *Future Microbial*, *4*, 1021–1064.

Prescott, L., Harley, J., Klein, D., (1993). Symbiotic associations: parasitism, pathogenicity and resistance. *In*: Microbiology 2nd edition. Wm. C. Brown Publishers, pp, 584-590.

Priatkin, R., Kuzmenko, O,. (2010). Secreted proteins of *Staphylococcus aureus. Zh Mikrobiol Epidemiol. Immunobiol*, *4*, 118–124.

Provoda, C., Lee, K. (2000). Bacterial pore-forming hemolysins and their use in the cytosolic delivery of macromolecules. Adv. Drug Deliv. Rev, 41, 209-221.

Ramachandran, G. (2014). Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: A brief review.

Robbins, R., Gould, S., Bergdoll, M. (1974). Detecting the enterotoxigenicity of *Staphylococcus aureus* enterotoxin type B. *Health Laboratory Science*, 15**,** 28–31.

Sakmanoğlu, A., (2015). Corynebacterium pseudotuberkulosis fosfolipse d geninin aktarımı ve pld emziminin aşı olarak kullanılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitisü.

Schmitt, C., Meysick, K., O'Brien, A. (1999). Bacterial toxins: friends or foes Emerg Infect Dis, 5:224- 234. Suppl,18A: p. 63.

Tamura, B., Chang, B., (2003). Botulinum toxin: application into acupuncture points for migraine. Dermatol. Surg, 29, 749-754.

Thanabalu, T., Koronakis, E., Hughes, C., Koronakis, V., (1998). Substrateinduced assembly of a contiguous channel for protein export from *E.coli*: reversible bridging of an inner-membrane translocase to an outer membrane exit pore. The EMBO journal, 17:6487-6496.

Uhlin, B. (1994). Expression of a novel contact hemolytic activity by *E. coli*. J. Cell. Biochem

Van Heyningen, W., (1970). General characteristics. In: *Microbial Toxins* (eds. S.E. Ajl, S. Kadis and T.C. Montie) vol I, pp. 1-28 Acad mic Press, New York.

Van Wessem, K., Heeres, M., Leliefeld, P., Koenderman, L., Leenen, L. (2013). Lipopolysaccharide and hemorrhagic shock cause systemic inflammation by different mechanisms. The journal of trauma and acute care surgery, 74:37-44.

Vandenesch, F., Lina, G., Henry, T., (2012). *Staphylococcus aureus* hemolysins, bi-component leukocidins, and cytolytic peptides: A redundant arsenal of membrane-damaging virulence factors *Front Cell Infect. Microbiol*, *2*, 12.

Wiles, T., Mulvey, M. (2013). The RTX pore-forming toxin alphahemolysin of uropathogenic *Escherichia coli*: progress and perspectives. Future microbiology, 8:73-84

Wolcott, M. (1992). Advances in nucleic acid-based detection methods. *Clinical Microbiology Reviews* **5,** 370–386.Wyatt, G.M. *Immunoassays* F*or* F*ood* P*oisoning* B*acteria and* B*acterial* T*oxins*. London: Chapman and Hall.

Wyborn, N., Clark, A., Roberts, R., Jamieson, S., Tzokov, S., Bullough, P., Stillman, T., Artymiuk, P., Galen, J., Zhao, L., Levine, M., Green, J. (2004). Properties of haemolysin E (HlyE) from a pathogenic *Escherichia coli* avian isolate and studies of HlyE export. Microbiology, 150:1495-1505.

Tzokov, S., Wyborn, N., Stillman, T., Jamieson, S., Czudnochowski, N., Artymiuk, P., Green, J., Bullough, P. (2006). Structure of the hemolysin E (HlyE, ClyA, and SheA) channel in its membrane-bound form. The Journal of biological chemistry, 281:23042-23049.

Uhlin, B. (1994). Expression of a novel contact hemolytic activity by *E. coli*. J. Cell. Biochem

Suppl,18A: p. 63.

Umstadt, H. (2002). Botulinum Toxin in maxillofacial surgery. Mund Keifer Gesictschir, 6: 249 260. Vandenesch F, Lina G, Henry T. 2012. *Staphylococcus aureus* hemolysins, bi-component leukocidins,

and cytolytic peptides: A redundant arsenal of membrane-damaging virulence factors *Front*

Cell Infect. Microbiol, *2*, 12.

Van Heyningen, W. (1970). General characteristics. In: *Microbial Toxins* (eds. S.E. Ajl, S. Kadis and T.C. Montie) vol I, pp. 1-28 Academic Press, New York.

Van Heynigan, W., Mellanby, J. (1971). Tetanus toxin. In: *Microbial Toxins* (eds. S. Kadis, T.C. Montie and S.E. Ajl) vol IIA, pp. 69-108 Academic Press, New York.

Van Wessem, K., Heeres, M., Leliefeld, P., Koenderman, L., Leenen, L. (2013). Lipopolysaccharide and hemorrhagic shock cause systemic inflammation by different mechanisms. The journal of trauma and acute care surgery, 74:37-44.

Wai, S., Lindmark, B., Soderblom, T., Takade, A., Westermark, M., Oscarsson, J., Jass, J., Richter Dahlfors, A., Mizunoe, Y., Uhlin, B. (2003). Vesiclemediated export and assembly of pore forming oligomers of the enterobacterial ClyA cytotoxin. Cell, 115:25-35.

Wiles, T., Mulvey, M. (2013). The RTX pore-forming toxin alphahemolysin of uropathogenic

Escherichia coli: progress and perspectives. Future microbiology, 8:73-84

Wyborn, N., Clark, A., Roberts, R., Jamieson, S., Tzokov, S., Bullough, P., Stillman, T., Artymiuk, P., Galen, J., Zhao, L., Levine, M., Green, J. (2004). Properties of haemolysin E (HlyE) from a pathogenic *Escherichia coli* avian isolate and studies of HlyE export. Microbiology, 150:1495-1505.

Wolcott, M. (1992). Advances in nucleic acid-based detection methods. *Clinical Microbiology Reviews*

5, 370–386.Wyatt, G.M. *Immunoassays* F*or* F*ood* P*oisoning* B*acteria and* B*acterial* T*oxins*. London: Chapman and Hall.

Yamamoto, K., Ichinose, Y., Shinagawa, H., Makino, K., Nakata, A., Iwanaga, M., Honda, T., Miwatani, T.

(1990). Two-step processing for activation of the cytolysin/hemolysin of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor: nucleotide sequence of the structural gene (*hlyA*) and characterization of the processed products. Infect Immun, 58:4106-4116.

Tompkin, R.B., Ambrosino, J.M., Stozek, S.K. (1973): Effect of pH, sodium chloride and sodium nitrate on enterotoxin A production. Appl Microbiol, 26, 833-837.

Sierig, G., Cywes, C., Wessels, M.R., and Ashbaugh, C.D. (2003) Cytotoxic effects of streptolysin O and streptolysin S enhance the virulence of poorly encapsulated group A streptococci. Infect Immun 71: 446–455.

Humar, D., Datta, V., Bast, D.J., Beall, B., De Azavedo, J.C., and Nizet, V. (2002) Streptolysin S and necrotising infections produced by group G Streptococcus. Lancet 359:124–129.

Christie, R., Atkins, N.E., and Munch-Petersen, E. (1944) A note on a lytic phenomenon shown by group B streptococci. Aust J Exp Biol 22: 197–200.

Podbielski, A., Blankenstein, O., and Lutticken, R. (1994) Molecular characterization of the cfb gene encoding group B streptococcal CAMP-factor. Med Microbiol Immun 183: 239–256.

Wamil, B.D., Thurman, G.B., Sundell, H.W., DeVore, R.F., Wakefield, G., Johnson, D.H., et al. (1997) Soluble Eselectin in cancer patients as a marker of the therapeutic efficacy of CM101, a tumor-inhibiting anti-neovascularization agent, evaluated in phase I clinical trail. J Cancer Res Clin Oncol 123:173–179.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 17

ISBN: 978-625-6971-99-8

KOKLEAR İMPLANT UYGULAMALARI VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Doç. Dr. Nurdan GEZER[1]

Öğr. Gör. Halise ÇİNAR[2]

Hemşire Sümeyra DAMGACI[3]

Koklear implant (Kİ), iç kulaktaki işitme organının gelişememesi veya harabiyeti sonrasında meydana gelen ileri seviyedeki işitme kayıplarında iç kulaktaki Corti organını devre dışı bırakıp ganglion hücrelerini direk olarak uyaran bir cihazdır (Koçyiğit ve diğerleri, 2018). Bu cihaz iki taraflı total sensörinöral işitme kaybı olan ve işitme cihazlarından fayda görmeyen hastaların duyabilmeleri için geliştirilmiştir (Özdemir ve diğerleri, 2011).

Alessandro Volta, işitme sisteminin elektrik akımıyla uyarılması fikrini uygulamalı olarak ilk ortaya koyan kişidir. 1780'li yıllarda kendi kulak kanalına yerleştirdiği ileticiler ile bataryadan sağladığı 50 volt akımı uyguladığında, rahatsız edici duyuma karşın ses duyduğunu rapor etmiştir (Öz, 2012).

Fransız cerrahlar Andre Djourno ve Charles Eyries 1957 yılında fasiyal dekompresyon cerrahisi uyguladıkları iki ileri dereceli işitme kayıplı hastada kokleaya cerrahi girişimle elektrot yerleştirerek ilk kez işitme sinirini direk stimule etmişlerdir (Mudry ve Mills, 2013).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration) tarafından 1984 yılında onaylanan Kİ sistemi, iç tüy hücrelerinin zarar görmesi veya kaybı nedeniyle ileri ve çok ileri derecede işitme kaybını tedavi etmek için tasarlanmıştır (Bayülgen, 2020). İlk uygulamalar 1987 yılında erişken hastalarda

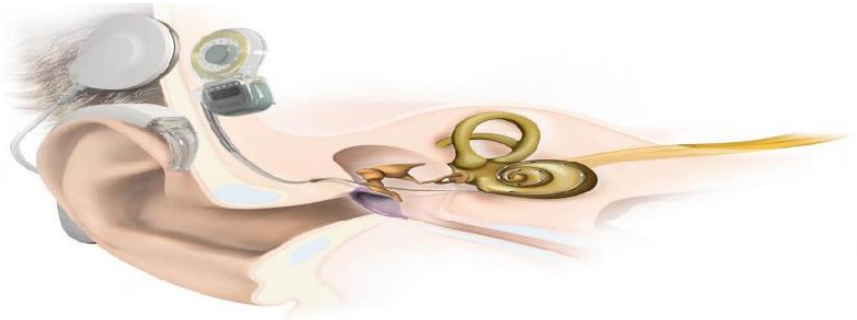
[1] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi
ORCID: ORCID: 0000- 0001-8690-9052
[2] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
ORCID: 0000-0002-6271-8021
[3] Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID: 0000-0002-7451-7948

yapılmışken, 1990 yılına gelindiğinde pediatrik hastalarda da koklear implant uygulaması yapılmaya başlanmıştır. İlk uygulanan implantlar 8 elektrotlu iken sonraları sayısı 24 elektrota kadar çıkarılmıştır (Peker, 2019).

Koklear İmplantın Teknik Özellikleri

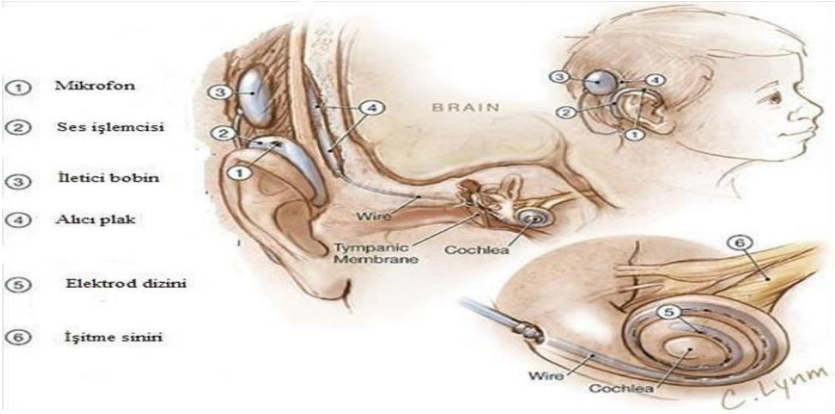
Koklear implant iç ve dış kısım olmak üzere iki üniteden oluşmaktadır. Dış kısım Microphone/receiver (mikrofon/alıcı), Signal processor (sinyal işlemcisi), Transmission coil (iletici bobin) ve dış anten olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. İç kısmı ise, İç anten, İmplantable receiver-stimulator (alıcı-uyarıcı) ve Electrode array (elektrod demeti) olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır. (Koçyiğit ve diğerleri, 2018).

Şekil 1: Koklear İmplant Dış Kısmı



Kaynak:https://www.doktortakvimi.com/blog/biyonik-kulak-koklear-implant

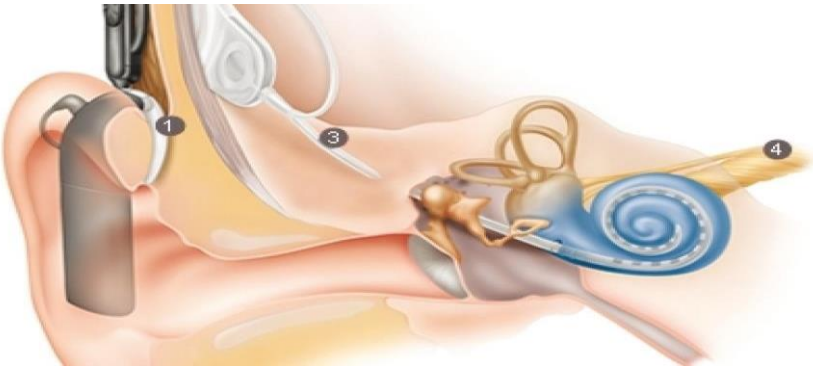
Şekil 2: Koklear İmplant Dış Kısım Ayrıntılı Görseli



Kaynak:https://www.doktortakvimi.com/blog/biyonik-kulak-koklear-implant

ISBN: 978-625-6971-99-8

Şekil 3: Koklear İmplant İç Kısmı



Kaynak: https://www.drozcanozturk.com/biyonik-kulak-koklear-implant-nedir-kimlere-uygulanir/

Koklear implantta ile dış ünite, ses dalgalarını mikrofon yoluyla alır, bu ses dalgalarını analiz ederek sayısal veri olarak kodlar ve vericiye gönderir. Verici radyo frekansı ile bu kodları deri altında bulunan alıcıya iletir. İç ünitedeki işlemci bu kodlanmış sinyalleri elektrik sinyallerine dönüştürerek kokleaya yerleştirilmiş olan elektrot dizinine ulaştırır, bu sinyaller ilgili elektrotlar tarafından işitme sinirine aktarılır ve işitme siniri vasıtası ile beyne ulaşınca ses algılanır (Altınbaş ve diğerleri, 2016).

İmplantı kullanacak hastaların mental açıdan bir sorununun olmaması ve ameliyattan sonraki süreçte rehabilitasyon programına devam etmeleri gerekmektedir (Altınbaş ve diğerleri, 2016). Hasta seçiminde; yaş, işitme kaybı süresi, işitme cihazı kullanımı, medikal ve radyolojik değerlendirmeler, varsa çoklu özür durumu, dil gelişimi, aile desteği, aile - hastanın beklentileri ve ameliyat sonrası eğitim ortamının değerlendirilmesi implantın başarısı açısından oldukça önemlidir(Akçakaya, 2015).

Koklear İmplant Endikasyonları

Koklear implant endikasyonları hastaların dil gelişim dönemleri dikkate alınarak oluşturulmuştur. Hastalar; Prelingual (0-2 yaş), Perilingual (2-6 yaş) ve Postlingual (6 yaş ve sonrası) dönem olmak üzere üç döneme ayrılmıştır. Prelingual ve perilingual dönem adaylar için; bilateral ileri ya da çok ileri sensörinöral işitme kaybı, işitme cihazından fayda görememe, radyolojik görüntüleme ile kanıtlanan kulağın uygunluğu, aile uyum ve beklentileri, işitme cihazı ile yapılan testlerde yeterli performans gösterememe ile aile ve hastanın ameliyat sonrası eğitime uyumu gibi durumların değerlendirilmesiyle hasta uygunluğu doğrulanır (Koçyiğit ve diğerleri, 2018; Peker, 2019).

Genel sağlık durumu, eşlik eden diğer hastalıklar, kulak ile ilgili anomaliler, iç kulak ve orta kulağın durumu değerlendirilmelidir (Peker, 2019). Temporal kemik bilgisayarlı tomografisi (BT) mastoid kemik havalanması, fasial sinir anatomisi, orta ve iç kulağın gelişimi hakkında bilgi verirken, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iç kulak kanalını ve koklear siniri değerlendirmek için gereklidir (Koçyiğit ve diğerleri, 2018). Postlingual dönem adaylar için ise; bilateral ileri ya da çok ileri sensörinöral işitme kayıpları, her iki kulakta da işitme cihazı kullanmaya rağmen fayda görmeme, konuşmayı ayırdetme skorunda %30'un altında olma, engel teşkil edecek ek sağlık sorunu olmaması ve ruhsal durumun iyi ve cerrahiye istekli olma durumlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (Öz, 2012).

Koklear İmplant Kontrendikasyonları

Koklear implantın kontrendikasyonları; travma nedeni ile gelişen koklear sinir kesileri, Michel deformitesi, koklea aplazisi, koklea ve koklear sinir yokluğu, koklear sinir anomalileri ve ileri derecede mental veya motor retardasyon varlığı olarak belirlenmiştir (Altınbaş ve diğerleri, 2016).

KOKLEAR İMPLANT CERRAHİSİ

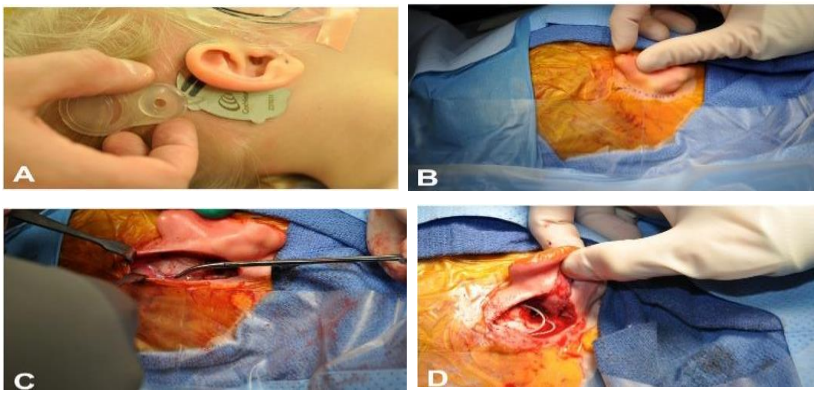
Ameliyat öncesi dönemde koklear implant adayına menenjit profilaksisi açısından anti HİB (Haemophilus İnfluenzae tip B) ve pnömokok aşıları yapılmış olmalıdır. Koklear implant cerrahisi uygulanacak hastalara antibiyotik psofilaksisi önerilmektedir. Kulak bölgesinde enfeksiyon varsa kontrol altına alınmalıdır. Saçlar aurikulanın 5–6 cm üst ve arkasına kadar elektrikli tıraş makinası kesilir ve cilt antisepsisi sağlanır (Öz, 2012; Peker, 2019). Koklear implant ameliyatı, genel anestezi altında 2-2,5 saat süren bir ameliyattır. Kullanılacak olan cihazın türüne göre implantın olası lokalizasyonu ve flep vaskülarizasyonu bozulmayacak şekilde önceden insizyon hattı çizilir. Koklear implant cerrahisinde sınırlı bir mastoidektomi yeterlidir, mastoidektomi kavitesinin kenarları elektrot taşıyıcıyı içinde hapsedecek şekilde yüksek bırakılmalıdır.

Şekil 4: Ameliyat Öncesi Hattın Belirlenmesi

ISBN: 978-625-6971-99-8

Kaynak:https://www.semanticscholar.org/paper/Surgical-outcomes-with-subperiosteal-pocket-for-in-Cohen-Ha/7900b25bf7af0e9c9e277e6ba59324e0d811fc57

Şekil 5: Koklear İmplantın Yerleştirilmesi



Kaynak:https://www.semanticscholar.org/paper/Surgical-outcomes-with-subperiosteal- pocket-for-in-Cohen-Ha/7900b25bf7af0e9c9e277e6ba59324e0d811fc57

Koklear İmplant Komplikasyonları

Demir Korkmaz ve diğerleri (2021) yazdıkları sistematik derlemede, koklear implant cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonları üç sınıfa ayırmıştır. Bunlar; ameliyat sırası komplikasyonlar, erken ameliyat sonrası komplikasyonlar ve geç ameliyat sonrası komplikasyonlardır.

Ameliyat sırası komplikasyonlar; hemoraji, fasial sinir yaralanması, BOS ve perilenf sızıntısı, koklear fraktür, korda timpani hasarı, periostal flep yırtılması, otolojik matkap hasarı, silikon kılavuzun sıkışması ya da yırtılması, elektrot hasarı, genel anestezi ilişkili komplikasyonlar ve elektrotun yanlış yerleşimi olarak görülmüştür (Hou ve diğerleri, 2012 ; Peker ve Demir Korkmaz, 2021).

Erken ameliyat sonrası komplikasyonlar olarak; cerrahi alan enfeksiyonu, hematom, deri nekrozu, fasial paralizi, seröz sıvı birikimi, otitis media, ödem, menenjit, tinnitus, vertigo ve baş ağrısı olarak geliştiği tespit edilmiştir (Hou ve diğerleri, 2012 ; Peker ve Demir Korkmaz, 2021).

Geç ameliyat sonrası komplikasyonlar ise; implant arızalanması/yerinden çıkması, fasial sinir seğirmesi, kronik kulak enfeksiyonları, implant yatağında apse, cerrahi alan enfeksiyonu nedeniyle implantın reddi ve timpanik sinirin uyarılması olarak görülmüştür (Hou ve diğerleri, 2012 ; Demir Korkmaz ve diğerleri, 2021). Hou ve diğerleri (2010) Çin Halk Liberal Asker Hastanesi'nde 1997-2007 yılları arasında 262 koklear implant uygulanan hasta ile yaptıkları çalışmalarında major

ve minör komplikasyonların geliştiğini bildirmişlerdir. 49 vakada (%18,79) çeşitli ciddiyette komplikasyonlar gelişmiştir. 6 vakada (%2.3) iki komplikasyon, 4 vakada (%1.5) majör komplikasyonlar, 40 (%15.3) olguda bazı minör komplikasyonlar görülmüştür. Son olarak, 11 vakada (%4.2) koklear implant ile doğrudan ilişkili semptomlar görülmüştür. Çalışmanın sonucunda; koklear implantasyon etkili bir iletişim yeteneğinin restorasyonu yöntemi olmasına rağmen cerrahi komplikasyonlarının mevcut olduğu. ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında yüksek kaliteli hemşirelik bakımı ile yakın gözlemler sayesinde komplikasyonların azaltıldığı görüldüğü bildirilmiştir (Hou ve diğerleri, 2012).

Koklear İmplantın Yaşam Kalitesine Etkisi

Hastaların ve hasta yakınlarının ameliyattan önce koklear implant hakkında bilgilendirilmeleri ameliyattan sonraki süreci uyum ve yaşam kalitesine olumlu etkileri açısından önemlidir. Hastaların işitme cihazı kullanacak olmaları bunu kabullenmeleri, aile eğitimleri ve danışmanlık hizmetleri ameliyat sonrası işitsel performansı ve yaşam kalitesini etkilemektedir. (Vieira ve diğerleri, 2018 ; Peker, 2019). Deveci Harmankaya (2018) çalışmasında, koklear implant ameliyatı sonrası düzenli özel eğitim alanların yaşam kalitesini olumlu etkilediğini bulmuştur. Turan ve diğerleri (2021) koklear implant uygulanan 60 yaş üstü 17 geriatrik hastada yaptıkları çalışmalarında; fiziksel durum, genel durum ve psikolojik durum sonuçlarını olumlu olarak bulunmuştur (Deveci Harmankaya, 2018; turan ve diğerleri, 2021).

KOKLEAR İMPLANT UYGULAMALARI VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Tüm cerrahi uygulamalarda olduğu gibi koklear implant uygulanacak hastalara da ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında kaliteli ve bilinçli bir hemşirelik bakımı verilmesi hayati önem taşımaktadır.

Ameliyat Öncesi Hemşirelik Bakımı

Koklear implant cerrahisi uygulanacak hastalara ameliyat öncesi uygulanacak bakımlar ile hasta ve ailesine verilmesi planlanan eğitimler ameliyat sonrası başarı ve hasta memnuniyetini arttırmaktadır. Bu bağlamda, ameliyat öncesi bakım hedefleri; hasta ile sözlü ve sözsüz iletişim kurmak, hasta ve ailesinin gerçekçi beklentilere sahip olmasını sağlamak, daha önce başarılı koklear implant deneyimi olan hasta veya ailesi ile tanıştırmak, akut ve kronik kulak enfeksiyonlarının tedavisi, timpanik membranın bozulmamış olması/yırtılmışsa onarımı ve varsa üst solunum yolu enfeksiyonun tedavisi olarak belirlenmiştir (Peker ve Demir Korkmaz, 2021; Theodore R.M ve diğerleri, 2021).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Koklear implant ameliyat öncesi hasta eğitimi konuları ise;

- ✓ Koklear implant işlevi ve cihazın ayrıntıları
- ✓ Ameliyat günü hastayı neler bekliyor?
- ✓ Ameliyat süreci (Cihazın yerleşimi, IV infüzyon hattı, ameliyat bölgesindeki saçların kesimi vs)
- ✓ Pansumanlar ve drenaj tüpleri
- ✓ Anestezi sonrası bakım
- ✓ Potansiyel ameliyat sonrası komplikasyonlar
- ✓ Günden güne azalacak olan yan etkiler (morarma, ödem, ameliyat bölgesinde duyu kaybı)
- ✓ İmplant sonrası rehabilitasyon ve takip süreci
- ✓ Hangi ayarların işlem sonrası yeniden ayarlanması gerektiği olarak belirlenmiştir (Altınbaş ve diğerleri, 2016 ; Peker ve Demir Korkmaz, 2021).

Koklear implant hastasının genelde operasyondan bir gün önce ilgili kliniğe yatışı yapılır. Hastanın anksiyetesi değerlendirilir. Korku ve kaygıların açıklanmasına izin verilir. İmplant hakkında yanlış bilinenler düzeltilir. Rutin ameliyat öncesi hazırlık prosedürü uygulanır (Altınbaş ve diğerleri, 2016; Sennaroğlu ve diğerleri, 2019).

Ameliyat Sırası Hemşirelik Bakımı

Koklear implantın ameliyat sırasında hemşirelik bakımı hedeflerinde bilinçli ve dikkatli bir takip oldukça önemli yer tutmaktadır. Hastanın ameliyathaneye kabulüyle başlayıp, ameliyat bitimi yoğun bakım ya da kliniğine teslimine kadar tüm süreçlerde hemşirelerin önemli sorumlulukları vardır. Ameliyathane hemşiresi enstürman, ekipman ve implantların (mikroskop,elektrocerrahi ünitesi,aspiratör,sinir bütünlüğü monitörü ve matkap) temin edilip edilmediğini ve çalışmasını kontrol etmelidir. Hemşire uygulanacak Koklear İmplantın seri ve lot numaralarını doğru şekilde hasta dosyasına kaydetmelidir (Peker ve Demir Korkmaz, 2021). Hasta ameliyathaneye işitme cihazı ile inmişse, cihazın güvenliği ve yattığı kliniğe teslimi sağlanmalıdır.

Sirküle hemşire hastanın ameliyathaneye taşınmasından önce, erişimi ve hasta transferini kolaylaştırmak için cerrahi mikroskobu ve ameliyathane sedyesini konumlandırmalıdır (Peker ve Demir Korkmaz, 2021). Hastanın ameliyathane sed-

yesine alınmasına ve sırt üstü pozisyonda yatırılmasına yardımcı olmalıdır. Hastanın başının altına simit şeklinde yastık yerleştirilerek enstürmanlara yakın şekilde konumlandırılır. Hastaya uygun pozisyonu verildikten sonra, altta kalan kulak ve diğer uzuvlar basınç yaralanmalarına karşı korunmalıdır (Peker ve Demir Korkmaz, 2021). Sirküle hemşire hastayı hipotermiden korumak için üstüne hava ısıtma battaniyesi yerleştirir. Nöromonitörizasyon ile ameliyat anında gelişebilme ihtimali olan sinir yaralanmalarını azaltılır ve sinirlerin bütünlüğünün(Fasial sinirler) devamı takip edilir (Peker ve Demir Korkmaz, 2021).

Hastanın saçları cerrahi alandan uzaklaştırılır. Sıvı geçişini önlemek için yapışkan örtüler kullanılır. İnsizyon bölgesi cilt hazırlığı(dış kulak ve çevresi) hastanın iyod allerjisi yoksa Povidin iyodin ile ya da Klorheksidin Glukonate ile yapılır (Altınbaş ve diğerleri ,2016; Peker ve Demir Korkmaz, 2021).

İmplantın sterilitesini açarken ve sunarken korumak oldukça önemlidir. Elektrotların kırılmadığından veya katlanmadığından emin olunmalıdır. İmplant manyetik bir yapıdır; bu nedenle, diğer cerrahi aletler uzak tutulmalıdır. Cerrahi sırasında kullanılan elmas turun üzerindeki kemik tozları, saline irragasyon çözeltisi ile yıkanmalıdır. Prosedürün sonunda cerrah implantın doğru şekilde çalıştığını kontrol etmek için elektrik stimülasyonu verir ve nöromonitörizasyon ile takibi yapılır. Fasial sinirin etkinliğini kontrol etmek amacıyla, ameliyattan hemen sonra hastanın gülümsemesi, burnunu kırıştırması ve gözlerini kapatması istenir (Altınbaş ve diğerleri, 2016; Peker ve Demir Korkmaz, 2021).

Ameliyat Sonrası Hemşirelik Bakımı

Ameliyat sonrası hemşirelik bakımında ise koklear implant uygulanan hastanın klinikteki takibi, komplikasyonların önlenmesi ve taburculuk eğitimini kapsamaktadır.

<u>Ameliyat sonrası bakım hedefleri;</u>

- ✓ Kafa içi basıncı önlemek için hastaya semifowler pozisyon verilir.
- ✓ Vital bulguların takibi
- ✓ Oksijen inhalasyonu
- ✓ Aldığı-çıkardığı takibi, diüretik tedavisi/sıvı kısıtlaması
- ✓ Şiddetli döndürme ve boyun fleksiyonundan kaçınma
- ✓ Pansuman ve drenaj miktarı ve niteliği takibi (Hemoraji)
- ✓ Pansumanın başın, kulakların ve gözün üst sıkmasını önlemek
- ✓ Ağrı kontrolü
- ✓ Motor fonksiyonlar ve bilinç takibi

ISBN: 978-625-6971-99-8

- ✓ IV/oral antibiyoterapi
- ✓ Ameliyat sonrası 4. saatte sulu gıda, tolere edilirse katı gıdaya geçiş
- ✓ Fasial sinir paralizi kontrolü
- ✓ Kornea hasarını önlemek için suni gözyaşı, nemlendirici pomad, bandaj uygulaması
- ✓ Oral hijyenin sağlanması
- ✓ Vertigo ve nistagmus takibi (perilenf sıvı kaçağı?)
- ✓ Düşme riskine karşı koruyucu önlemler
- ✓ Otitis media semptomları takibi
- ✓ Menenjit semptomları takibi
- ✓ Bulantı,kusma,aspirasyon takibi
- ✓ Olumlu beden algısı kazanması
- ✓ Psikolojik destek olarak sıralanabilir (Altınbaş ve diğerleri, 2016; Peker ve Demir Korkmaz, 2021).

Taburculuk Eğitimi

Hastaların kullanacağı dış ünite genellikle taburculuktan 1 ay sonra takılmalı ve odyolog tarafından implantın hızı, frekansı, elektrotların çalışıp çalışmadığı vs. kontrol edilmelidir. Kontrole geleceği zamanlar hakkında bilgilendirme yapılmalıdır (1,3,6,12. Ay). İmplantın dış ünitesine su ile temasdan sakınılması gerektiği hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. (Altınbaş ve diğerleri, 2016). Hastaların yaşadıkları sorunlarda zaman kaybetmeden doktoru ile iletişime geçmesi hakkında bilgilendirme yapılmalıdır (Altınbaş ve diğerleri, 2016; Peker ve Demir Korkmaz, 2021).

De Almaida ve diğerleri (2018), 2016-2017 yılları arasında Brezilya'da yapılan çalışmada çocukları koklear implant ameliyat sonrası dönemde olan 48 bakım vericinin bakım ile ilgili temel soruları görüşme ile toplanmıştır. Soruların dinlenme, giyim, beslenme, sistem aktivasyon süresi ve ağrı ile ilgili olduğu görülmüştür. Araştırmanın sonucu olarak; bakım vericilerin temel sorularının belirlenmesi toplumun ihtiyaçlarına yönelik bir hemşirelik bakımının planlanması, uygulanması ve taburculuk eğitiminin öneminin yanı sıra maruz kalınan stresi en aza indirgemeyi sağladığı belirtilmektedir.

İmplantasyon Sonrası Rehabilitasyon

Koklear implant uygulanan hastalar ve yakınlarının koklear implant cihazına uyum, yeni ses uyaranlarını dinlemeyi öğrenme, bu uyaranları anlamlaştırabilme ve bunları konuşma gelişimine aktarabilme becerilerini geliştirmek için uzman kişilerden eğitim almaları gerekmektedir. (Çelebi, 2014; Peker, 2019). Yaş gruplarına göre hastaların aldıkları eğitimler farklılık göstermektedir. Konuşma öncesi dönemde olan hastalar ile implantasyon sonrası göz teması kurma, sıra alma davranışı, işitsel anlama ve anlamlı ses çıkarma çalışmaları yapılırken geçiş döneminde olanlar ile iletişimde sesleri anlamlaştırma becerisi ve sesi ayırt etme çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalarda ortamın sesi, müzik aletleri ve konuşma sırasındaki sesler kullanılmaktadır.Yetişkin hastalar için konuşmayı anlama, kullanılan cihazlar hakkında bilgilendirme, dinleme eğitimini, yeni stratejiler geliştirmeyi vb. uygulamaları içerir (Çelebi, 2014 ; Peker, 2019 ; Bayülgen, 2020). Yücel ve Özkan (2020) çalışmasında ameliyat sonrası uygulanan rehabilitasyon programı sayesinde koklear implattan maximum seviyede yararlanıldığını ve rehabilitasyonun önemini vurgulamışlardır (Yücel ve Özkan, 2020; Çelebi, 2014 ; Peker, 2019 ; Bayülgen, 2020; Özdemir . ve diğerleri,2011).

KAYNAKLAR

Altınbaş Y. Demir Korkmaz F. Kirazlı T. (2016). Kohlear İmplant Cerrahisinde Hemşirenin Sorumlulukları. *Turkiye Klinikleri J Nursing Science*, 8(1), 71-78.

Bayülgen T.Ö. (2020). *Yetişkin Koklear İmplant Kullanıcılarında Gürültüde Konuşmayı Ayırt Etme Becerisinin Spektral Çözünürlük, Zamansal Çözünürlük Ve Melodik Kontur Tanıma Becerileri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi.* Hacettepe Üniversitesi SBE Odyoloji Programı YL Tezi, Ankara.

Çelebi E. (2014). *Subperiostal Temporal Cep Tekniğiyle Yapılan Koklear İmplantasyon Cerrahisi Sonrası İmplant Migrasyonunun Değerlendirilmesi.* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Deveci Harmankaya D. (2018). *Koklear İmplantlı Çocukların Yaşam Kalitesinin Ebeveyn Gözüyle Değerlendirilmesi.* OMÜ SBE Odyoloji Programı YL Tezi, Samsun.

Hou J. Zhao S. Ning F. Rao S. Han D. (2010). Postoperative Complications İn Patients With Cochlear İmplants And İmpacts Of Nursing İntervention. *Acta Oto-Laryngologica*, 130, 687–695.

Koçyiğit M. Cakabay T. Giran Ortekin S. Üstün Bezgin S.(2018). Koklear implant: Biyonik kulak. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi İnternet.*

Mudry A. Mills M. (2013). The Early History of the Cochlear Implant. *Jama Otolaryngol Head Neck Surgery*, 139(5), 446-453.

Öz A. (2012) *Prelingual Koklear İmplantasyon Uygulanan Hastalarda İşitme Sonuçlarımız.* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep.

Özdemir S. Kıroğlu M. Tuncer Ü. Şahin R. Tarkan Ö. Sürmelioğlu Ö. (2011). Koklear İmplant Uygulanan Hastaların İşitsel Performans Analizleri. *Kulak Burun Boğaz Ihtisas Dergisi*, 21(5), 243-250.

Peker S. (2019) *Koklear İmplant Uygulanan Çocuklar Ve Ebeveynlerinin Yaşam Kalitesi Ve Ebeveynlerin Bakım Yükünün Sağlıklı Çocuklar Ve Ebeveynleri İle Karşılaştırılması.* Ege Üniversitesi SBE Cerrahi Hemşireliği ABD Doktora Tezi, İzmir.

Peker S. Demir Korkmaz F. Çukurova İ. (2021). Perioperative Nursing Care of the Patient Undergoing a Cochlear Implant Procedure. *AORN Journal* , 113(6), 596-608.

Vieira, S. D. S., Dupas, G., & Chiari, B. M. (2018). Cochlear implant: the family's perspective. *Cochlear Implants International*, *19*(4), 216-224.

Sennaroğlu G. Özbal Batuk M. Kaya Ş. (2019). Koklear İmplantasyon: Odyolojik Değerlendirme, Preoperatif, İntraoperatif ve Postoperatif Takip. *TJAHR*, 2(2), 48−52.

Theodore R.M. Priyanka R. Mark S. C. Judy R. D. (2021). Role of Pre-Operative Patient Expectations in Adult Cochlear Implant Outcomes. *Otol Neurotol*, 42(2), 130– 136.

Turan Ş. Gümüş B. Kaya E. Pınarbaşlı M.Ö. Gürbüz M.K İncesulu Ş.A.(2021). Postlingual Geriatrik Koklear İmplant Kullanıcılarında Yaşam Kalitesi. *Turk J Clin Lab*, ,3, 330-333.

Yücel E. Özkan H.B. (2020). İşitsel Rehabilitasyon. *TJAHR*, 3(1), 19−22.

BÖLÜM 18

ISBN: 978-625-6971-99-8

OKUL ÖNCESİ DÖNEM ÇOCUKLARINDA TELEVİZYON VE TELEFON KULLANIMININ ÇOCUKLARIN BAĞIMLILIK DÜZEYLERİNE VE DAVRANIŞLARINA ETKİSİ

Prof. Dr. A. Seda SARACALOĞLU[1]

Öğr. Gör. Dr. Hilal Hatice ÜLKÜ[2]

1. GİRİŞ

Dünya büyük bir hızla değişmekte ve çağın gerekliliklerine ayak uydurması gerekmektedir. Teknoloji de son yüzyılda hızlı bir değişim geçirmiş ve insanların hayatını oldukça kolaylaştırmakla kalmayıp onun çevresini kontrol edebilmesinde çok önemli işlevi bulunmaktadır (Arslan, 2004).

Çocuklar çok hızlı bir büyüme-gelişme sürecinden geçerler, bilişsel bazı yeterlikler, benlik kavramı, baş etme yöntemleri yetişkinlere oranla daha az gelişmiş olduğundan dolayı bu dönem oldukça duyarlı ve dikkatli olunması gerekmektedir (Çavuşoğlu, 2004).

Çocuklar sosyalleşirken ilk olarak aile üyeleri ve arkadaşlarıyla karşılaşmaktadır. Daha sonralarda bu yüz yüze etkileşimin gerçekleştiği ortama ek olarak, kitle iletişim araçları özellikle de internet eklenmiş ve çocukların sıklıkla vakit geçirdiği bazen de bağımlılık derecesine geçebilen bir ortam oluşmuştur. Yetişkinler kadar çocuklar için de bilgiye ulaşma internet sayesinde hızlı ve kolay bir hal almıştır (Karahisar, 2014).

[1] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Eğitim Programları ve Öğretim Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-7980-0892

[2] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın Meslek Yüksekokulu, Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, Orcid: 0000-0003-1780-3531

Fiziki ve emosyonel sağlığın ve kişiliğin temelinin okul öncesi dönemde atıldığını düşünülse de; sağlık ve kişiliğin hayatımızın daha ileriki dönemlerinde değiştirme ve aynı kalma durumu bulunmaktadır (Oktay, 2003). Bu yüzden okul öncesi dönemde sağlıklı yaşam biçimi davranışı kazanmak büyük öneme sahiptir.

1. 1. Televizyon

1.1.1. Televizyon Nedir?

Televizyon görüntü ve seslerin elektromanyetik dalgalar aracılığıyla vericiden alıcılara aktarılmasını sağlayan bir kitle iletişim aracıdır (Kırık, 2010). Ses ve görüntüyü anında aktarma gibi önemli bir özelliğiyle, bulunduğu tarihten bu yana insan hayatında vazgeçilmez bir duruma gelmiştir (Büyükbaykal, 2007). Televizyon, yetişkinler için daha çok haber alma ve eğlenme aracı olarak kullanılırken, çocuklar için ise eğlenme ve çocukta var olan merak ve öğrenme güdüsüyle dünyayı tanıma, anlama amacıyla kullanılmaktadır (İrkin, 2012). Televizyon hemen hemen neredeyse toplumun bütün kesimine ulaşabilen bir iletişim aracı olarak görülmektedir (Öztürk ve Karayağız, 2007).

Çocuklar iki-üç yaşlarında, televizyonda duydukları sözcükleri tekrarlamakta ve davranışları taklit etmektedir. Üç-beş yaşlarında ise televizyona adeta bir araştırmacı olarak ve meraklı gözlerle bakarlar. İzledikleri görüntülere bir anlam katmaya çalışırlar ama ilgileri genellikle karakterlerin hızlı bir şekilde olan hareketlerine, sahnelerin hızlı değişimine ya da aniden ortaya çıkan görüntülerde yoğunlaşır (Karaca vd., 2007).

Televizyonun dünyasının renkli ve hareketli olması, kanallardaki yayın akışlarının bir bölümünün çocuklara hitap eden programlara ayrılması ve hatta sadece çocuklara göre yayın yapan kanalların bulunması, çocuk ve televizyon arasında bir ilişki oluşmasını sağlamaktadır (İrkin, 2012).

1.1.2. Televizyon Kullanım Oranları

Çocukların televizyon karşısında oldukça fazla zaman geçirdikleri, televizyonun çocuklar üzerindeki olumlu veya olumsuz etkileri ve çocukların televizyon konusunda hassas bir noktada olduğu göz önünde bulundurulduğunda çocuk ve televizyon arasındaki ilişki üzerinde konuşulması gereken bir konu halini almaktadır (Akçay ve Özcebe, 2012).

TÜİK 2014-2015 Zaman Kullanım Araştırması (04.12.2015) sonuçlarına göre 10 yaşın ve üzerindeki bireylerin en fazla yaptıkları sosyal faaliyet %94,6 oranla TV izlemek olduğu belirlenmiştir.

Televizyon, bebeklik döneminden itibaren gerek hareket ve ses, gerekse renk ve ışık olsun birçok duyuyu uyardığı için ilgi çekici görünmektedir. 1999 yılında Amerikan Pediatri Akademisinin gerçekleştirdiği bir araştırmada, anne babaların

%90'ı iki yaşının altında çocuklarının televizyon seyrettiklerini belirtmişlerdir. Yine aynı araştırmada üç yaşındaki çocukların üçte birinin odasında televizyon olduğu ve anne babaların kendi işleriyle uğraşırken çocukların televizyon başında bıraktıkları belirlenmiştir (American Academy of Pediatrics, 2011).

Şimdilerde çocuklar, uzun süre televizyon karşısında kalmakta ve günlük ortalama bir-iki saatlerini televizyon karşısında geçirmektedir (Ayrancı vd., 2004). Amerika'da yapılan bir çalışmada ise çocukların haftalık olarak 21-28 saatlerini televizyon karşısında geçirdiği bildirilmiştir (Lowry vd., 2002). Geçmiş yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde araştırmadaki çocukların % 31'i hafta içi, %71.7'si hafta sonu en az 4 saatini televizyon karşısında geçirmektedir (Tuncer ve Yalçın, 1999). Başka bir araştırmada ise okul öncesi dönemde çocuklarının günlük teknolojik cihaz kullanma süresi %57,1'inin 0-1 saat, %33,3'ünün 1-2 saat ve %9,5'inin 2-3 saat olduğu bulunmuştur (Yengil vd., 2019). Televizyon başında çok fazla zaman geçiren ve içeriği çocuklara göre düzenlenmemiş programlara maruz kalan çocukların gelişimleri olumsuz etkilenmektedir (Elbir, 2011).

1.3. Televizyon Kullanımının Etkileri

Günümüzde en önemli kitle iletişim araçlarından sayılabilecek olan televizyon; bireylerin bilgiye ulaşmasını kolaylaştırmakla kalmayıp iletişim aracı olarak bir çığır açmıştır. Buna rağmen televizyonun olumlu taraflarının yanında doğru bir şekilde kullanılmadığında bazı olumsuz sonuçlara yol açmakta, çocukların fiziksel ve emosyonel sağlığı için tehdit oluşturmaktadır (Aral ve Aktaş, 1997; Belviranlı vd., 2008).

Televizyon, gün geçtikçe kişisel ve toplumsal anlamda büyük bir değişime yol açarak hayat standardı, biçimi, inanışları, toplumsal ilişkileri, davranış kalıplarını, sosyal problemleri, tüketim alanlarını, kültürel değerleri de etkilemiştir. İnsanların pasif konumda bulunduğu, televizyon kültürü denilen bu değişim, insanları istediği biçimde yönlendirmekte ve hayat deneyimlerinde önemli değişikliklere sebep olmaktadır (Ayrancı vd., 2004; Çarbuğa, 2010). Kuntsche (2004) tarafından yapılan araştırmada, Amerikalıların yarısından fazlasının dünya görüşlerinin şekillenmesinde esasen medyanın büyük rolü olduğunu belirtilmiştir.

Herkese, her yerde ve her zamanda doğrudan ulaşan, medyanın en yaygın olarak kullanılan şekli olan televizyon, en çok çocukları ve gençleri etkisi altına almaktadır (Güner, 2011). Özellikle erken çocukluk döneminde, bilinçsiz bir şekilde televizyona maruz kalma fiziksel, psikososyal ve bilişsel gelişimi olumsuz olarak etkilemektedir (Öztürk ve Karayağız, 2007; Oruç vd., 2011). Televizyonun şiddet ve agresif davranış gösterme, cinsel davranış sorunları, akademik başarıda düşüş, öğrenme güçlüğü gibi birçok olumsuz etkisi bulunmaktadır. Buna

ek olarak gece korkuları, anksiyete, depresyon, uyku düzensizlikleri, yeme bozuklukları ve obezite de televizyonun olumsuz etkisine örnek olarak verilebilmektedir (Çamurdan, 2007). Dikkatli olunması gereken konu, kurmaca ve gerçek arasındaki farkı çoğunlukla algılamakta zorlanan ve yetişkinlere göre daha savunmasız konumda olan çocuklar için yaygınlığı oldukça çoğalan televizyonun getirdikleri ve getirecekleridir (Yılmaz, 2007).

Bebekler on sekiz ay civarında ışık ve ses olarak televizyondan etkilenmektedir. Televizyon yayınlarına dikkat ederler fakat algılama durumlarından dolayı program içeriğini büyük ölçüde takip edemezler (Koca, 2011). İki yaşa kadar bebeklerin, durağan ve sakin bilişsel görevlere ihtiyacı olurken televizyondaki bu hızlı ve akıcı bir şekilde değişen görüntüler beyninde kalıcı şemalar oluşturmasını güçleştirmektedir. Aynı zamanda beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyerek dikkat sürekliliği konusunda da negatif etkileri bulunmaktadır (Ertürk, 2011). Bu dönemde televizyona aşırı miktarda maruz kalan bebekte, sosyal ve duygusal anlamda bazı sıkıntılar oluşmakta, etkileşim ve iletişim bozukluklarına yol açmaktadır. Ayrıca dil gelişiminde de konuşma, anlamlı jest-mimiklerle karşılık verme, heceleme, agulama, sesler çıkarma, cümle kurmaya çalışma gibi işlevlerde gerilikler eksiklikler saptanabilmektedir (Tümkan, 2007).

Ailenin beslenme alışkanlıklarına bakıldığında hem kendilerinin hem de çocuklarının ekran karşısında yemek yeme durumu da olumsuzluklardan birisidir. Bebeklikten itibaren başlayan bu alışkanlık çocuklar büyüdüğünde de devam etmektedir. (Özmen vd., 2007). Bu yanlış yeme tarzındaki alışkanlık çocuk sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan bir araştırmada çocukların beslenme durumları belirlenmiş ve hafta sonlarında günlük enerjilerinin %26'sını, hafta içlerinde ise %17-18'ini televizyon izlerken aldıkları tespit edilmiştir (Matheson vd., 2004).

Çocukların bilişsel düzeyinin hala gelişiminin devam etmesi ve duygu ve düşüncelerini tamamen aktaramaması televizyondan daha fazla etkilenmesine neden olmaktadır. Televizyondaki çoğu içerik yetişkinlere göre düzenlenmekte, hızlı geçişler ve soyut kavramlar çocukların algısal yapılanmalarına göre olmamaktadır (Ertürk, 2011). Çocuklar televizyon izlerken pasif durumda olurken, soru sorma, algıladıklarını ayırt etme ve değerlendirme için zaman bulamamaktadır (Öztürk, 1999).

Beyin gelişiminin büyük bölümünün yedi yaşından önce tamamlandığı göz önünde bulundurulursa erken çocukluk döneminde alınan eğitim, maruz kalınan deneyimler ve çevreden gelen uyarıcılar beyin gelişimini etkilemesinden dolayı son derece önemlidir (Önder, 2011). Televizyon bir uyarıcı olmadığı için fazla miktarda televizyon izleme çocukların bilişsel olarak pasifize olmasına yol açmaktadır (Arslan vd., 2006). Zimmerman ve diğerlerinin (2005) yaptıkları bir ça-

ISBN: 978-625-6971-99-8

lışmada televizyon ve dikkat sorunları arasında ilişki bulmuşlardır. Televizyondaki aşırı uyaranların üç yaşından küçük çocukların beyin gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve ileriki yaşlarda bu durumun dikkat sorunu yarattığı belirtilmiştir.

Televizyon karşısında fazla vakit harcamanın psiko-sosyal ve bilişsel olarak olumsuz sonuçlarının yanında fiziksel etkileri de vardır. Çocukların uzun süreler televizyon başında vakit geçirmesi durumunda hareketsizliğe bağlı kilo artışı ve beraberinde getirdiği rahatsızlıklar, eklem rahatsızlıkları, görmede bozulmalar ve uyku bozuklukları gibi çok fazla sağlık problemleri görülebilmektedir. Özellikle çocuklar için çok fazla öneme sahip olan vücudun kendini yenilediği ve büyümenin hızlı geliştiği uyku sırasında sorunların olması istenmeyen bir durumdur. Yine televizyonda gördükleri korktukları karakterler çocuklarda endişe yaratarak uyku kalitesini etkilemektedir (Avşar, 2013; Büyükbaykal, 2007).

Televizyon seyretme gibi sedanter yaşam biçimine sahip bireylerin, obezite gibi rahatsızlıklar ile karşılaşması muhtemel olacaktır. Televizyon karşısında geçirilen vakit ile bireyin oturma ve hareketsiz kalma süresi uzamakta, bu da kilo artışına ve obeziteye neden olmaktadır (Birch ve Fisher, 1998). Fazla süre televizyon seyredilmesi ve bununla birlikte yüksek kalorili yiyeceklerin yenmesi obezite riskini artıran faktörlerdendir. Yapılan bir çalışmada günde dört saatten daha çok ekran karşısında kalan çocukların bir saatten daha az ekran karşısında kalan çocuklara göre obezite sıklığının daha fazla bulunmuştur (Babaoğlu ve Hatun, 2002).

Yapılan bir çalışmada fazla süre televizyon seyreden bin çocuk 0-26 yaş aralığında incelenmiştir. İnceleme sonucunda çocukların yaklaşık olarak beşte birinde kilo durumu, kan kolesterol düzeyi ve sigara kullanımı gibi olumsuz fiziksel etkiler saptanmıştır (Hancox vd., 2004). Bununla birlikte hareketsiz bir şekilde televizyon karşısında vakit geçiren çocukların duruş-oturuş pozisyonları ve iskelet-kas sistemi de olumsuz etkilenmektedir (Hacıalioğlu, 2007). Yine yüzükoyun yatan ve dirseklerini yere dayayan televizyon karşısındaki çocuklar birtakım eklem rahatsızlıkları da yaşayabilir (Doğan ve Göker, 2012). Çocuk uzun süre dikkatini televizyona verdiğinde göz kırpma sıklığı azalarak, gözyaşı kalitesi düğmektedir. Bu durum da göz sağlığında olumsuzluklara neden olmaktadır (Büyükbaş, 2011).

Televizyonun çocukların dil gelişimine de etkisi bulunmaktadır. Çocuklar televizyonda gördükleri karakterlerin konuşma biçimini rol model alarak onları taklit etmektedir. Çocuklar televizyondaki tek yönlü iletişimden dolayı sorgulayamamakta ve bu dili günlük konuşma dili olarak görmekte, kendi konuşma dilini de televizyonda duyduğu kelimelere ve cümlelere göre düzenlemektedir (Göçen, 2011). Televizyonda dilin sıklıkla, kötü, hatalı ve dikkatsizce kullanılması, argo

içeren diyaloglar bulunması, kendi dillerini yozlaştırmakta ve çocuğun gelecekteki yaşamını da etkileyecek şekilde olumsuz etkilemektedir (MEB, 2008). Televizyon, çocukları gerçek dünyadan uzaklaştırarak çocuğun gelişimine büyük katkılar sunan oyun oynama, masal dinleme, merak ederek soru sorma gibi etkinliklerden de geri kalmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte bilişsel ve sosyal problemler de ortaya çıkmaktadır (Karacoşkun, 2002). Yapılan önemli bir çalışmada çocuğun gelişimi açısından oyun oynama, kitap okuma, resim ve müzikle ilgilenme gibi etkinliklere harcadıkları zamandan daha fazla süreyi çocukların televizyon karşısında geçirdikleri tespit edilmiştir (Aral ve Aktaş, 1997). Bir diğer çalışmada ise 18-24 aylık iki yüz çocuk incelenmiş ve günde iki saatten fazla televizyon karşısında vakit geçiren çocukların dil ve sosyal gelişim alanlarında gecikmeler tespit edilmiştir (Karasulu, 1999).

Televizyon sosyal ilişkileri de zarara uğratmakta ve özellikle aile içi etkileşimi sekteye uğratmaktadır. Çocuklar için önemli etkisi olan oyunlarından, arkadaşlık ilişkilerinden mahrum bırakıp, eleştirel düşünme becerisini köreltmekte ve bu durum toplumsal değişime yol açarak değerlerimizin bozulmasına zemin hazırlamaktadır (Öztürk, 1999).

Televizyonun olumsuz etkileri olarak çocukların cinsel gelişimi de bulunmaktadır. Televizyonda gördükleri uygunsuz sahneler, porno içerikli görüntüler, çocuklardaki cinsel dürtülerin erken uyarılmasına sebep olarak onları bu davranışlara özendirmektedir uygun cinsel gelişim aşamasında henüz bulunmayan bu çocuklar toplumun değer ve normlarına uygun olmayan davranışlar gösterdiğinde psikolojik olarak da olumsuz durumlarla karşılaşabilmektedir (Karacoşkun, 2002).

Birçok bağlamda olumsuzlukları sayılan uzun süre televizyon karşısında geçirilen vakitler neticesinde çocuk zamanla edilgen bir kişilik geliştirerek hayatının pek çok alanında pasif bir rol sergilemektedir (Avcı, 2010). Gerçeği anlayabilme ve değerlendirme durumu yaş ilerledikçe geliştiği için küçük çocuklar yaşam deneyimlerinin kısıtlılığı sebebiyle çevresindeki olayları gerçeğe uygun olarak algılayamayabilirler. Televizyonda izlediklerini, kendi hayal gücüne, korkularına ve deneyimlerine göre şekillendirirler. Bu süreçte zeka ve dil gelişimleri devam ederken, mantık gelişimi daha yavaş bir şekilde ilerlemekte bu durum duygu ve düşüncelerini ifadesini zorlaştırmakta ve TV teknolojisinden daha fazla etkilenmesine yol açmaktadır. Çoğu TV içeriği erişkin bir bireyin algılayabileceği akış içerdiği için, hızlı geçişler ve soyut kavramlar çocukların henüz gelişmekte olan algısına uygun olmamaktadır (Ertürk, 2011).

Televizyonun olumsuz etkisi olarak en çok şiddet konusuna yoğunlaşılmaktadır (Kalkan, 2008). Televizyon izleme sıklığı ve televizyon programlarındaki şiddet unsurunun çocukların saldırgan davranışlarına etkisini belirlemek amaçlı ya-

pılan bir çalışmada, çocukların büyük bir çoğunluğunun şiddet içerikli dizi izlediği belirlenmiştir (Özakar ve Koçak, 2012). Bu şekilde şiddet içerikli program izleyen çocuklarda ileri yaşlarda dikkat eksikliği görülebilmekte; bilişsel, duyuşsal ve davranışsal boyutlarda istenmeyen durumlar oluşmakta ve bunun sonucunda hayattaki olaylara karşı duyarsızlaşma başlamaktadır (Funk vd., 2004). İkion bir yaşında çocuğu olan 1831 anne babayla yapılmış bir çalışmada, katılımcıların dörtte üçü şiddet içeren programları izleyen çocukların daha fazla korku duygusunu yaşadıklarını, gördüklerinden daha fazla etkilendiklerini ve böylelikle şiddet olaylarını da normal olarak düşündüklerini belirtmişlerdir (Barkin vd., 2006).

Şiddet içeren yayınlara maruz kalan çocukların sosyal ilişkileri de bozulmakta ve içine kapalı bir durum oluşabilmektedir (Şengül, 2013). Yine televizyonun olumsuz etkilerine örnek olarak; şiddet ve saldırganlığın artması, kendini ifade etmede güçlük, realiteden uzaklaşma ve kendini televizyonda seyrettiği kahramanın yerine koyma, ikili ilişkilerinde güçlükler, çevresine olan ilgide azalma, resim yapma, oyun oynama gibi diğer faaliyetleri kısıtlama, düşünme ile yorumlama becerisinde azalma ve yine fazla zaman televizyon izlemenin getirdiği fiziksel sağlık sorunları verilebilir (Büyükbaykal, 2007). Yapılan bir araştırmada üç-altı yaş arasında 105 çocuk incelenerek televizyon izleme sürelerinin arttığında; çocukların olumlu sosyal davranışlarında azalma olduğu ve saldırganlık durumlarında artış olduğu bulunmuştur (Akçay ve Özcebe, 2012).

Televizyonda fazlaca miktarda şiddet, saldırganlık, cinayet, toplu ölüm haberleri, erotizm, pornografi gibi olumsuz görüntüler gören çocuklar bu durumu zamanla normalleştirmekte ve sıradanlaştırmaktadır. Bu durum çocuğun ileriki yaşamında suçun bir parçası durumuna düşmesine de yol açmaktadır. Okul çağı ve okul öncesi çocuklarda şiddetin etkileri belirlemek üzerine yapılan çalışmalarda, televizyonda devamlı şiddet içeren yayınları seyreden çocukların şiddete karşı duyarsızlaşıp tepkisiz kaldıkları ve ilerde de bu durumdan dolayı saldırganlıklarının arttığı belirlenmiştir (Molitor ve Hirsch, 1994). Özellikle dizi ve yabancı filmlerde eğlenceli bir şekilde gösterilen şiddet, seks ve saldırganlık içerikli yayınlar bu duruma sebep olmakta, hayat gerçek dışı bir şekilde gösterilmekte, fantastik bir eğlence ve bir oyun gibi sunularak özünden uzaklaştırılmaktadır (Avcı, 2010).

Yapılan başka bir çalışmada çocukların oldukça fazla televizyon izlediği ve özellikle şiddet barındıran dizi ve filmler izlediklerini belirlemiştir. Bu çalışmada 516 okul öncesi dönem çocuğu incelenmiş ve büyük bir çoğunluğunun şiddet içerikli dizi seyrettikleri belirlenmiştir (Özakar ve Koçak, 2012). Yalaki ve diğerlerinin (2012) televizyonda izlediği filmlerden etkilenerek intihar girişiminde bulunan küçük yaştaki çocukların yer aldığı çalışmasında, ilaç içen dört yaşında kız

çocuğunun, babasından oyuncak mikrofon istediği ve olumsuz bir cevapla karşılaştığı ve televizyonda seyrettiği bir filmde bir kızın ilaç içtiği ve bunun sonucunda kıza hiçbir şey olmadığını gördüğü için kendisinin de ilaç içtiği söylemiştir. Yine aynı çalışmada durumu kritik olan kız çocuğu, annesinin kendisine kızmasından dolayı kendini oyun ipi ile yatak ranzasına astığını, durumu düzeldikten sonra ise bu davranışı televizyonda izlediği bir filmde gördüğünü belirtmiştir. Yine ABD'de yapılan bir araştırmaya göre, çocuk ve gençlerin sigara ve alkol gibi zararlı madde kullanımında televizyonun büyük bir etkisi olduğu, çocukların uyuşturucu niteliğindeki ilaçları televizyondan öğrendikleri görülmüştür (Long vd., 2002).

Henüz tam gelişmeyen algıdan dolayı çocuklar televizyonda izledikleri şiddet gibi olumsuz sahnelerden daha fazla etkilenmektedirler. Buna ek olarak, çocuklar bu yaş aralığında kendilerine rol model alabilecekleri bir karakter arayışı içinde oldukları için şiddet içerikli yayınlar çocuklar için daha dikkat edilmesi gereken bir hal almaktadır (Ertürk, 2011).

Davranış biçimi olarak şiddet aslında saldırganlıkla bağlantılı görünmektedir. Çalışmalar şiddet içerikli TV ve film izleyen küçük çocukların saldırgan davranışlara sahip olduğu ve bu yayınların saldırganlığı artırdığını göstermiştir (Browne ve Hamilton-Giachritsis, 2005; Paik ve Comstock, 1994). Saldırganlık durumunun artmasında özellikle medyanın önemli bir yeri olduğu da yapılan çalışmalarda verilmiştir (Ayrancı vd., 2004). Sosyal uyum davranışları okul öncesi dönemdeki çocuklar için bu tür saldırgan davranışların bir ön belirleyicidir.

Çocuklar, reklamlar aracılığıyla birçok ürün hakkında bilgilenmekte ve ürünleri anne babalarından istemektedir (Karaca vd., 2007). Çocukların tüketim durumlarını önemli miktarda şekillendiren reklamlar, etkileyici görüntü ve ses efektleri ile çocukların çikolata-şekerleme cinsi beslenme değeri neredeyse hiç olmayan yiyeceklere karşı olan merakını ve tüketme isteğini uyandırarak çocuklarda kötü beslenmeye yol açmakta ve sağlıklı bir gelişim için yaşamsal önemi olan ve çocukluk çağında yeterince alınması gereken, besleyici değeri fazla olan sebze meyve gibi yiyeceklerin tüketimini engellemektedir (Arslan, 2004).

Televizyon sosyal öğrenme kuramında bahsedilen, model alma yoluyla öğrenme davranışı açısından önemli bir konumdadır (Erjem ve Çağlayandereli, 2006). Çocukların kültürel norm ve değerleri öğrenerek sosyal bir varlık haline geldiği bu süreçte etkisi bulunan televizyon ile çocuklar öğrendiği birçok şeyi davranış haline getirmektedirler. Çocuklar televizyonda sunulan gerçek ya da kurgu olduğunu ayırt edemeyen davranışı örnek davranış olarak kabullenip ona göre hareket etmekte, kendilerine model olarak seçtikleri kahramanların özelliklerini günlük yaşamlarına ve oyunlarına yansıtmaktadırlar (Adak, 2004; Can, 1995). İnanlı (2009)'nın yaptığı çalışmada beş-altı yaş çocuklarının yaklaşık yarısının televizyonda gördükleri kahramanı taklit ettikleri belirlenmiştir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Olumsuz davranışları düzeltme ile ilgili genç ve yetişkin yaşlarında yapılan müdahalelerde ve düzeltmelerde geç kalınmakta ve başarısızlık ihtimali artmaktadır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda okul öncesi dönemde olumsuz davranışların kalıcı hale gelmemesi ve bu ciddi dönemde sorunun halledilmesi önemlidir. Saldırgan davranma durumuna sahip çocukların erken zamanlarda tespit edilip, önlenmeler alınması ve müdahalede bulunulması önemlidir. Bu durumda sebep ve davranışlara yönelik olarak önleme programları düzenlenip uygulanabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi (1999) iki yaş altı çocukların kesinlikle TV izlememelerini, iki yaş üzerinde ise günde bir-iki saati geçmeyecek ve anne babaların, çocukların izledikleri programları denetleyecek şekilde izlemelerini önermektedir. Bu önermelerin aksine yapılan çalışmalar çocukların önerilen süreden uzun TV seyrettiklerini ve çocuklara uygun yapılmış çocuk programlarının değil, erişkin bireylere göre olan programları daha çok izlediklerini belirtmiştir (Ayrancı vd., 2004; Öztürk ve Karayağız, 2007; Yalçın vd., 2002).

2. Telefon

2.1. Telefon Nedir?

Akıllı telefonlar, diğer cep telefonlarına oranla daha fazla bilgiyi işleyebilen bunun yanı sıra internet sayesinde birçok iletişim ve uygulamayı kullanma özelliğine sahip teknolojik bir cihazdır. Düz cep telefonları ile akıllı telefonlar arasındaki temel fark, akıllı telefonların internete ve indirilebilecek çeşitli uygulamalara daha kolay erişim sağlamasıdır (Lee vd., 2014).

Günümüzün cep telefonları ve geleneksel bilgisayar kavramları arasındaki farklar gittikçe azalmaktadır. İşlevselliği açısından, cep telefonları internet bağlantılı bir bilgisayarla aynı görevleri yapmaktadır. Günümüzün cep telefonları, kullanıcıların arama, metin yazma, e-posta işlemleri, video konferans, sosyal ağlarda etkileşime girme, internette gezinme, video ve resim izleme ve paylaşma, video oyunları oynatma ve çok çeşitli yazılımlar kullanmalarına izin vermektedir. Bilgisayarın geleneksel kavramlarının aksine, cep telefonunun mobil yapısı bu servislere hemen hemen her yerde ve her zaman erişebilmelerini sağlamaktadır (Lepp vd., 2014).

Akıllı telefonlar sadece cep telefonlarını değiştirmekle kalmamış, aynı zamanda kişisel bilgisayarları ve çok sayıda başka cihazları da değiştirmiştir. Geniş ekran boyutları ve doğal hareket kabiliyetleri, her yerde ve çok sayıda fonksiyona erişilmesini sağlamaktadır (Samaha ve Hawi, 2016).

2.2. Telefon Kullanım Oranları

Akıllı telefonlar dünyada hemen her yaş için hayatın ayrılmaz bir parçası haline gelmektedir. İnsanlar telefonlarından ayrılamayacaklarını düşünmektedirler

(Lepp vd., 2015). Örneğin, ABD'de Pew Araştırma Merkezi verilerine göre insanların %46'sı telefonları olmadan yaşayamayacaklarını belirtmiştir (Smith, 2015).

Gençler arasında medya kullanımı yaşamlarının inanılmaz bir parçası haline gelmiştir ki, çoğu genç cep telefonuna bağlılık ya da bağımlılık seviyesini fark edememektedir.

Şimdilerde çocuklar için internet bağlantısının hayati önem taşımakta ve hatta internet Maslow'un temel insan gereksinimleri piramidindeki en alt basamağa karşılık gelmektedir. Çocuklar zamanlarının çoğunu neredeyse uyku saatinin dışında kalan her anında internet uğraşmaktadırlar. Bu durum internet ve medya okuryazarlığını zorunlu kılmaktadır. İnterneti bilinçli bir şekilde kullanma öğretilirse olumsuzluklardan koruma daha etkili olmuş olur. Bu koruma aslında resmi olarak da Çocuk Hakları Sözleşmesi'nin 36. Maddesinde geçmiş ve taraf devletlerden olan ülkemiz de onaylamıştır. Bu sözleşmeye göre "Taraf devletler, çocuğun esenliğine herhangi bir biçimde zarar verebilecek her türlü sömürüye karşı çocuğu korurlar" (www.tbmm.gov.tr/komisyon/insanhaklari/pdf01/137-160.pdf). Düşünüldüğünde tüm zararlı etkilere kitle iletişim araçlarını doğru bir şekilde kullanmama da dahil edilebilmektedir (Karahisar, 2014).

Uluslararası Telekomünikasyon Birliği'nin istatistiklerine göre, 1990'ların ortalarında, 20 kişiden birinden az kişinin cep telefonu vardı; 2003 itibariyle, bu sayı yirmi kişiden beşe yükselmiştir (Ling ve Pedersen, 2005). TÜİK Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması sonuçlarına göre 2018'de internet kullanan birey oranı %72,9'dur. Yine aynı raporda 2018 Nisan ayında internet erişimi olan hane sayısı oranının %82,5 olduğu tespit edilmiştir (TÜİK Haber Bülteni, 08.08.2018). 2019 yılında yenilenen istatistiklere göre de hanelerin %88,3'ünde internet bulunurken, toplam internet kullanım oranı %75,3'tür (TUİK Bilgi Toplumu İstatistikleri, 2019).

2.3. Telefon Kullanımının Etkileri

Yapılan bir çalışmada şiddet içeren video oyunları ile akademik performans arasında bazı oyun türleri için ilişki belirlenmiştir (Schie ve Wiegman, 1997). Başka bir görüşe göre; çocuklar internet gibi sanal bir ortam üzerinden suça, sömürü ve tacize uğrayabilmektedirler. Bu nedenle internet kullanımının güvenliği olması ve çocuklar için hayal kırıklığı, korku ve tedirginlik yaratmaması gerekmektedir (Odabaşı vd.. 2007).

Ülkemizde internet oyunları oynayan çocukların karşılaştıkları olumsuz durumlarla ilgili zaman zaman haberler yapılmakta ve bu sorunlara dikkat çekilmektedir (İşçibaşı, 2011). Bilgisayar oyunlarını konu alan bir araştırmada, bilgisayar oyunlarının kullanım ve doyumlar kuramına göre yarar ve doyum amaçlı oynanıp oynanmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Randomize olarak belirlenen,

ISBN: 978-625-6971-99-8

yaşları ve eğitim seviyeleri farklı olan ve bu oyunları oynayan 14 kişi ile görüşülmüştür. Araştırma analizlerinde görülen sonuçlar: oyun oynayanların çoğunun oynadıkları oyunlardan yarar ve doyum sağladığı ve katılımcıların oyun oynayarak, takdir edilme ve toplumsal bir etkileşim içerisinde olmayı istemedikleri olmuştur. Buna ek olarak heyecan duyma ve eğitim amacıyla oyun oynadıkları katılımcılar tarafından belirtilmiştir. Yine aynı araştırma sonuçlarında oyun oynamanın günlük hayatlarında daha hızlı ve akıllıca karar verebilmelerine katkı sunmasından dolayı gelişimlerine olumlu katkısı bulunduğu görüşü cevaplanmıştır. Buna karşılık, araştırmadaki diğer bir bulgu da, bilgisayar oyunlara erken yaşlarda başlanmasının, bağımlılık olasılığını daha çok artırdığı düşüncesidir (Özer ve Birsen, 2010).

Çocukların çoğu zaman bilgisayar başında oyun, sosyal paylaşım siteleri, sohbet programları ile zaman geçirmektedirler. İnternet kullanımı konusunda bilgisi kısıtlı olan çocuklar bu durumun olumsuz tarafı olarak pedofiller, şiddet içerikli paylaşımlar ve hatta tacizle bile karşılaşabilirler (Karahisar, 2014).

Yirmi bir Avrupa ülkesinde yapılan ve konusu Avrupa Çevrimiçi Çocuklar Projesi olan çalışmanın sonuçları medyada çocuklar için tehdit oluşturan riskleri içerik, iletişim ve davranış riskleri şeklinde tanımlamıştır. Burada içerik riskleri olarak daha çok şiddet, cinsellik veya nefret ifadesi gibi potansiyel olarak olumsuz olan içeriklerdir. İletişim riskleri; taciz, siber zorbalık, siber gözetleme, yabancılarla konuşma ve gizliliğin korunamaması gibi durumlardır. Davranış riskleri daha çok adından da anlaşılacağı gibi olumsuz olan davranışlara yönelik insanları kasıtlı olarak yanlış bilgilendirme, yalan söyleme, kişisel bilgileri izinsiz kullanma, yasa dışı verileri indirme, kumar içerikli oyunları oynama ve bilgisayar korsanlığı gibi durumlardır (Salı, 2008).

Yirmi beş ülkede 23 bin 440 çocuğun katılımıyla Avrupa Çevrimiçi Çalışma Grubu'nun gerçekleştirdiği araştırma sonuçları göre çalışma grubunun %25'inin internette cinsel içerikli mesajlarla karşılaştığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada yine 12 çocuktan birinin internet aracılığıyla görüştüğü birey ile gerçek hayatta da görüştüğünü ifade etmiştir. Bu üzücü sonuçlar göz önüne alındığında ülkemizde de çocuk pornografisinin artış sebeplerine internet kafelerdeki kontrollerin azlığı, çocukların anne babalarının interneti yeterince kullanmayı bilmemesi ve bunun sonucunda çocuklarını denetleyememeleri durumları tahmin edilmektedir (Çağlar ve Savaşer, 2010).

Karahisar'ın (2014) öğrencilerin internet kullanma amaçlarını ve ailelerin internetin yarattığı risklere karşı korumadaki ilgisini belirlemek amacıyla yapmış olduğu çalışmada öğrencilerinin %50'sinin taşınabilir bilgisayarı olduğunu ve %57'sinin bilgisayar ve internet kullanmayı kendi kendilerine öğrendiklerini ifade etmektedir. Öğrencilerin %11,3'ünün ebeveyni interneti kullanırken sürekli

kontrol ederken, %34'ünün ise ebeveyni hiç kontrol etmemektedir. Yine aynı çalışmada öğrencilerin %60'ı internette karşılaştıkları olumsuz bir durumu ebeveyniyle paylaştığını bildirmiştir.

3. Bağımlılık Nedir?

Bağımlılık, kullanılan maddenin bırakma girişimine rağmen bırakılamaması, gün geçtikçe madde miktarını arttırılması arzusu, kullanın bırakılması halinde ise yoksunluk belirtilerinin görülmesi, zararlarının bilinmesine rağmen kullanılmaya devam edilmesi ve bireyin zamanının büyük çoğunluğunu madde temini için veya maddeyi düşünerek geçirmesi durumudur (Çoban, 2013). Alavi ve diğerleri (2012), bir insanı uyarabilen tüm varlıkların bağımlılık yapabileceğini ve bir alışkanlık bir zorunluluğa dönüştüğünde, bağımlılık olarak değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Madde alımının olmaması bireyde hem ruhsal hem de fiziksel rahatsızlıklar doğurmaktadır (Güçlü, 2015).

İnternet ve bilgisayar bağımlılığı için yargıya varabilmek için uzmanlar bazı davranış ve durumların gözlenmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bunlardan bazıları; harcanılan sürenin farkına varılamaması, sorulduğunda ise söylememe isteği ya da yalan söylemek, boşa geçirilen zamanın farkında olunmasıyla ilgili suçluluk duyulması fakat buna rağmen bu zevki bırakamamak ve çelişmek, dış dünyayla bağın günden güne kopması ve çevreye ilginin azalması şeklinde sayılabilmektedir (Güçlü, 2015).

3.1 Çocuklarda Televizyon ve Telefon Bağımlılığı

Ulusal Bilgi Toplumu Ajansı tarafından yapılan '2012 İnternet Bağımlılığı Araştırması'nda 5-49 yaş arasındaki internet kullanıcıları arasında, internet bağımlılığı oranı %7,2 bulunmuştur. Yaşa göre en yüksek bağımlılık oranı %10,7 ile gençler olarak belirlenmiştir. Aynı çalışma 5-9 yaş arasındaki çocuklarda ise internet bağımlılığı oranını %7,3 olduğunu göstermiştir (Park ve Park, 2014). Literatür incelendiğinde internet bağımlılığının sosyoekonomik düzeyle ilişkisi olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Ailenin sosyoekonomik düzeyi arttıkça çocukların internet bağımlılığı da artmaktadır (İlkin ve Korkmaz, 2019; Tanrıverdi, 2012). Cep telefonu bağımlılığı, yüksek büyüme oranı, hızlı büyüme hızı ve ciddi istenmeyen sonuçları nedeniyle dünya çapında bir problem haline gelmiştir. Cep telefonu bağımlılığı yaygınlık oranının üniversite öğrencilerinde % 10-46, birçok ülkede ergenlerde % 10-30 olduğu tahmin edilmektedir ve bu oran halen hızlı bir şekilde artmaktadır (Jun, 2016; Lian vd., 2016). Çok sayıda çalışma, cep telefonu bağımlılığının zihinsel sağlık, uyku kalitesi, kişilerarası ilişki ve akademik performans üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (Chen vd., 2016; Çağan vd., 2014; Liu vd., 2017; Yen vd., 2009). Yapılan bir araştırmada ise ilköğretim düzeyinde erkek öğrencilerin kız

öğrencilere göre daha fazla bağımlılık düzeyleri saptanmış ve bu durumun sosyal ilişkilerde olumsuzluk yarattığı sonucuna varılmıştır (İlkin ve Korkmaz, 2019).

Araştırmalar ayrıca, stresin cep telefonu bağımlılığının güçlü bir göstergesi olduğunu da göstermiştir (Chung ve Kim, 2010; Gao vd., 2017). Daha fazla stres algılayan bireylerin cep telefonu ile meşgul olma eğiliminin de arttığı belirlenmiştir (Cheng ve Hong, 2017; Chiu, 2014).

Literatür incelendiğinde televizyon ve telefon bağımlılığı ile ilgili birçok çalışmaya rastlanmaktadır. Fakat okul öncesi dönem çocuklarının televizyon ve telefon bağımlılığının davranışlarına etkisini birlikte inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır.

Araştırma Problemleri

1. Okul öncesi dönem çocuklarında TV izleme durumu nasıldır?
2. Okul öncesi dönem çocuklarında telefon kullanma durumu nasıldır?
3. Okul öncesi dönem çocuklarında TV ve telefon kullanımı davranışları etkilemekte midir?

2. YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Modeli

Araştırma okul öncesi dönem çocuklarının TV ve telefon bağımlılığının davranışlarına etkisini belirlemek amacıyla planlanan nitel bir araştırmadır. Konuyla ilgili derinlemesine bir görüş ve bir durumu ortaya koymayı amaçladığı için nitel araştırma desenlerinden durum çalışması olarak planlanmıştır. Durum çalışması, nasıl ve niçin sorularını temel aldığı, araştırmacının kontrol altında tutamadığı olgu veya olayı derinlemesine inceleme imkân sağlaması yönünden küçük insan grupları ya da durumlar hakkında zengin ayrıntılarla dolu bir veri seti sağlayabilir (Yıldırım ve Şimşek, 2016).

2.2. Çalışma Grubu

Araştırmanın evrenini Aydın ilinde 3-6 yaş arası çocuğu olan ebeveynler oluşturmuştur. Örneklem seçiminde katılımcıların yaş, meslek gibi parametreler göz önünde bulundurularak veri zenginliğini kazanmak istenildiğinden maksimum çeşitlilik örneklemesi kullanılmış ve 16 ebeveyn alınmıştır. Çalışmaya katılan katılımcılara ait bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcılara İlişkin Veriler

	Görüşülen kişi	Çocuğun cinsiyeti	Çocuğun yaşı	Anne meslek	Anne yaş	Baba meslek	Baba yaş	Kardeş sayısı	Evde yaşayan kişi sayısı	Evdeki TV sayısı Ve nerede olduğu	Evdeki telefon Sayısı ve kimlere ait olduğu
K1	Anne	K	5	Hizmetli/ memur	34	Çalışmıyor (engelli)	35	1	5	1- oturma odası	3- anne, baba, babaanne
K2	Anne	E	3	Akademisyen	30	Doktor	33	0	3	1- salon	2- anne, baba
K3	Anne	E	5	Kuaför	42	Polis memuru	45	2	5	1- salon	4- anne, baba, abiler
K4	Baba	K	4	Memur	35	Memur	33	1	4	1- oturma odası	2- anne, baba
K5	Anne	K	3,5	Akademisyen	32	Şube Müdürü	34	0	3	2- salon, balkon	2- anne, baba
K6	Anne	K	5	Polis	33	Komiser	36	1	4	1- salon	2- anne, baba
K7	Anne	K	6	Müdür	31	Öğretmen	33	1	4	1- salon	2- anne, baba
K8	Anne	E	5	Akademisyen	34	Akademisyen	36	0	3	2- salon, yatak odası	2- anne, baba
K9	Anne	K	4	Infaz Koruma Memuru	36	Bilgisayar İşletmeni	37	2	5	3- salon, oturma odası, mutfak	2- anne, baba
K10	Anne	K	3	Akademisyen	29	Doktor	31	0	3	2- salon, oturma odası	2- anne, baba
K11	Anne	K	4	Elektrik-Elektronik Mühendisi	31	Elektrik-Elektronik Mühendisi	31	0	3	1- oturma odası	3- anne, baba
K12	Anne	K	4	Öğretmen	35	Akademisyen	35	0	3	2- oturma odası, mutfak	2- anne, baba
K13	Anne	K	5	Hemşire	32	Doktor	39	0	3	1- oturma odası	2- anne, baba
K14	Anne	K	5	Memur	34	Satın alma Sorumlusu	34	1	4	2- salon, oturma odası	2- anne, baba
K15	Anne	K	3	Akademisyen	29	Akademisyen	33	0	3	1- oturma odası	2- anne, baba
K16	Anne	K	4	Memur	35	Memur	32	1	4	1- salon	2- anne, baba

2.3. Veri Toplama Araçları

Veriler yüz-yüze görüşme yönteminden yararlanarak "yarı-yapılandırılmış görüşme tekniği" ile elde edilmiştir. Görüşme tekniği okul öncesi dönem çocuklarında TV ve telefon bağımlılığının davranışlarına ilişkin görüşlerini ayrıntılandırabilmek amacıyla kullanılmıştır. Görüşme tekniğiyle sözel bir şekilde görüşlerini ortaya koymak isteyen kişilerden veri toplanabilir. Ayrıca cevaplarda bireyselliğin korunması ve verilerin geçerliği (Creswell, 2013) de sağlanmış olur.

İlgili alanyazın incelemesi doğrultusunda araştırmacılar tarafından ortaya konan yarı yapılandırılmış görüşme formu çocuğu ve aileyi tanımaya yönelik olan 21 sorudan oluşan birinci bölüm ve televizyon izleme ve telefon kullanımını tanımlamak için 8 sorudan oluşan ikinci bölümden oluşmuştur.

Görüşme formu uzman görüşü alınmak üzere Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim Fakültesi Eğitim Programları ve Öğretim Anabilim Dalı'ndan bir öğretim üyesine sunulmuştur. Uzman görüşünün alınmasının ardından bir anne ile pilot uygulama çalışması yapılmıştır.

2.4. Verilerin Toplanması

Veri toplama sürecinin ilk basamağında, bir okul öncesi dönem çocuğunun annesiyle ön görüşme yapılmıştır. Anneye araştırmaya ilişkin bilgi verilerek görüşmeye başlanmıştır. Sürecin ikinci basamağında, çalışma grubunda yer alan 16 ebeveyn ile görüşmeler yapılmıştır. Ebeveynlerle yapılan görüşmeler 24-28 Ha-

ziran 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Görüşmelerde, araştırmacılar tarafından hazırlanan yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılmıştır. Ortalama 15 dakika (min:12 max:18 dakika) süren görüşme süreçleri boyunca ebeveynlerin en samimi yanıtları vermeleri için uygun atmosferin oluşturulmasına özen gösterilmiştir.

2.5. Verilerin Analizi ve Yorumlanması

Görüşmeler sonucunda araştırmadan elde edilen veriler betimsel analiz tekniğiyle analiz edilmiştir. Betimsel analiz yönteminde veriler okuyuculara daha etkili bir şekilde verilmeye çalışıldığından dolayı araştırma katılımcılarına ait verilerden doğrudan alıntılara sık sık yer verilmektedir (Yıldırım ve Şimşek, 2016). Analiz öncesinde araştırmacıların görüşme yöntemi ile aldığı notlar hiçbir eksiklik olmadan incelenerek bilgisayar ortamında (Word programı) geçirilmiş ve analize uygun format hali verilmiştir. İşlemeyi kolaylaştırmak amacıyla, görüşmelerden elde edilen veriler, birçok kez okunarak, satır satır okuma tekniği ile değerlendirilmiş ve verilerden çalışmanın amacına hitap edecek şekilde kısa, basit ve açık sembollerle kodlanarak kod listesi oluşturulmuştur (Karasar, 1999). Kod listesi oluşturulurken alanyazından da faydalanılmıştır. Kodlama işleminden sonra, eldeki kodlar bir araya getirilerek ortak noktalara yoğunlaşılmış ve temalar belirlenmiştir. Rastgele seçilen iki görüşme formu iki farklı kodlayıcı tarafından kodlandıktan sonra analizler arasındaki tutarlılık (anlaşma/anlaşma+anlaşmama)x100 formülü ile belirlenmiştir (Miles ve Huberman, 1994). Uyuşma katsayısı görüşme formu için 0.85 olarak elde edilmiştir. Elde edilen bu sonuç araştırma için güvenilir kabul edilmiştir. Ayrıca katılımcılarda K1-K16 arasında kodlar verilerek güvenirlik arttırılmaya çalışılmıştır. Oluşturulan kod listesi ve temalar uzman görüşüne başvurularak son şekli verilmiştir. Araştırmada görüşmelerin betimsel analizi sonucu elde edilen tema ve kodlar, bulguların sunulmasında herhangi bir yoruma yer vermeden ve ayrı başlıklar halinde, sık sık doğrudan alıntılara yer verilerek okuyucunun anlayabileceği şekilde sunulmuştur. Alıntılar tırnak işaretiyle sunularak, yapılan alıntılara ilişkin kısaltmalar kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya katılan ebeveynlerden annelerin ortalama yaşı 33.25, babaların ortalama yaşı 34.81 olarak bulunmuştur. Katılımcıların çoğunun salonda ya da oturma odasında olmak üzere evde bir adet televizyonu olduğu (n=10) ve hepsinde ebeveyn ya da ailedeki diğer yetişkinlerin telefonlarının olduğu belirlenmiştir. Araştırmaya katılan annelerden hepsi çalışırken, babalardan ise sadece bir tanesi engelli olduğu için çalışmamaktadır.

Araştırma kapsamına alınan çocukların sadece beş tanesi okul öncesi eğitim almamaktadır. Bunlardan birinin ailesi tarafından yönlendirmesi olmamış, diğerleri ise çeşitli nedenlerden dolayı evde bakıcıyla bırakılmak istenmiştir.

Çocukların bir günü değerlendirildiğinde; hepsinin ebeveynleri işe gitmeden önce hep beraber kahvaltı yapma, kreşe gitme (n=11), oyun oynama (n=16), ebeveyniyle vakit geçirme (n=8), TV izleme (n=16) şeklindedir.

Annelerin bir günü ise hafta içi genellikle işe gitme (n=16), iş sonrası çocukların bakımıyla ilgilenme (n=16), ev işleriyle uğraşma (n=16), çocuklarıyla oyun oynama ya da vakit geçirme (n=16), TV izleme (n=2), kişisel eğitim ya da işiyle ilgili zaman harcama (n=2) ve çocuğuyla birlikte film izleme (n=1) şeklindedir. Katılımcı gruptaki annelerin neredeyse yarısı yoğun iş temposu, ev işleri ve ev sorumluluğunun fazlalığı ve yorgunluktan dolayı çocuklarıyla verimli vakit geçiremediklerinden bahsetmişlerdir (n=6). Fakat buna rağmen çocuğuyla birlikte gelişimini destekleyici oyun oynadıkları, bakımıyla ilgilendikleri, çocuklarıyla sohbet edip vakit geçirdikleri göz önünde bulundurulursa annelerin çocuğuyla kaliteli zaman geçirdiği belirlenmiştir. Buna ek olarak katılımcılardan biri çocuğuyla ev işleriyle ilgili sorumluluğu paylaştığını belirtmiştir. Bir kişi ise çocuğun kardeşiyle beraber oynadığı için annesine çok ihtiyacı olmadığını düşünmektedir. Genellikle anneler çok yoğun gün geçirdiklerinden, hem çalışma hayatında, hem ev işlerinde ağır yükleri olduğundan bahsederken, sadece annelerden birisi çocukları parkta oynarken dinlenebildiği ve bir diğeri ise eve geldiğinde enerjisinin hiç kalmadığını dile getirmektedir. Bunun dışında kendine vakit ayırma gibi bir durumdan hiçbir anne bahsetmemiştir.

Babaların bir günü ise işe gitme (n=15), çocuklarla ilgilenme (n=12), TV izleme (n=3), alışveriş yapma (n=2), ev işlerine yardım etme (n=2), spora gitme (n=1), kişisel eğitim ya da işiyle ilgilenme (n=1) ve dinlenme (n=1) şeklindedir. Görüşmeler sonucunda genellikle babaların günlerinin yoğun geçtiği görülmekle birlikte çocuk bakımıyla anneler kadar çok ilgilenmedikleri ve ev sorumluluğu konusunda eşleriyle çok az şey paylaştıkları görülmektedir. Sadece bir babanın çalışmadığı için ve bir babanın da eşinin çalışma saati daha fazla olduğu için çocuklarıyla annelerden daha fazla vakit geçirdiği belirlenmiştir.

Araştırmaya katılan katılımcılar her gün evde TV izlediklerinden bahsetmişlerdir. İki kişi TV'nin tüm gün açık olduğunu, iki kişi günde yaklaşık 5-6 saat TV izlediğini, yaklaşık yarısı genellikle akşamları 2-3 saat izlediklerini, üç kişi ise çok fazla açılmadığını belirtmiştir. Evde genellikle TV'de dizi (n=9), yarışma programı (n=6), belgesel (n=3), haber (n=7), animasyon filmi (n=1), tiyatro oyunu (n=1) ve müzik kanalı (n=1) tercih edilirken, çocukların evde bulunduğu ve uyanık olduğu durumlarda bu seçimler çocuklara göre de şekillenmektedir. Ebeveynlerin hepsi çocuklarıyla birlikte TV izlediğini, buna karşılık sadece ikisi çocuklarıyla birlikte çizgi film ve belgesel izlediğini belirtmiştir.

Okul Öncesi Dönem Çocuklarının Televizyon İzleme Durumu

ISBN: 978-625-6971-99-8

Araştırma kapsamındaki çocukların hepsi günlük olarak TV izlemektedir. TV izlemeye başlama yaşı 1-3 arasındadır. Günlük TV izleme süresi yarım saat ile 3 saat arasında değişmektedir. TV izleme zamanı evde bakıcı ile kalan çocuklarda sıklıkla gündüz iken, okul öncesi kurumuna devam eden çocuklar için akşamları ya da hafta sonları olduğu görülmüştür. Ebeveynlerden ikisi çocuğunun TV'ye ilgisiz olduğunu, 3 ebeveyn ise çocuğunun TV izlemesinde bir sakınca görmediğini ve TV izlemesinin gelişimini olumlu etkilediğini belirtmiştir. Çocukların hepsinin çizgi film, bir tanesinin de buna ek olarak belgesel izlemeyi tercih ettiği görülmüştür.

Okul Öncesi Dönem Çocuklarının Telefon Kullanma Durumu

Çocukların neredeyse tamamı günlük olarak telefon ya da tablette vakit geçirmektedir (n=15). Sadece bir çocuğun ebeveyni eline hiç telefon vermediğini, çocuğun da bunu talep etmediğini belirtmiştir. Çocukların telefonda ya da tablette çizgi film ya da video izleme (n=7), fotoğraf çekme (n=3), oyun oynama (n=5), resim boyama (n=1), uygulamadan eğitici oyunlar oynama (n=2) gibi etkinlikleri yaptıkları görülmüştür. Çocukların telefonla ilgilenme yaşı 1,5-4,5 olarak değişmektedir. Günlük olarak telefonla ilgilenme zamanları ise 15-20 dakika ile 2 saat arasındadır. Çocuklardan birisinin okuldan gelir gelmez telefonu eline aldığı, birisinin canı sıkılıp, arkadaş bulamadığı veya yemek yeme esnasında telefon istediği belirlenmiştir. Buna ek olarak ebeveynler bebekken müzik ya da yabancı dil kulağı olsun diye telefondan müzik ve videolar açtığını ifade etmiştir. Bir ebeveyn ise çocuğuna telefon kullanmayı ve arama yapmayı kendisinin öğrettiğini ve anne babasının telefon numarasını ezberlettiğini söylemiştir.

Okul Öncesi Dönem Çocuklarında Televizyon ve Telefon Kullanımının Davranışlarına Etkisi

Üç- altı yaş arasında 16 okul öncesi çocuğunun ebeveyniyle gerçekleştirilen araştırmada çocukların televizyon ve telefon kullanımının davranışlarını ciddi bir şekilde etkilediği görülmektedir. Özellikle çizgi filmlerdeki karakterleri taklit etme, onları rol model alma (n=13) kişilik özelliklerinin şekillendiği okul öncesi çocuklarında dikkat edilmesi gereken hususlardandır. Bunun yanı sıra bu teknolojik aletleri kullanımına kural koyma hem ebeveynlerin hem de çocukların zorlandıkları konulardan birisidir.

Gerçek dünyadan soyutlanma

Araştırmaya katılan katılımcıların 4'ü çocuğunun televizyon izlerken ya da telefon kullanırken gerçek dünyayla bağlantısının koptuğu ya da gerçeği algılamakta sıkıntı yaşadığını ifade etmiştir. Bazı katılımcı görüşleri şöyledir:

"Telefonda karşılaşmadım fakat televizyonda kötü içerikli reklamlarla karşılaştık. Televizyon izlediği zamanlarda bazen çok durgun ve televizyona çok dalmış oluyor. Sanki o dünyada yaşıyor gibi." (K4)

"Kızım televizyonda genellikle eğitici çizgi filmleri bir de prenses Elsa falan olanları çok seviyo. Küçükken pek ilgisi yoktu yaklaşık 1,5-2 yaşında falan başladı izlemeye sonra kardeşi olunca onunla vakit geçirmek daha çok hoşuna gitti ama bir süre sonra çizgi film izlemesi arttı. Arkadaşlarıyla konuşuyorlarmış bugün şöyle oldu böyle oldu diye. 2-3 saat falan izliyor. İzlerken bizi bile görmüyor gözü oradaki karakterlerin giydiklerine saçlarına bakıyor. Olumsuz olarak aslında onlara özenmesi dışında çok karşılaşmadım. Ama biraz gerçek dışı şeyleri algılamada zorluk oldu. Prensesler şatolar hemen her şeyin değişmesi ihtişamlı lüks hayatlar bunlara çok özeniyor makyajda da kendine de alınmasını istiyor ama biz engelliyoruz. Küçük çocuklar makyaj yapmaz diyoruz ama tabi videolarda yapıyorlar." (K6)

"Çocuğum muhtemelen televizyon izlemeye bakıcısıyla başladı. Bunu fark ettiğimizde bakıcımızı uyardık. Biraz daha büyüdüğünde önce reklamlar daha sonra ise çizgi film bebeğin ve çocuğun hayatına girdiğini gördüm. Biz evdeyken televizyon ile geçirilen zamanı sınırlamaya çalışıyoruz ama olmadığımız zaman da kantarın topuzu kaçabiliyor. Televizyon izlerken yatıyor ve sadece pür dikkat televizyona bakıyor." (K7)

Rol model alma - Taklit etme

Katılımcıların neredeyse tamamının çocuklarının çizgi filmlerdeki ya da oyunlardaki karakterleri taklit ettiği, onlara özendiği ya da bu karakterleri rol model aldığı görülmüştür (n=13). Bu konuda katılımcıların görüşleri şöyledir:

"Çocuklar evde televizyon hep açık olduğu için babadan fırsat bulduklarında hep çizgi film açıyolar. İkisi de yaklaşık bir yaşında televizyonu farketti bizimle beraber izliyor. Gündüz kendi istediklerini izleyebiliyolar ama akşamları bizim yanımızda bizim izlediklerimizi dizi, program ne varsa onu izliyolar. Oğlan iki yaşında ama dizilerdeki askerler polisler falan onları seviyor ben polis olcam diyo. Tabancam var tak tak diyo öldürcem diyo. Birde reklamları çok seviyolar. Kız da taklit değil de biraz sanki özeniyo. Kıyafetlerini falan istiyo. Çizgi filmdeki karakterlerin oyuncakları var onlardan istiyo" (K1)

"Taklit ediyor. Pubci mi maykraft mı onları taklit ediyor. Ateş ediyor. Öldü diyor gibi. Abileri onların gerçek olmadığını söylüyor ama gerçek gibi öldürmeye çalışıyor." (K3)

"Karakter olarak elsanın mavi elbisesinden aldırdı bize. Doğum gününde kreşte onu giydi evde de sürekli giyip ben prensesim diyo. Onun dışında pek taklit etmedi kimseyi." (K6)

ISBN: 978-625-6971-99-8

"Evet görüyorum. Özellikle Elsa, Kral Şakir, Kedi Kız karakterlerini çok çabuk benimseyip bu karakterleri taklit etmeye meyilli olduğunu görüyorum." (K7)

"Karakterlerin hepsini taklit ediyor. Özellikle batman Süpermen, örümcek adam favorisi, harika kanatlardaki arabaları da taklit ediyor. Uçmaya çalışıyor." (K8)

"Ekranda gördükleri karakterleri az da olsa taklit ettiği oluyor. Örneğin Niloya isimli çizgi filmi çok seviyor. Anne veya baba benim ismimi de Niloya koysaydınız onun oyuncaklarından veya kıyafetinden bana alsaydınız diyor." (K9)

"Videolardaki bazı davranışları tekrarladığını gördüm. Ailelerin kendi çektiği videolarda çocuk ağlıyo annesi istediğini yapıyordu. Baktım kızım da yapmaya başladı. Bu olumsuz bir davranıştı. Olumlu davranış olarak da oradaki güzel konuşmaları taklit ediyodu. Niloya annesine canım annem benim diyo kızım da bana öyle diyor. Birçok kelimeyi de oradan öğrendi diyebilirim." (K10)

Davranış değişikliğine yol açma (Olumsuz davranış kazanma - Kuralları kabullenmeme)

Araştırmaya katılan ebeveynlerden yarıdan fazlası çocuğun TV izleme/ telefon kullanma konusunu engellediğini belirtmiştir. Çocuklardan bazıları bu engelleme sonucu olumsuz bir davranışla karşılık verdiğini (n=11) belirtmiştir. Bu konuda katılımcıların bazılarının görüşleri şu şekildedir:

"Hımm.. Çocuğumu telefonda engellediğim zamanlar oluyor. Video izlemesi için verdiğimde eğer unutursam telefonun şarjı bitene kadar (eğer unutursam) bile kullandığı oluyor. Elinden zamanından önce alırsam tam bir savaş nedeni. Onun için genelde internetim yok oyunu oynuyorum." (K7)

"Kapattığımızda ağlıyordu çok defa denedi ama sonuç olmadı. Canımı sıkan bu kadar izleyim kapatalım gibi pazarlık yapması sanırım çözüm yolu olarak bu durumu geliştirdi." (K2)

"Ara ara bağımlılığının arttığını düşündüğümüzde televizyon veya telefonu engelliyoruz. Aktiviteler veya gezme çeşitlerini arttırarak oluşan ilgisini azaltıyoruz. Bazen hırçın çıkış yapabiliyor ama kısa süreli tepkisi." (K5)

"Telefon veya tablet kullanımını engelledik aldık, sakladık, tamirciye gitti, çok izlediğin için bozuldu dedik. Fakat sonrasında sıkıldığında dışarı götüremediğimizde yeniden verdik. Tabletini alıp saklayınca çok kızdı aşırı hırçınlaştı ve ağladı." (K10)

Katılımcılar TV ve telefonun çocuğunda olumsuz davranış geliştirdiğini (n=6) söylemiştir. Bazı katılımcı görüşleri şu şekildedir:

"Küçük oğlan işte tabanca falan diyo ben hiç sevmem. Kızda pek olumsuz bir şey görmedim valla." (K1)

"Tabletteki çocukların yaptığını yapmaya çalışıyor. Çıkan reklamlardaki her şeyi istiyor. Ordaki yaramaz çocuklarla aynı yaramazlığı yapmaya çalışıyor." (K3)

"Telefonda gördüğünü iyi sanarak yaptığı yanlış davranışları uyarıyoruz. Bu vurma veya yanlış sözcük kullanımı olabiliyor. Çok fazla televizyon izleme veya bağımlı olma durumu var olacaksa kesin bir süre uzaklaşıyoruz telefon veya televizyondan. Bu ailecek olarak uzaklaşma şeklinde oluyor." (K5)

"Davranışlarında değişiklik görüyorum. Oradaki sanal kahramanların hayatı, yaşam biçimleri ve giyim çook çabuk besleniyor. Özellikle TV'lerin çizgi film reklamları çocukları tam bir tüketim toplumu olmaya ittiğini görüyorum çünkü çocuk orada gördüğü herşeyi istiyor. Baba şu firmaya Kral Şakir tişörtleri gelmiş, şu oyuncakçıya kedi kız gelmiş şeklinde. Sürekli bu istekleri uygun bir durumla absorbe etmeye ve çocuğu ikna etmeye çalışıyoruz." (K7)

TV ve telefon kullanımının çocuğunda olumlu davranış değişikliği olduğunu söyleyen katılımcılara ilişkin görüşler şu şekildedir (n=2):

"... Daha öncesinde Niloya kuru fasulye seviyodu ben de çok severim anne diyodu. Ben de sana Niloya gibi yardım edebilir miyim diyodu." (K10)

"Telefon kullandığında olumsuz bir davranışıyla karşılaşmadım. O telefon izlerken bizim kontrolümüzde ve çoğu zaman bizim yönlendirdiğimiz şeyleri izliyor o yüzden olumsuz bir şeyle karşılaşmadı hatta aksine izlediği programlardan öğrendiği kelimeler, şarkılar ve bir takım bilgileri oldu." (K15)

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu araştırma okul öncesi dönemdeki çocukların televizyon ve telefon bağımlılığının davranışlarına etkisini belirlemek amacıyla nitel olarak yürütülen bir durum çalışmasıdır. Araştırma sonucunda araştırmaya katılan çocuklardan beş tanesi okul öncesi eğitim almamaktadır. Çocukların hepsi gün içerisinde oyun oynarken, neredeyse tamamı her gün ebeveyniyle vakit geçirmektedir. Bunun yanı sıra çocukların hepsi düzenli olarak televizyon izlemektedir. Araştırmaya katılan annelerin hepsi çalışmakta ve buna ek olarak hepsi çocuğun bakımıyla ve ev işleriyle ilgilenmektedir. Annelerin neredeyse yarısı hem çalışma hayatının yoğunluğu hem de ev işlerindeki ağır sorumluluktan dolayı çocuklarına yeterli vakit ayıramadığını düşünmektedir. Bu duruma rağmen çocuğuyla kaliteli zaman geçiren annelerin sayısı da çoğunluktadır. Katılımcı babaların ise sadece biri çalışmamaktadır. Çoğu baba çocuğuyla daha az ilgilenmekte ve ev işlerinde ise eşiyle daha az paylaşım yapmaktadır. Genellikle evde televizyonda izlemek için en çok dizi tercih edilmektedir. Çocukların hepsi televizyonda çizgi film izlemektedir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Araştırmada katılımcıların yarısı çocuğunun günde yaklaşık bir saat telefonda oyun oynadığı veya video izlediğinden bahsetmiştir. Bu bulgu Gündoğdu ve diğerlerinin (2016:8) okul öncesi çocuklarının medya kullanım durumlarıyla ilgili yapmış oldukları çalışmayla benzerlik göstermektedir. Yapmış oldukları çalışmada çocukların yarısının günde ortalama bir saat teknolojik aletlerle vakit geçirdiğini bulmuşlardır. Babaroğlu'nun (2015:342) çalışmasında ise çocukların yaklaşık yarısı günde 1-2 saat, yarısına yakını ise 3-4 saat televizyon izlemektedir. Bütün çalışmalarda ortak olarak çocukların günde bir saatten daha fazla teknolojik aletlerde vakit geçirdiği görülmekte olup bu zaman dilimi oldukça fazladır.

Ciacu'nun (2010:8) televizyonun 3-7 yaş arasındaki çocuklar üzerinde etkisini belirlemek üzere yapmış olduğu çalışmada katılımcıların neredeyse tamamına yakınının televizyon izlediği bulunmuştur. Araştırmanın bulgusu bizim araştırmamız ile benzerlik göstermekle birlikte bizim araştırmamızda da katılımcı grubun tamamı izleme saati değişkenlik gösterse de televizyon izlemektedir.

Araştırmamızda katılımcıların tamamına yakını çocuğunun teknolojik aletlerle iki yaş ve daha altında ilgilenmeye başladığını ifade etmiştir. Bu bulgumuz literatürdeki bazı araştırmalarla benzerlik gösterirken bazısıyla da benzerlik göstermemektedir. Yengil ve diğerlerinin (2019) çalışmasında katılımcıların üçte ikisi iki yaş ve altında teknolojik alet kullanmaya başlamıştır. Gündoğdu ve diğerlerinin (2016:8) çalışmasında da katılımcı grubun üçte ikisi üç ya da dört yaşında teknolojik aletleri kullanmaya başlamıştır. Günden güne hayatımızın merkezine yerleşmekte olan teknoloji kullanımının gün geçtikçe daha küçük yaş grubunu etkisi altına aldığı söylenebilir.

Araştırmada çocukların neredeyse tamamının on beş dakika ve iki saat arasında telefonla ilgilendiği bulunmuştur. Bu bulgu Yengil ve diğerlerinin (2019) çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Çalışmada okul öncesi çocuklarının tamamına yakınının teknolojik alet kullanım süresi 0-2 saat arasında değişmektedir. Bu sürenin iki saati aşmamasının sevindiricidir fakat ebeveyn kontrolü, yasaklı sitelerde dolaşma, telefon kullanım amacı gibi faktörler de göz önüne alındığında kontrol edilmesi gereken bir konudur.

Yapılan araştırmada katılımcıların yarıdan fazlası çocuğuna teknolojik aletleri kullanmada kural koyduğunu belirtmiştir. Bu bulgu Babaroğlu'nun (2015:342) çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Kurallara çocukların uyum göstermesi açısından kuralların ebeveyn kontrolünde çocuklarla beraber alınması son derece önemlidir.

Katılımcıların yarısından fazlası teknolojik alet kullanma konusunda çocuğuna engel koyduğunda çocuğun buna olumsuz bir davranışla karşılık verdiğini belirtmiştir. Bu bulgu Gündoğdu ve diğerlerinin (2016:8) çalışmasıyla benzerdir.

Yaptıkları çalışma çocukların üçte ikisinin engellendiğinde ağlama, itiraz etme, şiddete başvurma gibi olumsuz durumlarla karşılık verdiğini göstermiştir. Yine buna paralel sonuçlar Zehir ve diğerlerinin (2019) okul öncesi dönem çocuklarının teknolojik araç kullanımı ile ilgili yapmış oldukları çalışmada görülmektedir. Çalışmada katılımcıların %32'si teknolojik cihaz kullanımında süre sınırlaması yaptığını, %21'i ise kullanımına izin vermeyip elinden aldığını belirtmiştir. Buna karşılık ebeveynler çocukların tepkisine %29'u teknolojinin zararlarını anlatarak, %28'i ise ceza vererek çözüm bulduklarını ifade etmiştir. Yapılan çalışmada da buna benzer tepkiler yer almaktadır. Bu olumsuz durumu ortadan kaldırmak için koyulan engelin nedeni çocukla konuşulabilir ya da ne izlenebileceği, ne kadar süre izlenebileceği çocuklarla konuşularak ortak karar alınabilir.

Katılımcı grubun neredeyse tamamı teknolojik aletlerin çocuğunda olumsuz bir davranış geliştirdiğini düşünmektedir. Altınkılıç'ın (2014:39) yapmış olduğu çalışmada da buna benzer bir bulgu bulunmaktadır. Çalışmalarında katılımcıların büyük çoğunluğu çocuğun izlediği yayından etkilendiğini bulmuşlardır. Ciacu (2010:9) da çalışmasında çocukların televizyon izlemesinin sosyal etkileşim kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu söylemiştir.

Sonuç olarak araştırma grubundaki katılımcılarımızın çoğunun gün içerisinde kreşte olduğu da göz önünde bulundurulursa çocukların televizyon ve telefon kullanma süreleri günlük olarak ortalama 2 saati aşmamaktadır. Buna rağmen hepsinin çizgi film izlemesinin yanı sıra bazı çocuklar aileleriyle birlikte yaşlarına uygun olmayan dizileri de izlemektedirler. Telefonda ise daha çok oyun oynama ve video izlemeyi tercih etmektedirler. Ebeveynler iş yoğunluğu ve özellikle annelerin ev işlerindeki sorumluluğundan dolayı çocuklarıyla yeterince vakit geçiremediğinden bahsetmiştir. Buna rağmen annelerin çoğu çocuklarıyla kaliteli zaman geçirmektedir. Ebeveynler çocuklarına televizyon ve telefon kullanımıyla ilgili kural koymaya ve engellemeye çalışmış ve bu duruma çocuklar olumsuz bir davranışla karşılık vermiştir. Hırçınlık, ağlama, saldırganlık gibi durumlar bunlara örnektir. Yine çocukların izledikleri çizgi filmlerdeki karakterlere özendikleri, kıyafetlerini oyuncaklarını istedikleri görülmüştür. Çocuklarda görülen ortak özelliklerden bir diğeri ise çizgi film kahramanlarını rol model almaları ve taklit etmeleridir.

Sonuçlar düşünüldüğünde günümüzde giderek kullanımı artmakta olan teknolojik alet kullanımı konusunda hem ebeveynler hem çocuklar bilinçlendirilmelidir. Teknoloji okuryazarlığının öğrenilmesi önemlidir. Özellikle çocuklarla birlikte izlenebilecek programlar özenle seçilmelidir. Aynı zamanda çocuklar bu teknolojik aletleri kullanma zamanlarında yalnız bırakılmamalı, olumsuz olabilecek içerikler ya da reklamlar konusuna dikkat edilmelidir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

5. KAYNAKLAR

Adak, N. (2004), Bir sosyalizasyon aracı olarak televizyon ve şiddet. *Bilig, 30*: 27-38.

Akçay. D. ve Özcebe, H. (2012), Televizyonun okul öncesi dönemdeki çocukların saldırganlık davranışına etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 55*: 82-87.

Alavi, SS., Ferdosi, M., Jannatifard, F., Eslami, M., Alaghemandan, H. & Setare, M. (2012). Behavioral addiction versus substance addiction: Correspondence of psychiatric and psychological views. *International Journal of Preventive Medicine, 3*(4).

Altınkılıç, Z. (2014). *Televizyon izlemenin 1-6 yaş çocuk sağlığı üzerindeki etkilerine yönelik annelerin tutum ve davranışlarının belirlenmesi.* Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Erzurum.

American Academy of Pediatrics. (2011), Media use by children younger than 2 years. *Pediatrics, 128*(5): 1040-1045.

Aral, N. ve Aktaş, Y. (1997). Çocukların televizyon ve diğer etkinliklere harcadıkları sürenin incelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 13*: 99-105.

Arslan, A. (2004). Bir sosyolojik olgu olarak televizyon. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi, 1*: 1-2.

Arslan, F., Ünal, A. S., Güler, H. ve Kardaş, K. (2006). Okul çağı çocuklarının televizyon izleme alışkanlıklarının incelenmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 5*: 391-400.

Avcı, M. (2010). Çocuk suçluluğunda medyanın rolü. *Erzincan Eğitim Fakültesi Dergisi, 12*: 125-144.

Avşar, N. Ö. (2013). Uyuyamayan çocuk. *Eğitimde Yansımalar Dergisi, 34*: 2-3.

Ayrancı, Ü., Köşgeroğlu, N. ve Günay, Y. (2004). Televizyonda çocukların en çok seyrettikleri saatlerde gösterilen filmlerdeki şiddet düzeyleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi, 5*:133-140.

Babaoğlu, K. ve Hatun, Ş. (2002). *Çocukluk çağında obezite*. http://www.ttb.org.tr/STED/sted0102/obezite.pdf. Erişim tarihi: 19. Haziran 2019.

Babaroğlu, A. (2015). Televizyonun okul öncesi dönem çocuklarının işbirliği davranışlarına etkisi. *The Journal of Academic Social Science Studies, 32*: 335-355.

Barkin, S., Ip, E., Rıchardsen, I., Klinepeter, S., Finch, S. & Krcmar, M. (2006). Parental media mediation styles for children aged 2 to 11 years. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 160*: 395-401.

Belviranlı, S., Ceritoğlu, K., Bilgin, Ç., Bayraktar, F., Bulut, H., Vaizoğlu, S. A. ve Güler, Ç. (2008). Annelerin televizyon izleme konusundaki davranışları ve akıllı işaretler. *TAF Preventive Medicine Bulletin, 7*: 191-198.

Birch, L. L. & Fisher, J. O. (1998). Development of eating behaviors among children and adolescents. *American Academy of Pediatrics. 101*: 539-549.

Büyükbaş, Z. (2011). *Bilgisayar kullanıcılarında görülen oküler yüzey değişikliklerinin değerlendirilmesi.* Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi.

Büyükbaykal, G. (2007). Televizyonun çocuklar üzerindeki etkileri. *İstanbul Üniversitesi İletişim Fakültesi Dergisi, 28*: 31-44.

Can, A. (1995). *Okul öncesi çocuklara yönelik televizyon programları içinde çizgi filmlerin çocukların gelişimine ve iletişimine etkileri.* Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Radyo-Televizyon Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Doktora Tezi, İstanbul.

Cheng, K. T. & Hong, F. Y. (2017). Study on relationship among university students' life stress, smart mobile phone addiction, and life satisfaction. *Journal of Adult Development, 24*(2), 1–10.

Chen, L., Yan, Z., Tang, W., Yang, F., Xie, X. & He, J. (2016). Mobile phone addition levels and negative emotions among Chinese young adults: The mediating role of interpersonal problems. *Computers in Human Behavior, 55*, 856–866.

Chiu, S. I. (2014). The relationship between life stress and smartphone addiction on Taiwanese university student: A mediation model of learning self-efficacy and social self-efficacy. *Computers in Human Behavior, 34*(4), 49–57.

Chung, S. K., & Kim, C. G. (2010). Influences of depression, stress, and self-efficacy on the addiction of cell phone use among university students. *Korean Journal of Adult Nursing, 22*(1), 41–50.

Ciacu, N. (2010). The Impact of Television on Children. *Revista de Comunicare si Marketing, 1*: 55-72.

Creswell, J. W. (2013). *Qualitative inquiry & research design.* SAGE Publications.

Çağan, Ö., Ünsal, A. & Çelik, N. (2014). Evaluation of college students' the level of addiction to cellular phone and investigation on the relationship between the addiction and the level of depression. *Procedia-Social and Behavioral Sciences, 114*, 831–839.

Çağlar, S. ve Savaşer, S. (2010). İnternet ve çocuk pornografisi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi, 7*(1), 1001-1008.

Çamurdan, A. D. (2007). Görsel medyanın çocuk sağlığına etkileri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 16*: 25-30.

Çarbuğa, Y. (2010). *Televizyon Yayınlarının Çocuklara Etkisi ve Medya Denetimi Kapsamında Simge - Sembol Uygulamaları.* İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Radyo, Sinema, TV Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Çavuşoğlu, H. (2004). *Çocuk Sağlığı Hemşireliği, 8. Baskı.* Ankara, Sistem Ofset Basımevi: 1-2.

Çoban, R. (2013). *Lise öğrencilerinde dindarlık ve sanal bağımlılık arasındaki ilişki üzerine bir araştırma (Burdur Gölhisar örneği).* Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Felsefe ve Din Bilimleri Anabilim Dalı.

Doğan, A. ve Göker, G. (2012). Tematik televizyon ve çocuk: İlköğretim öğrencilerinin televizyon izleme alışkanlıkları. *Millî Eğitim, 194*: 5-30.

Elbir, M. (2011). *Televizyon ve sosyalleşme arasındaki ilişki.* Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Radyo Tv ve Sinema Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans tezi, İstanbul.

Erjem, Y. ve Çağlayandereli, M. (2006). Televizyon ve gençlik: yerli dizilerin gençlerin model alma davranışı üzerindeki etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 30*: 15-30.

Ertürk, Y. D. (2011). *Anne, baba, öğretmen ve medya çalışanları için, çocukluk çağı gelişim dönemlerine göre medya kullanımı*. Ed: Şirin MR. In: Çocuk Hakları ve Medya. Çocuk Vakfı Yayınları.

Funk, J. B., Baldacci, H. B., Pasold, T. & Baumgardner, J. (2004). Violence exposure in real-life, video games, television, movies, and the internet: is there desensitization?. *Journal of Adolescence, 27*: 23-39.

Gao, T., Li, J., Zhang, H., Gao, J., Kong, Y., Hu, Y. & Mei, S. (2017). The influence of alexithymia on mobile phone addiction: The role of depression, anxiety and stress. *Journal of Affective Disorders, 225*, 761–766.

Göçen, G. (2011). *Televizyonun konuşma eğitimine etkileri.* Sakarya Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Türkçe Eğitimi Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans tezi, Sakarya.

Güçlü, G. (2015). *Yaşam boyu öğrenme argümanı olarak teknoloji bağımlılığı ve yaşama yansımaları.* Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Sivas.

Gündoğdu, Z., Seytepe, Ö. vd. (2016). Okul öncesi çocuklarda medya kullanımı. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2*(2), 6-10.

Güner, F. (2011). *İlköğretim II. kademe öğrencilerinin televizyon dizilerindeki mesajları algılamalarında medya okuryazarlığının etkisi.* Onsekiz Mart

Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İlköğretim Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans tezi, Çanakkale.

Hacıalioğlu, N. (2007). *Televizyon görselliği ve insan beyni/zihni.* Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sinema Televizyon Anasanat Dalı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans tezi, İstanbul.

Hancox, R. J., Milne, B. J. & Poulton, R. (2004). Association between child and adolescent television viewing and adult health: A longitudinal birth cohort study. *Lancet, 364*: 257-262.

İlkin, A. ve Korkmaz, Ö. (2019). Muhtaç Aile Çocuklarının Teknoloji Kullanımı, İnternet Bağımlılığı ve Medya- Televizyon Okuryazarlığının İncelenmesi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 38*, 2, 137-153.

İnanlı, M. S. (2009). *Televizyondaki çocuk programlarının beş-altı yaş çocukları için sözel şiddet ve antisosyal sözcükler içerme durumunun incelenmesi.* Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Gelişim ve Eğitim Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans tezi, Ankara.

İrkin, A. Ç. (2012). *Çocukların gelişim süreci ve televizyonun etkileri.* RTÜK Uzmanlık Tezi. Ankara.

İşçibaşı, Y. (2011). Bilgisayar, internet ve video oyunları arasında çocuklar. *Selçuk İletişim, 7*(1); 122-130.

Jun, S. (2016). The reciprocal longitudinal relationships between mobile phone addiction and depressive symptoms among Korean adolescents. *Computers in Human Behavior, 58*, 179–186.

Kalkan, S. (2008). *Televizyon yayınlarındaki zararlı içerikten küçüğün korunması*. Gazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Radyo, Televizyon ve Sinema Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans tezi, Ankara.

Karaca, Y., Pekyaman, A. ve Güney, H. (2007). Ebeveynlerin televizyon reklam içeriklerinin çocuklar üzerindeki etkilerini etik açıdan algılamalarına yönelik bir araştırma. *Sosyal Bilimler Dergisi, 9*: 233-250.

Karacoşkun, M. D. (2002) Bireysel ve toplumsal çözülmede televizyon faktörü üzerine düşünceler. *Cumhuriyet Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi, 6*,1; 227-234.

Karahisar, T. (2014). İnternette çocukları bekleyen riskler ve medya okuryazarlığı. *The Turkish Online Journal of Design, Art and Communication – TOJDAC, 4* (4); 82-95.

Karasar, N. (1999). *Bilimsel Araştırma Yöntemi,* Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.

Karasulu, S. K. (1999). *Sağlıklı çocuklarda nöromotor gelişimi etkileyen faktörlerin irdelenmesi.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gelişim Nörolojisi Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Yüksek Lisans tezi, İstanbul.

Kırık, M. A. (2010). *Etkileşimli Televizyon.* E Yayınları. İstanbul.

Koca, M. (2011). *Çocuk ve Televizyon: Televizyon Yayınlarının Çocuğa Etkileri Üzerine Bir Derleme*. http://www.academia.edu/1195503/Televizyon_ve_Cocuk_Televizyonun_cocuklar_uzerindeki_zararlari_hakkinda_bir_derleme. Erişim Tarihi: 19 Haziran 2019.

Kuntsche, E. N. (2004). Hostility among adolescents in switzerland? Multivariate relations between excessive media use and forms of violence. *Journal of Adolescent Health, 34*: 230-236.

Lee, H., Ahn, H., Choi, S. & Choi, W. (2014). The SAMS: Smartphone addiction management system and verification. *J Med Syst;38*:(1).

Lepp, A., Barkley, J. E. & Karpinski, A. C. (2014). The relationship between cell phone use, academic performance, anxiety, and Satisfaction with Life in college students. *Computers in Human Behavior 31*; 343–350.

Lepp, A., Li, J., Barkley, J. E. & Salehi-Esfahani, S. (2015). Exploring the relationships between college students' cell phone use, personality and leisure. *Computers in Human Behavior, 43*(0), 210-219.

Lian, L., You, X., Huang, J., & Yang, R. (2016). Who overuses smartphones? Roles of virtues and parenting style in smartphone addiction among Chinese college students. *Computers in Human Behavior, 65*, 92–99.

Ling, R. & Pederson, P. E. (2005). *Mobile communication.* Springer Verlag London Limited.

Liu, Q. Q., Zhou, Z. K., Yang, X. J., Kong, F. C., Niu, G. F. & Fan, C. Y. (2017). Mobile phone addiction and sleep quality among Chinese adolescents: A moderated mediation model. *Computers in Human Behavior, 72*, 108–114.

Long, J. A., O'Connor, P. G., Gerbner, G. & Concato, J. (2002). Use of alcohol, illicit drugs, and tobacco among characters on prime-time television. *Substance Abuse, 23*: 95-103.

Lowry, R., Wechsler, H., Galuska, D. A., Fulton, J. E. & Kann, L. (2002). Television viewing and its associations with overweight, sedentary lifestyle, and ınsufficient consumption of fruits and vegetables among us high school students: differences by race, ethnicity, and gender. *Journal of School Health, 72*: 413-421.

Matheson, D. M., Killen, J. D., Wang, Y., Varady, A. & Robinson, T. N. (2004). Children's food consumption during television viewing. *American Journal of Clinical Nutrition, 79*: 1088-1094.

Miles, M, B. & Huberman, A. M. (1994). *Qualitative data analysis: An expanded sourcebook.* (2. ed). Thousand Oaks, CA: Sage.

Millî Eğitim Bakanlığı. *Öğrencilerin Televizyon İzleme Alışkanlıkları.* http://yegitek.meb.gov.tr/tamamlanan/TV_izleme.pdf. 22 Haziran 2019.

Molitor, F., & Hirsch, K. W. (1994). Children's toleration of real-life aggression after exposure to media violence: A replication of the Drabman and Thomas studies. *Children Study Journal, 24*: 191-207.

Odabaşı, H. F., Kabakçı, I. ve Çoklar, A. N. (2007). *İnternet Çocuk ve Aile*. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.

Oktay, A. (2003). *21. Yüzyıla girerken dünyada yaşanan değişimler ve erken çocukluk eğitimi.* İçinde: Sevinç M (ed). Erken Çocuklukta Gelişim ve Eğitimde Yeni Yaklaşımlar. İstanbul: Morpa Kültür Yayınları.

Oruç, C., Tecim, E. ve Özyürek, H. (2011). Okul öncesi dönem çocuğunun kişilik gelişiminde rol modellik ve çizgi filmler. *Ekev Akademi Dergisi, 15*: 281-297.

Önder, M. (2011). Okul öncesi dönem çocuklarının aile eğitimi. *Cumhuriyet Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi, 15*: 377-386.

Özakar, S. ve Koçak, C. (2012). Kitle iletişim araçlarından televizyonun 3-6 yaş grubundaki çocukların davranışları üzerine etkisi. *III. Ulusal Pediatri Hemşireliği Kongresi. Yeni Sempozyum Journal; 50,*1; 31-39.

Özer, Ö. ve Birsen, H. (2010). *İnternet Aracılığıyla Şiddet İçerikli Oyun Oynamayla İlgili Kullanım ve Doyumlar Kuramı Çerçevesinde Yapılan Araştırma,* Ömer Özer (ed), Medyada Şiddet Kültürü, Literatürk Yayınları, İstanbul, s. 347-383.

Özmen, D., Çetinkaya, A. Ç., Ergin, D., Şen, N. ve Erbay, P. D. (2007). Lise öğrencilerinin yeme alışkanlıkları ve beden ağırlığını denetleme davranışları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 6:* 98-105.

Öztürk, C. ve Karayağız, G. (2007). Çocuk ve televizyon. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 10*: 81-85.

Öztürk, E. H. (1999). *Çocuğun Sosyalleşmesinde Televizyonun Etkisi.* Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sosyoloji Anabilim Dalı. Yayımlanmamış Doktora tezi, Sakarya.

Park, C. & Park, Y. R. (2014). The conceptual model on smart phone addiction among early childhood. *International Journal of Social Science and Humanity, 4,* 2;147-150.

Salı, JB., Ünal, F. ve Küçük, M. (2008). İlköğretim medya okuryazarlığı dersinin amaçlarının ve etkinliklerinin değerlendirilmesi. https://www.academia.edu/2396998/%C4%B0lk%C3%B6%C4%9Fretim_medya_okuryazarl%C4%B1%C4%9F%C4%B1_dersinin_ama%C3%A7lar%C4%B1

n%C4%B1n_ve_etkinliklerinin_de%C4%9Ferlendirilmesi?auto=download Erişim Tarihi: 19.06.2019

Samaha, M. & Hawi, N. S. (2016). Relationships among smartphone addiction, stress, academic performance, and satisfaction with life. *Computers in Human Behavior, 57*; 321-325.

Schie Van, E. & Wiegman, O. (1997). Children and videogames: leisure activities, aggres-sion, social ıntegration, and school perfor-mance, *Journal of Applied Social Psycology, 27*, 13, 1175-1194.

Smith, A. (2015). *US smartphone Use in 2015*. Pew Research Center.

Şengül, M. Z. (2011). *Televizyon yayınlarından küçüklerin korunması.* RTÜK Uzmanlık Tezi. Ankara.

Tanrıverdi, S. (2012). *Ortaöğretim öğrencilerinde internet bağımlılığı ile algılanan sosyal destek arasındaki ilişkinin incelenmesi.* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Van.

Tuncer, A. M. & Yalçın, S. S. (1999). Multimedia and children in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics, 41*: 27-34.

Tümkan, F. *Televizyondaki şiddetin çocuk üzerindeki etkisi*. http://talimterbiye.mebnet.net/Dergi/4.pdf. Erişim Tarihi: 19 Haziran 2019.

Yalaki, Z., Potur, E. D., Ercan, S., Arıkan, F. İ., Tıraş, Ü. ve Dallar, Y. (2012). Televizyondaki şiddet çocuklarımızı ne kadar etkiliyor?. *Bakırköy Tıp Dergisi, 8*: 85-88.

Yen, CF., Tang, TC., Yen, JY., Lin, HC., Huang, CF., Liu, SC. & Ko CH. (2009). Symptoms of problematic cellular phone use, functional impairment and its association with depression among adolescents in southern Taiwan. *Journal of Adolescence, 32*, 4, 863–873.

Yengil, E., Döner Güner, P. ve Topakkaya, Ö. K. (2019). Okul öncesi çocuklarda ve ebeveynlerinde teknolojik cihaz kullanımı. *MKÜ Tıp Dergisi, 10,* 36: 14-19.

Yıldırım, A. ve Şimşek, H. (2016). *Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma Yöntemleri.* Ankara: Seçkin Yayınları.

Yıldız, Ö. E. ve Denençli, C. (2013). Reklamda animasyon karakter kullanımının çocukların beslenme alışkanlıkları üzerindeki etkileri. *İletişim Kuram ve Araştırma Dergisi, 36*: 242-253.

Yılmaz, G. (2007). Basın yayının çocuk sağlığına etkileri-derleme. *Türk Pediatri Arşivi; 42*: 1-5.

Zehir, H., Zehir, K., Ağgül-Yalçın, F. ve Yalçın, M. (2019). Okul öncesi dönemde çocukların teknolojik araç kullanımı ve ailelerin bu araçların kullanımını sınırlandırmada kullandığı stratejiler. *Curr Res Educ, 5*(2), 88-103.

Zimmerman, F. J., & Christakis, D. A. (2005). Children's television viewing and cognitive outcomes. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 159*: 619-625.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 19

MEME KANSERİ OLGULARINDA ŞÜPHELİ AKSİLLER LENFADENOPATİLERE YÖNELİK ELASTOGRAFİ UYGULAMALARI

Dr. Öğretim Üyesi Osman KULA[1]

GİRİŞ:

Yeni tanı meme kanseri hastalarında, aksiller lenf nodu metastazının varlığı, meme kanseri tedavisindeki en önemli prognostik faktördür (**1**). Aksilla değerlendirilmesi için en yaygın görüntüleme yöntemleri ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemedir. Metastatik lenf nodlarını tespit edebilen görüntülemeler ve görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsiler sayesinde gereksiz yapılabilecek olan sentinel lenf nodu diseksiyonları ya da aksiller lenf nodu diseksiyonları önlenebilir. Ancak, henüz hiçbir görüntüleme yöntemi, aksillanın cerrahi evrelemesini önleyebilecek yeterli negatif prediktif değere sahip değildir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR lenfanjiografi gibi umut verici gelişmiş görüntüleme teknolojileri, aksiller evreleme doğruluğunu geliştirerek yeni meme kanseri tanısı alan hastalarda aksiller tedavi yönetimini değiştirme potansiyeline sahiptir. Ultrason elastografi de bu umut verici görüntüleme yöntemlerinden biri olarak kabul görmeye başlamıştır. Ultrason elastografi incelemesiyle, gereksiz yapılabilecek olan ultrasonografi eşliğindeki aksiller lenf nodu biyopsilerin önüne geçilmesi ve yine gereksiz yapılabilecek olan sentinel lenf nodu diseksiyonları ya da aksiller lenf nodu diseksiyonları gibi yaygın ve ciddi morbiditeye sahip işlemlerin azaltılması hedeflenmektedir.

Bu bölümde, meme kanseri olgularındaki şüpheli aksiller lenfadenopatilelere yönelik yapılan US elastografinin histopatolojik korelasyonu incelenerek konu hakkında literatür ışığında bilgi verilecektir.

1 Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Orcid: 0000-0002-3426-355x

ISBN: 978-625-6971-99-8

GEREÇ ve YÖNTEM:

Meme kanseri tanısı alan ve cerrahi girişim ve/veya US eşliğinde aksiller İİAB + tru-cut biyopsi işlemi öncesinde, şüpheli aksiller lenf nodları bulunan hastalar değerlendirildi. Sonoelastografi incelemesi sonrasında şüpheli aksiller lenf nodları, cerrahi rezeksiyon ve/veya US eşliğinde aksiller İİAB + tru-cut biyopsi ile örneklenerek histopatolojik olarak incelendi. Daha önceden benzer ve/veya farklı tanılar nedeniyle, meme ya da aksiller bölgeye yönelik cerrahi girişim, İİAB, tru-cut biyopsi gibi invaziv girişimler uygulanmış ya da kemoterapi-radyoterapi almış hastalar değerlendirme kapsamına alınmadı. Tüm hasta grubu, yeni tanı almış meme kanseri hastalarından oluşmaktadır.

44 hasta değerlendirilmiş olup hastaların ortalama yaşı 51.50 (24-87) 'dir. İncelenen şüpheli lenf nodları, SuperLinear™ SL15-4 MHz lineer prob (SWE™, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) kullanılarak gri-skala US ve sonoelastografi görüntü ve bulguları elde edildi. İncelenen bölgede birden çok lenf nodu olması durumunda, gri-skala US özellikleri daha malign kriterler taşıyan ve/veya İİAB yapılmasına karar verilen lenf nodları değerlendirildi.

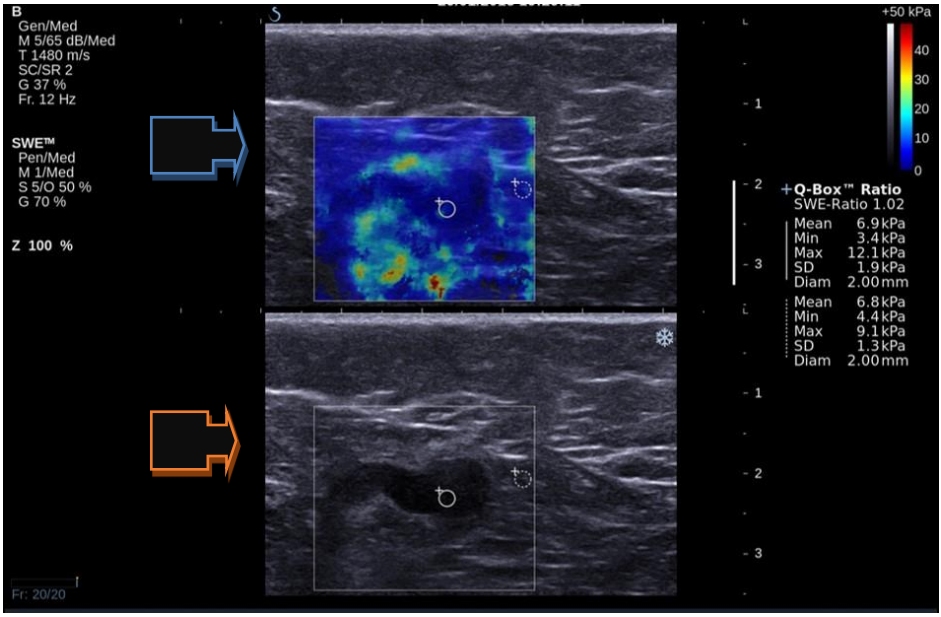
Shear Wave Elastografi Yöntemi ve Tekniği:

ShearWave Elastografi (SWE) incelemesi, SuperSonic Imagine cihazı (Aix en Provence, France) ve ShearWave™ elastography mode (SWE™) ile ve SuperLinear™ SL15-4 MHz lineer prob (SWE™, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) kullanılarak gerçekleştirildi. SWE incelemesi, kompresyon uygulanmaksızın yapılması gerektiğinden hastaların supin pozisyonda yatırılarak şüpheli lenf nodu bulunan aksiller bölgenin daha iyi değerlendirilmesi amacıyla ellerin, başın arka kısmında kavuşturulması ve vücudun karşı tarafa hafifçe rotasyon yapılması sağlanmıştır.

İncelenecek lenf nodları gri-skala US ile vizüalize edildikten sonra Elastografi cihazının SWE moduna geçilerek aynı ekranda vertikal ya da horizontal düzlemde iki farklı pencere açılmaktadır. Üstteki ya da sağdaki pencerede elastografi görüntüsü, alttaki ya da soldaki pencerede ise sadece eş zamanlı Gri-skala görüntüsü oluşmaktadır **(Şekil 1)**. İnceleme, kompresyondan ya da hasta ve/veya incelemeyi gerçekleştiren doktorun hareketinden etkileneceği için minimum 5 saniye süreyle kompresyon ve hareket en aza indirgenerek beklenmektedir. Yeterli süre dolduktan sonra Elastografi penceresindeki incelenen alana (kare şeklinde ve içerisinde farklı renkler izlenen alan) **(Şekil 2)** bakılarak ve bu alanın üst sınırında hareket ya da kompresyon artefaktı olmadığı **(Şekil 2)** tespit edildikten sonra görüntü dondurularak hesaplamalar yapılmaktadır. Gri-skala US görüntüsü ve renk kodlama skalası yardımıyla (en

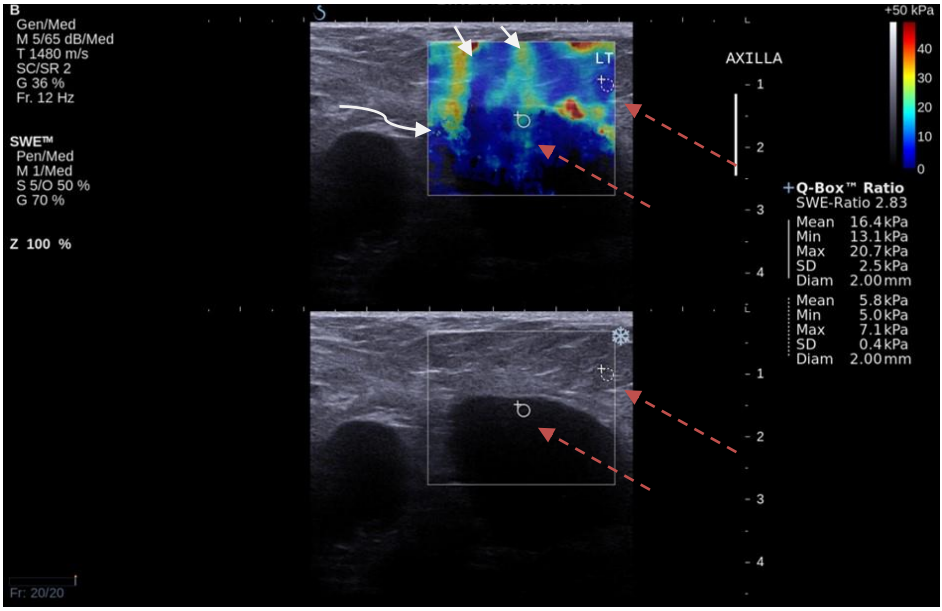
sert elastisiteden azalarak sırasıyla; kırmızıdan maviye doğru) incelenen şüpheli lenf nodunun korteksindeki en sert alana ve komşu yağlı dokuya 2 mm çapındaki ROİ (Region of İnterest) **(Şekil 2)** konularak minimum-maksimum-ortalama (mean) elastisite değerleri hesaplanmaktadır ve bu kantitatif değerler kilopascal (kPa) cinsinde yapılmıştır ancak istenildiği takdirde, cihazın özelliği sayesinde eski görüntüler revize edilerek m/s (metre/saniye) cinsinden de kantitatif ölçümler yapılabilmektedir.

Gri-skala US'de aksiller lenf nodlarının ciltten derinlikleri, boyutları (transvers ve longitudinal), şekilleri (oval-yuvarlak), hiler ekojeniteleri (azalma-silikleşme-tamamen kaybı) ve korteksleri (asimetrik-diffüz kalınlaşma) incelendi. SWE'de ise lenf nodlarının kortekslerinin minimum-maksimum-ortalama (mean) elastisite değerleri (kPa), çevre yağlı dokunun minimum-maksimum-ortalama (mean) elastisite değerleri (kPa) ve lenf nodu-yağlı doku ortalama (mean) değerlerinin birbirlerine oranları (ratio) hesaplandı.



Şekil 1. Aynı hastaya ait eş zamanlı görüntü. Üstteki pencere SWE görüntüsü (mavi ok) , alttaki pencere Gri-skala US görüntüsü (kırmızı ok).

ISBN: 978-625-6971-99-8



Şekil 2. Elastografi penceresinde, içinde renk kodlamalarının izlendiği inceleme alanı (kıvrık ok). Kompresyona bağlı, inceleme alanının üst sınırında oluşan artefaktlar (oklar). Elastisite değeri ölçülmek istenilen alanlara yerleştirilen 2mm çapındaki ROİ'ler (kesik kırmızı oklar)

BULGULAR:

43'ü kadın 1'i erkek toplam 44 hastanın yaş ortalaması 51.50 (24-87) 'dir. Bu 44 hastanın aksiller bölgelerinde saptanan lenf nodlarından en şüpheli olanlarına US ve SWE işlemi yapılarak toplam 44 şüpheli lenf nodu incelendi. Lenf nodlarının boyutları (Longitudinal / transvers), ciltten derinlikleri, minimum-ortalama (mean)-maksimum elastisite değerleri (kPa) ve lenf nodu ortalama(mean) elastisite değerinin (kPa) komşu yağ dokususun ortalama elastisite değerine oranları (ratio) hesaplandı **(Tablo 1).**

Tablo 1. Tüm Hasta Grubunun Deskriptif İstatistikleri

	N	Min	Maks	Mean	SD
Yaş	44	24,00	87,00	51,5000	14,18892
Lenf Nodu Min Elastisiste (kPa)	44	1,00	19,70	9,7273	4,85048
Lenf Nodu Mean Elastisiste (kPa)	44	5,30	32,20	13,4523	6,05058
Lenf Nodu Maks Elastisite (kPa)	44	6,00	39,50	17,5864	8,03509
Ratio	44	,76	4,30	2,1009	,91052
Derinlik (mm)	44	4,00	24,00	12,5682	5,62551
Longitudinal (mm)	44	5,00	42,00	15,7727	8,06331
Transvers (mm)	44	3,00	28,00	9,6818	4,96393

Histopatoloji sonucunda benign ve malign lenf nodlarının deskriptif istatistikleri ayrı olarak hesaplandı (Tablo 2 ve Tablo 3).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Tablo 2. Histopatolojisi Benign Olan Lenf Nodlarının Deskriptif İstatistikleri

	N	Min	Maks	Mean	SD
Yaş	24	24,00	78,00	48,7083	13,04334
Lenf Nodu Min Elastisiste (kPa)	24	1,90	16,90	7,9042	4,13758
Lenf Nodu Mean Elastisiste (kPa)	24	5,30	20,40	10,3292	4,34816
Lenf Nodu Maks Elastisite (kPa)	24	6,00	24,00	13,3542	5,36915
Ratio	24	,76	3,40	1,6188	,59925
Derinlik (mm)	24	4,00	24,00	13,2500	5,96548
Longitudinal (mm)	24	5,00	26,00	13,3333	6,28087
Transvers (mm)	24	3,00	16,00	8,1250	3,50543

Tablo 3. Histopatolojisi Malign Olan Lenf Nodlarının Deskriptif İstatistikleri

	N	*Min*	*Maks*	*Mean*	*SD*
Yaş	20	34,00	87,00	54,8500	15,10063
Lenf Nodu Min Elastisiste (kPa)	20	1,00	19,70	11,9150	4,82551
Lenf Nodu Mean Elastisiste (kPa)	20	6,20	32,20	17,2000	5,73246
Lenf Nodu Maks Elastisite (kPa)	20	7,20	39,50	22,6650	7,83859
Ratio	20	1,05	4,30	2,6795	,89193
Derinlik (mm)	20	4,00	21,00	11,7500	5,22015
Longitudinal (mm)	20	9,00	42,00	18,7000	9,10234
Transvers (mm)	20	5,00	28,00	11,5500	5,84425

Hastaların aksiller bölgelerindeki 44 şüpheli lenf nodu incelenmiş olup histopatolojileri (cerrahi girişim ve/veya İİAB + tru-cut bx sonucunda) 24 lenf nodu benign, 20 lenf nodu ise malign olarak rapor edildi. Malign lenf nodlarının 12'sinde invaziv duktal karsinom metastazı, 4'ünde invaziv lobüler karsinom metastazı ve 4 lenf nodunda da diğer (müsinöz, miks tip ve invaziv mikropapiller tip gibi) karsinom metastazları tespit edildi. Benign lenf nodlarının 18'inde reaktif hiperplazi tespit edilirken 6 lenf nodunda ise matür lenfosit olarak rapor edildi **(Tablo 4).**

ISBN: 978-625-6971-99-8

Tablo 4. Lenf Nodlarının Histopatolojik Dağılımları

MALİGN NODAL TUTULUM			BENİGN DEĞİŞİKLİKLER	
İnvaziv Duktal Karsinom Metastazı	**İnvaziv Lobüler Karsinom Metastazı**	**Diğer (müsinöz, mikst tip, invaziv mikropapiller)**	**Reaktif Hiperplazi**	**Matür Lenfosit**
12 **(%28)**	4 **(%9)**	4 **(%9)**	18 **(%41)**	6 **(%13)**
20 **(%45)**			24 **(%55)**	

Gri-skala incelemesi sonrasında SWE ile şüpheli lenf nodunun korteksindeki en sert alana ve komşu yağlı dokuya 2 mm çapındaki ROİ konularak minimum-maksimum-ortalama (mean) elastisite değerleri (kPa) hesaplandı. Ayrıca lenf nodunun ortalama elastisite değeri (mean) ile yağlı dokunun ortalama elastisite değerinin (mean) birbirine oranı (Ratio) hesaplandı. Nonparametrik değişkenler için kullanılan Mann-Whitney U Testi ile anlamlılık (p değeri) araştırıldı.

Mann-Whitney U testi sonucunda lenf noduna ait minimum, mean, maksimum elastisite değerleri, lenf nodlarının Transvers boyutları ve Ratio değerleri anlamlı bulundu ($p<0,05$). Lenf nodlarının, özellikle Mean, Maksimum ve Ratio değerleri belirgin anlamlı bulunmuş olup ($p<0,001$) bu değerlere ait 'Cut Off' değerleri elde edildi. SWE incelemesi ile hesaplanılan 'Cut Off' değerinin altında kalan lenf nodu elastisite ölçümleri benign değişiklikler olarak kabul edilirken üzerinde kalan lenf nodu elastisite ölçümleri ise malign patoloji ile uyumlu olarak kabul edildi.

Lenf nodlarının ortalama (mean) elastisitelerinin 'Cut Off' değeri 13.70 kPa olarak hesaplandı. Toplam 23 lenf nodunun mean elastisite değeri, 'Cut Off' değerinin altında bulundu (<13.70 kPa) ve bu 23 lenf nodunun histopatoloji sonucunda 20'sinin benign 3'ünün ise malign olduğu rapor edildi. Diğer yandan

toplam 21 lenf nodunun ise mean elastisite değeri, 'Cut Off' değerinin üzerinde bulundu (>13.70 kPa) ve bu 21 lenf nodunun histopatoloji sonucunda 4'ünün benign 17'sinin ise malign olduğu rapor edildi **(Tablo 5).**

Tablo 5. Mean Elastisite 'Cut Off' Değerinin histopatolojik korelasyonu

		Mean 'Cut Off'		**Toplam**
		<13.70 kPa	**>13.70 kPa**	
Patoloji	**Benign**	20	4	24
	Malign	3	17	20
Toplam		23	21	44

İncelenen lenf nodlarının maksimum elastisitelerinin 'Cut Off' değeri 17.85 kPa olarak hesaplandı. Toplam 22 lenf nodunun maksimum elastisite değeri, 'Cut Off' değerinin altında bulundu (<17.85 kPa) ve bu 22 lenf nodunun histopatoloji sonucunda 19'unun benign 3'ünün ise malign olduğu rapor edildi. Öte yandan 22 lenf nodunun ise maksimum elastisite değeri, 'Cut Off' değerinin üzerinde bulundu (>17.85 kPa) ve bu 22 lenf nodunun histopatoloji sonucunda 5'inin benign 17'sinin ise malign olduğu rapor edildi **(Tablo 6).**

Tablo 6. Maksimum Elastisite 'Cut Off' Değerinin Histopatolojik Korelasyonu

		Maksimum 'Cut Off'		**Toplam**
		<17.85 kPa	**>17.85 kPa**	
Patoloji	**Benign**	19	5	24
	Malign	3	17	20
Toplam		22	22	44

ISBN: 978-625-6971-99-8

Lenf nodlarının mean elastisitelerini, komşu yağ dokusunun mean elastisite değerine oranlayarak Ratio değerleri hesaplandı ve bunun sonucunda da 'Cut Off' değeri elde edildi. Ratio 'Cut Off' değeri 2.035 ölçülmüş olup bu değerin altında olan toplam 21 lenf nodundan 17'si benign 4'ü malign histopatoloji olarak raporlandı. Ayrıca incelenen diğer 23 lenf nodunun Ratio değerleri 2.035 'Cut Off' değerinin üzerinde olup bunlardan 7'si benign 16'sı malign histopatoloji olarak raporlandı **(Tablo 7).** Yağlı dokuya yönelik yapılan SWE incelemede yağlı dokunun ortalama elastisite değeri (mean) 4.8 kPa ile 9.2 kPa arasında değişmekte olup ortalama değeri 6.43 kPa olarak hesaplandı.

Tablo 7. Ratio 'Cut Off' Değerinin Histopatolojik Korelasyonu

		Ratio 'Cut Off'		**Toplam**
		<2.035	**>2.035**	
Patoloji	**Benign**	17	7	24
	Malign	4	16	20
Toplam		21	23	44

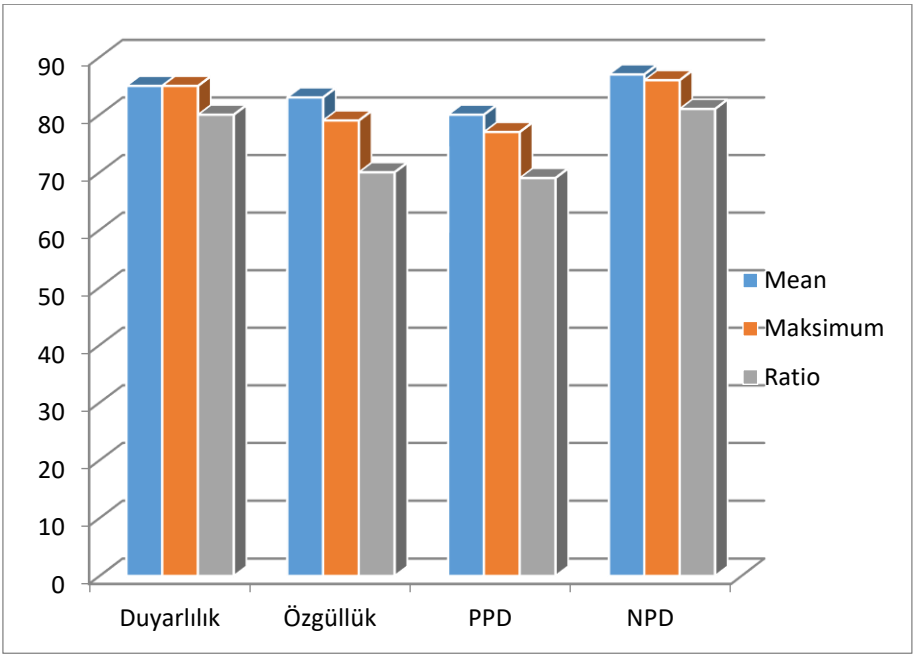
Elde edilen 'Cut Off' değerleri sonrasında Mean, Maksimum Elastisite ve Ratio değerlerinin Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif Prediktif Değer (PPV) ve Negatif Prediktif Değerleri (NPV) hesaplandı **(Tablo 8)**.

Tablo 8. Mean, Maksimum, Ratio Değerlerinin Duyarlılık, Özgüllük, PPD ve NPD yüzdeleri

	Duyarlılık	**Özgüllük**	**PPD (PPV)**	**NPD (PPV)**
Mean **'Cut Off' 13.70 kPa**	%85	%83	%80	%87
Maksimum **'Cut Off' 17.85 kPa**	%85	%79	%77	%86
Ratio **'Cut Off' 2.035**	%80	%70	%69	%81

Mean ve Maksimum elastisite değerlerinin duyarlılıkları %85 hesaplanmış olup yüksek duyarlılığa sahiptir. Ratio değerinin duyarlılığı ise %80 olarak hesaplandı. Mean elastisite değerinin özgüllüğü %83 olup en yüksek özgüllüğe sahiptir. Maksimum elastisite değerinin özgüllüğü %79, Ratio değerinin özgüllüğü %70 olarak hesaplandı. Mean elastisite değerinin PPD ve NPD yüzdeleri sırasıyla %80 ve %87 ölçülmüş olup Maksimum ve Ratio ile karşılaştırıldığında en yüksek yüzdeye sahiptir. Maksimum ve Ratio PPD yüzdeleri %77 ve %69 iken NPD yüzdeleri sırasıyla %86 ve %81 olarak hesaplandı **(Şekil 3).**

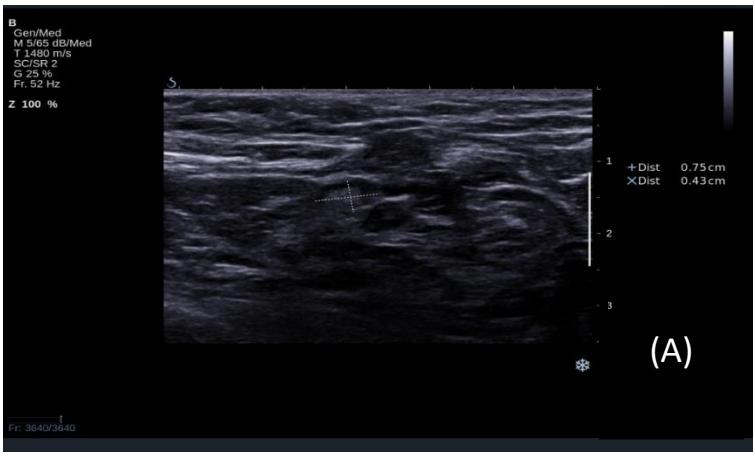
ISBN: 978-625-6971-99-8

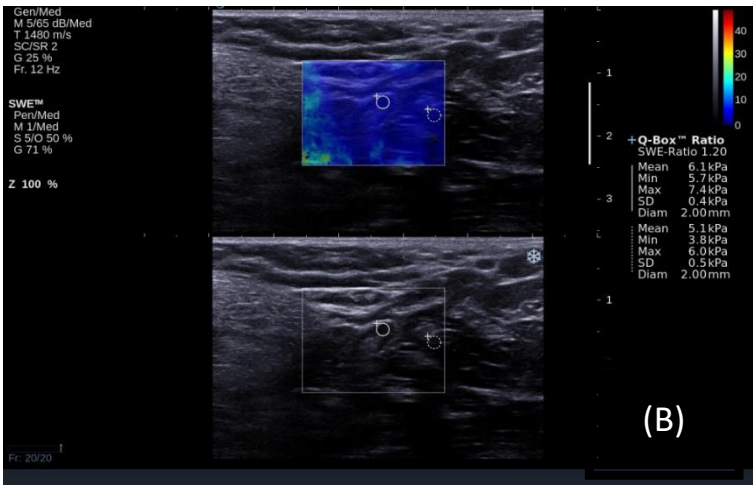


Şekil 3. Mean, Maksimum, Ratio Verilerinin İstatistiksel Değerlerinin Karşılaştırılması

OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1:

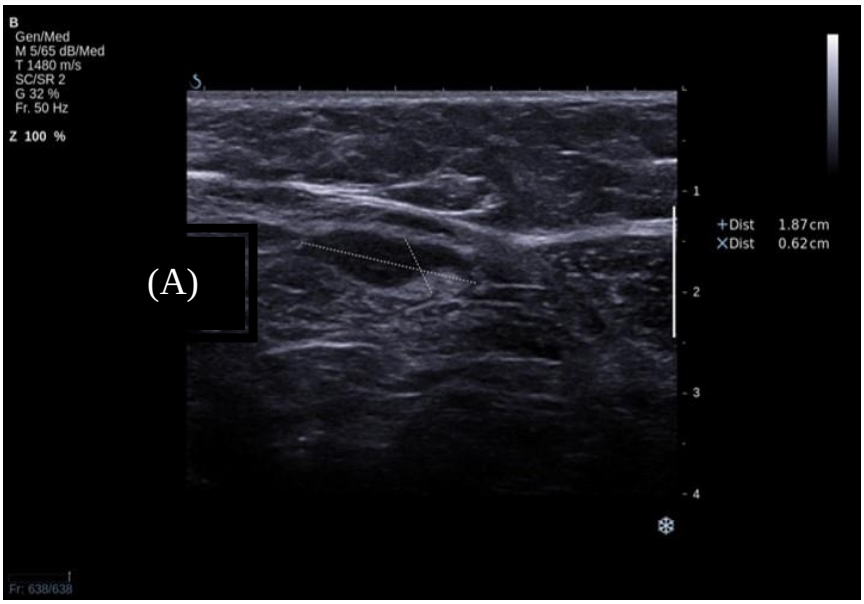


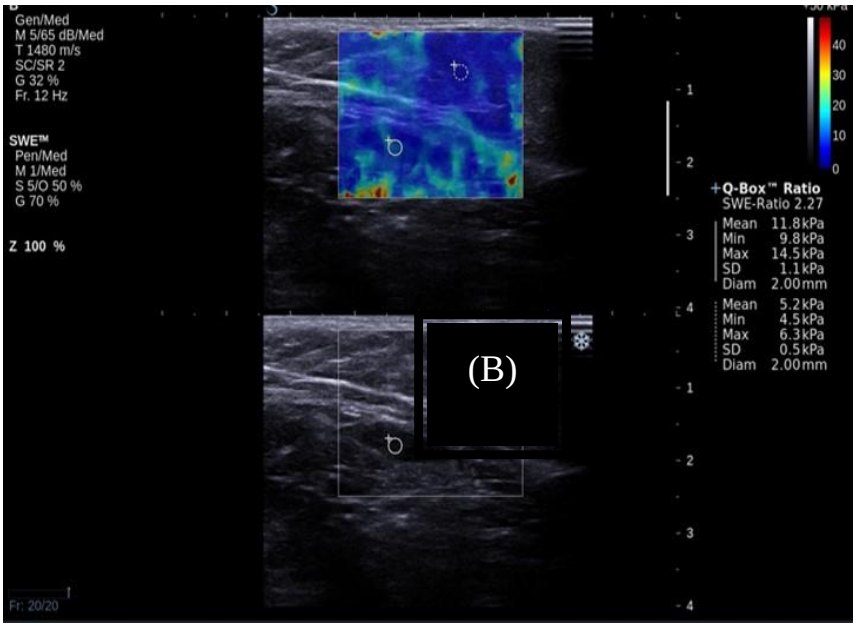


68 yaşında, sağ meme üst dış kadranda invaziv duktal karsinom tespit edilen hastanın sağ aksilladaki şüpheli lenf nodu görüntüleri. Histopatolojik incelemede reaktif hiperplazi olarak rapor edildi. Asimetrik kortikal kalınlaşma gösteren ve hilusu izlenen lenf nodunun gri-skala görüntüsü **(A).** Asimetrik kalınlaşma gösteren korteksten ve komşu yağ dokusundan ölçülen elastisite değerleri **(B).** Kantitatif elastografi değerleri benign özellikler taşımaktadır (Mean: 6.1 kPa, Maksimum: 7.4 kPa, Ratio: 1.2).

ISBN: 978-625-6971-99-8

OLGU 2:

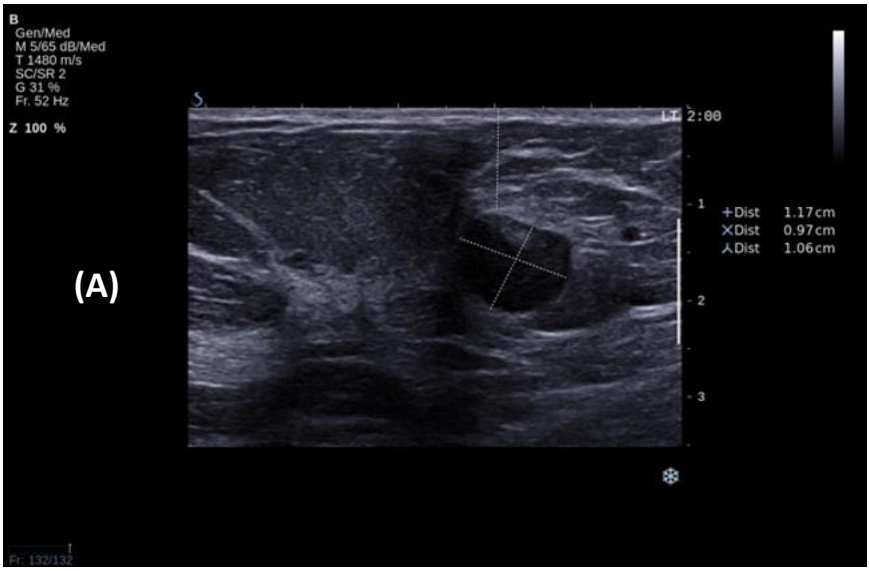


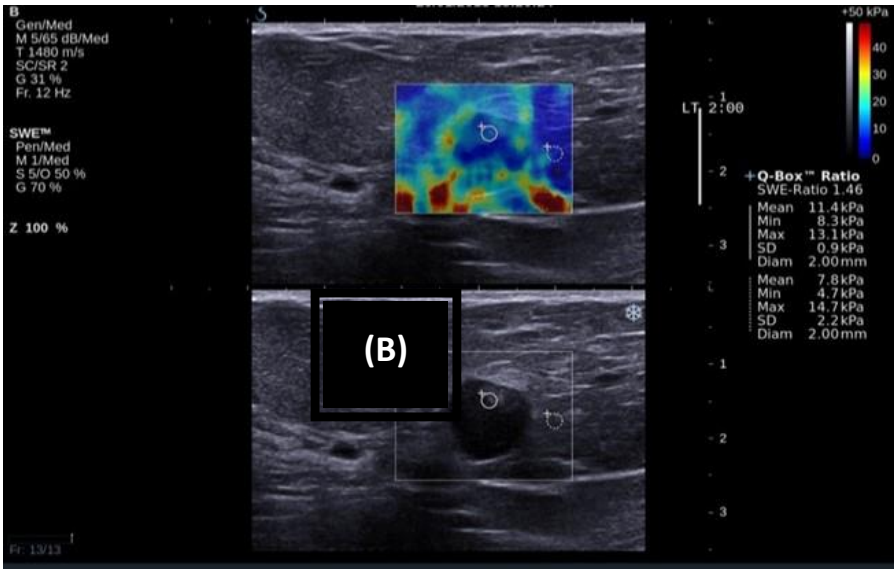


53 yaşında, sol meme üst iç kadranda invaziv duktal karsinom tespit edilen hastanın sol aksilladaki şüpheli lenf nodu görüntüleri. Histopatolojik incelemede reaktif hiperplazi olarak rapor edildi. Asimetrik kortikal kalınlaşma gösteren ve hilusu izlenen lenf nodunun gri-skala görüntüsü **(A).** Asimetrik kalınlaşma

gösteren korteksten ve komşu yağ dokusundan ölçülen elastisite değerleri **(B).** Mean (11.8 kPa), Maksimum (14.5 kPa) elastisite değerleri benign, Ratio değeri malign kriterler taşımaktadır.

OLGU 3:



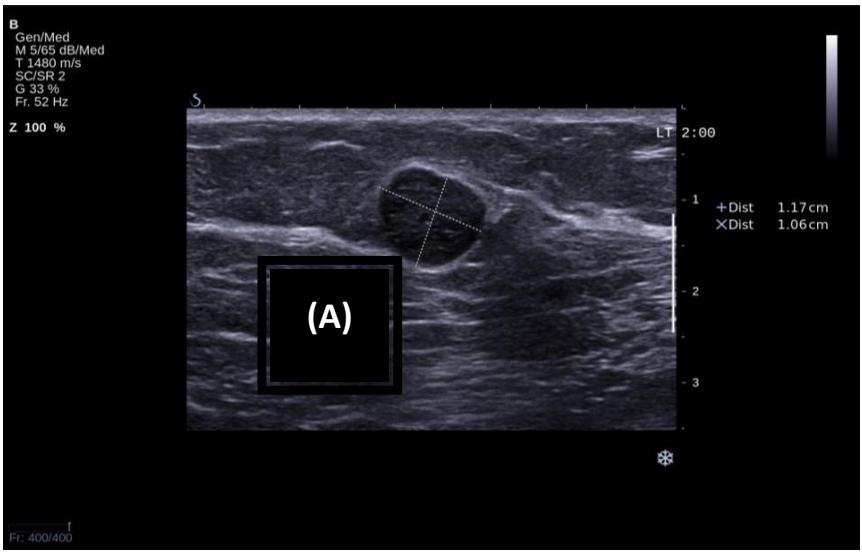


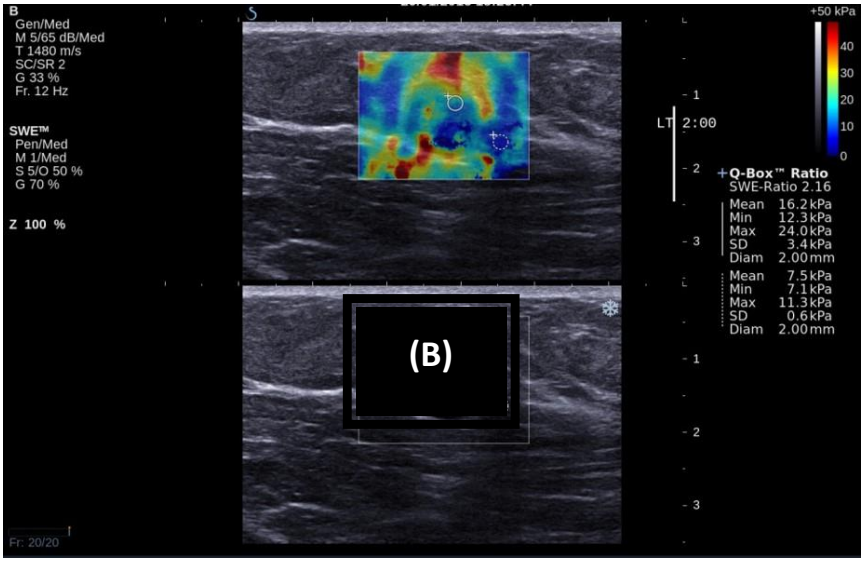
39 yaşında, sağ meme alt dış kadranda invaziv lobüler karsinom saptanan ve sol memesinde kronik mastit öyküsü bulunan hastanın sol aksilladaki şüpheli lenf

ISBN: 978-625-6971-99-8

nodu görüntüleri. Histopatolojik incelemede kronik mastite bağlı gelişen LAP olarak rapor edildi. Diffüz kortikal kalınlaşma gösteren, hilusu kaybolmuş, yuvarlak şekilli lenf nodunun gri-skala görüntüsü **(A).** Aynı lenf nodunun korteksinden ve komşu yağ dokusundan ölçülen elastografi değerleri **(B).** Kantitatif elastografi değerleri benign özellikler taşımaktadır (Mean: 11.4 kPa, Maksimum: 13.1 kPa, Ratio: 1.46).

OLGU 4:

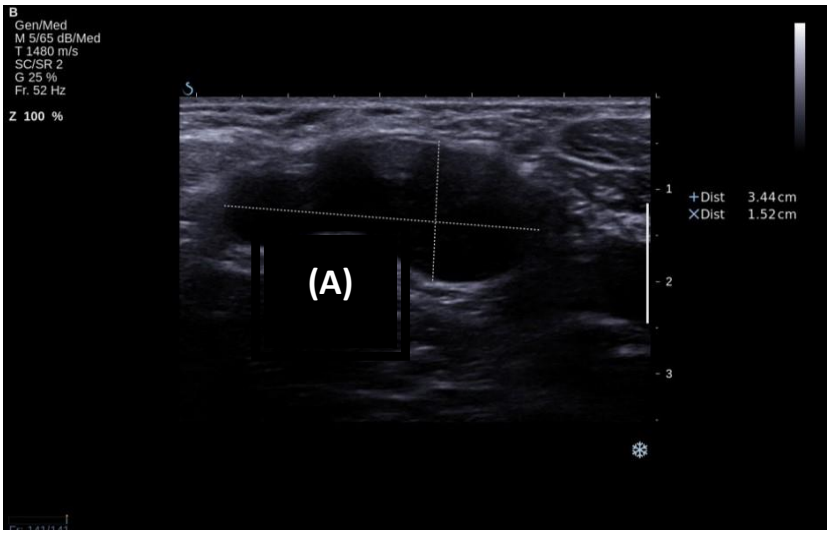


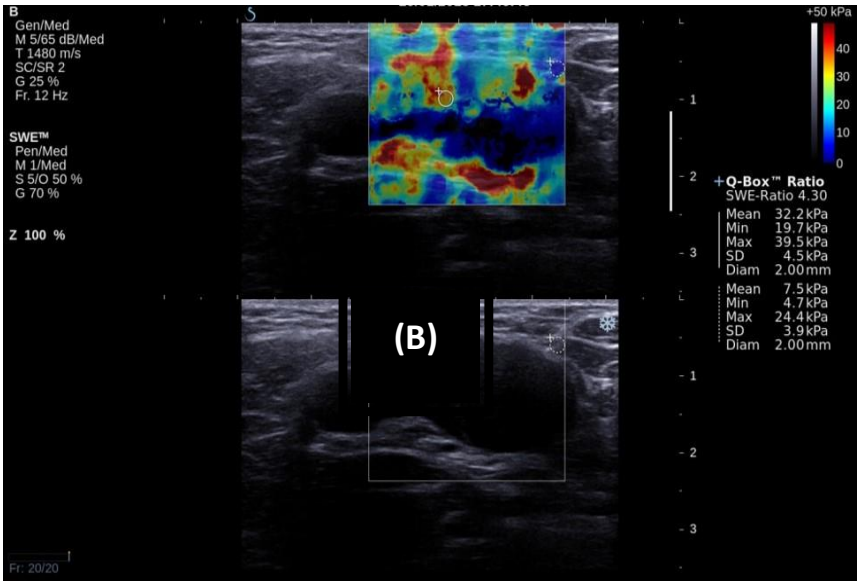


65 yaşında, sol meme üst iç kadranda invaziv lobüler karsinom saptanan hastanın sol aksilladaki şüpheli lenf nodu görüntüleri. Histopatolojik incelemede matür lenfosit olarak rapor edildi. Diffüz kortikal kalınlaşma gösteren, hilusu kaybolmuş, yuvarlak şekilli lenf nodunun gri-skala görüntüsü **(A).** Aynı lenf nodunun korteksinden ve komşu yağ dokusundan ölçülen elastografi değerleri **(B).** Kantitatif elastografi değerleri malign özellikler taşımaktadır (Mean: 16.2 kPa, Maksimum: 24 kPa, Ratio: 2.16).

ISBN: 978-625-6971-99-8

OLGU 5:





34 yaşında, sağ meme alt iç kadranda miks tip (invaziv+lobüler) karsinom saptanan hastanın sağ aksilladaki şüpheli lenf nodu görüntüleri. Histopatolojik incelemede karsinom metastazı olarak rapor edildi. Diffüz kortikal kalınlaşma gösteren, hilusu kaybolmuş, oval şekilli lenf nodunun gri-skala görüntüsü **(A)**. Aynı lenf nodunun korteksinden ve komşu yağ dokusundan ölçülen elastografi

değerleri **(B)**. Kantitatif elastografi değerleri malign özellikler taşımaktadır (Mean: 32.2 kPa, Maksimum: 39.5 kPa, Ratio: 4.30).

TARTIŞMA ve SONUÇ:

Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde; kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli ve yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle öncelikle gri-skala US tercih edilmektedir. US ile aksiller bölgedeki lenf nodlarından şüpheli olanlar tespit edildikten sonra; sayı, boyut, lokasyon, kontur, internal eko, hilus varlığı/incelmesi, korteksteki kalınlaşma (asimetrik/diffüz) gibi malign/benign patoloji ayrımında kullanılmakta olan bulgular araştırılır. US görüntüleme ile incelenen lenf nodunda birtakım malignite kriterleri belirlenmiş olup bunlar; yuvarlak şekil, hiperekojen yağlı hilustaki kompresyon ya da deplasman, korteksteki kalınlaşma olarak sıralanabilir. Popli ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada; meme kanseri tanısı almış hastaların aksiller bölgedeki toplam 30 adet lenf nodu sonografik olarak incelenmiştir. Gri-skala US'de lenf nodunun konturları, şekli, hiler yağ içerikleri, korteksleri ve boyutları baz alınarak yapılan bu çalışmada %86.3 duyarlılık, % 41.6 özgüllük, %79 PPV, %50 NPV ve %73.3 doğruluk değerleri elde edilmiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmada toplam 24 lenf noduna US eşliğinde İİAB işlemi yapılmış olup histopatoloji (ALND) ile korele edildiğinde; %78.95 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 PPV, %55.56 NPV ve %83.33 doğruluk değerleri elde edilmiştir (**2**). Benzer birçok çalışmada gri-skala US incelemesinin özgüllüğünün çok düşük değerlerde olması nedeniyle geliştirilecek yeni modalitelerde daha yüksek özgüllük değerleri hedeflenmektedir.

Taylor ve ark. 2011 yılında meme kanseri tanısı alan 50 hasta üzerinde aksiller lenf nodlarına yönelik yapmış oldukları çalışmada; kompresyon elastografisi kullanarak hastaları iki farklı yöntemle değerlendirmişlerdir. İlk yöntemde vizüel elastografi skorlama sistemi (ilgilenen alandaki renk değişikliği temeline dayanarak 1-4 arasında yapılan skorlama; 1-2 normal, 3-4 malign) ikinci de ise strain elastografi skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu çalışmada konvansiyonel ultrasonografi tek başına değerlendirildiğinde %76 duyarlılık, %78 özgüllük, %70PPV ve %81 NPV değerleri elde edilmiştir. Vizüel elastografi skorlama sistemi ile %90 duyarlılık, %86 özgüllük, %83 PPV ve %100 NPV değerlerine ulaşılmıştır. Diğer bir skorlama sistemi olan strain elastografi ölçümü skorlama sisteminde ise %100 duyarlılık, %48 özgüllük, %58 PPV ve %100 NPV değerleri elde edilmiştir. Strain elastografi ölçümü skorlamasında; 0.12 ile 1.22 arasında değerler bulunmuş olup ortalama strain skoru 0.47 ve cut-off değeri 0.65 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada vizüel elastografi skorlamasında elde edilen değerler konvansiyonel ultrasonografi ile karşılaştırıldığında; daha yüksek

ISBN: 978-625-6971-99-8

duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşılmıştır. Ayrıca vizüel ve strain skorlaması ile %100 NPV değerleri elde edilmiştir (**3**).

Wojcinski ve ark. 2012 yılında yapmış oldukları geniş kapsamlı çalışmada; kontrol grubu oluşturarak toplam 180 lenf nodu değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya katılan 165 kişilik kontrol grubu (birinci grup) tamamen sağlıklı bireyler arasından seçilmiş (meme cerrahisi öyküsü bulunmayan, memede kitlesi/inflamtuar hastalığı olmayan, bilinen sistemik hastalığı ve cilt hastalığı bulunmayan) ve değerlendirilen lenf nodları rastgele seçilmiştir. Öte yandan, toplam 33 meme kanseri olgusunun şüpheli aksiller lenf nodları, önceden elastografi ile değerlendirilip, cilde marker konularak bu lenf nodlarınının cerrahi rezeksiyonu sonrasında histopatolojik sonuçlarına bakılmıştır. 15 hastanın histopatolojileri malign olarak rapor edilmiş ve bu 15 metastatik lenf nodu çalışmaya dahil edilerek ikinci grubu oluşturmuştur. Kompresyon elastografisi kullanılarak yapılan bu çalışmada birtakım konvansiyonel US kriterleri ile vizüel elastografi skorlama sistemi sonuçları karşılaştırılmış bunun yanısıra gri-skala ile elastografi kombinasyonu ile ortaya çıkan sonuçlar değerlendirilmiştir. En önemli ve anlamlı çıkan US kriteri, incelenen lenf nodundaki kortikal kalınlaşma yönündedir. Grup 1'de >3mm kortikal kalınlaşma %3.1, Grup 2'de >3mm kortikal kalınlaşma %40 olarak bulunmuş olup duyarlılık %40, özgüllük %96.8 olarak elde edilmiştir. Vizüel elastografi skorlama sisteminde (yumuşaktan serte doğru sırasıyla; kırmızı-sarı-yeşil-turkuaz-mavi) en anlamlı çıkan sonuç incelenen lenf nodunun korteksine aittir. Korteks incelendiğinde; Grup 1'de %20.6 oranında mavi renk (en sert) Grup 2'de ise %60 oranında mavi renk (en sert) izlenmiş olup duyarlılık %60, özgüllük %79.6 olarak hesaplanmıştır. Konvansiyonel US ile >3mm kortikal kalınlaşma izlenen lenf nodları elastografi ile değerlendirildiğinde %99.3 oranında özgüllüğe ulaşmaktadır ancak %26.7 oranında çok düşük duyarlılık değerine sahiptir (**4**).

Choi ve ark. 2011 yılında kompresyon elastografisi kullanılarak yapmış oldukları çalışmada; meme kanseri tanısı alan 62 hastanın aksiller bölgedeki toplam 64 lenf nodu incelenmiş ve bu 64 lenf nodundan 33'ü reaktif 31'i ise metastatik histopatoloji olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada konvansiyonel US ile lenf nodlarının uzun aks/kısa aks oranı (< ya da >2.0), kısa aks çapı (< ya da > 0.7 mm), hilus (var ya da yok) ve kortikal kalınlaşma (var ya da yok) gibi kriterler baz alınmıştır. Elastografide ise 1-4 arasında elastisite skorları (1'den 4'e doğru giderek artan oranda mavi renk -ki en sert alanları gösterir-) belirlenmiştir. Konvansiyonel US ile %74.2 duyarlılık, %78.8 özgüllük, %76.7 PPV, %76.5 NPV ve %76.6 doğruluk değerleri elde edilmiştir. Elastografi ile elde edilen en yüksek istatistiksel değerler %80.7 duyarlılık, %66.7 özgüllük, %69.4 PPV,

%78.6 NPV ve %73.4 doğruluk olup elastisite skor 2/3 grubuna aittir. Bu sonuçlar konvansiyonel US ile karşılaştırıldığında; duyarlılığı kısmen daha yüksek olmasına karşın özgüllüğü daha düşük değerlerdedir (**5**).

SWE yöntemiyle 44 hastanın aksiller lenfadenopatilerine yönelik yapmış olduğum değerlendirmede elde ettiğim sonuçlar, Wojcinski ve ark. yapmış oldukları ve Choi ve ark. yapmış oldukları çalışmalardaki istatistiksel verilerle karşılaştırıldığında çok daha anlamlı duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerlerine sahiptir. Ayrıca konvansiyonel US ile (tek başına kullanıldığında) elde edilen verilerle de karşılaştırıldığında da yine anlamlı üstünlüğü olduğu yönündedir.

Tüm bunların ışığında ultrason elastografi yöntemi, daha fazla gelişim göstermeye ihtiyaç duysa da konvansiyonel US ile kombine olarak kullanıldığında konvansiyonel ultrasonografinin potansiyelini belirgin bir biçimde arttırmaktadır.

TEŞEKKÜR: Bu kitap bölümü uzmanlık tezimden üretilmiş olup uzmanlık eğitimim boyunca, tez seçimimde ve oluşturmamda tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen, eğitimim için gereken çaba ve hoşgörüyü fazlasıyla gösteren ve her zaman desteğini hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Halit YILMAZ'a tekrar teşekkür ederim.

KAYNAKLAR:

1. Zanghì, G., Rinzivillo, N. M. A., Caponnetto, A., Vecchio, R., Catania, V., & Leanza, V. (2015). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann. Ital. Chir*, *86*(6), 508-512.

2. Popli, M. B., Sahoo, M., Mehrotra, N., Choudhury, M., Kumar, A., Pathania, O. P., & Thomas, S. (2006). Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australasian radiology*, *50*(2), 122-126.

3. Taylor, K., O'Keeffe, S., Britton, P. D., Wallis, M. G., Treece, G. M., Housden, J., ... & Sinnatamby, R. (2011). Ultrasound elastography as an adjuvant to conventional ultrasound in the preoperative assessment of axillary lymph nodes in suspected breast cancer: a pilot study. *Clinical radiology*, *66*(11), 1064-1071.

4. Wojcinski, S., Dupont, J., Schmidt, W., Cassel, M., & Hillemanns, P. (2012). Real-time ultrasound elastography in 180 axillary lymph nodes: elasticity distribution in healthy lymph nodes and prediction of breast cancer metastases. *BMC medical imaging*, *12*, 1-10.

5. Choi, J. J., Kang, B. J., Kim, S. H., Lee, J. H., Jeong, S. H., Yim, H. W., ... & Jung, S. S. (2011). Role of sonographic elastography in the differential

ISBN: 978-625-6971-99-8

diagnosis of axillary lymph nodes in breast cancer. *Journal of ultrasound in medicine*, *30*(4), 429-436.

BÖLÜM 20

TIBBİ BİTKİLERİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Turan AKDAĞ[1]

Doç. Dr.Süleyman DOĞU[2]

GİRİŞ

İnsan yaşam tarzlarında bitkiler oksijen sağlama, yemek tedariki, barınak, ilaç, yakıt ve çevre koruma gibi birçok önemli roller oynamaktadırlar. Birçok bitki tıbbi değer bakımından zengindir ve tıbbi kullanım için enerjetik unsurları oluştururlar. Yirminci yüzyılın başlarında, antibiyotikler veya analjezikler henüz keşfedilmediğinden bitkisel ilaçlar birincil sağlık sistemini oluşturmaktaydı. Allopatik tıp sisteminin ortaya çıkmasıyla birlikte, bitkisel ilaçlar hızlı terapötik etkilere sahip sentetik ilaçların ortaya çıkışıyla popülaritesini yavaş yavaş kaybetti. Botanik tıp veya fitomedikal, hastalıkları hafifletmek için bitki orjinli formülasyonların kullanıldığı bir bilim dalı olarak ortaya çıkmıştır.

Modern tıbbın gelişmeye başladığı yıllarda, bitkilerden elde edilen biyolojik olarak aktif bileşikler, ağrı ve hastalıklarla mücadelede ilaç olarak hayati bir rol oynamıştır. Örneğin, The British Pharmacopoeia' da (1932), organik monografların % 70' inden fazlası bitki kaynaklı ürünlerle ilgili olduğu görülmektedir. Sentetik ilaçların ve ardından antibiyotiklerin ortaya çıkmasıyla birlikte, bitki türevli terapötik ajanların rolü ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde önemli ölçüde azaldı. Böylece The British Pharmacopoeia'da (1980), bitki bazlı monografların payı yaklaşık % 20' ye düştüğü görülmektedir. Son birkaç yılda tıbbi ajan olarak tanıtılan yeni kimyasallar açısından, bitki bazlı ilaçların payı % 2' den fazla olmamıştır (Dev, 1997). Ancak son yıllarda fitokimyasal bileşenler

[1] Necmettin Erbakan Universitesi, Meram Meslek Yüksekokulu, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Program ORCID No: 0000-0003-3175-6751

[2] Necmettin Erbakan Universitesi, Meram Meslek Yüksekokulu, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Programı, Tıbbi ve Kozmetik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezi ORCID No: 0000-0002-5352-9288

üzerine ilginin insan sağlığına tıbbi nitelikleri yanısıra artan sağlık harcamaları, sentetik ilaç fiyatlarında fahiş artışlar ve yan etkilerinin az olması gibi birçok nedenle her geçen gün arttığı görülmektedir.

Bitkisel ürünler genellikle insan vücudunda zararlı bir etkiye neden olmamaktadırlar. Digital glikozidler, hormonlar, vitaminler ve steroller birbirine temel kimyasal yapı olarak benzemektedirler. Bu temel yapı benzerliği bitkisel drogların insan vücuduna tedavi amacıyla alındığında biyolojik aktivitelerini zarar vermeden göstermelerine olanak tanımaktadır (Kalkan, 2017).

Bitkisel droglar ile hazırlanan ilaçlardan beklenenin üzerinde etkiyi hemen ümit etmek biraz iyimserlik olacaktır. Çünkü tıbbi bitkilerin etkileri yavaş yavaş başlar, ancak daha uzun sürer (Göktaş, 2019).

Farmakolojiye ham madde olma özelliği taşıyan tıbbi bitkiler, saf etken maddelerin elde edilmesi açısından vazgeçilmez kaynaktırlar. Bu moleküllerin kendileri ilaç olmamakla birlikte farmakolojik açıdan etkili türevlerinin sentezinde kullanılabilir. Tıbbi bitkilere olan ilginin yeniden canlanması birçok nedenle de açıklanabilir;

. Bitkisel ilaçların etkinliği

. Doğrudan terapötik ajanların kaynağı olması

. İnsanlar tarafından karşılanabilmesi/temin edilebilmesi

. Daha karmaşık yarı sentetiklerin detaylandırılması için hammadde

. Yeni sentetik bileşikler için modeller

. Sentetik ilaçların sonuçlarından memnuniyetsizlik duyulması

. Çoğu modern ilacın yüksek maliyeti ve yan etkileri

. Biyoinformatik alanında gelişmeler (WHO, 2005; Kong ve ark., 2003).

Son yıllarda bitkilerin kimyasal ve biyolojik aktivitelerinin araştırılması, yeni ve daha etkili terapötik ajanların keşfi için ana yol olarak modern sentetik organik kimyanın gelişimi için bileşikler de sağlamaktadır. Tarihsel olarak, bitkilerden elde edilen ilaçlar insan sağlığına ve konforuna büyük katkılarda bulunduğundan, bitkiler yeni ilaç bileşikleri için bir ilham kaynağı olmuştur. Tıbbi bitkiler hem geleneksel hem de modern tıbbın etkili kaynağını oluşturmaktadır ki kırsal nüfusun yaklaşık % 80' i birinci basamak sağlık hizmeti olarak buradan faydalanmaktadır (Akinyemi ve ark., 2005).

Dünya Sağlık Örgütünün, ülkelerin hem mikrobiyal hem de mikrobiyal olmayan rahatsızlıklar için güvenli ve etkili çözümler sağlayan yönleri belirleme ve kullanıma bakış açısıyla geleneksel tıbbı teşvik etmesi gerekliliğini savunduğu görülmektedir (WHO, 1978). Son yıllarda, ilaç şirketlerinin nüfusun karşılayabileceği daha uygun maliyetli ilaçlar üretmek için bitkilerden ekstrakte edilen doğal ürünler geliştirmek için zaman ve para harcadığı da ifade edilmektedir (Escalona-arranz ve ark., 2010).

Bitki bileşenlerinin antimikrobiyal özelliklerine ilişkin bilimsel deneyler ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında belgelenmiştir. Bugün ise bitki materyallerinin Avrupa orjinli ilaçların % 50' sinde mevcut olduğu veya onlar için model oluşturduğu tahmin edilmektedir (Robbers ve ark., 1996).

Bitkilerde sekonder metabolitler

Sekonder metabolitler, kendi ortamlarında rekabet (allelopati), bitki bağışıklığı, adaptasyon, savunma (antibiyotik, antifungal ve antiviral), radyasyona karşı korunma, iletişim ve polen yayılımı gibi birçok görevi yerine getiren kimyasal maddelerdir.

Çiçeklenmeyi, meyve oluşumunu, meyve olgunlaşmasını ve hücre sinyalizasyonunu gerçekleştirirler. Yonca gibi bazı yem bitkilerininde östrojenik özelliklere sahip olması nedeniyle hayvanların doğurganlığı ile etkileşimli olduğu da ayrıca ifade edilmektedir (Bennetts ve ark., 1946). Bitkiler aleminde günümüze kadar 50.000' den fazla sekonder metabolit keşfedilmiştir. Tıbbi bitkiler ve birçok modern ilaç, terapötik etkileri sekonder metabolitler üzerinden olmaktadır (Teoh, 2015). Sekonder metabolit kavramı ilk olarak 1910 yılında Nobel fizyoloji veya tıp ödülü sahibi Albrecht Kossel tarafından tanımlanmıştır (Jones ve ark., 1953). Yirminci yüzyılın ortalarında, kromatografi, elektroforez gibi analitik tekniklerde yaşanan gelişmeler bu moleküllerin tanımlanmasını sağlayarak fitokimya disiplininin kurulmasına temel oluşturmuştur.

Sekonder bitki metabolitleri, bitki hücresi tarafından primer metabolitler üzerinden metabolik yollar yoluyla üretilirler ve kimyasal yapılarına göre fenolikler, alkoloidler, terpenler, saponinler, glikozidler ve tanenler gibi sınıflara ayrılırlar (Twaij ve ark., 2022). Su noksanlığı, soğuk, don, yüksek sıcaklık, toprak sıkışması, tuzluluk, eser element toksisitesi ve yüksek ışık yoğunluğu gibi çevresel koşullar bitkilerin metabolizma sürecini fizyolojik ve biyokimyasal olarak etkilerken sekonder metabolit üretimini de tetiklemektedir (Isah, 2019).

Metilasyon, glikozilasyon ve hidroksilasyon dahil olmak üzere biyosentez modifikasyonlarından üretilen sekonder metabolitler yapısal bileşim ve yan

ISBN: 978-625-6971-99-8

zincirler açısından primer metabolitlere kıyasla çok daha karmaşık ve komplekstir (Figueredo ve ark., 2008).

Terpenler

Terpenler, doğrusal hidrokarbonlar veya karbosiklik iskeletler dahil olmak üzere önemli yapısal varyasyonlara sahip en büyük sekonder metabolitlerdir. Tanımlanan yaklaşık 30.000 terpenin ortak bir özelliği olarak hepsinin tekrar eden izopren (sekiz hidrojen atomuna bağlı beş karbon atomlu halkasal bir hidrokarbon) birimlerine sahip olmalarıdır. Genel olarak bitkilerin kokusundan, tadından ve pigmentasyonundan sorumludurlar (Wernke, 2018).

Tüm izoprenoidler ana bileşen olarak 5 karbonlu izopentenil difosfattan (IPP) üzerinden mevalonat ve plastitlerde gerçekleşen alternatif yolaklar ile sentezlenirler.

Beş karbonlu izopren birimlerinin sayısı ise sınıflandırmalarını belirler;

1. Hemiterpenler (tek izopren birimi, 5 C/ örn.izovalerik asit, prenol)

2. Monoterpenler (iki izopren birimi, 10 C/ örn. mentol, geraniyol, linalol)

3. Seskiterpenler (üç izopren birimi, 15 C/ örn. absisik asit)

4. Diterpenler (dört izopren birimi, 20 C/ örn. fitol)

5. Sesterterpenler (beş izopren birimi, 25 C/ örn. farnesol)

6. Triterpenler (altı izopren birimi, 30 C/ örn. skualen)

7. Karotenoidler (sekiz izopren birimi, 40 C/ örn. beta karoten) (Ninkuu ve ark., 2021).

Terpenler bitkilerde termoprotektan (sıcaktan koruma), sinyal verme işlevleri gibi birçok işleve sahiptir ve pigmentler tatlandırıcı ve çözücülerle sınırlı olmamakla birlikte çeşitli tıbbi kullanımlara da sahiptir (Yang ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada *Helianthus annuus* (ayçiçeği/seskiterpen lakton)' un sıtmanın tedavisinde, bakteriyel enfeksiyonlarda ve migren tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir (Chadwick ve ark., 2013). Zhang ve Vasas, *euphorbia salvia miltiorrhiza* (kırmızı adaçayı/diterpen)'nın kardiyovasküler hastalıklarda ve antienflamatuar olgular açısından faydalı olduğunu önermektedirler (Zhang ve ark., 2012; Vasas ve ark,, 2011). Yara iyileşmesi, cilt bozuklukları (örneğin egzama ve sedef), yanık/yara izi tedavisi ve romatizmada *Centella asiatica* L. (Gotu Kola, triterpen)' nın terapötik etkisinin olduğu ifade edilmektedir (James

ve ark., 2009). Ayrıca terpenoidler (oksijen eklenmiş ilave fonksiyonel gruplar içeren terpenler) ve lignoidlerin (oksijen ilaveli ligninler) antiviral aktivitelere sahip olduğu ve anti-SARS-CoV etkiler gösterdiği belirtilmektedir (Wen ve ark., 2007).

Yapılan literatür çalışmasında terpen ve türevlerinin insan sağlığı üzerine birçok çalışmanın yapılmış olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında çeşitli terpenoid sınıflarının (mono, seski, di, triterpenler) biyolojik aktiviteleri arasında antienflamatuar, antioksidatif, antiagregan, antipıhtılaşma, antitümör, sedatif ve analjezik aktiviteler olduğu belirtilmektedir (Zhao ve ark., 2016). Bu bileşikler ayrıca immünostimülanlar olarak hareket eder, kan pıhtılaşma hemostazını modüle eder, antioksidan aktiviteyi artırır, bir kaskadı düzenleyen nükleer faktör kappa B (NF-κB) gibi transkripsiyon faktörlerini modüle ederek kardiyovasküler, diyabet, Alzheimer ve diğerleri gibi çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilidir (Nuutinen, 2018). Bazı izoprenoid bileşiklerinin kansere, sıtmaya ve çeşitli enfeksiyöz viral enfeksiyonlara ve bakteriyel hastalıklar karşı aktivite göstermektedir. Antikanser özelliklere sahip diterpenoid (*Taxus brevifolia*/Pasifik porsuk ağacı) ilaç olarak Taxol ve antimalarial ilaç olarak seskiterpen lakton (*Artemisia annua* L/Pelin otu) olan artemisinin örnekleri verilebilir (Wang ve ark., 2005).

Bilimsel çalışmalar çeşitli bitkilerin esansiyel yağlarında bulunan terpen (yapısında α-pinen, β-limonen, β-phellandrene, p-cymene, terpinenes ve linalool bileşikleri bulunduran biberiye, ocimum, iğne yapraklı ağaçlar, okaliptüs, narenciye gibi bitkiler) bazlı çeşitli uçucu bileşiklerin antienflamatuar ve antioksidan aktivitelerinin moleküler mekanizmasını göstermektedir. Bu uçucu bileşiklerin bazıları ayrıca kan-beyin bariyerini geçebildiği ve Alzheimer hastalığı için tedavi ajanları olarak da araştırıldığı görülmektedir (Wojtunik-Kulesza ve ark., 2017).

Epidemiyolojik çalışmalar, diyetsel monoterpenlerin kanserlerin önlenmesinde ve tedavisinde yardımcı olabileceğini öne sürmektedir. Diyet monoterpenleri arasında olan D-limonen ve perilil alkolün birçok kanser türüne karşı kemoprotektif ve terapötik özelliklere sahip olduğu ifade edilirken (Kris-Etherton PM, 2002) doza bağlı bir şekilde meme, karaciğer, deri, akciğer, kolon, ön mide, prostat ve pankreas karsinomlarının gelişimini engellediği iddia edilmektedir (Crowell PL, 1999).

Birçok terpenin çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili olduğu görülmektedir. Genel olarak, gram-pozitif bakteriler terpenlere gram-negatiflerden daha duyarlıdır. Terpenlerin antimikrobiyal mekanizma üzerine olan etkisi lipofilik

karakterleri ile yakından ilişkilidir. Monoterpenler, zar akışkanlığını ve geçirgenliğini artıran, zar proteinlerinin topolojisini değiştiren ve solunum zincirinde rahatsızlıklara neden olan zar yapılarını etkiler. Terpinen-4-ol, a-terpineol, 1,8-cyneole ve linalool (monoterpenler) karışımının ağız boşluğundan, deriden ve solunum yolundan izole edilen gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Trombetta, 2005). Antimikrobiyal tedavide kullanılabilecek en önemli terpenin ise Listeria monocytogenes'e karşı etkili olan ve Enterococcus faecium ve Escherichia coli'ye karşı aktivite gösteren (4R)-(+)-karvondur (monoterpen) olduğu belirtilmektedir (Carvalho ve Fonseca, 2006).

Son yıllarda, çeşitli triterpen bileşiklerinin antiviral aktivitelere sahip olduğu belirtilmektedir. Moronik ve betulinik asitlerin anti-herpes simpleks virüsü-1 (anti-HSV-1) aktivitesine sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca betulin ve betulinik asit ve bunların çeşitli türevleri virüs-hücre füzyonunu ve ters transkriptaz aktivitesini etkileyen çok aktif insan bağışıklık eksikliği virüsü (anti-HIV) ajanları olarak tarif edilmiştir. Betulin, betulinik asit ve oleanolik asidin ayrıca veziküler stomatit virüsü ve ensefalomyokardit virüsünün replikasyonunu da ayrıca inhibe ettiği ifade edilmektedir (Kamiñska ve ark., 2004). Peana ve ark.'ı (2002) doğal olarak oluşan bir enantiyomer olan (-) linalool'ün anti-inflamatuar aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, (-) linalool ve esteri linalol asetatın analjezik ve ödem azaltıcı etkileri olduğu da ifade edilmektedir.

Terpenoidlerin antiparazitik aktivitesi, serbest radikallerin salındığı ve parazitleri öldürdüğü heme ve Fe (II) grupları ile etkileşimi ile açıklanmaktadır. Espintanol ve piquerol A' nın bir miktar antiprotozoan parazit aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. Timol ve yapısal türevleri ayrıca anti-leishmanial potansiyele sahiptir (Robledo ve ark., 2005). Mentol türevlerinin ise tripanosidal aktiviteye sahip olduğu ifade edilirken *Hyptis suaveolens'* ten izole edilen dehidroabietinolün antimalaryal aktiviteye sahip olduğu da gösterilmektedir (Ziegler ve ark., 2002).

Fenolik bileşikler

En büyük ikincil metabolit grubu olarak fenoller, tek aromatik halkalı basit bileşiklerden tanenler ve ligninler gibi polimerler olan karmaşık bileşiklere kadar değişir. Şikimik asit ve fenilpropanoid yolaklarla sentezlenirler (bkz. Şekil 2). Birçok bitkide (sebze ve meyve de dahil olmak üzere) yaygın olarak bulunan bu bileşikler yiyecek ve içeceğin rengine, tadına ve aromasına önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Bazı fenolikler farmakolojik olarak; kuersetin gibi antiinflamatuar

aktiviteleri veya silibin gibi antihepatotoksik özellikleri nedeniyle önemlidir. Genistein ve daidzein fitoöstrojenik aktivite gösterirken, naringenin ise böcek öldürücü özelliğe sahiptir. Fenolik moleküllerin çoğu, özellikle flavonoidler etkili antioksidanlar ve serbest radikal temizleyicileri olarak fonksiyon gösterirler. Fenolik bileşikler birkaç sınıfa ayrılabilen, bir veya daha fazla hidroksil sübstitüentli aromatik bir halka içeren ortak bir kimyasal yapıya sahiptir ve fenolik bileşiklerin ana grupları arasında basit fenoller, flavonoidler, fenolik asitler, kumarinler, tanenler, stilbenler ve lignanlar bulunur (Hussein ve ark., 2018).

Birçok çalışmada meyve ve sebzelerin fenolik bileşik içerikleri ile antioksidan potansiyeli arasında güçlü ve pozitif bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (Sarawong ve ark., 2014). Bitkilerde bulunan bu antioksidanlar, bitki ve hayvan dokularında lipit oksidasyonunun azaltılmasında önemli bir role sahiptir ve insan diyetine dahil edildiğinde bazı hastalıklara yakalanma riskini azaltır. Araştırmalara göre fenolik içerik bakımından zengin bir diyetin, yaşlanma sürecini geciktirdiği ve kronik hastalıklarla (örn. kardiyovasküler hastalıklar, damar sertliği, kanser, diyabet, katarakt, bilişsel işlev ve nörolojik hastalıklar) mücadelede rol aldığı belirtilmektedir (Pojer ve ark., 2013).

Fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesi serbest radikalleri giderme, hidrojen atomları, elektronlar veya şelat-metal katyonları bağlama kapasitesiyle ilgilidir. Moleküler yapılar, özellikle hidroksil gruplarının sayısı ve pozisyonları ve aromatik halkalardaki yerleşim düzenleri, yapı-aktivite ilişkisi (SAR) olarak adlandırılan serbest radikalleri etkisiz hale getirme kapasitesi sağlar. A, B ve C halkalarının çeşitli konumlarında bulunan bitişik hidroksil gruplarının (o-difenol) hidrojen atomları, benzen halkasının çift bağları ve bazı flavonoidlerin okso fonksiyonel grupları (-C=O), bu bileşiklere yüksek antioksidan aktivite sağlamaktadır, örnek olarak kuersetin ve kateşin verilebilir.

Her iki bileşik de aynı pozisyonlarda benzer sayıda hidroksil grubuna sahiptir, ancak kuersetin ayrıca C halkasında 2,3-çift bağ ve 4-okso fonksiyonu içerir. Bu yapının avantajı, yaklaşık olarak yarı antioksidan aktiviteye sahip kateşinin doymuş heterosiklik halkası ile karşılaştırıldığında TEAC (Trolox eşdeğer antioksidan kapasitesi) değerindeki bir artış göstermesidir (Minatel ve ark., 2017).

Bitkilerde, fenolikler hücre duvarlarına bağlı olarak bulunabilir veya serbest olabilir. Yüksek sıcaklık veya dondurma gibi gıda işleme yöntemleri, bu bileşiklerin salınmasına neden olarak insan vücudunda biyoyararlanımı gerçekleşir. Polifenol oksidaz ve peroksidaz fenolik bileşik oksidasyonunda yer

alır ve gıda kalitesinin korunmasında oldukça önemlidir. Fenolik bileşiklerin oksidasyonu, tüketiciler tarafından tercih edilmeyen koyu bileşiklerin (esmerleşme) üretimini indükler ve gıdaların antioksidan kapasitesini azaltır. Esmerleşme reaksiyonlarının genellikle PPO etkisiyle fenolik bileşik oksidasyonunun doğrudan bir sonucu olduğu varsayılmaktadır (Moon ve ark, 2020). Polifenol oksidazlar iki farklı reaksiyonu katalize eder; monofenollerin ve difenollerin o-hidroksilasyonu (monofenol oksidaz, kresolaz aktivitesi) ve o-difenolün o-kinona oksidasyonunu (difenolaz/katekolaz aktivitesi). Bu kinon oluşumu polimerizasyona maruz kalır ve sarı ve kahverengi renklenmeye neden olur (López-Nicolás ve García-Carmona, 2009). Biyoaktif bileşiklerin biyoyararlanımı, gıda alımından sonra bu moleküllerin bağırsaktan dolaşım sistemine emilim süreci ile başlar. Bir çalışmada, saf (izole bileşik) veya gıdalarda alınan çeşitli polifenollerin plazmaya ulaştıklarında 0,072 ila 5 μM arasında değiştiği ifade edilmektedir. Yaşlı Japon populasyonunda, polifenol tüketimi ortalama 665-1492 mg/gün olmak üzere 183-4854 mg/gün arasında değişmektedir. Kahve ve yeşil çay gibi içecekler ise bu bileşiklerin en büyük kaynağıdır (Taguchi ve ark, 2015).

Karotenoidler, E ve C vitamini gibi izolat veya vitaminlerle ilişkili fenolik ve polifenolik bileşikler olup insan vücudunun spesifik dokularını oksidatif stres etkilerine karşı koruyan indirgeyici maddelerdir. İnsan diyetiyle alınan en bol benzoik asitler; gallik, ellagik, protokateşik ve 4-hidroksibenzoik asitlerdir. Sinnamik asitler ise esas olarak kafeik, ferulik, sinapik ve p-kumarik asitlerle temsil edilir. Bu nedenle bitkisel gıdalara dayalı diyetler, sağlık yararları olan ve kronik hastalıkların gelişmesini önleyen zengin polifenol kaynaklarıdır. Oligomerik polifenoller, absorpsiyon işlemi sırasında mide asidi tarafından indüklenen başlangıç modifikasyonlarına maruz kalır. İnce bağırsakta, glikosidik polifenoller absorpsiyondan önce glikozit radikalini serbest bırakmak için ayrılır. Bu sürece, laktaz florizin hidrolaz (LPH) ve sitozolik β-glukosidaz (β-CBG) gibi glikoz, ksiloz ve galaktoza afinitesi olan enzimler aracılık eder.

Polifenollerin yapıları, metil, glukuronid veya sülfat gruplarının eklenmesiyle konjugasyon reaksiyonlarından geçebilir. Geriye kalan polifenoller, esas olarak rhamnoza bağlı olanlar, kolonik mikroflora tarafından üretilen α-ramnosidazlar için modifiye edilir. Polifenoller günlük diyetlerde bulunan en yaygın antioksidanlardır. Gallik, ellagik, protokatekuik ve 4-hidroksibenzoik asitler insanlar tarafından en yaygın tüketilen benzoik asitler iken, kafeik, ferulik, sinapik ve p-kumarik asitler en yaygın sinamik asitlerdir. Bitki bazlı diyetler, beslenme avantajları sağlayan ve kronik hastalıkların önlenmesine katkıda bulunan polifenollerde yüksektir (Minatel ve ark., 2017). Fenolik bileşikler, tip 2

diabetes mellitus (DM) gibi metabolik bozuklukların gelişme riskini azaltarak kişinin sağlığına fayda sağlayabileceği öne sürülmektedir (De Sales ve ark., 2012).

Alkaloidler

Alkaloidlerin geniş kimyasal tanımı tarihsel olgularla açıklanabilir. 19. yüzyıldan önce bitkilerden saflaştırılan tüm bileşikler tartarik asit, oksalik asit ve tanenler gibi asidik özellikler sergilediği bilinmekteydi. Meissner 1819 yılında bu bileşikleri alkaloidler, yani 'alkali özellikler gösteren bitki kaynaklı bir madde' olarak tanımlamıştır (von Nussbaum, 2002).

Yaklaşık 12.000 doğal üründen oluşan alkaloidleri sınıflandırmanın temel şartı, bir amid veya peptid bağında nitrojen içermeyen, molekülün herhangi bir konumunda bazik bir nitrojen atomunun bulunmasıdır. Bu geniş tanıma göre alkaloidler yapısal olarak çeşitli ve biyojenik olarak ilgili olmayan moleküllerden oluşan bir gruptur (Fischbach ve ark, 2006).

Bazı pürin türevli alkaloitlerin bilinmesine rağmen, alkaloitler en yaygın olarak aminoasit başlangıç materyallerinden yapılır. Alkaloidin yapısal sınıfı tipik olarak bu substrat başlangıcı tarafından tanımlanır. Örneğin tirozin, tetrahidroizokinolin alkaloitlerinin üretimi için kullanılmaktadır.

Analjezi, lokal anestezi, kardiyak stimülasyon, solunum stimülasyonu ve gevşemesi, vazokonstriksiyon, kas gevşemesi ve toksisitenin yanı sıra antineoplastik, hipertansif ve hipotansif özellikler dahil olmak üzere alkaloidler çok çeşitli farmakolojik etkilere sahiptirler. Alkaloidlerin herbivorlara karşı etkinliği, omurgalılarda toksisite, sitotoksik etkinlik, alkaloitlerin moleküler hedefleri, mutajenik veya kanserojen etkinliği, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve allelopatik özelliklerinin olduğu literatürde bildirilmektedir. Pek çok alkaloid, yenildiğinde ölüme neden olacak kadar zehirlidir. Birçoğu (örneğin nikotin ve anabazin) insektisit olarak kullanılır (Hoffmann, 2003).

Alkaloitler karmaşık molekül yapılarına sahip, önemli farmakolojik özellikleri olan, organik çözücülerde çözünen suda çözünmeyen, birçoğu kristal yapıda olan doğal bileşiklerdir. Alkaloit kelimesi Arapça 'al-gali' adlı bitkiden türemiş olup bu bitki ilk kez sodanın izole edildiği bitki olarak da tanımlanmaktadır. Alkaloitlerin tatları acıdır, kendilerine has keskin kokuları vardır. Alkaloitler canlılar ve insanlar üzerinde önemli fizyolojik etkilere sahiptirler. Üç yüze yakın bitki familyasının türlerinde on binden fazla alkaloit keşfedilmiştir (Armstrong 1998).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Heterosiklik yapı içerisinde azot atomu içeren önemli farmakolojik özellikleri olan alkaloitler, çoğunluğu bitki kökenli doğal organik ürünlerdir (Pelletier 1970). Alkaloitler suda ihmal edilebilir düzeyde, yani çok az miktarda çözünürler. Buna karşın organik çözücüler olan benzen, kloroform, eter gibi çözücülerde çözünmeye yatkındırlar. Ayrıca alkaloitler asitler ile tuz oluştururlar ve bu tuzlar suda çözünmeye yatkındırlar. Bu tuzlar organik çözücülerde çözünmezler.

Alkaloitler, farklı biyosentetik yolların son ürünleri lizin, ornitin, tirozin, triptofan ve diğerleri gibi yaygın aminoasitlerden olarak nispeten kararlı bileşiklerdir. Bu maddeler genellikle renksizdir ancak birkaç renkli alkaloid de rapor edilmiştir, örn. Berberin sanguinarine tuzu bakır kırmızısı ve betanidin kırmızı renktedir (Kokate ve ark., 2005).

Alkaloidlerin sınıflandırması

1. Taksonomik sınıflandırma: Bu sınıflandırma, solanöz veya papilionlu alkaloidler gibi çeşitli bitki familyalarındaki alkaloitlerin dağılımına dayanmaktadır örneğin efedra, kınakına vb.

2. Biyosentetik sınıflandırma: Bu yöntem, bitkide alkaloidlerin biyosentezlendiği öncüllere önem verir. Bu nedenle, farklı taksonomik dağılıma ve fizyolojik aktivitelere sahip alkaloidlerin çeşitliliği aynı öncüden türetilmiştir, örn. triptofandan elde edilen tüm indol alkaloitleri birlikte gruplandırılmıştır. Aminoasit öncüsünden türetilen alkaloidler, ornitin, lizin, tirozin, fenilalanin, triptofan vb. gibi aynı sınıfta gruplandırılır.

3. Farmakolojik sınıflandırma: Bu sınıflandırma, MSS uyarıcıları veya depresanlar, sempatomimetikler, analjezikler, temizleyiciler, vb. gibi alkaloitlerin hayvanlar üzerindeki fizyolojik etkisine veya biyolojik aktivitesine dayanmaktadır. Aynı kimyasal yapı içinde alkaloidler birden fazla fizyolojik etki sergileyebilir; morfin narkotik-analjezik, kinidin ise kardiyak depresandır.

4. Kimyasal sınıflandırma: Bu sınıflandırma, alkaloitleri belirlemenin en kabul gören yoludur. Üç bölüme ayrılır;

A. Gerçek alkaloidler: Bunlar nitrojen ile heterosiklik halkaya sahiptir ve aminoasitlerden türetilmiştir.

B. Proto alkaloidler: Bunlar nitrojenli heterosiklik halkaya sahip değildir ve aminoasitlerden türemiştir, örneğin kolşisin.

C. Psödo alkaloidler: Bunlar, azotlu heterosiklik halkaya sahiptir ve terpenoidlerden veya pürinlerden türetilmiştir ancak aminoasitlerden türetilmemiştir (Bartley, 1994).

Bazı alkaloidler, modern sentetik uyuşturucular için model bileşikler olarak hizmet ederken, birçoğu yasa dışı uyuşturucular olarak suistimal edilmektedir, örn. kokain. Bazı alkaloidler, herhangi bir terapötik kullanım için çok toksiktir, örn. koni ve striknin. Taksol sitostatik ilaç, akciğer kanseri, meme kanseri, boyun kanseri ve yumurtalık kanseri tedavisinde uygulanmaktadır (Heinstein ve Chang, 1994). Koniin, tropin, vendolin, morfin ve tirozin, önemli antikanser aktivite gösterdiği ifade edilmektedir (Hartwell ve Abbot, 1969). Solanaceae familyasından *Nicotiana tabacum*'dan izole edilen nikotin, sigarada tütün içilmesiyle elde edilenler gibi küçük dozlarda sinir sisteminin oldukça bağımlılık yapan bir uyarıcısıdır, oysa daha yüksek dozlar aşırı derecede toksik olabilir. Nikotin ayrıca nikotin sülfat formunda bir insektisit olarak kullanılır. Papaver somniferum'un özünden elde edilen kodein, eroin, morfin ve afyon gibi çeşitli alkaloidler, ilaç veya yüksek derecede bağımlılık yapan ve eğlence amaçlı ilaçlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. *Cinchona ledgeriana'*dan ekstrakte edilen acı tada sahip bir alkaloid olan kinin, sıtma önleyici aktivitesi ile bilinmektedir.

Morfin, genellikle ölümcül hastalara verilen güçlü bir ağrı kesicidir. Morfin ile benzer farmakolojik işlevlere sahip olan kodein, daha az etkilidir. *Papaver somniferum'*dan (Pictet ve Gums, 1909) izole edilen papaverin, bağırsak ve bronşiyal sistemin düz kasları ve kan damarları üzerinde gevşetici etkilere sahiptir. Strychnine, güçlü bir MSS uyarıcısıdır ve çavdar üzerinde liserjik asit dietilamid (LSD) şeklinde büyüyen bir mantar tarafından üretilen liserjik asit, güçlü bir halüsinojendir. Atropin (Mann ve ark., 1994) bir düz kas gevşetici görevi görür ve günümüzde gözbebeklerini genişletmek için kullanılır. Ergotamin tartarat formundaki ergotamin kafein ile kombine olarak migren tedavisinde spesifik analjezik olarak kullanılmaktadır.

Bazı Fitokimyasalların İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Timokinon, (thymoquinone, TQ)

Nigella sativa, (Çörek otu) önemli nutrasötik bir bitki olup çeşitli rahatsızlıkları gidermek için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Batı Asya, Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde yaygın olarak yetiştirilmektedir. Kokusu ile bilinen bitkinin bu özelliği uçucu yağlarına atfedilir (Alhaj ve ark, 2008). Timokinon ilk olarak 1963 yılında El-Dakhakhny (1963) tarafından ince tabaka kromatografisi kullanılarak *nigella sativanın* siyah tohumlarından izole edilmiştir. *Eupatorium ayapana*, origanum türlerinin yaprakları, *calocedrus*

decurrens ve satureja'nın esansiyel yağı, nepeta distans raul ve *thymus vulgaris*'in çiçekli kısmında da bulunmaktadır. Timokinonun raf ömrü pH, solvent ve ışık gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Daha yüksek pH' ta kararsızdır ve ışığa maruz kalmaya oldukça duyarlıdır. Timokinonun varlığı nigella sativayı büyüleyici bir bitki haline getirerek; antioksidan, antiinflamatuar, antidiyabetik, ilaç detoksifikasyonu ve antikanser gibi birçok önemli özellik sağlamaktadır (Nagi ve ark, 2010). Timokinonun kimyasal olarak 2-metil-5-izopropil-1,4-benzokinon olarak bilinir ve bu yapısıyla monoterpen sınıfına girer.

İbn-Sina, erken dönem tıp ansiklopedisi olan El Kanun Fi't Tıb' da çörek otunun vücudun enerjisini uyardığı, vücudun iyileşmesine yardımcı olduğu, yorgunluğa ve tembelliğe karşı iyi geldiğinden bahsetmektedir. Çörek otu, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya ülkelerinde geleneksel olarak soğuk algınlığı ve öksürük, astım, bronşit ve iltihaplı hastalıklar gibi çeşitli rahatsızlıkları iyileştirmek için kullanılmaktadır (Ahmet ve ark., 2013). Çörek otundan hazırlanan bir tentür hazımsızlık, iştahsızlık, ishal, ödem, amenore/dismenore ve cilt hastalıklarının tedavisinde de faydalı olduğu ifade edilmektedir (Joshi ve ark., 2018).

Timokinon biyolojik fonksiyonlarını, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu takip eden bu tür biyokimyasal ve fizyolojik reaksiyonları düzenleyerek gerçekleştirir ve serbest radikal temizleyici olarak hareket eder (Dergarabetian ve ark., 2013). Aminoasitlerle kolayca reaksiyona girerek yarı kinon üretimi ile çeşitli oksidasyon ve indirgeme reaksiyonlarına katılır. Lipid peroksidasyonunu ve süperoksit radikallerinin üretimini etkili bir şekilde inhibe ederek güçlü bir antioksidan gibi davranır. Katalaz (CAT), glutatyon transferaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) gibi çeşitli enzimlerin aktivitesini arttırır. Antioksidan enzimlerle (GSH, NADH ve NADPH) reaksiyondan sonra, timokinon iki güçlü antioksidan oluşturur; glutatyonil-dihidrotimokinon ve dihidrotimokinon (Khalife ve Lupidi, 2007). Bu nedenle timokinon, hem prooksidan hem de antioksidan olarak önemli bir rol oynar.

Timokinonun olağanüstü anti-inflamatuar aktiviteye sahip olduğu ve çeşitli bölgeleri hedef aldığı bilinmektedir. Timokinon virüsler, sitokinler, serbest radikaller ve bakteriler dahil çeşitli uyaranlar tarafından indüklenebilen tümör nekroz faktörü nükleer faktör kappa B (NF-κB/STAT3) gibi çeşitli proinflamatuar transkripsiyon faktörleri üzerinde belirgin etkiler göstermektedir (Ahn KS ve Aggarwal BB, 2005). Chehl ve ark. (2009)'ı timokinonun HS766T pankreatik duktal adenokarsinom hücrelerinde yapıcı ve TNF ile indüklenen NF-κB aktivasyonunu inhibe edebildiğini bildirmektedirler.

Yapılan çalışmalara göre, diyetlerde giderek artan yağ içeriğinin, vücut yağ miktarındaki artışa ve obeziteye bağlı olarak hiperleptinemik ve hiperkolesterolemik etkilere sebep olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda nigella sativa tohumlarının ve aktif bileşenlerinin antitümöral etkileri olduğu gösterilmiştir. Timokinonun fibrosarkoma, akciğer karsinomu, prostat kanseri, kolorektal kanser, göğüs ve yumurtalık adenokarsinomu, neoplastik keratinositler ve insan osteosarkomu gibi pek çok kanser çeşidinde hücrelerin proliferasyonu üzerine inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (Güllü EB ve Avcı G., 2013). Diyabet, kanser, alerjik ve otoimmün hastalıklar, enflamatuar ve mikrobiyal bulaşıcı hastalıklar, vb. dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde timokinonun terapötik kullanımının keşfedilmesi ve uygulanması için oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Timokinon, önemli hücre sinyal yollarının inhibisyonunda potansiyel bir role sahiptir ve bu da birçok hastalık veya rahatsızlığın patogenezinde kritik olan bazı önemli biyolojik moleküllerin salgılanmasını etkilediği görülmektedir (Joshi ve ark., 2018). Terapötik kullanımını sınırlayan zayıf çözünürlük ve duyarlılık gibi timokinonun bazı eksikliklerinin üstesinden gelmek için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmak için timokinonun ilaç taşıyıcı sistemlere dahil edilmesine de ihtiyaç olup, bu yönde araştırmalar devam etmektedir. Çoklu hedefleme ve toksik olmayan doğası sayesinde, timokinonun çeşitli şekillerde terapötik veya yardımcı bir molekül olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Karvakrol, (carvacrol, CAR)

Karvakrol fenolik bir monoterpen olup oregano (*Origanum vulgare*), dağ kekiği (*Thymus vulgaris*), tere (*Lepidium flavum*), yabani bergamot (*Citrus aurantium* var. *bergamia Loisel*) multiflora ve diğer bazı bitkilerin esansiyel yağında bulunmaktadır (Yıldız ve Turan, 2021). Antioksidan aktivite gibi bir dizi biyolojik aktivite gösteren kekik ve kekik türlerinin başlıca bileşenleri karvakrol ve timoldür. Kekik yaprakları aromatik özelliklerinden dolayı dondurma, et, tereyağı, likör ve şekerleme gibi çeşitli endüstriyel gıda ürünlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca, ürünlere dahil edilmeleri oksidasyon sürecini yavaşlatır, renk değişimlerini ve antimikrobiyal aktiviteleri azaltarak raf ömrünü uzatmaktadır (Lorenzo ve ark., 2019).

Mevalonat yolak üzerinden sentezlenen karvakrol kimyasal olarak 2-methyl-5-(propan-2-yl) fenol yapısında, doğal olarak oluşan fenolik monoterpenoid ve simen türevidir. Karvakrolün antiinflamatuar, antiparazitik, antitümör, antimutajenik, antioksidan, AChE inhibitörü, analjezik, antihepatotoksik, insektisidal ve antimikrobiyal aktiviteler olmak üzere çok çeşitli biyolojik

özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (Nostro ve Papalia, 2012). Karvakrolün yoğunluğu 20°C'de 0,976 g/cm3 ile 25°C'de 0,975 g/cm3 arasında değişmektedir. Suda çözünmez; ancak etanol, karbon tetraklorür ve dietil eterde yüksek oranda çözünür (Lee ve ark., 2020).

Son zamanlarda ratlar üzerine yapılan bir çalışmada karvakrolün bronşiyal astıma karşı antiproliferatif, antiinflamatuar ve ağrı giderici özellikleri olduğu belirtilmektedir. Çalışmada bronkoalveolar lavaj sıvısında serum eozinofil sayısı, immünoglobulin E (IgE) ve IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, TNF-α, IFN-γ ve iNOS gibi inflamatuar biyobelirteçler ve oksidatif stres biyobelirteçlerinin seviyesi ölçülerek karvakrol uygulaması sonrası astımlılara göre AEC, IgE, IL-4, IL-5, IL-13, TNF-α, IFN-γ, iNOS ve MDA değerlerini önemli ölçüde azalırken, SOD ve GSH değerlerini önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Sonuçlar karvakrolün önemli bir antioksidan ve antiproliferatif ajan olduğunu ortaya koymaktadır (Ezz-Eldin ve ark., 2020).

Karvakrol enzimatik antioksidanların (katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz) aktivitesini ve enzimatik olmayan antioksidanların (C vitamini, indirgenmiş glutatyon ve E vitamini) seviyelerini arttıran, oldukça yüksek anti-oksidatif ve hepatoprotektif özelliklere de sahiptir (Tohidi ve ark., 2020). Karvakrolde hidroksil grubunun (OH) bulunması en önemli radikal (süperoksit radikalleri, nitrik oksit ve hidrojen peroksit) yakalama aktivitesinin nedeni olup zayıf asit karakteri yapısıyla hidrojen atomlarının eşleşmemiş elektronlara bağışını kolaylaştırarak, molekül rezonans yapısında üretilen elektron saçılımı ile stabilize edilmiş başka bir radikal yapmaktadır (Mir ve ark., 2020).

Matriks metaloproteaz 2 ve 9' un ekspresyonlarını azaltarak malign hücrelere karşı karvakrolün antikanser yeteneği bulunmaktadır. Normal hücrelerde (L92) karvakrolün ayrıca mitokondriyal membran potansiyel bozulması, ROS oluşumu, kaspaz 3 aktivasyonu ve DNA hasarı yoluyla apoptozu indüklediği bulunmuştur (Jamali ve ark., 2020). Yapılan bir diğer çalışmada, karvakrolün inflamatuar mediatörlerin salınımında ve üretiminde. serotoninerjik, dopaminerjik ve γ-aminobütirik asit kullanımı gibi nörotransmitter yolakları modüle ettiği ifade edilmektedir (Bayir ve ark., 2019). Karvakrolün staphylococcus epidermis, staphylococcus aureus, klebsiella pnömonisi, escherichia coli, streptococcus pneumonia, proteus mirabilis, serratia ve enterobacter gibi bakterilere karşı güçlü antibakteriyel aktiviteye (Alagawany ve ark., 2015) sahip olduğu gibi aspergillus niger, aspergillus flavus, candida spp., alternaria alternata, trichoderma viride, penicillium rubrum ve dermatophytes gibi mantarlara karşı da antifungal etkilere sahip olduğu görülmektedir (Rodriguez-Garcia ve ark., 2016).

İnsanlarda beslenmede de karvakrolün kullanımı, Federal İlaç Dairesi (FDA) tarafından uygun ve güvenli bulunmuştur. Avrupa Konseyi tarafından da kıtalarda kullanılabilecek kimyasallar listesine girmiştir. Bu gıdalar arasında, alkollü ve alkolsüz içecekler, sakız, dondurulmuş süt ürünleri gibi gıdalar yer almaktadır (De Vincenzi ve ark., 2004).

Yapılan çalışmalara (invivo ve invitro) göre karvakrolün kanser önleme, diyabet önleme, anti-obezite, nöroprotektif, kardiyoprotektif, yara iyileştirme, ağrı modülasyonu ve immünomodülatör gibi daha birçok olguda rol oynaması nedeniyle hastalıkların tedavisinde ve yeni terapötik alternatiflerin geliştirilmesinde yüksek bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir (İmran ve ark., 2022).

Kuersetin (Quercetin, QCT)

Kuersetin ve türevlerinin başlıca doğal kaynakları soğan, biber, erik, mango ve çeşitli meyvelerdir. Son çalışmalar kardiyovasküler, sinir, gastrointestinal ve diğerleri dahil olmak üzere tüm vücut sistemlerinde kuersetinin insan sağlığı için yararlı etkilerini keşfetmenin yanı sıra vücutta bu olaya dahil olan antioksidan, antiinflamatuar, antitrombotik ve antiapoptotik moleküler mekanizmaları ortaya çıkarmaya odaklanmıştır (D'Andrea, 2015). Kimyasal yapısı 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-chromen-4-one şeklindedir.

Kardiyovasküler sistemde, kuersetin ve bazı kuersetin içeren gıdaların hem deney hayvanlarında hem de insanlarda çeşitli mekanizmalar (oksidatif stresin zayıflaması, hücre içi protein kinaz kaskadlarını etkilemenin yanı sıra damar sisteminde hücre dışı matrisin yeniden modellenmesi) yoluyla güçlü anti-hipertansif etkiler gösterdiği gösterilmiştir (Pereira ve ark., 2018). Vasküler etkilerine ilaveten kuersitenin iskemi-reperfüzyon (I/R) yaralanması, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite ve diyabetik kardiyomiyopatiye karşı güçlü etkilidir. Kuersetinin kardiyoprotektif etkileri, kalpteki enflamatuar proteinleri etkilemenin yanı sıra, apoptozun inhibisyonu ve oksidatif stresi azaltma dahil olmak üzere birçok farklı sinyal yolunu ve proteini etkilemekle ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Castillo ve ark., 2018).

Polifenoller, flavonlar ve flavonoidler antikanser özelliklere sahiptir. Kuersetin, çeşitli kanser hücrelerinde önemli bir ajan olarak kabul edilebilecek önemli bir flavonoiddir. Ayrıca, kuersetinin karsinojenezi önlemek, inhibe etmek veya tersine çevirmek için modülatörler olarak sinyal iletim yolları üzerinde hareket eden bir kemopreventif olduğu düşünülmektedir. Bu aktivite ile apoptoz, hücre migrasyonu, farklılaşma ve proliferasyon, oksidatif denge, inflamasyon gibi birçok aktivite gösterir. Ayrıca antioksidan aktivite gösterir ve kanserojenleri

aktive eden enzimleri inhibe eder (Alper ve Güneş, 2019). Yapılan çalışmalara göre kuersetinin anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Çeşitli inflamasyon modellerinde ve analjezik aktivitede de etkilidir. Solunum yolu hastalıkları, özellikle pnömoni olmak üzere pediatrik populasyonda yaygındır. İnflamatuvar hasara uğrayan akciğer fibroblastları, hastalığın ortaya çıkması ve gelişmesi olarak görülür; bu nedenle kuersetinin, WI-38 akciğer fibroblastlarının lipopolisakkarit kaynaklı inflamatuar hasarını iyileştirerek inflamatuar hasarı hafifletebileceği için pnömoniye karşı etkili olabildiği ifade edilmektedir (Wang ve ark., 2019).

Kuersetinin en iyi bilinen özelliklerinden biri, antioksidan görevi görme yeteneği ve kapasitesidir. Quercetin, vücudu normal oksijen metabolizması sırasında üretilen veya eksojen hasarla indüklenen reaktif oksijen türlerine karşı koruyan en güçlü flavonoidlerden biri gibi görünmektedir. Serbest radikal gibi davranan kuersetin reperfüzyon iskemik doku hasarında koruyucu bir etki gösterdiği belirtilmektedir (Zhang ve ark., 2020). Kuersetin, çeşitli yollarla serbest radikal kaynaklı doku hasarını önler ve serbest radikalleri doğrudan temizler. Özellikle kuersetin invitro olarak LDL oksidasyonunu inhibe edebilir. Bu eylemsel olarak ateroskleroza karşı koruma sağlamaktadır (Yang ve ark., 2020).

Son yapılan çalışmalara göre kuersetinin virüslere (herpes simplex tip I, parainfluenza tip 3, respiratuar sinsityal, yalancı kuduz ve Sindbis gibi zarflı virüsler) karşı da etkili olduğu bildirilmektedir (Manach ve ark., 1998). Kuersetinin antiviral aktivitesi, viral kaplama proteinine ve polimerazlara bağlanma ve ayrıca DNA' ya zarar verme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Kuersetinin mutajenik, kanserojen ve anti kanserojen aktivitesinin, DNA' ya zarar verme veya önleme yeteneği ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. Kuersetinin askorbat ile stabilizasyonu üzerine, antiviral aktivitesini, askorbat ile güçlendirilmiş antiproliferatif tarafından indüklenen etkiye benzer şekilde arttırdığı bildirilmektedir. Kuersetinin interferon ve 5°etil-2'-deoksiüridin gibi ajanların antiviral etkinliğini arttırdığı da kanıtlanmıştır (Marco ve ark., 2011).

Kurkumin (Curcumin, CU)

Tıbbi özellikleriyle uzun süredir tanınan bir baharat olan zerdeçal (*Curcuma longa*), polifenol kurkuminin ana kaynağı olduğu için hem tıp hem de bilim dünyasında oldukça ilgi görmektedir. Oksidatif ve inflamatuar durumların, metabolik sendromun, artritin, anksiyetenin ve hiperlipideminin tedavisinde yardımcı olduğu gibi iltihaplanma ve kas ağrısının tedavisinde de yardımcı olduğu ifade edilmektedir (Hewling ve ark., 2017). Diferuloilmetan olarak da

adlandırılan kurkumin (1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion), zerdeçal köksapında ve diğer zerdeçal türlerinde bulunmaktadır. Zerdeçal antioksidan, antienflamatuar, antimutajenik, antimikrobiyal ve antikanser özellikleri nedeniyle Asya ülkelerinde geleneksel olarak tıbbi bir bitki olarak günümüzde halen kullanılmaktadır (Zhai ve ark., 2020).

Kurkumin, Federal İlaç İdaresi (FDA) tarafından "Genel Olarak Güvenli Olarak Kabul Edildi" olarak onaylanmıştır ve 4000 ile 8000 mg/mg arasındaki dozlarda bile klinik deneylerle iyi tolere edilebilirlik ve güvenlik profilleri olduğu gösterilmiştir (Lao ve ark., 2006).

Kurkuminoidler (curcumin, demethoxycurcumin (DMC), ve bisdemethoxycurcumin (BDMC), transkripsiyon faktörleri (örn. NF-κB, AP-1, ß-katenin ve peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör), enzimler (örn. COX-2, 5-LOX ve iNOS) dahil olmak üzere moleküler sinyalleşme hedeflerinin modülasyonu ve proinflamatuar sitokinler (örn. TNF-a, IL-1 ve IL-6) yoluyla çeşitli hastalıkları tedavi etme potansiyeline sahip olduğu ifade edilmektedir (Buhrmann ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalara göre, kurkuminin insan papillomavirüs virüsü (HPV), grip virüsü, hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), adenovirüs, coxsackie virüsü, insan norovirüsü (HuNoV), solunum sinsityal virüsü (RSV) ve herpes simpleks 1 (HSV-1) gibi farklı virüslere geniş bir antiviral aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Gupta ve ark., 2017; Sharifi-Rad ve ark., 2020). Curcumin, akut ve kronik inflamasyonda önemli antiinflamatuar aktiviteye sahiptir. Zerdeçal insan denemesinde güvenli olduğu kanıtlandığı ve antiinflamatuar aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca kurkuminin inflamasyonla bağlantılı olan faktörler, sitokinler, protein kinazlar, adhezyon molekülleri, redoks durumu ve enzimlerle çok sayıda transkripsiyonu da düzenlediği gösterilmiştir (Kim ve ark., 2010).

Kurkuminin sistemik oksidatif belirteçleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Serbest radikallerin nötralizasyonunda aktif olan GSH, katalaz ve SOD enzimlerinin aktivitesini modüle edebildiği ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidanların serum aktivitelerini artırabileceği belirtilmektedir. Saflaştırılmış kurkuminoidlerle takviyenin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkinliğine ilişkin randomize kontrol verilerinin sistematik incelemesi ve meta-analizi, kurkuminoidlerin önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir (Sahebkar ve ark., 2015).

Son zamanlarda kurkuminin antikanser aktivitesi kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve gastrointestinal, melanom, genito-üriner, meme ve akciğer

kanserlerinde önemli gelişmeler görülmüştür. Birçok çalışma, kanser ve kanserle ilişkili komplikasyonlarının tedavisinde tek başına veya geleneksel kemoterapi ilaçları ile kombinasyon halinde kurkuminin antikanser aktivitelerine dikkat çekmektedir. Invitro ve invivo çalışmalar, kurkuminin iki ana süreci etkileyerek karsinojenezi önlediği gösterilmiştir; anjiyogenez ve tümör büyümesi. Sülfon içeren kurkumin analoglarının (S1-S3), insan prostat, kolon, akciğer ve pankreas kanseri hücrelerinin büyümesini güçlü bir şekilde inhibe ettiği ifade edilmektedir (Allegra ve ark., 2017).

Kurkuminin çeşitli periodontopatik bakterilerin büyümesini ve porphyromonas gingivitis Arg- ve lys spesifik proteinaz (sırasıyla RGP ve KGP) aktivitelerini inhibe etme yeteneğini göstermektedir. Ayrıca, kurkumin doza bağlı olarak P. gingivitis homotipik ve streptococcus gordonii biyofilm oluşumlarını da baskılamaktadır ve yüksek konsantrasyonlarda bakteri zarlarını (özellikle escherichia coli) hedeflemektedir (Tsekova ve ark., 2017). Kurkumin hapşırma, burun akıntısı ve burun tıkanıklığını hafifleterek burun hava akımı direncini azaltmaktadır. Aynı zamanda IL-4, IL-8 ve tümör nekroz faktörü α' yı baskılar ve aynı zamanda IL-10 ve çözünür hücreler arası adhezyon molekülü seviyelerini arttırır. Nazal yolla uygulanan kurkumin, alerjik hava yolu inflamasyonlarını inhibe ettiği ve alerjik astımlı fare modelinde yapısal bütünlüğün korunmasını sağladığı belirtilmektedir. Ayrıca, kurkumin, astım progresyonunda farelerde ERK 42/44, p38 MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz) ve JNK54/56 aktivasyonunu baskıladığı görülmektedir (Subhashini ve ark., 2013).

Kurkuminin güçlü anti-artritik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada aktif romatoid artritli (diz) hastalara kurkumin tedavisi uygulanarak diklofenak sodyum referans grubu ile değerlendirildi. İlginç olarak, kurkumin grubu genel romatoid artrit skorlarında diklofenak sodyum ile birlikte en yüksek iyileşme yüzdesine sahip olduğu görüldü. Kurkumin antioksidan, antiproliferatif, antiinflamatuar ve immünsüpresif aktivitelerin, romatoid artrit hastalarda semptomların iyileştirilmesinde de etkili olduğu ifade edilmektedir (Shep ve ark., 2020).

Linalol (Linalool, LI)

Linalol (LI) (3,7-dimetil-1,6-oktadien-3-ol), çeşitli bitkilerde, çiçeklerde ve baharatlarda doğal olarak bulunan asiklik bir monoterpen alkoldür. 200’den fazla bitki türünden (lavanta, bergamot, kişniş, biberiye, adaçayı, sakız, fesleğen, gül, narenciye vb.) ekstrakte edilen esansiyel yağların bileşiminde bulunan LI güçlü

antimikrobiyal etkiye sahiptir. Çiçek kokularını oluşturan terpenoidlerin yaklaşık %70'i LI' dır (Stashenko ve Martínez, 2008).

LI hidroksile olan üçüncü karbonu sebebiyle enantiyoselektiftir. LI sentaz tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile (S)-(+)-linalol (koriandrol) ve (R)-(+)-linalol (lisareol) olarak sentezlenir. Endüstriyel üretim ile uçucu yağlardan izole edilen LI' ün enantiyomer bileşenlerinin oranı, ekstraksiyon tekniğine bağlı olarak değişkendir (Rothe, 1997). Lisareol renksiz bir sıvıdır. Suda pratik olarak çözünmez ama alkol ve eter ile karışabilir. Koriandrol otsu ve küflü bir kokuya sahip, alkolde çözünen renksiz bir sıvıdır. Koriandrol'ün bir dizi uçucu yağın ana bileşeni olduğu da rapor edilmektedir (An ve ark., 2021).

LI'nın cilt üzerinden emiliminin düşük olduğu bildirilirken (Lalko ve ark., 2008), oral yoldan alınan LI' nın gastrointersinal sistemden emiliminin hızlı olduğu ve enterohepatik siklusa katıldığı ifade edilmektedir. LI' nın iki enantiyomeri de P450 enzimi tarafından konjugatlara dönüştürülmektedir. Oral yoldan alınan LI' nın % 58 kadarının 72 saat sonra idrarda saptanabildiği bildirilmektedir (2016). Lavanta yağının (% 40) ana bileşeni olan (-)-LI, terapötik özelliklerinden sorumludur ve antioksidan, antienflamatuar, antitümör, antidepresan ve antimikrobiyal aktivitelere sahiptir. Literatüre göre, LI' nin antioksidan aktivitesinin nöronları nörotoksisite ve hasardan koruyabileceği de ifade edilmektedir (Xu ve ark., 2017).

Uçucu yağların antienfektif özellikleri hakkında çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, çok az sayıda çalışma yağ bileşenlerinin (örn. LI) aktivitesini araştırmıştır. Yüksek düzeyde (%96) LI içeren *Bursera aloexylon* esansiyel yağının Rhodococcus equi (0,60 mg/mL) ve Staphylococcus epidermides' e (0.15 mg/mL) karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Queiroga ve ark., 2007). Croton cajucara (linalool açısından zengin kemotip) esansiyel yağı, candida albicans, lactobacillus casei, staphylococcus aureus, streptococcus sobrinus, porphyromonas gingivalis ve streptococcusun büyümesini engeller. Bu patojenlerin tümü ağız boşluğu hastalıkları ile ilişkili olduğu görülmektedir (Alviano ve ark., 2005). Bu özelliğinden dolayı LI' nın bir bileşen olarak gargara ürünlerinde kullanılmak üzere boğaz ağrılarında semptomatik rahatlama sağlamada, ağız ülserleri ve hassas diş etleri için kullanılabileceği öngörülmektedir.

Cinnamomum osmophloeum (Lauraceae) yağı, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalini temizleme yeteneği göstermektedir (IC_{50} (aktiviteyi yarıya düşüren inhibitör konsantrasyon) değeri: 29.7 µg/mL) ve bu aktivite majör bileşik olan LI (% 73) ile ilişkilendirilmektedir (Lin ve ark., 2007). Bununla

birlikte, uçucu yağların antioksidan aktivitesi esas olarak mevcudiyeti ile ilişkilendirilken van Zyl ve ark.' ı (2006), tek bir bileşen olarak LI' nın DPPH radikaline karşı çok az antioksidan aktiviteye (IC_{50} değeri > 648 uM) sahip olduğunu göstermiştir. Çeşitli LI ve LI asetat üreten bitki türleri hastalık semptomlarını hafifletmek, hem akut hem de kronik çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için geleneksel tıp uygulamalarında kullanılmaktadır (Moretti ve ark., 1997). Bu türlerin iyi bir antienflamatuar aktiviteye sahip olduğu ve periferik bir analjezik etki sergilediği ifade edilmektedir (Peana ve ark., 2002).

LI' nın serviks (IC_{50}: 0,37 µg/mL), mide (IC_{50}: 14,1 µg/mL), cilt (IC_{50}: 14,9 µg/mL), akciğer (IC_{50}: 21,5 µg/mL) ve kemik (IC_{50}: 21,7 µg/mL) karsinomu gibi kanser hücrelerine karşı oldukça güçlü aktivite gösterdiği belirtilmektedir (Cherng ve ark., 2007). Yapılan diğer bir çalışmada LI' nın tümör hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar LI' ün tümör hücrelerini inhibe ettiğini (CD_{50}=82.3, 90.7 ve 113.6 µg/mL A-549, sırasıyla HeLa e HT-29 hücre hatları) ve LI' nın tümör olmayan hücrelere karşı herhangi bir sitotoksisite sergilemediği belirtilmiştir (Da silva ve ark., 2007). LI' nın farelerdeki psikofarmakolojik aktivitesi olarak merkezi sinir sistemi üzerinde doza bağlı belirgin sedatif etkiler gözlenmiştir. Buna pentilentetrazol, pikrotoksin ve transkorneal elektroşokun neden olduğu konvülsiyonlar, hipnotik ve hipotermik etkilere karşı koruma da dahildir (Elisabetsky ve ark., 1999). Deney hayvanlarının motilitesini azaltma yeteneklerini gözlemlemek için 9 esansiyel yağ dahil 40 farklı özüt kullanılarak yapılan bir çalışma da, LI inhalasyonundan (1 saat) sonra 6-8 haftalık farelerin motor aktivitesini (% 60' tan fazla) azalttığını göstermektedir (Buchbauer ve ark., 1993). Çalışmalar, Alzheimer hastalığı olan kişilerin beyin asetilkolin seviyelerinin azaldığını göstermektedir. Asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu, asetilkolinin birikmesini kolaylaştırır. Bu nedenle, asetilkolin miktarındaki bir artış, Alzheimer hastalığı ve buna bağlı rahatsızlıkları olan kişilerde zihinsel gerilemeyi azaltabilir. Yapılan bir çalışmada LI' nın asetilkolinesteraz enzimini doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiği ifade edilmektedir (enzimin 0.5 konsantrasyonda % 18 inhibisyon) (Savelev ve ark., 2003).

Berberin (Berberine, BBR)

Alkaloit içeren bitkiler yüzyıllardır tıbbi, keyif verici ve öldürücü ilaçlar olarak kullanılmaktadır (Srivastava ve ark., 2015). Genellikle köklerde, rizomlarda, gövdelerde ve kabukta bulunan BBR, birçok sağlık sorunu için etkileyici faydalara sahip olduğu belirtilmektedir. Berberinin farmakolojik etkileri geniş çapta araştırılmış olmasına rağmen, farmakokinetik profili ve dağılımı tam olarak araştırılmamıştır (Chen ve ark., 2015). Berberinin zayıf

biyoyararlanıma sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, sıçanlarda berberinin mutlak oral biyoyararlanımının < % 1 ve Cmax' ının 10 ng/ml' den az olduğu bildirilmektedir (Chen ve ark., 2011).

BBR vücutta antiinflamatuar, antitümör proseslerde ve geniş spektral bakterilere, mantarlara, virüslere ve parazitlere karşı birçok etkiye sahiptir. Uzun vadeli sağlık yararlarına sahip olmak için antibiyotik direnci hedef alacak kadar güçlüdür ve bakteriyel enfeksiyon nedeniyle grip veya viral soğuk algınlığına yakalanma şansını azaltır. Berberin, adenozin monofosfat protein kinaz'ı (AMPK) aktive ederek vücut metabolizmanın düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar, ayrıca AMPK aktivasyonu mitokondride yağ yakımını artırır (Bagade ve ark., 2017). Doku onarımına, kalp ritminin korunmasına ve lipit düzenlemelerinin kontrolüne yardımcı olur ve AMPK aktivasyonu nedeniyle normoglisemiktir. Lipoprotein metabolizmasında anahtar rol oynayan proprotein dönüştürücü subtilisin kexin 9' u (PCSK9) da bloke ettiği belirtilmektedir (Cameron ve ark., 2008). Bu blokaj, kan dolaşımından daha fazla LDL' nin çıkarılmasına yol açar.

BBR belirli tümörijenik mikroorganizmaların, hepatit B virüsü ve helicobacter pylori gibi virüslerin çoğalması ve çoğalması üzerinde inhibitör etkilere sahiptir (Sunet ve ark., 2009). Vücuttaki mukoza zarını koruyarak gastrointestinal ve bağışıklık sağlığını iyileştirdiği ve aşırı alkol tüketiminin neden olduğu ciddi hasara karşı etkili olduğu ifade edilmektedir (Wanget ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada BBR' nin yaşlandıkça optimal zihinsel sağlığı geliştirmeye yardımcı olabileceği, düzenli berberin tüketiminin sağlıklı beyin işleyişi ve olumlu bir ruh halini sürdürmek için gerekli olan dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi beyin kimyasallarını artıracağı öne sürülmektedir (Kulkarnie ve ark., 2008). Ayrıca alzheimer hastalığıyla ilişkili metabolik sendromu iyileştirerek alzheimer hastalığının sürecini önlemek ve geciktirmek için potansiyel bir terapötik etkisi olduğu kabul edilmektedir (Cai ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalara göre BBR adipositlerde ve kas hücrelerinde AMPK' yi aktive ederek yağ birikimini azaltır ve insülin duyarlılığını artırır (Lee ve ark, 2006). AMPK' yi aktive ederek mitokondriyal solunum zinciri kompleksi 1' i inhibe eder (Jang ve ark., 2017). 3T3-L1 preadipositleri ve L6 miyotüpleri ve fosfatidilinositol 3 kinazdan bağımsız bir şekilde L6 hücrelerinde GLUT4 translokasyonunu arttırır ve 3T3-L1 preadipositlerinde lipid birikimini azaltır (Lee ve ark., 2006). Monoamin oksidaz inhibitörleri önemli bir antidepresan grubudur. BBR monoamin oksidaz aktivitesini inhibe etme yeteneğine sahiptir ve bu etki depresyon semptomlarını hafiflettiği öne sürülmektedir (Kong ve ark., 2001). Endotele monositlerin yapışması, ateroskleroz gelişiminin başlangıç

aşamasıdır. BBR endotelyal hücreler üzerindeki yapışık monositlerin sayısını azaltır, hiperglisemi tarafından indüklenen ve aterosklerotik plakların gelişiminde yer alan proinflamatuar sitokinleri baskılamaktadır (Bagade ve ark., 2017). Konjestif kalp yetmezliği genellikle kalp kası kanı pompalamadığında ortaya çıkar. Yapılan bir çalışmada BBR' nin kalp kası hücrelerinde kalsiyum konsantrasyonunu artırarak kalp sağlığını geliştirdiği ileri sürülmektedir. BBR potasyum kanalları üzerindeki etkisinden dolayı kalp yetmezliğinde yüksek enerjili fosfatı arttırır, ventriküler fibrilasyonu önler ve kısmen sodyum akışına bağlı depolarizasyon gecikmesini baskılar. BBR ateroskleroza karşı arterleri rahatlatan, kan akışını artıran, kan basıncını düşüren ve koruyan nitrik oksit salınımını da uyarmaktadır (Xia ve ark., 2015).

β-hücre fonksiyonu zayıf olan hastalarda BBR, tahrip olmuş veya tükenmiş adacıkları onararak insülin sekresyonunu iyileştirmektedir (Yin ve ark., 2012). Tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde kan şekeri kontrolü üzerine de faydalı etkileri vardır ve hafif-orta şiddette gastrointestinal rahatsızlık dışında ciddi bir yan etkisi yoktur (Dong ve ark., 2012). BBR ishal önleyici aktivitesi ile bilinir, mukozal veya epitelyal yüzeylere bakteri yapışmasını azaltır. BBR mikrobiyal enterotoksinlerin neden olduğu ishal için etkili ve güvenli bir salgı önleyici ilaç olduğu da ifade edilmektedir (Chen ve ark., 2014). Son çalışmalara göre BBR gram pozitif bakterilere karşı aktif olduğu ancak gram negatif bakterilere karşı daha az etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca helicobacterium pylori' yi inhibe ettiği de gösterilmiştir (Patil ve ark., 2015).

SONUÇ

Birçok kronik hastalığın tedavisinde kullanılan sentetik maddelere alternatif olarak bitki fitokimyasalların kullanımı konusuna olan ilgi giderek arttığından yeni bir pazarın geliştiği görülmektedir.

Tıbbi uygulamalarda önem arz eden bitki fitokimyasallarının biyoaktif özellikleri birçok çalışma ile incelendiği görülmektedir. Bu bileşiklerin antioksidan özellikleri ile sentetik antioksidanların yerine, antimikrobiyal özellikleri ile patojen mikroorganizmaların gelişimini engellemede, antidiyabet özellikleri ile kan glukoz seviyesini dengelemede, antienflamatuar özellikleri ile enflamasyonda, antikanser özellikleri ile kanser tedavisi ve riskini azaltmada, antihipertansif özellikleri ile tansiyonu kontrol etmede, yaşamın ilerleyen süreçlerinde oluşabilecek serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemede ve bu şekilde insanların daha sağlıklı bir yaşam sürebilmesini sağlayabilecek potansiyelleri olduğu literatür çalışmalarında gösterilmektedir.

KAYNAKLAR

Ahmed A, Husain A, Mujeeb M et al. 2013. A review on therapeutic potential of Nigella sativa miracle herb. Asian Pac J Trop Biomed 3(5): 337-352.

Alagawany M, El-Hack MA, Farag MR, Tiwari R, and Dhama K. 2015. Biological effects and modes of action of carvacrol in animal and poultry pro-duction and health-a review. Advances in Animal and Veterinary Sciences, 3(2s): 73-84.

Alhaj NA, Shamsudin MN, Zamri HF, et al. 2008. Extraction of essential oil from Nigella sativa using supercritical carbon dioxide: study of antibacterial activity. Am. J. Pharmacol. Toxicol. 3 (4): 225-228.

Allegra A, Innao V, Russo S, Gerace D, Alonci A and Musolino C. Anticancer Activity of Curcumin and Its Analogues Preclinical and Clinical Studies. Cancer Investigation 35(1): 1-22.

Alper M, Güneş H. 2019. The Anticancer and Anti-inflammatory Effects of Centaurea solstitialis Extract on Human Cancer Cell Lines. Turk J Pharm Sci 16(3): 273-281. doi: 10.4274/tjps.galenos.2018.27146.

Alviano WS, Mendonça-Filho RR, Alviano DS, Bizzo HR, Souto-Padrón T, et al. 2005. Antimicrobial activity of Croton cajucara Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. Oral Microbiology and Immunology 20: 101-105.

Akinyemi KO, Oladapo O, Okwara CE, Ibe CC, Fasure KA. 2005. Screening of crude extracts of six medicinal plants used in South-West Nigerian unorthodox medicine for anti-methicillin resistant Staphylococcus aureus activity. BMC Complement Altern Med 5: 6. doi: 10.1186/1472-6882-5-6.

An Q, Ren JN, Li X, Fan G, Qu SS, Song Y, Li Y. and Pan SY. 2021. Recent updates on bioactive properties of linalool, Food Funct. 12(21): 10370-10389.

Armstrong WP, 1998. Major Types Of Chemical Compounds In Plants & Animals, Wayne's Word Index. Noteworthy Plants Trivia. Lemnaceae Biology 101. Botany Search, Volume 7, Number 3.

Bagade A, Tumbigeremutt V et al. 2017. Cardiovascular effects of Berberine: A review of the literature. Journal of restorative medicine, 6: 37-45.

Bartley JP, Baker LT and Carvalho CF. 1994. Phytochemistry 36(5): 1327-1331.

Bayir AG, Kiziltan HS, & Kocyigit A. 2019. Plant family, carvacrol, and putative protection in gastric cancer. In R. R Watson (Ed.) Dietary interventions in gastrointestinal diseases pp. 3-18

Bennets HW, Underwood EJ, Shier FL. 1946. A specific breeding problem of sheep in subterranean clover pastures in Western Australia. Australian Veterinary Journal. 22(1): 2-12.

Buchbauer G, Jäger W, Jirovetz L, Ilmberger J, Dietrich H. 1993. Therapeutic properties of essential oils and fragrances. American Chemical Society Symposium, 525: 159-165.

Buhrmann C, Shayan P, Banik K, Kunnumakkara AB, Kubatka P, Koklesova L, et al. 2020. Targeting NF-κB Signaling by Calebin A, a Compound of Turmeric, in Multicellular Tumor Microenvironment: Potential Role of Apoptosis Induction in CRC Cells. Biomedicines 8(8): 236. doi: 10.3390/biomedicines8080236.

Cai Z, Wang C et al. 2016. Role of berberine in Alzheimer's disease. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 12: 2509-250.

Cameron J, Ranheim T et al. 2008. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. Atherosclerosis, 201: 266-273.

Castillo RL, Herrera EA, Gonzalez-Candia A, Reyes-Farias M, de la Jara N, Peña JP, et al. 2018. Quercetin Prevents Diastolic Dysfunction Induced by a High-Cholesterol Diet: Role of Oxidative Stress and Bioenergetics in Hyperglycemic Rats. Oxid Med Cell Longev 2018: 1-14.

Carvalho CC and Fonseca MM. 2006. Carvone: Why and how should one bother to produce this terpene. Food Chem., 95:413-422.

Chehl N, Chipitsyna, Gong Q, et al. 2009. Anti-inflammatory effects of the Nigella sativa seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. HPB (Oxford) 11: 373-381.

Chadwick M, Trewin H, Gawthrop F, Wagstaff C. 2013. Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. Int J Mol Sci. 14(6): 12780-805.

Chen C, Yu Z et al. 2014. Effects of Berberine in the Gastrointestinal Tract-A review of actions and therapeutic implications. The American Journal of Chinese Medicine, 42(5): 1053-1070.

Chen C, Wu ZT, Ma LL, Ni X, Lin YF, Wang L, et al. 2015. Organic anion-transporting polypeptides contribute to the hepatic uptake of berberine. Xenobiotica 45(12): 1138-46. doi: 10.3109/00498254.2015.1042537.

Chen W, Miao YQ, Fan DJ, et al. 2011. Bioavailability study of berberine and the enhancing effects of TPGS on intestinal absorption in rats. AAPS Pharm Sci Tech 12: 705-11.

Cherng JM, Shieh D-E, Chiang W, Chang MY, Chaing LC. 2007. Chemopreventive effects of minor dietary constituents in common foods on human cancer cells. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 71: 1500-1504.

Crowell PL. 1999. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. J Nutr., 129: 775S-778S.

Da Silva SL, Figueiredo PM, Yano T. 2007. Cytotoxic evaluation of essential oil from Zanthoxylum rhoifolium Lam. Leaves. Acta Amazonica, 37: 281-286.

D'Andrea G. 2015. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? Fitoterapia 106: 256-271. doi:10.1016/j.fitote.2015.09.018.

De Sales PM, de Souza PM, Simeoni LA, de O Magalhães P., Silveira D. 2012. α-Amylase Inhibitors: A Review of Raw Material and Isolated Compounds from Plant Source. J. Pharm. Pharm. Sci. 15: 141-183. doi: 10.18433/J35S3K.

De Vincenzi M, Stammati A, De Vincenzi A, Silano M. 2004. Constituents of aromatic plants: carvacrol. Fitoterapia 75(7-8):801-4. doi: 10.1016/j.fitote.2004.05.002.

Dergarabetian EM, Ghattass KI, El-Sitt SB, et al. 2013. Thymoquinone induces apoptosis in malignant T-cells via generation of ROS. Front Biosci. (Elite Ed.) 5: 706-719.

Dev S. 1997. Ethnotherapeutics and Modern Drug Development: The Potential of Ayurveda. Current Science, 73: 11. JSTOR.

Dong H, Wang N et al. 2012. Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis. Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, 591654: 1-12.

Elisabetsky E, Brum LF, Souza DO. 1999. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. Phytomedicine, 6: 107-113.

Escalona-Arranz JC, Péres-Roses R, Urdaneta-Laffita I, Camacho-Pozo MI, Rodríguez-Amado J, Licea-Jiménez I. 2010. Antimicrobial activity of extracts from Tamarindus indica L. leaves. Pharmacogn Mag. 6(23): 242-7. doi: 10.4103/0973-1296.66944.

Ezz-Eldin YM, Aboseif AA, Khalaf MM. 2020. Potential anti-inflammatory and immunomodulatory effects of carvacrol against ovalbumin-induced asthma in rats. Life Sci 242: 117222. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117222.

Fischbach MA, Walsh CT. 2006. Assembly-line enzymology for polyketide and nonribosomal Peptide antibiotics: logic, machinery, and mechanisms. Chem Rev 106(8): 3468-96. doi: 10.1021/cr0503097.

Figueredo AC, Barroso JG, Pedro LG, Scheffer JJ. 2008. Factors affecting secondary metabolite production in plants: Volatile and essential oils. Flavour Fragr J. 23: 213-226.

Güllü EB ve Avcı G. 2013. Timokinon: Nigella sativa'nın Biyoaktif Komponenti. Kocatepe Veterinary Journal 6(1):51-61 .

Imran M, Aslam M, Alsagaby SA, Saeed F, Ahmad I, Afzaal M, et al. 2022. Therapeuticapplication of carvacrol: A comprehensive review. Food Science & Nutrition, 10: 3544-3561.

Jamali T, Kavoosi G, & Ardestani SK. 2020. In-vitro and in-vivo antibreast cancer activity of OEO (Oliveria decumbens vent essential oil) through promoting the apoptosis and immunomodulatory effects. Journal of Ethnopharmacology, 248: 112313.

James JT, Dubery IA. 2009. Pentacyclic Triterpenoids from the Medicinal Herb, Centella asiatica (L.) Urban. Molecules. 14(10): 3922-3941.

Jang J, Jung Y et al., 2017. Berberine activates AMPK to suppress proteolytic processing, nuclear translocation and target DNA binding of SREBP-1c in 3T3-L1 adipocytes. Molecular Medicine Reports, 15(6): 4139-4147.

Jones ME, Kossel A. 1953. A biographical sketch. Yale Journal of Biology and Medicine. 26(1): 80-97.

Joshi RK, Satyal P, Setzer WN. 2016. Himalayan Aromatic Medicinal Plants: A Review of their Ethnopharmacology, Volatile Phytochemistry, and Biological Activities. Medicines 3(1): 6. https://doi.org/10.3390/medicines3010006.

Göktaş Ö, Gıdık B. 2019. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanım Alanları. Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi. 2(1): 145-151.

Hartwell JL and Abbot BJ. 1969. Advan. Pharm. Chemother., 7: 11.

Heinstein PF and Chang CJ. 1994. Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol., 45: 663.

Hewlings SJ, Kalman DS. 2017. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. Foods. 6(10):92. doi: 10.3390/foods6100092.

Hoffmann D. 2003. Medical Herbalism: The Science and Practice of Herbal Medicine. Healing Arts Press One Park Street, Rochester, Vermont; ISBN: 978-089281749-8

Hussein RA, El-Anssary AA. 2018. Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants. In (Ed.), Herbal Medicine. IntechOpen.

Isah T. 2019. Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. Biol Res. 52(1): 39. doi: 10.1186/s40659-019-0246-3.

Kalkan Ş. 2017. Bitkisel Ürünlerle Tedavilerde İlaç Etkileşmeleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 31(1): 41-50.

Khalife KH. Lupidi G. 2007. Nonenzymatic reduction of thymoquinone in physiological conditions. Free Radic. Res 41: 153-161.

Kamiñska T, Kaczor J, Rzeski W, Wejksza K, KandeferSzerszeñ M. and Witek M. 2004. A comparison of the antiviral activity of three triterpenoids isolated from Betula alba bark. Ann. Univ. Mariae Curie-Sk³odowska, Sectio C, LIX, 7-13.

Kim J, Lee HJ and Lee KW. 2010. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. Journal of Neurochemistry 112(6): 1415-1430.

Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, et al. 2002. Bioactive compounds in foods: their role inthe prevention of cardiovascular disease and cancer. Am. J. Med., 113: 71S-88S.

Kokate CK, Purohit AP and Gokhle SB. 2005. Pharmacognosy, 33rd ed., Nirali Prakashan, Pune, India.

Kong JM, Goh NK, Chia LS, Chia TF. 2003. Recent advances in traditional plant drugs and orchids. Acta Pharmacol Sin. 24(1): 7-21.

Kong LD, Cheng CH et al. 2001. Monoamine oxidase inhibitors from rhizoma of Coptis Chinensis. Planta Medica, 67: 74-76.

Kulkarni SK, Dhir A et al. 2008. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. European Journal of Pharmacology 589: 163-172.

Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. 2006. Dose escalation of a curcuminoid formulation. BMC Complement Altern Med 6: 10. doi: 10.1186/1472-6882-6-10.

Lee YS, Kim WS et al. 2006. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin resistant states. Diabetes, 55(8): 2256-64.

Lee B, Yeom M, Shim I, Lee H, & Hahm DH. 2020. Inhibitory effect of carvacrol on lipopolysaccharide-induced memory impairment in rats. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 24(1): 27-37.

Lin KH, Yeh SY, Lin MY, Shih MC, Yang KT, Hwang SY. 2007. Major chemotypes and anti-oxidative activity of the leaf essential oils of Cinnamomum osmophloeum Kaneh. from a clonal orchard. Food Chemistry 105: 133-139.

López-Nicolás JM, García-Carmona F. 2009. Enzymatic and nonenzymatic degradation of polyphenols. In: de la Rosa LA, Alvarez-Parrilla E, González-Aguilar GA, eds. Fruit and Vegetable Phytochemicals. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; pp. 101-129. doi:10.1002/9780813809397.ch4.

Manach C, Morand C, Crespy V, Demigné C, Texier O, Régérat F, et al. 1998. Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivatives which retain antioxidant properties. FEBS letters, 426(3), 331-336.

Marco PH, Poppi RJ, Scarmino IS and Tauler R. 2011. Investigation of the pH effect and UV radiation on kinetic degradation of anthocyanin mixtures extractedfrom Hibiscus acetosella. Food Chemistry 125: 1020-1027.

Minatel IO, Borges CV, Ferreira MI, Gomez HAG, Lima COC. 2017. Phenolic Compounds: Functional Properties, Impact of Processing and Bioavailability. In M. Soto-Hernandez, M. Palma-Tenango, & M.d.R. Garcia-Mateos (Eds.), Phenolic Compounds - Biological Activity. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/66368.

Mir M, Permana AD, Ahmed N, Khan GM, ur Rehman A, & Donnelly RF. 2020. Enhancement in site-specific delivery of carvacrol for potential treatment of infected wounds using infection responsive nanoparticles loaded into dissolving microneedles: A proof of concept study. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 147: 57-68.

Moon KM, Kwon EB, Lee B, Kim CY. 2020. Recent Trends in Controlling the Enzymatic Browning of Fruit and Vegetable Products. Molecules. 25(12): 2754. doi: 10.3390/molecules25122754.

Moretti MDL, Peana AT, Satta M. 1997. A study on anti-inflammatory and peripheral analgesic action of Salvia sclarea oil and its main components. Journal of Essential Oil Research 9: 199-104.

Nagi MN, Almakki HA, Sayed-Ahmed MM, et al. 2010. Thymoquinone supplementation reverses acetaminophen-induced oxidative stress, nitric oxide production and energy decline in mice liver. Food Chem. Toxicol 48(8-9): 2361-2365.

Ninkuu V, Zhang L, Yan J, Fu Z, Yang T, Zeng H. 2021. Biochemistry of Terpenes and Recent Advances in Plant Protection. International Journal of Molecular Sciences. 22(11): 5710.

Nostro A, Papalia T. 2012. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future prospectives. Recent patents on anti-infective drug discovery, 7(1): 28-35.

Nuutinen T. 2018. Medicinal properties of terpenes found in Cannabis sativa and Humulus lupulus. Eur J Med Chem. 157: 198-228.

Patil T, Patil S et al. 2015. Antimicrobial profile of anti-diabetic drug: Berberine. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research, 7(1): 45-50.

Peana AT, D'Aquila PS, Panin F, Serra G, Pippia P. and Moretti MD. 2002. Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. Phytomedicine 9: 721-726.

Pereira SC, Parente JM, Belo VA, Mendes AS, Gonzaga NA, do Vale GT, et al. 2018. Quercetin decreases the activity of matrix metalloproteinase-2 and ameliorates vascular remodeling in renovascular hypertension. Atherosclerosis 270: 146-153.

Pelletier SW, (Ed.). 1970. Chemistry of the alkaloids. New York: Van Nostrand Reinhold Company.

Pictet A. and Gums A. 1909. Chem. Ber., 42: 2943.

Pojer E, Mattivi F, Johnson D, Stockley CS. 2013. The case for anthocyanin consumption to promote human health: A review. Compr Rev Food Sci Food Saf. 12: 483-508.

Oskay M, Oskay D. 2009. Bitki sekonder metabolitlerinin biyoteknolojik önemi. Journal of New World Sciences Academy 4, 2: 5A0006.

Queiroga CL, Duarte MCT, Ribeiro BB, de Magalhães PM. 2007. Linalool production from the leaves of Bursera aloexylon and its antimicrobial activity. Fitoterapia 78: 327-328.

Robledo S, Osorio E, Munoz D, Jaramillo LM, Restrepo A, Arango Get al. 2005. In vitro and in vivo cytotoxicities and antileishmanial activities of thymol and hemisynthetic derivatives. Antimicrob. Agents Chemother 49: 1652-1655.

Rodriguez-Garcia I, Silva-Espinoza B, Ortega-Ramirez LA, Leyva JM, Siddiqui MW, Cruz-Valenzuela MR, et al. 2016. Oregano essential oil as an antimicrobial and antioxidant additive in food products. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 56(10):1717-1727.

Rothe M. 1997. Flavour Science. Recent Developments. A. J. Taylor and D. S. Mottram (eds). The Royal Society of Chemistry. Food/Nahrung 41(5): 318-318.

Sahebkar A, Serbanc MC, Ursoniuc S, Banach M. 2015. Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Funct Foods 18: 898-909.

Sarawong C, Schoenlechner R, Sekiguchi K, Berghofer E, Ng PKW. 2014. Effect of extrusion cooking on the physicochemical properties, resistant starch, phenolic content and antioxidant capacities of green banana flour. Food Chem 143: 33-39.

Savelev S, Okello E, Perry NSL, Wilkins R, Perry EK. 2003. Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in Salvia lavandulaefolia essential oil. Pharmacology Biochemistry and Behavior 75: 661-668.

Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. 2020. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. Front Pharmacol 11: 01021. doi: 10.3389/fphar.2020.01021.

Shep D, Khanwelkar C, Gade P, Karad S. 2020. Efficacy and safety of combination of curcuminoid complex and diclofenac versus diclofenac in knee osteoarthritis: A randomized trial. Medicine (Baltimore) 99(16): e19723.

Srivastava S, Srivastava M, Misra A, Pandey G, Rawat A. 2015. A review on biological and chemical diversity in Berberis (Berberidaceae). EXCLI J. 14: 247-67.

Stashenko E, Rene Martínez J. 2008. Sampling flower scent for chromatographic analysis. Journal of separation science 31(11): 2022-2031.

Subhashini. Chauhan PS, Kumari S, Kumar J P, Chawla R, Dash D, et al. 2013. Intranasal curcumin and its evaluation in murine model of asthma. International Immunopharmacology 17(3): 733-743.

Sun Y, Xun K et al. 2009. A systemic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. Anticancer Drugs, 20(9): 757-769.

Taguchi C, Fukushima Y, Kishimoto Y, et al. 2015. Estimated dietary polyphenol intake and major food and beverage sources among elderly Japanese. Nutrients. 7: 10269-10281. doi: 10.3390/nu7125530.

Teoh ES. 2015. Secondary Metabolites of Plants. Medicinal Orchids of Asia. 59-73. doi: 10.1007/978-3-319-24274-3-5.

Tohidi B, Rahimmalek M, Arzani A, & Sabzalian MR. 2020. Thymol, carvacrol, and antioxidant accumulation in Thymus species in response to different light spectra emitted by light-emitting diodes. Food Chemistry, 307: 125521.

Trombetta D, Castelli F, Sarpietro MG, Venuti V, Cristani M, Daniele C, et al. 2005. Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes. Antimicrob. Agents Chemother 49: 2474-2478.

Tsekova PB, Spasova MG, Manolova NE, Markova ND and Rashkov IB. 2017. Electrospun Curcumin -loaded cellulose acetate/polyvinylpyrrolidone fibrous materials with complex architecture and antibacterial activity. Materials Science and Engineering 73: 206-214.

Twaij BM, Hasan MN. 2022. Bioactive Secondary Metabolites from Plant Sources: Types, Synthesis, and Their Therapeutic Uses. International Journal of Plant Biology. 13(1): 4-14.

Robbers J, Speedie M, Tyler V. 1996. Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. Williams and Wilkins, Baltimore. pp. 1-14.

Wang Y, Zidichouski JA et al. 2018. Update and mechanisms of action of the bioactive vegetal alkaloid berberine on lipid metabolism and homeostasis. Cholesterol, 1-17.

Wang G, Tang W, Bidigare RR. 2005. Terpenoids as therapeutic drugs and pharmaceutical agents. In: Z L (ed) Natural Products. Humana Press, Totowa, pp. 197-227.

Wang C, Qu Z, Kong L, Xu L, Zhang M, Liu J, Yang Z. 2019. RETRACTED: Quercetin ameliorates lipopolysaccharide-caused inflammatory damage via down-regulation of miR-221 in WI-38 cells. Exp Mol Pathol 108:1-8. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.03.002.

Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY, Liu HG, et al. 2007. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Med Chem. 50(17): 4087-95.

Wernke MJ. Isoprene, Editor(s): Philip Wexler, 2014. Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), Academic Press, pp: 1141-1143. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00405-X.

Wojtunik-Kulesza, Karolina A., Targowska-Duda, Katarzyna, Klimek, Katarzyna, et al. 2017. "Volatile terpenoids as potential drug leads in Alzheimer's disease" Open Chemistry. 15(1): pp. 332-343. https://doi.org/10.1515/chem-2017-0040.

World Health Organization (WHO). 2005. Global atlas of traditional, complementary and alternative medicine. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization (WHO). 1978. The promotion and development of traditional medicine, Technical report series. pp. 622.

van Zyl RL, Seatlholo ST, van Vuuren SF, Viljoen AM. 2006. The biological activities of 20 nature identical essential oil. Journal of Essential Oil Research, 18: 129-133.

Vasas A, Hohmann J. 2014. Euphorbia diterpenes: isolation, structure, biological activity, and synthesis (2008-2012). Chem Rev 114(17): 8579-612.

von Nussbaum F. 2003. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing? By Manfred Hesse.. Angewandte Chemie International Edition 42: 4852-4854.

Xia LM, Luo MH et al. 2015. Study progress of berberine for treating cardiovascular disease. Chronic Diseases and Translational Medicine, 1(4):231-235.

Xu P, Wang K, Lu C, Dong L, Gao L, Yan M, et al. 2017. The Protective Effect of Lavender Essential Oil and Its Main Component Linalool against the Cognitive Deficits Induced by D-Galactose and Aluminum Trichloride in Mice. Evid Based Complement Alternat Med 2017: 7426538. doi: 10.1155/2017/7426538.

Yang J, Xian M, Su S, Zhao G, Nie Q, Jiang X, et al. 2012. Enhancing production of bio-isoprene using hybrid MVA pathway and isoprene synthase in E. coli. PLoS One. 7(4): e33509. doi: 10.1371/journal.pone.0033509.

Yang D, Wang T, Long M, & Li P. 2020. Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020: 8825387. https://doi.org/10.1155/2020/8825387.

Yin J, Ye J et al. 2012. Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment. Acta Pharmaceutica Sinica B 2(4): 327-334.

Ziegler HL, Jensen TH, Christensen J, Staerk D, Hagerstrand H, Sittie AA, et al. 2002. Possible artefacts in the in vitro determination of antimalarial activity of natural products that incorporate into lipid bilayer: apparent antiplasmodial activity of dehydroabietinol, a constituent of Hyptis suaveolens. Planta Med. 68: 547-549.

Zhang Y, Jiang P, Ye M, Kim SH, Jiang C, Lü J. 2012. Tanshinones: sources, pharmacokinetics and anti-cancer activities. Int J Mol Sci 13(10): 13621-66.

Zhang YM, Zhang ZY, & Wang RX. 2020. Protective Mechanisms of Quercetin Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. Frontiers in physiology 11: 956.https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00956.

Zhai K, Brockmüller A, Kubatka P, Shakibaei M, Büsselberg D. 2020. Curcumin's Beneficial Effects on Neuroblastoma: Mechanisms, Challenges, and Potential Solutions. Biomolecules 10(11): 1469. doi: 10.3390/biom10111469.

Zhao DD, Jiang LL, Li HY, Yan PF, Zhang YL. 2016. Chemical Components and Pharmacological Activities of Terpene Natural Products from the Genus Paeonia. Molecules. 21(10): 1362. https://doi.org/10.3390/molecules21101362.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 21

SAĞLIK BİLİMİ VE FİZİK TEDAVİ ALANINDA GELİŞMELER

Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hanifi KAYA[1]

1. Giriş

Sağlık sektörünün hızla değişen ve gelişen dinamiklerinin bir sonucu olarak, sağlık profesyonellerinin etik değerlere ve mesleki standartlara uyma sorumluluğu giderek artmaktadır. Bu sorumluluk, özellikle fizik tedavi alanında, teknolojik ilerlemelerin ve veri kullanımının daha yaygın hale geldiği bir dönemde daha da önemlidir. Sağlık alanında ve fizik tedavi alanında son yıllarda olan gelişmeleri ve fizyoterapistlerin ve diğer sağlık profesyonellerinin etik eğitimi, hasta mahremiyeti ve veri gizliliği, etik kararlar almak ve hasta iletişimi konularında nasıl bir sorumluluk taşıdıklarını ele alacağız. Ayrıca, sağlık profesyonellerinin bu etik zorluklarla başa çıkmak için sürekli eğitim ve rehberlik alması gerekliliği vurgulanacak ve etik standartlara uymanın hem hastaların hem de sağlık sistemi açısından ne kadar kritik olduğu vurgulanacaktır.

1.1. Genetik Temelli Fizik Tedavi: Hastaların Genetik Profilleri ve Tedavi Planları

Bu bölümde, hastaların genetik profillerinin fizik tedavi planlamasına nasıl dahil edildiği ve bu yaklaşımın sunduğu avantajları daha ayrıntılı bir şekilde inceleyeceğiz. Genetik bilginin fizik tedavi süreçlerine katkısı, hastaların tedaviye daha iyi yanıt vermesi ve tedavi sonuçlarını optimize etmesi açısından büyük bir öneme sahiptir. Ayrıca, bu yaklaşımın etik sorumlulukları ve genetik bilginin güvenliği gibi kritik konuları ele alacağız.

Genetik Bilgi ve Fizik Tedavi:

Genetik bilgi, hastaların genetik yatkınlığını anlama konusunda kritik bir rol oynar. Özellikle genetik faktörlerin, belirli hastalıklara veya yaralanmalara olan yatkınlığı artırabileceği bilinmektedir. Genetik olarak bazı insanlar kas veya eklem sağlığı açısından genetik olarak daha fazla risk altında olabilirler. Bu bilgi,

[1] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0003-4670-4794

ISBN: 978-625-6971-99-8

fizyoterapistlerin hastaların risk faktörlerini değerlendirmelerine ve daha iyi bir tedavi planı oluşturmalarına yardımcı olabilir(Kerzin-Storrar et al., 2002).

Genetik Bilgi ve Tedaviye Tepki:

Ayrıca, genetik bilgi, tedaviye nasıl yanıt verileceğini anlamada da önemlidir. Her bireyin genetik profili farklı olduğundan, aynı tedavi yöntemi herkes için aynı derecede etkili olmayabilir. Bazı kişiler belirli bir egzersiz programına daha hızlı yanıt verirken, diğerleri için daha farklı bir yaklaşım gerektirebilir. Genetik bilgi, fizyoterapistlerin tedavi planlarını daha kişiselleştirilmiş hale getirerek hastaların tedaviye daha iyi yanıt vermesine yardımcı olabilir (Kerzin-Storrar et al., 2002).

Risk Faktörlerinin İncelenmesi:

Genetik bilgi aynı zamanda hastaların potansiyel risk faktörlerini anlama konusunda da önemlidir. Bazı genetik varyasyonlar, tendon yaralanmalarına karşı artan bir riskle ilişkilendirilebilir. Fizyoterapistler, hastaların genetik risk faktörlerini değerlendirerek, uygun önlemleri alabilir ve daha iyi bir rehabilitasyon stratejisi geliştirebilirler(Kerzin-Storrar et al., 2002).

Etik Sorumluluklar ve Genetik Bilgi Güvenliği:

Bu yaklaşımın beraberinde getirdiği etik sorumlulukları ve genetik bilgi güvenliğini ele almak da kritiktir. Hastaların genetik bilgileri, gizliliklerini koruyacak şekilde saklanmalı ve kullanılmalıdır. Ayrıca, hastalardan bu bilgilere erişim ve kullanım konusunda rıza almak da etik bir zorunluluktur. Genetik bilginin yanlış kullanılmasını veya kötüye kullanılmasını önlemek için etik kurallar ve yasal düzenlemeler sıkı bir şekilde uygulanmalıdır (McPherson, 2006).

1.2. Genomik Tıbbın Fizik Tedaviye Entegrasyonu: Klinik Örnekler ve Sonuçlar

Bu alt başlık, genomik tıbbın fizik tedavi pratiğine nasıl entegre edildiği ve sunduğu avantajları daha ayrıntılı bir şekilde inceleyecektir. Genomik tıp, hastaların genetik profillerine dayalı olarak tedavi planlarını kişiselleştirmenin ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirmenin kapılarını açabilir(Stewart, Keay, & Smith, 1969).

Genomik Tıp ve Kanser Tedavisi:

Genomik tıp, kanser tedavisi alanında büyük bir potansiyele sahiptir. Özellikle kanser hücrelerinin genetik mutasyonlarını anlama, tedaviye yanıtı tahmin etme ve tedaviyi kişiselleştirme konularında önemli bir rol oynar. Örneğin, belirli bir

kanser türüne sahip bir hastanın genetik profilinin analizi, hangi tedavi yönteminin en etkili olduğunu belirlemede yardımcı olabilir. Bu sayede gereksiz yan etkilerin önlenmesi ve tedavi başarısının artırılması mümkün olur(Kleinke, Christensen, Grossman, & Hwang, 2009).

Genetik Temelli Yaklaşımlar ve Romatoid Artrit:

Romatoid artrit gibi romatolojik hastalıkların tedavisinde de genomik tıp önemli bir rol oynayabilir. Hastaların genetik profilleri, hangi ilaçların daha iyi yanıt vereceğini veya hangi tedavi stratejilerinin daha etkili olduğunu tahmin etmede kullanılabilir. Bu, romatoid artrit hastalarının yaşam kalitesini artırabilir ve semptomların daha iyi kontrol edilmesine yardımcı olabilir(Houten et al., 1999).

Genomik Tıpın Tedavi Sonuçlarına Katkısı:

Genomik tıp uygulamalarının sonuçlarına dair klinik örnekler ve çalışmalar, fizik tedavi pratiğini dönüştürme potansiyelini daha iyi açığa çıkarabilir. Kanser tedavisi alanında genetik temelli yaklaşımların kullanılmasıyla hasta yaşam süreleri uzatılabilir ve yaşam kalitesi artırılabilir. Romatoid artrit gibi kronik hastalıkların yönetimi daha etkili hale getirilebilir(Appelboom et al., 2014).

1.3. Etik ve Hukuki Konular:

Bu yaklaşımın uygulanmasında etik ve hukuki sorumluluklar da ele alınmalıdır. Genetik bilginin gizliliği, hastaların rızası, ve genetik testlerin doğru bir şekilde yorumlanması gibi konular, genomik tıbbın güvenli ve etik bir şekilde uygulanması için dikkate alınmalıdır.

Etik ve Hukuki Sorumluluklar: Genetik Bilgi Gizliliği ve Hastaların Rızası

Bu başlık, genetik bilginin toplanması, saklanması ve kullanılmasıyla ilgili önemli etik ve hukuki konuları incelemektedir. Genetik bilgi, hastaların mahremiyeti ve güvenliği açısından son derece hassas bir alanı temsil eder.

Genetik Bilgi Gizliliği:

Hastaların genetik bilgilerinin gizliliği büyük bir öneme sahiptir. Genetik bilgi, kişinin genetik yatkınlığı, soy ağacı, ve hatta etnik kökeni gibi kişisel ve özel bilgilere işaret eder. Sağlık profesyonelleri, hastaların bu bilgilerini herhangi bir üçüncü tarafa açıklamamakla yükümlüdür. Bu, hasta güvenliğini ve mahremiyetini korumanın temel bir parçasıdır(Kohlmeier & Kohlmeier, 2023).

Hasta Rızası:

Genetik testler ve analizler yapılacaksa, hasta rızası alınmalıdır. Hasta, genetik bilgisinin nasıl kullanılacağına dair tam bir anlayışa sahip olmalı ve bu bilgiyi

nasıl kullanılacağına dair bilgilendirilmelidir. Hasta rızası, kişisel verilerin korunması açısından kritik bir rol oynar. Özellikle genetik bilgi, hastaların gelecekteki sağlık durumlarına dair önemli tahminlerde bulunabileceğinden, rızasız bir şekilde kullanılması etik değildir(Kohlmeier & Kohlmeier, 2023).

Yasal Düzenlemeler:

Genetik bilginin yanlış yorumlanması veya kötüye kullanılmasını önlemek için yasal düzenlemeler gereklidir. Sağlık sektöründe genetik bilgi kullanımını denetleyen yasal çerçeveler, hem sağlık profesyonellerini hem de hastaları korumak amacıyla tasarlanmalıdır. Bu düzenlemeler, genetik bilgiye yetkisiz erişimin önlenmesi, bilginin güvenli bir şekilde saklanması ve hasta haklarının korunması gibi konuları içermelidir. Bir hasta, genetik test sonuçlarının tıbbi kayıtlarında saklanmasını veya belirli bir tıbbi prosedürün yapılmasını istemiyorsa, bu tercihlerine saygı gösterilmelidir. Ayrıca, genetik bilginin sigorta şirketleri veya işverenler gibi üçüncü taraflarla paylaşılmasını engelleyen yasal düzenlemeler de hastaların mahremiyetini koruma amacına hizmet eder(Kohlmeier & Kohlmeier, 2023).

1.4. Yapay Zeka ve Hareket Analizi: Kas Fonksiyonlarının İyileştirilmesi

Bu alt başlık, yapay zeka teknolojisinin hareket analizi ve kas fonksiyonlarının değerlendirilmesindeki kritik rolünü ayrıntılı bir şekilde ele almaktadır. Yapay zeka, fizik tedavi pratiğinde kas fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması ve iyileştirilmesi için önemli bir araç olarak kullanılabilir(Vilimek, 2007).

Hasta Hareketlerinin İzlenmesi ve Analizi:

Yapay zeka, hastaların hareketlerini hassas bir şekilde izleyebilir ve analiz edebilir. Bu, fizyoterapistlere hastaların kas fonksiyonlarını daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirme fırsatı sunar. Örneğin, bir hasta fizik tedavi sırasında belirli bir eklemde kısıtlılık yaşıyorsa, yapay zeka tabanlı sistemler bu kısıtlılığın nedenini ve derecesini belirleyebilir(KILIÇ, KARAOĞLU, & SERBEST, 2021).

Kişiselleştirilmiş Tedavi Planları:

Yapay zeka algoritmaları, hastaların kişisel hareket profillerini oluşturabilir ve bu profilleri temel alarak kişiselleştirilmiş tedavi planları geliştirebilir. Bir hasta için belirli bir kas grubunun güçlendirilmesi gerekiyorsa, yapay zeka, bu hedefe yönelik özel egzersizleri ve tedavi süreçlerini önererek fizyoterapistlere rehberlik edebilir(KILIÇ et al., 2021).

Tedavi İlerlemesinin İzlenmesi:

Yapay zeka sistemleri, hastaların tedavi süreçlerini düzenli olarak izleyebilir ve bu süreçleri analiz edebilir. Bu, fizyoterapistlere tedavi ilerlemesini objektif bir şekilde değerlendirme olanağı sağlar. Örneğin, bir hastanın kas gücü veya hareket aralığındaki iyileşme süreci, yapay zeka tarafından izlenerek tedavi planlarının ne kadar etkili olduğu değerlendirilebilir(KILIÇ et al., 2021).

Örnek Uygulamalar:

Bir örnek uygulama olarak, bir hasta diz ameliyatı sonrası fizik tedaviye başladığında, yapay zeka destekli bir sistem, hastanın dizi yavaşça nasıl büküp düzleştirdiğini izleyebilir. Bu veriler, hastanın dizin hareket aralığını geliştirmek için hangi egzersizlere ihtiyaç duyduğunu belirlemek için kullanılabilir. Benzer şekilde, bir sporcu kas gücünü artırmak istediğinde, yapay zeka, hangi kas gruplarının hedeflenmesi gerektiğini ve hangi egzersizlerin en etkili olduğunu analiz edebilir.

1.5. Tedavi Planlamasında Yapay Zeka Kullanımı: Kişiye Özgü Tedavilerin Geliştirilmesi

Bu alt başlık, yapay zeka teknolojisinin tedavi planlamasındaki kilit rolünü ayrıntılı bir şekilde ele almaktadır. Yapay zeka, fizik tedavi pratiğinde hastaların bireysel ihtiyaçlarına odaklanarak özelleştirilmiş tedavi planları geliştirmek ve optimize etmek için etkili bir araç olarak kullanılabilir(Bhavnani et al., 2017).

Bireysel İhtiyaçlara Göre Tedavi Planları:

Yapay zeka, her hastanın benzersiz ihtiyaçlarını dikkate alabilir ve tedavi planlarını bu ihtiyaçlara göre özelleştirebilir. Bir hastaya belirli bir yaralanma sonrası rehabilitasyon gerektiriyorsa, yapay zeka, hastanın yaşına, cinsiyetine, sağlık geçmişine ve yaralanmanın türüne göre en uygun tedavi yaklaşımını belirleyebilir. Bu, hastanın daha hızlı iyileşmesine ve tedaviye daha iyi yanıt vermesine yardımcı olabilir(Appelboom et al., 2014).

Tedavi Parametrelerinin Dinamik Olarak Ayarlanması:

Yapay zeka, hastaların tedavi sürecindeki ilerlemesini izleyebilir ve bu verilere dayalı olarak tedavi parametrelerini dinamik olarak ayarlayabilir. Bir sporcunun rehabilitasyon sürecinde belirli bir kas grubunda daha hızlı bir iyileşme gözleniyorsa, yapay zeka, daha fazla vurgu yapılması gereken bölgeleri tanımlayarak tedavi planını güncelleyebilir. Bu, tedavinin daha etkili olmasına ve iyileşmenin hızlanmasına katkıda bulunabilir(Appelboom et al., 2014).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Veri Analizi ve Tahmin Yeteneği:

Yapay zeka, büyük veri analizi ve makine öğrenme yöntemleri kullanarak hastaların tedaviye nasıl yanıt vereceğini tahmin edebilir. Benzer hastaların tedavi sonuçlarını inceleyerek, bir hastanın muhtemel iyileşme sürecini tahmin etmek için kullanabilir. Bu, fizyoterapistlere gelecekteki tedavi planlarını daha iyi planlama fırsatı sunar.

Örnek Uygulamalar:

Bir hasta belirli bir ameliyat sonrası fizik tedavi gerektiriyorsa, yapay zeka tabanlı bir sistem, hastanın ameliyat sonrası ağrı seviyelerini, hareket aralığını ve kas gücünü izleyebilir. Bu veriler, tedavi planının güncellenmesi ve hastanın ağrıyı en aza indirme ve hareket kabiliyetini en üst düzeye çıkarma hedefine daha iyi hizmet etmek için kullanılabilir. Benzer şekilde, bir yaşlı hasta için düşme riskini azaltmaya yönelik bir tedavi planı oluştururken, yapay zeka yaşlı hastanın fiziksel durumunu ve denge yeteneklerini göz önünde bulundurarak özelleştirilmiş bir yaklaşım geliştirebilir.

1.6. Yapay Zeka ile Teşhis Doğruluk Oranlarının Artırılması

Bu başlık, yapay zekanın tıbbi teşhis süreçlerindeki kritik rolünü ayrıntılı bir şekilde ele almaktadır. Yapay zeka, teşhis doğruluk oranlarını artırmak ve hastalıkları daha erken ve kesin bir şekilde tespit etmek için güçlü bir araç olarak kullanılabilir.

Radyolojik Görüntülerin Analizi:

Yapay zeka, radyolojik görüntülerin analizi için etkili bir araçtır. Özellikle, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve röntgen gibi görüntüleme teknikleri kullanılarak elde edilen verilerin analizinde yapay zeka algoritmaları büyük bir potansiyele sahiptir. Hastanın akciğer röntgen görüntüsündeki anormallikleri tespit etmek için yapay zeka, doktorlara yardımcı olabilir(KELEŞ, 2022).

Erken Teşhis ve Hızlı Müdahale:

Yapay zeka, hastalıkların erken aşamalarda teşhis edilmesine yardımcı olabilir. Erken teşhis, hastalıkların daha etkili bir şekilde tedavi edilmesine ve hastaların sağlıklarının korunmasına katkıda bulunabilir. Kanser teşhisinde yapay zeka kullanarak, kanser lezyonlarının daha küçük ve daha önceki aşamalarda tespit edilmesi mümkün olabilir(Büyükgöze & Dereli, 2019).

Doğruluk Oranlarının Artırılması:

Yapay zeka, teşhis doğruluk oranlarını artırmada önemli bir rol oynayabilir. Özellikle nadir veya karmaşık hastalıkların teşhisi konusunda doktorların sınırlamaları olabilirken, yapay zeka büyük veri kümelerini analiz edebilir ve nadir hastalıkları daha iyi tanımlayabilir. Bu, teşhisin doğruluğunu artırabilir ve yanlış teşhislerin önlenmesine yardımcı olabilir(Büyükgöze & Dereli, 2019).

Örnek Uygulamalar:

Yapay zeka tabanlı bir sistem, bir hastanın meme kanseri riskini değerlendirmek için mamografi görüntülerini analiz edebilir. Bu analiz, erken aşamadaki meme kanseri belirtilerini tespit etmek için kullanılabilir ve hastanın daha hızlı bir şekilde tedaviye alınmasına yardımcı olabilir. Benzer şekilde, nörolojik hastalıkların teşhisinde, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarının yapay zeka tarafından analizi, doktorlara daha kesin bir teşhis koyma yeteneği sunabilir.

1.7. İnsan-Yapay Zeka İşbirliği: Fizyoterapistlerin Rolü ve Eğitimi

Bu alt başlık, fizyoterapistlerin yapay zeka teknolojileriyle nasıl işbirliği yapabileceğini ve bu teknolojileri etkili bir şekilde kullanabilmeleri için nasıl eğitilmesi gerektiğini incelemektedir. Fizyoterapistler, yapay zeka araçlarını doğru bir şekilde entegre ederek hastaların tedavi süreçlerini iyileştirebilirler.

Yapay Zeka ile İşbirliği:

Fizyoterapistler, yapay zeka teknolojilerini hastaların tedavi süreçlerine entegre ederek daha etkili bir şekilde çalışabilirler. Örneğin, yapay zeka, bir hastanın hareket analizi sonuçlarını hızla işleyebilir ve fizyoterapist bu verilere dayalı olarak daha iyi bir tedavi planı önerisinde bulunabilir. Fizyoterapistler, bu önerileri inceleyerek ve hasta ile birlikte çalışarak en iyi tedavi yaklaşımını belirleyebilirler(Büyükgöze & Dereli, 2019).

Yapay Zeka Eğitimi:

Fizyoterapistlerin yapay zeka teknolojilerini etkili bir şekilde kullanabilmeleri için eğitim gereklidir. Eğitim programları, fizyoterapistlere yapay zeka araçlarını nasıl kullanacaklarını öğretebilir ve bu araçların nasıl entegre edileceğini açıklayabilir. Ayrıca, yapay zeka tarafından üretilen verilerin nasıl yorumlanacağı ve hasta bakımında nasıl kullanılacağı konusunda rehberlik sağlayabilir (Büyükgöze & Dereli, 2019).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Hasta Takibi ve Veri Yönetimi:

Yapay zeka, hastaların tedavi süreçlerini izlemek ve verileri etkili bir şekilde yönetmek için kullanılabilir. Fizyoterapistler, hastaların tedaviye yanıtlarını ve ilerlemelerini daha yakından takip edebilirler. Örneğin, bir hasta egzersizleri yaparken bir cihaz kullanıyorsa, bu cihazdan elde edilen veriler yapay zeka tarafından analiz edilebilir ve fizyoterapiste hasta hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir(AKALIN & Veranyurt, 2021).

Örnek Uygulamalar:

Hasta için yapay zeka destekli bir rehabilitasyon programı oluşturabilmektedir. Bu program, hasta tarafından kullanılan bir cihazın verilerini toplar ve yapay zeka analizi ile hastanın ilerlemesini değerlendirir. Fizyoterapist, bu verilere dayalı olarak tedavi planını güncelleyebilir ve hastanın daha hızlı bir şekilde iyileşmesine yardımcı olabilir(AKALIN & Veranyurt, 2021).

1.8. Sinir Sistemini ve Kas İşlevini İncelemede Biyoelektronik Cihazların Kullanımı

Bu bölümde, biyoelektronik cihazların sinir sistemi ve kas işlevini incelemek ve fizik tedavi süreçlerine entegre etmek için nasıl kullanıldığını açıklayacağız. Biyoelektronik cihazlar, sağlık profesyonellerine ve fizyoterapistlerine hastaların kas ve sinir sistemlerini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirme ve takip etme imkanı sunar.

Kas İşlevini Değerlendirme:

Biyoelektronik cihazlar, hastaların kas aktivitesini objektif bir şekilde ölçme yeteneği sunar. Elektromiyografi (EMG) gibi teknolojiler, kasların elektriksel aktivitesini kaydederek kasların gücünü, aktivitesini ve koordinasyonunu incelemeye yardımcı olur. Bu veriler, fizyoterapistlere kas işlevini daha iyi anlama ve spesifik kas gruplarının zayıflıklarını veya problemlerini belirleme fırsatı sunar(AKALIN & DEMİRBAŞ, 2022).

Sinir İletimini İnceleme:

Biyoelektronik cihazlar aynı zamanda hastaların sinir iletimini incelemek için kullanılır. Sinir iletimi testleri, bir hastanın sinir sisteminin sağlığını ve işlevini değerlendirmek için kullanılır. Özellikle, sinir iletim hızı ve iletim bozuklukları gibi faktörler incelenir. Bu tür testler, sinir yaralanmaları veya sinirle ilgili hastalıkların teşhisi ve tedavisi için önemlidir(AKALIN & DEMİRBAŞ, 2022).

Rehabilitasyon ve Tedavi Süreçlerinde Kullanım:

Biyoelektronik cihazlar, hastaların rehabilitasyon süreçlerini takip etmek ve iyileştirmek için kullanılır. Örneğin, bir fizyoterapist, bir hasta için özel bir egzersiz programı oluştururken biyoelektronik cihazlarla hastanın kas aktivitesini izleyebilir. Bu sayede terapist, hastanın ilerlemesini takip edebilir ve tedavi planını uygun şekilde uyarlayabilir(AKALIN & DEMİRBAŞ, 2022).

Örnek Uygulamalar:

Kas yaralanması sonrası hastaya fizik tedavi başlandığında, fizyoterapist biyoelektronik bir EMG cihazı kullanarak hastanın yaralanan kas grubunun aktivitesini kaydedebilir. Bu veriler, hastanın kas gücünün ilerlemesini ve kasın doğru bir şekilde nasıl kullanılacağını gösterir. Fizyoterapist, bu bilgilere dayalı olarak hastanın rehabilitasyon programını özelleştirebilir ve ilerlemesini izleyebilir.

1.9. Yenilikçi Cihazlarla Hasta Bağımsız Rehabilitasyonun Teşviki

Bu bölüm, yenilikçi biyoelektronik cihazların, hastaların kendi başlarına evde veya farklı ortamlarda rehabilitasyon yapmalarını teşvik etmedeki önemini ele alacaktır. Yenilikçi cihazlar, hastanın bağımsız egzersizlerinin etkin bir şekilde gerçekleştirilmesine yardımcı olabilir ve tedavi sürecinin iyileştirilmesine katkı sağlayabilir.

Taşınabilir Cihazların Rolü:

Rehabilitasyon süreçlerinde kullanılan taşınabilir biyoelektronik cihazlar, hastaların tedaviyi kendi evlerinde veya uygun buldukları herhangi bir yerde sürdürmelerine olanak tanır. Hasta bir dizi egzersizi belirli bir biyoelektronik cihazın yönlendirmesi ve izlemesi altında gerçekleştirebilir. Bu cihazlar, hareketleri izleyerek hasta ilerlemesini değerlendirebilir ve geri bildirimde bulunabilir(Tekeci, 2018).

Motivasyon ve İzleme:

Yenilikçi cihazlar, hastaların motivasyonunu artırabilir. Genellikle bu cihazlar, egzersizlerin ne kadar süre boyunca yapılması gerektiğini veya belirli hedeflere ne kadar yaklaşıldığını gösterir. Bu durum hastaların kendilerini daha fazla güvenmelerine yardımcı olabilir.

Özelleştirilmiş Rehabilitasyon Programları:

Biyoelektronik cihazlar, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş rehabilitasyon programları oluşturmak için kullanılabilir. Hasta verileri ve iler-

leme bilgileri, cihazın algoritmaları tarafından değerlendirilir ve tedavi planı dinamik olarak uyarlanır. Bu, hastaların daha hızlı iyileşmelerine yardımcı olabilir(Tekeci, 2018).

Örnek Uygulamalar:

Diz ameliyatı sonrası rehabilitasyona başlanan bir hasta için, taşınabilir bir biyoelektronik cihaz, hastanın diz hareketlerini izleyebilir ve doğru biçimde yapılıp yapılmadığını değerlendirebilir. Hasta, cihazın sağladığı geri bildirimleri kullanarak hareketlerini geliştirebilir ve rehabilitasyon sürecini daha bağımsız bir şekilde yönetebilir.

1.10. Biyoelektronik Uygulamalarının Klinik Çalışmalardaki Etkisi

Klinik çalışmalar, tıbbi teknolojilerin ve uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek ve hastaların tedavi sonuçlarına nasıl etki ettiğini anlamak için önemli bir araçtır. Biyoelektronik uygulamaların klinik çalışmalardaki rolü, bu teknolojilerin fizik tedavi ve rehabilitasyon pratiğine entegrasyonunun değerini değerlendirmek amacıyla giderek artmaktadır.

Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi:

Biyoelektronik cihazlar, tedavi edilen hastaların fiziksel durumlarını objektif bir şekilde izlemek ve ölçmek için kullanılır. Bu cihazlar, kas fonksiyonları, hareket aralığı, sinir iletimi ve diğer fiziksel parametreleri sürekli olarak takip edebilir. Klinik çalışmalar, bu verileri kullanarak belirli bir tedavi protokolünün etkinliğini değerlendirebilir. Bir rehabilitasyon cihazı hastaların kas kuvvetini ne ölçüde artırıyor veya ağrıyı ne kadar azaltıyor gibi soruların yanıtını araştırabilir(Göktürk & Denizli, 2018).

Yeni Tedavi Yöntemlerinin Test Edilmesi:

Klinik çalışmalar, biyoelektronik cihazların yeni tedavi yöntemleri veya rehabilitasyon stratejileri ile nasıl birleştirilebileceğini test etmek için kullanılabilir. Özellikle, bu cihazlar, hasta grupları üzerinde farklı tedavi protokollerinin etkilerini karşılaştırmak amacıyla kullanılabilir. Belirli bir grup hastaya biyoelektronik cihazlarla desteklenen bir rehabilitasyon programı uygulanırken diğer grup geleneksel bir rehabilitasyon programına tabi tutulabilir. Sonuçlar, biyoelektronik cihazların tedavi sonuçlarına katkısını değerlendirmek için kullanılabilir(Bayer & Wilchek, 1990).

Hastaların İlerlemesinin İzlenmesi:

Biyoelektronik cihazlar, hastaların tedavi süreçlerini sürekli olarak izlemek ve iyileşme veya iyileşme eksiklikleri hakkında bilgi sağlamak için kullanılabilmektedir. Klinik çalışmalar, hastaların tedaviye nasıl yanıt verdiğini ve hangi faktörlerin iyileşmeyi etkilediğini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Bu bilgi, tedavi planlarının kişiselleştirilmesi ve optimize edilmesi için kullanılabilir.

Veri Toplama ve Analizi:

Klinik çalışmalarda biyoelektronik cihazlar aracılığıyla büyük miktarda veri toplanır. Bu veriler, istatistiksel analizler ve veri madenciliği teknikleri ile incelenebilir. Bu analizler, hastaların tedaviye nasıl yanıt verdiğini daha iyi anlamamıza ve belirli gruplar için en etkili tedavi stratejilerini belirlememize yardımcı olabilir. Sonuç olarak, biyoelektronik uygulamaların klinik çalışmalardaki etkisi, fizik tedavi ve rehabilitasyon alanında iyileştirmeler yapmak ve hastaların tedavi sonuçlarını optimize etmek için önemli bir kaynak olabilir. Bu cihazlar, tedavi protokollerinin ve rehabilitasyon stratejilerinin daha bilimsel ve veri odaklı bir şekilde geliştirilmesine katkıda bulunabilir(Ramanathan et al., 2005).

1.11. Güçlü ve Güvenilir Biyoelektronik Tasarımlarının Önemi

Biyoelektronik cihazlar, sağlık sektöründe kritik bir rol oynamaktadır ve bu nedenle tasarım ve güvenlikleri büyük önem taşır. Bu bölümde, biyoelektronik cihazların güçlü ve güvenilir tasarımlarının neden önemli olduğunu inceleyeceğiz.

Hasta Güvenliği:

Biyoelektronik cihazların güvenilirliği, hastaların güvende olmalarını sağlamak için kritik bir rol oynar. Bu cihazlar, hastaların sağlık durumlarını izlemek, tedavi etmek veya rehabilitasyonlarını yönlendirmek için kullanıldığında, güvenilirlikleri ve doğrulukları tehlikeli sonuçlara yol açabilecek hataların önlenmesine yardımcı olur. Özellikle biyoelektronik cihazların yanlış veri toplaması veya yanlış sonuçlar üretmesi durumunda hastaların sağlığı riske girebilir. Bu nedenle, cihazların güvenilir tasarımları, hasta güvenliğini korumak için zorunludur(OVALI, 2010).

Veri Doğruluğu:

Biyoelektronik cihazlar, hastaların fiziksel aktivitelerini, kas fonksiyonlarını, sinir iletimini ve diğer önemli parametreleri ölçmek için kullanır. Bu nedenle, bu cihazların veri doğruluğu kritik bir öneme sahiptir. Doğru veriler olmadan, fizyoterapistler veya sağlık profesyonelleri, hastaların gerçek durumunu anlayamaz

ve tedavi planlarını doğru bir şekilde uyarlayamazlar. Bu nedenle, biyoelektronik cihazlar, yüksek veri doğruluğu sağlayacak şekilde tasarlanmalı ve kalite kontrolü süreçleriyle sıkı bir şekilde denetlenmelidir (KURŞUN, 2021).

Düzenleyici Uyumluluk:

Biyoelektronik cihazların tasarımı ve üretimi, sağlık sektöründeki düzenlemelere uygun olmalıdır. Bu cihazlar genellikle belirli güvenlik ve kalite standartlarına uymak zorundadır. Bu standartlar, cihazların güvenliğini ve etkinliğini sağlamak amacıyla oluşturulmuştur. Tasarım aşamasında düzenleyici uyumluluğun sağlanması, cihazların piyasaya sürülmesi ve kullanılması için gereklidir.

Uzun Ömürlülük ve Dayanıklılık:

Biyoelektronik cihazlar genellikle uzun süreli kullanım için tasarlanır. Bu nedenle, bu cihazların dayanıklı ve uzun ömürlü olmaları önemlidir. Kullanıcılar, cihazlarının sürekli olarak çalışmasını ve güvenilir olmasını beklerler. Ayrıca, cihazların bakım gereksinimlerinin düşük olması da önemlidir. Sonuç olarak, biyoelektronik cihazların güçlü ve güvenilir tasarımları, hastaların güvenliğini korumak, doğru veriler sağlamak ve düzenleyici uyumluluğu sağlamak için kritik bir öneme sahiptir. Bu cihazlar, sağlık sektöründeki teknolojik gelişmelere önemli bir katkı sağlayabilir, ancak bu katkılar yalnızca güçlü ve güvenilir tasarımlarla mümkün olabilir.

1.12. Sanal Gerçeklik Teknolojisinin Fizik Tedaviye Uyarlanması

Bu bölümde, sanal gerçeklik (VR) teknolojisinin fizik tedavi pratiğine nasıl başarılı bir şekilde uyarlandığına odaklanacağız. Sanal gerçeklik, son yıllarda sağlık sektöründe önemli bir rol oynamaya başlamış ve fizik tedavi alanında da büyük potansiyel sunmaktadır.

Hasta Motivasyonunu Artırma:

VR, fizik tedavi süreçlerinde hasta motivasyonunu önemli ölçüde artırabilir. Özellikle uzun ve zorlu rehabilitasyon süreçlerinde hastaların motivasyonu sıklıkla azalabilir. Ancak VR teknolojisi, hastaların egzersizleri yaparken farklı ve ilgi çekici sanal ortamlarda bulunmalarını sağlayarak motivasyonlarını artırır. Örneğin, hasta sanal bir doğa manzarasında yürüyüş yapma veya sanal bir oyun oynama fırsatına sahipse, egzersiz yapma isteği artabilir (E. O. ÖZTÜRK & SONDAŞ, 2020).

Ağrı Yönetimi ve Distraksiyon:

VR, ağrıyı azaltma konusunda da etkili olabilir. Hasta, sanal dünyada odaklanabileceği ve ağrısını unutabileceği bir deneyim yaşarken, ağrı hissi azalabilir.

Ayrıca, VR kullanarak hasta, gerçek dünyadaki ağrılarını unutarak daha rahat bir şekilde egzersiz yapabilir(Argoff, 2011).

Rehabilitasyon Süreçlerini Eğlenceli Hale Getirme:

Fizik tedavi süreçleri genellikle tekrarlayıcı ve sıkıcı olabilir. Bu nedenle, hastaların egzersizleri düzenli olarak yapmalarını teşvik etmek zor olabilir. VR, rehabilitasyon egzersizlerini daha eğlenceli hale getirir. Özellikle oyunlar veya sanal etkinlikler aracılığıyla hastaların egzersiz yapması, hem fiziksel iyileşmeyi teşvik eder hem de egzersizlerin daha keyifli hale gelmesini sağlar.

Kişiye Özgü Tedavi:

VR, fizyoterapistlere hastaların ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş tedavi programları oluşturma fırsatı sunar. Her hasta için özelleştirilmiş sanal gerçeklik deneyimleri tasarlanabilir. Bir hastanın belirli bir kas grubunu güçlendirmesi gerekiyorsa, VR egzersizleri bu amaca yönelik olarak tasarlanabilir.

Veri Toplama ve İzleme:

VR teknolojisi, hastaların egzersiz performansını izlemek ve değerlendirmek için kullanışlıdır. Sensörler ve kameralar aracılığıyla hastanın hareketleri kaydedilebilir ve bu veriler fizyoterapistlerin tedaviyi kişiselleştirmelerine yardımcı olabilir. Sanal gerçeklik teknolojisinin fizik tedavi pratiğine uyarlanması, hasta motivasyonunu artırma, ağrıyı azaltma ve rehabilitasyon süreçlerini daha etkili hale getirme konularında büyük potansiyele sahiptir. Bu teknoloji, hastaların daha iyi sonuçlar elde etmelerine ve tedavi süreçlerini daha olumlu bir deneyim haline getirmelerine yardımcı olabilir(Kapucu & YILDIRIM, 2019).

1.13. Hasta Motivasyonunu Artırma ve Ağrıyı Azaltma: VR'nin Kullanımı

Sanal gerçeklik (VR) teknolojisinin fizik tedavi alanında hastaların motivasyonunu artırma ve ağrıyı azaltma potansiyelini daha ayrıntılı olarak bu bölümde inceleyeceğiz. VR'nin bu iki önemli alan üzerindeki etkileri, fizik tedavi pratiğinde büyük önem taşır.

Hasta Motivasyonunu Artırma:

VR uygulamaları, fizik tedavi süreçlerinde hastaların motivasyonunu artırmak için güçlü bir araç olabilir. VR'nin sunduğu interaktif ve eğlenceli deneyimler, hastaların egzersizleri daha düzenli ve istekli bir şekilde yapmalarına teşvik edebilir. Örneğin, bir hasta sanal bir kayak pistinde kayak yapma deneyimi yaşarken,

egzersizlerini yaparken daha fazla keyif alabilir ve motivasyonunu yüksek tutabilir. Bu, uzun vadeli rehabilitasyon süreçlerinde hastaların daha sadık kalmasına yardımcı olabilir (Ö. ÖZTÜRK & FEYZİOĞLU, 2020).

Ağrı Yönetimi ve Distraksiyon:

Ağrı yönetimi, fizik tedavi sürecinin önemli bir yönüdür. VR, ağrıyı azaltma konusunda etkili bir şekilde kullanılabilir. Sanal gerçeklik dünyasında hasta, gerçek dünyadaki ağrısını unutabilir. Özellikle egzersiz sırasında ağrı hisseden hastalar için VR, bu ağrıyı hafifletebilir. VR ayrıca hastaların ağrılarını unutarak egzersizlerini daha rahat bir şekilde tamamlamalarını sağlayabilir.

Nöromodülasyon ve Duygusal İyilik Hali:

VR'nin nöromodülasyon ve duygusal iyilik hali üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar da önemlidir. Bazı çalışmalar, VR'nin beyin aktivitesini değiştirebileceğini ve ağrı kontrolünü artırabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca, VR'nin duygusal iyilik hali üzerinde olumlu etkileri olabilir. Özellikle hasta, sanal dünyada rahatlatıcı bir ortamda bulunurken, stresi azaltabilir ve daha iyi bir ruh hali elde edebilir. VR'nin hasta motivasyonunu artırma ve ağrıyı azaltma konularında fizik tedavi pratiğinde önemli bir araç olduğu görülmektedir. Bu teknoloji, hastaların tedaviye daha istekli bir şekilde katılmalarına ve ağrılarını yönetmelerine yardımcı olabilir. Ayrıca, nöromodülasyon ve duygusal iyilik hali üzerindeki etkileri üzerine daha fazla araştırma yapılması, VR'nin fizik tedavi süreçlerindeki rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır (BEJİ & BAYRAK).

1.14. Sanal Gerçeklik Uygulamalarının Klinik Denemeleri ve Sonuçları

Sanal gerçeklik (VR) uygulamalarının klinik çalışmalarda nasıl test edildiğini ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçların, klinik denemeler bu bölümde incelenecektir. VR'nin fizik tedaviye katkısını bilimsel olarak doğrulamak ve belirli hastalık veya yaralanma durumları için etkinliğini kanıtlamak amacıyla önemli bir rol oynar. Bu bölüm, VR uygulamalarının klinik çalışmalarının sonuçlarına dayalı olarak fizik tedavi pratiğinin nasıl optimize edilebileceğini ele alacaktır.

Klinik Denemelerin Tasarımı:

VR'nin fizik tedaviye entegrasyonunun değerlendirilmesi için klinik denemeler özenle tasarlanmalıdır. Denemeler, belirli bir hastalık veya yaralanma durumu için VR uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek amacıyla hasta grupları üzerinde gerçekleştirilir. Deneme grupları, VR uygulaması alan hastalar ve geleneksel tedavi alan hastalar arasında karşılaştırmaları içerebilir (Işıklı, Baran, & Aslan, 2019).

Sonuçlar ve Kanıtlar:

Klinik denemeler sonuçlandığında, elde edilen veriler dikkatlice analiz edilir. Bu sonuçlar, VR'nin hastaların hareket yeteneklerini, ağrı seviyelerini ve genel rehabilitasyon sonuçlarını nasıl etkilediğini göstermelidir. Özellikle, VR uygulamalarının fizik tedaviye katkısını belirlemek için objektif ölçümler kullanılabilir.

Hastaların Deneyimleri ve Memnuniyeti:

Klinik çalışmalarda sadece fiziksel sonuçlar değil, aynı zamanda hastaların deneyimleri ve memnuniyeti de dikkate alınmalıdır. Hastaların VR uygulamalarını nasıl deneyimledikleri, tedaviye katılım düzeyleri ve genel memnuniyetleri önemlidir. Bu veriler, VR uygulamalarının hasta perspektifinden nasıl değerlendirildiğini anlamamıza yardımcı olabilir.

Optimize Edilmiş Tedavi Protokolleri:

Klinik denemelerden elde edilen kanıtlar, fizik tedavi pratiğini optimize etmek için kullanılabilir. VR'nin belirli hastalık veya yaralanma durumları için etkili olduğu durumlarda, bu teknoloji daha yaygın olarak kullanılabilir ve tedavi protokolleri buna göre ayarlanabilir. Sanal gerçeklik uygulamalarının klinik denemeleri, bu teknolojinin fizik tedavi pratiği üzerindeki etkisini bilimsel olarak belirlemek için kritik bir öneme sahiptir. Bu çalışmaların sonuçları, daha etkili ve kişiselleştirilmiş rehabilitasyon stratejileri geliştirmemize ve hastaların tedaviye daha iyi yanıt vermelerine yardımcı olabilir (Işıklı et al., 2019).

1.15. VR İle Fizik Tedavi Eğitimi: Fizyoterapistlerin Yetiştirilmesi

Fizyoterapistlerinin sanal gerçeklik (VR) teknolojisinin kullanımını nasıl öğrendiğini ve bu teknolojiyi nasıl etkili bir şekilde kullanabileceklerinini öğrenmesi önemlidir. Fizyoterapistlerinin VR uygulamalarını hastalarına rehberlik etmeleri ve bu teknolojiyi tedavi stratejilerine entegre etmeleri için eğitim almaları önemlidir. Fizyoterapistlerinin VR ile ilgili bilgi ve becerilerini geliştirmelerine yardımcı olan eğitim programları ve yöntemleri önemlidir (KAYABAŞI, 2002).

Fizyoterapistlerinin Eğitimi:

Fizyoterapistlerinin VR teknolojisiyle tanışmaları ve bu teknolojiyi nasıl kullanacaklarını öğrenmeleri için özel eğitim programları geliştirilmelidir. Bu programlar, VR ekipmanlarının kullanımı, hasta yönlendirmesi, özelleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması ve VR uygulamalarının etkili bir şekilde nasıl entegre edileceği gibi konuları içermelidir.

Eğitim Materyalleri ve Kaynakları:

Fizyoterapistlerin VR eğitimi için uygun materyal ve kaynaklar sağlanmalıdır. Eğitim videoları, yazılı kılavuzlar, sanal eğitim platformları ve interaktif uygulamalar örnek olabilir. Bu kaynaklar, fizyoterapistlerinin kendi başlarına öğrenmelerine ve pratik deneyim kazanmalarına yardımcı olabilir.

Klinik Uygulamalı Eğitim:

VR eğitimi sadece teorik bilgilerle sınırlı kalmamalıdır. Fizyoterapistlerinin klinik uygulama yaparak VR teknolojisini nasıl kullanacaklarını öğrenmeleri önemlidir. Hasta simülasyonları, sanal rehabilitasyon oturumları ve gerçek hasta deneyimleri eğitimde önemli rol oynamaktadır.

Sertifikasyon ve Sürekli Eğitim:

Fizyoterapistlerinin VR ile ilgili becerilerini kanıtlamalarına yardımcı olmak için sertifikasyon programları oluşturulabilir. Ayrıca, VR teknolojisinin hızla geliştiği bir ortamda, fizyoterapistlerinin sürekli eğitim fırsatlarına erişimi sağlanmalıdır.

İşbirliği ve Bilgi Paylaşımı:

Fizik tedavi topluluğu içinde VR ile ilgili en iyi uygulamaların ve deneyimlerin paylaşılması teşvik edilmelidir. İşbirliği ve bilgi paylaşımı, bu teknolojinin etkili bir şekilde kullanılmasını teşvik edebilir. Fizyoterapistlerinin VR ile eğitilmesi ve donatılması, bu yenilikçi teknolojinin hasta bakımına daha fazla katkı sağlamasına yardımcı olabilir. Fizyoterapistlerinin VR ile ilgili bilgi ve becerilerini geliştirmeleri, hastaların daha iyi tedavi sonuçları elde etmelerine yardımcı olabilir ve rehabilitasyon süreçlerine katkıda bulunabilir.

1.16. Elektronik Sağlık Kayıtlarının Fizik Tedaviye Entegrasyonu

Bu bölümde elektronik sağlık kayıtlarının (EHR) fizik tedavi uygulamalarına nasıl entegre edildiğini ayrıntılı bir şekilde inceleyeceğiz. Elektronik sağlık kayıtları, hasta bakımının modernleştirilmesi ve iyileştirilmesi için kritik bir rol oynar. Bu bölüm, EHR'nin fizyoterapistlerin hastaları daha iyi değerlendirmeleri, tedavi planlarını kişiselleştirmeleri ve tedavi sonuçlarını takip etmeleri konularındaki etkisini ele alacaktır (BALTACI & Kemalettin, 2022).

EHR'nin Fizik Tedavi Pratiğiyle Entegrasyonu:

Elektronik sağlık kayıtları, fizyoterapistlere hastalarının tıbbi geçmişine daha hızlı ve kolay erişim sağlar. Bu, hastaların daha iyi bir şekilde değerlendirilmesine ve tedavi planlarının kişiselleştirilmesine yardımcı olabilir. Örneğin, geçmiş

travmalar veya kronik sağlık sorunları gibi önemli bilgilere anında erişim, tedavi stratejilerinin daha iyi şekillendirilmesini mümkün kılar.

Veri Analizi ve Karar Destek:

Elektronik sağlık kayıtları, büyük miktarda hasta verisi toplamak ve analiz etmek için kullanılabilir. Veri analitiği, fizyoterapistlerin tedavi sonuçlarını değerlendirmelerine, tedavi planlarını optimize etmelerine ve hasta popülasyonları üzerindeki etkileri daha iyi anlamalarına yardımcı olabilir. Bu durum, bilimsel temelli bir yaklaşım benimsemelerine ve kanıta dayalı tedavi uygulamalarını güçlendirmelerine olanak tanır (Kopmaz & Arslanoğlu, 2018).

Hasta İzleme ve İletişim:

EHR, fizyoterapistlere hastalarıyla daha etkili iletişim kurma ve izleme olanağı sunar. Fizyoterapistler, hasta ilerlemesini izleyebilir, tedavi planlarını güncelleyebilir ve hastalarına düzenli geri bildirim sağlayabilir. Bu, hasta memnuniyetini artırabilir ve tedaviye daha fazla katılımı teşvik edebilir.

Hasta Güvenliği ve Gizliliği:

Elektronik sağlık kayıtlarının entegrasyonu, hasta güvenliğini artırabilir. Yanlış ilaç uygulamalarını veya tedavi hatalarını önlemeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, hastaların gizliliği ve veri güvenliği konuları da ciddi bir şekilde ele alınmalıdır. EHR'nin uygun güvenlik önlemleri ve veri şifreleme ile korunması gerekmektedir.

EHR Eğitimi ve Uygulama:

Fizyoterapistlerinin EHR sistemlerini etkili bir şekilde kullanabilmeleri için eğitim almaları gereklidir. EHR sistemlerinin kullanımı, fizik tedavi eğitim programlarına dahil edilmeli ve mevcut fizyoterapistlere sürekli eğitim fırsatları sunulmalıdır. Sonuç olarak, elektronik sağlık kayıtlarının fizik tedaviye entegrasyonu, hastaların daha iyi değerlendirilmesini, tedavi planlarının iyileştirilmesini ve hasta bakımının modernleştirilmesini sağlayabilir. Ancak, bu entegrasyonun veri güvenliği ve hasta gizliliği ile uygun şekilde yönetilmesi kritik önem taşır. EHR sistemlerinin etkili bir şekilde kullanılabilmesi için fizyoterapistlerin eğitilmesi ve bilinçlendirilmesi gerekmektedir (Kopmaz & Arslanoğlu, 2018).

1.17. Veri Toplama ve Analizi: Tedavi Sonuçlarının İyileştirilmesi

Bu alt başlık, fizik tedavi pratiğinde veri toplama ve analizinin kritik rolünü açıklar. Hastaların tedaviye yanıtlarının ve ilerlemelerinin düzenli olarak izlenmesi ve analiz edilmesi, tedavi sonuçlarını iyileştirmek için önemlidir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Hasta İlerlemesinin Takibi:

Fizyoterapistler, hastalarının tedavi süreçlerini başlangıçtan itibaren dikkatle izlerler. Bu gözlem, hastaların başlangıçta hangi durumda olduklarını ve tedaviye nasıl yanıt verdiklerini anlamalarına yardımcı olur. Ölçülen parametreler arasında ağrı düzeyi, hareket kapsamı, kas gücü ve diğer fiziksel belirtiler bulunur.

Veri Toplama Yöntemleri:

Hasta ilerlemesini izlemek için farklı veri toplama yöntemleri kullanılabilir. Bunlar, ölçüm cihazları, anketler, gözlem notları ve diğer klinik araçları içerebilir. Hastanın hareket kapsamını değerlendirmek için bir gonyometre kullanılması veya bir hasta anketleri aracılığıyla ağrı seviyesinin belirlenmesi örneklerden bazılarıdır.

Veri Analizi ve Yorumlama:

Toplanan veriler, analiz edilerek yorumlanır. Yorumlar hastaların ilerlemesini değerlendirmek ve tedavi stratejilerini gözden geçirmek için kullanılır. Hasta belirli bir hareketi iyileştirmeye yönelik tedaviye yanıt vermediğinde, fizyoterapisti tedavi planını revize edebilir.

Tedavi Stratejilerinin Kişiselleştirilmesi:

Veri analizi, tedavi stratejilerini kişiselleştirmek için önemlidir. Her hasta farklı ihtiyaçlara sahip olduğundan, verilere dayalı olarak tedavi planları özelleştirilebilir. Bu durum hastaların daha hızlı iyileşmelerine ve daha iyi sonuçlar elde etmelerine yardımcı olabilir.

Evidens Temelli Uygulamalar:

Veri toplama ve analizi, evidens temelli uygulamaların geliştirilmesine de katkıda bulunur. Bilimsel araştırmalar ve klinik denemeler, tedavi stratejilerinin etkinliğini değerlendirmek için verileri kullanır. Veriler fizyoterapistlerinin en güncel ve kanıta dayalı uygulamaları benimsemelerine yardımcı olur (Güngör & RATHFISCH, 2009).

Hasta Eğitimi ve İletişimi:

Hastaların tedaviye daha iyi yanıt vermesi için verilerin onlarla paylaşılması önemlidir. Tedavi ilerlemesini anlamak ve hasta hedeflerini belirlemek için hastalarla etkili iletişim kurmak çok önemlidir. Bu durumlar hasta motivasyonunu artırabilir ve tedaviye bağlılığı teşvik edebilir. Sonuç olarak, veri toplama ve analizi, fizik tedavi pratiğinin temel bir bileşenidir. Bu süreç, hastaların tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve tedavi stratejilerini optimize etmek için vazgeçilmez bir

araçtır. Ayrıca, tedavi süreçlerini daha bilimsel ve kanıta dayalı hale getirmeye yardımcı olur (Güngör & RATHFISCH, 2009).

1.18. Büyük Veri ve Veri Madenciliği ile Hastaların Tedaviye Tepkilerinin İncelenmesi

Bu bölüm, büyük veri ve veri madenciliğinin fizik tedavi pratiğinde nasıl kullanıldığını ve hastaların tedaviye nasıl tepki verdiklerini incelemekte ve değerlendirmektedir. Büyük veri ve veri madenciliği, tedavi sonuçlarını daha ayrıntılı ve kapsamlı bir şekilde analiz etmemize olanak tanır.

Büyük Verinin Rolü:

Büyük veri, fizik tedavi pratiği için büyük bir potansiyele sahiptir çünkü bu veriler, hastaların tedaviye nasıl yanıt verdiğini izlemek ve anlamak için geniş bir örneklemi içerebilir. Bu veriler, hastaların tıbbi geçmişi, tedavi geçmişi, semptomları, yaşam tarzı faktörleri ve daha fazlasını içerebilir. Bu bilgiler, tedavi sonuçlarını daha derinlemesine anlama fırsatı sunar(GÜNER, 2014).

Veri Madenciliği Teknikleri:

Veri madenciliği, büyük veri setlerini analiz etmek ve içerdikleri bilgileri çıkarmak için kullanılan bir dizi teknik ve algoritma içerir. Bu teknikler, hastaların tedaviye yanıtlarını değerlendirmek ve belirli bir tedavi stratejisinin etkinliğini belirlemek için kullanılabilir. Ayrıca, bu teknikler hastaların özel ihtiyaçlarını ve tedaviye verdikleri tepkileri belirlememize yardımcı olabilir.

Özelleştirilmiş Tedavi Planları:

Büyük veri analizi, hastaların bireysel ihtiyaçlarını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Her hasta farklıdır ve aynı tedavi stratejisi herkes için uygun olmayabilir. Büyük veri ve veri madenciliği, hastaların tedaviye nasıl yanıt vereceğini tahmin etmeye yardımcı olabilir, bu da tedavi planlarının daha kişiselleştirilmesine olanak tanır (GÜNER, 2014).

Tıbbi Araştırmalar ve Kanıta Dayalı Uygulama:

Büyük veri analizi, fizik tedavi alanındaki tıbbi araştırmalara ve kanıta dayalı uygulamalara da katkıda bulunur. Bu veriler, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve mevcut uygulamaların iyileştirilmesi için kullanılabilir. Ayrıca, büyük veri, fizik tedavi pratiğini daha bilimsel ve kanıta dayalı hale getirebilir.

Gizlilik ve Etik İlkeler:

Büyük veri kullanımı, hastaların gizliliği ve veri güvenliği açısından önemli etik ve hukuki sorumlulukları beraberinde getirir. Veri madenciliği uygulamaları,

gizlilik kurallarına ve etik ilkelerine sıkı bir şekilde uymalıdır. Bu, hastaların verilerinin güvenliğini ve mahremiyetini korumak için önemlidir. Büyük veri ve veri madenciliği, fizik tedavi pratiğinde hastaların tedaviye nasıl tepki verdiklerini daha iyi anlamamıza ve tedavi stratejilerini iyileştirmemize yardımcı olan güçlü araçlardır. Bu teknolojiler, hastaların daha iyi sonuçlar elde etmelerine ve daha etkili tedavi planlarına erişmelerine yardımcı olabilir.

1.19. Veri Güvenliği ve Mahremiyet Sorunları: Sağlık Sektöründeki Zorluklar

Bu başlık, sağlık sektöründeki veri güvenliği ve mahremiyet sorunlarına odaklanır ve bu konularda karşılaşılan zorlukları ele alır. Sağlık sektörü, son derece hassas ve kişisel verilerin işlendiği bir alandır ve bu nedenle veri güvenliği ve mahremiyet konuları büyük önem taşır.

Hasta Verilerinin Hassasiyeti:

Sağlık sektöründe işlenen veriler, hastaların tıbbi geçmişi, tedavi planları, reçeteler ve diğer kişisel sağlık bilgilerini içerir. Bu veriler son derece hassas ve kişisel olduğu için korunmaları büyük önem taşır. Hastalar, bu verilerin yetkisiz kişilerin eline geçmesinden veya kötüye kullanılmasından endişe duyarlar (YILDIRIM, 2019).

Yasal Düzenlemeler ve İşaretçiler:

Sağlık sektöründe veri güvenliği ve mahremiyeti düzenleyen yasal düzenlemeler ve standartlar mevcuttur. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, Sağlık Sigortası Taşınabilirlik ve Hesap Veritabanı Yasası (HIPAA) gibi yasal düzenlemeler, sağlık kuruluşlarının hasta verilerini nasıl işlemeleri gerektiğini belirler. Bu tür düzenlemelere uymak, sağlık sektöründeki kurumlar için yasal bir zorunluluktur(YILDIRIM, 2019).

Teknolojik Tehditler:

Sağlık sektörü, siber saldırıların ve veri ihlallerinin hedefi olabilecek bir alandır. Veri güvenliği açıklarının sömürülmesi veya kötü amaçlı yazılımların sisteme sızması, hasta verilerinin tehlikeye girmesine neden olabilir. Sağlık kuruluşları, bu tür tehditlere karşı güçlü güvenlik önlemleri almalı ve sürekli izleme yapmalıdır.

Çalışan Eğitimi ve Farkındalık:

Çalışanlar, hasta verilerinin güvenliğini sağlama konusunda büyük bir rol oynarlar. Sağlık kuruluşları, çalışanlarına veri güvenliği ve mahremiyeti konularında eğitim vermeli ve farkındalık yaratmalıdır. Bu, yanlışlıkla veya kasıtlı olarak verilere yetkisiz erişimi önlemeye yardımcı olabilir.

Güncel Güvenlik Uygulamaları:

Sağlık sektörü, güvenlik uygulamalarını düzenli olarak güncellemeli ve yeni tehditlere karşı koruma sağlamalıdır. Bu, güçlü şifreleme, güvenli ağlar, güvenlik yazılımları ve sistem izleme gibi teknolojileri içerir. Sağlık sektöründe veri güvenliği ve mahremiyeti sağlamak, büyük bir sorumluluk taşır. Hasta verilerinin korunması, güvenilirlik ve güvenilirlik açısından kritik bir öneme sahiptir ve sağlık kuruluşları bu konuda hassas davranmalıdır. Bu durum hasta güvenini korumanın yanı sıra yasal düzenlemelere uyum sağlama açısından da önemlidir (YILDIRIM, 2019).

1.20. Bilgi Gizliliği ve Hastaların Verileri: Hukuki ve Etik Perspektifler

Hastaların genetik bilgilerinin ve tıbbi verilerinin gizliliği ile ilgili hukuki ve etik perspektiflerinin ele alındığı bu bölümde sağlık sektöründeki önemli bir tartışma noktası olan hastaların verilerinin korunması, tıbbi etik kurallar ve yasal düzenlemelere nasıl uygun hale getirilmesi gerektiği incelenecektir.

Hasta Mahremiyeti ve Etik İlkeler:

Sağlık hizmeti sunanlar, hasta mahremiyetini ve gizliliğini koruma sorumluluğuna sahiptir. Etik açıdan, hastaların kişisel ve sağlık bilgileri, tedavi süreçlerinde ve araştırmalarda kullanıldığında dikkate alınması gereken temel ilkelere dayanmalıdır. Bu ilkelere örnek olarak rıza, adalet, fayda ve gizlilik verilebilir.

Hasta Rızası:

Hasta rızası, genetik bilgi ve tıbbi verilerin kullanımında temel bir öneme sahiptir. Hastalar, bu bilgilerin nasıl kullanılacağına ve kimlerle paylaşılacağına dair bilgilendirilmelidir. Ayrıca, rızanın serbestçe ve baskı altında olmaksızın verilmesi önemlidir.

Hukuki Düzenlemeler:

Birçok ülke, sağlık sektöründeki veri gizliliği ve güvenliği konularını düzenleyen yasal düzenlemelere sahiptir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde HI-

ISBN: 978-625-6971-99-8

PAA (Sağlık Sigortası Taşınabilirlik ve Hesap Veritabanı Yasası), sağlık kuruluşlarının hastaların tıbbi bilgilerini koruma ve gizliliğini sağlama sorumluluğunu düzenler. Diğer ülkelerde de benzer yasal düzenlemeler bulunmaktadır.

Bilgi Güvenliği:

Hastaların tıbbi bilgileri, siber saldırılardan ve veri ihlallerinden korunmalıdır. Sağlık kuruluşları, güçlü güvenlik önlemleri ve şifreleme yöntemleri kullanarak bilgi güvenliğini sağlamalıdır. Ayrıca, veri erişimini sınırlamak ve yetkisiz erişimleri önlemek de önemlidir.

Araştırma Etik Kurulları:

Bilimsel araştırmalar genellikle hastaların verilerini kullanır. Bu tür araştırmaların etik kurullar tarafından incelenmesi ve onaylanması önemlidir. Araştırmaların etik ilkelere uygun olarak yürütülmesi ve hastaların mahremiyetinin korunması sağlanmalıdır. Bilgi gizliliği ve hastaların verileri, sağlık sektöründe önemli bir etik ve hukuki konudur. Bu verilerin korunması, hastaların güvenini kazanmanın yanı sıra, etik kurallara ve yasal düzenlemelere uyum sağlamanın bir gerekliliğidir.

1.21. Tıbbi Cihazların Güvenliği ve Regülasyonu: Sağlık Bilimleri ve Fizik Tedavi

Bu başlık, tıbbi cihazların güvenliği ve düzenlemelerini ele alır. Fizik tedavi uygulamalarında kullanılan tıbbi cihazların güvenliği ve etkinliği nasıl sağlanır? Sağlık sektöründeki düzenleyici kurumların rolü ve tıbbi cihazların sertifikasyon süreçleri incelenir ile ilgili daha fazla bilgi verecektir. (ÖZGÖDE, KOÇAK, & KOÇOĞLU).

Tıbbi Cihazların Güvenliği ve Etkinliği:

Fizik tedavi uygulamalarında kullanılan tıbbi cihazlar, hastaların sağlığını tehdit etmemeli ve amaçlarına uygun bir şekilde çalışmalıdır. Bu nedenle, cihazların tasarımı, üretimi ve kullanımı güvenlik ve etkinlik açısından titizlikle incelenmelidir. Tıbbi cihazların yan etkileri veya riskleri minimize edilmelidir.(ÖZGÖDE et al.)

Düzenleyici Kurumlar ve Rolleri:

Birçok ülkede, tıbbi cihazların güvenliği ve etkinliği sağlamak için sağlık sektörünü düzenleyen kurumlar bulunmaktadır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Gıda ve İlaç İdaresi), tıbbi cihazların onay süreçlerini denetler ve düzenler. Benzer şekilde, diğer ülkelerde de benzer düzenleyici kurumlar bulunmaktadır.

Tıbbi Cihaz Sınıflandırması:

Tıbbi cihazlar, risk düzeylerine göre farklı sınıflara ayrılır. Bu sınıflandırma, cihazların düzenlenme ve sertifikasyon süreçlerini etkiler. Daha yüksek risk taşıyan cihazlar, daha fazla düzenleme ve denetim gerektirir(HOCAOĞLU, TOPUZ, ÖZKAN, & Burcu, 2022).

Sertifikasyon Süreçleri:

Tıbbi cihazların piyasaya sürülmeden önce belirli sertifikasyon süreçlerinden geçmeleri gerekmektedir. Bu süreçler, cihazların güvenliği ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçlar. Üreticiler, cihazlarını sertifikalandırmak için klinik denemeler yapmalı ve düzenleyici kurumların gereksinimlerine uymalıdır.

Yenilikçi Teknolojilerin Regülasyonu:

Yenilikçi tıbbi cihazlar, genellikle mevcut düzenlemelerle uyumsuz olabilir. Bu nedenle, sağlık sektöründeki düzenleyici kurumlar, hızla gelişen teknolojiye ayak uydurmak için düzenlemelerini güncellemek zorundadır. Yenilikçi cihazların güvenliği ve etkinliği, düzenleme süreçlerinin bir parçası olarak dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, tıbbi cihazların güvenliği ve regülasyonu, sağlık bilimleri ve fizik tedavi pratiği için hayati bir öneme sahiptir. Hastaların sağlığını korumak ve tedavi süreçlerini etkili bir şekilde yürütmek için tıbbi cihazların güvenliği ve etkinliği titizlikle denetlenmelidir. Bu durum sağlık sektörünün kalitesini ve güvenilirliğini artırır.

1.22. Sağlık Profesyonellerinin Eğitimi ve Etik Standartları

Sağlık profesyonellerinin etik ve mesleki standartlarına nasıl uymaları gerektiği ele alınacaktır. Sağlık profesyonellerinin etik kararlar alması ve hasta mahremiyetini koruması için eğitim ve rehberlik önemlidir.

Etik Eğitimi ve Mesleki Standartlar:

Sağlık profesyonelleri, etik ilkeleri ve mesleki standartları anlamalı ve uygulamalıdır. Etik eğitimi, sağlık meslek okulları ve kurumlar tarafından sağlanmalıdır. Bu eğitim, hastaların haklarına saygı, mahremiyetin korunması, dürüstlük ve adalet gibi temel etik konuları içermelidir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Hasta Mahremiyeti ve Veri Gizliliği:

Hasta mahremiyeti, sağlık profesyonelleri için öncelikli bir konudur. Sağlık çalışanları, hasta bilgilerini gizli tutmalı ve yetkisiz erişimden korumalıdır. Elektronik sağlık kayıtları gibi teknolojilerle çalışırken de veri güvenliği ve gizliliğine dikkat etmelidirler.

Etik Kararlar ve Zorlu Durumlar:

Sağlık profesyonelleri, etik olarak zorlu kararlar alabilirler. Örneğin, hastanın rızası olmadan genetik bilgi toplamak veya paylaşmak gibi durumlar etik sorunlara yol açabilir. Bu tür durumlar için sağlık profesyonelleri etik komiteler veya danışmanlarla işbirliği yapmalıdır.

Sürekli Eğitim ve Rehberlik:

Sağlık profesyonelleri için etik eğitim sadece başlangıç için değil, kariyer boyunca sürekli olarak devam etmelidir. Mesleki gelişim programları, etik konularda güncel bilgi sağlayabilir. Ayrıca, sağlık kurumları, etik rehberler ve danışmanlar sağlayarak profesyonellerin etik konularda rehberlik almasını teşvik etmelidir.

Hasta İletişimi:

Hasta iletişimi, etik bir boyut taşır. Sağlık profesyonelleri, hastalarla açık, anlayışlı ve saygılı bir iletişim sürdürmelidir. Hastaların bilgilendirilmiş rızası sağlanmalı ve onların tercihlerine saygı gösterilmelidir.

Sonuç olarak, sağlık profesyonellerinin etik eğitim alması ve mesleki standartlara uyması, hasta bakımının kalitesini ve güvenliğini artırır. Etik değerlere ve hasta haklarına saygı, sağlık sektöründe güvenilirlik ve etik sorumluluk açısından temel öneme sahiptir. Bu, hem sağlık profesyonelleri hem de hastalar için olumlu sonuçlar doğurur.

2. Sonuç

Bahsettiğimiz tüm bu bölümler, Sağlık alaınında ve fizik tedavi alanında önemli gelişmeleri ele alır ve modern teknolojinin bu alandaki uygulamalarını inceler. Genetik temelli fizik tedavi, hastaların genetik profillerini tedavi planlamasına dahil etme yolunu gösterirken, yapay zeka ve hareket analizi, hastaların hareketlerini izlemek ve kişiselleştirilmiş tedavi planları oluşturmak için kullanılır. Biyoelektronik cihazlar, sinir sistemi ve kas işlevlerini incelemeye yardımcı olurken, sanal gerçeklik teknolojisi hastaların motivasyonunu artırmak ve ağrıyı azaltmak için kullanılır. Bu teknolojilerin etik, hukuki ve veri güvenliği konuları

da ele alınarak, sağlık profesyonellerinin eğitimi ve etik standartları da vurgulanır. Bu anlatılanlarla fizik tedavi ve sağlık alanındaki yenilikleri anlamak ve uygulamak isteyenler için önemli bir kaynak oluşturmak hedeflenmiştir.

KAYNAKLAR

AKALIN, B., & DEMİRBAŞ, M. B. (2022). Rehabilitasyon Hizmetlerinde Yapay Zekâ Uygulamaları. *Acta Infologica*.

AKALIN, B., & Veranyurt, Ü. (2021). Sağlık hizmetleri ve yönetiminde yapay zekâ. *Acta Infologica, 5*(1), 231-240.

Appelboom, G., Camacho, E., Abraham, M. E., Bruce, S. S., Dumont, E. L., Zacharia, B. E., . . . Bruyère, O. (2014). Smart wearable body sensors for patient self-assessment and monitoring. *Archives of public health, 72*(1), 1-9.

Argoff, C. (2011). Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management. *Current medical research and opinion, 27*(10), 2019-2031.

BALTACI, A. S., & Kemalettin, A. (2022). Olgu örnekleri ile adli olguların raporlanmasında E-Nabız ve Teletıp uygulamalarının etkin kullanımı. *Adli Tıp Dergisi, 36*(1), 37-39.

Bayer, E. A., & Wilchek, M. (1990). [4] Biotin-binding proteins: Overview and prospects. *Methods in enzymology, 184*, 49-51.

BEJİ, D. N. K., & BAYRAK, Ş. G. KRONİK PELVİK AĞRI ŞİKAYETİ OLAN HASTALARDA TİBİAL SİNİR UYARISI TEDAVİSİNİN (NÖROMODÜLASYON).

Bhavnani, S. P., Parakh, K., Atreja, A., Druz, R., Graham, G. N., Hayek, S. S., . . . Rumsfeld, J. S. (2017). 2017 Roadmap for innovation—ACC health policy statement on healthcare transformation in the era of digital health, big data, and precision health: a report of the American College of Cardiology Task Force on Health Policy Statements and Systems of Care. *Journal of the American College of Cardiology, 70*(21), 2696-2718.

Büyükgöze, S., & Dereli, E. (2019). Dijital sağlık uygulamalarında yapay zeka. *VI. Uluslararası Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar Kongresi-Fen ve Sağlık, 7*(10).

Göktürk, I., & Denizli, A. (2018). Nanobiyosensörler: Hastalık Teşhisi İçin Gelecek Vaat Ediyor mu? *Bioreg Bilim*, 34-40.

GÜNER, Z. (2014). Veri madenciliğinde CART ve lojistik regresyon analizinin yeri: ilaç provizyon sistemi verileri üzerinde örnek bir uygulama. *Sosyal Güvence*(6), 53-99.

Güngör, İ., & RATHFISCH, G. Y. (2009). NORMAL DOĞUM EYLEMİNİN İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ EVRESİNDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi, 11*(2), 56-65.

HOCAOĞLU, A., TOPUZ, F., ÖZKAN, G., & Burcu, S. (2022). Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalarında Süreçler. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment, 6*(1), 35-45.

Houten, S. M., Kuis, W., Duran, M., De Koning, T. J., van Royen-Kerkhof, A., Romeijn, G. J., . . . Huijbers, W. A. (1999). Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nature genetics, 22*(2), 175-177.

Işıklı, S., Baran, Z., & Aslan, S. (2019). Özgül fobilerde sanal gerçeklik teknolojisi uygulamaları ile tedaviye yardımcı araç geliştirme: Bir etkililik çalışması. *Klinik Psikiyatri Dergisi, 22*(3).

Kapucu, M. S., & YILDIRIM, İ. (2019). Türkiye'de sanal ve artirilmiş gerçeklik üzerine eğitimde yapilan çalişmalara ilişkin metodolojik bir inceleme. *Akademik Bakış Uluslararası Hakemli Sosyal Bilimler Dergisi*(73), 26-46.

KAYABAŞI, Y. (2002). Sanal gerçeklik ve eğitim amaçli kullanilmasi. *Turkish Online*, 151.

KELEŞ, H. (2022). TIPTA YAPAY ZEKA UYGULAMALARI. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 24*(3), 604-613.

Kerzin-Storrar, L., Wright, C., Williamson, P., Fryer, A., Njindou, A., Quarrell, O., . . . Craufurd, D. (2002). Comparison of genetic services with and without genetic registers: access and attitudes to genetic counselling services among relatives of genetic clinic patients. *Journal of Medical Genetics, 39*(12), e85-e85.

KILIÇ, S. A., KARAOĞLU, B., & SERBEST, K. (2021). Hareket Analizi Verilerini Kullanarak Kas Kuvveti Tahminine Yönelik Farklı Yapay Zeka Algoritmalarının İncelenmesi. *Journal of Smart Systems Research, 2*(1), 40-47.

Kleinke, J., Christensen, C. M., Grossman, J. H., & Hwang, J. (2009). The innovator's prescription: A disruptive solution for health care. In: PROJECT HOPE 7500 OLD GEORGETOWN RD, STE 600, BETHESDA, MD 20814-6133 USA.

Kohlmeier, G., & Kohlmeier, M. (2023). Genetik Bilgiyi Güvende Tutmak. *Nutrigenetik: Kişisel Beslenme Bilimini Uygulamak*, 309.

Kopmaz, B., & Arslanoğlu, A. (2018). Mobil sağlık ve akıllı sağlık uygulamaları. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 5*(4), 251-255.

KURŞUN, A. (2021). BÜYÜK VERİ VE SAĞLIK HİZMETLERİNDE BÜYÜK VERİ İŞLEME ARAÇLARI. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 24*(4), 921-940.

McPherson, E. (2006). Genetic diagnosis and testing in clinical practice. *Clinical medicine & research, 4*(2), 123-129.

OVALI, F. (2010). Hasta güvenliği yaklaşimlari. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi, 1*(1), 33-43.

ÖZGÖDE, B., KOÇAK, O., & KOÇOĞLU, A. TIBBİ CİHAZLARDA ALTYAPI SORUNLARI ve ÇÖZÜMLERİ.

ÖZTÜRK, E. O., & SONDAŞ, A. (2020). Sanal sağlık: Sağlıkta sanal gerçekliğe genel bakış. *Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 3*(2), 164-169.

ÖZTÜRK, Ö., & FEYZİOĞLU, Ö. (2020). Sanal Gerçeklik Teknolojileri ve Kronik Ağrı. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies, 3*(2).

Ramanathan, K., Bangar, M. A., Yun, M., Chen, W., Myung, N. V., & Mulchandani, A. (2005). Bioaffinity sensing using biologically functionalized conducting-polymer nanowire. *Journal of the American Chemical Society, 127*(2), 496-497.

Stewart, A., Keay, A., & Smith, P. (1969). Congenital malformations: a detailed study of 2500, liveborn infants. *Ann. Human Genetics, 32*(Pt. 4), 353-360.

Tekeci, E. (2018). *Robotik rehabilitasyon amacıyla nörorehabilitasyon hastalarında kullanılan el-kol robotunun hastaların memnuniyet ve motivasyonuna etkisi.* İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Vilimek, M. (2007). Musculotendon forces derived by different muscle models. *Acta of bioengineering and biomechanics, 9*(2), 41.

YILDIRIM, B. F. (2019). Sağlığın Kişiselleşmesi ve Kişisel Sağlık Bilgi Sistemleri. *Bilgi Yönetimi, 2*(2), 127-135.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 22

SAĞLIK SEKTÖRÜNDE YAPAY ZEKA

Prof. Dr. Hicran YILDIZ[1]

Öğr. Gör. MSc. Ebru DERELİ[2]

GİRİŞ

Yapay zeka, sanat, bilim ve psikolojiyi kapsayan disiplinlerarası bir alandır (Çilhoroz ve Işık, 2021). "Makine zekası" olarak da tanımlanan "yapay zeka", girdiler ve çıktılar arasındaki ilişkileri öğrenebilen, tanıyabilen ve bu bilgiyi karar vermede etkili bir şekilde kullanabilen programlanmış bir makine olarak tanımlanır (Chen ve ark., 2021; Çilhoroz ve Işık, 2021). "Yapay zeka" kavramı, çeşitli alanlardaki problemlerin ya da sorunların çözülmesine yönelik insanlara özgü zekânın taklit edilmesi ve ileri seviyelere çıkarılması amacıyla kullanılan teknoloji temelli teorileri, metotları ve uygulamaları içermektedir (Çilhoroz ve Işık, 2021).

Yapay zeka, temelde makine öğrenimi ve derin öğrenme olmak üzere iki modele dayanmaktadır. Makine öğrenimi, bilgisayarlara bir sorunu çözmek için kullanacakları çözüm yolunu gösteren algoritmalara dayanmaktadır. İnsan beyni ve sinir sisteminin işlevlerini taklit eden derin öğrenme ise, yapay sinir hücrelerinden oluşan yapay sinir ağlarını kullanarak mevcut verileri analiz etmeye dayanan bir modeldir (Davenport ve Kalakota, 2019; Chen ve ark., 2021; Ossowska ve ark., 2022; Carrillo-Perez ve ark., 2022).

Yapay zeka alanındaki çalışmalar, 1950 yılında İngiliz bir matematikçi Alan Turing şifreli mesajların kodunu çözebilen bir makine icat etmesi ve bu makinenin kendisine özgü bir zekaya sahip olduğunu göstermek için Turing Testini tasarlaması ile başlamıştır (Arslan, 2020). Yapay zeka terimi, ilk kez 1956 yılında Dortmund Konferansı'nda John McCarthy tarafından kullanılmıştır (Arslan, 2020). Sağlık alanında yapay zeka yöntem ve araçları ilk kez 1976 yılında Gunn

[1] *Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Orcid no: 0000-0003-4241-5231
[2] Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Orcid no: 0000-0002-0497-0237

tarafından bilgisayar analizi ile akut karın ağrısının teşhis olasılığının araştırılması amacıyla kullanılmıştır (Çilhoroz ve Işık, 2021). Sağlık alanında yapay zeka uygulamalarının kullanımı giderek artmaktadır (Liu ve ark., 2021). Günümüzde, sağlık sektöründe en çok kullanılan yapay zeka yöntem ve araçları, teşhis ve tedavide kullanılan robotik uygulamalar ile bulanık mantık ve yapay sinir ağlarıdır (Rigla, GarciaSaez, Pons ve Hernando, 2018).

Sağlık sektöründe yapay zeka, tanı ve tedavi sürecinin farklı aşamalarında kullanılmaktadır (Çilhoroz ve Işık, 2021). Yapay zekanın sağlık alanında kullanımı, hastalıkların kısa sürede ve doğru şekilde tanılanmasını, tedavi kararının verilmesini, optimal tedavilerin öngörülmesini, tedavi sonuçlarını tahmin edilmesini, komplikasyonların öngörülmesini ve önlenmesini, tedaviye bağlı yan etkilerin değerlendirilmesini ve izlenmesini, gereksiz tedavilerin önüne geçilmesini, tıbbi hataların ve maliyetlerin en aza indirilmesini, mortalite oranlarının tahmin edilmesini kolaylaştırmaktadır (Kalis, Collier ve Fu, 2018; Davenport ve Kalakota, 2019; Uzun, 2020; Çilhoroz ve Işık, 2021; Chen ve ark., 2021; Secinaro ve ark., 2021). Ayrıca, araştırma sonuçlarının uygulamaya entegre edilmesine, sağlık personelinin iş yükünün azalmasına ve verimliliğinin artmasına katkı sağlamaktadır (Çilhoroz ve Işık, 2021). Yapılan bir çalışmaya göre; yapay zeka kullanarak tanı koyma, geleneksel tanı koymaya göre daha ucuza mal olmaktadır (Mesko, 2017).

Sağlıkta Yapay Zekânın Kullanım Alanları

Yapay zeka uygulamaları, hastalıkların tanılanmasından tedavisine, ilaçların geliştirilmesinden kullanımlarının izlenmesine, hastanelerden evde bakıma çok geniş bir uygulama alanına sahiptir. Sağıkta yapay zeka uygulama alanları kısaca aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Mesko, 2017; Curioni-Fontecedro, 2017; Guo ve Li, 2018; Davenport ve Kalakota, 2019; Yan, 2020; Muraro ve ark., 2020; Thadatritharntip ve Vongurai, 2020; Onay ve Onay, 2020; Bohr ve Memarzadeh, 2020; Akalın ve Veranturt, 2021; Saibene, Assale ve Giltri, 2021; Secinaro ve ark., 2021):

- Genel sağlık yönetimi süreçlerinin (aşılama, acil servislerde bekleme süresi, hastaneye başvuru, vb.)izlemi ve iyileştirilmesi,
- Elektronik sağlık kayıt sistemleri aracılığı ile sağlık profesyonellerinin bilgilerinin düzenlenmesi, saklanması ve yeniden kullanılması;
- Sağlık hizmetlerinin sunumunda, finansal risklerin tahmin edilmesi, maliyetin azaltılası ve kalitenin artırılması,
- Sağlık kurum/kuruluşlarında servis yoğunluğunun ve boş yatak kapasitesinin izlenmesi gibi sağlık kurum/kuruluşunun kapasitesinin akılcı kullanımının sağlanması,

- Hasta kayıtlarının depolanması ve güvenliğinin sağlanması ile insan kaynaklı hataların (ilaç dozu hesaplamalarındaki yanlışlıklar, hastaya uygulanan yanlış tıbbı tedaviler vb.) önlenmesi ve/veya azaltılması gibi sağlık hizmeti sunumunda karşılaşılan olumsuzlukların giderilmesi,
- Koruyucu ve tamamlayıcı sağlık hizmetlerinin uzaktan sunulması aracılığı ile sağlığın geliştirilmesi,
- Bireylerin, hastalıklar hakkında bilinçlendirilmeleri, toplum tabanlı tarama testleri yapılması ve değerlendirilmesi, hastalık gelişimi açısından riskli bireylerin belirlenmesi, bireylerin hastaneye gitmeden mevcut sağlık durumunun değerlendirilmesi ve enfeksiyon yayılımının yüksek olduğu riskli bölgelerin belirlenmesi,
- Elektronik kayıtlar, test/tahlil ve görüntüleme sonuçları, muayene bulguları ve hastada var olan semptomların yapay zeka uygulamalarının bir araya getirilmesi ve değerlendirilmesi sonucu hastalıkların erken tanılanması ve gerektiğinde bireye hızla müdahale edilmesi,
- Yapay zekâ uygulamaları kullanılarak, hastanın radyoloji görüntüleri, patoloji raporları, hücre görüntüleri, laboratuvar testleri ve tahlil sonuçlarının hastaların doktorlarına kısa sürede gönderilmesi sonucu kısa sürede tanı konulması ve tedaviye başlanması,
- Görüntüleme, test ve tahlil örnekleri alınırken ya da değerlendirilirken yapılan hataların belirlenmesi (dozaj, boyama hataları, vb.), hekimin yorgun olmasından kaynaklı hataların azaltılması,
- Hastanın sürekli izleminin sağlanması, yer ve zaman fark etmeksizin hekimin hastasının verilerine ulaşabilmesi,
- Yapay zeka uygulamaları kullanılarak olası tedavi ve bakım protokollerinin oluşturulması, bu tedavi ve bakım protokollerinin hastaya ne gibi yarar/zarar sağlayabileceğinin tahmin edilmesi, tedavi ve bakım uygulamalarının geliştirilmesi,
- Yapay zeka destekli robotların yardımcı cerrah olarak kullanımı, bu robotlar aracılığı ile yer ve zaman farkı olmaksızın dünyanın herhangi bir yerindeki hekimin diğer bir yerindeki ameliyatı yapması,
- Yapay zeka destekli uygulamalarla, hastanın ilaçlarını doğru dozda, doğru zamanda, doğru yöntemle almasının sağlanması, ilaca bağlı oluşan tepkilerin tespit edilmesi,
- Yapay zekâ teknolojileri ile moleküler düzeyde ilaç geliştirme çalışmalarının desteklenmesi,

- Yapay zeka temelli klinik karar destek sistemleri ile tedavi sonrası komplikasyonların belirlenmesi ve izlenmesi, hastaya uygulanan tedavinin devam ettirilip ettirilemeyeceğine karar verilmesi,
- Evde bakımda yapay zekâ temelli robotların kullanımı ile hastaların evlerinde izlenmesi, hastaların ilaçlarını doğru dozda, doğru zamanda, doğru yöntemle almasının sağlanması, acil durumda ekiplerine haber verilmesi,

Sağlık Hizmeti Sunumunda Yapay Zekâ Uygulamalarının Kullanım Avantajları

Sağlık hizmeti sunumunda yapay zeka uygulamalarının kullanımındaki artış, beraberinde çeşitli avantajları ve dezavantajları da getirmektedir (Curioni-Fontecedro, 2017; Pedrosa ve ark., 2018; Davenport ve Kalakota, 2019; Yan, 2020; Onay ve Onay, 2020; Bohr ve Memarzadeh, 2020; Akalın ve Veranyurt, 2021; Saibene, Assale ve Giltri, 2021).

Sağlık Hizmeti Sunumunda Yapay Zekâ Uygulamalarının Kullanım Avantajları

- İş tanımlarının yeniden yapılması, iş yükünün azaltılması, manuel olarak yapılan ve/veya beceri isteyen birçok işin otomatize edilmesi ve standart hale getirilmesi,
- Sağlık hizmetlerinin sunumunda kalite ve verimliliğin artması, maliyetlerin azalması, insan ve/veya sistem kaynaklı hataların azalması,
- Görüntüleme, laboratuvar test ve tahlil sonuçlarının hızla değerlendirilmesi, hastalıkların karakterizasyonun netleştirilmesi, hastalıkların teşhisinin kolaylaşması ve hastalıkların kısa sürede tanılanması,
- Raporlanmanın hızlı ve güvenilir şekilde yapılması, raporlama süreçlerinin standardizasyonun sağlanması,
- Emek ve zaman tasarrufunun sağlanması, tanı, tedavi ve ilaç geliştirme maliyetlerinin azaltılması, performans ve verimliliğinin arttırılması,
- Arşivlemede fiziksel alan sıkıntısının ortadan kaldırılması,
- Sağlık kurum/kuruluşlarına gereksiz başvuruların önlenmesi, yatış ve tedavi maliyetlerinin azalması

Sağlık Hizmeti Sunumunda Yapay Zekâ Uygulamalarının Kullanım Dezavantajları

- Algoritmayı geliştiren mühendislerin yeterli tıbbi bilgiye sahip olmamasına bağlı hataların oluşması, algoritmayı kullanacak hekimin konuya hâkim olmaması sonucu yanlış kullanım ve yorumlamaya bağlı hataların ortaya çıkması,
- Veri setlerinin oluşması için gereken yeterli süre tamamlanmadığından yeterli büyüklükte veri setlerinin olmamasına

- Yeterli büyüklükte veri setlerinin/yeterli sayıda verinin olmamasına bağlı hatalı sonuçların elde edilmesi,
- Yanlış ve yetersiz veri girişi ya da veri setlerinin doğruluğunun kontrol edilmemesine bağlı yanıltıcı ve güvenilir olmayan sonuçların elde edilesi,
- Belirli bir yapay zeka teknolojisinin neler yapabileceğini veya yapamayacağını anlama eksikliği,
- Yapay zeka temelli teşhis ve tedavi uygulamalarının klinik iş akışlarına ve elektronik sağlık kayıtları sistemine dahil edilmesinde yaşanan zorlukların olması,
- Yapay zeka uygulamalarını kullanabilecek iyi eğitimli iş gücü eksikliği,
- Etik ve yasal sorumlulukların net olarak tanımlanmamış olması, bu sorumlulukların yasal olarak güvence altına alınmamış olması, yasal ve etik sorunların tespit edilmesi ve izlenmesi amacıyla gereken denetim sisteminin kurulmamış olması

Teşhis ve Tedavi Planlamasında Yapay Zeka

Yapay zekanın teşhis ve tedavinin planlanmasında kullanımı giderek artmaktadır (Liu ve ark., 2021; Keleş, 2022). Hastanın anamnezini sistemik ve detaylı bir şekilde sorgulayan yapay zeka uygulamaları, sanal bir veri tabanı oluşturmakta, böylece hekime teşhis ve tedavi planlamasında yardımcı olmaktadır (Tandon et al., 2020). Yapay zeka, tanılama için gereken sürenin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Klinik muayene bulguları, klinik testler, biyokimyasal testler, radyolojik görüntüler, endoskopik ve patolojik bulgular yapay zeka uygulamaları araçları ile hızla değerlendirilerek hekimlerin karar verme ve tanı koyma sürecini hızlandırmakta ve tedavi sürecini planlamasını kolaylaştırmaktadır (Tomita ve ark., 2019; Keleş, 2022; Gulati ve ark., 2020). Günümüzde yapay zeka uygulamaları ile meme kanseri ve mide kanseri 60 saniyede tanılanabilmektedir (Kumar, Gadag ve Nayak, 2021; Ueyama ve ark., 2021).

Lösemi, meme kanseri, beyin tümörü, melanom, kalp yetmezliği, diyabet, astım, romatoid artrit, maküler ödem, gibi çeşitli hastalıklarda tanının konulması ve tedavinin planlamasında, hastalıklarla ilişkili komplikasyonların öngörülmesinde ve mortalite oranlarının tahmin edilmesinde derin öğrenme, bulanık mantık ve yapay sinir ağları gibi yapay zekâ yöntem ve araçları kullanılmaktadır (Senders, 2017; Contreras ve Vehi, 2018; Abelson ve ark., 2018; Ting ve ark., 2019; Stoel, 2020; Chen ve ark., 2021; Elemento ve ark.,2021; Aslan, 2022). Yapay zeka, onkolojide, patolojide ve radyolojide kanserlerin doğru tanılanmasının yanı sıra kanserin derecelendirilmesi, hasta sonuçlarını tahmin edilmesi ve tedavi kararlarının optimize edilmesi amacıyla da kullanılmaktadır (Estava ve ark., 2017; Haenssle ve ark., 2018; Bi ve ark., 2019; Chen ve ark., 2021).

Meme kanseri riskini doğru bir şekilde tahmin edebilmek için geliştirilen yapay zeka uygulamasının, hastanın meme kanseri mamografi ve patoloji raporlarını değerlendirerek meme kanserini %99 oranında doğru ve doktordan 30 kat daha hızlı bir şekilde tespit edebildiği saptanmıştır (Griffits, 2016). Bir diğer çalışmalarda, mamografi ile meme kanseri taramalarında yapay zeka uygulamalarının radyologlardan daha yüksek oranda doğru tanı koyduğu ve radyologların iş yükünü azalttığı belirlenmiştir (Rodriguez-Ruiz, 2019). Yapılan bir başka çalışmada, yapay zekanın (%95) cilt kanserini dermatologlardan (%87) daha yüksek oranda ve daha doğru tespit edebileceği gösterilmiştir (Haenssle ve ark., 2018). Bununla birlikte, yapay sinir ağları, prekanser ya da ağız kanseri riski yüksek olan hastaların tanısının konulması, kanserin derecelendirilmesi ve tedavi planının yapılmasında da kullanılmaktadır başlamıştır (Tandon ve ark., 2020). Wentzensen ve arkadaşları tarafından rahim ağzı kanseri taraması için, biyopsiye dayalı standartlar doğrultusunda bir derin öğrenme modeli oluşturulmuş ve bu model kullanılarak elde edilen sonuçlar ile Pap smear sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda, derin öğrenme ve Pap smear sonuçlarının eşit duyarlılığa sahip olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada, derin öğrenme modeli ile elde edilen sonuçların önemli ölçüde daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu ve Pap smear'a göre gereksiz kolposkopileri üçte bir oranında azalttığı saptanmıştır (Wentzensen ve ark., 2021).

Günümüzde, kalp iskemisi ve hipovolemi gibi durumların sürekli analiz edilmesinde ve müdahale edilmesi gerek durumların tespitinde, yapay zeka uygulamalarından bulanık mantık ve yapay sinir ağları kullanılmaktadır (Briganti ve Le Moine, 2020; Kumar, Gadag ve Nayak, 2021). Kardiyoloji, nöroşirürji, radyoloji ve yoğun bakım alanlarında verilerin yorumlanması, karar verilmesi ve mortalite oranlarının öngörülmesi amacıyla, makine öğrenmesi ve/veya derin öğrenme modeli kullanılmaktadır (Senders ve ark., 2017; Nanayakkara ve ark., 2018; Chen ve ark., 2021; Elemento ve ark.,2021). Yine, kardiyomiyopati, pulmoner hipertansiyon, onkolojik hastalıklar, ailesel bazı hastalıklar gibi hastalıkların ve kardiyomiyopati fenotiplerinin tanılanmasında derin öğrenme modeli kullanılmaktadır (Krittanawong ve ark., 2017; Chen ve ark., 2021; Elemento ve ark.,2021). Diğer taraftan acil serviste hastaların sınıflandırılması ve verilerin yorumlanmasında, dermotolojik hastalıkların tanılanmasında yapay sinir ağlarının kullanımı söz konusudur (Esteva ve ark., 2017; Berlyand ve ark., 2018).

Diş hekimliği alanında lezyonları ve anormal yapıları saptamak, risk faktörlerini belirlemek ve önceliklendirmek, en iyi tedavi yöntemini seçebilmek, tedavi sonuçlarını simüle etmek ve değerlendirmek için çok sayıdaki elektronik dental veriden yararlanılan yapay zeka yöntem ve araçları kullanılmaktadır (Shan ve ark., 2021; Carrillo-Perez ve ark., 2022). Yapay zeka uygulamaları ile oftalmoloji

alanında, görme alanları, fundus fotoğrafları ve optik koherens tomografi kayıtları değerlendirilerek diyabetik retinopati, prematüre retinopati, glokom, maküler ödem ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon saptanabilmektedir (Ting ve ark., 2019).

Tedavi sürecinin etkinliğinin sağlanması ve sürdürülmesinde, hastalara yapılan danışmanlık önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde yapay zekanın hasta danışmanlığında kullanımına ilişkin örneklerin de olduğu görülmektedir. Ayers ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada, bir sosyal medya forumundan rastgele seçilen 195 hastanın sorduğu sorulara doktorların ve yapay zekaya sahip sohbet robotlarının yanıtlarını karşılaştırılmış, sohbet robotlarının yanıtlarının doktor yanıtlarına göre daha fazla tercih edildiği ve hem kalite hem de empati açısından önemli ölçüde daha yüksek puan aldığı saptanmıştır (Ayers ve ark., 2023).

Günümüzde sağlıkta yapay zeka kullanımındaki artış, yeni yapay zeka uygulamalarının da gelişimine ve yapay zeka uygulamalarının birbirine karşı üstünlüklerinin karşılaştırılmasına yol açmaktadır (Kosaraju ve ark., 2020; Karadağ ve Özdemir, 2023). Yapılan bir çalışmada dört ayrı yapay sinir ağı modelinin beyin tümörlerinin tanılanmasındaki etkinliği değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede, dört modelden biri hariç beyin tümörlerini tanımada %90'ın üzerinde etkin olduğu belirlenmiştir (Karadağ ve Özdemir, 2023). Son yıllarda patolojik görüntülerin analizi için derin öğrenme modeline dayalı olarak geliştirilen bir yapay zeka uygulamasının mide kanserini tanılamada diğer yapay zeka uygulamalarından daha iyi sonuçlar sergilediği görülmüştür (Kosaraju ve ark., 2020).

Kişiselleştirilmiş Tıpta Yapay Zeka

Biyomedikal mühendisliği, kişiselleştirilmiş tıp, ortaya çıkan yeni teknolojiler, büyük veri ve bilgi teknolojileri ile yapay zeka olmak üzere birbirini tamamlayan dört alana odaklanmıştır. Bu alanların her biriyle ilişkili araştırmalardan elde edilen bilgilerin entegrasyonu ve kullanımı, ilaçlar ve prognostik araçlar gibi kişiselleştirilmiş sağlık ürünlerinin oluşturulması için gereklidir. Yapay zeka bu alanlardan biri olmakla birlikte diğer aşamaları da destekleyen bir araçtır (Shorck, 2019). Kişiselleştirilmiş tıp, ilaçların ve sağlık cihazlarının geliştirilmesine benzer şekilde beş aşamalı bir sürece sahiptir (Tablo 1) (Shorck, 2019):

P0: Tanı konmasını veya bir bireyin bir hastalığa yakalanma riskininin belirlenmesini içerir.

P1: Bir hastalığa neden olan veya neden olabilecek temel patofizyolojik süreçlerin tanımlanmasını içerir.

P2: P0 ve P1 aşamalarında yapılan tanımlamalar doğrultusunda yapılacak müdahalenin belirlenmesini içerir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

P3: Önceki aşamada tanımlanan müdahalenin birey üzerinde test edilmesini içerir.

P4: Müdahale sonucunun uygun veritabanlarında depolanmasını içerir.

Verilen depolanması ve sonuçların saklanması, diğer hastaların değerlendirilmesinde veya veri madenciliği girişimlerinde kullanılabilir (Shorck, 2019).

Tablo 1. Genel İlaç ve Cihaz Geliştirme ve Kişiselleştirilmiş Tıp Aşamaları (Shorck, 2019)

Genel İlaç ve Cihaz Geliştirme	**Kişiselleştirilmiş Tıp**
T0:Buluş/Klinik öncesi Hedef belirleme Hedef doğrulama Toksisite	***P0:Tanı*** Genetik yapı/Biyokimyasal/ Fiziksel Muayene Çevresel değerlendirme Etkileşim
T1: İnsanda ilk uygulama/Kavramın ispatı Doz aralığı ve güvenliği çalışmaları Hasta katılımı Örneklem sayısı bir olan çalışma	***P1: Müdahale noktasının değerlendirilmesi*** Moleküler fizyolojik çalışma Model organizma çalışmaları Avatar kullanımı
T2: Klinik değerlendirme Populasyon çalışmaları ve denemeleri Sonuçların izlenmesi Sekonder etki	***P2: Müdahale seçimi*** İlaç/müdahale yeniden kullanımı Hücre ve gen tedavileri Entegrasyon
T3: Klinik uygulama Dağıtım çalışmaları/optimizasyon Sağlık sistemine uyarlama Anketler	***P3: Müdahalenin test edilmesi*** Örneklem sayısı bir olan çalışma tasarımı Fenotipik izleme İlaç izlemi
T4: Dağıtım sonrası değerlendirme Kabul ve deneyim İyileştirme ve uyarlama Yasal sorunlar	***P4: Veri depolama/Sonuçların saklanması*** Şüpheli sonuçları veri tabanında birleştirme Diğer hastalarda kullanılabilirliği

	Açık kaynak oluşturma
↓	↓
Toplum yararı	***Hasta yararı***

Kişiselleştirilmiş tıp, kişinin genetik yapısı, yaşam tarzı, kişisel farklılıkları, davranışları ve içinde bulunduğu çevresel faktörler dikkate alarak tahmine dayalı tanı, hedefe yönelik önleme, sağlık hizmetlerinin kişiselleştirilmesi ve bu süreçlere bireylerin aktif katılımın sağlanmasına yönelik uygulanan bir sağlık sistemi modelidir (Goetz ve Schork, 2018; Alonso, De La Torre Díez ve Zapiraín, 2019; Elemento, 2020; Longo ve ark., 2021). Bu modelin sağlık alanında kullanılması ile her hasta bütüncül bir yaklaşımla ele alınmakta ve sağlık hizmeti sunumunda hastaya özel tanı ve tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Alonso, De La Torre Díez ve Zapiraín, 2019).

Kişiselleştirilmiş tıp modeli, 4P olarak adlandırılan dört basamaktan oluşmaktadır: Predictive (Tahmin Edici/Öngörücü Tıp), Preventive (Koruyucu/Önleyici Tıp), Personalized (Kişiye Özel Tıp) ve Participatory (Katılımcı Tıp) (Alonso, De La Torre Díez ve Zapiraín, 2019; Orth ve ark., 2019; Briganti ve Le Moine, 2020; Longo ve ark., 2021; Slim, Selvy ve Veziant, 2021; Uzun, 2020) :

Predictive (Tahmin Edici/Öngörücü Tıp): Biyomedikal görüntüleme, genetik ve diğer laboratuvar test sonuçları ile giyilebilir teknolojilerin kullanımı sonucu elde edilen kişiye özel veri tabanının yapay zekâ gibi teknolojik araçlar kullanılarak değerlendirilmesi sonucu; bireyin sağlık durumunu, oluşabilecek kritik durumları ve ortaya çıkabilecek sağlıkla ilişkili riskleri öngörebilme

Preventive(Koruyucu/Önleyici Tıp): Bireyin biyolojik özelliklerinin yanı sıra, çevresel, sosyal ve psikolojik yönlerini de dikkate alarak öngörülen kritik durumların gelişimini ve risklerin gerçekleşmesini önlemek amacıyla planlanan müdahaleler

Personalized (Kişiye Özel Tıp): Kişiye özgü biyolojik ve çevresel faktörleri de göz önünde bulundurarak, her birey için genetik profiline uygun sağlık hizmeti sunulması

Participatory (Katılımcı Tıp): Bireyin kendi sağlığı hakkında sorumluluk alabilmesi ve kişisel kararlar verebilmesi için sağlık profesyonelleri ile iş birliği yapması

Kişiselleştirilmiş tıp, hastalık prognozunun ve ilaçların etkilerinin genomik profil veya sağlıkla ilgili diğer belirteçlere dayalı olarak kişiselleştirilmiş şekilde izlendiği yeni bir paradigmadır (Briganti ve Le Moine, 2020; Longo ve ark., 2021; Gifari ve ark., 2021). Kişiselleştirilmiş tıbbın amacı, doğru hastaya, doğru

zamanda ve dozda doğru ilaç ve/veya müdahaleyi sağlamaktır. Kişiselleştirilmiş hassas tıp uygulamaları tedavide kullanılan ilacın hastaya en az yan etkiyle en çok fayda sağlayacak uygun dozun verilerek olası en iyi tedavi seçeneğinin kullanıldığı hasta merkezli uygulamalardır (Fröhlich ve ark., 2018; Briganti ve Le Moine, 2020; Gifari ve ark., 2021).

Kişiselleştirilmiş tıpta yapay zeka kullanımı, bireylerin var olan hastalıklarının altında yatan patolojinin belirlenmesi, uygulanacak en doğru müdahalenin tanımlanmasına, müdahalelerin etki mekanizmalarına ve uygulanan müdahalenin işe yarayıp yaramadığının test edilmesine odaklanmıştır (Shorck, 2019; Briganti ve Le Moine, 2020). Yapay zeka uygulamaları, belirli hastalıklar için yüksek genetik riske sahip bireylerin belirlenmesinde, bu bireylerde hastalıkların gelişiminin önlenmesinde veya genetik yatkınlığa sahip bireylerin sürekli izlemini sağlayarak hastalıkları erken tanılanmasında da kullanılabilmektedir (Shorck, 2019). Hastanın anamnezini sistemik ve detaylı bir şekilde sorgulayan yapay zeka uygulamaları, ayrıntıların atlanmasını önlemekte ve her hasta için sanal bir veri tabanı oluşturmakta, böylece hekimin teşhis ve tedavi planlamasında yardımcı olmaktadır (Tandon et al., 2020). Yapay zekaya dayalı kişiselleştirilmiş tıp, hekimleri hastaya uygun tedavinin seçimi ve hastanın takibi konusunda desteklerken, ilaçlara verilen olumsuz reaksiyonların azaltılmasına ve tedaviye yanıtın artmasına katkıda bulunmaktadır (Sebastiani ve ark., 2022).

Kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının kullanımı, sürekli artan biyomoleküler ve sağlıkla ilgili verilerden elde edilen bilgilerin yapay zeka araçları tarafından başarılı bir şekilde değerlenmesine bağlı olarak giderek yaygınlaşmaktadır (Gifari ve ark., 2019). Ulusal ve uluslararası düzeyde sağlık ve genetik verilerinin standardizasyonu ve bir havuzda toplanması, çoklu verilerin (MR ve BT taramaları, elektronik tıbbi kayıtlar, mobil sensörlerden gelen ambulatuvar veriler gibi) kullanımına izin verilmesi ve sağlık profesyonellerinin yapay zeka modellerinin geliştirilmesine katkıda bulunması yapay zekanın kişiselleştirilmiş tıp alanında kullanımını kolaylaştırmaktadır (Gifari ve ark., 2019; Briganti ve Le Moine, 2020).

Yapay zeka uygulamalarının sağlık hizmetlerinde kullanımı, çözülmesi gereken birçok teknik, etik ve yasal sorunu beraberine getirmektedir (Char ve ark., 2018; Koteluk ve ark., 2021). Yapay zekanın üstesinden gelmesi gereken ana teknik sorun, sistemin kararlarını etkileyebilecek girdi verilerindeki olası manipülasyonların sayısıdır (Koteluk ve ark., 2021).

Çok sayıda bireyden toplanan veriler, hedef bireyin kişiselleştirilmiş tedavi kararını vermek için yeterli olmayabilir. Hedef bireyin sağlık durumunda değişikliğe neden olabilecek faktörlerin belirlenmesi için, söz konusu birey hakkında

daha fazla veriye (Gen dizileme, görüntüleme, biyoelektronik sağlık kaydı ve diğer tıbbi veriler gibi) ihtiyaç vardır (Fisher ve ark., 2018; Shorck, 2019; Gifari ve ark., 2021).

Karar destek sistemlerinde yeterince büyük bir veri seti kullanılırsa, oluşturulan algoritmalar çok güvenilir tahminler üretebilmektedir, ancak bu algoritmalar çeşitli girdiler ve çıktılar arasındaki nedensel ilişkileri belirlemek için tasarlanmadığından, girdiler/veriler ve çıktılar/tahminler arasındaki ilişkileri anlamak çok zor olabilir (Voosen, 2017; Shorck, 2019; Gifari ve ark., 2021).

Yapay zeka temelli uygulamalarda, eşleştirme algoritması veya şeması yanlış olabileceğinden ya da sistemin karar verme yeteneği eksik veya önyargılı bir veri kümesi üzerinden değerlendirme yapabileceğinden tutarsız veya yanlış sonuçlar elde edilebilir. Bunun önlenmesi için, yapay zeka temelli sağlık uygulamalarının faydalarının incelenmesine veya sonuçların randomize klinik deneylerle test edilmesi gerekmektedir (Abramoff ve ark., 2018; Lazer ve ark., 2018; Shorck, 2019; Gifari ve ark., 2021). Bu durumu önlemek için, karar destek sistemlerini klinik deneylerde test etmek yerine, karar destek kurallarının veya algoritmalarının sürekli güncellendiği öğrenme sistemleri kullanılabilir. Ancak, bu durumda sistemin doğru ve güvenilir bir karar destek algoritmasına sahip bir sisteme dönüşmesinin uzun zaman alabileceği unutulmamalıdır (Frieden, 2017; Shorck, 2019).

Yapay zekanın insan önyargılarını taklit edebileceği ve her türlü ayrımcılığa eğilimli olabileceğine dair endişeler vardır. Bununla birlikte, yapay zeka uygulamalarındaki algoritmaların etik dışı bir şekilde çalıştırılması ve kontrolsüz şekilde oluşturulması riski bulunmaktadır (Koteluk ve ark., 2021). Bu olumsuzların önlenmesi için yasal düzenlemelerin oluşturulması ve hayat geçirilmesi gerekmektedir (Koteluk ve ark., 2021).

Sağlık Bilgi Sistemleri ve Yönetiminde Yapay Zeka

Dünya genelinde internetin gelişmesi ile birlikte ortaya çıkan dijital bir dönüşüm sağlık sektöründe de yapay zeka uygulamalarının kullanımında artışa neden olmuştur (Akalın ve Veranturt, 2021). Günümüzde kullanımı gün geçtikçe artan yapay zekâ uygulamaları, sağlık hizmetlerinde ve yönetiminde meydana gelen problemlerin çözülmesinde; sağlık kurum/kuruluşlarında alınacak genel idari kararların alınmasında ve yürütülmesinde; hastalıkların teşhis ve tedavisinde ve ortaya çıkabilecek hastalıkların tahmin edilmesinde kullanılmaya başlamıştır. Sağlıkta bilişim teknolojilerinin en önemli uygulama alanlarından biri de yapay zekâ uygulamalarıdır (He ve ark., 2019; Akalın ve Veranturt, 2021).

Sağlık bilgi sistemleri ve yönetiminde yapay zekâ uygulamalarının kullanım amacı, maliyetlerin azaltılması, kalitenin arttırılması, insan kaynaklı hataların azaltılması, olumsuzlukların giderilmesi, verimliliğin ve performansın arttırılma-

sıdır (Jiang ve ark., 2017; He ve ark., 2019; Akalın ve Veranturt, 2021). Günümüzde, yapay zeka yöntem ve araçlarının kullanımı şeffaflık, veri standardizasyonu, gizlilik ve hasta güvenliği konularında önemli gelişmelere neden olmuştur (He ve ark., 2019).

Makine öğrenmesi gibi yapay zeka yöntem ve araçlarının sağlık sistemine entegre edilmesi sonucu hastalar ilgili sağlık hizmeti almak istedikleri birime daha kolay erişim sağlayabilmekte, daha az maliyetle, daha kesin ve kaliteli sağlık sonuçlarına ulaşılabilmektedir (Ahmed, Mohamed, Zeeshan ve Dong, 2020; Mekov, Miravitlles ve Petkov, 2020).

Sağlık alanında, tanı ve tedavi sürecinin etkin şekilde yönetilebilmesi için Google DeepMind Health, IBM Watson Health, Microsoft Project Hanover, Apple, ProMed-mail, CPAS, FİTAS, e-Nabız, MHRS gibi çeşitli yapay zeka temelli bilişim sistemleri geliştirilmiştir (Uzun, 2020; Çilhoroz ve Işık, 2021; Akalın ve Veranyurt, 2021).

***Google DeepMind Health*:** Yapay zeka uygulamalarının geliştirilmesi ve bu uygulamaların sosyal etkisinin izlenmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu uygulamanın iki temel hedefi vardır: 1) Hastalar, hemşireler ve hekimler için pratik bir uygulama haline gelme ve diğer sağlık sistemlerini destekleme 2) Sürdürülebilirliği sağlama ve daha fazla sağlık kurum ve kuruluşu ile çalışarak daha fazla hastaya yardımcı olma.

***IBM Watson Health*:** IBM Watson, insanların konuştuğu dilleri algılayabilen, sorulan sorulara doğruluğu yüksek, konuyla ilgili ve hızlı cevaplar üretebilen, verileri gerçek zamanlı olarak işleyip sunabilen, kendi içindeki karar süreçlerini sürekli olarak optimize edebilen, kişinin tüm sağlık kayıtlarını entegre ederek olası hastalıkları öngörebilen ve kişiye özel çözümler üretebilen bir yapay zeka uygulamasıdır.

Microsoft Project Hanover: Yapay zeka destekli ve bulut tabanlı bir uygulamadır. Üç temel uygulamayı içermektedir: 1) Metni yapılandırılmış veri tabanlarına dönüştürme 2) Kanser karar desteği sağlama 3) Kronik hastalık yönetiminde artan maliyetleri azaltma ve önleyici kişiselleştirilmiş tıp için yapay zeka teknolojisi geliştirme.

Apple: Üçüncü taraf sağlık donanımıyla da çalışabilen ve sağlıkla ilgili yazılım geliştirmeyi destekleyen bir platform sunmaktadır. Veri gizliliğine ve güvenliğine odaklanmaktadır. Hasta verilerinin paylaşılması ve korunmasına ilişkin sıkı düzenlemelere sahiptir.

ProMed-mail: *O*rtaya çıkan hastalıkları izlemek ve gerçek zamanlı olarak raporlamak amacıyla geliştirilmiş bir uygulamadır.

Capacity Planning and Analysis System (CPAS): Makine öğrenmesi tabanlı sistem Covid-19 pandemisinde kapasite planlama ve analiz amaçlı geliştirilmiştir.

Filyasyon ve İzolasyon Takip Sistemi (FİTAS): Covid-19 pandemisi sürecinde filyasyon yapılan alandan verilerin anlık olarak sisteme kaydedilmesini, hızla analiz edilmesini ve Covid-19 pandemisi yayılım haritasının çıkarılmasını sağlama amacıyla geliştirilmiştir.

e-Nabız: e-Nabız, Sağlık Bakanlığı tarafından tansiyon, nabız, şeker, ağırlık gibi kişisel sağlık bilgilerinin yönetilmesi ve izlenmesini sağlayan yapay zeka temelli bir uygulamaları içeren bir sitemdir. Hastane randevularının planlanması, organ bağışı bildirimlerinin yapılması gibi fonksiyonları da içermektedir. Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) ile entegredir.

Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS): Yapay zekâ tabanlı uygulama Aile hekimliği performans raporları, hastaneye yatış, ameliyat, tanı vb. gibi parametrelerin izlendiği ve bu konulara ilişkin raporların alınabildiği bir sistemdir. E-Nabız sistem ile entegredir.

Sağlık Hizmetlerinde Yapay Zekanın Geleceği

Sağlık profesyonellerinin sağlık hizmetlerinde giderek artan dijitalleşme sürecine uyum sağlaması, buna bağlı olarak sağlık alanında yapay zeka uygulamalarının kullanımının artması ve eğitim müfredatlarına yapay zeka eğitimlerinin dâhil edilmesi, yapay zeka tabanlı klinik karar destek sistemlerinin kullanımının yaygınlaşması sonucu tanı ve tedavi aşamasında harcanan süre kısalmakta, hata oranı azalmakta, bireye özgü tedavi süreçleri oluşturulmakta, hasta ve çalışan memnuniyeti artırılmakta, maliyette azalma ve hizmet kalitesinde artma görülmektedir. Dijitalleşmenin getirdiği yapay zeka uygulamaları gibi yeniliklerin ve gelişmelerin takip edilmesi, kurum/kuruluşa kazandırılması sonucu, kurum/kuruluşta verimlilik ve memnuniyet artmakta, diğer kurum/kuruluşlar karşısında rekabet avantajı sağlanmaktadır (Sisinni ve ark., 2018; Song ve ark., 2018; Yu, Beam ve Kohane, 2018).

Sağlık alanında yapay zeka uygulamalarının kullanımına ilişkin geleceğe yönelik öngörüler şunlardır (Sisinni ve ark., 2018; Song ve ark., 2018; Yu, Beam ve Kohane, 2018; Davenport ve Kalakota, 2019; Sulis ve ark., 2020; Bohr ve Memarzadeh, 2020; Briganti ve Le Moine, 2020; Secinaro ve ark., 2021):

- Hastalıkların (özellikle görülme sıklığı giderek artan kanser, obezite ve kalp hastalıkları gibi hastalıkların) tanı, tedavi ve izleminde daha fazla rol alacaktır.
- İlaç geliştirme çalışmalarında, giderek artan ekonomik ve/veya iklim kaynaklı problemler nedeniyle daha fazla kullanılacaktır.

- Sağlık hizmeti mobil uygulamalarında ve elektronik sağlık kayıtları sistemlerinde kullanımı daha da artacaktır.
- Belirli sağlık problemlerine değil, tüm sağlık sorunlarını kapsayan teşhis ve tedavi süreçlerinin yer aldığı bir yapıya dönüşecektir.
- Veri depolama ve işleme gibi sağlık yönetim süreçlerinin belirli bir kısmını değil tümünü kapsayacak bir boyuta ulaşacaktır.
- Sağlık alanında yapay zeka uygulamalarının kullanımının dünya genelinde artışı ile birlikte, bu konuda politikaların ve standartların oluşturulması gerekecektir.
- Robotik uygulamalar, kişisel ve kitlesel karar destek sitemlerini de içerecek hale gelecektir.
- Kişisel sağlık desteği konusunda geliştirilen giyilebilir teknolojiler (akıllı saatler, bileklikler, tartılar, ayakkabılar, vb.) gibi araçların sayısı ve kapsamı artacaktır.
- Özellikle genetik alanındaki gelişmelere bağlı olarak kişiselleştirilmiş tedavilerin sayısında ve uygulanmasında artış olacaktır.
- Verilerin doğrulanması, kullanımı ve korunması konusunda ortaya çıkabilecek yasal ve etik sorunların önlenmesi için yapılan yasal düzenlemelerin kapsamı genişletecek ve denetim sitemleri kurulacaktır.
- Daha uzak bir gelecekte, kiosk ve robotlarla donanmış sağlık merkezlerinin/ hastanelerinin oluşturulması söz konusu olabilecektir.

Özetle; Sağlıkta yapay zeka uygulamalarının kullanım alanı ve kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Yapay zeka tanı ve teşhis süresinin kısaltılması, hasta izleminin kolaylaştırılması, iş yükünün ve tükenmişliğin azaltılması, kaynakların verimli ve etkin kullanımı gibi avantajları beraberinde getirmektedir. Ancak, bu durum sağlık personelinin yapay zeka kullanımına ilişkin endişelerinin azaltılması, bu konudaki bilgi ve yetkinliğinin arttırılması, doğru ve etkin kullanım, hataların önlenmesi, uygulama protokollerinin netleştirilmesi, yasal düzenlemelerin hayata geçirilmesi gibi çok sayıda sorunu da beraberinde getirdiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

Çilhoroz, Y., & Oğuz, I. (2021). Yapay Zekâ: Sağlık Hizmetlerinden Uygulamalar. *Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, *23*(2), 573-588.

Chen, Z. H., Lin, L., Wu, C. F., Li, C. F., Xu, R. H., & Sun, Y. (2021). Artificial intelligence for assisting cancer diagnosis and treatment in the era of precision medicine. *Cancer Communications*, *41*(11), 1100-1115.

Davenport, T., & Kalakota, R. (2019). The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future healthcare journal*, *6*(2), 94.

Ossowska, A., Kusiak, A., & Świetlik, D. (2022). Artificial intelligence in dentistry—Narrative review. *International journal of environmental research and public health*, *19*(6), 3449.

Liu, P. R., Lu, L., Zhang, J. Y., Huo, T. T., Liu, S. X., & Ye, Z. W. (2021). Application of artificial intelligence in medicine: an overview. *Current Medical Science*, *41*(6), 1105-1115.

Rigla, M., García-Sáez, G., Pons, B. ve Hernando, M. E. (2018). Artificial intelligence methodologies and their application to diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(2), 303-310.

Kalis, B., Collier, M., & Fu, R. (2018). 10 promising AI applications in health care. *Harvard Business Review*. (https://www.investkl.gov.my/clients/asset_28B5D799-69B3-4BCB-B61B-D284619547A3/uploads/10-Promising-AI-Applications-in-HealthCare.PDF)

Uzun, T. (2020). Yapay zeka ve sağlık uygulamaları. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, *3*(1), 80-92.

Secinaro, S., Calandra, D., Secinaro, A., Muthurangu, V., & Biancone, P. (2021). The role of artificial intelligence in healthcare: a structured literature review. BMC Medical İnformatics And Decision Making, 21, 1-23.

Mesko, B. (2017). Yapay zekayla tıbbi karar almak. Ed. *Bertalan Mesko, Tıbbın Geleceğine Yolculuk*, Optimist Yayın Grubu, İstanbul. p.174-183.

Curioni-Fontecedro, A. (2017). A new era of oncology through artificial intelligence. ESMO Open; 2(2): e000198.

Guo, J., & Li, B. (2018). The application of medical artificial intelligence technology in rural areas of developing countries. *Health equity*, *2*(1), 174-181.

Yan, Y. (2020). MCI progression classification for early diagnosis of Alzheimer's disease using machine learning and deep learning methods. Res. Biomed. 36:311–331.

Muraro, C., Polato, M., Bortoli, M., Aiolli, F., & Orian, L. (2020). Radical scavenging activity of natural antioxidants and drugs: Development of a combined machine learning and quantum chemistry protocol. Journal of Chemical Physics, 153(11), 1.

Thadatritharntip, W., & Vongurai, R. (2020). Artificial Intelligence Healthcare: An Empirical Study on Users' Attitude and Intention to Use toward a Personal Home Healthcare Robot to Improve Health and Wellness Conditions in Bangkok, Thailand. UTCC International Journal of Business & Economics, 12(1), 3–25.

Onay, A., & Onay, M. (2020). A drug decision support system for developing a successful drug candidate using machine learning techniques. *Current Computer-Aided Drug Design*, *16*(4), 407-419.

Bohr, A., & Memarzadeh, K. (2020). The rise of artificial intelligence in healthcare applications. In *Artificial Intelligence in healthcare* (pp. 25-60). Academic Press.

Akalın, B., & Veranyurt, Ü. (2021). Sağlık hizmetleri ve yönetiminde yapay zekâ. *Acta Infologica*, *5*(1), 231-240.

Saibene, A., Assale, M., & Giltri, M. (2021). Expert systems: Definitions, advantages and issues in medical field applications. Expert Systems with Applications, 177, 114900.

Keleş, H. (2022). Tıpta Yapay Zeka Uygulamaları. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *24*(3), 604-613.

Tandon, D., Rajawat, J., & Banerjee, M. (2020). Present and future of artificial intelligence in dentistry. *Journal of oral biology and craniofacial research*, *10*(4), 391-396.

Tomita, K., Nagao, R., Touge, H., Ikeuchi, T., Sano, H., Yamasaki, A., & Tohda, Y. (2019). Deep learning facilitates the diagnosis of adult asthma. Allergology International, 68(4), 456-461.

Gulati, S., Emmanuel, A., Patel, M., Williams, S., Haji, A., Hayee, B. H., & Neumann, H. (2020). Artificial intelligence in luminal endoscopy. *Therapeutic Advances in Gastrointestinal Endoscopy*, *13*, 2631774520935220.

Kumar, A., Gadag, S., & Nayak, U. Y. (2021). The Beginning of a New Era: Artificial Intelligence in Healthcare. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, *11*(3), 414.

Ueyama, H., Kato, Y., Akazawa, Y., Yatagai, N., Komori, H., Takeda, T., ... & Tada, T. (2021). Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for diagnosis of early gastric cancer based on magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *36*(2), 482-48

Senders, J. T., Arnaout, O., Karhade, A. V., Dasenbrock, H. H., Gormley, W. B., Broekman, M. L., & Smith, T. R. (2018). Natural and artificial intelligence in neurosurgery: a systematic review. *Neurosurgery*, *83*(2), 181-192.

Contreras, I. ve Vehi, J. (2018). Artificial intelligence for diabetes management and decision support: Literature review. *Journal of medical Internet Research*, 20(5), 1-21.

Abelson, S., Collord, G., Ng, S. W., Weissbrod, O., Mendelson Cohen, N., Niemeyer, E., ... & Shlush, L. I. (2018). Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*, *559*(7714), 400-404.

Ting, D. S. W., Pasquale, L. R., Peng, L., Campbell, J. P., Lee, A. Y., Raman, R., ... & Wong, T. Y. (2019). Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. British Journal of Ophthalmology, 103(2), 167-175.

Stoel, B. (2020). Use of artificial intelligence in imaging in rheumatology–current status and future perspectives. *RMD open*, *6*(1), e001063.

Aslan, M. (2022). Derin Öğrenme Tabanlı Otomatik Beyin Tümör Tespiti. *Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, *34*(1), 399-407.

Elemento, O., Leslie, C., Lundin, J., & Tourassi, G. (2021). Artificial intelligence in cancer research, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Cancer*, *21*(12), 747-752.

Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., & Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. nature, 542(7639), 115-118.

Bi, W. L., Hosny, A., Schabath, M. B., Giger, M. L., Birkbak, N. J., Mehrtash, A., ... & Aerts, H. J. (2019). Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications. CA: a cancer journal for clinicians, 69(2), 127-157.

Griffiths S. This AI Software Can Tell If You’re at Risk from Cancer before Symptoms Appear’, Wired. 2016.

Haenssle, H. A., Fink, C., Schneiderbauer, R., Toberer, F., Buhl, T., Blum, A., ... & Zalaudek, I. (2018). Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Annals of oncology*, *29*(8), 1836-1842.

Rodriguez-Ruiz, A., Lång, K., Gubern-Merida, A., Broeders, M., Gennaro, G., Clauser, P., ... & Sechopoulos, I. (2019). Stand-alone artificial intelligence for breast cancer detection in mammography: comparison with 101 radiologists. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *111*(9), 916-922.

Wentzensen, N., Lahrmann, B., Clarke, M. A., Kinney, W., Tokugawa, D., Poitras, N., ... & Grabe, N. (2021). Accuracy and efficiency of deep-learning–based automation of dual stain cytology in cervical Cancer screening. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *113*(1), 72-79.

Briganti, G., & Le Moine, O. (2020). Artificial intelligence in medicine: today and tomorrow. *Frontiers in medicine*, *7*, 27.

Nanayakkara, S., Fogarty, S., Ross, K., Milosevic, Z., Richards, B., Liew, D., ... & Kaye, D. (2018). Machine learning models significant improve outcome prediction after cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(11S), A775-A775.

Berlyand, Y., Raja, A. S., Dorner, S. C., Prabhakar, A. M., Sonis, J. D., Gottumukkala, R. V., ... & Yun, B. J. (2018). How artificial intelligence could transform

emergency department operations. *The American journal of emergency medicine*, *36*(8), 1515-1517.

Shan, T., Tay, F. R., & Gu, L. (2021). Application of artificial intelligence in dentistry. *Journal of dental research*, *100*(3), 232-244.

Carrillo-Perez, F., Pecho, O. E., Morales, J. C., Paravina, R. D., Della Bona, A., Ghinea, R., ... & Herrera, L. J. (2022). Applications of artificial intelligence in dentistry: A comprehensive review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, *34*(1), 259-280.

Ayers, J. W., Poliak, A., Dredze, M., Leas, E. C., Zhu, Z., Kelley, J. B., ... & Smith, D. M. (2023). Comparing physician and artificial intelligence chatbot responses to patient questions posted to a public social media forum. *JAMA Intern Med.*,183(6):589-596.

Kosaraju, S. C., Hao, J., Koh, H. M., & Kang, M. (2020). Deep-Hipo: Multi-scale receptive field deep learning for histopathological image analysis. *Methods*, *179*, 3-13.

Karadağ, C., & ÖZDEMİR, D. (2023). Beyin Tümörü Tespiti İçin Derin Öğrenme Yöntemlerinin Karşılaştırmalı Analizi. *Artificial Intelligence Studies*, *6*(1), 1-13.

Schork, N. J. (2019). Artificial intelligence and personalized medicine. *Precision Medicine in Cancer Therapy*, 265-283.

Goetz, L. H., & Schork, N. J. (2018). Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and sterility*, *109*(6), 952-963.

Elemento, O. (2020). The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine. *Emerging Topics in Life Sciences*, *4*(2), 175-177.

Alonso, S. G., de la Torre Díez, I., & Zapiraín, B. G. (2019). Predictive, personalized, preventive and participatory (4P) medicine applied to telemedicine and eHealth in the literature. *Journal of medical systems*, *43*, 1-10.

Longo, U. G., Carnevale, A., Massaroni, C., Lo Presti, D., Berton, A., Candela, V., ... & Denaro, V. (2021). Personalized, predictive, participatory, precision, and preventive (P5) medicine in rotator cuff tears. Journal of Personalized Medicine, 11(4), 255.

Orth, M., Averina, M., Chatzipanagiotou, S., Faure, G., Haushofer, A., Kusec, V., ... & Wieland, E. (2019). Opinion: redefining the role of the physician in laboratory medicine in the context of emerging technologies, personalised medicine and patient autonomy ('4P medicine'). *Journal of clinical pathology*, *72*(3), 191-197.

Gifari, M. W., Samodro, P., & Kurniawan, D. W. (2021). Artificial intelligence toward personalized medicine. *Pharmaceut. Sci. Res*, *8*(2), 1.

Fröhlich, H., Balling, R., Beerenwinkel, N., Kohlbacher, O., Kumar, S., Lengauer, T., ... & Zupan, B. (2018). From hype to reality: data science enabling personalized medicine. *BMC medicine*, *16*(1), 1-15.

Sebastiani, M., Vacchi, C., Manfredi, A., & Cassone, G. (2022). Personalized medicine and machine learning: A roadmap for the future. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(14), 4110.

Char, D. S., Shah, N. H., & Magnus, D. (2018). Implementing machine learning in health care—addressing ethical challenges. *The New England journal of medicine*, *378*(11), 981.

Koteluk, O., Wartecki, A., Mazurek, S., Kołodziejczak, I., & Mackiewicz, A. (2021). How do machines learn? artificial intelligence as a new era in medicine. Journal of Personalized Medicine, 11(1), 32.

Fisher, A. J., Medaglia, J. D., & Jeronimus, B. F. (2018). Lack of group-to-individual generalizability is a threat to human subjects research. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(27), E6106-E6115.

Voosen, P. (2017). The AI detectives. Science, 357(6346): 22–27

Abràmoff, M. D., Lavin, P. T., Birch, M., Shah, N., & Folk, J. C. (2018). Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ digital medicine*, *1*(1), 39.

Lazer, D., Kennedy, R., King, G., & Vespignani, A. (2014). The parable of Google Flu: traps in big data analysis. *science*, *343*(6176): 1203-1205.

Frieden, T. R. (2017). Evidence for health decision making—beyond randomized, controlled trials. *New England Journal of Medicine*, *377*(5), 465-475.Koteluk

He, J., Baxter, S. L., Xu, J., Xu, J., Zhou, X., & Zhang, K. (2019). The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nature medicine*, *25*(1), 30-36.

Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., ... & Wang, Y. (2017). Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and vascular neurology*, *2*(4).

Ahmed, Z., Mohamed, K., Zeeshan, S., & Dong, X. (2020). Artificial intelligence with multi-functional machine learning platform development for better healthcare and precision medicine. *Database*, *2020*, 1-35.

Mekov, E., Miravitlles, M., & Petkov, R. (2020). Artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine. *Expert review of respiratory medicine*, *14*(6), 559-564.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Sisinni, E., Saifullah, A., Han, S., Jennehag, U., & Gidlund, M. (2018). Industrial internet of things: Challenges, opportunities, and directions. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, *14*(11), 4724-4734.

Song, X., Liu, J., Wu, J., & Mao, Y. (2018). Study on health management decision support system. *Journal of Interdisciplinary Mathematics*, *21*(6), 1463-1470.

Yu, K. H., Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Artificial intelligence in healthcare. Nature Biomedical Engineering, 2(10), 719-731.

Sulis, E., Terna, P., Di Leva, A., Boella, G., & Boccuzzi, A. (2020). Agent-oriented decision support system for business processes management with genetic algorithm optimization: an application in healthcare. *Journal of Medical Systems*, *44*(9), 1-7.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 23

CRISPR/CAS9 TEKNOLOJİSİNİN KANSER ARAŞTIRMALARINDA KULLANIMI

Arash Adamnejad GHAFOUR[1]

Dr. Öğr. Üyesi Şeref Buğra TUNÇER[2]

1. GİRİŞ

Geçen yirmi yıl boyunca çeşitli genom düzenleme teknolojileri geniş bir uygulama alanında kullanılmaktadır. Bakteriyel bağışıklık sistemi referans alınarak, CRISPR/Cas9, hem in vitro hem de in vivo olarak genetik materyalin düzenlenmesi, ekleme veya silme işlemlerini kolaylaştıran bir bit yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Bu etkileyici bakteriyel bağışıklık savunma mekanizmasının keşfi, tıp alanında eşi benzeri görülmemiş bir devrim niteliğinde değişikliğe yol açmıştır (Ratan ve diğerleri, 2018).

Hücreler transfekte edildiğinde, Cas9/gRNA kompleksi hedef diziyi gRNA'nın yardımıyla bulabilmekte ve DNA'nın bir segmentini ekleme veya silme işlemini Cas9 enziminin yardımıyla yapmaktadır (Katrekar D). Bu olayların, hücresel endojen onarım mekanizmalarını tetiklediği görülmüştür. Tamir mekanizmalarından; Birincisi Homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) (Hochheiser, Kueh, Gebhardt ve Herold, 2018), hata eğilimi olan bir mekanizmadır ve belirli bir geni etkisiz hale getirmek için kullanılabilir. İkincisi, Homoloji odaklı onarım (HDR) (Chew, 2018; Wang ve diğerleri, 2018). Uygun şekilde tasarlandığında, bir verici DNA, kesme bölgesine yerleştirilerek kırık iplik üzerine inşa edilecek bir şablon olarak hizmet edebilir. Eklenen iplik normal olabilir veya hatta hedeflenen bir mutasyon içerebilir.

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda ölüm nedenleri arasında önde gelen hastalıklardan biridir (Desantis, Ma, Goding Sauer, Newman ve Jemal, 2017; Gao, Widschwendter ve Teschendorff, 2018). Meme kanseri görülme oranı, kadınlarda agresif neoplazi genişlemesiyle birlikte dünya çapında artmaktadır.

[1] İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD.
ORCID ID: 0000-0002-4446-7783
[2] İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü,Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-8023-3223

Meme kanseri vakalarının yaklaşık %50’si ve ölümlerin %60'ı gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Hispanik, Kafkas ve Asyalı kadınlar arasında meme kanseri görülme oranlarında önemli farklılıklar bulunmaktadır.

Meme kanseri Kafkas kadınlarda yüksek oranda görülürken, Asyalı kadınlarda ise düşük oranlarda gözlenmektedir (Jones ve diğerleri, 2016; Vogel ve diğerleri, 2018). Meme kanseri araştırması, CRISPR teknolojisinin temelinde yer alan önemli bir alandır. CRISPR/Cas9, özellikle meme kanseri araştırmalarında temel, etkili ve basit bir yöntem olarak yerini almaktadır (Banerjee ve Sherwood, 2017). Bu yöntem ile kusurlu genlerin hassas bir şekilde düzenlenmesi sağlanır. Bu teknolojinin dezavantajı olarak tüm kanser türlerine uygulanmasında bazı sınırlamalarla karşılaşılmaktadır (Zuckermann, Kawauchi ve Gronych, 2017).

2. CRISPR/Cas9

Bilim insanları, CRISPR teknolojisini bakteri ve arkeler gibi prokaryotik canlıların bağışıklık sisteminde keşfetmiştir. CRISPR üzerindeki çalışmalar, 1980’li yıllarda başlamış olup uzun bir yolculuk sonucu çeşitli dönüm noktalarıyla devam etmiştir. Ancak temel yayınlar teknolojinin gelişmesiyle birlikte 2012 yılında yayınlanabilmiş ve Streptococcus pyogenes'teki bir CRISPR benzeri sisteminin genom düzenlemesi için kullanılabileceğini göstermiştir. Böylece genom mühendisliği için yeni bir kapı açılmıştır. Bu bakterilerde Cas9, invaziv DNA'yı kesmekten sorumludur. crRNA (CRISPR RNA) ve tracrRNA (trans-aktivasyon CRISPR RNA), in vitro düzenleme amaçları için birleştirilecek olan gRNA'ya kılavuzluk eder. Cas9, genomda belirli bir bölgeyi hedef alabilir ve ardından çift iplik kopmaları (DSB'ler) oluşturabilir(Chow, Kim ve Chen, 2018; Zhang ve diğerleri, 2018). Cas9 ve gRNA'dan oluşan kompleks, bir protospacer bitişik motifi(PAM) dizisinden hemen önceki belirli DNA dizisini etkiler. PAM dizisi, NGG şeklindedir (N herhangi bir nükleotidi temsil eder) (Ahmad ve Amiji, 2018; Zhao ve diğerleri, 2018). Arkeler %60, bakteriler ise %40 oranında benzer şekilde CRISPR teknolojisini kullanmaktadır, ancak küçük farklılıkları vardır (Rev ve diğerleri, 2015). CRISPR, bu anlamda, bakterilerde önceki viral veya plazmid saldırılarını depolayabileceği bir bellek birimi olarak hizmet eder ve bu bilgiyi gelecekteki saldırılara karşı kendini savunmak için kullanır.

3. CRISPR/Cas9 TABANLI TÜMÖR MODELLEMESİ

Normal sağlıklı bir hücreyi malign bir hücreye dönüştürmek için klasik yöntem, malign fenotipi karakterize eden özelliklerin kazanılması için bir dizi mutasyon içeren çok adımlı bir süreci gerektirir (Yang ve diğerleri, 2018). CRISPR/Cas9 teknolojisinin gücünden faydalanılarak, birçok araştırmacı grubu bu tür kanser modelleri oluşturmayı başarmıştır. Kolorektal kanser gelişiminin erken evrelerini temsil eden bağırsak hücrelerinde APC tümör baskılayıcı ge-

ninde mutasyon geliştirilmesinde başarılı olmuştur. Wnt sinyal aktivatörleri, kültür ortamından uzaklaştırılarak APC mutant insan bağırsak kök hücrelerinin seçilimi sağlanmış, bu da β-katenin stabilizasyonuna ve Wnt yolağının artan aktivasyonuna neden olmuştur(Drost ve diğerleri, 2017; Matano ve diğerleri, 2015). Diğer yaklaşımlar, KRAS onkogeninin aktive edilmiş olduğu hücrelerin oluşturulmasını ve ayrıca TP53 geninin de CRISPR/Cas9 kullanılarak etkisiz hale getirilmesini sağlamıştır (Kim ve diğerleri, 2018; Lee ve diğerleri, 2018). Bu yaklaşımlar kullanılarak, mutasyon kombinasyonları oluşturulabilir ve daha sonra bu düzenlenmiş hücreler immün yetmezlik geliştirilmiş farelere transfer edilerek test edilebilmektedir. Bu kanser modeli, kansere neden olan mutasyonların rastgele mi yoksa belirli bir süreç sırasında mı meydana geldiği konusundaki büyük soru işaretlerini yanıtlamaktadır. CRISPR/Cas9 kullanılarak, metastatik olmayan bir fare akciğer kanser hücre hattının birkaç protein kodlayan geni ve miRNA öncüllerini hedefleyen bir şekilde transdükte edilmesi de benzer stratejiler arasındadır. Chen, Peng (Chen ve diğerleri, 2018), modifiye edilmiş hücrelerin immün yetmezlik geliştirilmiş farelere transfer edilmesiyle kitlesel bir tümör büyümesi ve akciğer metastazı gelişimini gösterilmiştir. Çalışmada, derin okuma dizileme metodu kullanılarak tümör büyümesi ve metastazı için hayati öneme sahip birçok yeni gen keşfedilmesi sağlanmıştır. Bu yaklaşım, tümör evrimi ve metastaz sürecini yeniden oluşturma imkanı sağlamış ve bu da mutasyona uğramış gen(ler)i hedefleyen özel tedavilerin tasarlanmasına yardımcı olabilecektir (Chen ve diğerleri, 2015).

4. CRISPR/Cas9 TABANLI TRANSKRİPTOM YENİDEN PROGRAMLAMA

Transkriptif programlar, organizmanın erken gelişim aşamalarından ölümüne kadar tüm yönlerini kontrol eder (Takaku ve diğerleri, 2018). Kanser hücreleri, kendi özel transkripsiyon programına sahiptir ve bu program, CRISPR teknolojisi ile over ve meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türünde gösterilmiştir. Kanser hücrelerinin hücreye özgü bir transkripsiyon düzenleme yapısı sergilediği ve epigenetik modülasyonları etkileyen faktörler olduğu tespit edilmiştir (Linde ve diğerleri, 2018; Zhang Z, 2016). Bu program, özellikle östrojen reseptörü (ER) mutasyonuyla ilişkili endokrin dirençli tipte meme kanseri için potansiyel bir terapötik seçenek olan CDK7'in inhibe edilmesiyle değiştirilebilmektedir. En etkileyici özellik ise CDK7 inhibitörünün sadece meme kanseri hücrelerinin büyümesini değil, aynı zamanda östrojen yanıtlı MCF7 meme kanseri hücrelerinde direnç mekanizmlarını etkilemektedir (Wang ve diğerleri, 2015).

CRISPR'dan öncesi, kanser tedavisinde tümör baskılayıcı genlerin aktive edilmesi ve büyümenin baskılanması için ZFN'ler (çinko parmak nükleazları) ve TALEN'ler (transkripsiyon aktivatör benzeri etki nükleazları) strateji olarak kulla-

nılmıştır. Bu üç önemli genom düzenleme aracı arasında farklılıklar bulunmaktadır. Her iki aracın yapısı da aktivatörleri ve baskılayıcıları taşımak için uygun hale getirilmiştir (Ul Ain, Chung ve Kim, 2015). Şu anda, bu aktivatörler ve baskılayıcılar, endonükleaz aktivitesi olmayan Cas9'un bir mutasyonu olan dCas9'a kolayca bağlanabilir. Yakın zamanda, daha fazla dCas9 tabanlı transkripsiyon aktivatörü/baskılayıcıları kullanıma sunulmuştur (Xu ve Qi, 2019). Aptamerler, epigenomu yeniden programlama amacıyla hipermetillenmiş tümör baskılayıcı genlerin (TSG'ler) reaktive edilmesinde kullanılmış ve bu TSG'ler tarafından sağlanan büyüme baskılayıcı aktiviteyi geri kazanmayı amaçlamıştır (Catuogno, Esposito, Ungaro ve De Franciscis, 2018; Spitale, Tsai ve Chang, 2011). Bu strateji, karaciğer, kolon, meme ve akciğer kanserlerinde çalışılmıştır. Bu yaklaşım, istenmeyen yan etkilere sahip olabilecek epigenetik modifiye edilmiş küçük moleküller/ilaçlara alternatif bir seçenektir (Farhang ve diğerleri, 2017; Qin, Xiong, Chen, Huang ve Liu, 2018).

Ayrıca, dCas9, serviks ve meme kanseri hücrelerinde TET1'in demetilasyon bölgesini kullanarak BRCA1 promotörünün hedefe yönelik demetilasyonu için etkin bir şekilde kullanılmıştır. CRISPR/Cas9 tabanlı epigenom düzenlemesi, insan adipos kaynaklı kök hücrelerinde interlökin reseptörlerini (IL1R1) ve tümör nekroz faktör α reseptörünü (TNFR1) baskılamak için de kullanılmıştır. Bu, farklı kanser türlerinde tümör büyümesini hızlandıran çeşitli kanser mikroçevresinde meydana gelen enfeksiyonları kontrol altına alabilmeyi sağlamıştır. Ayrıca kanser dahil birçok hastalığı tedavi etmek için epigenetik modifikasyonlara dayanan dCas9 tabanlı bir dizi epigenetik modifikatör tanımlanmıştır (Farhang ve diğerleri, 2017; Qin, Xiong, Chen, Huang ve Liu, 2018).

5. KANSER TEDAVİSİNDE DNA DÜZENLEME YÖNTEMİ

CRISPR teknolojisi kanser modellemesi ve taramasında kullanıldığı gibi, kanser tedavilerinde hedefleme konusunda da alternatif bir yöntem sunar. HPV'deki E6 ve E7 genleri CRISPR/Cas9 yöntemi ile serviks kanseri hücre hattında apoptotik mekanizmayı tetiklemek ve büyümeyi engellemek için kullanılmıştır (Kennedy ve diğerleri, 2014). Aynı zamanda, küçük hücre dışı akciğer kanseri hücrelerinde anjiyogenezin regülasyonundan sorumlu olan F1H1'in UTR (çevrilmemiş bölge) bölgesinde bulunan miRNA bağlanma bölgesinin CRISPR/Cas9 aracılığıyla silinmesi, akciğer kanserinde karakterize vasküler anomalilerin düzenlenmesini sağlamıştır (Moses, Garcia-Bloj, Harvey ve Blancafort, 2018).

Onkogen HER2'nin ekzonları da CRISPR müdahalesi için bir hedef olmuştur, HER2 ekzon12'de bulunan bir mutasyon, baskın mutant bir fenotipine yol açmaktadır (Wang, Zou, Ma, Wang ve Peng, 2017). Mutant HER2, meme kanseri

hücrelerinin proliferasyonu için gereken HER2 sinyal yolunun MAPK/ERK eksenini inhibe ettiği tespit edilmiştir. HER2'nin CRISPR aracılı düzenlenmesiyle meme kanserinde DNA tamiri ve hücre ölümünde rol alan PARP inhibitörlerinin cevabını arttırdığı bulunmuştur(Jubin T). Bu yaklaşım, meme kanseri için potansiyel bir terapötik seçenek sunmuştur.

Endokrin dirençli meme kanserini tedavi etmek için genom çapında sentetik letal CRISPR taramaları yapılmıştır. CRISPR taramaları, birçok klinik çalışmada endokrin tedaviye yanıtla ilişkilendirilen bir genin varlığını belirlemiştir (Advani ve diğerleri, 2018).

Bu doğrultuda, iki tedavi bileşenin araştırılması sağlanmış; normal endokrin tedavi ve CRISPR taramalarıyla belirlenen genden bir inhibitör oluşturulmuş, endokrin direnci hücre hattı veya hastadan türetilmiş xenograft modellerinde inhibe edilmek için kullanılmıştır.

6. MEME KANSERİNDE PROTEİN YIKIMI

Tümör hücrelerinin çoğalmasını artıran önemli faktörlerden biri, protein yıkımının artmış aktivitesidir. Bu protein yıkım enzimlerinden biri olan 26S proteazom, hücre döngüsü düzenlemesi ve apoptoz ile ilişkili proteinlerin de dahil olduğu protein yıkımından sorumlu katalitik bir enzimdir (Banerjee ve Sherwood, 2017; Chen L). Kanser modellerinde, proteazom inhibitörlerinin antikanser ve apoptoz arttırıcı özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, proteazom inhibitörleri tümör hücrelerini pro-apoptotik sinyallere duyarlı hale getirmektedir. Bu nedenle, proteazomlar antitümör tedaviler için bir hedef haline gelmiştir. Meme kanseri hücrelerinin çoğalmasının, bölgeye özgü bir proteazom fosforilasyon süreci ile kontrol edildiği belirtilmiştir (Jinek ve diğerleri, 2012) ve bu sürece müdahale edilmesinin veya sürecin bozulmasının hastalığın kontrolünde önemli olabileceği bildirilmiştir. CRISPR/Cas9, proteazom bileşenlerini fosforile eden tirozin fosforilasyonuyla düzenlenen kinaz 2 (DYRK2) susturulan farelerde proteazom-bağımlı insan meme kanser hücrelerinin büyümesini durdurmak için kullanılmıştır (Guo ve diğerleri, 2016).

ER-pozitif meme kanserinde, aromataz inhibitörleri (AI) kullanılarak östrojen sentezinin inhibisyonu veya tamoksifen ve fulvestrant aracılığıyla ERα üzerinde östrojene rekabet yoluyla tedavi protokolleri uygulanmaktadır. ERα'da ERαY537S ve ERαD538G gibi kodonlarda gelişen mutasyonlar, metastatik meme kanserinin AI ve tamoksifene duyarsız hale gelmesine neden olmaktadır(Pavlin ve diğerleri, 2018). Bu mutasyonların etkisini değerlendirmek için, CRISPR/Cas9 yöntemi kullanılarak meme kanseri pozitif ERα modeli oluşturulmuş ve wild tip Erα yerine ERαY537S veya ERαD538G mutasyonları gerçekleş-

tirilmiştir. Bu mutant hücreler kısmen antöstrojene dirençlidir, yani östrojene bağımsızlığı gösterir. Mutant hücrelerde gelişen östrojen direncini azaltan çalışmalar bu sayede gerçekleştirilmiştir (Fang ve diğerleri, 2017).

Migration And Invasion Enhancer 1 (MIEN1) geninin kanser ilerlemesinde ve meme kanserinin metastazında rol oynadığı tespit edilmiştir. MIEN1'in artmış ifadesinin tümör göçünü ve metastazını artırabileceği bulunmuştur. CRISPR/Cas9 kullanılarak bu genin hedeflenmiş bir bölgesinin silinmesi, ekspresyon seviyesinin düşürülmesi sonucu hastalığın kontrol edilmesinin sağlanabileceği bildirilmiştir. Bu yaklaşım, MIEN1'in karsinogenez ve tümör ilerlemesinde oynadığı rolünün daha derinlemesine anlaşılmasına ve gelecekte meme kanseri için terapötik bir hedef olarak düşünülmesine olanak sağlamıştır(Van Treuren T).

PTEN genindeki meydana gelen mutasyonlar, karsinogenez sürecinde gerçekleşen temel bir adımdır. PTEN, hücre döngüsünün düzenlemesine ve hücre çoğalma hızının kontrol edilmesini sağlayan tümör baskılayıcı bir gendir. CRISPR/Cas9 kullanılarak, E-kadherin'in (CDH1) işlev kaybı olan farelerde PTEN geninin bozulması sonucu invaziv lobüler meme karsinom (ILC) geliştirici hücreler hedeflenmiştir. Bu yaklaşım, ILC'nin altında yatan muhtemel tümör baskılayıcı genlerin hızlı in vivo test edilmesi için kullanılabileceği bildirilmiştir (Annunziato ve diğerleri, 2016).

7. CRISPR ARACILI İMMÜNOTERAPİ

Meme kanserinin moleküler alt tipleri, kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi veya çevresel uyarılara nasıl yanıt verdiğine bağlı olarak farklı özelliklere sahiptir.

Meme kanseri hücrelerine karşı benzersiz bir yaklaşım, CRISPR/Cas9 ile düzenlenmiş makrofajların kullanılmasıdır. Bu düzenlenmiş makrofajlarda sinyal düzenleyici hedef protein alfa (SIRP-α) yok edilmiştir. Düzenlenmiş makrofajlar, kanser hücrelerinden CD47-SIRPα'nın sinyallerini alamayacak ve bunları yok edecektir. Öte yandan, T hücreleri kanser spesifik bir T hücre reseptörünü (TCR) ifade etmek üzere düzenlenebilir. Endojen TCR'lerin normal fonksiyonu sahip TCR'ler ile rekabet edebileceği göz önünde bulundurularak, alıcı hücrelerde aynı zamanda endojen TCR-β CRISPR/Cas9 aracılığıyla devre dışı bırakılabilmiştir. Sonuçta elde edilen CRISPR ile düzenlenmiş T hücreleri, normal TCR ile aktarılan T hücrelerinden 1000 kat daha duyarlı hale getirilmiştir (Russ ve diğerleri, 2018). Aynı zamanda, CRISPR/Cas9 ile CAR-T hücreleri düzenlenerek inhibisyon dirençli evrensel CAR-T hücreleri üretilmiştir (Fan ve diğerleri, 2018).

8. KANSER EPİGENOMUNUN DÜZENLENMESİ

CRISPR/Cas9 aracılığıyla gerçekleştirilen epigenom düzenlenmesi, meme kanseri dahil olmak üzere birçok kanserin tedavi edilmesi için potansiyel bir araçtır. Bu gen yaklaşımı, Cas9'un bir transkripsiyon baskılayıcı/aktivatör ile birleştirilmesini içermektedir. Krüppel (Wang ve diğerleri, 2016) bu konuda iyi bir örnektir, burada birleştirilmiş dCas9-KRAB, K562 hücrelerinde HS2 enhansör bölgesinde H3K9me3'nin lokus özgül birikimini indükleyebilme yeteneğine sahiptir, bu da birçok globin geninin sessizleşmesine neden olur (Thakore ve diğerleri, 2015). Kanser hücreleri genellikle TSG'lerde veya onkogenlerde genetik mutasyonların geniş bir çeşitliliğine sahiptir (O'donnell, 2018). CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak genlerde meydana getirilen mutasyonlar ile genomda kayıp veya kazanca özgü fonksiyonlar gerçekleştirilebilmektedir. Bu yaklaşım, meme kanseri dahil farklı kanser tiplerinde driver mutasyonların gerçekleştiği geni belirlemek için bilim insanlarına imkan sağlamaktadır. Bu genlere yönelik hedefler, ilgili kanserin kontrol altına alınmasında yardımcı olabiilmektedir. Aynı zamanda, ER düzenleyici SRC-1 geni, ER bağımlı tümörlerinin adaptasyon yeteneğinde ve metastatik hastalık gelişiminde merkezi bir rol oynar. SRC-1, meme kanseri ilerlemesinde kritik olan proliferasyon ve farklılaşma ile ilişkili yolağı ER ile birlikte aktive eder. CRISPR/Cas9 tabanlı epigenetik düzenleme kullanılarak, SRC-1'in susturulması, proliferasyon ve farklılaşma ile ilişkili genlerin düşük ifadesine neden olur, bu da meme kanseri ilerlemesini ve/veya tümör metastazını kontrol edebilme yeteneğini gerçekleştirmektedir (Ward ve diğerleri, 2018).

9. CRISPR BARKODLAMA

Cas9 tarafından indüklenen mutasyonlar kullanılarak moleküler barkodlama, biyolojik bilginin gerçek zamanlı olarak kaydedilmesi için etkili bir yöntemdir, ancak memelilerdeki uygulamaları nispeten sınırlıdır (Kalhor ve diğerleri, 2017). Meme kanseri prognozunu ve tedavilere karşı yanıtı, etkileyen en önemli unsur hücrelerde meydana gelen ve biriken çok sayıdaki mutasyonlardır (Dirix ve diğerleri, 2018; Kozak ve diğerleri, 2018). Önemli klinik etkisine rağmen, intratümöral heterojeniteyi derinlemesine inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. İlgili çalışmalarla da tümör heterojenitesine etkileyen genleri ve altında yatan moleküler mekanizmaların ortaya çıkarılması gerçekleştirilememiştir. Birçok araştırma grubu, bir hücre popülasyonu içindeki onkogenik mutasyonları tanımlamak için CRISPR/Cas9'u kullanmaktadır (Chen ve diğerleri, 2018). Bu hedeflenmiş mutasyonlar, genetik bir barkod olarak hizmet eden sessiz mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir ve qPCR yöntemi tarafından da tanımlanabilmektedir. Bu yaklaşım, TP53 geninde non-sense veya missense mutasyonları tanımlamak için farklı tümör hücreleri kullanılmakta ve TSG'nin etkisiz veya dominant-negatif bir formuna yol açmaktadır. Bu bağlamda, mevcut genom düzenleme yaklaşımları, tü-

mör büyümesini kontrol eden özelliklere sahip belirli değişiklikler oluşturma yeteneğinden yoksundur, bu da onkogenik mutasyonları onarmayı zorlaştırmaktadır. CRISPR-barkodlama teknolojisi kullanılarak düzenlenen hücreler bu sınırlamayı aşabilmektedir (Hill ve diğerleri, 2018).

10. CRISPR/Cas9 SINIRLAMALARI VE ZORLUKLARI

10.1. İlaç Direnci

Meme kanseri tedavisinde karşılaşılan önemli zorluklar arasında ilaç direnci mekanizmaları yer almaktadır (Moiseenko ve diğerleri, 2017). Bu nedenle, ilaç direnci ile ilişkili genlerin tespiti, meme kanserinin tedavisinde CRISPR/Cas9 teknolojisine yeni bir yol açmıştır. Bu genlerin düzenlenmesinde CRISPR teknolojisinin kullanımında karşılaşılan en temel kısıtlama, Cas9'un aktivitesidir. Bu sorunu ele almak için çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır, ancak gRNA'nın yüksek özgüllük mekanizmaları net olarak belirlenmemiştir(Oppel ve diğerleri, 2018; Schmelas ve Grimm, 2018).

CRISPR/Cas9 tarafından oluşturulan düzenlenmiş allelleri taramak için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri, Kühn ve Chu tarafından kurulan "pop-in/pop-out" yöntemidir, bu sayede düzenlenmiş allellerin izolasyonu daha kolay hale gelmiştir (Kuhn ve Chu, 2015).

Klinik tedaviler için CRISPR/Cas9 uygulamasının en büyük kısıtlamalarından biri de, Cas9'a karşı çalışan bir tür antijen-spesifik T hücrelerinin varlığıdır. Bu, nükleaz aktivitesini ve dolayısıyla tüm düzenlenme sürecinin etkinliğini sınırlar. Ayrıca, bağışıklık sistemi düzenlenmiş hücreleri tanıyabilir ve ortadan kaldırabilir. Birçok derleme, klinik olarak CRISPR/Cas9 kullanımının potansiyel immünolojik endişelerini vurgulamıştır (Chew, 2018; Mollanoori, Shahraki, Rahmati ve Teimourian, 2018).

Bununla birlikte, tedavi sırasında Cas9-spesifik T hücrelerinin işlevini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar ayrıca bağışıklık sisteminden kaçabilen bir Cas9 alt tipi veya en azından Cas9 taşıyan kaset içine bağışıklığı zayıflatan bir ajanın eklenmesi yöntemi ile de ele alınmaktadır.

Bir diğer zorluk, transfekte olan hücreler/dokular için uygun bir aktarıcı sisteminin bulunmamasıdır. Nanopartiküller, elektroporasyon ve direkt enjeksiyon gibi çeşitli non-viral aktarım yöntemleri mevcuttur.

Bu yöntemler, genellikle hazırlanan plazmidlerin büyük miktarlarını ve gereken araçları gerektirir. Viral ve bakteriyofaj kökenli vektörler, CRISPR/Cas9'un hedef hücrelere içeriğini en kolay teslim etmenin yolunu göstermektedir, ancak daha fazla klinik çalışma hücresel toksisite düzeyini belirlemek için gereklidir (Modell, Jiang ve Marraffini, 2017). Ayrıca, kompleksin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri belirlenmelidir. CRISPR sisteminin etkili bir şekilde

hücrelere aktarımı için kapsülleme yöntemi kullanılarak, hücreye özgü aptamerle lipopolimer içinde aktarım yapılan bazı denemeler yapılmıştır. Bu yöntem, geleneksel viral ve non-viral aktarım yöntemlerine kıyasla CRISPR sistemi tesliminde daha etkili görünmektedir (Liang ve diğerleri, 2017).

Ayrıca, bir çalışmada (Wang ve diğerleri, 2018) α-helikal polipeptit PPABLG temel alınarak PEGylated nanopartiküllerden oluşan bir CRISPR/Cas9 aktarım sistemi kullanmıştır. Polipeptidin yüksek zar geçirgenlik yeteneği tarafından desteklenen P-HNP'ler, hücresel internalizasyonu ve endozomal kaçışı başarıyla gerçekleştirmiş ve bu sistem aktarım için etkili bir yol olarak kabul edilmiştir.

10.2. Yanlış Hedefleme

CRISPR/Cas9 tabanlı terapötiklerin karşılaştığı başlıca zorluk, Cas9'un istenmeyen bölgelerde DNA'yı kesme olasılığıdır (Jubair ve Mcmillan, 2017). Yanlış hedef etkilerini en aza indirmek için gRNA'nın tasarımı yüksek hassasiyete sahip olmalıdır, özellikle 5' uç dizisi kompozisyonu önemlidir. Bu nedenle, son on yılda on-target etkiyi maksimize etmek ve off-target etkiyi minimize etmek için birkaç algoritma geliştirilmiştir. Öte yandan, Cas9'un etkinliği, off-target etkiyi belirleyen önemli bir faktördür (Gong S). Cas9'un etkinliği ne kadar yüksekse (spesifik olmayan kesim nedeniyle), off-target sayısı da artmaktadır. Bu nedenle, Cas9 etkinliğini ayarlamak off-target etkilerin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir. Bu amaçla, Cas9'un koşullu olarak ifade edilmesini sağlamanın bir yolu, Cas9 kodlayan genin tetrasisiklin-yanıtlı promotörünün kontrolü altına alınmasıdır. Bu, Cas9'un tetrasisiklin/doksisiklin varlığında ifadesinin kontrol edilmesine yardımcı olabilir.

Ayrıca, gRNA'nın aynı promotör altında klonlanması, off-target kesimlerin kontrol edilmesi için iyi bir alternatif olarak bulunmuştur (Xiao ve diğerleri, 2014). Off-target etkileri azaltmak için Cas9 ifadesinin düzeyini kontrol etmenin başka etkili bir yaklaşımı, östrojen reseptörünün hormon bağlayıcı bölgesini Cas9'a bağlayarak 4-hidroksitamoksifen bağımlı hale getiren bir Cas9 versiyonunun oluşturulmasıdır. Bu durumda, Cas9, 4-hidroksitamoksifen varlığında sitoplazmaya salınır ve Cas9 etkinliği kontrol edilir (Liu, Zhang, Liu ve Cheng, 2017).

Diğer yaklaşımlar, Cas9 nükleazın sadece 4-hidroksitamoksifen varlığında etkin hale gelebilen "intein" adı verilen protein segmentlerinin kendiliğinden bölünme özelliklerini kullanmıştır (Zhao ve diğerleri, 2018). İlginç bir şekilde, Cas9 ifadesinin kontrol edilmesi için bu iki sistem yakın gelecekte terapötik müdahaleler için vektör tasarımında kullanılabileceği düşünülmektedir.

Cas9'un hedef bölgeyi tanıması, belirli bir kısa motifin (PAM, protospacer tanıma motifleri) tanınmasını gerektirir. Bu sorunu çözmek için, değiştirilmiş PAM özgüllüklerine sahip Cas9 türevleri tasarlanmıştır (Kleinstiver ve diğerleri, 2016).

Öte yandan, düşük ifade protein bölgesiyle birleştirilen bölünmüş bir Cas9 varyantı, mavi ışıkla uyarıldığında Cas9'un etkin hale gelmesini sağlamaktadır, bu da araştırmacılara in vitro ve in vivo Cas9 etkinliğini kontrol etme imkanı vermektedir (Chira ve diğerleri, 2017).

On-target etkileşim genellikle gRNA fiziksel tasarımı, nükleaz yapısı (Cas9), gRNA/Cas9 oranı ve hedef bölgenin benzersizliği gibi birkaç faktör tarafından belirlenir (Klose, Cooper, Farcas, Blackledge ve Brockdorff, 2013). Off-target etkileşimi ele almak için ise farklı birkaç yaklaşım geliştirilmiştir, bunlardan biri gRNA'ları 20 baz çiftine küçültmektir, bu da özgüllüğü 5000 kat artırabilir (Kleinstiver ve diğerleri, 2016). Diğer bir yaklaşım ise Cas9 aktif bölgesini mutasyona uğratarak kesme fonksiyonunu değiştirmektir, bu da Cas9'un çift sarmal kırığı yapması için iki enzimin kullanmasını sağlamayı amaçlar (Hay ve diğerleri, 2017). Ayrıca, spesifikliği artırmak için dCas9'u FokI ile birleştirmesi de önerilmiştir (Havlicek ve diğerleri, 2017). Cas9'un iki alanı olan HNH ve RuvC'nin elektrik polaritesini değiştirerek off-target düzenlemeyi azaltmak koşuluyla da daha spesifik bir sonuç vermiştir (Kimberland ve diğerleri, 2018).

Bir araştırma grubu, Cas9'yu plazmide Cas9 kodlayan DNA olarak değil, protein formunda tanıtmayı denemiştir, bu da on-target kapasiteyi arttırmış ve off-target mutasyonların azalmasına neden olmuştur (Zhang, Tee, Wang, Huang ve Yang, 2015). CRISPR/Cas9 teknolojisinin klinik ortamda elverişli olarak kullanılabilmesi için Cas9 etkinliğinin kontrol edilmesi zorunludur. Bunun yanı sıra, basit ve anlaşılır bir yaklaşımın terapötik bir seçenek olarak birçok kanser türü dahil olmak üzere meme kanseri için kullanılma şansı daha yüksektir.

11. SONUÇ VE ÖNERİ

CRISPR/Cas9 sadece laboratuvar ortamında genomu düzenlemek için güçlü bir araç değil, aynı zamanda güvenlik protokolerini sağlandıktan sonra bir tedavi seçeneği olarak da hizmet edebilir. CRISPR/Cas9 doğrudan insan hücrelerine uygulanmadan önce, hayvan kanser modelleri, bu aracın hastalığa neden olan genleri derinlemesine incelemek için kullanılabileceği preklinik bir platform olarak hizmet etmektedir. Ayrıca, bu modeller kanser hastalarıyla paralel olarak araştırılabilir, bu da farklı direnç mekanizmalarını hızla belirlemeyi ve hastalığın tedavisi için yeni stratejiler geliştirmeyi kolaylaştırır. Dahası, Doudna ve Charpentier CRISPR teknolojisinin laboratuvarda bir RNA kılavuzlu genom düzenleme aracı olarak kullanılabileceğini duyurduktan sonra, CRISPR teknolojisi kişiselleştirilmiş tıp için ideal bir platform haline gelmiş ve insan genomunu kolay ve doğrudan bir spesifik bir şekilde düzenleme fırsatı sunmuştur. Günümüzde CRISPR teknolojisi ile tek bir mutasyonun geri dönüştürülebilmesinin yanında aynı anda bir seferde birden fazla genin düzenlenmesinde de kullanılabilmektedir. CRISPR'ın uygulama alanları neredeyse tüm biyolojik ve biyomedikal araştırmaları kapsamaktadır (Sanchez-Rivera ve Jacks, 2015). CRISPR/Cas9, kanser dahil

olmak üzere birçok hastalığın tedavisi için kullanılabilecek çığır açan bir teknolojidir. CRISPR, özellikle insan hastalıklarında geniş bir uygulama yelpazesine sahip olsa da, bazı etik sorunlar bu teknolojinin kötüye kullanılması hususunda endişelere neden olmaktadır.

Bu etik kaygılar nedeniyle, CRISPR/Cas9 teknolojisinin çoğunlukla somatik hücrelerde kullanımı uygun görülmektedir. İnsan embriyolarında germline uygulamaların, potansiyel faydalarına kıyasla yüksek risklere sahip olabileceği ve gelecekteki nesiller üzerinde bilinmeyen zararlı etkilere sahip olabilme potansiyeli halen tartışma konusudur.

12. KAYNAKLAR

Advani, S. M., Advani, P., Desantis, S. M., Brown, D., Vonville, H. M., Lam, M., Loree, J. M., Mehrvarz Sarshekeh, A., Bressler, J., Lopez, D. S., Daniel, C. R., Swartz, M. D.ve Kopetz, S. (2018). Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transl Oncol, 11*(5), 1188-1201.

Ahmad, G.ve Amiji, M. (2018). Use of CRISPR/Cas9 gene-editing tools for developing models in drug discovery. *Drug Discov Today, 23*(3), 519-533.

Annunziato, S., Kas, S. M., Nethe, M., Yucel, H., Del Bravo, J., Pritchard, C., Bin Ali, R., Van Gerwen, B., Siteur, B., Drenth, A. P., Schut, E., Van De Ven, M., Boelens, M. C., Klarenbeek, S., Huijbers, I. J., Van Miltenburg, M. H.ve Jonkers, J. (2016). Modeling invasive lobular breast carcinoma by CRISPR/Cas9-mediated somatic genome editing of the mammary gland. *Genes Dev, 30*(12), 1470-80.

Banerjee, B.ve Sherwood, R. I. (2017). A CRISPR view of gene regulation. *Curr Opin Syst Biol, 1*, 1-8.

Catuogno, S., Esposito, C. L., Ungaro, P.ve De Franciscis, V. (2018). Nucleic Acid Aptamers Targeting Epigenetic Regulators: An Innovative Therapeutic Option. *Pharmaceuticals (Basel), 11*(3).

Chen L, Zhu G, Johns EM, Yang X, et al. Nat Commun. 2018;9(1).

Chen, L., Peng, M., Li, N., Song, Q., Yao, Y., Xu, B., Liu, H.ve Ruan, P. (2018). Combined use of EpCAM and FRalpha enables the high-efficiency capture of circulating tumor cells in non-small cell lung cancer. *Sci Rep, 8*(1), 1188.

Chen, S., Sanjana, N. E., Zheng, K., Shalem, O., Lee, K., Shi, X., Scott, D. A., Song, J., Pan, J. Q., Weissleder, R., Lee, H., Zhang, F.ve Sharp, P. A. (2015). Genome-wide CRISPR screen in a mouse model of tumor growth and metastasis. *Cell, 160*(6), 1246-60.

Chew, W. L. (2018). Immunity to CRISPR Cas9 and Cas12a therapeutics. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 10*(1).

Chira, S., Gulei, D., Hajitou, A., Zimta, A. A., Cordelier, P.ve Berindan-Neagoe, I. (2017). CRISPR/Cas9: Transcending the Reality of Genome Editing. *Mol Ther Nucleic Acids, 7*, 211-222.

Chow, R. D., Kim, H. R.ve Chen, S. (2018). Programmable sequential mutagenesis by inducible Cpf1 crRNA array inversion. *Nat Commun, 9*(1), 1903.

Desantis, C. E., Ma, J., Goding Sauer, A., Newman, L. A.ve Jemal, A. (2017). Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin, 67*(6), 439-448.

Dirix, L. Y., Takacs, I., Jerusalem, G., Nikolinakos, P., Arkenau, H. T., Forero-Torres, A., Boccia, R., Lippman, M. E., Somer, R., Smakal, M., Emens, L. A., Hrinczenko, B., Edenfield, W., Gurtler, J., Von Heydebreck, A., Grote, H. J., Chin, K.ve Hamilton, E. P. (2018). Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat, 167*(3), 671-686.

Drost, J., Van Boxtel, R., Blokzijl, F., Mizutani, T., Sasaki, N., Sasselli, V., De Ligt, J., Behjati, S., Grolleman, J. E., Van Wezel, T., Nik-Zainal, S., Kuiper, R. P., Cuppen, E.ve Clevers, H. (2017). Use of CRISPR-modified human stem cell organoids to study the origin of mutational signatures in cancer. *Science, 358*(6360), 234-238.

Fan P, He ZY, Xu T, Phan K, Chen GG, Wei YQ. . Exposing cancer with CRISPRCas9: from genetic identification to clinical therapy. Transl Cancer Res. 2018;7(3):817–27.

Fang, Z., Yi, Y., Shi, G., Li, S., Chen, S., Lin, Y., Li, Z., He, Z., Li, W.ve Zhong, S. (2017). Role of Brf1 interaction with ERalpha, and significance of its overexpression, in human breast cancer. *Mol Oncol, 11*(12), 1752-1767.

Farhang, N., Brunger, J. M., Stover, J. D., Thakore, P. I., Lawrence, B., Guilak, F., Gersbach, C. A., Setton, L. A.ve Bowles, R. D. (2017). (*) CRISPR-Based Epigenome Editing of Cytokine Receptors for the Promotion of Cell Survival and Tissue Deposition in Inflammatory Environments. *Tissue Eng Part A, 23*(15-16), 738-749.

Gao, Y., Widschwendter, M.ve Teschendorff, A. E. (2018). DNA Methylation Patterns in Normal Tissue Correlate more Strongly with Breast Cancer Status than Copy-Number Variants. *EBioMedicine, 31*, 243-252.

Gong S, Yu HH, Johnson KA, Taylor DW. . DNA unwinding is the primary determinant of CRISPR-Cas9 activity. Cell Rep. 2018;22(2):359–71.

Guo, X., Wang, X., Wang, Z., Banerjee, S., Yang, J., Huang, L.ve Dixon, J. E. (2016). Site-specific proteasome phosphorylation controls cell proliferation and tumorigenesis. *Nat Cell Biol, 18*(2), 202-12.

Havlicek, S., Shen, Y., Alpagu, Y., Bruntraeger, M. B., Zufir, N. B., Phuah, Z. Y., Fu, Z., Dunn, N. R.ve Stanton, L. W. (2017). Re-engineered RNA-Guided FokI-Nucleases for Improved Genome Editing in Human Cells. *Mol Ther, 25*(2), 342-355.

Hay, E. A., Khalaf, A. R., Marini, P., Brown, A., Heath, K., Sheppard, D.ve Mackenzie, A. (2017). An analysis of possible off target effects following CAS9/CRISPR targeted deletions of neuropeptide gene enhancers from the mouse genome. *Neuropeptides, 64*, 101-107.

Hill, A. J., Mcfaline-Figueroa, J. L., Starita, L. M., Gasperini, M. J., Matreyek, K. A., Packer, J., Jackson, D., Shendure, J.ve Trapnell, C. (2018). On the design of CRISPR-based single-cell molecular screens. *Nat Methods, 15*(4), 271-274.

Hochheiser, K., Kueh, A. J., Gebhardt, T.ve Herold, M. J. (2018). CRISPR/Cas9: A tool for immunological research. *Eur J Immunol, 48*(4), 576-583.

Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A.ve Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science, 337*(6096), 816-21.

Jones, T., Lockhart, J. S., Mendelsohn-Victor, K. E., Duquette, D., Northouse, L. L., Duffy, S. A., Donley, R., Merajver, S. D., Milliron, K. J., Roberts, J. S.ve Katapodi, M. C. (2016). Use of Cancer Genetics Services in African-American Young Breast Cancer Survivors. *Am J Prev Med, 51*(4), 427-36.

Jubair, L.ve Mcmillan, N. A. J. (2017). The Therapeutic Potential of CRISPR/Cas9 Systems in Oncogene-Addicted Cancer Types: Virally Driven Cancers as a Model System. *Mol Ther Nucleic Acids, 8*, 56-63.

Jubin T, Kadam A, Jariwala M, Bhatt S, Sutariya S, Gani AR, et al. . The PARP family: insights into functional aspects of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cell growth and survival. Cell Prolif. 2016;49(4):421–37.

Kalhor R, Mali P, Church GM, et al. Nat Methods. 2017;14(2):195

Katrekar D, Hu M, Mali P. Advances in CRISPR-Cas based genome engineering. Curr Opinion Biomed Eng. 2017;1:78–86.

Kennedy, E. M., Kornepati, A. V., Goldstein, M., Bogerd, H. P., Poling, B. C., Whisnant, A. W., Kastan, M. B.ve Cullen, B. R. (2014). Inactivation of the human papillomavirus E6 or E7 gene in cervical carcinoma cells by using a bacterial CRISPR/Cas RNA-guided endonuclease. *J Virol, 88*(20), 11965-72.

Kim, W., Lee, S., Kim, H. S., Song, M., Cha, Y. H., Kim, Y. H., Shin, J., Lee, E. S., Joo, Y., Song, J. J., Choi, E. J., Choi, J. W., Lee, J., Kang, M., Yook, J. I., Lee, M. G., Kim, Y. S., Paik, S.ve Kim, H. H. (2018). Targeting mutant KRAS with CRISPR-Cas9 controls tumor growth. *Genome Res, 28*(3), 374-82.

Kimberland, M. L., Hou, W., Alfonso-Pecchio, A., Wilson, S., Rao, Y., Zhang, S.ve Lu, Q. (2018). Strategies for controlling CRISPR/Cas9 off-target effects and biological variations in mammalian genome editing experiments. *J Biotechnol, 284*, 91-101.

Kleinstiver Bp, Pattanayak V, Prew MS, Tsai SQ, Nguyen NT, Zheng Z, et al. . Highfidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. Nature. 2016;529(7587):490–5.

Klose, R. J., Cooper, S., Farcas, A. M., Blackledge, N. P.ve Brockdorff, N. (2013). Chromatin sampling--an emerging perspective on targeting polycomb repressor proteins. *PLoS Genet, 9*(8)

Kozak, D., Glowacka-Mrotek, I., Nowikiewicz, T., Siedlecki, Z., Hagner, W., Sowa, M.ve Zegarski, W. (2018). Analysis of Undesirable Sequelae of Sentinel Node Surgery in Breast Cancer Patients - a Prospective Cohort Study. *Pathol Oncol Res, 24*(4), 891-897.

Kuhn, R.ve Chu, V. T. (2015). Pop in, pop out: a novel gene-targeting strategy for use with CRISPR-Cas9. *Genome Biol, 16*, 244.

Lancet, Autier P. Age at cancer diagnosis and interpretation of survival statistics. Oncol. 2016;17(7):847–8.

Lee, W., Lee, J. H., Jun, S., Lee, J. H.ve Bang, D. (2018). Selective targeting of KRAS oncogenic alleles by CRISPR/Cas9 inhibits proliferation of cancer cells. *Sci Rep, 8*(1), 11879.

Liang, C., Li, F., Wang, L., Zhang, Z. K., Wang, C., He, B., Li, J., Chen, Z., Shaikh, A. B., Liu, J., Wu, X., Peng, S., Dang, L., Guo, B., He, X., Au, D. W. T., Lu, C., Zhu, H., Zhang, B. T., Lu, A.ve Zhang, G. (2017). Tumor cell-targeted delivery of CRISPR/Cas9 by aptamer-functionalized lipopolymer for therapeutic genome editing of VEGFA in osteosarcoma. *Biomaterials, 147*, 68-85.

Linde, N., Casanova-Acebes, M., Sosa, M. S., Mortha, A., Rahman, A., Farias, E., Harper, K., Tardio, E., Reyes Torres, I., Jones, J., Condeelis, J., Merad, M.ve Aguirre-Ghiso, J. A. (2018). Macrophages orchestrate breast cancer early dissemination and metastasis. *Nat Commun, 9*(1), 21.

Liu, C., Zhang, L., Liu, H.ve Cheng, K. (2017). Delivery strategies of the CRISPR-Cas9 gene-editing system for therapeutic applications. *J Control Release, 266*, 17-26.

Matano, M., Date, S., Shimokawa, M., Takano, A., Fujii, M., Ohta, Y., Watanabe, T., Kanai, T.ve Sato, T. (2015). Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nat Med, 21*(3), 256-62.

Modell, J. W., Jiang, W.ve Marraffini, L. A. (2017). CRISPR-Cas systems exploit viral DNA injection to establish and maintain adaptive immunity. *Nature, 544*(7648), 101-104.

Moiseenko, F., Volkov, N., Bogdanov, A., Dubina, M.ve Moiseyenko, V. (2017). Resistance mechanisms to drug therapy in breast cancer and other solid tumors: An opinion. *F1000Res, 6*, 288.

Mollanoori, H., Shahraki, H., Rahmati, Y.ve Teimourian, S. (2018). CRISPR/Cas9 and CAR-T cell, collaboration of two revolutionary technologies in cancer immunotherapy, an instruction for successful cancer treatment. *Hum Immunol, 79*(12), 876-882.

Moses, C., Garcia-Bloj, B., Harvey, A. R.ve Blancafort, P. (2018). Hallmarks of cancer: The CRISPR generation. *Eur J Cancer, 93*, 10-18.

O'donnell, K. A. (2018). Advances in functional genetic screening with transposons and CRISPR/Cas9 to illuminate cancer biology. *Curr Opin Genet Dev, 49*, 85-94.

Oppel, F., Schurmann, M., Goon, P., Albers, A. E.ve Sudhoff, H. (2018). Specific Targeting of Oncogenes Using CRISPR Technology. *Cancer Res, 78*(19), 5506-5512.

Pavlin, M., Spinello, A., Pennati, M., Zaffaroni, N., Gobbi, S., Bisi, A., Colombo, G.ve Magistrato, A. (2018). A Computational Assay of Estrogen Receptor alpha Antagonists Reveals the Key Common Structural Traits of Drugs Effectively Fighting Refractory Breast Cancers. *Sci Rep, 8*(1), 649.

Qin, W., Xiong, Y., Chen, J., Huang, Y.ve Liu, T. (2018). DC-CIK cells derived from ovarian cancer patient menstrual blood activate the TNFR1-ASK1-AIP1 pathway to kill autologous ovarian cancer stem cells. *J Cell Mol Med, 22*(7), 3364-3376.

Ratan, Z. A., Son, Y. J., Haidere, M. F., Uddin, B. M. M., Yusuf, M. A., Zaman, S. B., Kim, J. H., Banu, L. A.ve Cho, J. Y. (2018). CRISPR-Cas9: a promising genetic engineering approach in cancer research. *Ther Adv Med Oncol, 10*, 1758834018755089.

Rev, Du Toit A. What CRISPR memories are made of: Bacterial genetics. Natve 2015;13(4):185., Microbiol.

Russ A, Hua AB, Montfort WR, Rahman B, Riaz IB, Khalid MU, et al. Blocking “don't eat me” signal of CD47-SIRPα in hematological malignancies, an indepth review. Blood Rev. 2018;32(6):480–9.

Sanchez-Rivera, F. J.ve Jacks, T. (2015). Applications of the CRISPR-Cas9 system in cancer biology. *Nat Rev Cancer, 15*(7), 387-95.

Schmelas, C.ve Grimm, D. (2018). Split Cas9, Not Hairs - Advancing the Therapeutic Index of CRISPR Technology. *Biotechnol J, 13*(9), e1700432.

Spitale, R. C., Tsai, M. C.ve Chang, H. Y. (2011). RNA templating the epigenome: long noncoding RNAs as molecular scaffolds. *Epigenetics, 6*(5), 539-43.

Takaku, M., Grimm, S. A., Roberts, J. D., Chrysovergis, K., Bennett, B. D., Myers, P., Perera, L., Tucker, C. J., Perou, C. M.ve Wade, P. A. (2018). GATA3 zinc finger 2 mutations reprogram the breast cancer transcriptional network. *Nat Commun, 9*(1), 1059.

Thakore, P. I., D'ippolito, A. M., Song, L., Safi, A., Shivakumar, N. K., Kabadi, A. M., Reddy, T. E., Crawford, G. E.ve Gersbach, C. A. (2015). Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements. *Nat Methods, 12*(12), 1143-9.

Ul Ain, Q., Chung, J. Y.ve Kim, Y. H. (2015). Current and future delivery systems for engineered nucleases: ZFN, TALEN and RGEN. *J Control Release, 205*, 120-7.

Van Treuren T, Vishwanatha JK. . CRISPR deletion of MIEN1 in breast cancer cells. PLoS One. 2018;13(10):e0204976.

Vogel Vg. Epidemiology of Breast Cancer. In: Bland Ki, Copeland EM, Klimberg Vs, Gradishar WJ, editors. The Breast (Fifth Edition): Elsevier; 2018.ve E4, p. 207–18.

Vs., Raj. Cancer Rehabilitation. In: Cifu DX, Lew HL, editors. Braddom's Rehabilitation Care: A Clinical Handbook: Elsevier; 2018. p. 197–203. e12.

Wang, C., Zou, J., Ma, X., Wang, E.ve Peng, G. (2017). Mechanisms and implications of ADAR-mediated RNA editing in cancer. *Cancer Lett, 411*, 27-34.

Wang, H. X., Song, Z., Lao, Y. H., Xu, X., Gong, J., Cheng, D., Chakraborty, S., Park, J. S., Li, M., Huang, D., Yin, L., Cheng, J.ve Leong, K. W. (2018). Nonviral gene editing via CRISPR/Cas9 delivery by membrane-disruptive and endosomolytic helical polypeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A, 115*(19), 4903-4908.

Wang, Y., Zhang, T., Kwiatkowski, N., Abraham, B. J., Lee, T. I., Xie, S., Yuzugullu, H., Von, T., Li, H., Lin, Z., Stover, D. G., Lim, E., Wang, Z. C., Iglehart, J. D., Young, R. A., Gray, N. S.ve Zhao, J. J. (2015). CDK7-dependent transcriptional addiction in triple-negative breast cancer. *Cell, 163*(1), 174-86.

Ward, E., Vareslija, D., Charmsaz, S., Fagan, A., Browne, A. L., Cosgrove, N., Cocchiglia, S., Purcell, S. P., Hudson, L., Das, S., O'connor, D., O'halloran, P. J., Sims, A. H., Hill, A. D.ve Young, L. S. (2018). Epigenome-wide SRC-1-Mediated Gene Silencing Represses Cellular Differentiation in Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res, 24*(15), 3692-3703.

Xiao, A., Cheng, Z., Kong, L., Zhu, Z., Lin, S., Gao, G.ve Zhang, B. (2014). CasOT: a genome-wide Cas9/gRNA off-target searching tool. *Bioinformatics, 30*(8), 1180-1182.

Xu, X.ve Qi, L. S. (2019). A CRISPR-dCas Toolbox for Genetic Engineering and Synthetic Biology. *J Mol Biol, 431*(1), 34-47.

Yang, H., Jaeger, M., Walker, A., Wei, D., Leiker, K.ve Weitao, T. (2018). Break Breast Cancer Addiction by CRISPR/Cas9 Genome Editing. *J Cancer, 9*(2), 219-231.

Zhang, X. H., Tee, L. Y., Wang, X. G., Huang, Q. S.ve Yang, S. H. (2015). Off-target Effects in CRISPR/Cas9-mediated Genome Engineering. *Mol Ther Nucleic Acids, 4*(11), e264.

Zhang, X., Xu, L., Fan, R., Gao, Q., Song, Y., Lyu, X., Ren, J.ve Song, Y. (2018). Genetic editing and interrogation with Cpf1 and caged truncated pre-tRNA-like crRNA in mammalian cells. *Cell Discov, 4*, 36.

Zhang Z, Christin JR, Wang C, Ge K, Oktay MH, Guo W. Mammary-stem-cellbased somatic mouse models reveal breast Cancer drivers causing cell fate Dysregulation. Cell Rep. 2016;16(12):3146–56.

Zhao, C., Zhao, Y., Zhang, J., Lu, J., Chen, L., Zhang, Y., Ying, Y., Xu, J., Wei, S.ve Wang, Y. (2018). HIT-Cas9: A CRISPR/Cas9 Genome-Editing Device under Tight and Effective Drug Control. *Mol Ther Nucleic Acids, 13*, 208-219.

Zuckermann, M., Kawauchi, D.ve Gronych, J. (2017). Applications of the CRISPR/Cas9 system in murine cancer modeling. *Brief Funct Genomics, 16*(1), 25-33.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 24

ISBN: 978-625-6971-99-8

BASI YARASI TEDAVİSİNDE KLASİK VE YENİ YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Arzu DİNÇ YAVAŞ[1]

Giriş

Ulusal Basınç Ülseri Danışma Paneli-National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) bası yarasını "sıklıkla kemik çıkıntılarda basınç veya basınçla birlikte sürtünme ile oluşan deri ve/veya deri altında lokalize doku hasarı" olarak tanımlamaktadır. Bu doku hasarı iskemi, hücre ölümü ve doku nekrozu sonucunda gelişir ve bası yarası oluşur. (EPUAP ve NPUAP, 2009)

Bası yarası patofizyolojisi ve etiyolojisi

Bası yarası patogenezi kompleks bir olaydır. Uzun süreli basınç, kapiller oklüzyona ve lokal iskemiye neden olur. Basıncın 32mm Hg'nın üzerinde olması kapiller yatakların kapanmasına ve doku iskemisine yol açar (Bansal, Scott, Stewart ve Cockerell, 2005; Witkowski ve Parish, 1982) İskemi ile toksik metabolitler lokal olarak birikir ve hücre ölümüne neden olur. (Knudsen ve Tonseth, 2011; Salcido , Hart ve Smith, 1996) Bası yarası gelişiminde basıncın süresi de önemlidir; 2 saat boyunca uygulanan 70 mmHg düşük şiddette basıya maruz kalma ile doku hasarı geliştiği bildirilmiştir (Kosiak,1959)

Sağlıklı kişilerde uzun süreli hareketsizlik durumunda, rahatsızlık hissi ile kişi pozisyonunu değiştirir. Oysa nörolojik bozukluğu olan immobil hastalarda basıncı giderecek pozisyon değişikliği yapılamaz. Bu nedenle bası yarası immobil hastalarda ciddi bir sorundur. Gecede yirmiden az hareket halinde bası yarası riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Hanson vd, 2010)

[1] İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR AD, ORCID: 0000-0002-4232-3217

Bası yarasının oluşumunda basıncın yanısıra makaslama kuvveti ve sürtünme de önemlidir. Makaslama güçleri özellikle sakral bası yarası gelişiminde önemlidir. Sürtünme ise deri yüzeyinde mikroskobik ve makroskobik travmalara neden olarak bası yarası oluşumunu kolaylaştırmaktadır. (Salcido , Hart ve Smith, 1996)

İleri yaş, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar, bilişsel işlev bozukluğu, ateş yüksekliği ve ileri derecede spastisite bası yarası gelişimini kolaylaştırır (Sivrioğlu ve Özcan, 2004). Beslenme bozukluğu da hazırlayıcı faktör olarak kabul edilmektedir. Besin alım yetersizliğine bağlı gelişen albumin düşüklüğü (<3.5 g/dl),anemi, hiperkolesterolemi, dehidratasyon, çinko, kalsiyum, magnezyum, C,D ve E vitamini eksiklikleri beslenme ile ilişkili diğer risk faktörlerindendir (Doley, 2010).

İnkontinans ya da terleme sonucu nemlenen cildin masere olması ile dokuda nekroz oluşumu kolaylaşır. Bası yaralarının oluşmasını kolaylaştıran etkenlerden birisi de lenfopeni ve enfeksiyondur (Kirazlı, 2000).

Bası yarasında değerlendirme

Bası yaralarının %96'sı yatışın ilk 3 haftasında ortaya çıkar. Bu nedenle riskli hastalar hemen belirlenmeli ve günlük olarak değerlendirilmelidir (Salcido , Hart ve Smith, 1996)

Braden ölçeği ve Norton ölçeği bası yarası riskini değerlendirmede kullanılan ölçeklerdir. Braden ölçeği hem akut, hem de uzun dönem bakım koşullarında geçerli bulunmuştur (O'Connor ve Kirshblum, 1998).

Bası yaralarının evrelemesinde Ulusal Bası Yarası Panelinin önerdiği evreleme sistemi kullanılmaktadır (Yarkony vd, 1990).

Evre 1: Kalıcı, basmakla solmayan eritemle karakterizedir. Epidermis sağlamdır.

Evre2: Abrazyon, vezikül veya derin olmayan krater ile kendini gösteren, epidermis ve/veya dermisi içeren kısmi kalınlıkta deri kaybı ile karakterizedir

*Evre 3:*Alttaki fasyaya kadar uzanan ancak fasyayı içine almayan hasar veya nekrozun olduğu tam kalınlıktaki deri kaybıdır

Evre 4: Yaygın doku kaybı, doku nekrozu veya kas, kemik ya da destek dokuların hasarının olduğu, vücut boşluklarıyla irtibatlı olan tam kat doku kaybıdır.

Bası yaralı hastaların takibinde albumin, prealbumin, hemoglobin, transferrin düzeyleri ve lenfosit sayısı önemlidir.(Hess ve Trent, 2004; Langkamp-Henken, Hudgens, Stechmiller ve Herrlinger-Garcia, 2005) Ciddi bası yaralarında akut faz

proteinleri artar, serum albumini azalır ve anemi görülür (Fuoco vd,1997). Yara iyileşmesi için albumin seviyesinin 2 g/dl üzerinde olması (Hanson vd, 2010) eğer cerrahi uygulanacaksa albumin seviyesinin en az 3.5 g/dl seviyesinde olması gerekir (Parish ve Witkowski 2004). Kronik inflamasyonda depo demirinin kullanımı sorunludur. Bası yarasına bağlı görülen aneminin tedavisinde demir kullanmak gereksizdir ve hatta iyatrojenik hemakromatozise neden olabilir. (Altunel, ve Kartal, 2019; Fuoco,1997).

Korunma ve tedavi

Bası yaralarının gelişebileceği yerleri önceden bilmek korunma açısından önem taşır. Lindan çalışmasında sırtüstü yatar durumdayken sakrum, kalçalar ve topuklarda 40-60 mm Hg, otururken ise iskiadik tüberküller üzerinde 75-100 mm Hg basınç oluştuğunu raporlamıştır (Lindan, Greenway ve Piazza, 1965). Bası yaraları en sık iskium (%28), sakrum (%17–27), trokanter (%12-19) ve topukta görülür (%9-18) (Salcido, 1996)**.** Dokulara basıyı ortadan kaldırmaya yönelik önlemlerin alınması ile ülser gelişmesi önlenebilir.

Pozisyonlama

İmmobil hastalarda sırtüstü yatar pozisyonda sakrum ve topuklar üzerindeki basınç arttığından baldırın bir yastıkla yükseltilmesi topuklardaki basıyı azaltır ve venöz drenajı sağlar. Sakrum üzerine binen makaslama kuvvetleri nedeni ile yatak başı 30 dereceden fazla yükseltilmemelidir (Altunel ve Kartal, 2019)Yan yatarken, alttaki bacak diz ve kalçadan 20 derece fleksiyonda, üstteki bacak kalça ekstansiyonda, diz 35 derece fleksiyonda olacak şekilde pozisyonlanmalıdır. Bu şekilde trokanter üzerindeki basınç azaltılabilir. Yüzüstü yatarken dizler, krista iliakalar, tibia ön yüzü, ayak sırtı ve parmaklara bası artacağından bu bölgeler desteklenmelidir. (Kirazlı, 2000; Lindan,1965) Hastaların pozisyonunun iki saatte bir değiştirilmesi önemlidir (Kosiak, 1959; Knudsen ve Tonseth, 2011) Pozisyon değişikliğinin amacı, dolaşımın devamlılığını sağlamaktır (O'Connor ve Kirshblum 1998) Spastisite, bası yarası oluşumunu kolaylaştırdığından mutlaka değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Destek Yüzeyleri ve Özel Yataklar

Basıncı azaltan sistemler dinamik ve statik sistemler olmak üzere iki tiptir. Dinamik sistemlerde basınç noktalarını değiştirmek için bir enerji kaynağı gerekir, statik sistemlerde ise basınç geniş bir alanda dağılır, enerji kaynağı gerekmez (Yücel, 2001; Kirazlı, 2000)

Terapötik yataklar, basınç giderici özel yatak sistemleri, tekerlekli sandalye minderleri bu amaçlar ile kullanılır.

Beslenme

Bu hastalara yüksek kalorili, yüksek proteinli ve normal yara iyileşmesi için gerekli olan A ve C vitaminlerini yüksek miktarda içeren diyet önerilir. Kalsiyum epitelizasyon ve fibroblast fonksiyonlarında, demir ve bakır elementleri de kollajen metabolizmasında önemli olduğundan diyete eklenmelidir. Dışkı kontaminasyonu bası yaralarının tedavisinde önemli bir sorun olduğundan, düşük posalı besinler tercih edilmelidir (Yücel, 2001)

Yara Bakımı

Temizleme: Serum fizyolojik, topikal bir antiseptik olan povidone-iyot (betadin) (%10'luk solüsyon) , Asetik asid (%0.05), Klorheksidin temizlemede kullanılır. Serum fizyolojik enfekte olmayan yaralarda önerilir. Povidone-iyot fibroblastlar üzerine toksik etkilidir, granülasyon dokusu oluştuktan sonra uygulanmamalıdır. Asetik asit pseudomonas aeuroginosaya karşı etkilidir (Sivrioğlu, 2004; Kirazlı, 2000; Bryant vd, 1984; Susan ve Garber, 2005)

Debridman: Nekrotik doku fibroblast ve keratinositlerin migrasyonunu engelleyen endotoksinler salgılar ayrıca bakteri üremesi için besi ortamı gibidir. Bakteriler ise büyüme faktörlerinin özelliğini bozan bazı enzim ve proteazları üretirler. Bu nedenle enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi önemlidir. Debridman enzimatik, mekanik yada cerrahi olarak uygulanabilir. Mekanik debridman için ıslak-kuru pansuman ve girdap banyoları kullanılır (Susan ve Garber, 2005)

Yara örtüleri: Evre 1 bası yaralarında örtücü mateyallere ihtiyaç duyulmaz. Hidrokolloid jel oluşturan örtücü materyaller yara yüzeyindeki nemli ortamı korur ve sekonder enfeksiyon gelişmesini önler. Aynı zamanda sürtünme ve makaslamaya karşı da dokuyu korur. Bu ürünler Evre 2, Evre 3 ve nekrotik doku içermeyen, minimal eksudalı Evre 4 yaralarda kullanılabilir. Transparan film yara örtüleri epitelizasyonu hızlandırır, kontaminasyonu da önlemiş olurlar. Bu materyaller, yüzeyel Evre 2 yaralar ve nekrotik doku içermeyen minimal eksudalı Evre 3 yaralarda kullanılır. Kalsiyum aljinat örtüler, ağır eksudalı ve enfekte yaralarda kullanılır.(Kirazlı, 2000) Köpük yara örtüleri Evre 2 ve 3 ve eksüdalı yaralarda kullanılır. Gümüşlü yara örtüleri enfekte yaralarda kullanılır (EPUAP ve NPUAP, 2009)

Fizik Tedavi Modaliteleri

Elektrik akımları: Elektrik akımı bakteriostatik ve bakterisidal etkilidir. Elektrik stimülasyonu uygulamasında anot altında makrofajlar,ve keratinositler, katot altında nötrofiller, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve endotel hücreleri toplanır (Walter ve Chua 2011)

ISBN: 978-625-6971-99-8

Tedavide düşük yoğunluklu direk akım, yüksek voltajlı monofazik pulse galvanik akım gibi stimulasyonlar kullanılmaktadır (Sivrioğlu, 2004) Elektrik stimülasyonunun konvansiyonel tedavilere dirençli evre 3 ve 4 yaralarda ve inatçı evre 2 yaralarda kullanılması önerilmektedir (Bergstrom , Bennett ve Carlson, 1992).

Pulse radyofrekans: Kas kontraksiyonu ile kronik yara iyileşmesini destekler. Yara ağrısını azaltma avantajının yanı sıra yan etkileri de minimumdur. (Li vd, 2011).

Şok dalgası tedavisi (ESWT): Yara iyileşmesinde önemli olan Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), polimorfonükleer hücre antijeni ve endotelyal nitrik oksit sentaz gibi makromoleküllerin ekspresyonunu arttırır. Mikrodolaşımı ve metabolizmayı uyarır, inflamatuar hücrelerin uyarılması, büyüme faktörlerinin salınması ve kök hücrelerin uyarılması üzerine de etkilidir (Kuo vd, 2009). Odaklanmamış şok dalgası tedavisi yüzeysel yumuşak doku defektlerinin tedavisinde odaklanmış şok dalgasından daha etkilidir (Rennekampff , Busche , Knobloch ve Tenenhaus, 2010).

Pulse ultrason: Membran geçirgenliğinde artış ve masaj etkisi ile tedavide yarar sağlar. Fibroblastların protein sentezlemesini arttırır (Kirazlı, 2000) Pulse ultrasonun bası yarası tedavisinde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. (Ok, 1993)

Ultraviyole: Bakterisidal ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi mevcuttur. Epitelyal hücre yenilenmesini ve DNA proliferasyonunu arttırır (Onigbinde vd, 2010)

Düşük enerjili lazer: Fibroblast aktivitesini, kollajen sentezini, neovaskülarizasyonu, fagositoz ve yara metabolizmasını hızlandırmaktadır. (Kirazlı, 2000; Mester , Spiry ve Szende, 1973) En büyük faydalar 632-1000 nm dalga boyları aracılığıyla elde edilmiştir. (Hopkins , McLoda , Seegmiller ve David, 2004)

Hidroterapi: Girdap banyosu suyun masaj etkisi ile nekrotik alanların temizlenmesini sağlar. (Kirazlı, 2000)

HBO ve Ozon tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO): Çeşitli etiyolojilere bağlı yaraların tedavisinde kullanılmaktadır. Lokal HBO tedavisinde kapalı sisteme alınan bölgeye 1 ATA'dan daha yüksek bir basınçla %100 oksijen pompalanır (yaklaşık 10

L/dak akış hızı). (Pasek. Cies´lar, Pietrzak ve Sieron ,2016; Elsharnoby, El-Barbary, Eldeeb ve Hassan, 2022). Doğru konsantrasyonda O2 dokularda kolajen üretimini destekler. Yüksek oksijen konsantrasyonları epidermalizasyonu hızlandırır (Wang vd, 2018, Gantwerker ve Hom, 2011). Hiperbarik oksijen tedavisi; bakteriostatik etkilidir ve lezyonda hipoksiyi azaltarak iyileşmeyi hızlandırmaktadır. (Kirazlı, 2000)

Ozon: Oksijen-ozon karışımı formunda kullanılır (%5'e kadar ozon ve en az %95 oksijen). Yara tedavisinde ozon tedavisi torbalama, majör otohemoterapi, lokal enjeksiyon veya tüm yöntemlerin kombinasyonu ile uygulanır. Özellikle enfeksiyonlu yaraları olan hastalarda, bakteriyel hücre zarlarının tahrip edilmesiyle ilişkili bakterisidal etkidir (Bocci,2011; Boekema vd, 2021). Ozon mast hücrelerinin migrasyonunu engeller, lizozomal enzimlerin ve bazı akut faz proteinlerinin salınımını azaltır, eozinofilik infiltrasyon oluşumunu önler, ve antioksidanların sentezini uyararak yara çevresindeki inflamasyonu azaltır (Fitzpatrick, Holland ve Vanderlelie ,2018; Zeng,ve Lu 2018). Doku oksijenlenmesinde artışa ve dolayısıyla iyileşme sürecinin yoğunlaşmasına neden olur (Fitzpatrick, Holland ve Vanderlelie ,2018). Antioksidan faktörlerin, VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü-beta'nın (TGF-β) ekspresyonunun aktivasyonunu ile yara tamir sürecine etki eder. Anjiyogenez, kollajen üretimi ve epitelizasyona da etkilidir. (Cwajda-Białasik, Mos´cicka ve Szewczyk, 2019; Schwartz, Sanchez, Sabbah ve Aviles, 2020).

Trombositten zengin plasma ve fibrin (PRP ve PRF) ve büyüme faktörleri (GF)

Yara iyileşmesinde etkili olduğu düşünülen büyüme faktörleri; Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Trombositlerce salınan Büyüme Faktörü (PDGF), Asidik ve Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (FGFs), Transforming Büyüme Faktörü alfa ve beta (TGF-), Interlökin l (IL-1), Interlökin 2 (IL-2), Tümör nekroz faktör alfadır (TNF). Bu büyüme faktörleri fibroblast proliferasyonunu, nötrofil ve makrofaj kemotaksis ve proliferasyonunu sağlar, anjiogenez ve granülasyon dokusu oluşumunun uyarırlar (He vd, 2009)

Otolog PRP (ilk nesil), tam kandan 6-8 kat daha fazla miktarda büyüme faktörü içerir. zamanla yara iyileşmesinin tedavisinde popüler hale gelmiştir antikoagülan kullanımının yara iyileşmesinde gecikmeye neden olabileceği fark edilmiştir (He vd, 2009)

Marx, PRP'nin tanımını 5 mL plazma hacminde 1.000.000 trombosit/µL konsantrasyonu olarak verir; Yara iyileşmesini iyileştirmek için daha düşük bir

konsantrasyona güvenilemez ve daha yüksek konsantrasyonların yara iyileşmesini daha da arttırdığı henüz gösterilmemiştir (Marx, 2001)

Daha sonra ikinci nesil PRP de denilen PRF antikoagülanların kullanılmadığı bir ürün olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca beyaz kan hücrelerini de içerdiğinden enfekte yaraların tedavisinde de kullanılan bu madde ilk olarak Choukroun ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır. (Choukroun, Adda, Schoeffler ve Vervelle, 2001). Otolog trombosit jel, yüksek miktarda büyüme faktörlerini içerdiğinden doku onarımı ve rejenerasyonunda belirgin bir hızlanma sağlamaktadır.(Knighton vd, 1986; Scevola vd, 2010; Bensaïd vd, 2003;Senet vd, 2003) Yara bölgesindeki enfeksiyonları önler. Ayrıca PRF'nin fibrin ağındaki mezenkimal kök hücreler de iyileşme ve rejenerasyonda önemli bir role sahiptir (Mazzucco vd, 2004). Böylece PRF, doku rejenerasyonuna, anjiyogeneze ve enfeksiyonun önlenmesine yardımcı olarak yara iyileşmesi üzerinde işbirlikçi bir etkiye yol açar.

Çalışmalar trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin (PDGF'ler) farklı kronik kutanöz ülserlerin iyileşmesini desteklediğini göstermiştir (Crovetti vd, 2004). PRF'nin ve büyüme faktörlerinin (klinik kullanımına ilişkin çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir(Robson vd,1992; Mustoe vd, 1994) Omurilik yaralanması olan hastalardan oluşan prospektif bir vaka serisinde, PRP kullanımının ardından ülser iyileşmesine dair histopatolojik kanıtlar kaydedilmiştir (Scevola, 2010) PRF ile doku rejenerasyonu ve onarımı üzerine yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, yara iyileşmesi için şu anda kesin kanıtlar eksiktir.

Eritropoietin: mitozu ve anjiyogenezi uyarır ve hemoglobin düzeyini arttırıp doku oksijenizasyonunu arttırarak bası yarasının iyileşmesini hızlandırmaktadır (Arslantaş, 2007)

Topikal negatif basınç tedavisi: Yaradaki sıvıyı azaltmak, epitel migrasyonunu arttırmak, enfeksiyonu tedavi etmek, lokal kan perfüzyonunu arttırarak ödemi azaltmak için kullanılır. 12- 48 saatte bir değiştirilerek devamlı modda 125 mmHg negatif basıncın uygulandığı bir yöntemdir.(Evans D ve Landl ,2002)

Cerrahi Tedavi

Evre 1 ve 2 yaralarda konservatif tedavi Evre 3 ve 4 yaralarda, cerrahi tedavi uygulanır. Son yıllarda trombosit konsantreleri içeren rejeneratif tedavi yöntemleri ile cerrahi prosedürlere alternatif açısından gelecek vaat etmektedir (Miron vd,2017; Rebulla vd, 2015; Pierce, 1994; Robson, 1992) Cerrahide yöntemler

direk kapama, deri grefti, deri flepleri ve muskulokutanöz flep uygulamalarından ibarettir. (Kirazlı, 2000)

Sonuç

Bası yarası tedavisinde öncelik riskli hastaları belirleyip bası yarası gelişimini önlemektir. Birçok farklı tedavi seçeneği olsa da endikasyonları saptamak ve yara tipine göre hangi tedaviden fayda göreceğini öngörmek için büyük ve kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

Altunel CT, Kartal SP. Dekübit ve Bası Ülserleri. Gerontolojik/65+ Deri ve Sorunları. Türkiye Klinikleri. 2019;1:87-94.

Arslantaş MK. İskemik yara tedavisinde eritropoietinin etkinliği. Tez. 2007, İstanbul.

Baba-Akbari Sari A, Flemming K, Cullum NA, Wollina U. Therapeutic ultrasound for pressure ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;3.pub2.

Bansal C, Scott R, Stewart D, Cockerell CJ. Decubitus ulcers: a review of the literature. Int J Dermatol 2005;44:805-10.

Bensaïd W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite HA, et al. biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. Biomaterials. 2003;24:2497–502.

Bergstrom N, Bennett MA, Calrson CE. Clinical Practice Guideline No.15: Treatment of Pressure Ulcers. Rockville, Md: US Dept of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Health Care Policy and Research; 1992:55-56

Bocci, V. Ozone: A New Medical Drug, 2nd ed.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2011

Boekema, B.; Stoop, M.; Vlig, M.; van Liempt, J.; Sobota, A.; Ulrich, M.; Middelkoop, E. Antibacterial and safety tests of a flexible cold atmospheric plasma device for the stim-ulation of wound healing. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2021, 105, 2057–2070

Bryant CA, Rodeheaver GT, Reem EM, Nichter LS, Kenney JG, Edlich RF. Search for a nontoxic surgical scrub solution for periorbital lacerations. Ann Emerg Med 1984;13(5):317-21.

Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunite' en paroimplantologie: Le PRF. Implantodontie. 2001;42:55–62.

Collins N. The difference between albumin and prealbumin. Adv Skin Wound Care 2001;14:235-6.

Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A. Platelet gel for healing cutaneous chronicwounds.TransfusApheresisSci2004;30: 145–51.

Cwajda-Białasik, J.; Mos´cicka, P.; Szewczyk, M.T. Selected methods in the treatment of chronic wounds. Surg. Vasc. Nurs. 2019, 13, 1–11.

Doley J. Nutrition management of pressure ulcers. Nutr Clin Prac. 2010 Feb;25(1):50-60.

Elsharnoby, A.M.; El-Barbary, A.H.; E Eldeeb, A.; A Hassan, H. Resistant Chronic Venous Leg Ulcers: Effect of Adjuvant Systemic Hyperbaric Oxygen Therapy Versus Venous Intervention Alone. Int. J. Low. Extrem. Wounds 2022, 15347346221100891

Eppley B, WoodellJ, Higgins J. Platelet quantificationandgrowthfactoranalysisfromplatelet-rich plasma: implication for wound healing. Plast Reconstr Surg 2004;114:1502–8.

European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009. (Çev. Yara Ostomi İnkontinans Hemşireleri Derneği). Basınç Ülserlerini Önleme: Hızlı Başvuru Kılavuzu. Aralık 2010, Ankara

Evans D, Land L. Topical negative pressure for treating chronic wounds. In:The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Chichester, UK: John Wiley & Sons , Ltd. Search date 2002.

Fitzpatrick, E.; Holland, O.J.; Vanderlelie, J.J.Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. Int. Wound J. 2018, 15, 633–644.

Fuoco U, Scivoletto G, Pace A, Vona VU, Castellano V. Anaemia and serum protein alteration in patients with pressure ulcers. Spinal Cord 1997;35:58-60.

Gantwerker, E.A.; Hom, D.B. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. Facial Plast. Surg. Clin. N. Am. 2011, 19, 441–453

Hanson D, Langemo DK, Anderson J, Thompson P, Hunter S. Friction and shear considerations in pressure ulcer development. Adv Skn Wound Care. 2010 Jan;23(1):21-4.

He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;108(5):707-713.

Hess CT, Trent JT. Incorporating laboratory values in chronic wound management. Adv Skin Wound Care 2004;17:378-86;quiz 387-8.

Hopkins JT, McLoda TA, Seegmiller JG, David Baxter G. Low-level laser therapy facilitates superficial wound healing in humans: a triple-blind, Sham-controlled study. J Athl Train. 2004 Jul–Sep; 39(3):223–229.

Houghton PE, Kincaid CB, Lovell M, Campbell KE, Keast DH, Woodbury MG, et al. Effect of Electrical Stimulation on Chronic Leg Ulcer Size and Appearance. Phys Ther 2003;83(1):17-28.

Kirazlı Y. Bası Yarası. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y editörler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000.s:1260-82.

Knighton DL, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL.Classificationandtreatmentofchronic non-healing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). Ann Surg 1986;204:322–30

Knudsen CW, Tonseth KA. Pressure ulcers-prophylaxis and treatment. Tidsskr Nor Legeforen, 2011;131:464-7.

Kosiak M (1959) Etiology and pathology of ischaemic ulcers. Arch Phys Med Rehabil 40: 62–91. Bansal C, Scott R, Stewart D, Cockerell CJ. Decubitus ulcers: a review of the literature. Int J Dermatol 2005;44:805-10.

Kuo YR, Wang CT, Wang FS, Chiang YC, Wang CJ. Extracorporeal shock-wave therapy enhanced wound healing via increasing topical blood perfusion and tissue regenera- tion in a rat model of STZ-induced diabetes. Wound Repair Regen. 2009 Jul–Aug; 17(4): 522–530

Landi F, Aloe L, Russo A, Cesari M, Onder G, Bonini S,Carbonin PU,Bernabei R.Topicaltreatmentofpressureulcerswithnervegrowthfactor. Ann Intern Med 2003;139:635–41.

Langkamp-Henken B, Hudgens J, Stechmiller JK, Herrlinger-Garcia KA. Mini nutritional assessment and screening scores are associated with nutritional indicators in elderly people with pressure ulcers. J Am Diet Assoc 2005;105:1590-6.

Li Q, Kao H, Matros E, Peng C, Murphy GF, Guo L. Pulsed radiofrequency energy accelerates wound healing in diabetic mice. Plast Reconstr Surg. 2011 Jun;127(6):2255– 2262.

Lindan O, Greenway RM, Piazza JM. Pressure distribution of the surface of the human body. I. Evaluation of lying and sitting positions using a bed of springs and nails. *Arch Phys Med Rehabil* 1965;46:378.

Mancoll JS, Phillips LG. Pressure sores. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1197: 10831097.

Mao CL, Rivet AJ, Sidora T, Pasko MT. Update on pressure ulcer management and deep tissue injury. Ann Pharmacother 2010;Feb;44(2):325-32

Marx RE. Platelet- Rich Plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP: Implant Dent 2001; 10: 255-8.

Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S, Libener R, Cattana E, Levis A, BettaPG, Borzini P. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. Transfusion 2004;44:1013–8.

Mester E, Spiry T, Szende B. Effect of laser rays on wound healing. Bull Soc Int Chir 1973;32(2):169-73.

Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: A systematic review. Tissue Eng Part B Rev. 2017;23:83–99

Mustoe TA, Cutler NR, Allman RM, Goode PS, Deuel TF. A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-BB in the treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers. Arch Surg 1994;129:213–9.

Guideline. The National Pressure Injury Advisory Panel (NPUAP) (2019) https://npiap.com/page/2019Guideline Erişim tarihi: 77 Eylül 2023

O'Connor KC, Kirshblum SC. Pressure ulcers. In: De Lisa JA, Gans , editors. Rehabilitation Medicine. Philadelphia: Lippincott Company, 1998:1057-71.

Ok N. Hemiplejik ve paraplejik hastalarda bası yaralarında pulse ultrason ve ultraviyole ışınları uygulamalarının konvansiyonel yara bakımı ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Bornova, 1993, s:46.

Onigbinde AT, Olafimihan KF, Ojoawo A, Adedoyin RA, Omiyale O, Mothabeng J. The effect of ultaviyole radiation (type B) on decubitis ulcers. The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice 2010;8(1):1-6

Ozler,M.;Akay,C.;Oter,S.;Ay,H.;Korkmaz,A.Similarities and differences of hyperbaric oxygen and medical ozone applications. Free. Radic. Res. 2011, 45, 1267–1278.

Parish LC, Witkowski JA. Controversies about the decubitus ulcer. Dermatol Clin 2004;22:87-91.

Pasek,J.;Cies´lar,G.;Pietrzak,M.;Sieron´,A.Application of local hyperbaric oxygen therapy with use of device LASERO-BARIA–S in the treatment of chronic wounds. Pol. Hyperb. Res. 2016, 57, 29–38.

Payne WG, Ochs D, MeltzerD, Hill DP, Mannari RJ, Robson LE, Robson MC. Long-term outcome study of growth factor-treated pressure ulcers. Am J Surg 2001;181:81–6.

Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, Goode PS, Serdar CM, Morris B, Mustoe TA, Berg JV. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB. AJP 1994,145:1399–410.

Qureshi AA, Ross KM, Ogawa R, Orgill DP. Shock wave therapy in wound healing. Plast Reconstr Surg. 2011;128:721e-7e.

Rebulla P, Pupella S, Santodirocco M, et al. Multicentre standardisation of a clinical grade procedure for the preparation of allogeneic platelet concentrates from umbilical cord blood. Italian Cord Blood Platelet Gel Study Group (see Appendix 1). Blood Transfus 2015; 31: 1-7

Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systematic review. JAMA 2006;296(8):974-84.

Rennekampff HO, Busche MN, Knobloch K, Tenenhaus M. Is UV radiation beneficial in postburn wound healing? Med Hypotheses. 2010;75:436.

Robson MC, Phillips LG, Lawrence T, Bishop JB, Youngerman JS, Hayward PG, Broemeling LD, Heggers JP. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. Ann Surg 1992;216:401–8.

Salcido R, Hart D, Smith AM. The Prevention and Management of Pressure Ulcers. In: Braddom RL (ed), Physical Medicine & Rehabilitation. Philadelphia,WB Saunders Company 1996. p.630647

Scevola S, Nicoletti G, Brenta F, Isernia P, Maestri M, Faga A. allogenic platelet gel in the treatment of pressure sores: a pilot study. Int Wound J 2010;7(3):184-90.

Schwartz, A.; Sanchez, G.M.; Sabbah, F.; Aviles, M.H. Declaracao de Madri sobre Ozonterapia. J. Chem. Inf. Model 2020, 3, 1689–1699.

Scivoletto G, Fuoco U, Morganti B, Cosentino E, Molinari M.Pressure sores and blood and serum dysmetabolism in spinal cord injury patients. Spinal Cord 2004;42:473-6.

Senet P,Bon FX,Benbunan M,BusselA,Traineau R, Calvo F, Dubertret L, Dosquet C. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. J Vasc Surg 2003;38:1342–8.

Sivrioğlu K, Özcan O. Basınç Yaraları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N editörler. Tıbbi Rehabilitasyon. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.s:711-22.

Susan L, Garber TA (çeviren Uğurlu H, Sallı A.) Bası Yaraları. In Garrison SJ (ed), Kavuncu V (çeviri editörü). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon El Kitabı. 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi; 2005. s:241-60

Wang, P.H.; Huang, B.S.; Horng, H.C.; Yeh, C.C.; Chen, Y.J. Wound healing. J. Chin. Med. Assoc. 2018, 81, 94–101.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Walter C, Chua MD. Advanced wound care modalities for the treatment of pressure ulcers. PVA Summit. 2011; 2011:35–37.

Witkowski JA,Parish LC. Histopathology of the decubitus ulcer. J Am Acad Dermatol 1982;6:1014-21.

Yarkony GM, Kirk PM, Carlson C, Roth EJ, Lovell L, Heinemann A, et al. Classification of pressure ulcers. Arch Dermatol 1990 Sep;126(9):1218-25.

Yücel A. Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı. Aydemir E H, Altındaş M, editör. İ.U.Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum dizisi İstanbul : 2001.s.131-150.

Zeng, J.; Lu, J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. Int. Immunopharmacol. 2018, 56, 235–241

BÖLÜM 25

ISBN: 978-625-6971-99-8

TÜMÖR İLİŞKİLİ MAKROFAJLAR

Dr. Erdinç GÜNER[1]

Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU[2,3]

Tümör ilişkili makrofajlar (TAM), tümör mikrocevresinde ekstraselluler matriksin yıkımı, yeniden yapılanması, tümör hücrelerinin hareketliliği ve anjiyogenezin tetiklenmesi gibi birçok süreçte önemli rol oynar. Bu hücreler proenflamatuar (M1) ve baskılayıcı (M2) TAM olmak üzere iki temel kategoriye ayrılır. M1 TAM'ların antitümöral etkileri vardır ve bunu ürettikleri proenflamatuar sitokinler (IL-12, IL-23, interferon vb.) ile gerçekleştirir. Bununla birlikte, M2 TAM'lar M1 TAM'lerin antitümöral etkisini bastırır, aynı zamanda anjiyogenezi tetikler ve ürettikleri baskılayıcı sitokinler (IL-10, tümör büyüme faktörü-beta vb.) aracılığıyla tümör progresyonuna katkıda bulunur. Tümörilişkili makrofajlar özellikle hipoksik ve nekrotik solid tümörlerde toplanmaktadır. Baş boyun kanseri gibi kanser türlerinde sıklıkla saptanmaktadır (Eskiizmir, 2015).

İnsan tümörlerinde lökositlerin varlığı, ilk kez 1963 yılında Virchow tarafından gösterilmiştir. Günümüzde, tümör dokusundaki lökosit infiltrasyonunun büyük bir bölümünün makrofajlar tarafından oluşturulduğu bilinmektedir (Suyanı 2012). Makrofajlar konakçı savunmasında ve doku hemostazisinde geniş rol oynayan doğuştan bağışıklık hücreleridir. Doku yerleşik ya da enflamatuar makrofajlar dolaşımdaki kemik iliği kaynaklı monosit öncüllerinden köken alırlar. Bu öncül hücreler mikroçevre sorunlarına yanıt olarak farklı fenotipleri olan çeşitli alt gruplara kutuplaştıkları ve olgun makrofajlara dönüştükleri hedef dokulara sızarlar. Kutuplaşmış her makrofaj

[1] İzmir Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü, Patoloji Laboratuvarı, Bornova, İzmir, TURKİYE ORCID:0000-0003-2529-8475
[2] Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE
[3] Kırgızistan-Türkiye Manas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bişkek, KIRGIZİSTAN, ORCID:0000-0002-0103-5868

sitokinlerin, enzimlerin ve hücre yüzey işaretçilerinin farklı ifadelerini sergiler. Genelde makrofajlar 2 alt gruba sınıflandırılır: klasik M1 ve alternatif M2 makrofajlar. M1 fenotipi Th1 sitokin interferon-γ, lipoplisakkarit (LPS) gibi bakteri parçaları ve toll benzeri reseptör (TLR) agonistleri ile yönlendirilir. Bunlar IL-6, IL-12, IL-23 ve tümör nekroz faktör-α(TNF-α) gibi enflamasyon öncesi faktörler üretimi ile karakterizedir. Ek olarak tümöre özel antijenlerin sunumu için gerekli olan MHC I ve MHC II moleküllerini yüksek düzeyde sunarlar. Bu yüzden M1 makrofajlar tümöre karşı bağışıklığa ve enflamatuar yanıta dahil olan kritik bir hücresel bileşen olarak görev alır. Aksine M2 makrofajlar enflamasyona karşı tümör öncesi aktivite gösterirler. M2 makrofajlar ayrıca M2a, M2b, M2c ve M2d adı verilen alt gruplara ayrılırlar. IL-4, IL-13 gibi Th2 sitokinleri makrofajların M2a fenotipine dönüşmelerini uyarırken immun komplexlerin ve TLRs aktivasyonu M2b makrofajlara ve IL-10'da M2c alt grubuna kutuplaştırır. Tümör içerisinde başlıca stromal komponent olan makrofajlar genellikle tümör ilişkili makrofaj (TAMs) olarak bilinir (Chanmee ve ark., 2014). Son araştırmaların raporları TAM'lerin M2 makrofajlarına benzer işlevler sergilediğini ve M2d alt tipi olarak nitelendirilebileceğini göstermiştir (Hao ve ark., 2012; Antonio Sica & Mantovani, 2012).

Tümör büyümesi sırasında tümöre infiltre olan M1 polarize olmuş makrofajlar genellikle IL-12^{yüksek} IL-10^{düşük} fenotiple karakterizedir ve tümör hücresi bozulmasına yol açan bağışıklık tepkilerini destekler. Tümör ilerlemesinin geç evrelerinde TAM'lar genelde IL-12^{düşük} IL-10^{yüksek} ile karakterize M2 benzeri fenotipe dönüşürler ve düşük tümör öldürücü aktivitededirler (Chanmee ve ark., 2014). Bu gibi TAM'lerin tümör büyümesi, tümör sağ kalımı ve anjiyogenez için uygun bir mikro çevre sağladığı gösterilmiştir (Liao ve ark., 2014; Mantovani ve ark., 2008; Movahedi ve ark., 2010; Pollard, 2004). Klinikopatolojik çalışmalar yüksek TAM yoğunluğuna sahip hastaların nüks olmadan sağ kalım ve genel sağ kalım oranlarının önemli derecede kötü olduğunu belirtmiştir (Tsutsui ve ark., 2005; Zijlmans ve ark., 2006). Bu yüzden TAM infiltrasyonu kanser hastaları için önemli olumsuz bir prognostik faktör olarak görünüyor ve belki de klinik sonuçlar için potansiyel kullanışlı prognostik bir işaretçi olabilir (Chanmee ve ark., 2014).

1. Monosit Makrofaj Mobilizasyonunun Moleküler Mekanizması

Dolaşımdaki monositler yetişkinlerde kemik iliğinden köken alır, tüm vücutta doku yerleşik ve enflamatuar makrofajları arttırırlar (Chanmee ve ark., 2014; Murdoch ve ark., 2004).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Tümörlere monosit/makrofaj toplanması öncelikle sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi tümör mikroçevresindeki tümöral ve stromal hücre kaynaklı maddeler ile düzenlenir (Chanmee ve ark., 2014). Monositlerin kan akımından çekilmesinden sorumlu tutulan kemokinler CXC, CC, C ve CXC3 olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. Bazı CC kemokinler, özellikle CCL2 (MCP-1) ve CCL5 (RANTES) monositlerin aktive olmasına ve tümör bölgesine çekilmesine katkı sağlarlar. CCL2 ve CCL5, tümör hücreleri ile birlikte fibroblastlar, endotel hücreler ve TAM gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir. Ayrıca tümör dokusunda bulunan TAM infiltrasyonu ile aralarında pozitif ilişki vardır. CCL2 ve CCL5'in bazı kanser türlerinde arttığı gösterilememesine rağmen monosit toplanmasında kritik bir öneme sahiptir. Örneğin, prostat kanserinde benign prostat hiperplazisi ile kıyaslandığında CCL2 mRNA sentezinin azaldığı gösterilmiştir. (Murdoch ve ark., 2004). Ek olarak, Tümör İlişkili Makrofajlar (TAM), düşük düzeyde CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerini ifade ederler ve bu reseptörlerle etkileşim kuran CXCL8'i salgılarlar. CXCL8 ise tümör dokusu tarafından monositlerin bölgeye çekilmesinde önemli bir rol oynar. (Suyanı 2012). Bunların yanı sıra neoplasik dokularda ve stromal hücrelerde birçok değişik kemokinin (CXCL12, CXCL1, CXCL13, CCL5, CCL17, CCL22) varlığı tespit edilmiştir (Mantovani ve ark., 2002).

Kemokinler ile beraber monositlerin tümör dokusunda toplanmasında bazı sitokinlerinde rolleri vardır. Bu sitokinler arasında bulunan Koloni Stimüle Edici Faktör 1 (CSF-1), birçok hücre türü, özellikle monosit ve makrofajlar tarafından salgılanır ve mononükleer hücre büyümesini, farklılaşmasını ve hücre yaşamını düzenlemede görev alır. Değişik tümör dokularında Koloni stimüle edici faktör-1 ve reseptörünün ifadelenmesinin arttığı gösterilmiştir. TAM infiltrasyonu ile Koloni stimüle edici faktör-1 ifadelenmesi arasında güçlü bir ilgileşim olduğu gösterilmiştir (Allavena ve ark., 2008; Murdoch ve ark., 2004).

VEGF monositlerin tümör dokusunda toplanmasında önemli olan sitokinlerden biridir. TAM infiltrasyonu ve VEGF ekspresyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca peleteled kaynaklı büyüme faktörünün(PDGF) de monosit/makrofaj toplanmasındaki desteği rapor edilmiştir (Mantovani ve ark., 2002; Sica ve ark., 2008; Suyanı 2012).

Makrofajların apoptoz ve nekroz alanlarına toplanmasını sağlayan moleküllerden biriside Endotelyal monosit aktive edici polipeptid II(EMAP II)'tir. EMAP II mRNA'sı ve öncülünün birçok tümör dokusunda ifadelenmesinin arttığı gösterilmiştir (Murdoch ve ark., 2004; Sica ve ark., 2008; Suyanı 2012).

Endotelin 1-3 adlı küçük vazojenik ve mitojenik peptidler, farklı hücre tipleri tarafından üretilir. Bu peptidlerden biri olan endotelin-1'in reseptörü, monositlerde bulunur ve kemoatraktan özelliği taşır. (Suyanı 2012).

1.2. ECM Komponentleri ve Fragmentlerinin Makrofaj Toplanması ve Polarizasyondaki Rolleri

ECM doğuştan gelen bağışıklık hücre infiltrasyonu için yapısal bir iskele olarak hizmet eder. Temel bir ECM bileşeni olan Hiyalüronik asit (HA) yakın zamanda monosit/makrofaj toplanması ile ilişkilendirilmiştir (Kobayashi ve ark., 2010). De la motte ve ark (1999) kablo benzeri ECM yapılarının mukozal düz kas hücrelerinde çoklu tedaviden sonra yoğun HA deposu olduğunu, bu yapıların monosit toplanması ve adezyonuna HA reseptörü CD44 ile ilişkisi aracılığı ile katıldığını göstermişlerdir (de La Motte ve ark., 1999).

Bazı ECM molekülleri ve proteolitik parçalarının inflamatuar uyaran olarak pro-enflamatuar genlerin ifadelenmesi ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin toplanması için hareket ettiği gösterilmiştir (Chiodoni ve ark., 2010). Makrofaj kaynaklı matriks metalloproteinaz MMP-9/12 tarafından üretilen elastin fagmentleri monosit kemotaktik etki gösterir. Denatüre olmuş ve parçalanmış kollogen I ayrıca makrofajlar için güçlü kemotaktik etki gösterir. Alternatif olarak TAM kaynaklı onkofetal fibronektin sadece kanser hücrelerinin invazyonunu desteklemez aynı zamanda monosit göçünü uyarır. Çözünebilir biglikan ve onun parçaları TLR2 ve TLR4 bağımı bir şekilde makrofajlardan TNF-a ve MIP-2 üretiminde rol alır ve böylece makrofaj toplanmasında ve aktivasyonunda pozitif rol oynar. Hyolorünüdaz ile katalazlanan yüksek molekül ağırlıklı HA tarafından üretilen oligosakkaritler ayrıca TLR2 ve TLR4 makrofajlardan enflamatuar gen ifadelenmesini uyarmak için ve endojen tehlike sinyali olarak kullanılır (Chanmee ve ark., 2014). Tümör kaynaklı HA parçalarının ayrıca monositlerin erken geçiçi aktivasyonunu tetiklemesi ile immunbaskılayıcı M2 makrofajları desteklediği gösterilmiştir (Kuang ve ark., 2007).

1.3. Hipoksinin Makrofaj Toplanmasındaki Rolü

Birçok kanıt gösterilmiştir ki gelişmiş solid tümörler tümör kitleleri içerisinde hipoksik alanlar sergiler ve geniş yelpazedeki insan tümörlerinde avasküler alanlarda yüksek sayıda TAM toplanır (Chanmee ve ark., 2014; Güner & Hatipoğlu, 2022; Kaluz ve ark., 2009). VEGF-A, endothelin-2 ve EMAPII hipoksi ile uyarılan makrofaj toplanması ile ilişkilidir. Myeloid kökenli VEGF-A’nin yok olması ile solid tümörlerde vaskülarizasyonun azaldığı gösterilmiştir (Korsisaari ve ark., 2007).

TAM'lar hipoksik bölgeye ulaşır ulaşmaz hipoksi makrofajların gen ifade profillerini değiştirerek pro-tümörgenik fenotipe doğru yönlendirir. Hypoxia-inducible faktör (HIF)-1α hipoksinin tetiklediği gen ifadelenmesini ayarlayan anahtar transkripsiyon faktörüdür. Monosit ve makrofajlardaki CXC reseptör 4 (CXCR4) hipoksik uyarılması HİF-1α bağımlıdır, bu CXCL12 özel bağına artan kemotaktik cevabına paralellik gösterir. HIF-1α ayrıca oksijen gerilimi azalan hipoksik alanlarla doğru orantılı olarak CXCL12 ifadelenmesini tetikler. Böylece CXCL12, CXCR4 sunan dolaşımdaki monosit/makrofajları tümör içerisinddeki hipoksik alanlara toplar (Beasley ve ark., 2002; Chanmee ve ark., 2014). Birçok grup hipoksinin HİF-1α bağımlı bir şekilde TAM'lardan VEGF-A ifadelenmesini arttırdığını rapor etmişlerdir (Eubank ve ark., 2011).

Öte yandan hipoksi ayrıca TAM göçünü engeller böylece hipoksik bölgeler içerisinde TAM birikmesine sebep olur. (Chanmee ve ark., 2014).

2. TAM'ların Anjiyojenezdeki Rolü

Anjiyojenez süreci, mevcut olan damarlardan yeni kan damarlarının oluşumu için uygun özel bir mikroçevre oluşturan çeşitli hücre tipleri ve mediatörleri kapsar. Çok sayıda kanıt TAM'ların anjiyojenez düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Makrofaj infiltrasyonu ile anjiyojenez arasında pozitif korelasyon olduğu çeşitli kanser türlerinde bildirilmiştir (Guruvayoorappan, 2008; Güner & Hatipoğlu, 2022). Ortaya çıkan kanıtlar tümörlerdeki anjiyojenik değişimin makrofaj infiltrasyonuna bağlı olduğunu desteklemiştir (Etoh ve ark., 2000; Murdoch ve ark., 2004).

TAM'lar tümör anjiyojenezini kolaylaştırmak için basit fibroblast büyüme faktörü, timidin fosforilaz, urokinase-type plasminojen aktivatör (uPA) ve adrenomedullin (ADM) de içeren geniş yelpazede pro-anjiyojenik mediyatörler salarlar (Chanmee ve ark., 2014). Chen ve ark (2011) infiltre olan TAM'ların melanom hücreleri ile etkileşime girince ADM salgıladıklarını bulmuşlardır (Chen ve ark., 2011). ADM ayrıca endotelyal hücre proliferasyonunu ve endotelyal nitrik oksit sentezini uyararak tüp oluşumunu arttırır, TAM kaynaklı ADM'nin proanjiyojenik eylemini destekler. TAM tümör içindeki avasküler bölgeleri sezer ve potansiyel proanjiojenik bir faktör olan VEGF-A salar (Chanmee ve ark., 2014). Bingle ve ark (2009) makrofaj kaynaklı VEGF-A'nin solid tümörlerde artan sayıda damarlar ve kollarıyla anjiyojenez başlamasına katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (Bingle ve ark., 2006).

3. TAM'ların Tümör İnvazyonu ve Metastazdaki Rolü

TAM'ların doğrudan ve dolaylı olarak tümör mikroçevrelerini değiştirerek tümör hücrelerinin metastatik sürecini etkilediklerine inanılmaktadır (Chanmee ve ark., 2014, Hatipoğlu 2021). Wyckoff ve ark (2007) tümör hücrelerinin metastatik davranışlarını araştırmak için yeni bir sistem geliştirerek gerçek zamanlı görüntüleme kullanmışlar, meme kanser hücreleri ve göç eden makrofajlar arasında sinerjistik bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çoklu foton görüntülemede tümör hücrelerinin intravazasyonunun meme tümörlerindeki TAM ile birlikte ortaya çıktığı gösterilmiştir, bu TAM'ların tümör metastazını uyardığı fikrine destek vermektedir (Wyckoff ve ark., 2007).

Daha sık malign tümörlerde eksprese edilen ve tümör ilerlemesi ile ilişkilendirilen büyük bir kondrotin sülfat proteoglikanı olan Versicanın makrofajları aktive ettiği gösterilmiştir (Kim ve ark., 2009). Kim ve ark (2009) Lewis akciğer karsinomu (LAK) hücrelerinin TLR-2/TLR-6 aracılığı ile makrofajları aktive eden ve metastatik tümör büyümesini değiştiren büyük miktarda versican ürettiklerini göstermişlerdir. Makrofajlar katepsin, MMP'lar ve serin proteazlar gibi çeşitli proteolitik enzimlerin ana kaynağıdır. Makrofaj kaynaklı proteazların çevreleyen ECM i bozduğuna ve bu sayede kanser hücrelerinin bu bariyeri istila etmesine izin verdiğine inanılır (Chanmee ve ark., 2014). Gocheva ve ark (2010) TAM kaynaklı cathepsin B ve S nin azalmasının tümör invazyonunu bozduğunu, TAM kaynaklı proteazların tümör invazyonunda önemli bir rol oynadığını bulmuşlardır (Gocheva ve ark., 2010). Aynı şekilde yüksek uPA expresyonu ile TAM'lar tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını önemli derecede arttırır (Chanmee ve ark., 2014).

4. Makrofajların Premetastatik Niş (Odak) Oluşumuna Önemli Katkısı

Kanser metastazı, primer tümörlere ve uzak organlara uyumlu eylem gerektiren çok aşamalı bir süreçtir. Metastatik tümör hücreleri kolonize olmadan önce, ikincil organlar yerel mikroçevrelerinde erken değişikliklere uğrarlar bu "pre-metastatik niş" olarak adlandırılır. Son çalışmalar makrofaj toplanmasının metastatik hücrelerin hayatta kalma ve pre-metastatik niş oluşumu için önemli bir adım olduğunu göstermiştir (Hiratsuka ve ark., 2008). Erler ve ark (2006) pre-metastatik niş oluşumunda lisil oksidaz rolünü (LOX) tanımlamışlardır. LOX, bakır bağımlı bir amin oksidazdır, kolajen ve elastin çapraz bağı ile ECM ağını dengeler. Tümör hücrelerinden salgılanan LOX pre-metastatik bölgelerde bazal membranın kollajen IV çapraz bağlarını oluşturur. (Erler ve ark., 2009).

Hiratsuka ve ark (2006) primer tümörlerin VEGF-A, TNF-α, ve TGF-b salgılayarak akciğerde S100A8 ve S100A9 proteinlerinin ekspresyonunu uyardığını göstermişlerdir (Hiratsuka, Watanabe, Aburatani, & Maru, 2006).

Ayrıca S100A8 ve S100A9 ün alveolar makrofajlardan serum amiloid A3 ekspresyonunu uyardığı kadar endoteliyal hücrelerden de uyardığı bulunmuştur (Hiratsuka ve ark., 2008). Çünkü tümör hücreleri tercihen hedef organlardaki vasküler hiperpermeabilite bölgelerine metastaz yapar (Chanmee ve ark., 2014).

5. Tümör Mikroçevresinde TAM Aracılı İmmunsupresyon

Tümör hücrelerinin immun gözetimden kaçışı tümör büyümesini, hayatta kalımını ve metastazını ayarlayan önemli olaylardan biridir. TAM'lar M2 makrofaj benzeri haldeyken zayıf antijen sunma kapasitesine sahiptir ve IL-10 ve TGF-β gibi immun baskılayıcı fakörler salarak T hücrelerinin bağışıklık cevabını baskılarlar (Chanmee ve ark., 2014). Kuang ve ark (2009) aktive olmuş monositlerden TNF-α ve IL-10 salınımının otokrin olarak güçlü bir şekilde programlanmış hücre ölümü 1 (PD-L1) ifadelenmesini desteklediğini göstermişlerdir (Kuang ve ark., 2009). PD-L1-pozitif monositler T hücrelerinin disfonksiyonunu indükler bu tümör hücrelerine düşük sitotoksisite ve T hücre proliferasyonunda azalma olarak varlık gösterir. Spesifik antikorlar ile PD-L1 bloke edilirse özel T hücre bağışıklığı gelişir bu PD-L1 in tümör hücrelerini elimine etmek için T hücrelerinin kapasitelerini sınırladığını destekler.

Birçok tümör çeşidinde yüksek miktarda regülatör T (Treg) hücreleri bulunur. Tümör içerisindeki Treg trafiği CCL22/CCR4 bağlantısı aracılığı ile ayarlanır. İnsan ovaryan karsinomlarında TAM'lar CCR4 e bağlanan tümörlerde Treg trafiğini ayarlayan CCL22'yi üretir (Chanmee ve ark., 2014).

6. Kanserli Kök Hücrelerin Kendini Yenileme ve Kemoteropatik Dirençlerinde TAM'ların Rolleri

kök hücreleri (CSCs) maligniteyi arttırma ve kendi kendini yenileme yeteneği olan kanser hücre popülasyonunu temsil eder. CSCs ayrıca kemoterapötik ajanlara karşı direnç nedeniyle tümör nüksünü düzenleyen önemli bir itici güç olarak görülür. Yi ve ark (2011) glioma başlatan hücrelerin CCL2, CCL5, VEGF-A ve normal glioma hücrelerinden daha yüksek düzeyde nörotensin ürettiklerini bulmuşlardır, bu bulgular CSCs nin makrofaj kemoattraktanları üreterek TAM toplanmasında önemli rol oynadıklarını desteklemektedir (Yi ve ark., 2011). Başka bir çalışmada da TAM'ların birçok rolünden biri olan CSC'nin kendi kendini yenilemesini EGF yoluyla parakrin şekilde yaptığını göstermektedir. Yang ve ark (2013) kemirgenlerin meme kanseri hücrelerinde TAM'ların CSC benzeri fenotipe dönüşmelerinin EGF sinyal yolağının aktif olmasıyla gerçekleştiğini bulmuşlardır (Yang ve ark., 2013). EGF sinyali CSC fenotipin varlığı için gerekli olan Stat3 fosforilasyonu situmüle eder ve Sox-2 expresyonunu indükler. Tümör mikroçevresindeki matriks komponentleri ayrıca

TAM'ların CSC'nin kendi kendini yenilemesine desteklerini ayarlar (Okuda ve ark., 2012) metastatik meme CSC'lerinin ürettiği HA'din kemik mikroçevresine tümör invazyonu ve metastazı arttırdığını bulmuşlardır. Mekanik olarak HA, TAM'lardan PDGF-BB salınmasını takiben TAM'lar ile CSC arasındaki interaksiyonu arttırır. TAM kaynaklı PDGF-BB daha sonra CSC'nin kendi kendini yenilemesini desteklemek için fibroblast büyüme faktörü (FGF-7) ve FGF-9 ifadelenmesi aracılığı ile fibroblastları ve osteoblastları aktive eder (Chanmee ve ark., 2014).

7. TAM Hedefli Kanser Tedavilerinde Gelecekte Beklenti

Artan kanıtlar TAM toplanmasının kanser tedavisine direnç ve kötü klinik prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu TAM'ların immun baskılama ve tümör ilerleme aktivitelerinin bir parçasıdır. Bu bulgulara dayanarak TAM'lar teröpatik müdahale için çekici bir hedef olarak görülmektedir. Son zamanlarda, TAM hedefli kanser tedavisi üzerine çeşitli çalışmalar aşağıdaki stratejiler üzerine odaklanmıştır: makrofaj toplanmasını inhibe etme, pro-tümörjenik M2 fenotoipi antitümör M1 fenotipe dönüştürme ve TAM'ların hayatta kalımını baskılama (Zhang ve ark., 2012).

Yukarıda tarif edildiği gibi tümör ve stroma kaynaklı kemoatraktanlar tümörlere makrofaj toplanmasını kolaylaştırır. Böylece kemoatraktanların ayarlanması yoluyla makrofajların toplanmasının engellenmesi etkili bir kanser tadavisi haline gelebilir. Gerçekten de Bindrit ile farmakolojik CCL2 inhibisyonu makrofaj toplanmasını azaltır ve kanser büyümesini baskılar. VEGFR2'nin spesifik antikorla selektif inhibisyonu makrofaj infiltrasyonunu ve tümör büyümesini azaltır. Koloni uyarıcı faktör 1 reseptörü (CSF-1R) hedefli tedavi tümör içerisindeki makrofaj sayısına müdahale etmek için başka bir strateji olabilir. CSF-1R nin potansiyel bir tirozin kinaz ihibitörü olan PLX3397'in makrofaj infiltrasonunu azaltarak ve tümöre infiltre olan lenfositleri aktive ederek immunterapinin etkinliğini arttırır. Bu stratejiler doğrultusunda, CCL5 ve CXCL12 gibi diğer makrofaj kemoattraktanları ilaç geliştirme için umut verici hedefler olabilir (Zhang ve ark., 2012; Zhang ve ark., 2013).

Klasik M1 makrofajları antitümöral aktiviteye sahip oldukları için tümörü destekleyen M2 makrofajların antitümöral M1 makrofajlara dönüştürülmesi kanser tedavisi için daha iyi bir potansiyel hedef olduğu görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda TLR aktivasyonunun tümör destekleyici makrofajların tümörisidal etkilerine sebep olduğunu rapor edilmiştir. Bu anormal tümör damarlanması tümör mikroçevresini değiştirir, tümör ilerlemesini ve kanser tedavisine cevabı etkiler. Bu yüzden normal kan damarlarının yapısal ve fonksiyonel restorasyonu

kanser tedavisini arttırabilir. Tümör içerisindeki TAM'ların tekrar eğitimleri ile vasküler normalleşme sayesinde TAM'lerin pro-tümörjenik etkileri bloke edilebilir (Chanmee ve ark., 2014). Zhang ve ark (2013) M2 fenotipten M1 fenotipe polarizasyonun in vivo olarak meme tümörü büyümesini ve anjiyojenezi baskıladığını rapor etmişlerdir.

Trabectedin, denizde yaşayan Ecteinascidia turbinate adlı organizmadan elde edilen doğal bir bileşik olup, TAM üzerinde doğrudan toksik etki gösterdiği, TAM'den CCL2 üretimini azalttığı ve monositlerin TAM'e farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilen bir maddedir (Suyanı 2012). Bu bileşik TRAIL reseptörleri aracılığı ile dışsal apoptotik yolu aktive ederek tümör hastalarında seçici TAM deplesyonuna sebep olur. Trabectedin sadece TAM fonksiyonlarını hedef almaz, aynı zamanda monosit/makrofaj aracılı konak savunmasını direkt etkiler, gelişmekte olan TAM'a özel maddeler dolayısıyla yan etkileri sınırlamak için gerekli olacaktır (Chanmee ve ark., 2014). In vivo deneyler, tümör ilişkili makrofajlara etki eden trabectedin'in yumuşak doku sarkomu, meme kanseri, ve over kanseri gibi birçok kanser türünde etkili olduğunu göstermiştir. (Ganjoo & Patel, 2009).

Bifosfonatlar, tümör hücrelerinde apoptozisi uyararak proliferasyonu azaltmaktadır. Ek olarak, tümör hücrelerinin adezyon, migrasyon ve invazyonunu azaltarak anjiogenezin inhibisyonuna katkıda bulunmaktadır. Bifosfonatların, tümör hücreleri ve makrofaj benzeri hücrelerde de proliferasyon, migrasyon ve invazyonu azalttığı ayrıca bu hücrelerde de apoptozise sebep olduğu gösterilmiştir (Ganjoo & Patel, 2009). Bazı deneysel çalışmalarda lipozomal klodranatın tek başına ya da anti-VEGF antikorlar ile birlikte kullanıldığında TİM'de ve dolayısıyla tümör dokusunda azalamaya sebep olduğu gösterilmiştir (Miselis ve ark., 2008; Rogers & Holen, 2011). Bifosfonatlar, hücreler üzerindeki doğrudan toksisiteye ek olarak, anjiyogenezde rol oynayan MMP-9, VEGF ve PDGF gibi moleküllerin sentezini de azaltmaktadır (Suyanı 2012).

8. Tümör İlişkili Makrofajların Histopatolojik Olarak Tespit Edilmesi

Birçok monoklonal antikor Monosit/makrofaj hücrelerini tanıma amaçlı olarak üretilmiş, buna rağmen çoğu formol ile muamele edilmiş ve parafinle bloklama işlemi uygulanmış dokularda etkisizdir. CD68'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar arasında en yaygın kullanılanıdır. CD68 molekülü, diğer yüzey antijenlerinden farklı olarak Y2/131, Y1/82A, EBM1, Ki-M6, KiM7, KP1 ve PG-M1 monoklonal antikorlar tarafından tanınabilen heterojen bir yapıya sahiptir. PG-M1 monoklonal antikoru Parafin bloklama işlemi görmüş dokularda sadece monosit/makrofaj sistemi hücrelerini boyar. Bununla birlikte KP1 ve

EBM11 gibi monoklonal antikorlar granülosit ve myeloid prekürsörleri de boyamaktadır. Bu nedenle, örneklerin hazırlık aşamalarında duyarlılık göstermeyen ve aynı zamanda özgül ve etkili bir boyama sağlayabilen PG-M1 monoklonal antikoru, monosit/makrofaj sistem hücrelerini tespit etmek için CD68'e karşı geliştirilen antikorlar arasında daha uygun bir seçenek olarak kabul edilmektedir. (Suyanı 2012).

PG-M1 monoklonal antikoru kullanarak makrofajların boyanması özgül olmayabilir. Bu nedenle, makrofaj alt gruplarının tespiti için farklı moleküller geliştirme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. CD163 ifadelenmesi, M2 makrofajlar için oldukça özgül bir belirteçtir. In vitro deneylerde, monositler M1 makrofaj aktivasyonunu sağlayan sitokinler olan IFN-γ, TNF-α ve lipopolisakkarit ile inkübe edildiğinde CD163 ifadesinin azaldığı, M2 makrofaj polarizasyonunu teşvik eden sitokinler olan IL-4, IL-10 ve G-CSF ile inkübe edildiğinde ise CD163 ifadesinin arttığı gözlenmiştir. CD163 bir transmembran proteindir. Tümör hücrelerinin ihtiyaç duyduğu demir kaynağını tümör ilişkili makrofajların CD163 reseptörü aracılığıyla haptoglobin-hemoglobin kompleksini endositoz yoluyla hücre içine almasıyla oluşturulur. CD163'ün monosit/makrofaj sistemine özgül boyama yaptığı parafinize edilmiş dokularda gösterilmiştir (Suyanı 2012).

KAYNAKLAR

Allavena, P., Sica, A., Solinas, G., Porta, C., & Mantovani, A. (2008). The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Critical Reviews in Oncology/Hematology, 66*(1), 1-9. doi:https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.07.004

Beasley, N. J., Leek, R., Alam, M., Turley, H., Cox, G. J., Gatter, K., . . . Harris, A. L. (2002). Hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in head and neck cancer: relationship to tumor biology and treatment outcome in surgically resected patients. *Cancer Res, 62*(9), 2493-2497.

Bingle, L., Lewis, C. E., Corke, K. P., Reed, M. W. R., & Brown, N. J. (2006). Macrophages promote angiogenesis in human breast tumour spheroids in vivo. *British Journal of Cancer, 94*(1), 101-107. doi:10.1038/sj.bjc.6602901

Chanmee, T., Ontong, P., Konno, K., & Itano, N. (2014). Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel), 6*(3), 1670-1690. doi:10.3390/cancers6031670

Chen, P., Huang, Y., Bong, R., Ding, Y., Song, N., Wang, X., . . . Luo, Y. (2011). Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and melanoma growth via adrenomedullin in a paracrine and autocrine manner. *Clin Cancer Res, 17*(23), 7230-7239. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-11-1354

Chiodoni, C., Colombo, M. P., & Sangaletti, S. (2010). Matricellular proteins: from homeostasis to inflammation, cancer, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev, 29*(2), 295-307. doi:10.1007/s10555-010-9221-8

de La Motte, C. A., Hascall, V. C., Calabro, A., Yen-Lieberman, B., & Strong, S. A. (1999). Mononuclear leukocytes preferentially bind via CD44 to hyaluronan on human intestinal mucosal smooth muscle cells after virus infection or treatment with poly(I.C). *J Biol Chem, 274*(43), 30747-30755. doi:10.1074/jbc.274.43.30747

Erler, J. T., Bennewith, K. L., Cox, T. R., Lang, G., Bird, D., Koong, A., . . . Giaccia, A. J. (2009). Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer cell, 15*(1), 35-44.

Eskiizmir, G. (2015). Baş Boyun Yassı Hücreli Karsinomlarında Tümör Mikroçevresi. *Türk Otorinolarengoloji Arşivi, 53*(3), 120-127. Retrieved from http://search/yayin/detay/260599

Etoh, T., Shibuta, K., Barnard, G. F., Kitano, S., & Mori, M. (2000). Angiogenin expression in human colorectal cancer: the role of focal macrophage infiltration. *Clin Cancer Res, 6*(9), 3545-3551.

Eubank, T. D., Roda, J. M., Liu, H., O'Neil, T., & Marsh, C. B. (2011). Opposing roles for HIF-1α and HIF-2α in the regulation of angiogenesis by mononuclear phagocytes. *Blood, 117*(1), 323-332. doi:10.1182/blood-2010-01-261792

Ganjoo, K. N., & Patel, S. R. (2009). Trabectedin: an anticancer drug from the sea. *Expert Opin Pharmacother, 10*(16), 2735-2743. doi:10.1517/14656560903277236

Gocheva, V., Wang, H. W., Gadea, B. B., Shree, T., Hunter, K. E., Garfall, A. L., . . . Joyce, J. A. (2010). IL-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion. *Genes Dev, 24*(3), 241-255. doi:10.1101/gad.1874010

Guruvayoorappan, C. (2008). Tumor versus tumor-associated macrophages: how hot is the link? *Integr Cancer Ther, 7*(2), 90-95. doi:10.1177/1534735408319060

Güner, E., & Hatipoğlu, F. (2022). *Investigation of Tumor Microenvironment, Hypoxia and Angi-ogenesis by Immunohistochemical and Histopathological Methods in Canine Mammary Tumors*. 2nd International Congress on Biological and Health Sciences Congress (ICBH), Afyonkarahisar/TURKEY.

Hao, N.-B., Lü, M.-H., Fan, Y.-H., Cao, Y.-L., Zhang, Z.-R., & Yang, S.-M. (2012). Macrophages in Tumor Microenvironments and the Progression of Tumors. *Clinical and Developmental Immunology, 2012*, 948098. doi:10.1155/2012/948098

Hatipoğlu F, 2021. *General characteristics of the tumor microenvironment and its importance in the development, me-tastasis, prognosis and treatment of tumors.* 4th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem2021)., pp.134,24-26 November 2021, Anka-ra, Turkey.

Hiratsuka, S., Watanabe, A., Aburatani, H., & Maru, Y. (2006). Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nat Cell Biol, 8*(12), 1369-1375. doi:10.1038/ncb1507

Hiratsuka, S., Watanabe, A., Sakurai, Y., Akashi-Takamura, S., Ishibashi, S., Miyake, K., . . . Maru, Y. (2008). The S100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a pre-metastatic phase. *Nat Cell Biol, 10*(11), 1349-1355. doi:10.1038/ncb1794

Kaluz, S., Kaluzová, M., Liao, S.-Y., Lerman, M., & Stanbridge, E. J. (2009). Transcriptional control of the tumor- and hypoxia-marker carbonic anhydrase 9: A one transcription factor (HIF-1) show? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1795*(2), 162-172. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.01.001

Kim, S., Takahashi, H., Lin, W. W., Descargues, P., Grivennikov, S., Kim, Y.,Karin, M. (2009). Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature, 457*(7225), 102-106. doi:10.1038/nature07623

Kobayashi, N., Miyoshi, S., Mikami, T., Koyama, H., Kitazawa, M., Takeoka, M., Itano, N. (2010). Hyaluronan deficiency in tumor stroma impairs macrophage trafficking and tumor neovascularization. *Cancer Res, 70*(18), 7073-7083. doi:10.1158/0008-5472.Can-09-4687

Korsisaari, N., Kasman, I. M., Forrest, W. F., Pal, N., Bai, W., Fuh, G., . . . Ferrara, N. (2007). Inhibition of VEGF-A prevents the angiogenic switch and results in increased survival of Apc+/min mice. *Proc Natl Acad Sci U S A, 104*(25), 10625-10630. doi:10.1073/pnas.0704213104

Kuang, D. M., Wu, Y., Chen, N., Cheng, J., Zhuang, S. M., & Zheng, L. (2007). Tumor-derived hyaluronan induces formation of immunosuppressive macrophages through transient early activation of monocytes. *Blood, 110*(2), 587-595. doi:10.1182/blood-2007-01-068031

Kuang, D. M., Zhao, Q., Peng, C., Xu, J., Zhang, J. P., Wu, C., & Zheng, L. (2009). Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med, 206*(6), 1327-1337. doi:10.1084/jem.20082173

Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature, 454*(7203), 436-444. doi:10.1038/nature07205

Mantovani, A., Sozzani, S., Locati, M., Allavena, P., & Sica, A. (2002). Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends in Immunology, 23*(11), 549-555. doi:10.1016/S1471-4906(02)02302-5

Miselis, N. R., Wu, Z. J., Van Rooijen, N., & Kane, A. B. (2008). Targeting tumor-associated macrophages in an orthotopic murine model of diffuse malignant mesothelioma. *Mol Cancer Ther, 7*(4), 788-799. doi:10.1158/1535-7163.Mct-07-0579

Movahedi, K., Laoui, D., Gysemans, C., Baeten, M., Stangé, G., Van den Bossche, J., . . . Van Ginderachter, J. A. (2010). Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes. *Cancer Res, 70*(14), 5728-5739. doi:10.1158/0008-5472.Can-09-4672

Murdoch, C., Giannoudis, A., & Lewis, C. E. (2004). Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood, 104*(8), 2224-2234. doi:10.1182/blood-2004-03-1109

Okuda, H., Kobayashi, A., Xia, B., Watabe, M., Pai, S. K., Hirota, S., . . . Watabe, K. (2012). Hyaluronan synthase HAS2 promotes tumor progression in bone by stimulating the interaction of breast cancer stem-like cells with macrophages and stromal cells. *Cancer Res, 72*(2), 537-547. doi:10.1158/0008-5472.Can-11-1678

Pollard, J. W. (2004). Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nature Reviews Cancer, 4*(1), 71-78. doi:10.1038/nrc1256

Rogers, T. L., & Holen, I. (2011). Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates. *J Transl Med, 9*, 177. doi:10.1186/1479-5876-9-177

Sica, A., Larghi, P., Mancino, A., Rubino, L., Porta, C., Totaro, M. G., . . . Mantovani, A. (2008). Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol, 18*(5), 349-355. doi:10.1016/j.semcancer.2008.03.004

Sica, A., & Mantovani, A. (2012). Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *The Journal of Clinical Investigation, 122*(3), 787-795. doi:10.1172/JCI59643

Suyanı, E. (2012). Multipl myelomlu hastalarda tanı anındaki kemik iliği biyopsisinde CD68 ve CD163 ile immunohistokimyasal olarak tayin edilen doku makrofajının prognostik önemi. Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Tsutsui, S., Yasuda, K., Suzuki, K., Tahara, K., Higashi, H., & Era, S. (2005). Macrophage infiltration and its prognostic implications in breast cancer: The relationship with VEGF expression and microvessel density. *Oncol Rep, 14*(2), 425-431. doi:10.3892/or.14.2.425

Wyckoff, J. B., Wang, Y., Lin, E. Y., Li, J. F., Goswami, S., Stanley, E. R., . . . Condeelis, J. (2007). Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res, 67*(6), 2649-2656. doi:10.1158/0008-5472.Can-06-1823

Yang, J., Liao, D., Chen, C., Liu, Y., Chuang, T. H., Xiang, R., . . . Luo, Y. (2013). Tumor-associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway. *Stem Cells, 31*(2), 248-258. doi:10.1002/stem.1281

Yi, L., Xiao, H., Xu, M., Ye, X., Hu, J., Li, F., . . . Feng, H. (2011). Glioma-initiating cells: a predominant role in microglia/macrophages tropism to glioma. *J Neuroimmunol, 232*(1-2), 75-82. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.10.011

Zhang, Q. W., Liu, L., Gong, C. Y., Shi, H. S., Zeng, Y. H., Wang, X. Z., . . . Wei, Y. Q. (2012). Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. *PLOS ONE, 7*(12), e50946. doi:10.1371/journal.pone.0050946

Zhang, X., Tian, W., Cai, X., Wang, X., Dang, W., Tang, H., . . . Chen, T. (2013). Hydrazinocurcumin Encapsuled nanoparticles "re-educate" tumor-associated macrophages and exhibit anti-tumor effects on breast cancer following STAT3 suppression. *PLOS ONE, 8*(6), e65896. doi:10.1371/journal.pone.0065896

Zijlmans, H. J., Fleuren, G. J., Baelde, H. J., Eilers, P. H., Kenter, G. G., & Gorter, A. (2006). The absence of CCL2 expression in cervical carcinoma is associated with increased survival and loss of heterozygosity at 17q11.2. *J Pathol, 208*(4), 507-517. doi:10.1002/path.1918

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 26

ISBN: 978-625-6971-99-8

İLACA BAĞLI NEFROTOKSİSİTEDE GÜNCEL BİYOBELİRTEÇLERE GENEL BAKIŞ

Doç. Dr. Özlem COŞKUN[1]

Dr. Öğr. Üyesi Buket GÜNGÖR[2]

1. Giriş

Böbrekler; su ve asit-baz dengesi, elektrolit bileşimi, kan basıncı, bazı enzim ve hormonların sentezini düzenleyerek homeostazın korunmasında önemli rol oynarlar. Böbreklerin temel görevi özellikle ilaç ve toksik metabolitlerin vücuttan atılmasıdır. Bu nedenle ilaç toksisitesinin hedef organlarından biridir. Toksisiteye duyarlılığının anatomisi ve fonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Toksik kimyasal ajanlar veya ilaçlar nedeniyle böbrek fonksiyonlarını koruyamaz; renal atılımın bozulması sonucunda nefrotoksisite gelişir. Günümüzde çok sayıda ve çeşitlilikte ilaç kullanılmaktadır ve bu da nefrotoksisite gelişim riskini artırmaktadır. Bu ilaçların neden olduğu toksisite; akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı ile yakından ilişkilidir. Farmasötik ajanlar (örn. gentamisin), doğal ürünler (örn. aristoloşik asit) ve çevresel ajanlar (örn. civa) sıklıkla akut böbrek hasarına (ABH) neden olabilirler. İlaca bağlı nefrotoksisite mekanizmaları arasında glomerüler hemodinamideki değişiklikler, tübüler hücre toksisitesi, inflamasyon, kristal nefropati, rabdomiyoliz ve trombotik mikroanjiyopati yer almaktadır. Nefrotoksisite gelişimini incelemek ilaç toksisitesinin düzeyüni belirlemek ve oluşan yan etkilerin tedavisi için yararlı olacaktır (Bhandare et al., n.d., 2023).

İlaca bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu riskini azaltmada en önemli önleyici faktör hastanın tedavisinde kullanılan ilaçların nefrotoksik potansiyellerinin bilinmesi ve farmakoterapinin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkilerinin önceden tahmin edilebilmesidir. Hızlı terapötik müdahale, doz ayarlaması ve hatta ilacın

[1] Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-0741-5001
[2] Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-5802-1635

kesilmesi ile nefrotoksistenin gelişmesi engellenebilir. Nefrotoksisite riski yüksek olan hastaların belirlenmesi ve özellikle nefrotoksik olduğu bilinen bir ilaç verilirken, tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonunun sürekli izlenmesi ilaca bağlı nefrotoksisiteyi azaltacaktır. Bununla birlikte preklinik ilaç geliştirme aşamasında nefrotoksisiteyi tahmin etmek oldukça zordur ve yeni geliştirilen ilaçların nefrotoksik potansiyeli genellikle hafife alınabilir. Ancak ilacın nefrotoksik özelliğini belirlemek, ilaç endüstrisi için önemli ölçüde artan maliyetlere yol açmaktadır. Özellikle nefrotoksisitenin tahmini için yasal olarak onaylanmış veya doğrulanmış in vitro modellerin mevcut olmaması önemli bir sorun oluşturmaktadır (Dobrek, 2023; Loghman-Adham et al., 2012; Mendrick & Daniels, 2008; Xie et al., 2013)

Birçok ilacın özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımında böbrek hasarı riski önemli ölçüde artmaktadır. İlaç nefrotoksisitesi, farmakoterapinin önemli bir komplikasyonudur. Kontrast maddeler (iyotlu ve gadolinyum), lityum tuzları, sisplatin, siklosporin A, aminoglikozitler ve amfoterisin B gibi bazı ilaçlar yüksek nefrotoksisite potansiyeline sahiptir ve bu ilaçların kullanımında böbrek fonksiyonunun sürekli izlenmesi gereklidir. Özellikle nefrotoksisiteye yol açabilecek ilaçlarla tedaviye başlamadan önce temel böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi, doz ayarlaması yapılması, tedavi boyunca böbrek fonksiyonunun ve nefrotoksisite belirtilerinin izlenmesi gerekmektedir. Böbrek fonksiyon testleri yoluyla nefrotoksisitenin değerlendirilmesi; kan üre nitrojeni (BUN), serum kreatinin konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon hızı ve idrar üre-kreatinin ölçümleri ile gerçekleştirilir. Nefrotoksisite değerlendirme testleri böbrek fonksiyonunun büyük bir kısmı hasar gördüğünde anlamlı sonuç verirler. Bu testler böbrek hasarının teşhisi, izlenmesi için yaygın olarak kullanılmasına rağmen; serum kreatinin ve BUN spesifik olmayan biyobelirteçlerdir. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğunu erken aşamada tespit edebilen yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi ve geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Preklinik toksikolojik çalışmalarda, klinik araştırmalarda, hastalıkların tedavisinde ilaca bağlı nefrotoksisiteyi tahmin ve tespit etmek için kullanılacak güvenilir yeni böbrek biyobelirteçlerin tanımlanmasına ve nitelendirilmesine acil ihtiyaç vardır (Bhandare et al., 2023; Ferguson et al., 2008; Dobrek, 2023; Tiong et al., 2014).

Bu derlemenin amacı ilaca bağlı nefrotoksisitenin değerlendirilmesinde önemli role sahip yeni biyobelirteçleri güncel literatürü araştırarak özetlemektir.

2. İlaca Bağlı Nefrotoksisite

İlaca bağlı nefrotoksisite gelişimi en iyi şekilde nefrotoksisiteye katkıda bulunan faktörlerin incelenmesiyle anlaşılabilir. İlaçlar; yapılarına, dozlarına, kullanımlarına, böbrekten atılım yollarına, toksik metabolitlerinin varlığına ve diğer birçok özelliklerine bağlı olarak nefrotoksik olabilirler ve böbrek hasarına neden olabilirler. İlaca bağlı nefrotoksisitede ilaç metabolizması ve taşınımının temel

genetik belirleyicileri; bağışıklık yanıtı etkileyen genler ve hastanın özellikleridir. Böbrek ilacı metabolize edip (süzme ve tübüler sekresyon yoluyla) dışarı atarken, bu maddelerin nefronun çeşitli bölümleriyle etkileşimi nefrotoksisite ile ilişkilendirilebilir. Böbrek hasarının meydana gelmesine genellikle bu risk faktörlerinin kombinasyonu neden olur. İlaca bağlı nefrotoksisite ile gözlemlenen değişkenliği ve heterojenliği nedeni; alınan ilacın yapısındaki farklılıklar, hastanın özellikleri ve alınan ilacın böbrekler tarafından işlenmesindeki değişiklikler sayılabilir.

3. İlaca Bağlı Nefrotoksisitede Güncel Biyobelirteçler

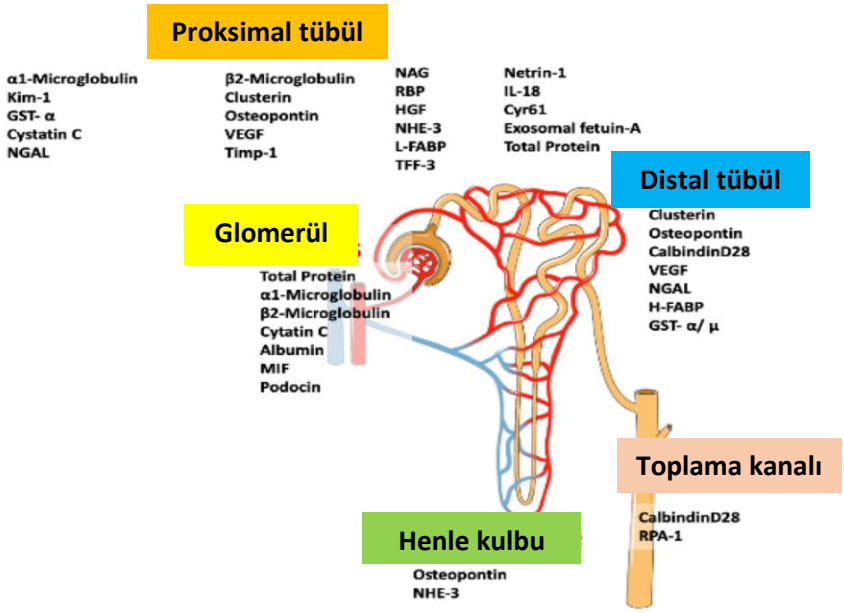
Biyobelirteçler; bir hastalığın varlığını, ciddiyetini veya ilerlemesini gösteren yapısal, biyokimyasal, fizyolojik veya genetik bir parametre değişikliği olarak tanımlanır. Biyobelirteçler, ilaçların toksisite değerlendirme sürecini kolaylaştırdıkları için yeni ilaç geliştirmeye önemli katkı sağlarlar. Böbrek hasarı, hücresel hasarı tetikleyen biyolojik ve moleküler değişikliklerle başladığından, biyobelirteçler erken tanı ve tedavide önemli araçlar olarak kullanılabilirler. Erken tanıyı kolaylaştıran, etkili terapötik önlemleri hızlandıran yeni biyobelirteçler tanımlanması gittikçe önem kazanmaktadır. Tek bir biyobelirteç; hastanın yatkınlığı, maruz kalma geçmişiyle ilişkilendirildiğinde ve farklı bir biyobelirteç profiliyle karşılaştırıldığında eşit duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmayabilir. Farklı biyobelirteçlerin her biri böbrek toksisitesinin farklı yönleri hakkında tamamlayıcı bilgiler sağlayacağından, böbrek hasarını, fonksiyonunu ve iyileşmesini tahmin etmek ve izlemek için bu bilgilerin toplanılması gerekmektedir (Xie et al., 2013). Biyobelirteçlerin biyolojik işlevi hakkında daha fazla araştırma yapıldıkça, farklı hastalık süreçlerine uygun biyobelirteç panellerinin geliştirilmesi test performansının iyileştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle Amerikan Nefroloji Derneği yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ve standardizasyonuna yönelik çalışmalarına hız vermiştir. İlaca bağlı nefrotoksisitenin erken teşhisi, yeni ilaçların güvenlik denetimi sırasında maliyet kayıplarını azaltmak için avantajlı olacağı beklenmektedir. Bu nedenle, nefrotoksisite için duyarlı ve seçici biyobelirteçlerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi ihtiyacı giderek artmaktadır (Kim & Moon, 2012; Rizvi & Kashani, 2017; Zuk & Bonventre, 2016).

İlaca bağlı böbrek hasarı, ilaç geliştirme sürecini olumsuz yönde etkilemektedir. BUN ve kreatinin gibi geleneksel biyobelirteçler hassas ve özgül belirteçler değildir ve önemli nefrotoksik ilaçların, ilaç geliştirme aşamalarının sonlarına kadar veya hatta bir ilaç onaylandıktan sonra bile nefrotoksik özellikleri gözden kaçabileceği bildirilmiştir. İlaca bağlı nefrotoksisitenin etkili bir şekilde önlenmesi için böbrek hasarını daha erken ve özgül şekilde teşhis edebilen yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir. Bazıları özgüllük ve duyarlılık sağlamada başarısız olsa da son zamanlarda nefrotoksisitenin değerlendirilmesi için ümit vaat eden biyobelirteç adayları keşfedilmiştir. İlaca bağlı

nefrotoksisitenin erken teşhisi, yeni ilaçların güvenlik denetimi sırasında ekonomik kayıplarıazaltmak için avantajlı olacaktır. Bu nedenle, nefrotoksisite için duyarlı ve seçici biyobelirteçlerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi ihtiyacı artmıştır. Preklinik deneyler sırasında böbrek toksisitesinin saptanması ya bileşiklerin yeniden formüle edilmesine ya da yüksek seviyelerde nefrotoksisiteye neden olan ilaçlardan tamamen kaçınılmasına olanak sağlar. Hayvan deneyi bulgularının sadece %40-60'ının insanlardaki toksisiteleri tahmin etmektedir, bu da ilaç geliştirme aşamasında renal toksisitenin saptanmasının önemine oldukça dikkat çekmektedir. (Griffin et al., 2019; Kim & Moon, 2012). Bu nedenle ilaç firmaları ve sağlık otoriteleri, glomerüler veya tübüler hasarı doğrudan tespit edebilen yeni biyobelirteçlere yönelmektedir. FDA (ABD Gıda ve İlaç İdaresi) ve EMEA (Avrupa Tıbbi Ürünler Değerlendirme Ajansı) yeni ilaçların geliştirilme aşamasında nefrotoksisiteyi tespit etmeye yönelik yedi yeni böbrek biyobelirteci onaylamıştır. KIM-1 (Böbrek Hasarı Molekülü-1), albumin, total protein, β2M (Beta-2-microglobulin), klusterin, TFF3 (Trefoil-faktör3) ve sistatin C (CysC). Bunun yanısıra; IL-18 (İnterlökin 18), NGAL (Nötrofil Jelatinaz ile İlişkili Lipokalin-1), netrinler, L-FABP (Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein), idrar eksozomları ve [TIMP2] x[IGFBP7] dahil olmak üzere yeni belirteçler nefrotoksisite çalışmalarında önemli rol oynarlar. Bu belirteçlerin birçoğunun, sisplatin veya gentamisin gibi bilinen nefrotoksinlerin uygulanmasından hemen sonra yükseldiği (veya TFF3'ün düştüğü) yapılan araştırmalarda rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu biyobelirteç düzeylerindeki artışlar ile klinik olarak anlamlı akut böbrek hasarı gelişimi arasındaki korelasyon belirsizdir. Ayrıca bu biyobelirteçlerdeki değişiklikler ile böbrek fonksiyonununuzun dönem etkileri arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir ve bu biyobelirteçler hakkında öğrenilecek çok daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (Faria et al., 2019; Griffin et al., 2019) (Şekil 1).

Yeni biyobelirteçler; geleneksel testlerle karşılaştırıldığında ilaca bağlı nefrotoksisiteyi saptamada daha duyarlı ve özgül oldukları görülmüş preklinik çalışmalara dahi edilmiştir. Bu biyobelirteçler, sadece parankimal böbrek hasarını değil nefronun çeşitli bölümlerindeki hasarları tespit edebilirler. Bu nedenle geliştirilmekte olan bir ilacın uygulanmasından sonra bu biyobelirteçleri ölçen hayvan deneyleri potansiyel nefrotoksisite hakkında bilgi sağlayacaktır. İlaç geliştirmenin yanı sıra FDA ve EMEA, biyobelirteçlerin hasta güvenliğini artırmak ve terapötik klinik kararlara rehberlik etmek için klinik araştırmalarda kullanılması önerilmektedir. Yapılan bu araştırmaların sonuçları, ilaca bağlı yapısal böbrek hasarını belirleyecek ve ilaca bağlı nefrotoksisitenin daha erken tespit edilmesini sağlayarak böbrek hasarı meydana gelmeden ilacın kesilmesine olanak sağlayacaktır (Perazella & Rosner, 2022).

ISBN: 978-625-6971-99-8



Şekil 1. Nefronun farklı bölümlerinde böbrek hasarını belirlemek için kullanılan biyobelirteçler (Ráduly et al., 2021).

3.1. İlaca Bağlı Nefrotoksisitede Yeni Biyobelirteçlerin Klinik Uygulamaları ile İlgili Muhtemel Endişeler

Biyobelirteçlerinin klinik uygulaması için iyi bir ekip çalışması gerekir. Yüksek riskli hastaların veya ilaçların klinik veya elektronik olarak tanımlanmasından sonra biyobelirteçlerin protokole dayalı ölçümü, erken teşhis ve tedavinin hızlandırılması biyobelirteçlerinin klinik uygulamasına en uygun yaklaşım gibi görünmektedir (Kashani et al., 2017).

Serum kreatinin veya kan üre nitrojen konsantrasyonu gibi geleneksel nefrotoksisite testleri yeterli duyarlılığa sahip değildirler, çünkü bu belirteçler önemli derecede böbrek fonksiyonu kaybından sonra ölçülebilir düzeye gelirler ve hastalığın seyri sırasında geç dönemde değişmektedirler (H. Wu & Huang, 2018). Bu nedenle, böbrek hastalığı/hasarının erken tespitini sağlayan yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. ABH'nın küresel bir sorun olmaya devam ettiği ve etiyolojisinin değişkenlik gösterdiği dikkate alınarak mekanizmasını, erken teşhisini, önleyici ve terapötik stratejilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bununla birlikte, her kemoterapötik ajanın nefrotoksisite dahil olmak üzere birçok yan etkisi vardır. Kemoterapötiklerin toksik etkilerini belirlemede daha spesifik analizlerin kullanılması araştırmacıların renal yapı ve işlev değişikliklerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmesine olanak sağlar (Kohl et al., 2020; Tanase et al., 2019).

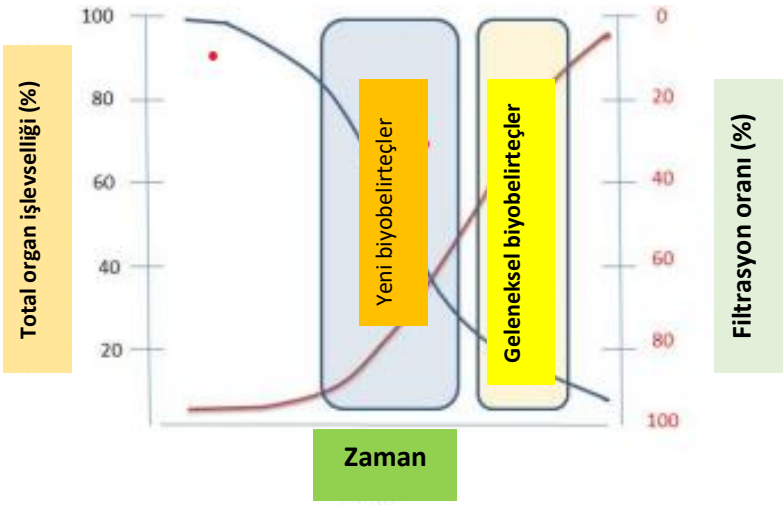
Yeni biyobelirteçler geleneksel biyobelirteçlere (örn. serum kreatinin) kıyasla daha erken ABH tanısı ve terapötik yönetim sağlayabilse de bu yeni biyobelirteçlerin henüz klinik uygulamada kullanılmadığı belirtilmelidir. Yeni biyobelirteçlerle ilgili endişelerin başında ABH'den farklı klinik tablolarda da (örn. inflamasyon durumu) düzeyleri arttığı için bubnun gerçek nedeni tam olarak anlaşılammamıştır. İkinci olarak, belirli popülasyonlarda (örneğin, çocuklar ve yaşlılar gibi) biyobelirteçlerin nasıl performans gösterdikleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, oligürik/anürik hastalarda idrar biyobelirteçlerinin güvenilirliği ciddi şekilde etkilenmektedir. Sonuç olarak ABH'nın yeni biyobelirteçlerinin kullanımına ilişkin veriler hala tutarsızdır ve klasik ABH biyobelirteçlerine kıyasla daha iyi klinik fayda sağlayabildiğini belirtmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Beker et al., 2018).

ABH'nin erken teşhisi, kronik böbrek yetmezliğine ilerlemeyi önlemek için kritik bir terapötik zaman penceresi sağlar. ABH'ın erken teşhisinde kullanılan yöntemler iki kısma ayrılır: Birincisi, makine öğrenimi tarafından oluşturulan modeller aracılığıyla ABH'yi tahmin etmektir. İkincisi, yeni biyobelirteçlerin keşfi ile böbrek hasarının erken tespit edilmesidir. Bu nedenle ABH'nin erken teşhisi için bu yöntemlerin tartışılması ve özetlenmesi çok önemlidir. ABH'nın erken teşhisi için yeni bilgiler sağlaması ve diğer önemli hastalıkların erken teşhisinin tasarımı için önemli bir ilham kaynağı olması beklenmektedir (Xiao et al., 2022).

4. İlaca Bağlı Akut Böbrek Hasarı (ABH)

Böbrek fonksiyon bozukluğunun erken evrelerinde tespiti için geliştirilmiş biyobelirteçler, ABH veya nefrotoksik ilaç etkisinin daha hızlı teşhis edilmesini sağlayacaktır. Ayrıca özellikle ilaç geliştirme aşamalarında faydalı olacaktır. Tahmine Dayalı Güvenlik Testi Konsorsiyumunun Nefrotoksisite Çalışma Grubu önceden keşfedilmiş 23 idrar biyobelirteci seçmiş ve bunları ABH'lı sıçan modellerinde değerlendirmiştir. Spesifiklik ve duyarlılık histolojik analiz ve ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. Klinik öncesi bir çalışma ile KIM-1, albümin, toplam protein, β2-mikroglobulin, sistatin C, klusterin ve trefoil factor-3 dahil olmak üzere yedi biyobelirteç tanımlanmıştır (George, B.,2018). Yeni biyobelirteçlerinin akut böbrek hasarından kronik böbrek hasarına geçişte rol oynamaktadır (Alge & Arthur, 2015). Hayvan modellerinde ABH için spesifik tedaviler tanımlanmış olsa da klinik araştırmalarında bu etkinlikleri gösterilememiştir, çünkü böbrek fonksiyonu kaybındanönce tanımlanması zordur, bu süre zarfında hasar geri döndürülemez olabilir. Bu nedenle, müdahalenin daha başarılı olabileceği en erken aşamasında ABH'yi tanımlayabilen biyobelirteçlerin geliştirmesi gerekmektedir Son on yılda, yeni ABH biyobelirteçlerinin keşfi ve geliştirilmesinde önemli ilerleme kaydedilmiştir (Séronie-Vivien et al., 2008) (Şekil 2).

ISBN: 978-625-6971-99-8



Şekil 2.İlaca bağlı böbrek hasarında geleneksel ve yeni biyobelirteçlerinin duyarlılığının şematik gösterimi (Fuchs & Hewitt, 2011; Ráduly et al., 2021).

4.1. ABH Biyobelirteçlerinin Klinik Uygulamaları

Preklinik çalışmalarda kullanım için güvenlik biyobelirteçlerinin geliştirilmesinin genel amacı yeni ilaçların klinik denemelerinde güvenlik değerlendirmesini desteklemektir. Bazı biyobelirteçler (KIM-1, β2mikroglobulin, CysC, UTP (total idrar proteini) ve uALB (üriner albümin gibi) böbrek hastalığını iyileştirmek için erken teşhis ve prognostik belirteçler olarak faydalarını belirlemek için büyük ölçide araştırılmaktadır. UTP, uALB ve β2M gibi biyobelirteçlerle ilgili birçok klinik araştırma vardır ve son on yıldır KIM-1 ve CysC büyük çapta incelenmiştir. CLU (klusterin), RPA 1 (böbrek papiller antijeni) ve TFF3 ile ilgili tam bir klinik veri eksikliği vardır. Bu yeni biyobelirteçlerilaca bağlı nefrotoksisite gelişimi ve geri döndürülebilirliği ile ilişkisi gösterilene ve daha fazla veri elde edilene kadar ilaç geliştirme aşamalarında, klinikte nefrotoksisitenin izlenmesinde kullanılması önerilmemektedir. Bu biyobelirteçlerin ilaca bağlı renal toksisitenin izlenmesinde faydalarını karakterize etmek, ABH erken tanı ve tedavisinin yapılması, klinik bakımı iyileştirme ve ilaç geliştirme için daha çok araştırma gerekmektedir (Ostermann et al., 2012; Redahan & Murray, 2017; Xie et al., 2013).

ABH biyobelirteçlerinin tanımlanmasında kaydedilen ilerlemeye rağmen bunların kullanımı klinik uygulamada geniş çapta kabul görmemiştir. ABH gelişim riski taşıyan hastaların erken, biyobelirteç tabanlı tanımlanması ABH'nin önlenmesine yönelik temel bir adımdır. ABH biyobelirteçlerini doğrulayan mevcut literatürler, çalışma tasarımında, teşhis standartlarının optimizasyonunda, test eşik

değerlerinde, elde edilme zamanında ve klinik bağlamda heterojendir; bu heterojenlik verilerin klinikte pratiğe hemen uyarlanmasını zorlaştırır. Risk altındaki hastalarda nefroprotektif stratejilerin erken uygulanması için biyobelirteç kullanmanın faydalarını ve maliyet etkinliğini doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Rizvi & Kashani, 2017).

Klinik dışı güvenlik biyobelirteçlerini nitelendirmek için altın standart bunların histopatolojik değişikliklerle korelasyonunun karşılaştırılmasıdır (Sauer & Porter, 2021). Bu biyobelirteçler kanda ve idrarda ölçülebilirler, ABH'nin gelişimini tahmin edebilirler. Araştırmalarda çoğunlukla iki ana biyobelirteç üzerrinde yoğunlaşılmıştır: NGAL ve tübüler hücre döngüsü durmasının iki temel protein belirtecinin kombinasyonu: insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7 (IGFBP-7) ve metallo-proteinaz 2'nin (TIMP-2) doku inhibitörü. İlki, birçok popülasyonda 1000'den fazla çalışmada incelenmiştir; ikincisi daha tanımlanmış ancak daha az popülasyonda incelenmiştir. Buna göre, idrarda ölçülen IGFBP-7 ve TIMP-2 kombinasyonu, ABH'nin erken teşhisi için Nephrocheck ticari adı altında FDA tarafından onaylanmıştır (Çopur et al., 2023).

5. Yeni Renal Toksisite Biyobelirteçlerinin Potansiyel Avantajları ve Dezavantajları

Yeni renal toksisite biyobelirteçleri ile yapılan testlerin; böbreğin fonksiyonu ve hatta histolojisindeki hasarın tespitinde mevcut testlerden daha erken evrelerde daha duyarlı olabileceği fikrini kuvvetlendirmiştir. Böbrek toksisitesinin erişilemeyen (genomik) klinik öncesi ve erişilebilir (proteomik ve metabolomik) klinik biyobelirteçlerinin bir kombinasyonundan oluşan farklı panellerin gerekliliği de doğrulanmıştır. Böbrek toksisitesinin doğru ve hassas biyobelirteçlerinin ilaç geliştirme aşamalarında birden fazla adımda uygulanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu testlerden yarar sağlanmasa, ilaç endüstrisi yeni biyobelirteç testlerini geliştirme değerlendirme, nitelendirme ve uygulama zahmetine ve masrafına katlanmazdı. Böbrek toksisitesinin oldukça hassas üriner biyobelirteçleri ile nefrotoksisite etkileri olan ilaçlar, klinik çalışmalarda güvenle test edilebilir. Bu yeni üriner biyobelirteçler, hayvanlarda nefrotoksik ilaçların yan etki göstermeyen daha düşük dozlarının tespitinde kullanılabilir, bu da ilaç güvenliği değerlendirmesinde hayvan modellerinin önemini göstermektedir. Böbrek hasarının erken tespitinde yeni biyobelirteçler gereklidir ve geç dönemde bilgi veren geleneksel biyobelirteçlerden (BUN ve serum kreatinin) çok daha üstün olabilirler. Biyobelirteçlerin ilaç geliştirme aşamaları üzerindeki etkileri, bir ilacın insanlarda güvenli olup olmadığının belirlenmesinden, ilaç kullanımı sırasında ilaç toksisitesinin izlenmesine ve hatta potansiyel olarak ilacın onaylanmasına kadar geniş bir perspektife sahiptir (Goodsaid et al., 2009).

Sistem biyolojisine yönelik yalnızca proteomik değil, aynı zamanda genomik, transkriptomik, metabolomik ve fenomik temelli bilimsel çalışmalar böbrek patolojisi de dahil olmak üzere hastalık süreçlerini anlamamızı önemli ölçüde katkı sağlarlar. Bu analitik formatlar kombinasyon halinde, üstün terapötik hedefleri daha etkili bir şekilde teşhis etme ve belirleme potansiyeline sahiptirler. Bu nedenle hasta sonuçlarını ve bakımını önemli ölçüde iyileştirirler. Böbrek hastalığında daha erken teşhis ve prognostik biyobelirteçlere olan ihtiyaç, her biri kendi göreli avantaj ve dezavantajlarına sahip olan birkaç "omik" yaklaşımın uygulanmasıyla sonuçlanmıştır. Gelişmiş modaliteler, iyonizasyon süreçleri ve veri asimilasyon stratejileri dahil olmak üzere MS (Kütle Spektrometresi) teknolojisindeki gelişmeler hastalık mekanizmalarını kapsamlı bir şekilde araştırma olanağı sağlamıştır (L. Chen, Su, et al., 2018).

Yeni biyobelirteçlerin tanımlanması bazı soruları gündeme getirmiştir. Hücre döngüsünü durdurma biyobelirteçleri ve NGAL gibi yeni biyobelirteçlerin, ABH'nin ayrı bir tübüler formunu temsil ettiği konusu açıktır. Ayrıca geleneksel glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile ilişkili biyobelirteçlerden (örn. kreatinin ve/veya idrar çıkışı) daha erken tanımlayabildikleri tespit edilmiştir. Sonuç olarak olumsuz renal ve klinik sonuçlar açısından daha yüksek risk taşıyan hastalar belirlenmektedir. Bu biyobelirteçleri hasta tanımlama, sınıflandırma ve hedeflenen müdahalelerin değerlendirilmesi için araçlar ve tetikleyici olarak kullanan kontrollü girişimsel çalışmaların tasarlanması önerilmektedir (Bellomo & See, 2021).

Böbrek toksisitesinin yeni biyobelirteçleri yalnızca klinik uygulamaları açısından değil, aynı zamanda ilaç geliştirme üzerindeki etkileri nedeniyle güçlü araçlardır. Bu biyobelirteçler böbrek hastalıkları için yeni ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinin yanı sıra yeni ilaçların geliştirilmesi için risk yönetimini etkileyebilir. Böbrek hasarını şu anda erişilebilir biyobelirteçlerle mümkün olandan daha erken tespit etme yeteneklerine, yaygın kullanılabilmeleri için yeterlilik verilmektedir. İlaca bağlı böbrek hasarının tespiti için daha hassas biyobelirteçlerin geliştirilmesine olan ilginin artmasının birkaç ana nedeni vardır. Böbrek hasarını saptamaya yönelik standart klinik testler duyarsızdır ve bu tür hasarları ancak çok ilerledikten sonra saptar. Ek olarak, klinik olmayan hayvan modellerinde bulunan ilaca bağlı böbrek hasarı, ilaç geliştirme sırasında bileşiklerin eliminasyonunun ana nedenidir; bu bileşikler, toksisitenin insanlara geçip geçmeyeceği net olmadığında bile geliştirme sürecinden çıkarılır. Son on yılda, özellikle nefrotoksik maddelerin tanımlanması amacıyla, böbrek toksisitesinin biyobelirteçlerinin ilaç geliştirmeye uygulanmasında hızlanma görülmüştür (Griffin et al., 2019).

6. Renal Hasarda Güncel Bazı Biyobelirteçlere Yönelik Çalışmalar

6.1. İmmünoglobulin G (IgG)

Böbrek hastalığı sırasında glomerüler kılcal duvarın boyutu önemli ölçüde artar, bu durum kandan IgG ve idrar filtrasyonunu bozar. IgG, glomerüler membran hasarının bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Yapılan son çalışmalarda glomerüler bozukluğun idrar IgG düzeylerinin arttırarak böbrek hastalığı riskini arttırdığı rapor edilmiştir (Bazzi et al., 2014; Hou et al., 2019).

6.2. Nefrin

Nefrinin lokasyonu gereği birincil işlevi proteinlerin glomerüler bariyerden geçişini durdurmaktır. Hasarlı podositler erken evrelerde filtrasyon değişikliklerine yeniden şekillenmeye ve bazal glomerüler membrandan izolasyona sebep olur. Bu tür değişikliklerin ciddi ve kronik glomerüler hasara neden olabileceği vurgulanmıştır. Nefrinin potansiyel sinyal fonksiyonlarının ve filtreleme bariyerinin moleküler yapısının araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (Ruotsalainen et al., 1999).

6.3. Podokaliksin

İdrardaki podokaliksin miktarı, böbrekteki filtrasyon bariyerinin gücünü gösteren podosit disfonksiyonunun bir biyobelirteci olarak gösterilebileceği bildirilmiştir. Üriner Podokaliksinin kronik böbrek hastalıkları için tanısal potansiyeli hala tam olarak bilinmemektedir (Akankwasa et al., 2018).

6.4. Podosin

Fokal segmental glomerülosklerozve böbrek yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalığı podosin mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Deneysel model olarak farelerin kullanıldığı araştırmalarla nefropati ile belirgin renal disfonksiyonun hızlı ilerlemesi gösterilmiştir. Bununla birlikte idrar çökeltilerinde podositlerin varlığı, ciddi hasar ve hastalık şiddetinin güçlü bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (Imaizumi, Mollet et al., 2009).

6.5. Transferrin

Renal tübülleri etkileyen toksik maddeler ve ilaçlar (sisplatin, gentamisin ve uranil nitrat gibi) tarafından nefrotoksisitenin indüklendiği hayvan çalışmalarında, özellikle kronik hasar oluştuğunda transferrin seviyelerinin idrarda arttığı tespit edilmiştir (Vicente-Vicente et al., 2013).

6.6. Netrin-1

Çok yönlü nöral düzenleyici bir protein olan Netrin-1, böbrekte yüksek oranda eksprese edilir. Yapılan son çalışmalarda, netrinin memede, pankreasta ve akci-

ğerde bulunduğu; kan damarlarının gelişimi, sepsis sırasında lökosit göçünün inhibisyonu, mitogenez ve endotel hücrelerinin kemoatraksiyonu dahil olmak üzere birçok fonksiyonu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada böbrek hasarından 1 saat sonra idrarda yüksek netrin-1 düzeyisaptanmıştır. Başka bir araştırmada akut böbrek hasarlı olgularda idrar örnekleri incelenmiş yüksek netrin-1 seviyeleri tespit edilmiştir (Reeves et al., 2008).

6.7. Piruvat Kinaz M2

Glikolitik bir enzim olan piruvat kinaz M2 (PKM2); ABH etiyolojisinde podositler çok önemli olduğu için, PKM2'nin enfeksiyon sırasındaki metabolik ve inflamatuar değişiklikler arasında ilgi çekici bir bağlantı sağlayabileceği vurgulanmıştır (J. Wu et al., 2021).

6.8. Üromodulin

İdrarında en yaygın proteindir ve yalnızca böbreklerde, çoğunlukla Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki endotel hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir. Serum ve idrar üromodulin seviyeleri ile GFR arasında pozitif bir korelasyon vardır. Ayrıca Üromodulin seviyelerinin serumdaki artışı ABH iyileşmesinde prognostik bir belirteç olarak da kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Son araştırmalarda ABH hastalarında üromodulin seviyesi sağlıklılara göre daha düşük bulunmuştur. Üromodulinin renal interstisyum inflamasyonunu inhibe etmesi, renal tübül hasarını azaltması ve iyileşme sürecini hızlandırması nedeniyle böbrek hasarında faydalı olabileceği belirtilmiştir (Jana et al., 2022).

6.9. Kalprotektin

Kalprotektin, kalsiyumu bağlayan nötrofil granülositlerinin sitoplazmasında ve monositlerde bulunan enfeksiyöz bir protein olarak tanımlanmıştır. Ayrıca böbrek epitel hücrelerinde ve idrarda da bulunmaktadır. Kalprotektinin, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile salındığı bildirilmiştir. ABH ile ilgili olarak toplayıcı kanalın renal epitel hücrelerinin tek taraflı üreter blokajına yanıt olarak üretildiği ve iskemi reperfüzyon hasarında da yükseldiği bulunmuştur. Kalprotektinden yoksun farelerde erken böbrek hasarı oluşturulduğunda, hipoperfüzyon hasarına yanıt olarak böbrek dokularında daha büyük fibroz oluştuğu tespit edilmiştir (Jana et al., 2022).

6.10. Vanin 1

Vasküler noninflamatuar molekül-1 (Vanin 1); panteteinaz aktivitesine sahip olup B5 vitamininin geri dönüştürülmesinde inflamasyon ve oksidatif streste önemli rol oynar. Vanin 1 çoğunlukla böbreklerde, karaciğerde ve bağırsakta üretilir. İdrar vanin 1'in yüksek tuz tüketimi olan normotansif sıçanlarda renal tübüler hasar için erken bir prognostik biyobelirteç olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir. Böbreklerinde nefrotoksik kaynaklı tübüler hasar olan sıçanlarda,

idrar vanin-1 konsantrasyonunun geleneksel belirteç seviyeleri değişmeden önce arttığı gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda, idrar vanin 1, hem hipertansiyonda renal fonksiyon bozukluğunda hem de kronik böbrek hasarı (KBH) ile bağlantılı olarak böbrek hasarının ilk göstergesidir. Farelerde streptozotosin kaynaklı diyabetik nefropatinin, tübüler vanin-1'in artmıştır. Bu nedenle üriner vanin-1'in AB-H'nin erken tanısında umut verici bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (Bartucci et al., 2019; Bennett & Devarajan, 2011).

6.11. Galektin-3

Galektin-3'ün adhezyon, proliferasyon, embriyogenez, inflamasyon, apoptoz inhibisyonu, kanser, fibrozis ve metastaz dahil olmak üzere birçok fonksiyonu mevcuttur. Nefrotoksik folik asit enjekte edilen sıçanlarda, iskemi/reperfüzyon böbrek hasarında galektin-3 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Galektin-3 sentezi ile serum kreatinin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Galektin-3 ekspresyonu, reperfüzyon sağlanılırsa proksimal tübüler hücrelerle sınırlandırılmıştır. Akut böbrek hasarına ek olarak kronik böbrek hastalığının etiyolojisinde galektin-3'ün önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir. Plazmadaki galektin-3 konsantrasyonu ile böbrek yetmezliği göstergesi sistatin C seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte yüksek kan galektin-3 seviyeleri, KBH riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Böbrek yetmezliği olan bireylerde galektin-3 konsantrasyonundaki artışın; böbrek fibrozu, böbrek fonksiyonunun hızla bozukluğu, kronik böbrek hastalığının ortaya çıkması, ileri böbrek yetmezliği ile bağlantılı olabileceği vurgulanmıştır (S. C. Chen & Kuo, 2016; Ou et al., 2022).

6.12. Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Hasarlı epitel hücreleri akut böbrek hasarı sırasında PDGF'leri serbest bırakır ve mezangiyal hücreler, perisitler ve fibroblastlar, kronik böbrek hasarı ilerledikçe PDGF'leri salgılar. PDGFR'ler genellikle glomerulus ve interstisyumdaki mezenkimal hücrelerde eksprese edilirken, PDGFR α esas olarak mezangiyal hücreler, glomerüler paryetal, epitelyal ve interstisyel hücrelerden salgılanır. Bununla birlikte, PDGFR β aynı zamanda böbrek interstisyel hücreleri ve mesangial hücreler tarafından eksprese edilir. Toplayıcı kanal ve ürotelyumdakiler gibi böbrek tübüllerinin olgunlaşmış podositleri ve epitelyal hücreleri normalde PDGF ligandlarıyla ilişkili olarak PDGF α zincirini eksprese eder TGF-β ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) seviyelerinin, glomerüler albüminüri ile renal tübüler sıvıda yükseldiği ve bu faktörlerin, interstisyel fibroza yol açabilecek proksimal tübülerlerde PDGF B ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Renal tübüller, iskemi reperfüzyon hasarının ilk aşamalarında PDGF ekprese eder. Bunun tübüler epitel hücrelerinin kendilerini yenilemesine neden olan Src kinazla aktive olmasıyla ilgisi olduğu bildirilmiştir. Renal hemodinamikteki bu değişikliklere paralel olarak PDGF-B sinyali fibroblast dönüşümünde, kapiller hasarda ve seyrelmede

önemli bir rol oynadığı, bunun da PDGF'nin ABH-KBH geçişinde rol oynabileceği rapor edilmiştir (Reigstad et al., 2005).

6.13. Üriner Na^+/H^+ Değiştirici İzoform 3 (NHE3)

Böbrek tübüllerinde en yaygın sodyum taşıyıcısı olan Na^+/H^+ SLC9A3 geni tarafından kodlanan bir protein olan Na^+/H^+ değiştirici izoformu 3 (NHE3), renal tübüler hücrelerin apikal ve subapikal kısımlarında, ayrıca Henle kulpunun apikalinde bulunur. Filtrelenmiş sodyumun %60-%70'inin yeniden emilmesi NHE3 tarafından gerçekleştirilir. Şiddetli tübüler hasar nedeniyle renal tübüllerde sodyumun reabsorbsiyonu belirgin şekilde azaldığında, NHE3 proteini akut tübüler nekrozu (ATN) diğer birçok böbrek hastalığından ayırt etmek için kullanılabilir. NHE3, proksimal tübüler hasarının tespitinde diğer idrar biyobelirteçlerinden daha kesin ve duyarlı bir biyobelirteç olabilir. Kreatinin seviyeleri ile idrardaki NHE3 seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olması ve bu da idrarda bulunan NHE3 seviyesinin renal tübüler hücre hasarının iyi bir belirteci olabileceğini düşündürmüştür. Anjiyotensin II aracılı hipertansiyon ve spontan hipertansif sıçanlarda proksimal tübüllerde daha yüksek NHE3 aktivitesi ve ekspresyonu görülmüştür. Oksidatif stres geliştiğinde renal tübüllerde NHE3 ekspresyonu arttığı ve Na^+ reabsorbsiyonunun arttığı bildirilmiştir (Jana et al., 2022).

6.14. Retinol Bağlayıcı Protein (RBP)

A vitamininin karaciğerden diğer dokulara transferi karaciğerde üretilen ve belirli küçük lipofilik moleküller için bir afiniteye sahip plazma proteini olan retinol bağlayıcı protein (RBP) tarafından gerçekleştirilir. Glomerulusta filtrasyona uğrar ve proksimal tübüler kısımda reabsorbsiyona uğrar ve katabolize olur. Yapılan bir araştırmada idrar RBP seviyelerinin, ABH olan kişilerde renal tübül yetmezliğinin oldukça hassas bir belirteci olabileceği vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada sisplatin, kadmiyum, civa, kurşun ve siklosporinin neden olduğu nefrotoksisitesi olan bireylerde, böbrek fonksiyon bozukluğunun tanısal biyobelirteci olarak yüksek idrar RBP düzeyi bulunmuştur. Eşzamanlı glomerüler albüminüri veya hiperfiltrasyon gibi, renal tübüler reabsorptif sistemlerin bozulduğu koşullarda RBP gibi düşük moleküler ağırlıklı filtrelenmiş proteinlerin ABH bağlamında biyobelirteç olarak kullanımı sınırlı olduğu belirtilmiştir. Üriner RBP seviyeleri doğrudan renal tübüler disfonksiyonun derecesini yansıttığı için hastalığın ciddiyetinin, progresyonunun veya remisyonunun göstergesi olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir. Proksimal tübüller bu düşük moleküler ağırlıklı proteinleri tutamadığında, RBP idrarda oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve en büyük yoğunlukla (normal aralığın >104 katı) ekstrakte edilir. Sadece glomerüler filtrasyon hızının normal olduğu veya çok az bozulduğu durumlarda idrardaki RBP'nin ekspresyon paterni renal tübüllerin maddeleri absorbe etme yeteneğini yansıttığı vurgulanmıştır (Ratajczyk et al., 2022; Vaidya et al., 2008).

6.15. Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP)

L-FABP; karaciğer, bağırsak mukozası, miyokardiyum, yağ dokusu, böbrek, kas ve diğer dokular dahil olmak üzere çeşitli doku ve organlarda hücre içi yağ asidi homeostazına katılır. ABH'nın en umut verici erken belirteçlerinden biri idrar L-FABP'dir. Böbreklerin proksimal tübüllerin düz ve kıvrımlı bölümünde L-FABP eksprese edilir. Serbest yağ asitleri hızla okside olmayan yağ asitlerine dönüştürülür. Bu dönüşüm proteinüriye ek olarak toksisite ve iskemi gibi çeşitli stres etkenleri altında daha belirgin hale gelir. Renal tübüler bölgede kemoatraktanların üretimini indükleyen L-FABP, oksitlenmemiş yağ asitlerini güçlü bir şekilde bağlar ve tübülointerstisyel hasara neden olur. İdrarda L-FABP atılımı renal iskemi düzeyine bağlı renal tübüllerdeki akut hasarını belirleyebiliceği bildirilmiştir. Böbrekteki kronik hipoksinin, kan akımını etkileyen tübüllerde oksidatif stresi artıran, fibroblastları aktive eden ve yerleşik böbrek hücrelerindeki yapısal değişikliklerden kaynaklanabildiği belirtilmiştir. İdrar L-FABP atılımında kronik peritübüler iskemide tübüler stres altında, üriner L-FABP'nin proksimal tübüler hücre ekspresyonu arttığı, bunun da ABH gelişen böbreklerde hücresel hasarın başlangıcından önce proksimal tübüllerden L-FABP'nin renal atılımında bir artışa yol açtığı bildirilmiştir (L. S. Chen & Singh, 2020).

6.16. β2-Mikroglobulin (β2M)

Bağışıklık sistemi çekirdekli hücrelerin hemen yüzeyinde bulunan beta2-mikroglobulin (β2M), renal proksimal tübüller tarafından yeniden emilmeden önce böbreklerdeki glomerüllerden geçer. β2M tipik olarak idrarda yalnızca eser miktarlarda bulunur; bununla birlikte renal tübüller hasarda, tübüllerin bu proteini reabsorbsiyon kapasitesinin azalması nedeniyle β2M seviyeleri yükselir ve tübüler fibrozun fonksiyonel bir belirteci olarak kabul edilir. Kronik inflamatuar bozukluklarla ilişkili olanlar gibi artan filtrasyon yükleri veya glomerüler filtrasyon bozukluğunda yüksek serum β2M seviyelerine sebep olabilir. Sonuç olarak β2M'nin, glomerüler ve tübüler fonksiyonları değerlendirmek için iyi bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir. Yapılan araştırmalara göre SCr ve tubulointerstisyel lezyonların göstergesi IgA'nın nefropatisi olan bireylerde idrar β2M ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Yüksek β2M seviyeleri vasküler kalsifikasyon da dahil olmak üzere son dönem böbrek hastalığında hem mortalite hem de morbidite ile bağlantılı olabileceği rapor edilmiştir. Ek olarak β2M glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılı olduğu ve inflamasyon ile ilişkili olabileceği bilidirilmiştir. Böbrek yetmezliğinde kas kütlesinden bağımsız olarak serum β2M seviyeleri erken yükselmeye başlar. Bu özellikler kan β2M'yi ABH ve KBH'de böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için uygun bir belirteç haline getirmiştir. Sıçan modellerinde nefrotoksisite aracılı ABH sırasında idrar β2M seviyeleri erken yükseldiği ve iyileşme fazı sırasında normale döndüğü belirtilmiştir (Argyropoulos et al., 2017; Assounga, 2021).

6.17. Sistein Açısından Zengin Protein 61 (CYR61)

Hücre dışı matris molekülü sistein açısından zengin protein (CYR61) üretiminden anjiyogenez, fibrozis, apoptozis, migrasyon, proliferasyon, farklılaşma ve yaşlanma gibi fizyolojik süreçlerin tümü etkilenir. Yara iyileşmesi ve dokudaki kronik inflamasyon hasarının yüksek CYR61 seviyeleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Yapılan bir araştırmada CYR61'nin aşırı ekspresyonunun çevresel strese ve/veya hipoksi koşullarına verilen tepkiden kaynaklanabiliceği bildirilmiştir. Tek taraflı böbrek iskemi reperfüzyon hasarı olan fareler üzerinde yapılan araştırmaya göre CYR61'in bloke edilmesi, iskemik ABH'nın inflamatuar etkilerini azaltabildiği belirtilmiştir. Obstrüktif böbrek fibrozu ve iskemi-reperfüzyon böbrek hasarına sahip hayvan modellerinde proinflamatuar etkilere aracılık eden CYR61 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. İdrarda CYR61 seviyesinin yükselmesi aktif intrarenal inflamasyona ve böbrek fonksiyonunda azalma anlamına geldiği bildirilmiş ve sonuç olarak ABH'da CYR61'nin önemli bir biyobelirteç olarak tanımlanabileceği rapor edilmiştir (Lai et al., 2014, 2021).

6.18. Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta (TGF-β)

TGF-β memelilerde en yaygın olan sitokindir. TGF-β reseptörü aktivasyonu kronik böbrek hasarına yanıt dahil birçok fizyolojik, patolojik ve gelişimsel süreçleri kontrol eder. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve p53, TGF-β tarafından ROS ve proto-onkogen tirozin protein kinaz Src (c-Src)'ye bağlı süreçler aracılığıyla işlem görür, bu da renal fibrozla sonuçlanabilir. TGF-β1 sinyalinin renal fibrozise ve kollajen üretiminde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Smad (Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic) reseptör sinyallerinin çekirdekteki belirli hedef genlere iletilmesinde anahtar işlev gören bir proteindir. Smad ailesinin üyeleri, örneğin Smad2 ve Smad3, TGF-β reseptörü 1 (TbRI) kinazın tanımlanan ilk substratlarıdır. Renal fibrozis ile ilgili mikroRNA'lar miR-21, miR-192 ve miR-29, renal dokularda fibrozis patogenezinde de rolü olan TGF-/Smad3 tarafından düzenlenir. Smad4, Smad3'ün neden olduğu renal fibrozun ilerlemesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Diyabetik nefropatide ABH yatkınlık, TGF-/Smad3 ile önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Smad3, p53 ile etkileşime girdiği ve diyabet hastalarında böbreklerin ABH'ye karşı hassasiyetinin arkasındaki süreçlerden biri olabilecek p53 aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir (Gu et al., 2020; Schnaper et al., n.d.)

6.19. N-Asetil-β-Glukosaminidaz (NAG)

Proksimal tübüler lizozomal enzim N-asetil-glukozaminidaz (NAG) glikoprotein terminal glukoz kalıntılarının hidrolizini katalize eder. NAG'nin iki birincil izoenzimi, "A" (asidik) ve "B" (bazik) çoğunlukla böbreklerde bulunur. İlaç nefrotoksisitesinde, diyabette, obstrüktif üropati ve hipertansiyon gibi hastalıkların neden olduğu tübüler hücre hasarında NAG'nin idrardaki konsantrasyonu artar.

Tübüler hasarın erken bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir. Kronik böbrek bozukluklarında glomerüler fonksiyonun teşhisi için idrar NAG düzeylerine bakılması önerilmektedir. Tübüler bölümdeki bir hasarı belirlemek için idrar NAG düzeylerinin kullanımı, herhangi bir tübüler hasarla ilgili tübüler enzimlerin üretimi için düşük eşik ile sınırlandırılabilir. Ek olarak üriner NAG prognostik yararlılığını azaltabilen üre tarafından bloke edilir. Diyabet; idrar NAG seviyelerinde, açlık plazma glikoz seviyelerinde ve hemoglobin A1c'de gittikçe artan bir yükselişe neden olur. Renal glukoz konsantrasyonlarına bağlı olarak proksimal tübüler hücreler yüksek üriner glukoza maruz kaldığında, NAG idrarda daha sık salınabildiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada nefrotoksik madde maruziyetinden kaynaklanan tübüler hasardan sonra NAG seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (Emeigh Hart, 2005; Çuhadar, S 2016).

6.20. Osteopontin (OPN)

Osteopontin; böbreklerde, pelvik epitelde, distal tübül epitel hücrelerinde, Henle kulpunun kalın çıkan kolunda, toplayıcı kanalda ve Bowman kapsülünde sentezlenen fosforile edilmiş bir glikoproteindir. İnflamasyon OPN'nin aşırı ekspresyonuna neden olur. OPN'nin renal replasman tedavisi gerektiren ABH'si olan kritik hastalarda genel sağkalım ve hasarın şiddetini belirlemede benzersiz bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir. Böbrek tübüllerindeki hasarda lokal OPN ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. OPN'nin böbreklerde bir koruma faktörü olarak işlev gördüğü ve ABH'de OPN tübüler epitel hücrelerinde apoptozu inhibe ettiği vurgulanmıştır. İmmünoglobulin A nefropatisi kısmen OPN'ye (IgAN) bağlı olarak gelişir. Glomerüler mezangiyal hücrelerde IgA birikimi, bu bozukluğun ana belirleyici özelliğidir. Tübülointerstisyel hasar bölgelerinde, tübüler epitel hücreleri ve interstisyel sızan hücrelerde, OPN ve CD44 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (CD44 antijeni, hücreden hücreye etkileşim, göç ve hücre adezyonu ile ilgili bir hücre yüzeyi glikoproteinidir). Yapılan bir araştırmaya göre yetişkinlerde ilerleyen böbrek hastalığının ikinci en yaygın nedeni olan proteinüri ve membranöz glomerülonefritin (MGN), hastalarının idrarında OPN bulunmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Son araştırmalar membranöz glomerülonefritli kişilerin proksimal tübüllerinde OPN'nin aşırı sentezlendiğini göstermiştir. ABH hastalarında OPN'nin hem mRNA'sı hem de protein ekspresyonu arasında dikkate değer bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca artan makrofaj infiltrasyonunun yanı sıra CD4 ve CD8 infiltrasyonu, böbreklerde yüksek OPN ekspresyonu ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir. OPN'nin glomerüler hasara neden olan Nfβ' nin (Nükleer faktör beta) aktive olmasına neden olduğu bildirilmiştir. Diyabetik nefropatili hastalarda renal korteksin glomerüllerinde ve tübüler epitel hücrelerinde OPN seviyelerinde artış ol-

duğu bildirilmiştir. Sonuç olarak yapılan abirçok araştırmada OPN'nin ABH gelişiminde yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Cattran & Brenchley, 2017; Kaleta, 2019; Varalakshmi et al., 2020; Yan et al., 2010).

6.21. Klusterin

Isı şok proteini klusterin, stres sırasında hem epitel hem de salgı hücreleri tarafından üretilir. Ayrıca renal tübüler epitelyal ve mezangiyal hücreler de klusterin içermektedir. Renal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı hem anti-apoptotik hem de koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir. Ekspresyonundaki azalma glomerülopati ile ilişkili proteinüriyi ve postiskemik böbrek hasarını daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir. İskemi-reperfüzyon hasarından sonra klusterin eksikliği olan farelerde renal inflamasyonun ve fibrozisin arttığı görülmüştür. Diyabet hastalarında üriner klusterin üzerine yapılan bir çalışmada akut ve kronik böbrek hasarı belirlemel için üriner klusterin içeren çoklu biyobelirteç kiti kullanılmıştır. İskemi/renal reperfüzyon, üreter obstrüksiyonu ve toksik maddenin indüklediği böbrek hasarı (gentamisin, folik asit) sırasında klusterin sentezinin arttığı rapor edilmiştir. Böbrek hasarı modellerinde üretilen üriner klusterinin antifibrotik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. İlaca bağlı böbrek hasarında; distal ve proksimal tübüller, glomerulus ve toplama kanalların aktive olduğu ve idrarda klusterin seviyesinin arttığı bildirilmiştir (Charlton et al., 2014; Zhou et al., 2017).

6.22. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6; pro- ve antiinflamatuar etkilere sahip bir sitokindir. Endotel hücreleri; TNF- ve hipoksi gibi proinflamatuar sinyallere yanıt olarak aşırı miktarda IL-6 üretir. Doku hasarında IL-6, inflamatuar yanıtın ilk aşamasında hızla üretilir. Enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak T-hücrelerinin, B-hücrelerinin, makrofajların vb. gelişimini ve aktivasyonunu tetikler. ABH olmayan hastalara kıyasla evre 3 ABH'si olan hastalarda kan IL-6 seviyelerinin daha yüksek olması ABH ile önemli ölçüde ilişkili olabileceğini göstermektedir. ABH gelişim riski daha yüksektir. Akut faz proteinleri CRP, fibrinojen ve serum amiloid A, IL-6 tarafından inflamatuar bağışıklık tepkisi sırasında uyarılırken; albümin, fibronektin ve transferrin sentezi baskılanır. IL-6 ekspresyonu böbrek hasarı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır, özellikle böbrek tübüllerinin epitel hücrelerinde büyük ölçüde arttığı bildirilmiştir. Nefrotoksin kaynaklı hasarda nötrofil tüketimi sonunda önemli ölçüde azaldığı ve bu nedenle ABH'nin ana nedenlerinden biri IL-6 tarafından yönlendirilen nötrofil aktivasyonu olabileceği bildirilmiştir (L. Chen, Deng, et al., 2018; Guo et al., 2016).

6.23. E-Kaderin

Epitel kaderin olarak da bilinen E-kaderin bir transmembran glikoproteindir. Morfogenez ve yara iyileşmesi için çok önemlidir ve hücre-hücre yapışmasında kalsiyuma bağlı olarak aktive olur. Tübüler yapışık proteinlerin önemli bir bileşeni olan E-kaderinin, aktin hücre iskeletini kontrol ederek epitel dokusunda hücreler arası bağlantıları ve hücre polaritesini koruduğu bildirilmiştir. Böbrek fibrotik bozuklukları ile ilgili olarak kapsamlı araştırmalar yapılmış ve E-kaderinin böbrekle ilgili bozuklukların gelişiminde epitelyal-mezenkimal geçişte rol oynadığı vurgulanmıştır. Yapılan son araştırmalar hasarın akut fazında sisplatinin, E-kaderin seviyelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada mikroalbüminürisi olan Diyabetik Nefropati (DN) hastaların idrarında E-kadherin düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Yapılan diğer bir araştırmada böbrek hastalığı gelişim riski taşıyan diyabetik bireylerde E-kaderinin erken bir öngörücü biyobelirteç olabileceği rapor edilmiştir. Ek olarak diyabet hastalarının idrarında E-kaderin salınımını, böbrek fonksiyon bozukluğunun ve epitel hasarın erken bir belirteci olabileceğini düşündürmüştür (Koziolek et al., 2020; Taddei et al., 2012).

6.24. Kalbindin

Kalbindin birçok farklı memeli türünde bulunan D vitaminine bağlı sitozolik kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Böbrekte kalsiyum geri emiliminin kontrol edildiği toplayıcı ve distal tübül hücreleri kalbindin sentezlerler. Kalbindinin ekspresyonu nefronun distal bölümünün hasarı sonucu değişir ve bu da idrardaki kalbindin seviyesini değiştirir. Bununla birlikte böbrek hasarı sırasında kalbindin salınımının ve ekspresyonunun intrarenal kontrolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Sisplatin tedavisini aldıktan sonraki iki gün içinde idrardaki kalbindin ve KIM-1 düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Sisplatin ile oluşan nefrotoksisitede kan üre nitrojeni ve serum kreatinin seviyelerinin artarak akut böbrek hasarının ilerlediğini doğrulanmış; intrarenal kalbindinde zamana bağlı azalmalar görülmüş ve idrarda kalbindin ve KIM-1 düzeylerinde 200 kat artış tespit edilmiştir. Yapılan araştırmada erken renal kalbindin seviyesindeki düşüşler ve kalbindin proteininin idrara salınmasının, sonraki zaman dilimlerinde mRNA ekspresyonunda yükselmeyi tetiklediği bildirilmiştir. Sisplatin nefrotoksisitesinde Kalbindinin renal disfonksiyonun güçlü idrar biyobelirteci olarak kullanımı gittikçe önem kazanmaktadır. Sisplatin tedavisinden sonra akut böbrek hasarını saptamak için proksimal tübül (Kim-1) ve distal tübüler (kalbindin) belirteçlerinin kombinasyonu ile çalışmalar yapılmıştır. İdrardaki kalbindin seviyesinin böbrek hasarının prognozu için optimal bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Eltounali et al., 2017; George et al., 2022).

ISBN: 978-625-6971-99-8

6.25. Sistatin C (CysC)

CysC endojen sistein proteinaz inhibitörüdür; hücre içindeki farklı peptitlerin ve proteinlerin parçalanması için önemlidir. İnsanda her çekirdekli hücre, sabit bir hızda plazmaya salınan CysC üretir. Daha sonra reabsorbsiyon veya sekresyon olmaksızın glomerüler filtrasyon yoluyla dolaşımdan çıkarılır. CysC'nin %99'u glomerüller tarafından süzülür, bu da onu bozulan böbrek fonksiyonunun tespit edilmesinde yararlı bir biyobelirteç haline getirir. ABH vakalarının çoğunda CysC böbrek fonksiyonunun bir biyobelirteci olarak kreatin kadar iyi performans gösterdiği ve hatta bazı durumlarda kreatinden daha iyi performans gösterdiği rapor edilmiştir. ABH sırasında CysC konsantrasyonunun kreatinden önce arttığına dair bazı bulgular mevcuttur. Yapılan araştırmalarda bazı hasta popülasyonlarında özellikle yaşlı, yetişkinler, çocuklar, siroz hastaları, böbrek donörleri ve yetersiz beslenen bireyler gibi serum kreatinin konsantrasyonu düşük olan bireylerde CysC tabanlı GFR tahminlerinin kreatinin tabanlı tahminlerden çok daha iyi performans gösterebileceği rapor edilmiştir (Murty et al., 2013; Zhang et al., 2011).

6.26. TIMP-2×IGFBP7

Yaralanmaya yanıt olarak böbrek tübüler hücreleri tarafından idrarda salgılanan iki protein, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP7) ve idrar dokusu metaloproteinaz-2 inhibitörüdür (TIMP-2). Bu bileşikler yakındaki böbrek tübüllerinin hücre döngüsünü durdurmak için tübüler hücre hasarında salgılanırlar. Artan idrar TIMP2 ve IGFBP konsantrasyonları ile ABH gelişme olasılığı arasında ilişki bulunmuştur. Hipoperfüzyon ve hipoksi varlığında ROS, bu biyobelirteçlerin her ikisinin de yukarı regülasyonunu indükleyebildiği bildirilmiştir. ROS oluşumundan kaynaklanan potansiyel stres saldırıları, TIMP-2 ve IGFBP7 üretimini indükler. TIMP-2 ve IGFBP7'nin ABH'nin erken teşhisi ve risk sınıflandırmasındaki etkinliği, bir dizi klinik araştırmada değerlendirilmiştir. İdrar TIMP2 ve IGFBP7 konsantrasyonları ciddi ABH'nin erken tanısında ve erken tübüler hasarda kısa vadeli belirteç olarak değerlendirileceği rapor edilmiştir (Barreto et al., 2018; Forni et al., 2022; Godi et al., 2020; Guzzi et al., 2019; Titeca-Beauport et al., 2019).

6.27. Toll benzeri reseptör 4 (TRL)

Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) kongenital bağışıklık hücreleri ile patojen etkileşiminde rol oynayan transmembran proteinlerdir. Son araştırmalarda TLR4 proteininin iskemi ve sisplatin kaynaklı nefrotoksisitesinin neden olduğu ABH'de idrarda saptanabildiğini göstermiştir. İdrar biyobelirteci olarak çok kısa yarı ömre sahip olabileceği düşünülmektedir. Proteinin proksimal tübüllerden salındığını ve ABH'nin önemli bir biyobelirteci olabileceğini bildirilmiştir (Mendrick & Daniels, 2008).

7. Sonuçlar

Son yıllarda NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP, kalprotektin, anjiyotensinojen (AGT) mikroRNA'lar ve (TIMP-2xIGFBP7) kombinasyonu dahil olmak üzere birçok ABH biyobelirteci incelenmiş ve umut verici bulunmuştur. Bununla birlikte bu biyobelirteçlerin her birinin avantajları ve dezavantajları vardır. Klinikte rutin kullanım için kabul edilmiş olmamasına rağmen bazı biyobelirteçler bazı ülkelerde örn. Avrupa'da NGA; Japonya'da L-FABP, ABD'de [TIMP-2] ×[IGFBP7] klinikte kullanılmaktadır. Ek olarak, KIM-1 klinik öncesi ilaç geliştirme aşamasında kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır. Klinik araştırmalara yeni ABH biyobelirteçlerinin dahil edilmesi ABH denemelerinin istatistiksel gücünü arttırmış, örneklem boyutunu küçültmüş ve maliyeti düşürmüştür. ABH biyobelirteçlerinin geliştirilmesi uzun vadeli bir yatırım olsa da ABH için terapötik seçeneklerin başarılı bir şekilde geliştirilmesine giden yoldur. Yeni biyobelirteçler içeren ABH risk tahmin modelleri hastanelerde yaygın uygulanamasa da bu tür çalışmalar ABH'nin kreatinin temelli tanımındaki sınırlamayı aşmaya yardımcı olabilir ve bu tür biyobelirteçlerin mevcudiyetini kolaylaştırabilir. Bu nedenle doğrudan böbrek hasarını yansıtan yeni bir biyobelirteç gelecekte öngörüyü daha da geliştirecektir (Kashani et al., 2017; Konukoglu, 2018; Oh, 2020).

Klinikte yeni üriner biyobelirteçlerin uygulaması; doğrulama yetersizlikleri ve çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar nedeniyle gecikmektedir. Protein biyobelirteçlerinin yanı sıra, mikroRNA'ların ve eksozomların idrara salınması da hastalarda böbrek hasarını tanımlayabiliceği bildirilmiştir. Protein ve mikroRNA biyobelirteçleri gibi "omik" stratejilerin kombinasyonunun ABH'nin erken teşhisinde kullanılabiliceği rapor edilmiştir (George et al., 2018).

Yeni biyobelirteç analizleri ABH'de kişiselleştirilmiş sonuçlara yenilikçi bir yaklaşım sunsa da özellikle maliyetler açısından önemli sınırlamalar taşır. Özellikle amaç, hastaların kapsamlı olarak muayene edilmesi, ABH gelişim riski yüksek olan hastaları belirlemektir (Jana et al., 2022).

İlaca bağlı renal disfonksiyon yaygın ve önlenebilir bir durum olmasına rağmen, bunu engellemek için etkili önlemler hakkında bilgi eksikliği vardır. Proteomik, genomik, transkriptomik ve metabolomik gibi omik stratejiler, hiç şüphesiz akut ve kronik böbrek hasarın patofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Yeni biyobelirteçlerin keşfi; sistem tabanlı bir yaklaşımla tarama, saptama ve hastalık tanımlamayı kolaylaştıracaktır. Spesifik biyobelirteç panelleri ile ilgili gelecekteki çalışmalar, insanlarda ilaca bağlı böbrek hasarının hassas, spesifik ve zamana bağlı bir şekilde değerlendirmeye yönelik en iyi yol olabileceğini düşündürmektedir (Awdishu et al., 2020). Hasta popülasyonunda böbrek fonksiyon bozukluğunun ciddi sonuçları göz önüne alındığında, gelecekteki araştırma çabaları bu sorunu daha iyi tanımlama ve önleme için sistematik stratejileri test etmeye yönlendirilmelidir (Pannu & Nadim, 2008). Gelecekteki çalışmalarla hastalığın

tedavisinde yeni ilaç adaylarının değerlendirilmesi aşamasında yeni biyobelirteçlerin kullanılması ile organ/doku güvenlikleri değerlendirilecektir (Sauer & Porter, 2021).

Mevcut biyobelirteçler böbrek hasarını erken tespit etmekte yetersiz kaldığı yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu biyobelirteçlerin klinik deneylerde keşfedici biyobelirteçler olarak uygulanması, klinik kullanımlarına ilişkin daha fazla destekleyici kanıt sağlayabilir (Dieterle et al., 2010). En iyi biyobelirteç kombinasyonunun belirlenmesi ve biyobelirteçlerin eşik değerlerinin belirlenmesi için çok merkezli çalışmalara, bu biyobelirteçlerle ilgili analitik problemlerinin çözülmesine, yeni yöntemlerin geliştirilmesine ve validasyonuna ihtiyaç vardır (Konukoglu, 2018).

8. Geleceğe Yönelik Perspektifler

Yerleşik biyobelirteçlerin kullanımına yönelik yeni yaklaşımlar bu alanda daha fazla ilerlemeyi temsil etmektedir. Biyobelirteç yorumunun iyileştirilmesi, ABH'nin daha erken teşhisi ile sonuçlanan daha spesifik ve bireyselleştirilmiş tedavileri kolaylaştıracaktır. Biyobelirteçleri kullanmanın maliyet avantajının gösterilmesi, bunların klinik bakım ve ilaç geliştirmeye entegrasyonunu hızlandırabilecek başka bir faktördür (Redahan & Murray, 2017).

Toksin kaynaklı ABH'nin erken teşhisi için yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ve uygulanmasıyla birlikte yerleşik biyobelirteçlerin sürekli olarak iyileştirilmesi gereklidir., Proksimal tübülün 3 boyutlu mikrofizyolojik modellerin kullanılması nefrotoksisitenin yeni tübüle özgü biyobelirteçlerinin tanımlanmasını kolaylaştıracaktır. Biyobelirteçlerin hem duyarlılığını hem de özgüllüğünü arttırmak için teknolojik gelişmeler in vitro, in vivo ve klinik araştırmaları kapsayan çeşitli yaklaşımların uygulanmasına yönelik kritik ihtiyaç devam etmektedir (Weber et al., 2017). İlerlemeye rağmen, biyobelirteçlerin ABH'de sonuçları iyileştirip iyileştiremeyeceğini belirlemede önemli zorluklar devam etmektedir. Yeni biyobelirteçlerin ne zaman uygulanacağı önemlidir ancak ABH erken teşhis edilmesine rağmen bazı hastalar fayda sağlayabilirken, ABH'ın spesifik veya etkili tedavisinin olmaması nedeniyle iyi sonuçlara dönüştüğünü göstermede başarısız olunmuştur. ABH değerlendirmesi için protokole dayalı kılavuzlara ve biyobelirteç ölçümüile ilgili randomize klinik araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Sonuç olarak, son on yılda ABH'nin tespiti için yeni biyobelirteçlerin araştırılması, ABH'yi değerlendirme ve tedavi etmeye yönelik geleneksel yaklaşımdaki uzun süredir devam eden bilgi boşluklarının yeniden değerlendirilmesini gerektirmiştir. Bununla birlikte ABH'nin daha iyi anlaşılması, biyobelirteçlerin değerinin tam olarak belirlenmesi ve mekanizmaları ilgili temel sorunların ele alınması gerekmektedir (Malhotra & Siew, 2017).

Kaynaklar

Akankwasa, G., Jianhua, L., Guixue, C., Changjuan, A., & Xiaosong, Q. (2018). Urine markers of podocyte dysfunction: A review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases. In *Biomarkers in Medicine* (Vol. 12, Issue 8, pp. 927–935). Future Medicine Ltd. https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0152

Alge, J. L., & Arthur, J. M. (2015). Biomarkers of AKI: A review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *10*(1), 147–155. https://doi.org/10.2215/CJN.12191213

Argyropoulos, C. P., Chen, S. S., Ng, Y. H., Roumelioti, M. E., Shaffi, K., Singh, P. P., & Tzamaloukas, A. H. (2017). Rediscovering Beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 4, Issue JUN). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00073

Assounga, A. G. (2021). Beta 2 microglobulin in kidney failure: A review and an algorithm for renal replacement therapy. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, *32*(5), 1214-1220.

Awdishu, L., Atilano-Roque, A., Tuey, S., & Joy, M. S. (2020). Identification of novel biomarkers for predicting kidney injury due to drugs using “omic” strategies. In *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (Vol. 13, pp. 687–705). Dove Medical Press Ltd. https://doi.org/10.2147/PGPM.S239471

Barreto, E. F., Rule, A. D., Voils, S. A., & Kane-Gill, S. L. (2018). Innovative Use of Novel Biomarkers to Improve the Safety of Renally Eliminated and Nephrotoxic Medications. In *Pharmacotherapy* (Vol. 38, Issue 8, pp. 794–803). Pharmacotherapy Publications Inc. https://doi.org/10.1002/phar.2149

Bartucci, R., Salvati, A., Olinga, P., & Boersma, Y. L. (2019). Vanin 1: Its physiological function and role in diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 16). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms20163891

Bazzi, C., Rizza, V., Casellato, D., Tofik, R., Berg, A. L., Gallieni, M., D’Amico, G., & Bakoush, O. (2014). Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: A predictive marker of risk and drug responsiveness. *BMC Nephrology*, *15*(1). https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-74

Beker, B. M., Corleto, M. G., Fieiras, C., & Musso, C. G. (2018). Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. In *International Urology and Nephrology* (Vol. 50, Issue 4, pp. 705–713). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x

Bellomo, R., & See, E. J. (2021). Novel renal biomarkers of acute kidney injury and their implications. In *Internal Medicine Journal* (Vol. 51, Issue 3, pp. 316–318). Blackwell Publishing. https://doi.org/10.1111/imj.15229

Bennett, M. R., & Devarajan, P. (2011). Characteristics of an Ideal Biomarker of Kidney Diseases. In *Biomarkers of Kidney Disease* (pp. 1–24). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375672-5.10001-5

Bhandare, P. A., Gadekar, G. J., & Bandawane, D. D. (2023). *Drug Induced Nephrotoxicity : A Mechanistic Approach*. *8*(1), 2356–2363. https://doi.org/10.35629/7781-080123562363

Cattran, D. C., & Brenchley, P. E. (2017). Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. In *Kidney International* (Vol. 91, Issue 3, pp. 566–574). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.048

Charlton, J. R., Portilla, D., & Okusa, M. D. (2014). A basic science view of acute kidney injury biomarkers. In *Nephrology Dialysis Transplantation* (Vol. 29, Issue 7, pp. 1301–1311). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/ndt/gft510

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 6). www.impactjournals.com/oncotarget/

Chen, L. S., & Singh, R. J. (2020). Utilities of traditional and novel biomarkers in the management of acute kidney injury. In *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* (Vol. 57, Issue 4, pp. 215–226). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1689916

Chen, L., Su, W., Chen, H., Chen, D. Q., Wang, M., Guo, Y., & Zhao, Y. Y. (2018). Proteomics for Biomarker Identification and Clinical Application in Kidney Disease. In *Advances in Clinical Chemistry* (Vol. 85, pp. 91–113). Academic Press Inc. https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.02.005

Chen, S. C., & Kuo, P. L. (2016). The role of galectin-3 in the kidneys. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Issue 4). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms17040565

Çopur, S., Hasbal, N. B., & Kanbay, M. (2023). Novel Biomarkers of Kidney Injury: Possibility Toward Preventive Strategies. In *Turkish Journal of Nephrology* (Vol. 32, Issue 3, pp. 181–187). Turkish Society of Nephrology. https://doi.org/10.5152/turkjnephrol.2023.22129426

Çuhadar, S., & Semerci, T. (2016). Renal biomarkers N-Acetyl-Beta-d-Glucosaminidase (NAG), endothelin, and their application. Biomark. Kidney Dis, 369-396.

Dieterle, F., Sistare, F., Goodsaid, F., Papaluca, M., Ozer, J. S., Webb, C. P., Baer, W., Senagore, A., Schipper, M. J., Vonderscher, J., Sultana, S., Gerhold, D. L., Phillips, J. A., Maurer, G., Carl, K., Laurie, D., Harpur, E., Sonee, M., Ennulat, D., … Mattes, W. (2010). Renal biomarker qualification submission: A dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. In *Nature Biotechnology* (Vol. 28, Issue 5, pp. 455–462). https://doi.org/10.1038/nbt.1625

Dobrek, L. (2023). A Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity. In *Life* (Vol. 13, Issue 2). MDPI. https://doi.org/10.3390/life13020325

Eltounali, S. A., Moodley, J., & Naicker, T. (2017). Role of kidney biomarkers [Kidney injury molecule-1, Calbindin, Interleukin-18 and Monocyte chemoattractant protein-1] in HIV associated pre-eclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, *36*(4), 288–294. https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1385793

Emeigh Hart, S. G. (2005). Assessment of renal injury in vivo. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, *52*(1), 30–45. https://doi.org/10.1016/j.vascn.2005.04.006

Faria, J., Ahmed, S., Gerritsen, K. G. F., Mihaila, S. M., & Masereeuw, R. (2019). Kidney-based in vitro models for drug-induced toxicity testing. In *Archives of Toxicology* (Vol. 93, Issue 12, pp. 3397–3418). Springer. https://doi.org/10.1007/s00204-019-02598-0

Ferguson, M. A., Vaidya, V. S., & Bonventre, J. V. (2008). *Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury*. *245*, 182–193. https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.12.024

Forni, L. G., Joannidis, M., Artigas, A., Bell, M., Hoste, E., Joannes-Boyau, O., Kashani, K., Koyner, J., Rimmele, T., Shi, J., Ostermann, M., Chawla, L. S., & Kellum, J. A. (2022). Characterising acute kidney injury: The complementary roles of biomarkers of renal stress and renal function. *Journal of Critical Care*, *71*. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154066

George, B., Joy, M. S., & Aleksunes, L. M. (2018). Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy. *Experimental Biology and Medicine*, *243*(3), 272–282. https://doi.org/10.1177/1535370217745302

George, B., Szilagyi, J. T., Joy, M. S., & Aleksunes, L. M. (2022). Regulation of renal calbindin expression during cisplatin-induced kidney injury.

Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, *36*(7). https://doi.org/10.1002/jbt.23068

Godi, I., De Rosa, S., Martino, F., Bazzano, S., Martin, M., Boni, E., Carta, M. R., Tamayo Diaz, C., Mari, G., Lorenzin, A., de Cal, M., Corradi, V., Caprara, C., Giavarina, D., & Ronco, C. (2020). Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] and serum procalcitonin to predict and assess the risk for short-term outcomes in septic and non-septic critically ill patients. *Annals of Intensive Care*, *10*(1). https://doi.org/10.1186/s13613-020-00665-9

Goodsaid, F. M., Blank, M., Dieterle, F., Harlow, P., Hausner, E., Sistare, F., Thompson, A., & Vonderscher, J. (2009). Novel biomarkers of acute kidney toxicity. In *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 86, Issue 5, pp. 490–496). https://doi.org/10.1038/clpt.2009.149

Griffin, B. R., Faubel, S., & Edelstein, C. L. (2019). Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. In *Therapeutic Drug Monitoring* (Vol. 41, Issue 2, pp. 213–226). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000589

Gu, Y. Y., Liu, X. S., Huang, X. R., Yu, X. Q., & Lan, H. Y. (2020). Diverse Role of TGF-β in Kidney Disease. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00123

Guo, J., Guan, Q., Liu, X., Wang, H., Gleave, M. E., Nguan, C. Y. C., & Du, C. (2016). Relationship of clusterin with renal inflammation and fibrosis after the recovery phase of ischemia-reperfusion injury. *BMC Nephrology*, *17*(1). https://doi.org/10.1186/s12882-016-0348-x

Guzzi, L. M., Bergler, T., Binnall, B., Engelman, D. T., Forni, L., Germain, M. J., Gluck, E., Göcze, I., Joannidis, M., Koyner, J. L., Reddy, V. S., Rimmelé, T., Ronco, C., Textoris, J., Zarbock, A., & Kellum, J. A. (2019). Clinical use of [TIMP-2]•[IGFBP7] biomarker testing to assess risk of acute kidney injury in critical care: Guidance from an expert panel. *Critical Care*, *23*(1). https://doi.org/10.1186/s13054-019-2504-8

Hou, J., Cheng, Y., Hou, Y., & Wu, H. (2019). *Lower Serum and Higher Urine Immunoglobulin G Are Associated with an Increased Severity of Idiopathic Membranous Nephropathy*. www.annclinlabsci.org

Jana, S., Mitra, P., & Roy, S. (2022). Proficient Novel Biomarkers Guide Early Detection of Acute Kidney Injury: A Review. *Diseases*, *11*(1), 8. https://doi.org/10.3390/diseases11010008

Kaleta, B. (2019). The role of osteopontin in kidney diseases. In *Inflammation Research* (Vol. 68, Issue 2, pp. 93–102). Birkhauser Verlag AG. https://doi.org/10.1007/s00011-018-1200-5

Kashani, K., Cheungpasitporn, W., & Ronco, C. (2017). Biomarkers of acute kidney injury: The pathway from discovery to clinical adoption. In *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 55, Issue 8, pp. 1074–1089). Walter de Gruyter GmbH. https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0973

Kim, S. Y., & Moon, A. (2012). Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. In *Biomolecules and Therapeutics* (Vol. 20, Issue 3, pp. 268–272). https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.268

Kohl, K., Herzog, E., Dickneite, G., & Pestel, S. (2020). Evaluation of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury in a rat nephropathy model. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, *105*(January), 106901. https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106901

Konukoglu, D. (2018). Biomarkers For Acute Kidney Injury. *International Journal of Medical Biochemistry*. https://doi.org/10.14744/ijmb.2018.09719

Koziolek, M., Mueller, G. A., Dihazi, G. H., Jung, K., Altubar, C., Wallbach, M., Markovic, I., Raddatz, D., Jahn, O., Karaköse, H., Lenz, C., Urlaub, H., Dihazi, A., El Meziane, A., & Dihazi, H. (2020). Urine E-cadherin: A marker for early detection of kidney injury in diabetic patients. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(3). https://doi.org/10.3390/jcm9030639

Lai, C. F., Lin, S. L., Chiang, W. C., Chen, Y. M., Wu, V. C., Young, G. H., Ko, W. J., Kuo, M. L., Tsai, T. J., & Wu, K. D. (2014). Blockade of cysteine-rich protein 61 attenuates renal inflammation and fibrosis after ischemic kidney injury. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, *307*(5). https://doi.org/10.1152/ajprenal.00670.2013

Lai, C. F., Wang, J. J., Tu, Y. C., Hsu, C. Y., Wu, H. Y., Fang, C. C., Chen, Y. M., Wu, M. S., & Tsai, T. J. (2021). Associations between urinary cysteine-rich protein 61 excretion and kidney function decline in outpatients with chronic kidney disease: a prospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open*, *11*(10), e051165. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051165

Loghman-Adham, M., Kiu Weber, C. I., Ciorciaro, C., Mann, J., & Meier, M. (2012). Detection and management of nephrotoxicity during drug development. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 11, Issue 4, pp. 581–596). https://doi.org/10.1517/14740338.2012.691964

Malhotra, R., & Siew, E. D. (2017). Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *12*(1), 149–173. https://doi.org/10.2215/CJN.01300216

Mendrick, D. L., & Daniels, K. K. (2008). Biomarkers of drug-induced adverse events. In *Expert Review of Clinical Pharmacology* (Vol. 1, Issue 1, pp. 81–91). https://doi.org/10.1586/17512433.1.1.81

Mollet, G., Ratelade, J., Boyer, O., Muda, A. O., Morisset, L., Lavin, T. A., Kitzis, D., Dallman, M. J., Bugeon, L., Hubner, N., Gubler, M. C., Antignac, C., & Esquivel, E. L. (2009). Podocin inactivation in mature kidneys causes focal segmental glomerulosclerosis and nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, *20*(10), 2181–2189. https://doi.org/10.1681/ASN.2009040379

Murty, M. S. N., Sharma, U. K., Pandey, V. B., & Kankare, S. B. (2013). Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian Journal of Nephrology*, *23*(3), 180–183. https://doi.org/10.4103/0971-4065.111840

Oh, D. J. (2020). A long journey for acute kidney injury biomarkers. In *Renal Failure* (Vol. 42, Issue 1, pp. 154–165). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1721300

Ostermann, M., Philips, B. J., & Forni, L. G. (2012). Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Critical Care*, *16*(5). https://doi.org/10.1186/cc11380

Ou, S. M., Tsai, M. T., Chen, H. Y., Li, F. A., Lee, K. H., Tseng, W. C., Chang, F. P., Lin, Y. P., Yang, R. B., & Tarng, D. C. (2022). Urinary Galectin-3 as a Novel Biomarker for the Prediction of Renal Fibrosis and Kidney Disease Progression. *Biomedicines*, *10*(3). https://doi.org/10.3390/biomedicines10030585

Pannu, N., & Nadim, M. K. (2008). An overview of drug-induced acute kidney injury. In *Critical Care Medicine* (Vol. 36, Issue SUPPL. 4). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168e375

Perazella, M. A., & Rosner, M. H. (2022). Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *17*(8), 1220–1233. https://doi.org/10.2215/CJN.11290821

Ráduly, Z., Price, R. G., Dockrell, M. E. C., Csernoch, L., & Pócsi, I. (2021). Urinary biomarkers of mycotoxin induced nephrotoxicity— current status and expected future trends. *Toxins*, *13*(12). https://doi.org/10.3390/toxins13120848

Ratajczyk, K., Konieczny, A., Czekaj, A., Piotrów, P., Fiutowski, M., Krakowska, K., Kowal, P., Witkiewicz, W., & Marek-Bukowiec, K. (2022). The Clinical Significance of Urinary Retinol-Binding Protein 4: A Review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Issue 16). MDPI. https://doi.org/10.3390/ijerph19169878

Redahan, L., & Murray, P. T. (2017). Biomarkers of drug-induced kidney injury. In *Current Opinion in Critical Care* (Vol. 23, Issue 6, pp. 463–469).

Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000464

Reeves, W. B., Kwon, O., & Ramesh, G. (2008). Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, *294*, 731–738. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00507.2007.-Acute

Reigstad, L. J., Varhaug, J. E., & Lillehaug, J. R. (2005). Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family. In *FEBS Journal* (Vol. 272, Issue 22, pp. 5723–5741). https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04989.x

Rizvi, M. S., & Kashani, K. B. (2017). Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, *2*(3), 386–399. https://doi.org/10.1373/jalm.2017.023325

Ruotsalainen, V., Ljungberg, I., Wartiovaara, J., Lenkkeri, U., Kestila, M., Jalanko, H., Holmberg, C., & Tryggvason, K. (1999). Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. In *Cell Biology* (Vol. 96). www.pnas.org.

Sauer, J. M., & Porter, A. C. (2021). Qualification of translational safety biomarkers. In *Experimental Biology and Medicine* (Vol. 246, Issue 22, pp. 2391–2398). SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.1177/15353702211002153

Schnaper, H. W., Jandeska, S., Runyan, C. E., Hubchak, S. C., Basu, R. K., Curley, J. F., Smith, R. D., & Hayashida, T. (n.d.). *TGF-beta signal transduction in chronic kidney disease*.

Séronie-Vivien, S., Delanaye, P., Piéroni, L., Mariat, C., Froissart, M., & Cristol, J. P. (2008). Cystatin C: Current position and future prospects. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *46*(12), 1664–1686. https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.336

Taddei, M. L., Giannoni, E., Fiaschi, T., & Chiarugi, P. (2012). Anoikis: An emerging hallmark in health and diseases. In *Journal of Pathology* (Vol. 226, Issue 2, pp. 380–393). https://doi.org/10.1002/path.3000

Tanase, D. M., Gosav, E. M., Radu, S., Costea, C. F., Ciocoiu, M., Carauleanu, A., Lacatusu, C. M., Maranduca, M. A., Floria, M., & Rezus, C. (2019). The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(20). https://doi.org/10.3390/ijms20205238

Titeca-Beauport, D., Daubin, D., Chelly, J., Zerbib, Y., Brault, C., Diouf, M., Slama, M., Vinsonneau, C., Klouche, K., & Maizel, J. (2019). The urine biomarkers TIMP2 and IGFBP7 can identify patients who will experience

severe acute kidney injury following a cardiac arrest: A prospective multicentre study. *Resuscitation*, *141*, 104–110. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.06.008

Vaidya, V. S., Ferguson, M. A., & Bonventre, J. V. (2008). Biomarkers of acute kidney injury. In *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (Vol. 48, pp. 463–493). https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615

Varalakshmi, B., Kiranmyai, V. S., Aparna, B., Ram, R., Rao, P. V. L. N. S., & Kumar, V. S. (2020). Plasma osteopontin levels in patients with acute kidney injury requiring dialysis: a study in a tertiary care institute in South India. *International Urology and Nephrology*, *52*(5), 917–921. https://doi.org/10.1007/s11255-020-02417-x

Weber, E. J., Himmelfarb, J., & Kelly, E. J. (2017). Concise review: Current and emerging biomarkers of nephrotoxicity. In *Current Opinion in Toxicology* (Vol. 4, pp. 16–21). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.03.002

Wu, H., & Huang, J. (2018). Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Current Drug Metabolism*, *19*(7), 559–567. https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419

Wu, J., Rong, S., Zhou, J., & Yuan, W. (2021). The role and mechanism of pkm2 in the development of lps-induced acute kidney injury. *Histology and Histopathology*, *36*(8), 845–852. https://doi.org/10.14670/HH-18-343

Xiao, Z., Huang, Q., Yang, Y., Liu, M., Chen, Q., Huang, J., Xiang, Y., Long, X., Zhao, T., Wang, X., Zhu, X., Tu, S., & Ai, K. (2022). Emerging early diagnostic methods for acute kidney injury. In *Theranostics* (Vol. 12, Issue 6, pp. 2963–2986). Ivyspring International Publisher. https://doi.org/10.7150/thno.71064

Xie, H. G., Wang, S. K., Cao, C. C., & Harpur, E. (2013). Qualified kidney biomarkers and their potential significance in drug safety evaluation and prediction. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 137, Issue 1, pp. 100–107). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.09.004

Yan, X., Sano, M., Lu, L., Wang, W., Zhang, Q., Zhang, R., Wang, L., Chen, Q., Fukuda, K., & Shen, W. (2010). Plasma concentrations of osteopontin, but not thrombin-cleaved osteopontin, are associated with the presence and severity of nephropathy and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, *9*. https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-70

Zhang, Z., Lu, B., Sheng, X., & Jin, N. (2011). Cystatin C in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, *58*(3), 356–365. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.02.389

Zhou, J., Chen, H., & Fan, Y. (2017). *Systematic analysis of the expression profile of non-coding RNAs involved in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in mice using RNA sequencing*. www.impactjournals.com/oncotarget

Zuk, A., & Bonventre, J. V. (2016). Acute kidney injury. *Annual Review of Medicine*, *67*, 293–307. https://doi.org/10.1146/annurev-med-050214-013407

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 27

ISBN: 978-625-6971-99-8

TÜMÖR MİKROÇEVRESİ

Dr. Erdinç GÜNER[1]

Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU[2,3]

Tümör organizmadaki hücrelerden herhangi birinin otonomi kazanarak canlının kontrol mekanizmalarının etkisinde kalmadan, sınırsız çoğalması sonucunda oluşan, gelişmesi normal dokuların aksine hızlı ve sebep ya da sebepler ortadan kalktıktan sonra bile büyümesini sürdüren yeni doku oluşumudur (Erer & Kıran 2005). 1800'lerden bu yana, tümörün sadece kanser hücrelerinden oluşan bir yığın olmadığı bilinmektedir. İlk kez Steven Paget, "tohum ve toprak" hipotezini ortaya atmış ve bir tümör hücresinin yetişebilmesi için uygun bir mikroçevreye, yani "bereketli bir toprağa" ihtiyaç duyduğunu ifade etmiştir. Mikroçevre, tümör dokusu içindeki kanser hücresi olmayan hücre ve yapılarını tanımlar. Bu alanda fibroblastlar, immun hücreler, kan damarları, sinyal molekülleri, ekstrasellüler matrix (ESM veya ECM), bağ doku, integrinler ve sitokinler mevcuttur (Babacan 2015). Tümörün davranışları sadece tümör hücreleri tarafından belirlenmez. Araştırmalar, tümör mikroçevresinde yer alan tümör hücreleri dışındaki çeşitli hücrelerin tümör davranışlarını etkilediğini göstermiştir. (Eskiizmir 2015; Sağlam 2014). Tümörler kronik iyileşmesi zor yaralanmalar olarak kabul edilmektedir. Tümörlerde oluşan inflamasyonun tümör oluşumunda, ilerlemesinde ve metastazında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamatuar mikroçevre tümörü çevrelemekte, invazyon ve metastatik hücrelerin göçü için gerekli olan bazal membranın kırılmasını desteklediği bilinmektedir. Bununla beraber tümör hücreleri, immün sistemi atlatmayı kolaylaştıran ve metastazayardımcı olan birçok sitokin ve kemokini üretim kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir (Sağlam 2014). İnflamatuar

[1] İzmir Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü, Patoloji Laboratuvarı, Bornova, İzmir, TURKİYE
ORCID: 0000-0003-2529-8475
[2] Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE
[3] Kırgızistan-Türkiye Manas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-0103-5868

tümör mikroçevresinde, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interferon-gamma(IFN-γ), interlökin-6 (IL-6), IL-8, IL-1 ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β) gibi inflamatuar sitokinleri; hepatosit büyüme faktörü (HGF), platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerini; çeşitli kemokin ve matriks metalloproteinazlar gibi diğer bazı faktörleri içeren temel sitokinler bulunmaktadır. Ayrıca inflamatuar tümör mikroçevresinde vasküler endotelyal hücreler, tümörle ilişkili fibroblastlar (TAF) ve mezenkimal kök hücre (MKH)'ler gibi tümörle ilişkili stromal hücreleri içeren tümör olmayan hücrelerile lenfosit ve makrofajlar gibi inflamatuar hücreler,de bulunmaktadır (Eskiizmir 2015; Sağlam 2014). İmmun hücreler pro-tümoral ya da anti-tümoral etki gösterebilirler: M1 makrofajlar, sitotoksik ve T yardımcı-1 lenfositler, antijen sunan hücreler ve doğal katil hücreler tümör ilerlemesine karşı koyarlarken, M2 makrofajlar, T düzenleyici, T yardımcı-2 ve T yardımcı-17 lenfositler tümör ilerlemesini destekler (Chiarugi & Cirri 2016).

Tümör mikroçevresi, kanser hücrelerinin yanı sıra bir dizi farklı hücresel ve biyokimyasal bileşenin bir arada bulunduğu ve bu bileşenlerin sürekli olarak birbirleriyle iletişim kurduğu ve etkileşimde bulunduğu dinamik bir ortamdır. Bu alanda birçok yapı bulunmaktadır ve başlıcaları: parenkim, stroma, büyüme faktörleri, lenfokin ve sitokinler, enflamatuar ve matriks metalloproteinaz enzimleridir. Parenkimde kanser hücreleri ve kanser kök hücreleri bulunurken, malign olmayan hücreler (enflamatuar hücreler, kanser ilişkili fibroblastlar, anjiyojenik vasküler hücreler ve bazen adipositler) ve ekstrasellüler matriks ise stromayı oluşturmaktadır (Eskiizmir 2015). Bu hücrelerin bulundukları mikroçevreleri ile doğrudan ya da dolaylı olarak birbirleri ile ve kanser hücreleri ile etkileşimleri sonrası malign karakterde olmamalarına rağmen fonskiyonları değişerek malign karakter kazanırlar. Bu malign hücre-hücre teması ve kanser stroma fenotipini yöneten aktif moleküler çapraz etkileşimler hücre fonksiyonlarında kalıcı değişikliklere neden olabilir (Li ve ark., 2007). Enflamatuar hücrelerin birçok görevi bulumakla birlikte bu hücreler kanser hücrelerine mitojenik büyüme faktörleri sağlamakta, anjiyogenezi desteklemekte, kanser hücrelerinin hücre ölümüne direnç göstermesinde, bağışıklık sisteminden kaçmasında, invazyon/metastaz yeteneği kazanmasında önemli rol oynamaktadır. Kanser ilişkili fibroblastlar da, hücresel metabolizmanın yeniden düzenlenmesine önemli bir katkı sağlamaktadır. Ekstrasellüler matriks tüm hücrelerin yer aldığı 3-boyutlu bir kalıp rolü gören dinamik bir yapıdır. Ekstraselüler matriks bünyesinde birçok farklı biyokimyasal özelliklere sahip protein, glikoprotein, proteoglikan ve polisakkarit

ISBN: 978-625-6971-99-8

bulundurmaktadır ki bunların başlıcaları: kollajen, fibrin, fibronektin, proteoglikan ve hyaluronandır. (Eskiizmir 2015).

1.Tümör Mikroçevresinde Enflamatuar Hücrelerin Etkisi

Rudolf Virchow kanser gelişimi ve enflamasyon arasındaki ilişki ile ilgili hipotezi ilk kez ortaya atmıştır. Kanser hücreleri, mikroçevrelerinde oluşturdukları kronik enflamasyon aracılığıyla kendi yaşamlarını ve büyümelerini desteklerler. Enflamasyon patolojik yapıların uzaklaştırılmasında ve kanser hücrelerinin yok edilmesinde yararlı bir etki yaratıyor gibi düşünülmesine rağmen; kanser hücreleri tarafından yönetilen ve organize olmayan enflamatuar yanıt, kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçabilmesine ve tümör gelişimine fırsat yaratmaktadır (Allavena ve ark., 2008; Eskiizmir 2015; Sağlam 2014).

Tümör mikroçevresinde birçok enflamatuarhücre rol oynayanamaktadır ve başlıcaları: T lenfositler, doğal katil hücreler ve tümör ilişkili makrofajlardır. Solid tümör mikroçevresinde heterojen dağılım gösteren bu hücrelerden; granülositler, mast hucreleri ve makrofajlar tümör çevresinde, doğal katil hücreler stromada ve T-lenfositler ise mikroçevre marjininde ve lenf nodlarında yer alır. T-lenfositler, sitotoksik CD8+ T-lenfositler ve CD4+ T- lenfositler olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. CD4+ T- lenfositler, farklı davranış ve özellikler sergileyen Tyardımcı (Th) hücreler ve Tdüzenleyici (Tregülatör) hücreler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Sitotoksik CD8+ T-lenfositler antitümör yanıtın temel oyuncularıdır. Sitotoksik CD8+ T-lenfositler tümör hücrelerinin hatırlanarak yok edilmesinde aktif rol oynaması sebebiyle tümör mikrocevresinde bulunmaları sıklıkla iyi prognozu işaret etmektedir. Tyardımcı hücreler CD8+ T-lenfositlere yardımcı ve antitümör etkisini artırıcı rolleri vardır. Ancak Tdüzenleyici hücreler, immunosupresyona sebep olurlar ve sitotoksik CD8+ T-lenfositlerin işlevlerini inhibe ederek tümör progresyonunda rol almaktadırlar (Eskiizmir 2015; Sağlam 2014).

Birçok solid tümör mikroçevresinde özellikle akciğer hepatoselluler, meme kanserleri gibi sitotoksik CD8+ T-lenfosit/ Tdüzenleyici hücre oranının yüksek olmasının iyi prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (Eskiizmir 2015).

Tümör ilişkili makrofajlar (TAM)'ın tümör mikrocevresinde ekstraselluler matriks yıkımı ve yeniden yapılanmasında, tümör hücre motilitesinde ve anjiyogenezin tetiklenmesi başta olmak üzere önemli birçok rolleri vardır. Bu hücreler proenflamatuar (M1) ve supresif (M2) TAM olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. M1 TAM'ler ürettikleri proenflamatuar sitokinler (IL-12, -23, interferon, vs.) sayesinde antitümoral etki göstermektedir. Ancak, M2 TAM'ler

M1 TAM'lerin antitumoral etkisini baskılar, anjiyogenezi tetikler ve ürettikleri supresif sitokinler (IL-10, tumor buyume faktoru-beta, vs.) ile tümör progresyonuna yol acar. Tümör mikroçevresinde, özellikle hipoksi ve nekrozun yaygın olduğu solid tümörlerde TAM'lar yoğunlaşır. (Allavena ve ark. 2008; Eskiizmir 2015; P. Vaupel 2008). Bu konuda yapılmış olan bir meta-analizde, baş boyun kanserlerinde TAM'in yüksek düzeyde olmasının genel sağ kalımın düşük olmasına yol açtığı yönünde ciddi kanıtlar sunulmuştur (Zhang ve ark., 2012).

Adaptif immün cevapların düzenleyicisi ve başlıca profesyonel antijen sunucu hücreler (ASH) olan dendritik hücreler de kanserde önemli değişimler göstermektedirler. Bu hücrelerin aktivasyonu ve matürasyonu, antijeni alıp lenfoid dokulara taşımaları sırasında gerçekleşmektedir ve hücresel immün yanıtların temelini oluşturmaktadır. Tümörden salınan VEGF gibi faktörler kemik iliğinden çok sayıda immatür dendritik hücrenin çıkışına ve bu hücrelerin immatür durumda kalmalarına yol açmaktadır (Dölen 2013). Meme kanseri hastalarında yapılan kesitsel (bir zaman aralığını içeren) çalışmalarda bu hücrelerin antijen sunum ve aktivasyon fonksiyonunu yitirdiği ayrıca tümör mikroçevresinde immün baskılayıcı sitokin salınımının arttığı bildirilmiştir (Gabrilovich ve ark., 1997). Özet olarak tümörden salınan çeşitli faktörler ve inflamasyon, myeloid kökenli hücre gruplarının tümör mikroçevresine toplanmasına ve burada doku yenilenmesi ve immün toleransı destekleyen fenotiplere dönüşmesine yol açmaktadır. Tümör mikroçevresindeki myeloid hücreler başlıca tümör anjiyogenezine ve metastazına katkıda bulunmaktadırlar. Ayrıca tümörden salınan VEGF ve çeşitli büyüme hormonları kemik iliğinde üretilen myeloid hücre miktarlarını arttırarak onları matürasyonlarını engellemektedir. Bu hücrelerin başında ise nötrofil, monosit ve dendritik hücrelerin öncülleri olan ve tam olgunluğa ulaşamamış myeloid kökenli baskılayıcı hücreler (MDSC) gelmektedir (Dölen 2013).

Tümör çevresinde tespit edilen bir başka myeloid hücre grubu olan nötrofiller de farklılaşma durumları ve değiştirici büyüme faktörü (TGF-β) varlığına göre tümörün destekleyicisi veya tümöre karşı olabilirler. Tümöre karşı oynadıkları farklı roller nedeni ile nötrofillerde makrofajlara benzer şekilde N1 ve N2 fenotipleri ile sınıflandırılmışlardır. N2 ya da tümör ilişkili nötrofil (TAN) olarak adlandırılan fenotipe geçişte TGF-β'nın rolü büyüktür. TGF-β'nın ayrıca nötrofillerin tümöre infiltrasyonlarına ve tümör sitotoksisitesine engel olduğu düşünülmektedir. N2 tipindeki nötrofillerin meme kanseri kaynaklı GM-CSF uyarımı ile IL-6 benzeri bir sitokin olan oncostatin M ürettikleri bu sitokinin de meme kanseri hücrelerinden VEGF salınımını arttırarak anjiyogenez ve

invazifliği arttırdığı gösterilmiştir (Queen ve ark., 2005). Ek olarak tümör çevresindeki nötrofiller salgıladıkları matriks metalloproteinazlar (MMP) ile hücre dışı matriks bileşenlerini parçalayarak tümörün invazyonunu kolaylaştırırlar (Dölen 2013). Tümöre geçiş yapan granülositik MDSC'lerin matüre olarak TAN'lara dönüştüğüne dair veriler olmasına rağmen G-MDSC'ler ile TAN'ların gen ekspresyon profillerinin farklı olduğu da gösterilmiştir (Fridlender ve ark., 2012; Kusmartsev ve ark., 2005).

Doğal katil hücrelerin kanser hücrelerinin belirlenmesi ve yok edilmesinde rol oynamaktadırlar. Bununla birlikte tümör mikroçevresi stromasında yerleşmiş olmalarına rağmen, kanser hücreleriyle nadiren temas halindedirler. Doğal katil hücrelerin birçok solid tümörde örneğin akciğer, kolorektal, renal, mide kanseri gib iyi prognozu işaret ettiği bildirilmiştir (Eskiizmir 2015). Ancak doğal katil hücre sayısında belirgin azalma olduğu baş boyun kanserinde ortaya konmuştur (Accomando ve ark., 2012).

Mast hücreleri, belirli bir kemik iliği öncül hücresinden köken alırlar, mikro çevre koşullarına bağlı olarak olgunlaştığı dokular içine göç ederler ayrıca alerjik reaksiyonlara olduğu kadar doğuştan ve sonradan kazanılmış bağışıklığa da katılırlar.

Mast hücreleri alerjik ve geç faz reaksiyonlarında önemli olduğu kadar, aynı zamanda enflamasyonda ve T-hücresi aracılı bağışıklık yanıtında da önemlidir. Mast hücreleri RANTES ya da MCP-1 gibi sayısız kemoatraktanlara cevap olarak tümör büyüme alanlarına toplanabilirler. Mast hücreleri tümörler için yararlı olabilir, fakat bu sadece seçici degranülasyon olmaksızın faydalı moleküllerin salınması ile oluşabilir (Theoharides ve ark., 2010). Mast hücreleri tümör gelişimini şu şekilde teşvik edebilir: (a) ratların meme adenokarsinomlarında tümör invazyonu olan matrix bozulmalarında gösterildiği gibi normal epitel-stroma iletişimini bozarak, (b) tümör anjiyogenezisini kolaylaştırarak, (c) büyüme faktörleri salarak, (d) immun baskılanma durumunu uyararak. Mast hücreleri, metastazlara anti-pıhtılaşma etkileri yoluyla ayrıca izin veren heparin benzeri moleküller aracılığıyla tümör anjiyogenezisini kolaylaştırır. Mast hücreleri ayrıca bir anjiyojenez faktörü olarak gösterildiği kadar bir tümör hücresi kemotaktik faktörü ve tümör mitojen olarak da gösterilen IL-8'i üretir ve salgılar. Mast hücreleri EGF, PDGF, NGF ve SCF gibi birçok büyüme faktörü salgılar. Mast hücreleri MMP-9 gibi tümör invazyonunu kolaylaştıran metalloproteinazlardan zengindir. Bu gibi enzimler ratların meme adenokarsinomlarında tümör invazyonu olan matrix bozulmalarında gösterildiği gibi normal epitel-stroma iletişimini bozarlar. Mast hücreleri ve stres ayrıca kan-beyin bariyerini (BBB) bozar ve beyin metastazını destekleyebilir. Akut stres

mast hücrelerini aktive eder ve mast hücre bağımlı BBB permeabilitesini arttırır (Theoharides ve ark. 2010).

Tümör mikroçevresinin bir diğer yönü immun baskılamadır. Histamin H1 reseptörleri vasıtasıyla tümör hücresi çoğalmasını indüklerken, H2 ve muhtemelen H4 reseptörleri aracılığıyla bağışıklık sistemini baskılar. Reynolds ve ark (1998)'nın insan göğüs kanseri dokusunun histamin içeriğinin bitişik normal dokudan çok daha yüksek olduğu ve yeterli bir yerel bağışıklık baskılayıcı olarak hareket ettiğini göstermişlerdir (Reynolds ve ark., 1998). Mast hücreleri ayrıca TGF- β ve IL-10 gibi immun baskılayıcılar salgılayarak immun baskılanmaya destek verirler (Theoharides ve ark. 2010).

2. Tümör Mikroçevresinde Kanser İlişkili Fibroblastların Etkisi

Solunum sistemi boyunca özellikle stromada yaygın olarak yer alan Fibroblastlar, ekstraselluler matriksin birçok önemli yapı taşını (tip IV kollajen, laminin, sitokinler,vs) üreterek bulundukları dokunun mimarisinin oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Dokularda oluşan hasar sonrası ortaya çıkan parakrin sinyallerle aktive olan fibroblastlar, miyofibroblastlara değişim gösterirler ve sonuç olarak yara kontraksiyonunda, fibroz ve enflamatuar yanıtın düzenlenmesinde görev alırlar . Bu işlemlerin gerçekleşmesi için α-düz kas aktini eksprese eder ve ekstraselluler matriks parçalarını üretirler. Bunun yanı sıra, doku onarımı için hücresel olarak çoğalan fibroblastlar yara iyileşmesinin sonlanması ile birlikte apoptoza uğrarlar (Rosenthal ve ark., 2004).

Kanser "*iyileşmeyen yara*" olarak tanımlanmaktadır ki bu süreç özellikle kanser ilişkili fibroblastlar (KİF) üzerinden devam etmektedir. KİF'ler tümör stromasında yer almakla birlikte kritik bir öneme sahiptir; özellikle karsinogenezde tümör progresyonu ve metastazda oldukça etkilidir (Li ve ark. 2007; Rosenthal ve ark. 2004). Rosenthal ve ark (2004)'nın baş boyun kanseri tümör stromalarından alınan örneklerde yaptıkları KİF aktivite çalışmasında, tümörün invaziv karakter kazanmasına yardımcı olan ve ekstraselluler matriksin yeniden modellenmesinde etkili olan birçok proteaz enzimin (Membran tip 1-matriks metalloproteinaz (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, ürokinaz, vs.) üretiminde KİF'lerin önemli rolü olduğunu ortaya koymuşlardır. Kanser ilişkili fibroblastlar, endotel hücrelerinin endotelyal-mezenkimal değişime uğraması sonucunda, normal fibroblastlarda gerçekleşen genetik değişiklikler sonrasında, epitel hücrelerinin epitelyal-mezenkimal değişikliğe uğraması sonrasında oluşabilir veya direkt olarak mezenkimal kök hücrelerden köken alabilmektedir. Bu hücreler, myofibroblastik değişim sonrası yoğun ultrastrukturel α-düz kas aktin birikimi ile karakterize karaktere sahiptir. Bunun yanı sıra, hücre adezyonu

ISBN: 978-625-6971-99-8

ve yüzey sinyalizasyonunda önemli olan integrin α6 over ekspresyonu da saptanmaktadır. Kanser ilişkili fibroblastlar, pankreas, mide ve meme kanseri gibi birçok solid epitelyal tümör hacminin büyük kısmını oluşturmaktadır. Baş boyun kanserleri için karakteristik olan dezmoplastik yanıtın (yoğun kollajen depolanması ve stromal dezmoplazi) gelişmesinde KİF'lerin önemli rolü bulunmaktadır (Eskiizmir 2015; Peter Vaupel & Mayer 2007).

3.Tümör Mikroçevresinde Hipoksi

Tümör mikrocevresinde, parenkimdeki kanser hücreleri ile stromal hücreler arasındaki etkileşime bağlı olarak ortamda birçok metabolik değişiklik gelişmektedir. Bu değişiklikler şu şekilde sıralanabilir: Kaotik ve amorf vasküler yapılanmada artış, perfüzyon yetersizliğinde artış, perfüzyon heterojenitesinde artış, interstisyel sıvı basıncında artış, tümör mikrodamarlarının permeabilitesinde artış, laktat üretiminde artış, besin sağlanmasında azalma, parsiyel oksijen basıncında azalma, yüksek enerjili yapıların üretiminde azalma, ekstraselluler matriks pH'sında azalma. Bu değişiklikler arasında en önemlisi hipoksidir. Hipoksi tanım olarak ($pO2<10$-15 mmHg) bir dokunun gereksinimi olan ve bu dokuya sağlanabilen oksijen düzeyleri arasındaki sonucu ortaya çıkan oksijen düzeyindeki yetersizliktir. Oksijen düzeyindeki bu dengesizlik temel olarak vasküler veya pulmoner hastalık kaynaklı ortaya çıkabilmektedir ve üç tipi bulunmaktadır (Barbi & Pan 2017; Cartwright & Li 2016; Eskiizmir 2015; Peter Vaupel & Mayer 2007).

Kronik hipoksi (difüzyon sınırlamalı hipoksi): Uzun sureli düşük oksijen difüzyonuna bağlı düşük oksijen basıncı (yaklaşık %2-3) bulunmasıdır. Normal sağlıklı hücreler kronik hipoksiye karşı direnç gösteremese de, kanser hücreleri sahip oldukları metabolik değişiklikler ve adaptasyon yetenekleri ile bu ortamlarda yaşamaya devam edebilirler.

(i) Akut hipoksi (perfuzyon sınırlamalı hipoksi): Ani gelişen geçici/kalıcı kan akışı azalmasına bağlı oksijen basıncının azalmasıdır.

(iii) Reperfuzyonla birlikte hipoksi: Akut hipoksi sonrasında akışın sağlanması ile birlikte tekrar oksijenizasyonun gelişmesidir. Ancak bu durumda fizyolojik bir oksijen düzeyi sağlansa da, sıklıkla ortaya çıkan serbest oksijen radikallerine bağlı olarak "reoksijenizasyon hasarı" gelişir. Tümör mikroçevresinde hipoksi sonrasında gelişen reperfuzyonla birlikte ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri kromozomal kırıklara, gen amplifikasyonlarına ve kontrolsuz DNA çoğalmalarına yol açabilmektedir. Meme,

beyin, serviks, prostat, rektum ve baş boyun kanseri gibi birçok solid tümör mikroçevresinde çevredeki sağlıklı dokularla karşılaştırıldığında belirgin düzeyde hipoksi olduğu ortaya konmuştur. Lokal ileri tümörlerin yaklaşık %50-60'ının mikroçevresinde heterojenik olarak dağılmış şekilde ve değişik düzeylerde hipoksik alanlar bulunduğu gösterilmiştir (Barbi & Pan 2017; Eskiizmir 2015; McNeil ve ark., 2016; Peter Vaupel & Mayer 2007).

Solid tümörlerin mikroçevresinde gelişen hipokside rol oynayan temel mekanizmalar ise şu şekilde sıralanabilir:

(i) Kanser hücrelerinin mikrodamarlara uzaklığı (>70 mikron) nedeniyle gelişen difuzyon sınırlamalı hipoksi.

(ii) Tümör mikrodamarlanmasındaki fonksiyonel ve yapısal (amorf ve kaotik damarlanma sistemi) bozuklukların sonucunda gelişen perfüzyon sınırlamalı hipoksi.

(iii) Hastanın genel durumu, kansere bağlı gelişen kaşeksi ve tedavilerin sonucunda ortaya çıkan anemiye bağlı gelişen doku oksijenizasyonundaki yetersizlikler.

Tümör mikrocevresindeki hipoksinin kanser hücrelerinde genetik instabilite ve gen ekspresyonunda bozulmaya yol açtığı, tümörün agresif karakter kazanmasında, invazyon ve metastaz yeteneği kazanmasında ve radyo/kemoterapi tedavi direnci gibi olumsuz prognostik faktörlerde rol almaktadır. (Cartwright & Li 2016; Eskiizmir 2015; McNeil ve ark. 2016; Peter Vaupel & Harrison 2004).

Tümör mikroçevresinde hipoksi gelişimi birçok sinyal ağığını harekete geçirmektedir; ki bunlar arasındaen önemlileri: hipoksi indusibl faktorler (HİF), osteopontin ve karbonik anhidraz-9'dur. Hipoksi indusibl faktörler, tümör mikrocevresinde "*hipoksi sensörü*" olarak görev almaktadır. Bu proteinler transkripsiyonel komplekslerdir ve HİF-α ve HİF-β olmak üzere iki heterodimerden oluşmaktadır. HİF-1, -2 ve -3. olmak üzerede üç adet HİF sınıflandırılmıştır. HİF-1 bu üç heterodimerden en çok araştırma ve klinik çalışma yapılanıdır. Normal oksijenli ortamlarda hücreler sürekli olarak HİF-1α sentezlemektedir. Spesifik hidroksilaz enzimler yardımıyla oksijene bağlı bir reaksiyonla hızla hidroksile olmaları sebebi ile yarı-ömürleri kısa sürelidir. Hidroksile olan HİF-1α proteini, bu protein hedefleyen von Hippel-Lindau

proteini için bir substrat haline gelir ve ubiquitinasyon işlemi sonrasında yıkılır. Ancak, hipoksi/anoksi ile birlikte HİF-1α hidroksile olamamakta ve yıkılamadığı icin ortamdaki konsantrasyonu giderek artar. Transkripsiyonel olarak birçok genin fonksiyonunu düzenleyen hipoksi indusibl faktörler büyüme gelişme, apoptoz, epitelyal-mezenkimal geçiş, invazyon yeteneği, anjiyojenik sinyalleme, enerji metabolizmasının düzenlemesi gibi kanser gelişimi ve progresyonunun birçok aşamasında önemli rol oynamaktadır (Barbi & Pan 2017; Eskiizmir 2015; Peter Vaupel & Harrison 2004). Beasley ve ark 'nın 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada kanser hücre hatlarında ve tümör dokularında HİF-1 ve -2 düzeyilerini araştırmışlar ve her iki biyo-belirtecin ekspresyonunda önemli düzeyde artış olduğunu ortaya koymuşlardır (Beasley ve ark., 2002).

Osteopontin (OPN), multifonksiyonel, negatif-şarjlı asidik bir proteindir. Özellikle kemikte yüksek oranda eksprese edilmesine rağmen birçok farklı hücrede (makrofajlar, endotelyal hucreler, düz kas ve epitel hücreleri) tarafından da sentezlenebilmektedir. Osteopontin, HİF'in yıkımında önemli rol oynayan von Hippel-Lindau proteininin ekspresyonu ile aralarında negatif ilişki vardır. Böylelikle, tümör mikroçevresinde OPN düzeyinin artması ile von Hippel-Lindau proteini ekspresyonunu düşmekte ve sonuç olarak HİF yıkımı azalmaktadır (Peter Vaupel & Mayer 2007). Yapılan çalışmalarda, plazma OPN düzeyi ile tümör hipoksisi arasında korrelasyon olduğunu ortaya konmuştur (Le ve ark., 2003).

Karbonik anhidraz-9 (KA-9), geniş bir metalloenzim ailesinin üyesi olan transmembran bir glikoproteindir. Bu ailenin üyeleri CO_2'in HCO_3' a geri dönüşümlü çevrilmesini sağlamaktadır. KA-9 ekstrasellüler matriks ve mikroçevrenin pH düzenlemesi, solunum ve kalsifikasyon gibi birçok önemli işlevin yerine getirilmesinde rol almaktadır. Tümör mikroçevresinde, hipoksiyle birlikte yükselen HİF düzeyi, KA-9 ekspresyonunu da artırmaktadır (Eskiizmir 2015). Birçok solid tümörde KA-9 düzeyinin yüksek olduğu ve olumsuz sağ kalımla yakın ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Kaluz ve ark., 2009).

KAYNAKLAR

Accomando, W. P., Wiencke, J. K., Houseman, E. A., Butler, R. A., Zheng, S., Nelson, H. H., & Kelsey, K. T. (2012). Decreased NK cells in patients with head and neck cancer determined in archival DNA. Clinical Cancer Research, 18(22), 6147-6154.

Allavena, P., Sica, A., Solinas, G., Porta, C., & Mantovani, A. (2008). The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. Crit Rev Oncol Hematol, 66(1), 1-9. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.07.004

Babacan, N. (2015). Tümör Mikroçevresi. Retrieved from www.immuno-onkoloji.org.

Barbi, J., & Pan, F. (2017). The hypoxic tumor microenvironment and the anti-cancer immune response. In Tumor Hypoxia (pp. 249-292): World Scientific.

Beasley, N. J., Leek, R., Alam, M., Turley, H., Cox, G. J., Gatter, K., . . . Harris, A. L. (2002). Hypoxia-inducible factors HIF-1α and HIF-2α in head and neck cancer: relationship to tumor biology and treatment outcome in surgically resected patients. Cancer research, 62(9), 2493-2497.

Cartwright, I., & Li, C.-Y. (2016). Post-translational Modifications of the Hypoxia Inducible Factors. Tumor Hypoxia, 49.

Chiarugi, P., & Cirri, P. (2016). Metabolic exchanges within tumor microenvironment. Cancer Lett, 380(1), 272-280. doi:10.1016/j.canlet.2015.10.027

Dölen, Y. (2013). Meme Kanseri Modelinde Myeloid Kökenli Hücrelerin Immün Kompartmanlardaki Dağılımının Anti-Tümör Yanıtlara Yansıması.

Erer, H., & Kıran, M. (2005). Veteriner Onkoloji, 3. basım. Damla Ofset AŞ, sf, 101-102.

Eskiizmir, G. (2015). Baş Boyun Yassı Hücreli Karsinomlarında Tümör Mikroçevresi. Türk Otorinolarengoloji Arşivi, 53(3), 120-127. Retrieved from http://search/yayin/detay/260599

Fridlender, Z. G., Sun, J., Mishalian, I., Singhal, S., Cheng, G., Kapoor, V., Worthen, G. S. (2012). Transcriptomic analysis comparing tumor-associated neutrophils with granulocytic myeloid-derived suppressor cells and normal neutrophils. PLOS ONE, 7(2), e31524.

Gabrilovich, D. I., Corak, J., Ciernik, I. F., Kavanaugh, D., & Carbone, D. P. (1997). Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 3(3), 483-490.

Kaluz, S., Kaluzová, M., Liao, S.-Y., Lerman, M., & Stanbridge, E. J. (2009). Transcriptional control of the tumor-and hypoxia-marker carbonic anhydrase 9: A one transcription factor (HIF-1) show? Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 1795(2), 162-172.

Kusmartsev, S., Nagaraj, S., & Gabrilovich, D. I. (2005). Tumor-associated CD8+ T cell tolerance induced by bone marrow-derived immature myeloid cells. The journal of immunology, 175(7), 4583-4592.

Le, Q.-T., Sutphin, P. D., Raychaudhuri, S., Yu, S. C. T., Terris, D. J., Lin, H. S., . . . Giaccia, A. J. (2003). Identification of osteopontin as a prognostic plasma marker for head and neck squamous cell carcinomas. Clinical Cancer Research, 9(1), 59-67.

Li, H., Fan, X., & Houghton, J. (2007). Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer. J Cell Biochem, 101(4), 805-815. doi:10.1002/jcb.21159

McNeil, B., Papandreou, I., & Denko, N. C. (2016). Hypoxic Reprograming of Tumor Metabolism, Matching Environmental Supply with Biosynthetic Demand. Tumor Hypoxia, 147.

Queen, M. M., Ryan, R. E., Holzer, R. G., Keller-Peck, C. R., & Jorcyk, C. L. (2005). Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression. Cancer research, 65(19), 8896-8904.

Reynolds, J., Akhter, J., Magarey, C., Schwartz, P., Adams, W., & Morris, D. (1998). Histamine in human breast cancer. Journal of British Surgery, 85(4), 538-541.

Rosenthal, E. L., McCrory, A., Talbert, M., Carroll, W., Magnuson, J. S., & Peters, G. E. (2004). Expression of proteolytic enzymes in head and neck cancer–associated fibroblasts. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 130(8), 943-947.

Sağlam, Ö. (2014). MDA-MB-231 kanser hücrelerinin çoğalması üzerine malign meme dokusu stromal hücrelerinin etkisi ve miRNA ilişkisi.

Theoharides, T. C., Alysandratos, K.-D., Angelidou, A., & Zhang, B. (2010). Mast cells and tumor microenvironment. The Tumor Microenvironment, 353-370.

Vaupel, P. (2008). Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. Oncologist, 13 Suppl 3, 21-26. doi:10.1634/theoncologist.13-S3-21

Vaupel, P., & Harrison, L. (2004). Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. The oncologist, 9(S5), 4-9.

Vaupel, P., & Mayer, A. (2007). Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. Cancer and Metastasis Reviews, 26, 225-239.

Zhang, Q. W., Liu, L., Gong, C. Y., Shi, H. S., Zeng, Y. H., Wang, X. Z., . . . Wei, Y. Q. (2012). Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. PLOS ONE, 7(12), e50946. doi:10.1371/journal.pone.0050946

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 28

ISBN: 978-625-6971-99-8

MEME İMPLANTLARINA GÜNCEL BAKIŞ

Dr. Öğr. Gör. Uz. Dr. Sibel AYDIN AKSU[1]

Meme implantları, meme konturunu, şeklini ve boyutunu değiştirmek, yenilemek veya yerine koymak için kozmetik ve rekonstrüktif prosedürlerde geniş çaplı kullanım alanı olan protezlerdir. 1960'larda sert kıvamlı, yüksek kapsüler kontraktür ve rüptür riskine sahip birinci nesil implantlarla başlayan süreçte günümüzde ileri teknoloji ile geliştirilen daha gerçekçi, daha az komplikasyon oluşturan altıncı nesil implantların çağı başlamıştır.

İmplantların evrim sürecinin ve beraberindeki zorlukların bilinmesi, güncel uygulamada daha eleştirel bir yaklaşımla protezlerin değerlendirilmesini sağlarken, bu alandaki gelişmelerin takip edilmesi radyolojik değerlendirmede doğruluk oranlarını artıracaktır.

MEME İMPLANTLARININ TARİHSEL GELİŞİMİ:

1895'te, parsiyel mastektomize bir olguda gövdeden çıkardığı lipomu memeye transplante eden Czerny'nin ilk meme rekonstrüksiyonunu gerçekleştirdiği kabul edilir.[1] Sonraki yıllarda, solid, semisolid veya likid birçok farklı materyalin kozmetik amaçlı kullanıldığı görülmektedir. 1800'lü yılların sonlarında, o tarihlerde tüberküloz tedavisinde kullanılan parafinin dolgu malzemesi olarak kullanımı gündeme gelmiştir.[2] Caffee, yazısında meme büyütme amaçlı ilk parafin injeksiyonunun 1904'de yapıldığını bildirmiştir.[3] Akciğer-beyin embolizasyonu, parafinoma ve kanser gelişimi gibi kabul edilemez komplikasyonların oluşmasıyla parafin injeksiyonu 1920'lerde terk edilmiş, sonrasında yün, kıkırdak, cam toplar yada fildişi gibi materyallerin yerleştirilmesi yoluyla meme büyütme girişimleri rapor edilmiştir.[4] Ancak sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır.

1940'larda polietilen, polivinil alkol, poliüretan, naylon, teflon, silikon sünger gibi plastik implantlar rekonstrüksiyon ve kozmetik amaçlı olarak kullanıma

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği
ORCID:0000-0003-3675-8190

girdi.[5] Kısa sürede gelişen kapsüler kontraktür, seroma oluşumu, fistülizasyon ve infeksiyon gibi komplikasyonlar nedeniyle sünger kullanımı terk edildi.

1945'lerde önce Japonya'da, hemen ardından da A.B.D.'de sıvı silikon preparatları kullanılmaya başlandı. Ancak saf likit silikonun injeksiyon yerinden uzağa, özellikle subkutan yağlı dokuya ve fasyal planlara migrasyonu sorunlara yol açtığından, seyreltilmiş silikon veya jel formda silikon injeksiyonu ile bu problem çözülmeye çalışıldı. Sıvı silikona bitkisel yağlar-yağ asitleri gibi fibrozan maddelerin eklenmesiyle elde edilen seyreltilmiş silikon, kullanıma girmesinden 18 yıl gibi uzun bir süre sonra ortaya çıkan geç komplikasyonları ile tartışmalı hale geldi. Silikonoma denilen silikon granülomlarının oluştuğu, granülomatöz hepatit, ciltte gangren gibi komplikasyonların geliştiği görüldü. Bir olguda, intravasküler injeksiyon sonrası akciğer embolizasyonu ile ölüm bildirilmiştir.[6] Bu ciddi komplikasyonlar nedeniyle, daha önce meme içine parafin veya silikon injeksiyonu uygulanmış bazı kadınlarda materyalin uzaklaştırılması için tek yol mastektomi olmuştur.[7] İnjektabl silikon jel 1948 yılında Japonya'da geliştirilmiş, 1950'de çapraz bağlı formül üretilmiş, 1964 yılında 'Dr. Akiyama'nın doğal yağı' adıyla satışa sunulmuştur.

1979-1985 yılları arasında Cavon dış kılıf bölümü olmayan kohezif silikon jelden oluşan implantları tasarlamış ve patentini aldı. Dr. Cronin, silikon jeli lastik benzeri silikon bir kılıf içine koyup bugünkü modern silikon jel dolgulu implantı geliştirerek ilk kez 1962'de uyguladı. İlk implantların kalın bir kılıfı, periferik dikişleri, arka yüzünde fiksasyon için Dacron yaması vardı. Ancak dacron yamalar rüptür için bir stres noktası oluşturuyordu ve yüksek kapsüler kontraktür oranı mevcuttu[8]. Kısa bir süre sonra, 1964 yılında, salin şişirilebilir implantlar geliştirildi, ancak kozmetik dezavantajları yanı sıra yüksek deflasyon ve implant başarısızlığı bunların kullanımını da sınırladı[9]. 1968'de dikişsiz implantlar, 1970'de fiksasyonsuz implantlar kullanıma sunuldu. Bunlar daha doğal bir his sağlamasına rağmen, silikon jel sızıntısı ve silikon damlacıklarının esas olarak çevre dokulara ve lokorejiyonel lenf nodlarına yayılmasıyla sorun yaşadılar. Ayrıca, önceki modellere göre daha az dayanıklıydılar ve sık sık yırtılıyorlardı.[10]1980'lerde silikon sızıntısını ve kapsüler kontraktürü azaltmaya yönelik yüzeyi pürtüklü protezler tasarlandı. İlk implantlar tek bir boyut ve şekilde iken zamanla farklı boyut, şekil ve yapıda protezler üretildi (Tablo 1).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Tablo 1. Tarihsel gelişim sürecine göre meme implantları ve özellikleri

İmplant tipi	Dönemi	Dış yüzey	Çekirdek	Kabuk
Birinci Nesil	1963-1973	*Pürüzsüz (<1 µm) *Posterior Dacron yamalar	*Kalın silikon %50 DMAZ %50 YMAZ	~0,75 mm
İkinci Nesil	1972-1982	*Pürüzsüz (<1 µm)	*İnce silikon %80 DMAZ %20 YMAZ	~ 0,13 mm *Yüksek sızıntı oranı
Üçüncü Nesil	1982'den itibaren	*Pürüzsüz (<1 µm)	*Kalın silikon	*Erken kabuk: 0,28-0,3 mm *Geç kabuk: Üreticiye bağlı *Silika ile güçlendirilmiş
Dördüncü Nesil	1987'den itibaren	* Dokulu (>80 µm) *Baskı kalıplama veya tuz kaybı tekniği	* Üretici özel * Genellikle ılımlı koheziv silikon	~ 0,5 mm
Beşinci Nesil	1993'ten itibaren	* Dokulu * Anatomik olarak şekillendirilmiş * İmplant stabilizasyonu	* Yüksek oranda çapraz bağlı yapışkan silikon *Form stabilitesi	* Üretici özel * Düşük sızıntı oranı
Altıncı Nesil	2010'dan itibaren	*Pürüzsüz (~ 4 µm)	* Üretici özel * Ergonomik ve reolojik dolgu maddesi	* Üretici özel ~ 0,5 mm * Gelişmiş çok katmanlı elastomer kabuk

DMAZ: *Düşük moleküler ağırlıklı zincir;* ***YMAZ:*** *Yüksek moleküler ağırlıklı zincir*

Tüm bu gelişmelere rağmen, 1980'lerde daha önce protez uygulanmış hastalarda advers olayların görüldüğüne dair raporların tıbbi literatürde yer almaya başlaması ile FDA (Food and Drug Administration), 24 Haziran 1988 tarihli Federal Kayıt (53 FR 23856) ile meme implantlarını sınıf III tıbbi cihazlar olarak

tanımlamaya karar verdi. Bu, üreticilerin satılmadan ve pazarlanmadan önce FDA'dan implantlarının tıbbi açıdan güvenli olduğunu gösteren titiz bir onay almaları gerektiği anlamına geliyordu[11]. Düzenlemelerin gecikmesi, implantların otoimmün hastalıklar ve meme kanseri de dahil olmak üzere çok sayıda olası komplikasyon bakımından ameliyat öncesinde bilgilendirilmedikleri için üretici şirketlere dava açılmasına neden oldu. Medya baskısı altında kalan FDA, Ocak 1992'de geçici bir moratoryum uygulayarak ABD'de silikon implantların kullanımını yasakladı.[12] Kasım 2006'da moratoryumu tamamen kaldırarak 22 yaşın üzerindeki kadınlar için silikon implant kullanımına izin verdi.

İlk kez 1997 yılında Keech ve Creech tarafından rapor edilen, lenfomanın nadir bir tipi olan ALCL (Anaplastic Large Cell Lymphoma), silikon implantlarla orta düzeyde nedensellik ilişkisi tanımlandığından 24 Temmuz 2019'da dokulu protezlerin piyasadan gönüllü olarak geri çağrılmasına neden oldu. FDA güncel kitapçığında dünya çapında bildirilen olgular nedeniyle tüm silikon implantların ama özellikle de dokulu olanların ALCL ile ilişkisine dikkat çekmektedir.[13]

2011 yılında Fransız PIP şirketi tarafından üretilen düşük kaliteli endüstriyel sınıf silikon kullanılan ve yüksek rüptür riski taşıyan implantlar Fransız hükümeti tarafından yasaklanarak bu implantları kullananlara protezlerini çıkarttırmaları önerildi.[14]

Pek çok implant tipi yıllar içinde şekli, ebadı, duvar kalınlığı, yamanın yeri, silikon jelin tipi ve kalınlığı, fiksasyon metodu bakımından değişmiş ve çeşitlenmiştir. Literatürde 14 farklı tip implant tanımlanmıştır[15](Tablo 2).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Tablo 2. Meme implant tipleri.

No	*İMPLANT TİPİ*	TANIM
1	**Tek Lümenli Silikon Jel Dolgulu**	Silikon jel dolgulu
2	**Tek Lümenli Ayarlanabilir Salin Dolgulu**	Silikon jel dolgulu, yerleştirilirken değişik miktarlarda salin eklenebilir.
3	**Tek Lümenli Salin, Dekstran veya Polivinilpirolodon Dolgulu**	Dekstran (ilk implantlar), PVP (Bioplasty) ve kalanında salin dolgulu
4	**Standart Çift Lümenli**	İç lümen silikon jel, dış lümen salin dolgulu
5	**Ters Çift Lümenli**	Dış lümen silikon jel, iç lümen salin dolgulu
6	**Ters-Ayarlanabilir Çift Lümenli**	İç ve dış lümen silikon jel dolgulu, yerleştirilirken iç lümene salin eklenebilir.
7	**Jel-Jel Çift Lümenli**	İç ve dış lümen silikon jel dolgulu
8	**Üçlü Lümenli**	İç ve orta lümen silikon jel, dış lümen salin dolgulu
9	**Cavon 'Cast Jel'li**	Kılıfsız kohesif silikon jel
10	**Özel Tasarım**	Nonstandart (bireye göre şekil, boyut, dolgu)
11	**Solid Pektus**	Solid silikon elastomer pektoral kas replasman implantı
12	**Sponge (Ayarlanamayan)**	Ivalon, Etheron, polietilen, plastik şeritler,vs.
13	**Sponge (Ayarlanabilir)**	Silikon elastomer kılıf, içinde poliüretan sponge, dekstran veya salin dolgulu
14	**Diğerleri**	Trigliserid veya yukarıda geçmeyen diğer dolgu maddeleri (Soya yağı, Borosilikat boncuklar vs)

2000'li yıllar, meme implantlarının güvenlik ve etkinliğine yönelik daha fazla araştırmanın yapıldığı seneler oldu. Salin veya dekstran dolgulu implantlar deneysel olarak 1960'lardan itibaren kullanılmaya başlanmış olmasına karşın hiçbir

zaman silikon dolgulu implantların popülaritesine ulaşamadı. Halen en sık kullanılanı tek lümenli içi jel silikon dolgulu tiptir.[15]

GÜNCEL MEME İMPLANT UYGULAMALARI:

Meme implant uygulamalarının %80'i meme büyütme amaçlı kozmetik operasyonlar iken, mastektomi sonrası rekonstrüksiyon amaçlı operasyonlar ancak %20'sini oluşturmaktadır. Sosyal medyanın son birkaç yıldaki evrimi ile birlikte beden imajına yapılan vurgu, meme büyütme operasyonlarında muazzam bir büyümeye yol açmıştır.[16] Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece 2020 yılı içinde yapılan büyütme amaçlı mamoplasti sayısı 193.073 olup, 1997'den bu yana %206,8 oranında artmıştır.[17] Ülkemiz için ise sağlıklı bir istatistik verilememektedir.

Günümüzde kullanılan meme implantlarını lümen ve yüzey özellikleri, dolgu materyalleri, şekilleri, projeksiyon dereceleri gibi çeşitli niteliklerine göre gruplandırmak mümkündür.

Lümen özelliklerine göre başlıca iki ana grupta toplayabiliriz: tek lümenli implantlar (silikon jel dolgulu veya salin dolgulu), çift lümenli implantlar (içte silikon jel-dışta salin dolgulu veya içte salin-dışta silikon jel dolgulu).

Tek lümenli implantlarda dolgu materyali silikon jel, salin, veya daha nadiren metilselüloz, soya yağı, borosilikat boncuklar gibi maddeler olabilir. Halen Avrupa ve Türkiye'de uygulanan meme protezlerinin %90'dan fazlasını silikon jel dolgulu protezler oluşturmaktadır. Salin dolgulu implantlar, moratoryum sırasında tek seçenek haline geldikleri için ABD'de popülerlik kazandılar, ancak moratoryum ve sınırlamanın uygulanmadığı pazarın geri kalanında hiçbir zaman ön planda olmadılar. 2005 yılından itibaren de üstünlüklerini yine silikon jel dolgulu implantlara kaptırdılar. Silikonla bağlantılı sağlık kaygıları, soya yağı gibi alternatif dolgu malzemelerine yönelime neden olmuş, ancak bunların yüksek rüptür oranı ve içeriğin toksik oksidasyonu nedeniyle inflamatuar reaksiyonlar hatta kanser oluşumu ile bağlantısı saptandığından piyasadan geri çekilmiştir.

Üretici firmalar tarafından çeşitli özelliklerde silikon jel dolgulu protezler kullanıma sunulmaktadır. Dolgu maddesi polidimetilsiloksan (CH3)2-SiO monomerlerinden oluşan, değişen uzunluktaki zincirlerden meydana gelir. Silikonun fiziksel özellikleri, polimer zincirlerinin uzunluğu ve çapraz bağlanma derecesi tarafından belirlenir. Polimer zincirlerin uzunluğu ve çapraz bağlanma derecesi arttıkça silikon jelin viskozitesi de artar. Belirli bir çapraz bağlanma derecesine ulaşıldığında, silikon jel implantlar, boyutlarını ve üretim şeklini koruyacak şekilde stabil forma ulaşırlar.[18] İmplantın sertliği, üç farklı sertlik derecesinde kohezif jel içerik seçeneği ile tercihe göre seçilebilir. Kullanılan hafızalı jel bastırıldıktan sonra eski şekline geri döndüğünden doğala benzer reaksiyon oluşturur.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Ancak üretim sürecinde implant kohezivitesi için kabul edilen standart bir derecelendirme sistemi olmadığından protezlerin bu anlamda karşılaştırılması da pekmümkün değildir.

Silikon jel dolgulu protezler, salin dolgulu olanlara göre daha doğal görünümlüdürler, dokunma ile doğala yakın his alınır, subglanduler yerleşime uygundurlar, dışarıdan daha az belli olurlar, rüptür insidansı daha azdır, kapsül kontraktürü riski daha azdır.

Salin dolgulu protezlerin avantajlarını sayacak olursak; rüptür insidansı daha yüksektir ancak rüptüre olduğunda dağılan içerik hızla absorbe olduğundan herhangi bir sorun yaratmaz, periumbilikal ve aksiller girişime uygundur, yerleştirildikten sonra salin infüzyonu yapılarak şişirilebilir, böylece daha küçük insizyon açılmasına ve büyüklük-simetri ayarlamalarına olanak verir.

Çift lümenli implantlar, hem salin hem de silikon dolgulu implantların avantajlarını taşırlar. Genellikle iç lümen silikon jel, dış lümen salin dolguludur. Salin kompartman, implant yerleştirildikten sonra doldurulabildiğinden daha küçük insizyon gerekir, içteki silikon jel estetik niteliğini artırırken dıştaki salin tabaka meme dokusuna silikon jel sızıntısını azaltır. Ayrıca, eğer salin kompartman sönerse daha büyük olan silikon kompartman sayesinde meme hacmi tümüyle kaybedilmez. Dıştaki kompartmanın silikon jel ile dolu olduğu tipte ise dokunma ile daha doğala yakın his alınması mümkün olur.

Rekonstrüksiyon amaçlı implant uygulamaları, mastektomi sonrası geç dönemde veya aynı seansta gerçekleştirilebilir. Eğer protez uygulaması geç döneme bırakılmışsa, yerleştirilen ekspander (doku genişletici) ile protez için cilt ve yumuşak dokularda uygun bir alan hazırlanır.

Doku genişleticiler (ekspander), genellikle tek lümenli salin dolgulu polidimetilsiloksan elastomer kılıf ve cilt altına yerleştirilen portdan oluşur. Daha sonra yerleştirilecek proteze uyum sağlaması için ameliyat sonrası haftalar veya aylar boyunca porttan salin enjeksiyonu ile şişirilir. İstenilen büyüklüğe ulaştıktan sonra ekspander çıkartılıp kalıcı protez yerleştirilir.

Kalıcı protez olarak kullanılabilen doku genişleticiler de mevcuttur. Becker ekspander meme protezi, içte salin, dışta silikon jel tabakalardan oluşur. Yeterli genişleme sağlandıktan ve iki meme arasındaki simetri ayarlamaları yapıldıktan sonra port çıkartılıp kalan bölümü kalıcı protez olarak yerinde bırakılır.

İmplantların farklı şekil ve projeksiyon seçenekleri vardır. Elde edilmesi istenen meme şekline göre yuvarlak (merceksi) veya anatomik (damla) şekilli protezler seçilebilir. Her biri için de farklı projeksiyon seçenekleri vardır.

Tüm meme implantlarının dış kabuğu silikondan yapılmış elastomerlerden oluşur. Bu elastomerler, silikon jel benzeri bir yapıya sahip olup, daha fazla çapraz bağ ve daha az miktarda sıvı içerir. Silikonun değişken sıcaklıklara karşı dayanıklı olması, düşük reaktivitesi, kimyasallara karşı düşük tepkime vermesi ve düşük yüzey gerilimi gibi bazı avantajları, onu kabuk için ideal bir malzeme haline getirir. Jel sızıntısını engellemek için güncel protezlerde üç katmanlı elastomer ve bir bariyer tabakasından oluşan kalın bir kabuk mevcuttur.

İmplantların yüzey özellikleri periprostetik kapsül kalitesini etkiler. Kabuğun dış yüzeyi, dokunmayla algılanamayan düz (pürüzsüz) yapıda veya farklı derinlikte pürüzlere sahip olabilir. Dokulu yüzeylerin kapsül oluşumunu en aza indirdiği veya bozduğu belirtilmektedir. Pürüzsüz yüzeyli implantlar kolayca yapılabilirken, dokulu implantların üretimi daha karmaşıktır.

İmplantlara fiziksel yüzey özelliklerine dayalı olarak çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Günümüzde en yaygın kabul gören sınıflandırma, yüzeyleri ortalama pürüzlülüklerine göre Pürüzsüz (<10 µm), Mikro (10-50 µm) ve Makro (>50 µm) olarak ayıran ISO 14607:2018'dir.[19] Ancak, implantların fizyolojik özelliklerini implanta bağlı komplikasyonlar ile (kapsüler kontraktür, ALCL) entegre eden daha kapsamlı bir sınıflandırmaya hala ihtiyaç vardır.

Günümüzde meme implant üretimi ve uygulamalarına ilişkin gelişmeler, daha gerçekçi, rahat ve maliyet-etkin protezlerin üretilmesini sağlamıştır.

Son yıllarda kaydedilen önemli gelişmelerden biri 3 boyutlu ve 4 boyutlu yazıcı teknolojisinin bu alanda kullanıma girmesidir. Bu sayede meme ve/veya meme ucunun doğal şeklini taklit edebilen biyo-baskılı protezler geliştirilmiştir.[20]

Nanoteknoloji, implant tasarımı ve doku mühendisliğinde önemli gelişmelere yol açmıştır. Mikrotekstürizasyon ve nanotekstürler aracılığıyla elde edilen yüzey modifikasyonları, bakteri üremesinin azaltılarak doku entegrasyonunun artırılmasını ve inflamatuar hücre yanıtının azaltılmasını, dolayısıyla inflamasyon ile ilişkili kapsüler kontraktür, çift kapsül ve geç seroma gibi komplikasyonların en aza indirilmesini sağlamıştır.[20,21]

Son on yılda, kanser tedavileri için nanoteknoloji uygulamalarının geliştirilmesine odaklanılmıştır. Modifiye nanotıp, implantlar aracılığıyla meme kanseri nüksü alanlarında heyecan verici gelişmelerin ip uçlarını vermektedir. Kanser hücresi çoğalmasını önleyebilecek, kemoterapi sonrası metastazı en aza indirebilecek ve sentetik implant malzemelerini daha biyo-uyumlu hale getirerek meme rekonstrüksiyonu sonuçlarını iyileştirebilecek çeşitli nanoformülasyonlar geliştirilmektedir. [22,23]

Yine son yıllarda kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının gündeme gelmesi ile birlikte kişiye özel ısmarlama protez uygulamaları bir seçenek haline gelmiştir.[24]

ISBN: 978-625-6971-99-8

Rejeneratif tıp olarak adlandırılan yeni bir bakış açısı, meme rekonstrüksiyonuna devrim niteliğinde güncellemeler getirmiştir. Mevcut rekonstrüktif seçeneklerin hepsi dokuyu yenilemek değil de yerine koymak üzerinedir. Bu yeni geliştirilen yöntemde doku mühendisliği ile, biyolojik olarak parçalanabilen bir iskelet içine hastanın kendi yağ kök hücreleri yerleştirilerek, meme dokusunu yenilemek için daha az invaziv, daha erişilebilir ve yeniden yapılandırılan memelere daha doğal bir şekil ve his verebilecek bir çözüm sunulmaktadır.[25]

GÜNCEL MEME İMPLANT UYGULAMALARININ VE KOMPLİKASYONLARININ GÖRÜNTÜLEMESİ:

Meme implant uygulamalarında görüntülemenin temel amacı komplikasyonları tanımaktır. En sık görülen komplikasyonlar implant rüptürü, kapsül kontraktürü ve infeksiyondur.

Silikon jel dolgulu implant rüptürünün görüntüleme bulguları Tablo.3'de özetlenmiştir.[26]

TABLO 3. Silikon implant rüptüründe görüntüleme bulguları

MODALİTE	GÜVENİLİR KRİTER	GÜVENİLİR OLMAYAN KRİTER	İNSİDENTAL BULGU
MAMOGRAFİ	Yumuşak dokularda silikon kitleler	Konturdan taşma***	İmplant kenarlarında kalsifikasyon
ULTRASONOGRAFİ	Düşük seviyeli internal ekolar Kısa çizgisel internal ekolar Çift çizgi şeklinde internal ekolar Yumuşak dokularda ekojenik gürültü (silikon kitle) *	Konturdan taşma*** …… ….... ……	İmplant çevresinde sıvı İmplant yüzeyinden kaynaklanan radial katlantılar …… ……
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	İmplant içinde eğrisel hipointensiteler (linguin) Damlacıklar (jel içinde sıvı)** Meme ve kasa komşu küresel silikon odakları*	Konturdan taşma*** …….. …….	İmplant çevresinde sıvı İmplant yüzeyinden kaynaklanan radial katlantılar ……

***Öncesinde implant rüptürü öyküsü yoksa güvenilir bulgudur.**

****Genellikle jel içinde kollabe duvar görülür, izole olarak jel içinde birkaç damlacığın görülmesi güvenilir bulgu değildir.**

***** Beklenen konturdan enaz 1 cm. taşmış olmalıdır.**

MAMOGRAFİ

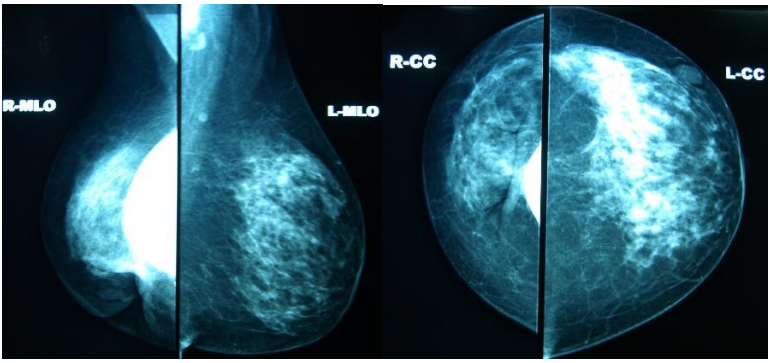
Silikon jel tümüyle opakt göründüğünden, ekran-film mamografisinde implantın iç yapısı seçilemez, ama konturları takip edilebilir. İmplantın bütününü aksilla ve komşu kotlarla birlikte tümüyle görebilmek için görüntüyü mediolateral oblik (MLO) projeksiyonda almak gerekir.

Silikon jel dolgulu implant rüptüründe, mamografi, implanta komşu meme dokusu içindeki silikonu, radyoopasiteler şeklinde, yüksek doğrulukla gösterir. Fakat çok yakın komşulukta ise bunun fibröz kapsüldeki zayıf bir noktadan çıkmış küçük bir herniasyon mu, yoksa rüptür sonucu ekstravaze silikon mu olduğunu ayırt etmesi güçtür. Bu durumda tanjansiyel projeksiyonda görüntü almak yararlı olabilir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Silikon lenfadenopatisinde, radyoopakt silikon materyali içeren aksiller lenf nodlarını mediolateral oblik projeksiyonda görmek mümkün olabilir.

Büyütme amaçlı implant uygulamalarında, çevre meme dokusunun protez materyali tarafından kompresyonu nedeniyle kitleler kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu gibi durumlarda Eklund tekniği ile görüntü optimizasyonu sağlanabilir.[27] Bu yöntemde implant göğüs duvarına doğru posteriora itilerek meme dokusu anteriora kaydırılır (Resim 1). Bu şekilde meme dokusunun büyük kısmı görüntülenebilse bile yine de tüm meme dokusu göstermek mümkün olmaz.

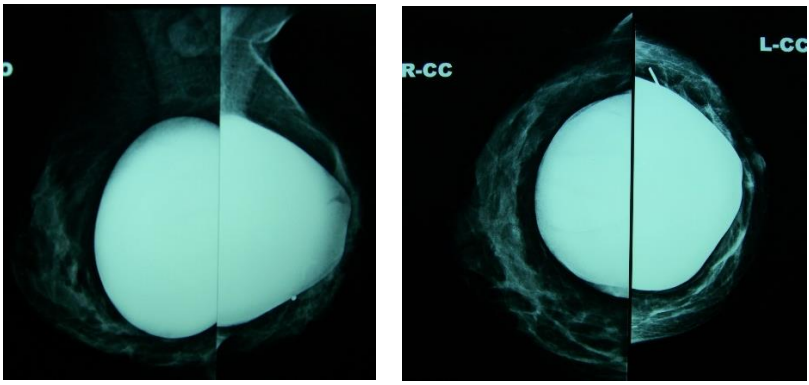


a. **b.**

Resim 1. Meme koruyucu cerrahi sonrası sağ memede subglanduler yerleşimli tek lümenli silikon jel implant uygulaması. Postoperatif erken dönemde geçirilmiş infeksiyon öyküsü olan olguda, Eklund tekniği ile sağ memeye yönelik **(a)** mediolateral oblik (MLO) ve **(b)** kraniokaudal (CC) projeksiyonlarda alınan mamogramlarda, alt orta hatta cilt-ciltaltı dokular ve fibroglanduler dokuda geçirilmiş infeksiyon-inflamasyona sekonder distorsiyon izlenmektedir.

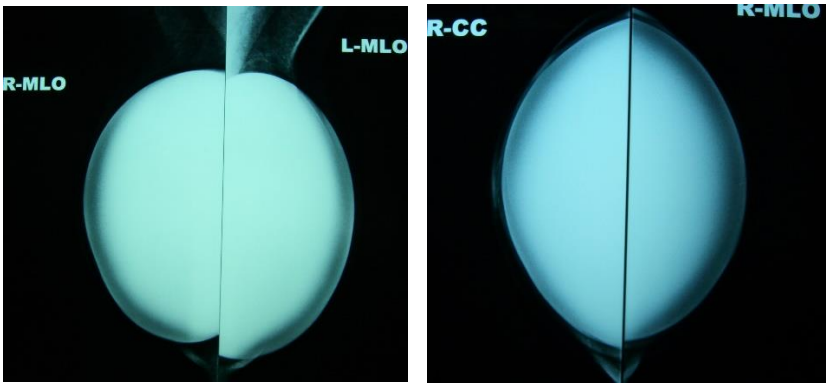
Palpabl kitlesi olan implantlı hastalarda kitlenin, meme kanserine ait olabileceği gibi, implantın kendisine, katlantısına, valvine veya konturundan fokal taşmaya ait olabileceği de akla gelmelidir.

Mediolateral oblik projeksiyonlarda pektoral kas optimal olarak görüntülenebilir, bu sayede implantın kasa göre yerleşimine bakılarak subglanduler, submuskuler veya dual planda olduğuna karar verilebilir (Resim 2, Resim 3).



a. **b.**

Resim 2. Sağ memede subpektoral, sol memede subglanduler yerleşimli tek lümenli silikon jel implant uygulaması. (a) MLO ve **(b)** CC projeksiyonlarda sağ memede fibroglanduler doku ve pektoral kasın arkasında, sol memede ise fibroglanduler doku arkasında, pektoral kasın önünde opakt silikon protez materyalleri izleniyor. Becker'in klinik derecelendirmesine göre sol memede grade 2 kapsüler kontraktür ile uyumlu sertlik mevcut olan olguda, mamografide retroareolar bölgede ve alt iç kadrandaki hafif kontur lobulasyonu dışında bulgu saptanmamaktadır.



a. **b.**

Resim 3. Rekonstrüktif amaçlı subpektoral yerleşimli, bilateral tek lümenli silikon jel implant uygulaması. (a) MLO ve **(b)** CC projeksiyonlarda normal fibroglanduler doku izlenmiyor, pektoral kasın arkasında düzgün konturlu, küresel formlu, radyoopakt silikon implantlar mevcut.

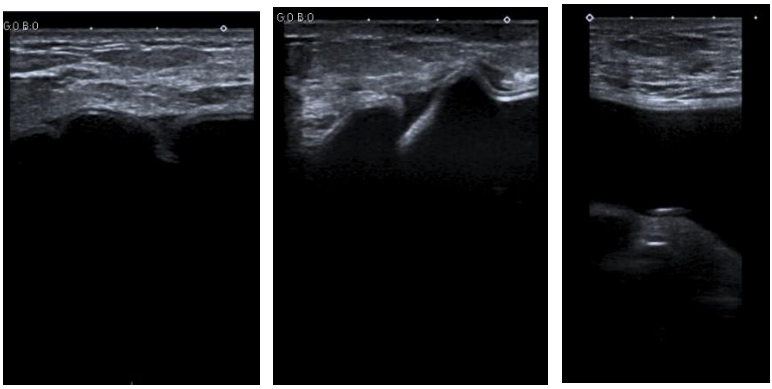
Kapsüler kontraktürde, implant küresel görünüm kazanmıştır, konturlarında düzensizlikler, katlantılar, düzleşmeler, gerginlik veya kapsül etrafında dens kalsifikasyonlar izlenir.

Ancak günümüzde implant bütünlüğünün, iç yapısının, yerleşiminin değerlendirilmesi ve komplikasyonlarının tanınması bakımından üstünlüğü nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır.

ISBN: 978-625-6971-99-8

ULTRASONOGRAFİ

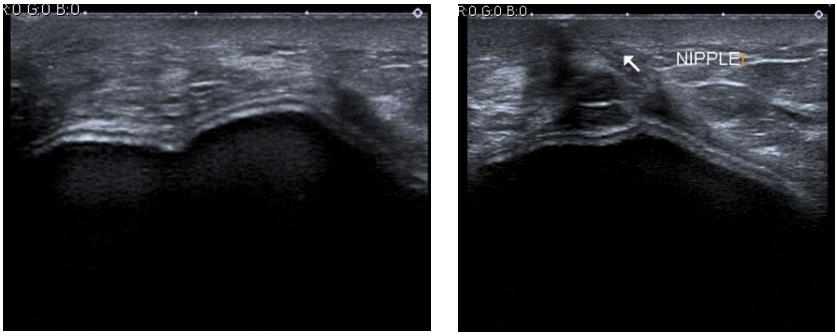
Sonografik incelemede normal silikon jel dolgulu implantlar iyi sınırlı düzgün kenarlara sahip, lümeni anekoik yapılar şeklinde izlenir (Resim 4).



a. **b.** **c.**

Resim 4. Normal silikon jel implant, keskin-düzgün sınırlıdır, lümeni anekoik görünümdedir. **(a)** İmplant kenarından başlayan ve radial yerleşim gösteren katlantıların izlenmesi implant lümeninin tümüyle dolu olmamasından kaynaklanan normal bir bulgudur. **(b)** İmplantın subpektoral yerleşimli olduğu sağ memede radial katlantıların daha derin olduğu ve çevreleyen az miktarda sıvı varlığı dikkati çekmektedir. Bu reaktif sıvı, pürtüklü yüzeyi olan ve poliüretan kaplı implantların yaklaşık 2/3'ünde ortaya çıkan, kapsül sağlam iken de görülebilen ve normal kabul edilen bir bulgudur. **(c)** Sağ memede implant arka duvarında valve ait düzgün konturlu ekojen yapı seçilmektedir.

Silikon implantların anterior bölümünde, salin implantların ise sıklıkla yan kısımlarında reverberasyon artefaktı görülür (Resim 5).



a. **b.**

Resim 5. Resim 1'de mamografisini gördüğümüz olgunun ultrasonografisi. (a) Aynı lokalizasyonda parankimal distorsiyon ve implant konturunda düzensizlik izlenmektedir. **(b)** Lümen anterior bölümünde normal bulgu olarak reverberasyon artefaktı görülmektedir.

İmplant yüzeyinden kaynaklanan katlantılar her iki tip implantta da görülür. Sonografik olarak katlantıların internal ekojenitelerden ayrımı güç olabilir. İmplant bütünlüğünün en güvenilir bulgusu reverberasyon artefaktları ve radial katlantılara rağmen lümenin anekoik oluşudur.[28]

İmplant çevresinde az miktarda sıvı, kapsül sağlam iken de olguların %16-%17'sinde görülebilir, bu nedenle rüptür bulgusu olarak sayılmaz. Pürtüklü yüzeyi olan veya poliüretan kaplı implantların yaklaşık üçte ikisinde implant çevresinde az miktarda sıvı vardır (Resim 4b).

İmplant rüptüründe, lümende düşük seviyeli homojen internal ekolar, kısa çizgisel eko artışları, kollabe membranı işaret eden çift çizgi şeklinde lineer ekolar (merdiven görünümü) izlenir. Rüptürün en güvenilir sonografik bulgusu lümendeki bu ekojen horizontal çift çizgi görünümüdür.[26] Ekstrakapsüler rüptürde, yumuşak dokulara dağılan serbest silikon, kar fırtınası manzarasına neden olan dağınık hiperekojen yapılar şeklinde görülür.

Rüptür ile reaktif sıvı ayrımında hastanın öyküsü önemlidir. Eğer çift lümenli implantı olan bir hastada silikon kompartmanı çevreleyen sıvı görülemezse dış lümenin kollapsı düşünülmelidir. Öykü bilinmiyorsa yanlışlıkla sağlam tek lümenli implant gibi değerlendirilebilir.[26]

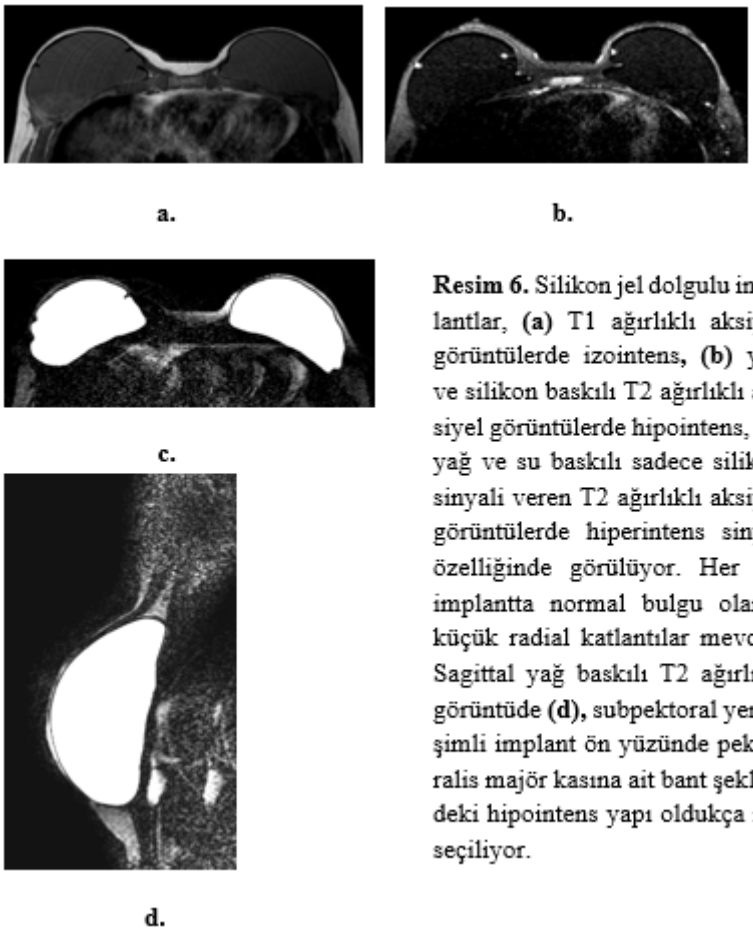
Kapsüler kontraktürde, implant konturlarında ani yuvarlaklaşma, düzensizlik, implant derinliğinde artış görülür. Ön-arka çap artışı nedeniyle yüksek frekanslı transdüserlerde arka duvarın görüntülenmesi için penetrasyon yetersiz kalabilir. Ayrıca, bu olgularda memelerdeki hassasiyet nedeniyle inceleme esnasında hafif şiddette transdüser basısına karşı bile intolerans görülebilir.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), implant bütünlüğünün değerlendirilmesinde en doğru metoddur. Ancak yanlış yorumlardan kaçınmak için implant yapısında ve uygulamasındaki çeşitliliklerin bilinmesi gerekir.

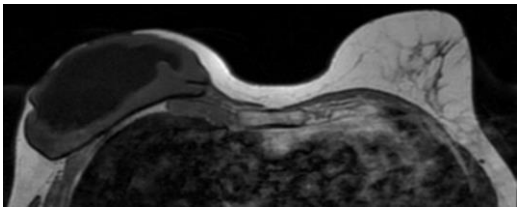
Hem silikon jel hem de salin dolgulu implantlar T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesinde izlenirler (Resim 6).

ISBN: 978-625-6971-99-8

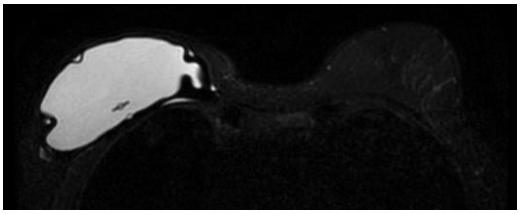


Resim 6. Silikon jel dolgulu implantlar, **(a)** T1 ağırlıklı aksiyel görüntülerde izointens, **(b)** yağ ve silikon baskılı T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde hipointens, **(c)** yağ ve su baskılı sadece silikon sinyali veren T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde hiperintens sinyal özelliğinde görülüyor. Her iki implantta normal bulgu olarak küçük radial katlantılar mevcut. Sagittal yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde **(d),** subpektoral yerleşimli implant ön yüzünde pektoralis majör kasına ait bant şeklindeki hipointens yapı oldukça net seçiliyor.

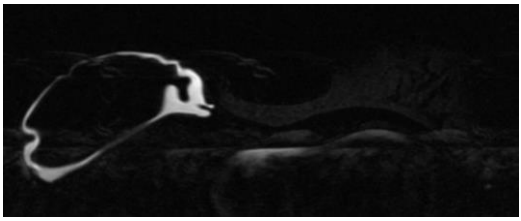
Çift lümenli implantlarda salin dolgulu lümen içte, silikon dolgulu lümen dışta, veya tersi olabilir. Silikon dolgulu lümen, silikon only sekans içeren çekim protokolü ile salin lümenden ayırdedilebilir (Resim 7).



a.



b.

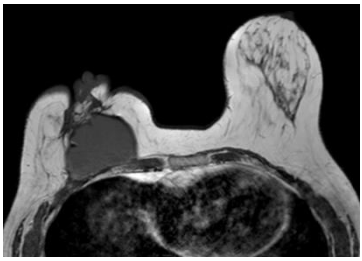


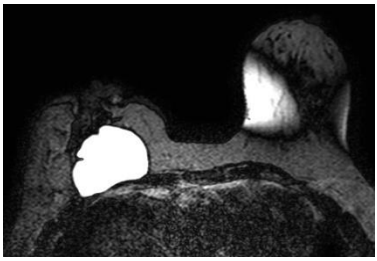
c.

Resim 7. Sağ memede meme koruyucu cerrahi sonrası yerleştirilmiş çift lümenli implant. **(a)** T1 ağırlıklı aksiyel görüntüde sağ memede intensiteleri arasında fark olan iki farklı lümen seçiliyor. (b) Yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde, içteki salin dolgulu lümenin yüksek sinyal özelliğinde olduğu görülüyor. (c) Yağ ve su baskılı silikon only sekansta ise salin lümendeki sinyalin baskılandığı, dışında bunu çevreleyen silikon dolgulu lümenin ise yüksek sinyal özelliğinde olduğu görülüyor.

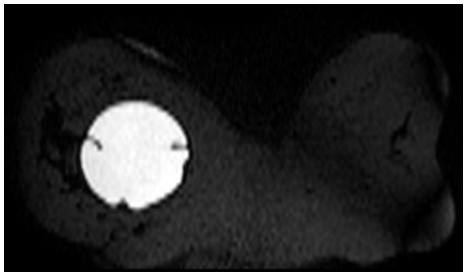
Küçük kırışıklıkların ve katlantıların görülmesi cerrahi prosedürün bir sonucudur ve normaldir. İmplantlar silikon jel veya salin ile tamamen doldurulmadığından fazlalık kalan bir yüzey alanı mutlaka olur. Etrafında fibröz kapsül de oluştuğundan tüm implantlarda bir dereceye kadar kırışıklıklar ve katlantıların oluşması hemen her zaman beklenir (Resim 8, Resim 9). Bunlar radial yerleşimleri, implant kenarından kaynaklanmaları ve implant boyundan daha uzun olmamaları ile karakterizedir. Yüzeyi pürtüklü implant uygulamalarında, implant çevresinde minimal reaktif sıvı normal bulgu olarak kabul edilmektedir (Resim 9). [26]

ISBN: 978-625-6971-99-8



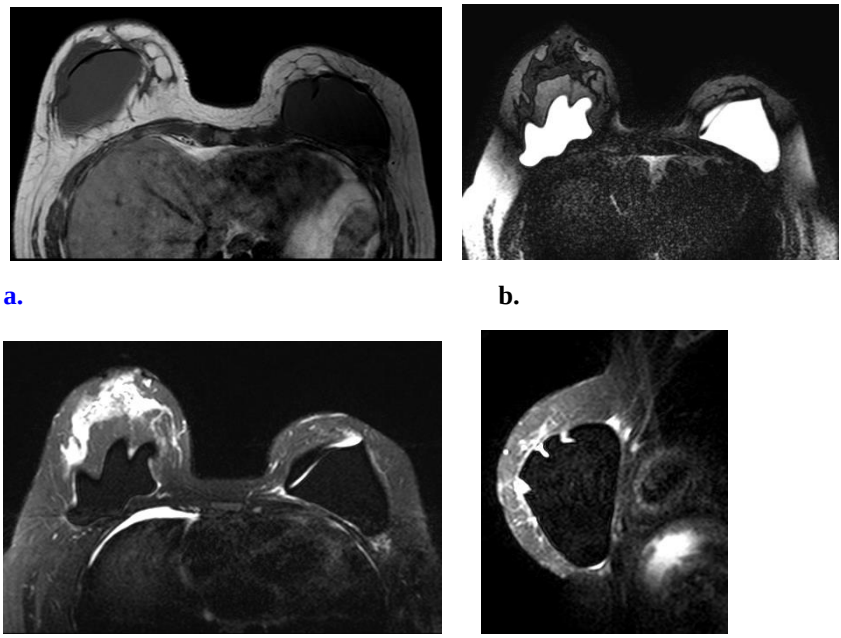


a. **b.**



c. **d.**

Resim 8. T1 ağırlıklı **(a)** ve T2 ağırlıklı yağ baskılı aksiyel **(b)** ve sagittal **(c)** görüntülerde sağ memede postop erken dönemde geçirilmiş infeksiyona bağlı distorsiyon ve çekintiler izleniyor. T2 ağırlıklı yağ baskılı koronal görüntüde (d) implantın tipik radial katlantıları izlenmektedir.



Resim 9. **(a)** T1 ağırlıklı ve **(b)** yağ baskılı T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde sağda pektoral kas arkasında, solda glanduler doku arkasında silikon jel dolgulu implant izlenmektedir. Sağda implant duvarındaki derin kıvrım ve katlantılar normal bir bulgu olarak görülmektedir. Solda implant duvarından kaynaklanan, boyu implant boyundan daha uzun olmayan normal radial katlantı izlenmektedir. **(c,d)** Yağ ve silikon baskılı T2 ağırlıklı aksiyel ve sagittal görüntülerde radial katlantı çevresindeki az miktarda serbest sıvı seçilmektedir. Klinik olarak Becker grade 2 kapsüler kontraktür düşünülen hastada, implantta sağa göre daha yuvarlak görünüm dışında, radyolojik olarak kapsüler kontraktürü düşündürecek implantı çevreleyen kalın hipointens kapsül görünümü veya ekstrakapsüler silikon ekstravazasyonu gibi diğer bulgular saptanamamıştır. Literatürde klinik olarak 3. veya 4. derece kapsüler kontraktürlerde bile MR görünümünün normal olabileceği bildirilmektedir.

İntrakapsüler silikon jel implant rüptüründe; kapsül içinde kollabe implant duvarına ve fibröz dokuya ait çok sayıda serbestçe yüzen, uzun, nonradial lineer yapılar görülür. Bu karakteristik görünüm bazı araştırmacılar tarafından linguin (bir tip ince erişte) bulgusu olarak adlandırılmıştır. İntrakapsüler rüptürün diğer bir tipik bulgusu, implant sınırına komşu küresel fokal hiperintens alanlardır.

Ekstrakapsüler rüptürde, fibröz kapsül boyunca implantı çevreleyen T2 ağırlıklı serilerde hiperintens serbest silikon kürecikleri ve jel içinde BOS intensitesinde damlacıklar izlenir. Bu damlacıkların orijini net olarak bilinmemekle bir-

likte görülmesi %26 sensitivite, %91 spesifisite ile rüptürü düşündürür.[26] Bütünlüğü bozulmuş duvarın vücut sıvılarını geçirmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Ancak izole olarak jel içinde izlenen birkaç damla güvenilir bir bulgu olarak sayılamaz, kollabe implant duvarının da görünüme eşlik etmesi gerekir.

Salin implant rüptürü nispeten daha sıktır. İmplant boyutu hızla azalır, birkaç gün içinde belirgin miktarda söner. Sızan salin hızla absorbe olduğundan değişim de hızlı olur, sızıntı yerinde kitle oluşmaz.

Çift lümenli implantların rüptürü genellikle salin kompartmanda meydana gelir. Bu kısmın hacmi nispeten daha küçük olduğundan (100-200 ml) sıklıkla meme konturunda belirgin değişiklik olmaz, bu nedenle de rüptür klinik olarak gözden kaçar. İnternal rüptür oluştuğunda salin içeriğin silikon jel kompartmana geçmesiyle jel içinde hiperintens damlacıklar görülür. Salin içeriğin silikon jel kompartmana geçmesiyle jel içinde hiperintens damlacıklar görülür (internal rüptür). Salin dolgulu lümen tümüyle kollabe olmuşsa MR'da tek lümenli implant görünümü verebilir, dolayısıyla rüptür gözden kaçabilir. İmplant tipinin bilinmesi yanlış yorumların önüne geçer.

Kapsüler kontraktürde, implant yuvarlak görünüm kazanmıştır. İmplantı çevreleyen hipointens kenarda belirgin kalınlık artışı izlenir. Bununla birlikte, klinik olarak 3. veya 4. derece kapsüler kontraktürlerde bile MR görünümü normal olabilir (Resim 7).

İnfeksiyon, cerrahi sonrası erken dönemde ortaya çıkan bir komplikasyondur. İmplant çevresindeki yumuşak dokularda mamografide opasite, sonografide ekojenite artışları, MRG'de ise intensite artışları ve kontrast tutulumu izlenebilir.

MR görüntüleme ile implant değerlendirilmesindeki doğruluk payı, çekimde kullanılan parametreler kadar implant tipinin ve cerrahi öykünün bilinmesine de bağlıdır.

KAYNAKÇA

1. Czerny, V. (1895). Plastischer ersatz der brustdrüse durch ein lipom. *Zent Chir, 22*.

2. Schalk, D. N. (1988). The history of augmentation mammaplasty. *Plastic Surgical Nursing: Official Journal of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Nurses, 8*(3), 88–90. doi:10.1097/00006527-198808030-00003

3. Caffee, H. H. (1997). Augmentation mammaplasty. In G. S. Georgiade, R. Riefkohl, & L. S. Levin (Eds.), *Plastic, maxillofacial, and reconstructive surgery* (pp. 730–735). Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins.

4. Lalardrie, J., & Mouly, R. (1978). History of augmentation mammaplasty. *J Aesth Plast Surg*, *2*, 167–176.

5. Smahel, J., Schneider, K., & Donski, P. (1977). Bizarre implants for augmentation mammaplasty: long term human reaction to polyethylene strips. *British Journal of Plastic Surgery*, *30*(4), 287–290. doi:10.1016/0007-1226(77)90120-5

6. Winer, L. H., Sternberg, T. H., Lehman, R., & Ashley, F. L. (1964). Tissue reactions to injected silicone liquids. A report of three cases. *Archives of Dermatology*, *90*, 588–593. doi:10.1001/archderm.1964.01600060054010

7. Winer, L. H., Sternberg, T. H., Lehman, R., & Ashley, F. L. (1964). Tissue reactions to injected silicone liquids. A report of three cases. *Archives of Dermatology*, *90*, 588–593. doi:10.1001/archderm.1964.01600060054010

8. Maxwell, G. P., & Gabriel, A. (2009). The evolution of breast implants. *Clinics in Plastic Surgery*, *36*(1), 1–13. doi:10.1016/j.cps.2008.08.001

9. Spear, S. L., & Jespersen, M. R. (2010). Breast implants: Saline or silicone? Aesthetic Surgery Journal, 30(4), 557–570. doi:10.1177/1090820x10380401

10. Feng, L.-J., & Amini, S. B. (1999). Analysis of risk factors associated with rupture of silicone gel breast implants. Plastic and Reconstructive Surgery, 104(4), 955–963. doi:10.1097/00006534-199909040-00009

11. US Food and Drug Administration. 2020. Saline, silicone gel, and alternative breast implants, guidance for industry and food and drug administration staff. [online] Available at: https://www.fda.gov/media/71081/download [Accessed 21 September 2023].

12. Kessler, D. A. (1992). The basis of the FDA's decision on breast implants. *The New England Journal of Medicine*, *326*(25), 1713–1715. doi:10.1056/nejm199206183262525

13. US Food and Drug Administration. [online] Available at: https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/breast-implants [Accessed 21 September 2023].

14. Oulharj, S., Pauchot, J., & Tropet, Y. (2014). PIP breast implant removal: A study of 828 cases. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS, 67(3), 302–307. doi:10.1016/j.bjps.2013.12.016

15. Middleton, M. S., & Mcnamara, M. P. (2000). Breast implant classification with MRI correlation. RadioGraphics, 20(3).

16. Kaoutzanis, C., Winocour, J., Unger, J., Gabriel, A., & Maxwell, G. P. (2019). The evolution of breast implants. Seminars in Plastic Surgery, 33(04), 217–223. doi:10.1055/s-0039-1696985

17. American Society of Plastic Surgeons. Plastic Surgery Statistics Report. Available at: https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/cosmetic-procedure-trends-2020.pdf. [Accessed 21 September 2023].

18. Maxwell, G. P., & Gabriel, M. (2017). Breast implant design. Gland Surgery, 6(2), 148–153. doi:10.21037/gs.2016.11.09

19. International Organization for Standardization. 2018. ISO 14607:2018(en)-non-active surgical implants — mammary implants — particular requirements. [online] Available at: https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14607:ed-3:v2:en [Accessed 22 September 2023]

20. Mendonça Munhoz, A., Santanelli di Pompeo, F., & De Mezerville, R. (2017). Nanotechnology, nanosurfaces and silicone gel breast implants: current aspects. Case Reports in Plastic Surgery & Hand Surgery, 4(1), 99–113. doi:10.1080/23320885.2017.1407658

21. Puskas, J. E., & Luebbers, M. T. (2012g). Breast implants: the good, the bad and the ugly. Can nanotechnology improve implants?: Breast implants: the good, the bad and the ugly. Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology, 4(2), 153–168. doi:10.1002/wnan.164

22. Alshareeda, A. T., Nur Khatijah, M. Z., & Al-Sowayan, B. S. (2023). Nanotechnology: A revolutionary approach to prevent breast cancer recurrence. Asian Journal of Surgery, 46(1), 13–17. doi:10.1016/j.asjsur.2022.03.002

23. Di Luca, M., Hoskins, C., Corduas, F., Onchuru, R., Oluwasanmi, A., Mariotti, D., Lamprou, D. A. (2022). 3D printed biodegradable multifunctional implants for effective breast cancer treatment. International Journal of Pharmaceutics, 629(122363), 122363. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122363

24. Tampaki, E. C., & Tampakis, A. (2021). Breast reconstruction: Necessity for further standardization of the current surgical techniques attempting to facilitate scientific evaluation and select tailored individualized procedures optimizing patient satisfaction. Breast Care (Basel, Switzerland), 16(6), 574–583. doi:10.1159/000518745

25. Visscher, L. E., Cheng, M., Chhaya, M., Hintz, M. L., Schantz, J.-T., Tran, P. , Hutmacher, D. W. (2017). Breast augmentation and reconstruction from a regenerative medicine Point of View: State of the art and future

perspectives. Tissue Engineering. Part B, Reviews, 23(3), 281–293. doi:10.1089/ten.teb.2016.0303

26. Seiler, S. J., Sharma, P. B., Hayes, J. C., Ganti, R., Mootz, A. R., Eads, E. D., Evans, W. P. (2017). Multimodality imaging-based evaluation of single-lumen silicone breast implants for rupture. Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc, 37(2), 366–382. doi:10.1148/rg.2017160086

27. Eklund, G. W., Busby, R. C., Miller, S. H., & Job, J. S. (1988). Improved imaging of the augmented breast. AJR. American Journal of Roentgenology, 151(3), 469–473. doi:10.2214/ajr.151.3.469

28. Rukanskienė, D., Bytautaitė, G., Česnauskaitė, A., Pilipaitytė, L., Aštrauskas, T., & Jonaitienė, E. (2021). The value of ultrasound in the evaluation of the integrity of silicone breast implants. Medicina (Kaunas, Lithuania), 57(5), 440. doi:10.3390/medicina57050440

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 29

ISBN: 978-625-6971-99-8

PEDİATRİK NÖROREHABİLİTASYONDA ROBOTİK REHABİLİTASYONUN YERİ

Dr. Fzt. Dilan DEMİRTAŞ KARAOBA[1]

Dr. Arş. Gör., Büşra CANDİRİ[2]

1. Giriş

Nörorehabilitasyon veya nörolojik rehabilitasyon, engelliliği azaltmayı ve hasarlı sinir sisteminden etkilenen işlevleri iyileştirmeyi amaçlayan multidisipliner bir yaklaşımdır (1). Rehabilitasyon, çocukların çevreleriyle etkileşimde bulunurken işlevselliğini iyileştirmelerine veya sürdürmelerine yardımcı olmak, yaşam kalitesini ve özerkliğini geliştirmek için gereklidir (2). Ayrıca çocukların gelişim aşamasındayken rehabilitasyona erken erişimleri kritik öneme sahiptir. Yürüyüş ve motor yeteneklerin hala şekillendirilebilir olması daha ciddi düzeyde sakatlık gelişme olasılığını azaltmayı amaçlamaktadır (3). Nörorehabilitasyon alanında, hareket kalitesini artırmak amacıyla motor öğrenme ve nöroplastisite ilkeleri uygulanabilir. Nöroplastisite, işlevi geliştirmek için yüksek yoğunluklu, tekrarlayan kalıplara dayanır ve robotlar, yüksek dozda yönlendirilmiş hareketler sağlayacak şekilde tasarlanabilir (4, 5). Robotlar ayrıca eklemleri destekleyebilir, direnç veya yardım sağlayabilir ve gerçek zamanlı geri bildirim sağlayabilir (4, 6). Bu cihazların kullanımından elde edilebilecek başlıca faydalar spastisitede azalma, kas tonusu, kas gücü, otonomi ve eklem amplitüdünde gelişmedir (7); ancak bunlar çok yeni teknikler olduğundan, bu durumun tedavisinde ve bu popülasyonda uygulanabilirliği ve etkinliği tamamen açık değildir. Robotlar, tasarım (grounded exoskeletons, wearable exoskeletons, and end effector devices) veya işlevsel görev tanımına (Gait Training Robotics, Lower-Upper Extremity Robotics, Wearable Exoskeletons) göre kategorilere

[1] İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
ORCID: 0000-0002-6754-9335
[2] İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
ORCID: 0000-0001-7413-6371

ayrılabilir. Lokomat, van Hedel ve diğerleri tarafından hâlihazırda araştırılmış olan, en yaygın kullanılan robotik sistemlerden biridir (8).

Üst ve alt ekstremitelerin robotik rehabilitasyonu için çeşitli cihazlar geliştirilmiş olmasına rağmen (9, 10), bu robotların çoğu yetişkin kullanıcılar için tasarlanmış olup boyutlarının büyük olması sebebiyle pediatrik popülasyonda kullanımları zor hale gelmektedir (11). Ancak pediatrik popülasyonda kullanılması planlanan teknolojinin geliştirilmesi sadece robotların boyutlarının küçültülmesinden ibaret değildir. Yetişkinlerinkinden farklı olarak kendi yeteneklerine ve hedeflerine göre uyarlanmalıdır. Örneğin yetişkinlerdeki normalleştirilmiş eklem torkları çocuklarınkinden daha yüksektir (12, 13), bu da onları küçük çocuklarda kullanıldığında potansiyel olarak tehlikeli hale getirir. Ek olarak, çocukların bilişsel yetenekleri hala gelişmekte olduğundan teknolojinin nasıl çalıştığını tam olarak anlamaları zor olabilir (13). Dolayısıyla yetişkinler için yapılmış bir robotun çocukların ihtiyaçlarına uygun hale getirilmesi, robotların çocukların ihtiyaçlarını karşılamaması nedeniyle zordur (14). Bu bölümde Serebral palsi, Brakial pleksus, Duchenne müsküler distrofi ve Spinal müsküler atrofi gibi pediatrik nörorehabilitasyon alanında kullanılan robotik destekli rehabilitasyonun kullanımı bakımından litetürün özetlenmesi amaçlanmıştır.

2. Robotik Rehabilitasyonun Tarihçesi

Hastaların ve sağlık profesyonellerinin desteklenmesinde kullanılan tüm robotlar sağlık robotları adı altında toplanmaktadır. Alt bölümlere bakıldığında ise klinik robotlar teşhis ve tedavi sürecinde destek olan örneğin cerrahi robotlar olarak tasvir edilebilir. Yardımcı robotlar ise hastaların bakım sürecinde rol alan robotlardır. Son gruplandırma ise robotik rehabilitasyon olarak sınıflandırılabilir. Bu robotlar ise hastanın fiziksel hareketini geliştirmeye yöneliktir (15).

Rehabilitasyonda robotik desteğin kullanımı kardiyopulmoner, nörolojik ya da kas iskelet sistemi rehabilitasyonu alanlarında kullanılmasına rağmen araştırmaların büyük oranda kas iskelet sistemi rehabilitasyonuna odaklandığı belirtilmektedir (16).

Robotik rehabilitasyon dış iskelet sistemleri ve son efektör robotik aletlerden bahsetmek mümkündür (17). Robotik dış iskelet sistemleri aktüatörlerden gelen uyarıları cihazdaki hareket mekanizmalarına yansıtan akıllı makine sistemleridir. Bu sistemlerin tıp alanında kullanılması 1960-1970'lere dayanmaktadır (18).

Bu tarihlerde Amerika ve Yugoslavya öncülüğünde araştırmalar olduğu bilinmektedir. Amerika'da yapılan çalışmalar çoğunlukla askeri alanda

ISBN: 978-625-6971-99-8

kullanılmaya yönelikken Yugoslavya'da yapılan araştırmaların ise fiziksel engelli bireylerin fonksiyonel hareketliliğini geliştirmeye yönelikti (16). İlk robotik dış iskelet sistemi 1965 yılında geliştirilen hidrolik aktüatörle çalıştırılan "Hardiman" adlı robot sistemidir (19, 20). Bundan sonraki araştırma ise 2004 yılında Kaliforniya'da geliştirilmiş olan Berkeley Dış İskeletidir. Hardima'a göre daha hafif bir tasarıma sahiptir (21).

Daha sonraları robotik sistemler geliştirilmiştir. Dış iskelet sistemleri için mühendislik alanındaki gelişmelerle birlikte temel olarak 3 çalışma sistemi belirtilmiştir. Bunlar elektrikli çalıştırılan, hidrolik olarak çalıştırılan ve pnömatik olarak çalıştırılan şeklinde tasarımlardır. Bununla birlikte üst ekstremitede omuz, bilek ve parmak hareketlerinin karmaşıklığı nedeniyle dış iskelet sistemlerinin oluşturulmasında zorluklar tespit edilmiştir (18).

Çocuklarda robotik rehabilitasyonun avantajları:

- Rehabilitasyonun etkisinin artması için gerekli olan yoğunluğun artmasını sağlamaktadır.
- Bireyin bilişsel katılım düzeyini en üst şekilde olmasını destekler.
- Sanal gerçeklik ortamlarıyla birleştirilebilme imkanlarından dolayı rehabilitasyon ortamının canlılığını ve çeşitliliğini artırabilmektedir.
- Çocuklar için eğlenceli olabilmesi nedeniyle programa bağlılık, katılım ve motivasyonu artırmaktadır.
- Hastanın durumuna göre programlama imkanı bulunmaktadır (22).

3. Serebral Palsi

Serebral Palsi (SP)'li çocukların motor semptomlarının tedavisinde altın standart yoktur. Geleneksel olarak kullanılan en yaygın tedaviler fizyoterapi ve botulinum toksindir (23); ancak yeni teknolojilerdeki ilerlemeler bu patolojinin tedavisi için çok çeşitli olanaklar sunmuştur. Robotik sistemler SP tedavisinin bir parçası olarak giderek popüler hale gelen yeni cihazlardır. Robotik sistemlerin amacı, hastaların yardımlarıyla görevlerin tekrarına dayalı olarak doğru motor fonksiyonları elde etmelerine yardımcı olmaktır (24). Ek olarak yüksek yoğunluklu, tekrarlayan, göreve özgü ve etkileşimli eğitim sağlayarak SP'gibi ömür boyu süren hastalıklarda farklı bir yaklaşım olarak kullanılabilir (25). SP'de kaba motor fonksiyonda bozukluklar ve yürümede zorlukların yanı sıra stabilitede azalma, düşme ve takılmalarda artışla birlikte tüm vücut kütle merkezinin değişmesine neden olur. Bu nedenlerden dolayı robotik cihazlar, biyomekanik özellikleri sayesinde SP'li çocuklara kolaylıkla uyum sağlayarak

motor iyileşmeyi sağlar (26). SP'li bireylerde robotik rehabilitasyonla ilgili sonuçlar değişkenlik göstermektedir.

SP'li çocuklarda yürüyüşü iyileştirmede robot yardımlı rehabilitasyon için çeşitli sistematik derlemeler yapılmıştır. Robotik dış iskeletlerin etkinliğini değerlendiren sistematik incelemeler ağırlıklı olarak robotik yardımlı yürüyüş eğitimini (RAGT) içeren çalışmalara odaklanmıştır (27-30) . RAGT için geliştirilen cihazlar, adım döngülerine yardımcı olarak, sıklıkla vücut ağırlığı desteği ve bir veya daha fazla alt ekstremite ekleminde robotik yardım sağlayarak yürüme rehabilitasyonunu geliştirir (31). Çoğu robotik yardımlı yürüyüş cihazı bir koşu bandıyla birlikte sabittir. Robotik yardımlı yürüyüş eğitimini kullanan çalışmalar, dış iskeletin yürüyüş üzerindeki doğrudan etkisini değil, robotik yardımlı yürüyüş müdahalesi öncesi ve sonrası yürüyüş sonuç parametrelerini ölçmüştür. 2022 yılında yapılan sistematik derlemede, yedi çalışma incelenmiştir. İnceleme sonucunda SP'de etkilenen ana parametrelerin alt ekstremitedeki özellikle yürüyüş olmak üzere motor fonksiyon bozuklukları olduğu ve Lokomat, Innowalk, Robogait ve Waltbox-K robot sistemlerinin en sık kullanılan Robotik cihazlar olduğu görülmüştür. Ayrıca bu cihazların etkinliği konusunda fikir birliği olmadığı ve tek başına bir tedavi yöntemi olmayıp geleneksel fizyoterapinin tamamlayıcısı olduğu belirtilmiştir (32). SP'li hastalarda alt ekstremite fonksiyonunun tedavisinde robot yardımlı yürüyüş eğitiminin etkinliğini değerlendirmeyi ve farklı robotik sistemler arasındaki etkinlik farklılıklarını karşılaştırmanın amaçlandığı bir meta-analizde ise incelemeye 14 çalışma dâhil edilmiştir. Meta-analiz robotik yardımlı yürüyüş eğitimininin geleneksel rehabilitasyonla karşılaştırıldığında GMFM-88 D ve E, Berg Denge Ölçeği ve 6 dakika yürüme testi skorlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini ancak yürüme hızı ve spastisite açısından robotik yardımlı yürüyüş eğitiminin müdahale etkisinin önemsiz olduğu gösterilmiştir. Farklı robotlar arasında en iyi tedavinin ise LokoHelp olduğu bildirilmiştir (33). Diğer bir sistematik derlemede SP'li çocuklarda Robot destekli yürüyüş terapisinin yürüyüş, denge ve fonksiyonel bağımsızlık üzerine etkisini geleneksel tedavi veya koşu bandı tedavisi ile karşılaştıran 15 çalışma incelenmiştir. Bu çalışma, Robot destekli yürüyüş terapisinin müdahale sonrası yürüyüş hızı, yürüme mesafesi, yürüyüş, koşma ve atlama yeteneği üzerindeki etkisinin geleneksel tedaviden üstün olduğunu ancak geri kalan değişkenler için Robot destekli yürüyüş terapisinin ile geleneksel tedavi veya koşu bandı tedavisi arasında herhangi bir fark olmadığını göstermişlerdir (34). SP'li bireylere yönelik robotik yürüme eğitiminin, fonksiyonu iyileştirme açısından standart bakıma göre daha etkili olup olmadığını belirlemek için sistematik bir inceleme yapılmıştır. Kaba Motor Fonksiyon

Sınıflandırma Sistemi seviye I-IV olan 4 ila 35 yaş arasında toplam 188 SP'li birey üzerinde çalışılmıştır. Altı dakikalık yürüme testi performansı, serbest yürüme hızı veya Kaba Motor Fonksiyon Ölçümleri D (Ayakta Durma) ve E (Yürüme, Koşma ve Zıplama) için robotik yürüyüş eğitimi ve kontrol müdahaleleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. SP'li bireylere yardımcı yürüme eğitimi sağlayan robotik cihazlar, mobiliteyi geliştirme konusunda standart bakımdan daha büyük bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (35). Robotik yardımlı yürüyüş eğitiminin SP'li bireylerde yürüme mesafesi, yürüyüş hızı ve işlevselliği üzerindeki kısa vadeli etkilerini belirlemek ve etkilerinin uzun vadede korunup korunmadığını doğrulamak için 7 çalışma inelenmiştir. Sonuçlar Robotik yardımlı yürüyüş eğitiminin SP'li çocuklarda yürüyüş parametrelerini ve işlevselliği iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca robot yardımlı yürüyüş eğitiminden sonra, tüm sonuçlar için kısa vadedeki farklılıklar uzun vadede de korunmuştur (36).

SP'li çocuklarda yürüyüşün iyileştirilmesinde robotik dış iskeletlerin etkinliğinin incelendiği 13 çalışmada, bağlı diz dış iskeleti, pediatrik diz dış iskeleti (P.REX), bağlı olmayan ayak bileği dış iskeleti, WAKE-Up ayak bileği modülü, WAKE-Up ayak bileği ve diz modülü ve tek taraflı ayak bileği dış iskeleti kullanımları sistematik bir şekilde incelenmiştir. Robotik dış iskeletlerin, yürümenin metabolik maliyetini azaltması, yürüme hızını artırması ve duruş sırasında diz ve kalça ekstansiyonunun artırması gibi yürüyüşün iyileştirilmesinde etkili olduğu görülmüştür (37).

SP'li bireylerde motor fonksiyon üzerine robotik teknolojinin ve sanal gerçekliğin etkinliğinin fizyoterapi, iş uğraşı terapisi, nörogelişimsel müdahale ve transkraniyal stimülasyon gibi geleneksel rehabilitasyon stratejileriyle karşılaştırmak için on yedi makale incelenmiştir. SP'li bireylerde robotik teknoloji ve sanal gerçekliğin motor fonksiyon, el becerileri ve görsel-algısal becerilerin iyileştirilmesinde etkili olduğu bulunmuştur (38).

SP'li çocuklarda robotik tedavinin üst ekstremite fonksiyonu üzerine etkilerinin sistematik olarak incelendiği çalışmada üç farklı robotik sistemin kullanıldığı dokuz makale dâhil edilmiştir. Sonuçlar robotik terapinin, tüm çalışmalarda en az bir olumlu sonuç bildirildiğini ve robotik tedavinin SP'li çocuklarda üst ekstremite fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir (39).

4. Brakial Pleksus

Brakial pleksus yaralanmaları, tamamen düzelen hafif yaralanmalardan ciddi ve kalıcı sakatlıklara kadar değişen üst ekstremite fonksiyon bozukluğuna neden olan ciddi bir periferik sinir felcidir (40). İyileşme oranı yüksek olmasına rağmen

bazı hastalarda günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalar yaşanmaktadır. Bazen biseps ile deltoid arasındaki ve biseps ile triseps arasındaki ortak kasılmalar gibi, yenilenen sinir lifinin yanlış yönlendirilmesinden kaynaklanan ortak kasılmalar eşlik eder (41). Ayrıca kas zayıflığı, Brakial pleksus yaralanmalarında kolda aktif hareket açıklığının kısıtlanmasına yol açar (41). İnterkostal sinirden Musküloküt-anöz sinire geçiş dirsek fleksör rekonstrüksiyonunun bir yöntemini temsil eder ve Brakiyal pleksus yaralanması sonrası hastaların yaklaşık %60-90'ının dirseklerini yerçekimine karşı aktif olarak bükmesine olanak tanır (42, 43). Ancak bazı hastalarda ameliyat sonrası istemli dirsek fleksiyonu yapabildikleri halde istemli dirsek fleksiyonu zayıftır ve kas kasılma süresinde kısalma vardır (44). Kubota ve ark. travmatik brakiyal pleksus yaralanmasından sonra dirsek fleksör rekonstrüksiyonu olan hastalarda üst ekstremite HAL-SJ kullanılarak yapılan antrenmanın güvenliğini ve uygulanabilirliğini bildirmiştir (44, 45). Brakiyal pleksus yaralanması sonrası dirsek fleksör rekonstrüksiyonu için yeni geliştirilen üst ekstremite tek eklemli Hibrit Yardımcı Uzuv (HAL-SJ) ile robotik rehabilitasyon eğitiminin verildği olgu sunumunda HAL-SJ kullanılarak eğitim güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Ciddi bir olumsuz olay yaşanmamıştır. Üst ekstremite HAL-SJ'nin Brakiyal pleksus yaralanması sonrası dirsek fleksör rekonstrüksiyonunda etkili bir rehabilitasyon aracı olma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (44). Üst ekstremite tek eklemli hibrit yardımcı uzuv olan HAL-SJ (HAL-FS01, Cyberdyne, Inc., Japonya), üst uzuvların yüzeyindeki biyoelektrik sinyalleri tespit ederek dirsek eklemi hareketlerine yardımcı olabilen giyilebilir bir robottur. Obstetrik brakial pleksus yaralanmalarına bağlı dirsek fleksiyonu sırasında omuz abduksiyon kaslarının kasılmasına bağlı eş kasılmaları engelleme potansiyeline de sahiptir (41). Brakial pleksus yaralanması olan bir vaka sunumunda yeni geliştirilen üst ekstremite HAL-SJ'nin geleneksel rehabilitasyonla birlikte kullanılmasının brakial pleksusa bağlı eş kasılmaların bu cihazla engellenmesinin GYA'nın iyileştirilmesinde etkinliğini ve güvenliğini bildirmek amaçlanmıştır. Sonuçlar yeni geliştirilen tek eklemli hibrit yardımcı ekstremitenin geleneksel rehabilitasyonla birlikte kullanıldığı dirsek eğitiminin ciddi yan etkiler olmadan gerçekleştirilebilir ve obstetrik brakiyal pleksus yaralanması olan yetişkinlerde kas gücünü, hareket açıklığını, kol fonksiyonlarını, deltoid ve biseps kaslarının iki taraflı ortak kasılmalarını iyileştirebildiğini göstermiştir (41).

Brakiyal Pleksus yaralanmasının ardından ağrı yönetimi ve üst ekstremitenin duyusal uyarılması için robotik destekli sanal gerçeklik uygulamasının bir vaka raporu sunulmuştur. Algılanan ağrı seviyelerinde bir azalma görülmüştür. Sonuçlar Brakiyal pleksus yaralanması olan hastalarda üst ekstremite ağrısını azaltmak ve fonksiyonu iyileştirmek için robotik destekli sanal gerçeklik uygulamasının pratik potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (46).

Brakiyal pleksus yaralanması geçiren hastalarda robotik eldiven sisteminin tasarımı, kontrolü ve deneysel değerlendirilmesi yapılan bir çalışmada kavrama işlevine yardımcı bir dış iskelet eldiven sistemi geliştirilmiştir. Robotik sistem, taşınabilir bir eldiven ve kontrol cihazından oluşur. Eldiven sistemi, her parmağa taklit insan hareketi ve elin birleşik hareketi sağlamak için doğrusal seri elastik aktüatörler, döner seri elastik aktüatörler ve optimize edilmiş parmak bağlantılarından oluşur. 150 denemeden oluşan üç hastadan elde edilen sonuçlar, önerilen dış iskelet eldiven sisteminin bir rehabilitasyon cihazı olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir **(47).**

Pediatrik nörorehabilitasyonda robotik teknoloji üzerine yapılan pilot çalışmaya 46 hasta ve 47 ebeveyn katılmıştır. Hastalar robotik nörorehabilitasyon tedavisinin kullanımından sonra daha yüksek bir yaşam kalitesi ve memnuniyet bildirmişlerdir. Robotik tedavi gören hastaların ebeveynlerinin beklentileri ve memnuniyetleri, geleneksel tedavi görenlere göre orta derecede daha yüksek çıkmıştır. Bu pilot çalışmada robotik nörorehabilitasyon hastaların ve ebeveynlerin beklentilerinde önemli bir artış sağlamıştır (48). Son olarak Hemiplejik Serebral Palsi ve Obstetrik Brakiyal Pleksus'a bağlı motor bozuklukları olan pediatrik hastaların rehabilitasyonunda asistan olarak sosyal robot kullanımına ilişkin devam eden çalışmanın birtakım sonuçları sunulmuştur. Ursus adı verilen nöro-rehabilitasyon için geliştirilmiş sosyal robotun, motor bozuklukları olan pediatrik hastalarda temassız rehabilitasyon tedavilerine iddialı bir yaklaşımın yanı sıra sosyal robotların terapi iletkenleri olarak kullanılmasının etkisini belirlemek için bir değerlendirme metodolojisi önerilmiştir. Altı çocuk hastayla deneysel bir çalışma yapılmış ve sonuçlar açıklanmıştır. Ursus, hastaların gelişimlerinin kontrolünü objektif olarak analiz edebilecekleri yeni bir sistem sağlamıştır. Ayrıca Ursuslu hastalar, rehabilitasyon seansının geleneksel tedaviye göre daha eğlenceli ve motive edici olmasından keyif aldıklarını ifade etmiştir (49).

5. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), yaygın olarak görülen nörogelişimsel bir bozukluktur (50). Etyolojisi genetik ve çevresel faktörlere dayanmaktadır (50). Otizm spektrum bozukluğunda sosyal etkileşimde bozulmalar, ilginin azalması, davranışların tekrarlanması (51), yürütücü işlevlerde eksiklik (52), göz temasının bozulması (53) gibi başlıca problemler görülmektedir. Bunların yanında yürüyüş, denge ve koordinasyon, el becerisinde bozukluklar gibi motor semptomlar eşlik edebilmektedir (54). Bebeklikte 18 ay gibi kısa bir sürede teşhis edilebiliyor olsa da genel olarak 38-120 ay arasında teşhisi gerçekleşmektedir (55). OSB, yaygınlığının 2018'de %1.7 civarında olduğu belirtilmiştir. OSB tanısına yönelik prensipler Zihinsel Bozuklukların Tanısı ve İstatistiksel El Kitabının Beşinci Baskısı'na (DSM-V) dayanmaktadır (54).

Robot destekli yaklaşımlar otizmli çocuklarda rehabilitasyona destek olmak veya farklı tedavi aşamalarında veya değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır (56). Teknolojinin rehabilitasyona dahil edilmesinin gerekliliği ise otizmli çocukların teknolojik yöntemlere özellikle robotlara daha ilgili ve duyarlı olmasından ve etkileşime girmesinden kaynaklanmaktadır (57).

OSB'li çocuklarda robotik rehabilitasyonla ilgili çalışmaların genel olarak duygusal ve iletişim becerilerine odaklandığı görülmektedir (54). Aslında motor bozuklukların şiddeti ile duygusal ve iletişim bozuklukları arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur (58). Fakat robotik motor rehabilitasyona odaklanan sınırlı sayıda araştırma bulunduğu ve bunun önemli bir eksiklik olduğu 2019 yılında yapılan bir sistematik derlemede belirtilmiştir (54).

OSB'li çocuklarda önemli problem bir aktiviteyi sonlandırıp diğer aktiviteye geçişteki problemler yani geçiş problemidir (59). Bu problemi aşmak amacıyla Beaudoin ve ark. tarafından teknolojinin dahil olduğu bir geri bildirim yöntemi denemiştir. İki farklı teknolojik yöntemin uygulanabilirliğinin test edilmesi amaçlanmıştır. Yöntemlerden biri insansı robot iken diğeri ise katılımcının bileğine takılan yön verme özelliği olan elektronik bir bileziktir. Robot sistemi oda içerisinde çocuğun hareketlerinin gözlemlenmesi, hoparlörler aracılığıyla yönlendirilmesini içeriyordu. Diğer sistemde ise bilezikten gelen titreşimler aracılığıyla yönlendirme gerçekleşmekteydi. Sonuç olarak her iki teknolojinin otizmli çocuklar ve ebeveynleri arasında olumlu karşılandığı ve bunun yanında aktivite geçişlerinin kolaylaşmasına neden olduğu bulunmuştur (60).

Motor becerilerin zayıf olması el yazısında da bozukluklara neden olmaktadır. Motor becerilerde zorluk yaşayan bireylere yardımcı olmak amcıyla robot destekli tekrarlı hareket eğitimi uygulanmıştır. Otizm spektrum bozukluğu, SP, dikkat eksikliği bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğundan oluşan bir popülasyonda müdahalenin etkisi araştırılmıştır. Bir oyun konsolundan geliştirilen yazılım programı aracılığıyla yazı yazma stilleri ile ilgili detaylar belirlenmiştir. Daha sonra dokunmatik ip uçları aracılığıyla bireyler yönlendirilmiştir. Katılımcılar gözler kapalı olacak şekilde yazı yazma stilleri kullanmış ve sonuç olarak robot destekli proprioseptif egzersizler yapmışlardır. 9 yaşın üzerinde öğrenme problemi yaşayan tüm çocuklarda ince motor kontrolde anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Bunun yanında otizme spesifik ise çocukların yazılarının okunabilirliği artmıştır (61).

6. Duchenne Müsküler Distrofi

Duchenne Müsküler Distrofi (DMD), müsküler distrofiler arasında en sık görülen ve genetik geçişli nöromüsküler bir hastalıktır (62). Solunum ve iskelet kaslarında ilerleyici zayıflık, fonksiyonel bağımsızlıkta zorluklar, ve daha sonra-

ları ise skolyoz gibi kas iskelet sistemi deformiteleri eşlik etmektedir (63). Ortalama olarak yaşamın ilk 4 yılında semptomlar belirginleşip yaşıtlara göre farklılıklar ortaya çıktığında teşhis edilebilmektedir (64). DMD'li hastalarda ekstremitelerin etkin bir şekilde hareket ettirilememesi nedeniyle oluşan kontraktürlere yönelik harekete yardımcı dış iskelet sistemleri (65) ve yürüyüşe yardımcı dış iskelet sistemi (66) tasarımları mevcuttur.

Bos ve ark. tarafından DMD'li hastaların el fonksiyonlarını kolaylaştırmaya yönelik hidrolik sistemli aktif bir el ortezi geliştirilmiştir (62). 2018 yılında yapılan bir araştırmada geriye dönük olarak Wilmington Robotik Dış İskeleti'nin üst ekstremite hareket açıklığı ve fonksiyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu robotik desteği kullanan hastaların omuz ve dirsek eklem hareket açıklığında ve fonksiyonel performansında anlamlı iyileşme gözlenmiştir (67). DMD'li hastalarda önemli bir sorun proksimal kaslardaki ilerleyici zayıflıktır. Bu nedenle 2014 yılında aktif kol destek sisteminin hareket kontrolüne etkisi araştırılmıştır. Sistem temel olarak EMG ve kuvvete duyarlı kontrolün etkilerini incelemek üzerine oluşturulmuştur. 22 yaşındaki bir DMD hastasında sistemin uygulanabilirliği denenmiştir. Aktif dirsek ünitesi, dirsek fleksiyon ve ekstansiyon hareketi ile eli ağıza götürme aktivitesi oluşturulabilecek şekilde tasarlanmıştır. Her iki kontrol mekanizmasının da hasta üzerinde yapılan deneylerde hareketleri oluşturmada başarılı olduğu sadece bazı performans farklılıkları olduğu bulunmuştur (68).

2023 yılında yapılan bir dış iskelet tasarımında 5-8 yaş arası çocukların antropometrik özellikleri dikkate alınarak bir sistem tasarlanmıştır. Destek sisteminin ayağı frenle kilitlenebilirken diğer parçalar bacağın hareketine göre yönlendirilmektedir. 6 yaşındaki bir DMD hastası göz önünde bulundurularak yapılan simülasyonda sistemin doğru çalıştığı ve faydalı olduğu test edilmiştir (66).

7. Spinal Müsküler Atrofi

Spinal Müsküler Atrofi (SMA), genetik geçişli ve ölümcül nöromüsküler bir hastalıktır. Patogenezinde spinal kord seviyesinde alfa motor nöronların dejenerasyonu rol oynamaktadır (69). 100.000 kişide 1 oranında görülmektedir (70). Özelliklerine göre 3 ana grupta sınıflandırılmaktadır. Tip 1 hastalar otuma yeteneği kazanamazken, tip 2 hastalarda oturma yeteneği varken yürüme becerisi kazanılamamaktadır. Tip 3 hastalarda ise yürüme yeteneği bulunmamaktadır (71).

Yürüyüşe yardımcı dış iskelet sistemlerinin yürüme yeteneği kısıtlanan SP ve SMA'lı çocuklarda etkisinin araştırmak amacıyla 2021 yılında sistematik derleme yayınlanmıştır. 2021'e kadar SMA'lı hastalarda yürüyüşe destek sağlayan robotik sistemle alakalı bir araştırmaya rastlanmadığı ve araştırmaların SP'ye odaklandığı belirtilmiştir (72). Bu tarihten sonra bu konuda yapılan sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Mobilite yeteneği olmayan SMA'lı hastalarda yürüyüş desteği sağlayan robotik sistemin kas iskelet sistemi ve fonksiyonel yeteneklere

etkisi araştırılmıştır. ATLAS 2030 adlı cihaz 3-12 yaş arası çocuklar için tasarlanmıştır. Cihaz tasarımı sayesinde kalça, diz ve ayak bileği açısından farklı serbestlik derecesine sahiptir. Farklı 2 modda hastaya destek olabilmektedir. Bunlardan biri yürüyüşün özelliklerine göre ayarlanmış bir otomatik mod, diğeri ise hastanın hareket niyetine göre hareketi tamamlamasına yardımcı olan aktif destekli moddur. 3 DMD'li hasta üzerinde denenmiştir. Ve sonuç olarak kalça fleksör ve ekstansör kaslarının izometrik kuvveti ve kalça ve ayak bileğine ait eklem hareket açıklıklarında anlamlı artış gözlenmiştir (73). Cihazın ATLAS 2025 versiyonu ise SMA tip 2'li bir hasta üzerinde aktivite toleransı açısından incelenmiştir. 2 ay süresince 6 yaşındaki erkek çocuk hastanın evde yürüme ve diğer aktiviteler esnasında cihazı kullanması istenmiştir. Aktivite toleransı ve cihaz kullanım süresinde anlamlı iyileşme, yorgunlukta azalma ve işlevsel olarak da anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (74).

2021 yılında yapılan araştırmada üst ekstremite aktivitelerinde zorluk yaşadığı bilinilen DMD (3 hasta) ve SMA'lı hastalarda kol desteğinin fizibilitesi araştırılmıştır. Cihaz lastik bant sistemleriyle desteklenmekte ve harekete yardımcı olmaktadır. Katılımcıların çoğu cihazı kullanmakta büyük uyum göstermiş ve normal yaşamlarında da kullanmak istemişlerdir. Ve araştırmanın sonucunda cihaz kullanımı sonrasında aktif eklem hareket açıklığında artış ve aktivite sırasında yorgunlukta azalma bildirilmiştir (75).

8. Diğer Patalojiler

Yapılan bir çalışmada edinilmiş ya da konjenital olarak meydana gelmiş üst ekstremite hareket bozukluklarında robotik desteğin etkisine bakılmıştır. Hasta popülasyonu inme, travmatik beyin hasarı ve SP'li 5-15 yaşları arasındaki çocuklardan oluşmaktaydı. 6 haftalık 18 seanstan sonra hasta gruplarının motor fonksiyonlarında anlamlı iyileşme ve spastisite değerlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (76).

2010 yılında farklı santral yürüme bozukluklarına sahip pediatrik hastalarda yapılan bir araştırmada robot destekli yürüme platformuna sanal gerçeklik eğitimi eklenmiştir. Araştırmaya SP, multiple skleroz, spinal kord yaralanması, ensefelopati tanılarından oluşan ortalama yaşları 14.2 olan bir popülasyon dahil edilmiştir. Robot destekli yürüme platformunda (Lokomat) farklı koşullar gerçekleştirilmiştir. Bunlar normal yürümek, terapistin teşvikiyle yürümek, sanal gerçeklik desteği ve sanal gerçeklikle birlikte terapist yönlendirmesi koşulları gerçekleştirilmiştir. En önemli gelişmelerin sanal gerçeklik entegrasyonu ve terapist desteği aşamalarında olduğu belirlenmiştir (77). Aynı yılda yapılan bir araştırmada ise merkezi yürüme bozukluğu olan çocuklarda 3 hafta uygulanan robot yardımlı

koşu bandı terapisinin (Lokomat) 6 aylık takipte etkilerinin kalıcılığı araştırılmıştır. Çocukların yürüme ve ayakta durma fonksiyonlarındaki gelişmelerin 6 aylık takipte de korunduğu tespit edilmiştir (78).

Robotik rehabilitasyon dış iskelet sistemi ile harekete destek olması dışında dış gerçek bir robot terapisinin de rehabilitasyona faydası incelenmiştir. Ağır fiziksel engeli olan 2-8 yaş arasındaki çocuklarda yapılan bir araştırmada ZORA adlı robot aracılığıyla çeşitli egzersizler, dans terapisi, kognitif egzersiz ve robot kontrolüne olan dayalı program gerçekleştirmiştir. Grup egzersizleri ve bireysel seanslar uygulanmıştır. Terapatik ve eğitim amacıyla robotun kullanımı desteklenmiştir (79).

Ekinus cerrahisi sonrası ayak rehabilitasyonunda da ayak bileğine egzersiz imkanı sunan rehabilitasyon robotunun etkisinin araştırıldığı bir vaka çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya iki vaka dahil edilmiştir. Bunlardan biri Currarino sendromu olan 8 yaşında bir erkek çocuktu. Diğeri ise SP tanısı konulan 6 yaşında bir erkek çocuktu. Hybrid Assistive Limb adlı robotik dış iskelet sistemi kullanılmıştır. Cihaz ayak bileğinde fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerine izin vermektedir. Cerrahiden sonra hareketin izin verildiği dönemden itibaren 8 seans uygulanan terapiden sonra Currarino sendromlu çocukta yürüyüş sırasında duruş fazındaki eklem hareket açıklıklarında, SP'li çocukta ise hem duruş hem de sallanma fazındaki ayak bileği eklem hareket açıklıklarında anlamlı farklılığa neden olduğu belirtilmiştir (80).

KAYNAKLAR

1. Platz T, Sandrini G. Specialty grand challenge for neurorehabilitation research. Frontiers Media SA; 2020. p. 349.
2. Case LE, Apkon SD, Eagle M, Gulyas A, Juel L, Matthews D, et al. Rehabilitation management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2018;142(Supplement_2):S17-S33.
3. Roberts G, Howard K, Spittle AJ, Brown NC, Anderson PJ, Doyle LW. Rates of early intervention services in very preterm children with developmental disabilities at age 2 years. Journal of paediatrics and child health. 2008;44(5):276-80.
4. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. 2008.
5. Islam MR, Spiewak C, Rahman MH, Fareh R. A brief review on robotic exoskeletons for upper extremity rehabilitation to find the gap between research porotype and commercial type. Adv Robot Autom. 2017;6(2):10.4172.

6. Riener R, Frey M, Bernhardt M, Nef T, Colombo G, editors. Human-centered rehabilitation robotics. 9th International Conference on Rehabilitation Robotics, 2005 ICORR 2005; 2005: IEEE.

7. Cherni Y, Girardin-Vignola G, Ballaz L, Begon M. Reliability of maximum isometric hip and knee torque measurements in children with cerebral palsy using a paediatric exoskeleton–Lokomat. Neurophysiologie Clinique. 2019;49(4):335-42.

8. Van Hedel H, Severini G, Scarton A, O'Brien A, Reed T, Gaebler-Spira D, et al. Correction to: Advanced Robotic Therapy Integrated Centers (ARTIC): an international collaboration facilitating the application of rehabilitation technologies. J Neuroeng Rehabil. 2018;15:36.

9. Oña E, Cano-de La Cuerda R, Sánchez-Herrera P, Balaguer C, Jardón A. A review of robotics in neurorehabilitation: towards an automated process for upper limb. Journal of healthcare engineering. 2018;2018.

10. Plaza A, Hernandez M, Puyuelo G, Garces E, Garcia E. Lower-Limb Medical and Rehabilitation Exoskeletons: A Review of the Current Designs. IEEE Rev Biomed Eng. 2023;16:278-91.

11. Onis Md, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World health Organization. 2007;85(9):660-7.

12. Ganley KJ, Powers CM. Gait kinematics and kinetics of 7-year-old children: a comparison to adults using age-specific anthropometric data. Gait & posture. 2005;21(2):141-5.

13. Fosch-Villaronga E, Čartolovni A, Pierce RL. Promoting inclusiveness in exoskeleton robotics: addressing challenges for pediatric access. Paladyn, Journal of Behavioral Robotics. 2020;11(1):327-39.

14. Keller U, van Hedel HJ, Klamroth-Marganska V, Riener R. ChARMin: The first actuated exoskeleton robot for pediatric arm rehabilitation. IEEE/ASME Transactions on Mechatronics. 2016;21(5):2201-13.

15. Gonzalez A, Garcia L, Kilby J, McNair P. Robotic devices for paediatric rehabilitation: a review of design features. BioMedical Engineering OnLine. 2021;20(1):89.

16. Messier CFEJWPI, Project No. AHH-. History and future of rehabilitation robotics. 2010.

17. Gupta M, Kalra R. A Review on Potential of Robotic Rehabilitation in Health Care System. 2021.

18. Gopura RARC, Kiguchi K, Bandara DSV, editors. A brief review on upper extremity robotic exoskeleton systems. 2011 6th International Conference on Industrial and Information Systems; 2011 16-19 Aug. 2011.

19. Mosher RS. Handyman to hardiman. Sae Transactions. 1968:588-97.

20. Makinson BJJ. Research and development prototype for machine augmentation of human strength and endurance. hardiman i project. 1971.

21. Kazerooni H, Racine J-L, Huang L, Steger R, editors. On the control of the berkeley lower extremity exoskeleton (BLEEX). Proceedings of the 2005 IEEE international conference on robotics and automation; 2005: IEEE.

22. Falzarano V, Marini F, Morasso P, Zenzeri J. Devices and Protocols for Upper Limb Robot-Assisted Rehabilitation of Children with Neuromotor Disorders. Applied Sciences [Internet]. 2019; 9(13).

23. Maira B, Sholpan B. Effectiveness of the combined use of robotic kinesiotherapy and botulinum therapy in the complex rehabilitation of children with cerebral palsy. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2018;11(9):360-4.

24. Ren K, Gong X-M, Zhang R, Chen X-H. Effects of virtual reality training on limb movement in children with spastic diplegia cerebral palsy. Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. 2016;18(10):975-9.

25. Marchal-Crespo L, Reinkensmeyer DJ. Review of control strategies for robotic movement training after neurologic injury. Journal of neuroengineering and rehabilitation. 2009;6(1):1-15.

26. Bonanno M, Militi A, La Fauci Belponer F, De Luca R, Leonetti D, Quartarone A, et al. Rehabilitation of Gait and Balance in Cerebral Palsy: A Scoping Review on the Use of Robotics with Biomechanical Implications. J Clin Med. 2023;12(9).

27. Bayon C, Raya R, Lara SL, Ramirez O, Serrano J, Rocon E. Robotic therapies for children with cerebral palsy: a systematic review. Transl Biomed. 2016;7(1):44.

28. Lefmann S, Russo R, Hillier S. The effectiveness of robotic-assisted gait training for paediatric gait disorders: systematic review. Journal of neuroengineering and rehabilitation. 2017;14(1):1-10.

29. Bunge LR, Davidson AJ, Helmore BR, Mavrandonis AD, Page TD, Schuster-Bayly TR, et al. Effectiveness of powered exoskeleton use on gait in individuals with cerebral palsy: A systematic review. PLoS One. 2021;16(5):e0252193.

30. Martinez LC, Mendoza SM. Efectividad de los sistemas automatizados de marcha en niños con parálisis cerebral: una revisión sistemática. Fisioterapia. 2020;42(2):75-84.

31. Nedergård H, Arumugam A, Sandlund M, Brråndal A, Häger CK. Effect of robotic-assisted gait training on objective biomechanical measures of gait in persons post-

stroke: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neuroengineering and Rehabilitation. 2021;18(1):1-22.

32. Llamas-Ramos R, Sánchez-González JL, Llamas-Ramos I. Robotic Systems for the Physiotherapy Treatment of Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(9).

33. Wang Y, Zhang P, Li C. Systematic review and network meta-analysis of robot-assisted gait training on lower limb function in patients with cerebral palsy. Neurol Sci. 2023.

34. Cortés-Pérez I, González-González N, Peinado-Rubia AB, Nieto-Escamez FA, Obrero-Gaitán E, García-López H. Efficacy of Robot-Assisted Gait Therapy Compared to Conventional Therapy or Treadmill Training in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review with Meta-Analysis. Sensors (Basel). 2022;22(24).

35. Conner BC, Remec NM, Lerner ZF. Is robotic gait training effective for individuals with cerebral palsy? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rehabil. 2022;36(7):873-82.

36. Volpini M, Aquino M, Holanda AC, Emygdio E, Polese J. Clinical effects of assisted robotic gait training in walking distance, speed, and functionality are maintained over the long term in individuals with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Disabil Rehabil. 2022;44(19):5418-28.

37. Hunt M, Everaert L, Brown M, Muraru L, Hatzidimitriadou E, Desloovere K. Effectiveness of robotic exoskeletons for improving gait in children with cerebral palsy: A systematic review. Gait Posture. 2022;98:343-54.

38. Meneses Castaño C, Penagos P, Yamile Jaramillo B. [Effectiveness of robotic technology and virtual reality for the rehabilitation of motor function in cerebral palsy. Systematic review]. Rehabilitacion (Madr). 2023;57(3):100752.

39. Chen YP, Howard AM. Effects of robotic therapy on upper-extremity function in children with cerebral palsy: A systematic review. Dev Neurorehabil. 2016;19(1):64-71.

40. Raducha JE, Cohen B, Blood T, Katarincic J. A review of brachial plexus birth palsy: Injury and rehabilitation. Rhode Island Medical Journal. 2017;100(11):17-21.

41. Kubota S, Mutsuzaki H, Yoshikawa K, Takeuchi R, Endo Y, Koseki K, et al. Safety and efficacy of robotic elbow training using the upper limb single-joint hybrid assistive limb combined with conventional rehabilitation for bilateral obstetric brachial plexus injury with co-contraction: a case report. Journal of Physical Therapy Science. 2019;31(2):206-10.

42. Chuang DC-C, Yeh M-C, Wei F-C. Intercostal nerve transfer of the musculocutaneous nerve in avulsed brachial plexus injuries: evaluation of 66 patients. The Journal of hand surgery. 1992;17(5):822-8.

43. Waikakul S, Wongtragul S, Vanadurongwan V. Restoration of elbow flexion in branchial plexus avulsion injury: Comparing spinal accessory nerve transfer with intercostal nerve transfer. The Journal of hand surgery. 1999;24(3):571-7.

44. Kubota S, Kadone H, Shimizu Y, Hara Y, Kubo T, Watanabe H, et al. Robotic rehabilitation training with a newly developed upper limb single-joint Hybrid Assistive Limb (HAL-SJ) for elbow flexor reconstruction after brachial plexus injury: a report of two cases. Journal of orthopaedic surgery. 2018;26(2):2309499018777887.

45. Kubota S, Hara Y, Shimizu Y, Kadone H, Kubo T, Marushima A, et al. A newly developed upper limb single-joint HAL in a patient with elbow flexion reconstruction after traumatic brachial plexus injury: a case report. Interdisciplinary Neurosurgery. 2017;10:66-8.

46. Snow PW, Dimante D, Sinisi M, Loureiro RC, editors. Virtual Reality combined with Robotic facilitated movements for pain management and sensory stimulation of the upper limb following a Brachial Plexus injury: A case study. 2022 International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR); 2022: IEEE.

47. Xu W, Guo Y, Bravo C, Ben-Tzvi P. Design, Control, and Experimental Evaluation of a Novel Robotic Glove System for Patients With Brachial Plexus Injuries. IEEE Transactions on Robotics. 2022;39(2):1637-52.

48. Gilardi F, De Falco F, Casasanta D, Andellini M, Gazzellini S, Petrarca M, et al. Robotic technology in pediatric neurorehabilitation. A pilot study of human factors in an italian pediatric hospital. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(10):3503.

49. Suárez Mejías C, Echevarría C, Nuñez P, Manso L, Bustos P, Leal S, et al. Ursus: A robotic assistant for training of children with motor impairments. Converging clinical and engineering research on neurorehabilitation: Springer; 2013. p. 249-53.

50. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Translational pediatrics. 2020;9(Suppl 1):S55-s65.

51. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.

52. Pennington BF, Ozonoff S. Executive Functions and Developmental Psychopathology. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 1996;37(1):51-87.

53. Kohli M, Kar AK, Sinha S. Robot facilitated rehabilitation of children with autism spectrum disorder: A 10 year scoping review. Expert Systems. 2023;40(5):e13204.

54. Jouaiti M, Hénaff P. Robot-Based Motor Rehabilitation in Autism: A Systematic Review. International Journal of Social Robotics. 2019;11(5):753-64.

55. van ’t Hof M, Tisseur C, van Berckelear-Onnes I, van Nieuwenhuyzen A, Daniels AM, Deen M, et al. Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. Autism. 2020;25(4):862-73.

56. Saleh MA, Hanapiah FA, Hashim H. Robot applications for autism: a comprehensive review. Disability and Rehabilitation: Assistive Technology. 2021;16(6):580-602.

57. Arpaia P, Bravaccio C, Corrado G, Duraccio L, Moccaldi N, Rossi S, editors. Robotic Autism Rehabilitation by Wearable Brain-Computer Interface and Augmented Reality. 2020 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA); 2020 1 June-1 July 2020.

58. Dadgar H, Rad JA, Soleymani Z, Khorammi A, McCleery J, Maroufizadeh S. The relationship between motor, imitation, and early social communication skills in children with autism. Iranian journal of psychiatry. 2017;12(4):236.

59. Schreibman L, Whalen C, Stahmer AC. The use of video priming to reduce disruptive transition behavior in children with autism. Journal of positive behavior interventions. 2000;2(1):3-11.

60. Beaudoin AJ, Pedneault F, Houle M, Bilodeau C, Gauvin MP, Groleau D, et al. Case study assessing the feasibility of using a wearable haptic device or humanoid robot to facilitate transitions in occupational therapy sessions for children with autism spectrum disorder. Journal of rehabilitation and assistive technologies engineering. 2021;8:20556683211049041.

61. Palsbo SE, Hood-Szivek P. Effect of Robotic-Assisted Three-Dimensional Repetitive Motion to Improve Hand Motor Function and Control in Children With Handwriting Deficits: A Nonrandomized Phase 2 Device Trial. The American Journal of Occupational Therapy. 2012;66(6):682-90.

62. Bos RA, Nizamis K, Plettenburg DH, Herder JL, editors. Design of an Electrohydraulic Hand Orthosis for People with Duchenne Muscular Dystrophy Using Commercially Available Components. 2018 7th IEEE International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (Biorob); 2018 26-29 Aug. 2018.

63. Kooren PN, Lobo-Prat J, Keemink AQL, Janssen MM, Stienen AHA, Groot IJMd, et al., editors. Design and control of the Active A-Gear: A wearable 5 DOF arm exoskeleton for adults with Duchenne muscular dystrophy. 2016 6th IEEE

International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob); 2016 26-29 June 2016.

64. Pane M, Scalise R, Berardinelli A, D'Angelo G, Ricotti V, Alfieri P, et al. Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Disorders. 2013;23(6):451-5.

65. Nizamis K, Stienen AHA, Kamper DG, Keller T, Plettenburg DH, Rouse EJ, et al. Transferrable Expertise From Bionic Arms to Robotic Exoskeletons: Perspectives for Stroke and Duchenne Muscular Dystrophy. IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics. 2019;1(2):88-96.

66. Arcos-Legarda J, Torres D, Velez F, Rodríguez H, Parra A, Gutiérrez Á. Mechatronics Design of a Gait-Assistance Exoskeleton for Therapy of Children with Duchenne Muscular Dystrophy. Applied Sciences [Internet]. 2023; 13(2).

67. Estilow T, Glanzman AM, Powers K, Moll A, Flickinger J, Medne L, et al. Use of the Wilmington Robotic Exoskeleton to Improve Upper Extremity Function in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. The American Journal of Occupational Therapy. 2018;72(2):7202345010p1-p5.

68. Lobo-Prat J, Kooren PN, Keemink AQL, Paalman MI, Hekman EEG, Veltink PH, et al., editors. Design and control of an experimental active elbow support for adult Duchenne Muscular Dystrophy patients. 5th IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics; 2014 12-15 Aug. 2014.

69. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini EJOjord. Spinal muscular atrophy. 2011;6(1):1-10.

70. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q–linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017;12(1):124.

71. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7–9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. Neuromuscular Disorders. 2015;25(7):593-602.

72. Cumplido C, Delgado E, Ramos J, Puyuelo G, Garcés E, Destarac MA, et al. Gait-assisted exoskeletons for children with cerebral palsy or spinal muscular atrophy: A systematic review. NeuroRehabilitation. 2021;49(3):333-48.

73. Cumplido-Trasmonte C, Ramos-Rojas J, Delgado-Castillejo E, Garcés-Castellote E, Puyuelo-Quintana G, Destarac-Eguizabal MA, et al. Effects of ATLAS 2030 gait exoskeleton on strength and range of motion in children with spinal muscular atrophy II: a case series. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2022;19(1):75.

74. Garces E, Puyuelo G, Sánchez-Iglesias I, Francisco del Rey JC, Cumplido C, Destarac M, et al. Using a robotic exoskeleton at home: An activity tolerance case study of a child with spinal muscular atrophy. Journal of Pediatric Nursing. 2022;67:e71-e8.

75. Janssen M, Horstik J, Klap P, de Groot IJM. Feasibility and effectiveness of a novel dynamic arm support in persons with spinal muscular atrophy and duchenne muscular dystrophy. J Neuroeng Rehabil. 2021;18(1):84.

76. Frascarelli F, Masia L, Di Rosa G, Cappa P, Petrarca M, Castelli E, et al. The impact of robotic rehabilitation in children with acquired or congenital movement disorders. Eur J Phys Rehabil Med. 2009;45(1):135-41.

77. Brütsch K, Schuler T, Koenig A, Zimmerli L, Mérillat S, Lünenburger L, et al. Influence of virtual reality soccer game on walking performance in robotic assisted gait training for children. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2010;7(1):15.

78. Borggraefe I, Kiwull L, Schaefer J, Koerte I, Blaschek A, Meyer-Heim A, et al. Sustainability of motor performance after robotic-assisted treadmill therapy in children: an open, non-randomized baseline-treatment study. European journal of physical rehabilitation medicine. 2010;46(2):125-31.

79. van den Heuvel RJF, Lexis MAS, de Witte LP. Robot ZORA in rehabilitation and special education for children with severe physical disabilities: a pilot study. International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation. 2017;40(4):353-9.

80. Takahashi K, Mutsuzaki H, Yoshikawa K, Yamamoto S, Koseki K, Takeuchi R, et al. Robot-Assisted Ankle Rehabilitation Using the Hybrid Assistive Limb for Children after Equinus Surgery: A Report of Two Cases. Pediatric Reports [Internet]. 2022; 14(3):[338-51 pp.].

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 30

ISBN: 978-625-6971-99-8

KRONİK YARALAR VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hemşire Muzaffer BOYACI[1]

Doç. Dr. Serpil YÜKSEL[2]

1. YARA

Yara, insanlığın var olduğu günden beri var olan ve yaş farketmeksizin tüm insanları etkileyen küresel bir sorundur (Yüksel, 2021). Yara; travma, hastalık ve cerrahi girişim gibi faktörler nedeniyle dokunun fizyolojik özelliklerinin kaybıdır (Kurtoğlu ve Karataş, 2009). Kısaca yara, dokudaki işlevselliğin ve bütünlüğün bozulması sonucu oluşan hasar olarak tanımlanmaktadır (Öztaş, 2021; Yüksel, 2021). Dokunun işlevselliğinin eski haline dönme süreci ise yara iyileşmesi olarak tanımlanmaktadır (Öztaş, 2021). Yaralar iyileşme özelliklerine ve sürelerine göre akut ve kronik yaralar olarak iki başlık altında sınıflandırılmaktadır (Yüksel, 2021). Akut yaralar, 4-6 hafta içerisinde iyileşme evrelerinin hepsini başarı ile tamamlayarak iyileşen yara türleridir (Öztaş, 2021; Yüksel, 2021). Kronik yaralar ise etken varlığı sebebiyle yara iyileşmesinin yavaş olduğu ya da iyileşme aşamalarının tamamlanamadığı veya zor ve uzun sürede tamamlandığı, iyileşme süresi 4-6 haftadan daha uzun süren yaralardır (Kurtoğlu ve Karataş, 2009; Yüksel, 2021).

1.1. Yara İyileşmesi

Organizma yaraları en hızlı şekilde kapatarak fizyolojik özelliklerini tekrar eski haline getirmek ve dokuların devamlılığını sağlamak ister (Kurtoğlu ve Karataş, 2009; Taşdemir, 2018). Bu nedenle, temel özelliği hücre bölünmesi olan yara iyileşmesi organizma için vazgeçilmez bir olaydır (Kurtoğlu ve Karataş, 2009). Yara iyileşmesinin temel organizasyonu ve en önemli özelliği kollojen sentezi olup, sentezlenmiş olan kollajen lifleri dokular arasında bağlanarak dokunun birleşmesini ve sağlam olmasını sağlamaktadır (Parsak ve ark., 2007). Yara

[1] Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis
ORCID: 0009-0000-6164-2902
[2] Necmettin Erbakan Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi
ORCID: 0000-0001-6881-8288

iyileşme süreci birbiri içine geçen üç temel aşamadan oluşmaktadır (Kurtoğlu ve Karataş, 2009; Parsak ve ark., 2007; Yüksel, 2021). Bu aşamalar, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon aşamalarıdır (Aygin ve ark.,2021; Öztaş, 2021). Yara iyileşme aşamaları, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olarak dört aşamada da sınıflandırılabilmektedir (Taşdemir, 2018).

1.1.1. İnflamasyon fazı

Yara oluşumundan itibaren 4-6 güne devam eden aşama inflamasyon aşamasıdır (Taşdemir, 2018). Temel amacı iyileşme ve onarım için en uygun ortamı oluşturmak ve bölgesel hasarı engellemek olan bu aşamada iki temel yanıt bulunmaktadır (Taşdemir, 2018; Yüksel, 2021). Bunlardan ilki kanamanın durduğu, yani hemostazın gerçekleştiği damarsal yanıt aşamasıdır (Bulut, 2022; Yüksel, 2021). Damarsal yanıtta ilk olarak norepinefrin ve seratonin etkisi ile vazokonstrüksiyonu sağlanır (Taşdemir, 2018). Hasarlanmış damar duvarındaki kollajene temas eden trombositler hasarlı endotele ve birbirlerine tutunarak bir tıkaç oluştururlar ve bu tıkaç fibrinojenden üretilen fibrin ağa tutunur ve bu şekilde pıhtı oluşur (Bulut, 2022; Yüksel, 2021). Bu pıhtı fibroz dokuda büyüyerek damardaki hasarın onarılmasını sağlar (Parsak ve ark., 2007). Hücresel yanıtta ise nötrofiller ve makrofajlar etkindir (Yüksel, 2021). Nötrofiller yaralı bölgeye ilk ulaşan lökositlerdir (Parsak ve ark., 2007; Öztaş, 2021; Yüksel, 2021). Amaçları bölgedeki yabancı madde, ölü doku ve bakterileri fagosite ederek yaranın temizlenmesidir (Bulut, 2022; Öztaş, 2021). Makrofajlar ise 3-7 gün içinde yaralı alana ulaşan ikinci fagositik hücrelerdir (Bulut, 2022; Parsak ve ark., 2007; Yüksel, 2021).

1.1.2. Proliferasyon fazı

Yara oluşumundan yaklaşık 4-6 gün sonra başlayan evredir (Öztaş, 2021). Bu evrede fibroblastlar kollajen lifleri üretirler ve bu lifler yara bölgesinin gerilme kuvvetini ve kontraksiyonu oluştururlar (Kurtoğlu ve Karataş, 2009; Öztaş, 2021). Bu evre iki hafta kadar devam edebilir (Kurtoğlu ve Karataş, 2009). Bu evrede, kollajen sentezi, anjiyogenez, granülasyon ve epitelizasyon olmak üzere dört aşama yer almaktadır (Bulut, 2022; Çelik, 2021). Yara oluşumundan ortalama yedi gün sonra kollajen sentezi en üst düzeydedir, ikinci hafta sentez hızı daha da artar, üçüncü haftada yapım-yıkım hızı eşitlenir ve dördüncü haftada kollajen üretimi azalır (Taşdemir, 2018).

1.1.3. Maturasyon fazı

Proliferasyon fazının bitmesi ile başlayıp yıllarca devam eden aşamadır (Kurtoğlu ve Karataş, 2009; Yükseli 2021). Bu aşamada kollajen lifleri yeniden şekillenir ve skar dokusu oluşur (Kurtoğlu ve Karataş, 2009; Öztaş, 2021).

2. KRONİK YARALAR

Kronik yaralar, çeşitli faktörler nedeniyle iyileşme safhaları geciken veya üç aydan daha uzun süre geçmesine rağmen iyileşme aşamalarını göstermeyen ve

tedaviye olumlu yanıt vermeyen yara türü olarak tanımlanmaktadır (Akan, 2022; Coşkun ve ark., 2016). Akut yara iyileşmesinde iyileşme evrelerinin tamamlanmasını engelleyen sebepler az olmasına karşın kronik yaralarda iyileşmeyi engelleyen ve geciktiren birtakım faktörler vardır (Coşkun ve ark., 2016; Sivrikaya ve Erdem, 2019). Bu faktörler arasında hastanın yaşı, sigara kullanımı, beden kütle indeksi yüksekliği ve Diyabetes Mellitus (DM) ön plandadır (Sivrikaya ve Erdem, 2019). Kronik yaralarda doku oksijenlenmesi yetersizdir (Akan, 2022; Coşkun ve ark., 2016; Güner ve Özgencil 2021). Yara yatağında parsiyel oksijen basıncının 30-40 mmHg'den düşük olması durumunda, bu oksijen yara yatağındaki hücrelerin enerji ihtiyaçlarını karşılayamaz ve fagositoz gibi hücresel aktiviteler aksar (Coşkun ve ark., 2016, Sönmez, 2007). Bu nedenle, risk faktörleri dışında bir yaranın kronikleşmesinde rol oynayan temel iki faktörden biri doku hipoksisi ve hiposi nedeniyle oluşan yara enfeksiyonudur (Akan, 2022; Güner ve Özgencil 2021). Kronik yaralar etiyolojilerine göre; basınç yaralanmaları, arteriyel ülserler, venöz ülserler ve diyabetik ayak yaraları olarak dört başlık altında incelenir (Akan, 2022; Coşkun ve ark. 2016).

2.1. Basınç Yaralanmaları

Basınç yaralanmaları, farklı yaş gruplarında görülebilen, hastanede yatış süresini, tedavi ve bakım maliyetini artıran ciddi sorunlardır (Coşkun ve ark. 2016). Basınç yaralanmaları, dış koşullar ile birlikte fizyolojik koşulların da bir arada gelişmesi sonucu kemik çıkıntılar üzerindeki dokularda oluşan lokalize hasar olarak tanımlanmaktadır (Edsberg ve ark., 2016; Sivrikaya ve Erdem, 2019). Normal seviyedeki kapiller basınç vücudun değişik bölgelerinde 16-33 mmHg arasında değişmektedir (Parlar Köprülü ve ark., 2022; Sivrikaya ve Erdem, 2019). Basıncı 33 mmHg üzerine çıkması durumunda artan basınç, kapillerleri tıkayarak dokuların oksijensiz kalmasına, basınç bölgesi ve çevresindeki hücrelerin ölümüne, dolayısıyla yumuşak doku nekrozuna ve ülsere neden olur (Parlar Köprülü ve ark., 2022).

Basınç yaralamamaları genellikle sakral bölgede, topuklarda ve torakonterler gibi kemiklerin oluşturduğu basının fazla olduğu bölgelerde görülmekte (Sivrikaya ve Erdem, 2019) ve altılı evreleme sistemi ile evrelendirilmektedir (Tablo 1) tanımlanmaktadır (Edsberg ve ark., 2016). Basınç yaralarının oluşmadan engellenmesi için geniş yaş gruplarına uygulanabilen risk ölçekleri oluşturulmuştur (Parlar Köprülü ve ark., 2022; Sivrikaya ve Erdem, 2019). Bu ölçeklerden ülkemizde en yaygın kullanılanları Braden ve Norton Risk Değerlendirme ölçekleridir (Sivrikaya ve Erdem, 2019).

Tablo 1. Basınç yaralanmalarının evrelendirilmesi

Evre 1	Cilt dokusunda bozulma olmadığı ve kemiklerin basınç bölgelerindeki dokularda kızarıklık oluşan evredir. Bu evre hastalar için riskli evredir. Hastalara pozisyon vererek risk azaltılabilir.
Evre 2	Ciltte herhangi bir bozulma yoktur sadece yüzeysel yaralar vardır.
Evre 3	Tam kalınlıklı doku kaybının olduğu evredir. Yara kas ve tendonlara kadar ulaşmadığı için kas ve tendonlar görülemez. Sadece yağ dokusu görülür.
Evre 4	Yarada kemik kas ve iskelet dokusunun tamamen görüldüğü tam kalınlıklı doku kaybının olduğu evredir.
Evrelendirilemeyen evre	Evrelendirilemeyen basınç yaralarında yara nekrotik doku ve kabuk ile kaplı durumdadır.
Derin doku basınç yaralanmaları	Sağlam deride mor ve kahverengi ya da içi kan ile dolu olan keseciklerin oluşturduğu doku hasarıdır.

2.2. Arteriyel Ülserler

Arteriyel ülserler yetersiz kanlanma ve iskemi sebebiyle zor iyileşen yaralardır (Sieggreen ve ark., 2016). Arteriyel ülserlerde, dokuda hipoksiye neden olan dolaşım sorunları vardır (Yenidünya ve ark., 2005). Ülserin tabanında gri renkli sağlıksız bir granülasyon dokusu, bölgesel ağrı, deride solukluk ve soğukluk vardır (Sieggreen ve ark., 2016; Yenidünya ve ark., 2005).

2.3. Venöz Ülserler

Venöz hipertansiyon, kapiller ve lenfatik mikrosirkülasyonların neden olduğu kapiller sızıntı, fibrin birikimi, kan ürünlerinin birikimi, enfeksiyon gibi faktörler nedeniyle oluşan histolojik ve yapısal değişiklikler, doku oksijenlenmesini bozarak venöz ülserelere neden olurlar (Coşkun ve ark., 2016; Ekim, 2017). Venöz ülserler, diyabetik yaralara ve basınç yaralanmalarına göre daha yüzeysel yaralardır, ancak tekrarlama riskleri yüksektir (Coşkun ve ark., 2016; Ekim, 2017). Bu hastaların sağlıklı yaşam biçimi davranışları geliştirmesi ve sürekli kontrol altında tutulması gerekmektedir (Akan, 2022).

2.4. Diyabetik Ayak Yaraları

Diyabetik ayak yaraları, görülme sıklığı yüksek kronik yaralardır (Akan, 2022; Parlar Köprülü ve ark., 2022). DM'un dünya çapında artması bu hastalığın komplikasyonlarının da görülme sıklığını artırmıştır (Sivrikaya ve Erdem, 2019;

ISBN: 978-625-6971-99-8

Cole ve Florez, 2020). DM'lu hastalarda, hiperglisemi, insülin direnci ve oksidatif stres gibi bozuklukluların varlığı doku hasarını daha da artırmaktadır (Akan, 2022; Sivrikaya ve Erdem, 2019). Yarada artan oksidatif stres yara iyileşme basamaklarından olan proliferasyon fazının ilerlemesini engelleyerek yara iyileşmesini geciktirmekte, diyabetik ayak yarası oluşumuna neden olmaktadır (Parlar Köprülü ve ark., 2022).

Diyabetik ayak yaralarının önlenmesinde glisemik kontrolün sağlanması önemlidir (Coşkun ve ark. 2016). Yaradaki ölü hücrelerin temizlenmesi, fazla eksudanın uzaklaştırılması, yarada uygun nemin sağlanması ve yarada oluşabilecek basıncın engellenmesi diyabetik ayak yaralarında ilk tedavi basamağıdır (Akan, 2022; Sivrikaya ve Erdem, 2019). Diyabetik ayak yarasının önlenmesinde hastalara, risk faktörlerini ve ayak bakımını kapsayan eğitimin verilmesi, özellikle sigara kullanmama, diyetine dikkat etme, hipertansiyon ve hiperglisemi kontrolünü yapma, ayak muayenesi yapma, ayak hijyeni ve doğru ayakkabı kullanma açısından bilgilendirilmesi çok önemlidir (Coşkun ve ark. 2016; Sivrikaya ve Erdem, 2019). Diyabetik ayak yaralarının sınıflandırılmasında, PEDIS, UTSA ve Wagner sınıflandırılmaları kullanılmakta olup, en sık kullanılanı Wagner sınıflandırmasıdır (Tablo 2) (Sivrikaya ve Erdem, 2019).

Tablo 2. Wagner sınıflandırması

Evre	**Tanım**
Evre 0	Ayakta yara bulunmaz sadece nasır oluşumu vardır.
Evre 1	Yüzeysel yara oluşumları vardır.
Evre 2	Tendon ligament veya ekleme penetre olmuş derin ülser varlığı vardır.
Evre 3	Apse veya kemik iltihabı ile birlikte seyreden derin ülser varlığı
Evre 4	Topuk veya ayağın bir kısmında oluşan gangren ve nekrotik alanlar
Evre 5	Son evredir. Amputasyon gerektiren gangren varlığı durumudur.

3. KRONİK YARALARIN İYİLEŞMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

3.1. Negatif Basınçlı Yara Tedavisi

Akut ve kronik yaraların tedavisinde kullanılan bu yöntem, negatif basınç ilkesi ile yara yatağındaki eksudanın uzaklaştırılmasına olanak sağlayan invaziv olmayan bir girişimdir (Coşkun ve ark., 2016). Yaranın bulunduğu yere ve eksudanın miktarına göre farklı basınçlar uygulanabilmekte olup, sıklıkla 125 mmHg ve altındaki basınçlar uygulanmaktadır (Coşkun ve ark., 2016; Mutlu ve Yılmaz, 2019). Bu tedavinin amacı, yara yatağındaki aşırı eksudayı uzaklaştırmak, inflamatuar yanıtı azaltmak, granülasyon dokusu oluşumunu ve angiogenezi hızlandırmaktır (Mutlu ve Yılmaz, 2019).

3.2. Büyüme Faktörlerinin Kullanılması

Hücrelerin farklılaşması ve bölünmesinde, enzimlerim ve proteinlerin sentezinde etkili olan büyüme faktörleri, hücresel çoğalmayı ve anjiyogenezi uyararak kronik yaraların tedavisinde etkili olmaktadırlar (Mutlu ve Yılmaz, 2019; Öztopalan ve ark, 2017).

3.3. Magot (Larva) Tedavisi

Lucilia sericata sineğinin larvalarının sterilleştirilmesi ve kronik yaraların tedavisinde kullanılması esasına dayalı yöntemdir (Coşkun ve ark. 2016). Kronik yaralarda nekrotik doku oluşumu, bakteri miktarının artmasına, granülasyon ve epitelizasyon oluşumunun engellenmesine neden olmaktadır (Coşkun ve ark. 2016; Mutlu ve Yılmaz, 2019). Bu tür yaralarda iyileşme için nekrotik dokuların yara ortamından uzaklaştırması gerekmektedir (Coşkun ve ark. 2016; Mutlu ve Yılmaz, 2019). Larvaların, debritman ve dezenfeksiyon sağlayarak yara enfeksiyonlarının tedavisinde ve iyileşmenin hızlandırılmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Coşkun ve ark. 2016; Gazi ve ark., 2019). Larvalar nekrotik dokuları yara yatağından uzaklaştırırken, sağlıklı dokunun da korunmasını sağlamaktadır (Mutlu ve Yılmaz, 2019; Gazi ve ark., 2019).

3.4. Ozon Tedavisi

Ozon tedavisi, %0.5-5 oranlarında ozon içeren gaz karışımlarından oluşmakta ve kronik yaraların tedavisinde topikal olarak uygulanmaktadır (Coşkun ve ark. 2016). Topikal uygulamalarda ozonlaştırılmış yağın yara üzerine uygulanması ile kullanılırken sistematik uygulamalarda yaralı uzuv bir torbaya alınarak içeriye ozon ve oksijen karışımı verilmektedir (Coşkun ve ark. 2016; Mutlu ve Yılmaz, 2019). Tedavi süresi 15-20 dakika arasında değişmektedir (Mutlu ve Yılmaz, 2019).

ISBN: 978-625-6971-99-8

3.5. Elektrik Stimülasyonu

Kronik yaralarda iyileşmeyi hızlandırmak için kullanılan yöntemlerden biri olan elektrik stimülasyonu, yara bölgesindeki cilt yüzeyine elektrik akımı uygulaması esasına dayanmaktadır (Mutlu ve Yılmaz, 2019). Elektrik stimülasyonu, yaradaki DNA sentezinin uyarılmasına, kanlanmanın ve hücre sayısının artmasına, granülasyon oluşumunun hızlanmasına yardım eden bir yöntem olup, hastanın üzerinde kolayca taşınabilmesi avantaj sağlamaktadır (Mutlu ve Yılmaz, 2019; Demir ve ark., 2010) .

3.6. Kök Hücre Tedavisi

Kendini yenileyebilerek farklılaşan hücreler kök hücre olarak isimlendirilmektedir (Mutlu ve Yılmaz, 2019; Tekeli ve ark.,2016). Mezankimal kök hücrelerden oluşan kök hücreler kronik yaraların iyileşmesinde ve skar dokusu oluşumunun azaltılmasında kullanılmaktadır (Mutlu ve Yılmaz, 2019; Tekeli ve ark.,2016).

3.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Kronik yaralar, yeterli perfüzyon ve oksijenin yara yatağına ulaşmaması, enfeksiyon gelişmesi gibi nedenlerle yara iyileşme aşamalarının uzadığı zor iyileşen yaralardır (Coşkun ve ark., 2016; Ozan ve ark., 2017). Kronik yaralarda iyileşmenin olmaması veya gecikmesi durumlarında ülserasyon ve enfeksiyon oluşmaktadır (Aydın, 2022). Özellikle hipoksi, enfeksiyon ve iskemi oluşum riskini artırmaktadır (Aydın, 2022; Ozan ve ark., 2017; Coşkun ve ark., 2016).

Hiperbarik oksijen tedavisi, diyabetik ayak yaralarında, ampütasyon yaralarında ve venöz ülserlerde yaygın kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir (Ergözen ve Kaya, 2018; Kavurmacı ve Tan, 2015; Ozan ve ark., 2017). Hiperbarik oksijen tedavisi ile dolaşıma katılan oksijen miktarının artması yara iyileşme sürecini hızlandırmakta, özellikle diyabetik ayak yaraları gibi yaralarda enfeksiyonun tedavi edilmesini sağlayarak ayak amputasyonlarını önlemektedir (Ozan ve ark., 2017). Hiperbarik oksijen tedavisi ile oksijen konsantrasyonun artması, lökositlerin fagositoz aktivitelerini artırmakta, kollajen sentezini ve granülasyon doku oluşumunu hızlandırmakta ve yaranın normal iyileşme sürecine dönmesini kolaylaştırmaktadır (Ozan ve ark., 2017). Cimşit (2007), dokulardaki bakterileri sayısı ile oksijen oranının ters orantılı olduğunu belirlemiştir.

Yapılan çalışmalar, hiperbarik oksijen tedavisinin diyabetik ayak yaralarında amputasyon riskini azalttığını ve yara iyileşmesini hızlandırdığını ortaya koymuştur (Aydın ve ark., 2014; Stoekenbroek ve ark., 2014). Stoekenbroek ve ark. (2014), hiperbarik oksijen tedavisinin iskemik diyabetik ayak yaralarının tedavi-

sinde etkili olduğunu saptamıştır. Benzer şekilde, Aydın ve ark. (2014), hiperbarik oksijen tedavisinin diyabetik el yaralarında ampütasyon riskini azalttığını belirlemiştir.

3.7.1. Hiperbarik Oksijen TedavisininTanımı

Hiperbarik oksijen tedavisi, deniz seviyesindeki atmosfer basıncından (1ATA) daha fazla basınca sahip (2-3 ATA) bir alanda hastalara, aralıklı veya sürekli olarak %100 oksijen solutulması esasına dayalı bir tedavi yöntemidir (Aydın ve İncesu, 2022; Coşkun ve ark., 2016; Kavurmacı ve Tan, 2015; Mutlu ve Yılmaz, 2019; Ozan ve ark., 2017). Hiperbarik oksijen tedavisi, çelik veya alüminyum malzemelerden yapılan özel üretim basınçlanabilir odalarda maske veya başlık tek veya çok sayıda hastaya aynı anda uygulanabilmektedir (Kavurmacı ve Tan, 2015; Mutlu ve Yılmaz, 2019) Yüksek doz oksijenin beyinde ve akciğerde toksik etki yapmasını önlemek için günde 1,5-2 saat arasında düzenli olarak uygulanmalıdır (Mutlu ve Yılmaz, 2019).

Hiperbarik oksijen tedavisindeki amaç yaralı dokuya ulaşan oksijen miktarını artırarak, nötrofil ve makrofajların fagositoz kapasitelerini artırmak, yara yatağındaki fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini ve epitelizasyonu hızlandırmaktır (Aydın ve İncesu, 2022; Mutlu ve Yılmaz, 2019). Ek olarak, oksijen artışının tetiklediği vazokonstriksiyon da bölgede ödemi azaltarak doku perfüzyonunu artırmaktadır (Mutlu ve Yılmaz, 2019). Saf oksijenin solunmasıyla %100 kapasitede oksijen taşıyabilen hemoglobin oranının artması, yara yatağının oksijenlenmesini artırmakta ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır (Aydın ve İncesu, 2022; Mutlu ve Yılmaz, 2019). Hiperbarik oksijen tedavisinde, iki atmosfer basınçta solutulan %100 saf oksijen kanda çözünebilen oksijen miktarının artırarak, özellikle kronik yaralarda iyileşmeyi hızlandırmaktadır (Ergözen ve Kaya,2018; Mutlu ve Yılmaz, 2019).

3.7.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Tarihçesi

Hiperbarik oksijen tedavisi ilk olarak 1662 yılında bir İngiliz rahibin "Domilicum" adını verdiği basınç odasında yaraları tedavi etmeyi denemesi ile gündeme gelmiş, 1930'lu yıllardan itibaren kronik yaraların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Kavurmacı ve Tan, 2015; Ergözen ve Kaya, 2018). Hiperbarik oksijen tedavisinin yazılı ilk dokümanı ise 1994 yılında endikasyonlarının yazıldığı metindir (Kavurmacı ve Tan, 2015).

3.7.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etki Mekanizması

Hiperbarik oksijen tedavisinin etkileri birincil ve ikincil etkiler olarak iki başlık altında ele alınmaktadır (Kavurmacı ve Tan, 2015). Birincil etkisi dokunun aşırı oksijenlenmesini sağlamak olup, özellikle greft ve flep gibi cerrahi girişimlerin başarısını artırmada, ezilme yaralanmaları, kompartman sendromu ve hava

ISBN: 978-625-6971-99-8

embolisinin tedavisinde etkili olmaktadır (Mutlu ve Yılmaz, 2019; Ozan ve ark., 2017; Kavurmacı ve Tan, 2015). Hiperbarik oksijen tedavisinin ikincil etkileri ise, hipoksik dokularda oksijenasyonu sağlamak, antibakteriyel etki oluşturmak, vazokonstriksiyon ile kapiller kan basıncını azaltarak ödemi engellemek, yara bölgesinde lökositlerin aktivitelerini artırmak, anjiyogenezi ve kollajen sentezini hızlandırmaktır (Ergözen ve Kaya, 2018; Kavurmacı ve Tan, 2015; Mutlu ve Yılmaz, 2019; Ozan ve ark., 2017).

3.7.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları

Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan ve 1 Ağustos 2001 tarihinde 24480 sayı numarası ile resmi gazetede yayınlanan yönetmelikte hiperbarik oksijen tedavi endikasyonları belirlenmiştir (Tablo 3) (Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik, 2001).

Tablo 3. Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları	Dekompresyon hastalığı (Vurgun)
	Hava ve gaz embolileri
	Karbonmonoksit zehirlenmesi
	Gazlı gangren
	Yumuşak dokunun nekrotik enfeksiyonları
	Kompartman sendromu
	Akut gelişen travmatik iskemiler
	Yara iyileşmesinin geciktiği olaylar
	Kronik osteomiyelit
	Yüksek miktarda kan kaybı durumları
	Radyasyon nekrozları
	Şüpheli deri greft ve flepleri
	Termal yanıklar
	Beyin absesi
	Anoksikensefalopati
	Ani işitme kaybı
	Ani görme kaybı

	Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomiyelitleri

3.7.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisinin kontrendikasyonları, kesinleşmiş kontrendikasyonlar ve göreceli kontrendikasyonları olarak ikiye ayrılmaktadır (Kavurmacı ve Tan, 2015).

Kesinleşmiş kontrendikasyonlar, tedavi edilmemiş pnömotoraks ve bazı ilaçlardır. Hiperbarik oksijen tedavisi ile toksik olabileceği bildirilmiş olan başlıca ilaçlar; kemoterapik ilaçlardan doksorubisin, sisplatin, bleomisin, antibakteriyel ilaç grubundan mafenid asetat ve alkolizm tedavi ilaçlarından disülfiramdır (Kavurmacı ve Tan, 2015; Ozan ve ark., 2017).

Göreceli Kontrendikasyonlar;

- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- Akciğerde Pulmoner lezyon varlığı
- Karbondioksit retansiyonu ile oluşan amfizem
- Geçirilmiş göğüs veya kulak ameliyatı varlığı
- Bilinç kaybı
- Bayılma nöbetleri
- Malignite varlığı
- Gebelik
- Konjesif kalp yetmezliği
- Kontrol edilemeyen hipotermi ve hipertermi
- Klostrofobi
- Kalp pili varlığı olarak sıralanabilir (Ergözen ve Kaya, 2018; Kavurmacı ve Tan, 2015; Ozan ve ark., 2017).

3.7.6. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisinin komplikasyonları günümüzde uygulanan protokoller ve yasal düzenlemeler ile oldukça azalmıştır Kavurmacı ve Tan, 2015).

Görülebilecek komplikasyonlar;

- Orta kulak ve akciğer barotravması
- Dekompresyon hastalığı
- Oksijen toksisitesi
- Kusma
- Katarakt
- İlerleyici miyopi

ISBN: 978-625-6971-99-8

- Yorgunluk
- Klostrofobi
- Hipoglisemi
- Trombositopeni
- Solunum yetmezliği
- Baş ağrısı
- Kıllanma artışıdır (Kavurmacı ve Tan, 2015; Ozan ve ark., 2017).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hiperbarik oksijen tedavisi, diyabetik ayak yaraları gibi kronik yaraların tedavisinde yaygın olarak kullanılan, yan etki ve komplikasyon oranı düşük güvenilir bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalar, hiperbarik oksijen tedavisinin özellikle diyabetik ayak yarası kaynaklı majör amputasyonları önlemede ve amputasyon yaralarını iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan merkezlerin artırılması, kronik yaraların daha kısa sürede tedavi edilmesi ve bu yaraların neden olduğu tedavi ve bakım maliyetinin azaltılması için gereklidir.

KAYNAKLAR

Akan, Y. (2022). Kronik yaraya genel bakış. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 26* (4) (Özel Sayı), 1 -4.

Aydın, F., İncesu, M. (2022). Diyabet hastalarının alt ekstremite termal yanıklarında hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkisi. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi, 32*(1), 29-33.

Aydın, F., Kaya, A., Savran, A., İncesu, M., Karakuzu, C., Öztürk, A.M. (2014). Diyabetik el enfeksiyonları ve hiperbarik oksijen tedavisi. *Acta Orthop Traumatol Turc, 48*(6), 649-654.

Aygin, D., Yilmaz, A.Ç., Sert, N. (2021). Yara iyileşmesini etkileyen komorbiditeler, genetik ve sistemik faktörler. *Jourrnal of Human Rhythm, 7*(1), 28-42.

Bulut, H. (2022). Yara iyileşmesi ve bakımı. İç M. Karadağ, H. Bulut (Edt.), *Cerrahi Hemşireliği-1: Kavram Haritası ve Akış Şemalı*, (1. Baskı, ss.107-121). Ankara, Vize Yayıncılık.

Cole, J. B., Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology, 16*(7), 377-390.

Coşkun, Ö., Uzun, G., Dal, D., Yıldız, Ş., Sönmez, Y.A., Yurttaş, Y. et al. (2016). Kronik yarada tedavi yaklaşımları. *Gülhane Tıp Dergisi, 58*(2), 207-228.

Demir, A., Kelahmetoğlu, O., Keleş, M. (2010). Yara iyileşmesinde elektrik stimülasyonu uygulaması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine, 27*(4), 160-163.

Edsberg, L.E., Black, J.M., Goldberg, M., McNichol, L., Moore, L., Sieggreen, M. (2016). Revised national pressure ulcer advisory panel pressure injury staging system: Revised pressure injury staging system. *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing, 43*(6), 585-597.

Ekim, M., Ekim, H., Ozan, Z. T. (2017). Venöz ülserasyon patofiyolojisi, tedavisi ve nükslerin önlenmesi. *Bozok Tıp Dergisi, 7*(1), 74-79.

Ergözen, S., Kaya, E. (2018). Hyperbaric oxygen treatment. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 5(3), 46-50.

Gazi, U, Özkan, A.T., & Mumcuoğlu, K. (2019). Larval terapi ve kronik yaralar. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 3*, 55-60.

Güner, D., Özgencil, G.E. (2021). Kronik yara ve ağrı. İç H. Uncu (Ed.), *Yara,* (1. Baskı, ss.257-63). Ankara: Türkiye Klinikleri.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik. (2001, 1 Ağustos). Resmi Gazete (Sayı: 24480). Erişim adresi: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4809&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5

Kavurmacı, M., Tan, M. (2016). Hiperbarik oksijen tedavisinde hemşirelik bakımı. *Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Hemşirelik E-Dergisi, 3*(3), 31-41.

Kurtoğlu, A. H., Karataş, A. (2009). Yara tedavisinde güncel yaklaşımlar: Modern yara örtüleri. *Ankara Ecz. Fak. Derg., 38* (3), 211-232.

Mutlu, S., Yılmaz, E. (2019). Yara yönetiminde yenilikçi yaklaşımlar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 8*(4), 481-494.

Ozan, F., Altay, T., Kayalı, C. (2017). Hiperbarik oksijen tedavisi. *Totbid Dergisi, 16,* 187-195.

Öztaş, P. (2021). Yara iyileşmesi, bakımı ve tedavisi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 54*(2), 341-351.

Öztopalan, D. F., Işık, R., Durmmuş, A. S. (2017). Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 10*(1), 83-88.

Parlar Köprülü, R. E., Mutlu, G., İpekçi, E. & Okur, M. E. (2022). Yara fizyolojisi ve deneysel yara modelleri: Geleneksel derleme. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, 11*(2), 94-103.

Parsak, C. K., Sakman, G., & Çelik, Ü. (2007). Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, *16*(2), 145-159.

Sieggreen, M.Y., Kline, R.A., Sibbald, R.G. Weir, G.R. (2012). Arterial ulcers. In S. Baronaski, E. A. Ayello (Eds),*Wound Care Essentials: Practice Principles.* (3rd ed, pp.707-747). Elsevier.

Sivrikaya, S. K., Erdem, G. (2019). Kronik hastalıklarda yara bakımı. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, *8*(2), 99-104.

Sönmez, A. (2007). Kronik yaralarda risk faktörlerinin ortadan kaldırılması. *Türk Aile Hek Derg*, *11*(3), 123-126.

Stoekenbroek, R.M., Santema, T.B., Legemate, D.A., Ubbink, D.T., Brink, A., Koelemay, M. J. W (2014). Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, *47*(6), 647-655.

Taşdemir, N. (2018). Yara iyileşmesi ve hasta bakımı. İç S. Çelik, N. Taşdemir N. (Edt.), *Güncel yöntemlerle cerrahi hastalıklarda bakım*, (1. Baskı, ss.139-156). Adana, Çukurova Nobel Tıp Kitabevi.

Tekeli, S., Naghavi, E. A., Gökçe, B., Gözde, S. I. R., Yiğittürk, G., Çavuşoğlu, T., et al. (2016). Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*, *1*(2), 72-83.

Yenidünya, M., Afandiyev, K., Demirseren, M. (2005). Venöz bacak ülserleri: doğru tanının tedavideki yeri. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, *11*(2), 85-92.

Yüksel, S. (2021). Yara iyileşmesi ve hemşirelik bakımı. İç S. Çelik (Edt.), *Cerrahi hemşireliğinde güncel uygulamalar*, (1. Baskı, ss.249-277). Antalya: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi.

BÖLÜM 31

ISBN: 978-625-6971-99-8

BAŞ BOYUN KANSERLİ HASTALARDA OMUZ PROBLEMLERİ VE REHABİLİTASYONU

Araş. Gör. Dr. Neriman TEMEL AKSU[1]*

Prof. Dr. Zeliha BAŞKURT[2]

BAŞ BOYUN KANSERLİ HASTALARDA OMUZ PROBLEMLERİ VE REHABİLİTASYONU

Her yıl tüm dünyada kötü huylu tümörlerin % 5'ini oluşturan 600.000'den fazla baş ve boyun kanseri teşhisi konmaktadır (1-3). Bu tip kanserde tümörün servikal lenf düğümlerine yayılması yaygındır ve boyun diseksiyonu bu yayılmayı kontrol etmek amacıyla uygulanan değerli bir tedavi yöntemidir. Boyun diseksiyonu; omuz düşmesi, skapular diskinezi, trapezius atrofisi, omuz abdüksiyonu kaybı ve omuz-boyun ağrısı gibi çeşitli omuz bozuklukları ile ilişkilidir (2). Birçok araştırmacı, omuz ile ilişkili postoperatif morbiditelerin etkisini azaltmak için fizyoterapi ve rehabilitasyonun önemini göstermiştir (4,5). Fizyoterapi ve rehabilitasyon boyun diseksiyonu sonrası omuz hareket açıklığını korumak, trapezius fonksiyon kaybını telafi etmek ve alternatif kasları güçlendirmek için önerilir (6). Bu bağlamda kullanılacak çeşitli rehabilitasyon müdahaleleri pasif, aktif yardımlı, aktif ve dirençli egzersizleri, proprioseptif nöromüsküler kolaylaştırma teknikleri ve akupunktur şeklinde sayılabilir. Bununla birlikte, bu müdahalelerin etkinliği hakkında hala çok az kanıt bulunmaktadır (7).

[1] Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
Orcid: 0000-0001-7455-8697
[2] Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
Orcid: 0000-0001-7488-9242

Boyun Diseksiyonu ve Omuz Problemleri

Baş ve boyun kanserlerinde primer tümör bölgesinin cerrahi rezeksiyonu ile birlikte nodal diseksiyonu yapılmaktadır. Boyun diseksiyonunu en önemli komplikasyonları boyun ve omuz hareketliliğinde kısıtlanma, trismus ve postural anormalliklerdir. Ayrıca kas iskelet sistemi bozuklukları kaygı, vücut imajı bozukluğu gibi psikolojik sorunlara da neden olabilir (8-10).

Boyun diseksiyonu sırasında aksesuar siniri korunan hastaların boyun ve omuzlarında daha az ağrıya, daha az fonksiyon kaybına ve daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir (11). Radyoterapi tedavileri de omuz morbiditelerine neden olabilir (12,13). Radikal boyun diseksiyonu yapılan birçok hastada daha sonra ağrı, omuz fonksiyon bozukluğu, mesleki engellilik, sosyal engellilik, rekreasyonel engellilik ve diğer problemlerin geliştiğini bildirmiştir (14).

Boyun diseksiyonu sırasında ortaya çıkan spinal aksesuar sinir hasarı ve trapezius kasının denervasyonu omuz sendromuna ve omuz ağrısına neden olmaktadır (11,15). Spinal aksesuar sinir veya XI. kraniyal sinir trapezius kasının ana motor innervasyonudur. Trapezius, omuz kompleksine pasif destek sağlar ve skapulanın önemli bir stabilizatörüdür (4). Trapezius kasının güç kaybından dolayı skapula aşağı doğru kaymakta, alt açı medial olarak dönmekte ve glenoid fossa aşağı doğru bakmaktadır. Tüm bu nedenlerle omuz fleksiyon ve abdüksiyonu azalmakta ve omuz kuşağı aktif hareket aralığı kısıtlanmaktadır. Skapula pozisyonundaki değişiklik ve yetersiz stabilizasyon, omuzun mekanik olarak aşırı yüklenmesine neden olmakta ve omuz ağrısı ortaya çıkmaktadır (16).

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamaları

Baş ve boyun kanseri tedavisi sonrası erken fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini geliştirebilmektedir. Birçok araştırmacı, omuz ile ilişkili postoperatif morbiditelerin etkisini azaltmak için fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının önemini göstermiştir. (9,17-19). Fizyoterapi ve rehabilitasyon, cerrahi sonrası omuz hareket açıklığını korumak, trapezius fonksiyon kaybını telafi etmek ve alternatif kasları güçlendirmek için önerilmektedir (4-7,17,20).

Lauchlan ve arkadaşları, fonksiyonel rehabilitasyon tekniklerinin bir kombinasyonunu kullanarak boyun diseksiyonu sonrası bütünsel bir yaklaşım önermiştir (21). Boyun diseksiyonu sonrası omuz disfonksiyonunu önlemek için koruyucu rehabilitasyonun etkisini değerlendiren bir çalışmada, fizyoterapinin hastaların yaşam kalitesini geliştirmede etkili olduğu bulunmuştur. Hastane temelli egzersiz programının, ev temelli egzersiz programına göre omuz disfonksiyonu ve ağrı için daha faydalı olduğu bulunmuştur (2).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Omuz Disfonksiyonu İçin Uygulanan Rehabilitasyon Teknikleri

1) Pasif, Aktif ve Aktif Yardımlı Hareket Açıklığı (ROM) Egzersizleri İle Donuk Omuzun Önlenmesi:

Glenohumeral eklemin fizyolojik hareketleri, eklemin mevcut hareket aralığını korur, kapsüler sıkılaşmayı ve adesiv kapsülit başlangıcını azaltır. Normal kas uzunluğunu ve eksentibilitesini sürdürmek hareket bozukluğu gelişme riskini azaltır. Glenohumeral eklemin dış rotasyonuna özellikle dikkat edilmelidir (2). Omuz ROM'unu iyileştirmek ve diğer kasların aşırı kasılmasını önlemek için pasif ROM egzersizleri, aktif destekli ROM egzersizleri uygulanabilmektedir. Ayrıca her hastaya kendi ağrı sınırları içinde yapılabilecek yardımlı ROM egzersizleri verilebilir. Her hastanın ilerlemesi periyodik olarak kontrol edilmeli ve egzersiz programları gerektiği gibi değiştirilmelidir (22,23).

2) Glenohumeral Eklemi Germe, Masaj ve Gevşeme Teknikleri:

Eğer hastada azalmış glenohumeral eklem hareket aralığı belirtileri görülüyorsa, glenohumeral eklemin pasif olarak gerilmesi gereklidir. Hareket aralığını (ROM) sürdürmek için aktif ev egzersiz programı ile birlikte pasif germe uygulanmalıdır (21,24).

Radikal boyun diseksiyonu sonrası tam aksesuar sinir felci olan hastalara uygulanan gevşeme teknikleri, mesleki rehabilitasyon, masaj, pasif ve aktif germe egzersizleri hastaların omuz eklem hareket açıklığını iyileştirmektedir. Gevşeme teknikleri, oral endikasyon tekniği ve Jacobson'un progresif gevşeme tekniği gibi kas gevşemesi uygulamalarıdır (23).

3*) Omuz Kaslarının Güçlendirilmesi:*

Baş boyun cerrahisi sonrası omuz kaslarının güçlendirilmesi spinal aksesuar sinir hasarının neden olduğu trapezius disfonksiyonu olan hastalar için fizyoterapi ve rehabilitasyonun birincil bileşenidir. Boyun diseksiyonunu takiben omuz fonksiyonunun yeniden kazanılmasında kasların gücünü korumak oldukça önemlidir. Normal hareket ve güç, kastaki değişikliklerin azaltılmasında önemlidir. Glenohumeral eklemin tüm hareket açıklıklarında yer alan kas grupları elastik bantlar, kum torbaları, serbest ağırlıklar, izokinetik makineler veya diğer ağırlık makineleri kullanılarak güçlendirilebilir. Bu güçlendirme yöntemi, spinal aksesuar sinir hasarını takiben donuk omuz gelişen hastaların tedavisinde etkilidir (2).

PRET (Progresif Dirençli Egzersiz Eğitim Programı) Protokolü

Tip, yoğunluk (direnç), süre ve sıklık dahil olmak üzere PRET programı, postoperatif kardiyak rehabilitasyon yönergelerine dayanmaktadır. Spesifik terapötik egzersizler skapular stabiliteyi arttırır ve üst ekstremitenin kuvvetini düzeltir/ko-

rur. Skapular elevator ve retraktorlerin güçlendirilmesi oldukça önemlidir. Spesifik güçlendirme egzersizleri rhomboids, levator skapula, orta trapezius, üst trapezius, biceps, triseps, posterior deltoid, orta deltoid, infraspinatus, supraspinatus, subsapularis ve pektoralis majör kas gruplarına odaklanmalıdır (4,5,25). PRET protokolü Tablo 1'de verilmiştir.

4) Skapulotorasik Postural Kasların Nöromüsküler Yeniden Eğitilmesi:

Boyun diseksiyonu sonrası oluşan trapezius parezisi skapulatorasik bölgenin kas dengesizliklerine neden olmaktadır. Bu nedenle skapula ve glenohumeral eklemin kas kontrol sistemi üzerinde durulmalıdır. Skapulanın dinamik stabilizasyonunun programa dahil edilmesi, omuz ve kol ağrısının yönetiminde oldukça önemlidir. Propriyoseptif nöromüsküler fasilitasyon (PNF) egzersizleri, propriyoseptörleri uyararak nöromüsküler mekanizmaların tepkisini arttırmak için tasarlanmıştır. PNF egzersizlerinin paternleri spiral, diyagonal bir yöne sahiptir ve bu paternlerin performansı kullanılan kasların topografik düzenine uygundur. (2,7).

5) Trapezius Kas Tonusunun Elektriksel Stimülasyonla Korunması:

Baş boyun kanseri cerrahisi sonrası bazı hastalarda, trapezius kas disfonksiyonu spinal aksesuar sinir iletiminin geri dönmesinden sonra devam edebilir. Kullanmama atrofisi periferik sinir hasarının sonucudur ve bu disfonksiyon rehabilitasyon için zorluk oluşturur (2,17,26). Bu hastalarda nöromüsküler elektriksel stimülasyonu (NMES) kullanmama atrofisine bağlı disfonksiyonu önleyebilmektedir. NMES'in kas gücünü ve kas kütlesini iyileştirmeye yönelik avantajları çok sayıda randomize kontrollü çalışmada yayınlanmıştır (27,28). Tablo 2'de NMES tedavi yaklaşımının özellikleri ve gerekçesi verilmiştir (22,28,29).

6) Ortez:

Spinal aksesuar sinir hasarı nedeniyle trapezius disfonksiyonu, omuz ekleminin dizilim bozukluğuna bağlı olarak şiddetli ağrı ve kozmetik rahatsızlığa neden olur. Radikal boyun diseksiyonu sonrası omuz disfonksiyonunu önlemek ve düzeltmek için geliştirilen "Akman-Sari Ortezi" faydalı olabilmektedir. Bu ortez iki parçadan oluşmaktadır:

1) 6 mm kalınlığında plastosot ile kaplı dikdörtgen şeklinde polietilen parça;

2) Diğer parçaya metal ile tutturulmuş 4 cm genişliğinde 120 cm uzunluğunda elastik olmayan bant.

Polietilen parça, etkilenen taraftaki koltuk altı bölgesine yerleştirildiğinde skapula alt açısını ve yan kenarını kaplar. Bant, ortezin sıkılığını ayarlamak için deriden yapılmış 15 cm'lik kemer benzeri bir parçaya bağlanır (Şekil 1) (30).

ISBN: 978-625-6971-99-8

7) Postüral Eğitim:

Boyun diseksiyonu sonrası omuz disfonkisyonu gelişen hastalarda daha düşük trapez kas ve daha yüksek dinamik serratus anterior kas aktivitesi gösterilmiştir. Bu hastaları tedavi ederken skapular kas aktivite farklılıkları göz önünde bulundurulmalı ve trapezius kas aktivitesi en üst düzeye çıkarılmalıdır. Fizyoterapistler egzersiz seçiminde rehberlik etmeli ve doğru skapular stabilizasyonu sağlamak için dikkatli bir değerlendirme yapmalıdır. Postürü optimize etmek için üst ekstremite ve skapular kasları güçlendirmeye odaklanmak gerekmektedir. Kol elevasyonu torasik duruştan büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle, üst ekstremite ROM'unu en üst düzeye çıkarmak için torasik omurganın postural düzeltilmesi programa dahil edilmelidir (24).

8) Manuel Terapi Uygulamaları:

Miyofasiyal ağrı sendromu baş boyun kanseri hastalarında oldukça sık görülmektedir. Miyofasiyal ağrı, eklilenmiş tarafın üst trapez kasında görülmektedir. Miyofasyal gevşetme, kas lifini uzatarak kas gerginliğini azaltmak ve böylece motor tetik noktası üzerindeki kademeli basıncı artırmak için kullanılan ilerleyici bir basınç serbest bırakma tekniğidir. Kas enerjisi tekniği, doğrudan aktif bir kolaylaştırıcı teknik olduğu için postizometrik gevşeme tekniği olarak da bilinir. Kas enerji tekniği kavramları, otojenik inhibisyon ve resiprokal inhibisyon temelinde oluşturulmaktadır. Kas enerji tekniği lenfatik dolaşımı kolaylaştırmanın yanı sıra hareket açıklığını (ROM) artırmada yararlıdır. Çeşitli kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında manuel terapi tekniklerinin kullanımını öneren çok sayıda çalışma vardır. Baş boyun kanseri hastalarında trapez kasına uygulanan miyofasial gevşetme tekniği ve kas enerji tekniği gibi manuel teknikler ağrıyı hafifletmekte ve yaşam kalitesini arttırmaktadır. Baş boyun kanserli hastalarda boyun diseksiyonunu takiben lenfödem ve omuz hareketliliğindeki kısıtlamalar için manuel terapi teknikleri faydalı olabilmektedir. Doğru uygulandığı takdirde, bu tekniklerin ağrıyı, kontraktil gerilimi, inflamasyonu ve hipoksiyi azaltmaktadır (31-33).

9) Yoga:

Çalışmalar, yoganın kanserle ilişkili semptomları yönetmek, psikososyal sıkıntıyı iyileştirmek ve yaşam kalitesini arttırmak için etkili bir müdahale olduğunu göstermektedir. Baş ve boyun kanseri tedavisi fiziksel ve psikososyal problemlere neden olur. Yoga duruşları, nefes çalışması, rahatlama ve meditasyon bu problemler iyileştirebilir. Yoga ile ruh hali, semptom yükü ve omuz fonksiyonu düzelmektedir (33,34). Baş boyun kanseri hastalarına uygulanan 8 haftalık bir yoga programı hastaların omuz fonksiyonlarını geliştirmekte, ağrı ve kaygı düzeylerini azaltmaktadır (35).

10) Akupunktur:

Akupunktur, güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavidir. Kas-iskelet ağrısı üzerindeki klinik etkiler, nosiseptif yolun inhibisyonu ile açıklanmaktadır. Klinik randomize çalışmalar, akupunkturun boyun ve omuz ağrısı için etkinliğini göstermiştir. Akupunktur iğneleri, geleneksel Çin tıbbı akupunktur tekniğine göre yerleştirilebilmektedir. Omuz ağrısı disfonksiyonunun tedavisi için belirtilen standart distal noktalar LI-4, SI-3, SI-6, GB-34, TB-14, TB-6, LI-15, GB-21, Shenmen (Au), ve Luozhen (Ex). LI-4, baş ve boyun bölgesindeki ağrı için endikedir. SI-6, SI-3 ve GB-34, bel ağrısı ve servikal-skapular ağrıyı tedavi etmek için endikedir. Luozhen, meridyenlerin dışında bulunur ve boyun ve omuz sertliği tedavisi için endikedir. Kulak kepçesi noktası geleneksel olarak ağrıyı gidermek için endikedir (Şekil II). Akupunkturun boyun diseksiyonu sonrası omuzun ağrı ve fonksiyonel bozukluğunun tedavisi için umut verici ve güvenli bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır (36,37).

13) Tai Chi-Qigong:

Tai Chi-Qigong meditasyon, nefes egzersizlerini ve koordineli vücut hareketlerini içeren eski Çin psikosomatik egzersizleridir. Tai Chi Qigongun düzenli olarak uygulanması, sağlığın geliştirilmesine yardımcı olur. Tai Chi Qigong baş boyun kanseri hastalarında temporomandibular, servikal ve omuz eklemi hareketliliğini iyileştirebilmektedir (38-40).

14) Aktif Video oyunları ile egzersiz (Exergames):

Aktif video oyunları aracılığıyla egzersiz yapmak dikkat ve motivasyon gerektirir, başarı duygusunu teşvik eder ve zevkli olduğu için tedaviye bağlı kalmaya katkıda bulunur. İleri evre kanser hastalarının çoğu evde planlı fiziksel aktivite programlarına katılmayı tercih etmektedirler. Aktif video oyunları kanser hastalarında fiziksel işlevi, fiziksel aktiviteyi, yaşam kalitesini ve kansere bağlı yorgunluğu iyileştirmektedir. Video oyunları ile egzersiz yapmak baş boyun kanseri hastalarında gelişebilecek omuz disfonksiyonunu ve ağrıyı azaltmaktadır (41,42).

SONUÇ

Fizyoterapi ve rehabilitasyon boyun diseksiyonu sonrası gelişebilecek omuz disfonksiyonu için önerilmektedir. En güçlü kanıt progresif direnç egzersizleri lehinedir. Omuz güçlendirme, spinal aksesuar sinir hasarının neden olduğu trapezius disfonksiyonu olan hastalar için tedavinin birincil bileşenidir. Omuz disfonksiyonu için uygulanan terapötik egzersizler; omuz ağrısını azaltmak veya önlemek, trapezius kasının işlev kaybını telafi etmek için diğer skapula stabilize edici kasları güçlendirmek amacıyla uygulanır. Bu fizyoterapi ve rehabilitasyon programları; ağrı, omuz dizabilitesi, hareket açıklığı ve yaşam kalitesinin iyileşmesi

açısından faydalar sağlayabilmektedir. Baş boyun kanseri hastalarında psikolojik problemler, tıbbi komorbiditeler ve tedavi toksisitesi dahil olmak üzere birçok engel olsa da egzersizin omuz disfonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri oldukça önemlidir. Bu nedenle hastalar düzenli fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarına yönlendirilmelidir. Ayrıca baş boyun cerrahisi sonrası gelişebilecek omuz disfonksiyonu için cerrahi öncesi eğitim programları geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Veyseller B, Aksoy F, Ozturan O, Acar H, Ertaş B, Bayraktar FG, Soylu E, Yildirim YS. Open functional neck dissection: surgical efficacy and electrophysiologic status of the neck and accessory nerve. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;39:403-409.

2. Lauchlan DT, Mc Caul JA, Mc Carron T, Patil S, Mc Manners J, Mc Garva J. An exploratory trial of preventative rehabilitation on shoulder disability and quality of life in patients following neck dissection surgery. Eur J Cancer Care. 2011;20:113-122.

3. Patterson RH, Fischman VG, Wasserman I, Siu J, Shrime MG, Fagan JJ, Koch W, Alkire BC. Global burden of head and neck cancer: economic consequences, health, and the role of surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162:296-303.

4. McNeely ML, Parliament M, Courneya KS, Seikaly H, Jha N, Scrimger R, Hanson J. A pilot study of a randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance exercise training on shoulder dysfunction caused by spinal accessory neurapraxia/neurectomy in head and neck cancer survivors. Head Neck. 2004;26:518-530.

5. McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, Jha N, Magee DJ, Haykowsky MJ, Courneya KS. Effect of exercise on upper extremity pain and dysfunction in head and neck cancer survivors: a randomized controlled trial. Cancer. 2008;113:214-222.

6. Guru K, Manoor UK, Supe SS. A comprehensive review of head and neck cancer rehabilitation: physical therapy perspectives. Indian J Palliat Care. 2012;18:87.

7. Carvalho APV, Vital FMR, Soares BGO. Exercise interventions for shoulder dysfunction in patients treated for head and neck cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD008693.

8. Gane EM, Michaleff ZA, Cottrell MA, McPhail SM, Hatton AL, Panizza BJ, O'Leary SP. Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: a systematic review. Eur J Surg Oncol. 2017;43:1199-1218.

9. Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, Kawabata K, Onitsuka T, Fujii T, Saikawa M. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the

Japanese Clinical Study Group on standardization of treatment for lymph node metastasis of head and neck cancer. Int J Clin Oncol. 2010;15:33-38.

10. Teymoortash A, Hoch S, Eivazi B, Werner JA. Postoperative morbidity after different types of selective neck dissection. Laryngoscope. 2010;120:924-929.

11. Carr SD, Bowyer D, Cox G. Upper limb dysfunction following selective neck dissection: a retrospective questionnaire study. Head Neck. 2009;31:789-792.

12. Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC, Teknos TN, Bradford CR, Sharma PK, Terrell JE, Wolf GT. Functional assessment using Constant's Shoulder Scale after modified radical and selective neck dissection. Head Neck. 2002;24:432-436.

13. van Wouwe M, de Bree R, Kuik DJ, de Goede CJ, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Leemans CR. Shoulder morbidity after non-surgical treatment of the neck. Radiother Oncol. 2009;90:196-201.

14. Gostian M, Loeser J, Albert C, Wolber P, Schwarz D, Grosheva M, Veith S, Goerg C, Balk M, Gostian AO. Postoperative pain treatment with continuous local anesthetic wound infusion in patients with head and neck cancer: a nonrandomized clinical trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;147:553-560.

15. Tsuji T, Tanuma A, Onitsuka T, Ebihara M, Iida Y, Kimura A, Liu M. Electromyographic findings after different selective neck dissections. Laryngoscope. 2007;117(2):319-322.

16. Chiesa-Estomba CM, Soriano-Reixach M, Thomas-Arrizabalaga I, Sistiaga-Suarez JA, González-García JA, Larruscain E, Altuna X. Complications after functional neck dissection in head and neck cancer patients: An observational, retrospective, single-centre study. ORL. 2021;83:372-380.

17. McGarvey AC, Chiarelli PE, Osmotherly PG, Hoffman GR. Physiotherapy for accessory nerve shoulder dysfunction following neck dissection surgery: a literature review. Head Neck. 2011;33(2):274-280.

18. Tetsuro O, Mitsuru E, Yoshiyuki I, Tomoyuki K, Rie A, Hiroto I, Akira T. Recovery of trapezius muscle paralysis in neck dessection in which the spinal accessory nerve was preserved. HNC. 2008;34:67-70.

19. Nehlsen AD, Sindhu KK, Jones BM, Lehrer EJ, Rowley JP, Bakst RL. Moving beyond Definitive Therapy: Increasing Physical Activity in Survivors of Cancers of the Head and Neck. Curr Oncol. 2022;29:1213-1222.

20. McGarvey AC, Osmotherly PG, Hoffman GR, Chiarelli PE. Scapular muscle exercises following neck dissection surgery for head and neck cancer: a comparative electromyographic study. Phys Ther. 2013;93:786-797.

21. Lauchlan DT, McCaul JA, McCarron T. Neck dissection and the clinical appearance of post-operative shoulder disability: the post-operative role of physiotherapy. Eur J Cancer Care (Engl). 2008;17:542-548.

22. Burgos-Mansilla B, Galiano-Castillo N, Lozano-Lozano M, Fernández-Lao C, Lopez-Garzon M, Arroyo-Morales M. Effect of physical therapy modalities on quality of life of head and neck cancer survivors: A systematic review with meta-analysis. J Clin Med. 2021;10:4696.

23. Shimada Y, Chida S, Matsunaga T, Sato M, Hatakeyama K, Itoi E. Clinical results of rehabilitation for accessory nerve palsy after radical neck dissection. Acta Otolaryngol. 2007; 127:491-497.

24. Almeida K, Rocha AP, Carvas N, Pinto A. Rehabilitation ınterventions for shoulder dysfunction in patients with head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. Phys Ther. 2020;100:1997-2008.

25. McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, Jha N, Magee DJ, Haykowsky MJ, Courneya KS. Sustainability of outcomes after a randomized crossover trial of resistance exercise for shoulder dysfunction in survivors of head and neck cancer. Physiother Can. 2015;67:85-93.

26. Umeda M, Shigeta T, Takahashi H, Oguni A, Kataoka T, Minamikawa T, Shibuya Y, Komori T. Shoulder mobility after spinal accessory nerve-sparing modified radical neck dissection in oral cancer patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109:820-824.

27. O'Connor D, Caulfield B, Lennon O. The efficacy and prescription of neuromuscular electrical stimulation (NMES) in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2018;26:3985-4000.

28. Lavigne C, Twomey R, Lau H, Francis G, Culos-Reed SN, Millet GY. Feasibility of eccentric overloading and neuromuscular electrical stimulation to ımprove muscle strength and muscle mass after treatment for head and neck cancer. J Cancer Surviv. 2020;14:790-805.

29. Baldwin ER, Baldwin TD, Lancaster JS, McNeely ML, Collins DF. Neuromuscular electrical stimulation and exercise for reducing trapezius muscle dysfunction in survivors of head and neck cancer: a case-series report. Physiother Can. 2012;64:317-324.

30. Kizilay A, Kalcioglu MT, Saydam L, Ersoy Y. A new shoulder orthosis for paralysis of the trapezius muscle after radical neck dissection: a preliminary report. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263:477-480.

31. Parab AA, Pattanshetty R. Effect of myofascial release versus muscle energy technique on trapezius spasm in head and neck cancer patients: A randomized clinical trial. Indian J Phys Ther Res. 2019;1:114-121.

32. Gugliotti M. The use of mobilization, muscle energy technique, and soft tissue mobilization following a modified radical neck dissection of a patient with head and neck cancer. Rehabil Oncol. 2011;29:3-8.

33. Brown RP, Gerbarg PL. Yoga breathing, meditation, and longevity. Ann N Y Acad Sci. 2009;1172:54-62.

34. Carlson LE, Bultz BD. Mind–body interventions in oncology. Cur Treat Options Oncol. 2008;9:127-134.

35. Adair M, Murphy B, Yarlagadda S, Deng J, Dietrich MS, Ridner SH. Feasibility and preliminary efficacy of tailored yoga in survivors of head and neck cancer: A pilot study. Integr Cancer Ther. 2018;17:774-784.

36. Deganello A, Battat N, Muratori E, Cristofaro G, Buongiorno A, Mannelli G, Picconi M, Giachetti R, Borsotti G, Gallo O. Acupuncture in shoulder pain and functional impairment after neck dissection: A prospective randomized pilot study. Laryngoscope. 2016;126:1790-1795.

37. Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, Yeung KS, Lee JS, Garrity D, Cronin A, Lee N, Kraus D, Shaha AR, Shah J, Vickers AJ. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2010;28:2565-2570.

38. Liu J, Li X, Liu J, Ma L, Li X, Fønnebø V. Traditional Chinese medicine in cancer care: a review of case reports published in Chinese literature. Forsch Komplementmed. 2011;18:257-263.

39. Fong SS, Ng SS, Luk WS, Chung LM, Wong JY, Chung JW. Effects of qigong training on health-related quality of life, functioning, and cancer-related symptoms in survivors of nasopharyngeal cancer: A pilot study. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;2014:495274.

40. Zhou W, Wan YH, Chen Q, Qiu YR, Luo XM. Effects of Tai Chi exercise on cancer related fatigue in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing chemoradiotherapy: A randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2018;55:737-44.

41. Wang HL, Liu CJ, Kilpatrick M, Jim H, McMillan S, Vijayakumar N, McDonald S, Padhya T, Russell J, Vondruska K, Visovsky C. Exergame grading scheme: Concept development and preliminary psychometric evaluations in cancer survivors. Rehabil Res Pract. 2017;2017:6843016.

42. Wang HL, McMillan SC, Vijayakumar N, McDonald S, Huang LT, Gwede C, Padhya T, Russell J, Vondruska K, Buck HG, Huang Y, Visovsky C. A behavioral physical activity ıntervention to manage moderate and severe fatigue among head and neck cancer patients-pre-efficacy study in the National Institutes of Health ORBIT Model. Cancer Nurs. 2019;42:E1-E14.

ISBN: 978-625-6971-99-8

Tablo 1. PRET (Progresif Dirençli Egzersiz Eğitim Programı) Protokolü

Progresif Dirençli Egzersiz Eğitim Programı	
Program İçeriği	**Program Detayı**
Amaç	Üst ekstremite ve skapular kasların kas kuvvetinin ve dayanıklılığının arttırılması
Isınma	Sırtüstü glenohumeral eklem için hareket açıklığı egzersizleri
Güçlendirilecek kas grupları	Rhomboid
	Levator skapula
	Orta trapezius
	Üst trapezius
	Biceps
	Triceps
	Infraspinatus, posterior deltoid
	Orta deltoid, supraspinatus and subskapularis
	Pectoralis major
Yoğunluk	1-2 kg ağırlık ile başlama ve belirli şartlar dahilinde ilerleme
	Duruş ve skapular stabiliteyi koruyabilmeli
	RPE: Borg Ölçeğinde en fazla 13 puan: "biraz zor"
Tekrar	15-20: başlangıçta sadece 1 set gerçekleştirirken maksimum 25 tekrara ilerleme
Setler	1 set, 2 sete ilerleme
Dinlenme aralığı	Egzersiz istasyonları arasında 1-2 dakika ve setler arasında 4 dakikaya kadar
Konsantrik tempo	2-4 sn (nefes verme)
Eksantrik tempo	4 sn (nefes alma)
Toplam set süresi	Her biri 15 tekrar için yaklaşık 20 dk / set.
	Her biri 20 tekrardan oluşan 2 set için toplam = yaklaşık 45 dk
Egzersiz sayısı	6 egzersiz
Germe egzersizleri (soğuma)	Pektoralis majör ve minör
	Serratus anterior
İş yükünü azaltma	Egzersiz sonrası aşırı yorgunluk
	Kas ağrısı > 48 saat
	Egzersiz sonrası artan ağrı
Egzersizi sonlandırma	Ağrı, baş dönmesi, genel halsizlik

Tablo 2. Tedavi Yaklaşımının Özellikleri ve Gerekçesi

Tedavi Yaklaşımının Özellikleri	Tedavi Yaklaşımının Gerekçesi
Trapezius kası yerine spinal aksesuar sinir üzerine uygulanan NMES	Kas kasılmasını uyarmak için gerekli akım miktarını azaltmak, diğer kasların kasılmasını önlemek
Cerrahi olmayan tarafta trapezius kası EMG aktivitesinin başlamasıyla tetiklenen NMES	Kortikospinal uyarılabilirlikteki artışları en üst düzeye çıkarmak için motor korteksin aktive edilmesinin zamanlamasını sağlamak
NMES için geleneksel olarak kullanılandan daha geniş pulse genişlikleri (1 ms) ve daha yüksek uyaran frekansları (100 Hz'e kadar) kullanımı	Elektrikle uyarılmış kasılmalara merkezi katkıyı artırmak ve kortikospinal uyarılabilirlikte artışları en üst düzeye çıkarmak için elektriksel uyarıları geliştirmek

Şekil 1. Akman-Sari Ortezi

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 32

ISBN: 978-625-6971-99-8

NÖROİNFLAMASYON VE EGZERSİZ

Öğr. Gör. Kevser GÜRSAN[1]

Nöroinflamasyon Tanımı

İnflamasyon, fiziksel ve iskemik yaralanma, enfeksiyon, toksinlere maruz kalma veya diğer travma türlerinin neden olduğu hücre ve doku hasarı sonucu oluşan vücudun doğal tepkisidir (Dhapola vd., 2021). İnflamasyon, hücresel değişikliklere ve bağışıklık tepkilerine neden olur. Bu durum, hasarlı dokunun/hücrelerinin onarılmasına ve yaralı doku bölgesinde hücresel proliferasyonu başlatır. İnflamasyonun akut dönemi, vücuda yararlı gözükse de inflamasyon nedeni devam ederse veya inflamasyon sürecini durdurmakla görevli kontrol mekanizmaları başarısız olursa inflamasyon kronikleşebilir (Singh vd., 2019). Kronikleşen inflamasyon durumu, bağışıklık sistemi için zararlı hale gelmeye başlar.

İnsan, vücudunu oluşturan fizyolojik her sistem birbiriyle bağlantılıdır. Fizyolojik sistemlerin başında gelen bağışıklık ve nöral (sinir) sistemler birbiriyle ilişkili olup biyokimyasal bir ortaklığa sahiptir. Bağışıklık sisteminde meydana gelen inflamasyon süreçleri, nöral sistemleri etkileyebileceği gibi nöronal sistemlerde de oluşan inflamasyon süreçleri bağışıklık sistemini etkileyebilmektedir. Nöral sistemlerin çeşitli patolojik durumları, inflamasyon süreçlerinin başlamasına neden olabilir. İnflamasyon süreçlerinin nöral sistemde; beyin (merkezi) ve omuriliğin (periferik) meydana gelmesi olayı nöroinflamasyonu ortaya çıkarmaktadır.

Nöroinflamasyon terimi, merkezi sinir sistemindeki yerleşik glial hücrelerin aşırı aktivasyonu, dolaşımdaki lökositlerin infiltrasyonu ve ortamda bulunan inflamatuar mediatörlerin üretimini kapsayan farklı hücresel ve moleküler patolojik olayları tanımlamak için kullanılmıştır (Cerqueira vd., 2020). Nöroinflamasyon, beyin, omurilik ve periferik sinirleri de içine alarak bunların

[1] Çekerek Fuat Oktay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yozgat Bozok Üniversitesi
ORCID: 0000-0002-0304-9913

nöronlarında karmaşık bir biyolojik yanıt oluşturmaktadır. Nöroinflamasyon, başlangıçta çeşitli patojenleri ortadan kaldırarak veya inhibe ederek beyni koruyan bir savunma mekanizmasıdır (Kwon ve Koh, 2020). Bu inflamatuar yanıt, doku onarımını teşvik edilmesi ve hücresel kalıntıların ortadan kaldırılması gibi yararlı etkiler sağlar. Akut nöroinflamasyon, başarılı olduğunda, merkezi sinir sisteminde homeostazın yeniden sağlanmasına ve yaralanmaların onarılmasına veya sızan antijenlerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olur (Jung vd., 2019). Bununla birlikte, inflamatuar yanıtların sürekli hale gelmesi (kronikleşmesi) ve inflamatuar moleküllerin aşırı aktivasyonu, nöron hücrelerine zarar vererek nöronların rejenerasyonunu engeller (Kwon ve Koh, 2020; Shabab vd., 2017).

Nöroinflamasyon, çoğu merkezi sinir sistemi hastalıklarının patolojilerinde ortak bir özellik olarak ortaya çıkmaktadır (Cerqueira vd., 2020). Nöroinflamasyon süreçlerinde nöroinflamatuar yanıtlar oluşturabilmek için çeşitli anahtar proinflamatuar sitokinler (IL-1β, IL-6 ve TNFa), kemokinler (CCL2, CCL5, CXCL1), ikincil haberciler (NO ve prostaglandinler) ve reaktif oksijen türleri (ROS) aracılık eder (Norden vd., 2016). Bu aracılar, yerleşik merkezi sinir sisteminde yer alan glia'ları; mikroglia ve astrositler, endotel hücreleri ve periferik olarak türetilmiş bağışıklık hücreleri tarafından üretilir (DiSabato vd., 2016). Bu nöroinflamatuar yanıtlar, insan vücudunda immün, fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik olarak çeşitli sonuçlar yaratır. Dahası, bu sonuçların etkisi nöroinflamasyonun derecesi, birincil uyaranların patolojisinin şiddetine, süresine ve seyrine bağlıdır.

Nöroinflamasyon, hem koruyucu hem de zarar verici etkilere sahiptir. Nöroinflamasyon süreçlerinde akut dönemde vücudun enfeksiyonlara karşı savunmasına veya yaralanma sonrasında iyileşmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, kronikleşen nöroinflamasyonda önlem alınmazsa doku hasarına neden olarak nörolojik bozuklukları/hastalıklara sebep olur. Nöroinflamasyon süreçlerinin meydana geliş sırası; bağışıklık hücrelerinin toplanması, ödem, doku hasarı, hücre (nöron) ölümü ve nörodejenerasyon vardır. Nöroinflamasyon süreçlerinin, çoğu nörolojik bozukluklarda/hastalıklarda anahtar rol oynaması sebebiyle son yıllarda tanısal incelemeler ve terapötik müdahaleler için önemli hale gelmiştir (Gorji, 2022).

Nöroinflamasyonun Etyopatogenezi

Nöroinflamasyon, Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalık durumlarıyla ilişkisi nedeniyle sinir biliminde araştırmacılar tarafından ilgi çeken bir konu olarak

ortaya çıkmıştır. Nöroinflamasyon, sıklıkla merkezi sinir sistemindeki nöral hasarla ilişkili olsa da nörodejenerasyonun yokluğunda da sistemik enfeksiyonla ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir (O'Callaghan ve Miller, 2019).

Nöroinflamasyon, mikroglia (beynin yerleşik bağışıklık hücreleri), astrositler (beyindeki destek hücreleri) merkezi sinir sistemi içindeki bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve/veya bağışıklık hücrelerinin kan dolaşımı aracılığıyla nöral sisteme sızması sonucunda oluşur. Bu bağışıklık hücreleri, doku hasarına yol açabilen ve normal nöral fonksiyonu bozabilen sitokinler, kemokinler ve ROS gibi proinflamatuar molekülleri serbest bırakır. Serbest bırakılan bu proinflamatuar moleküller, nöronların ve glial hücrelerin yapılarını etkilemektedir. Aşağıda nöroinflamasyonun oluşum mekanizması çeşitli faktörler ile açıklanmıştır.

1-İnflamatuar Sitokinler: İnflamasyonun başlamasında önemli rol oynayan sitokin adı verilen hücresel iletişim molekülleri vardır. Hücresel iletişim molekülleri adı verilen sitokinleri sinir sistemi hücreleri (nöronlar ve glial hücreler) ve bağ dokusu hücreleri tarafından üretebilir. Bu sitokinler, bağ dokusunda ve periferdeki kan damarlarında inflamasyonu başlatır. Pro-inflamatuar sitokinler, yalnızca nöroinflamatuar yanıtlarda değil, aynı zamanda nöroproteksiyon ve nörogenez oluşumunda da önemli görevleri vardır (Kim vd., 2016). Ayrıca bağışıklık mekanizmalarında rol oynayan moleküller, Alzheimer ve felç gibi nöroinflamatuar olmayan hastalıklarda merkezi sinir sistemindeki yapılarında meydana gelen nörodejenerasyonun kontrol edilmesinden de sorumludur (Doty vd., 2015).

2-Aktive Edilmiş Glial Hücreler: Mikroglia, merkezi sinir sisteminde bulunan ve nöroinflamatuar yanıta aracılık etmede anahtar rol oynayan bağışıklık hücreleridir. Sağlıklı bir beyinde mikroglia hücreleri dinlenme halindedir ve/veya aktif değildir. Bu hücreler merkezi sinir sistemine yönelik bir tehdit veya yaralanmayı fark ettiğinde aktif hale gelir. Mikroglial hücreler boyut ve şekil değiştirerek yaralanma bölgesine göç eder (Jung vd., 2019). Bu hücreler enfeksiyon, beyin travması, felç ve nörodejenerasyon gibi çeşitli uyaranlarla etkinleştirilebilir.

Astrositler, oligodendrositler ve mikroglia gibi glial hücreler, nöronların metabolik aktivitelerini düzenler (Clarke ve Barres, 2013; Subhramanyam vd., 2019). Mikroglia ve astrositler, beyindeki doğuştan gelen bağışıklık tepkileri de dahil olmak üzere bağışıklık işlevlerinde aktif olarak görev alırlar. Bu bağışıklık işlevlerinde mikroglia ve astrositler gibi glial hücreler, nöroinflamasyon sırasında da aktif olurlar. Bu hücreler, sitokinlerin varlığında tepkisel yanıt olarak

inflamasyon ile mücadele ederek nöronların korunmasında ve onarılmasında yardımcı olurlar (Freeman ve Rowitch, 2013).

3-Kan-Beyin Bariyeri: Sinir sistemi, kan-beyin bariyeri adı verilen bir koruyucu bariyerle çevrilidir. Birbirine sıkı bir şekilde bağlanan mikrovasküler endotel hücrelerinin oluşturduğu kan-beyin bariyeri, beyni periferik dolaşımdan ayırır. Nöroinflamasyon sırasında, kan-beyin bariyerin geçirgenliği artabilir, bu da bağ dokusundaki sitokinlerin ve diğer inflamatuar bileşenlerin merkezi sinir sistemine sızmasına neden olur. Nöroinflamasyon sürecinde sızan inflamatuar moleküller, beyne girerek merkezi sinir sistemi yapılarına potansiyel olarak zarar verir (Brandl ve Reindl, 2023).

4-Nöron Hasarı ve Fonksiyon Bozukluğu: Nöroinflamasyon, nöronlara zarar vererek nöronların işlevselliğini bozar. Nöronların işlevselliğinin bozulması sonucunda, bellek sorunları, hareket bozuklukları ve diğer sinir sistemi sorunlarına yol açarak nörolojik bozuklukları/hastalıkları ortaya çıkar. Yapılan son çalışmalarda Multipl Skleroz ve menenjit gibi beynin klasik nöroinflamatuar hastalıklarında nöral hasar olduğu bilinmektedir (Aktaş vd., 2007). Bu hastalıklar incelendiğinde bağışıklık hücrelerinin merkezi sinir sisteminde yer alan bölümlerini istila ederek kan-beyin bariyerinde bozulmalar ve beyin omurilik sıvısında değişiklikler oluşturmaktadır.

Nöroinflamasyonun oluşum mekanizması, karmaşık bir süreçtir ve birçok farklı nedenlerle tetiklenebilir. Bu nedenler arasında enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, travmalar, toksin maruziyeti ve diğer çevresel etkenler yer alarak nöroinflamasyonu başlatabilir. Bununla birlikte, nöroinflamatuar yanıtlar, sinir sisteminde kronikleştiğinde veya düzensizleştiğinde, çeşitli nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Nöroinflamasyonun neden olduğu çeşitli nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar aşağıda yer verilmiştir. Bunlar:

- Alzheimer Hastalığı
- Frontotemporal Demans
- Parkinson Hastalığı
- Multipl Skleroz
- Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)
- Menenjit
- Felç

ISBN: 978-625-6971-99-8

- Travmatik Beyin Hasarı
- Nöropatik Ağrı
- Epilepsi
- Huntington Hastalığı

Nöroinflamasyonun Risk Faktörleri

Nöroinflamasyon, çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir ve sıklıkla nörolojik bozukluklar/hastalıklarla ilişkilendirilir. Nöroinflamasyonun oluşumunun yaygın nedenleri ve tetikleyicileri vardır. Bu durumlar, bazen anlık bazen de uzun süreçlerden geçerek nöroinflamasyonu oluşturur. Nöroinflamasyon risk faktörleri kişiden kişiye farklılık gösterir. Bu farklılıklar, kişinin yaşam tarzı, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bahsedilen birçok faktörün bir araya gelmesiyle de nöroinflamasyon gelişme riski olabileceği gibi tek bir faktörden de nöroinflamasyon riski gelişebilir. Nöroinflamasyon oluşmasındaki risk faktörlerinden bazıları şunlardır:

Enfeksiyonlar: Nöroinflamasyon, homeostatik yapısı ve savunmada görev alması nedeniyle nöroplastisiteyi korumak için gereklidir. Nöroinflamasyon, proinflamatuar ve antiinflamatuar mekanizmaların koordineli eylemi için bir "platform" görevi gören nörovasküler ünite içindeki nöral, glial ve endotelyal hücrelerin aktivitesi tarafından düzenlenir. İnflamatuar aracıların üretimi (sitokinler, kemokinler, ROS) beyinde yerleşik hücreler veya periferik kandan göç eden hücreler tarafından tetiklenmesi, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Bu durum, lokal inflamasyonun seyrini daha da şiddetlendirebilir (Tohidpour vd., 2017). Özellikle viral veya bakteriyel enfeksiyonlar nöroinflamasyon riskini artırmaktadır. Enfeksiyonların neden olduğu hastalıkların arasında menenjit, ensefalit ve beyin apseleri bulunur (Rocamonde vd., 2023; Tran vd., 2022).

Otoimmün hastalıklar: Otoimmün hastalıklar, vücudun kendi sinir dokularına karşı bağışıklık sistemini saldırgan hale getirir. Otoimmün hastalıklar, nöroinflamasyon riskini artırabilir. Multipl skleroz ve nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu gibi otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin merkezi sinir sistemine saldırarak kronik nöroinflamasyona neden olur. Otoimmün nöroinflamatuar hastalıklar, sinir sistemindeki anormal bağışıklık tepkilerinden kaynaklanan, inflamasyon ve doku hasarına neden olan bir grup hastalıktır. İnterlökin (IL) sitokin ailesi, özellikle IL-1, IL-6 ve IL-17, bu hastalıkların patogenezinde kritik bir rol oynar. IL'ler bağışıklık ve inflamatuar yanıtları düzenlemeye yardımcı olur. IL'ler, sedef hastalığı, inflamatuar bağırsak

hastalığı ve romatoid artrit dahil olmak üzere çeşitli otoimmün ve inflamatuar bozuklukların patogenezinde vardır. (Akdis vd., 2011). Son zamanlarda IL'ler, nöroinflamasyonla ilişkili nörolojik hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (Khan vd., 2023).

Genetik Yatkınlık: Aile geçmişi, nöroinflamasyon riskini tetikler. Ailesel nörolojik bozukluklar veya genetik faktörler, kişinin nöroinflamasyon süreçlerine daha yatkın olmasına neden olur. Yine bazı genetik mutasyonlar veya varyasyonlar, nöroinflamasyonla ilgili durumlara karşı duyarlılığını artırabilir (Glass vd., 2010).

Yaşlanma: Yaşlanma süreci, nöroinflamasyon riskini artırabilir. Yaşlanma ile birlikte sinir hücreleri ve bağışıklık sistemi fonksiyonları değişiklik gösterir. Normal sağlıklı beyinde proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler arasında bir denge vardır; ancak yaş arttıkça bu denge proinflamatuar duruma doğru kayar. Bu durumda yaşlanan beyin hastalık, enfeksiyon veya stres gibi hem içsel hem de dışsal faktörlerin yıkıcı etkilerine karşı daha savunmasız hale gelir. Ayrıca, bu hassasiyet normal bilişsel işlevlerde kısa süreli bir değişiklik olarak ortaya çıkabilir. Yaşlandıkça düşen bağışıklık sistemiyle birlikte yaşlı bireylerin nöropsikolojik durumlarını karmaşıklaştırabilir, şiddetlendirebilir veya ilerlemesini hızlandırabilir (Sparkman ve Johnson, 2008).

Diyabet: Diyabet gibi metabolik bozukluklar, nöroinflamasyon riskini artırabilir. Yüksek kan şeker seviyeleri ve diyabetin neden olduğu nöropatik semptomlar nöroinflamasyon riskini artırabilmektedir (Fang vd., 2022).

Yüksek Düzeyde Şeker ve İnflamatuar Diyet: İnflamatuar bir diyet, nöroinflamasyonu artırabilir. İnflamasyonu teşvik eden bir diyetin içeriğinde beyaz ekmek, makarna ve şekerli içecekler gibi rafine karbonhidratların yüksek miktarda alınmasıdır. Bu gıdalar kan şekeri seviyelerinde hızlı bir artışa neden olarak insülin salınımına yol açar (Noble ve Kanoski, 2016). Uzun süreli yüksek insülin seviyeleri, inflamasyonun patogenezinde anahtar faktörlerden biri olan dokularda insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur. Araştırmalara göre yüksek şekerli gıdalarını sıklıkla tüketmek, C-reaktif protein (CRP), TNF-α ve IL-1β, IL-6 gibi inflamatuar belirteçlerin serum düzeylerinin daha yüksek olmasıyla ilişkilidir (Kurowska vd., 2023). Diyet faktörleri, inflamasyonun anahtar modülatörleri olarak tanımlanmıştır. Meyveler, sebzeler, tam tahıllar ve yağsız protein kaynakları da dahil olmak üzere tam gıdalar açısından zengin bir diyet, CRP ve interlökin-6 (IL-6) gibi daha düşük seviyelerde inflamatuar belirteçlerle ilişkilendirilmiştir (Smidowicz ve Regula, 2015). Tersine, işlenmiş ve yüksek yağlı gıdalar, rafine karbonhidratlar ve kırmızı et açısından zengin bir

diyet, artan iltihaplanma ve nörolojik bozukluklar da dahil olmak üzere daha yüksek kronik hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (Kurowska vd., 2023).

Stres ve Travma: Kronik stres ve travmatik yaşam olayları, nöroinflamasyon riskini artırabilir. Uzun süreli stres, nöroinflamasyona katkıda bulunabilecek ve potansiyel olarak zihinsel sağlığı etkileyebilecek proinflamatuar moleküllerin salınmasına yol açarak bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olur (Milrad vd., 2018).

Sigara ve Alkol Kullanımı: Nöroinflamasyon, bağımlılık da dahil olmak üzere birçok merkezi sinir sistemi hastalığının patofizyolojisinde yer alan bir süreçtir (Orio vd., 2019). Sigara içmek ve aşırı alkol tüketimi, nöroinflamasyon riskini artırmaktadır. Bu tüketilen maddeler, sinir sistemi üzerinde zararlı etkilere neden olur. Yapılan bir deneysel çalışmada sigara içenlerin sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında inflamatuar işlevlerin bozulduğunu ve nikotin dışındaki tütün dumanının bileşenlerinin inflamatuar süreçlerini olumsuz etkilediğini göstermektedir (Brody vd., 2017). Bu olumsuz etkilenim sigara içenlerde inflamatuar hücrelerin kemotaktik duyarlılığını etkileyerek göç fonksiyonunun azaltması ve oksidatif stresin artmasından dolayı inflamatuar iyileşme tepkisinin zayıfladığını göstermektedir (Sorensen, 2012). Alkol bağımlıları üzerine yapılan çalışmalarda periferik inflamatuar belirteçlerin alkol bağımlılarının kanında sık rastlandığı ve bu bağımlıların öldükten sonra da beyinlerinde nöroinflamatuar bileşenlerin tespit edildiği vurgulanmıştır (Orio vd., 2019; Rubio-Araiz vd., (2017).

İlaç Kullanımı: Bazı ilaçlar, nöroinflamasyon riskini artırabilir. Özellikle uzun süreli kortikosteroid ilaç kullanımı, nöroinflamasyona neden olarak nörolojik sorunlara yol açabilir (Frank vd., 2010).

Travma ve Beyin Yaralanmaları: Kafa travmaları, sarsıntıları, beyin ve omurilik yaralanmaları, vücudun doğal iyileşme tepkisinin bir parçası olarak etkilenen bölgelerde nöroinflamasyon riskini artırabilir. Bu tür travmatik olaylar, sinir dokusuna zarar verir.

Kronik Durumlar: Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi kronik durumlar, hastalık sürecinin bir parçası olarak devam eden nöroinflamasyonla ilişkilidir (O'Callaghan ve Miller, 2019).

Zehirli Maddeler: Ağır metaller, bazı kimyasal maddeler veya çevresel atık gibi toksik maddelere maruz kalmak beyinde yapılarını etkileyerek nöroinflamasyona neden olabilir.

İskemi ve Hipoksi: Beyne kan akışının azalması (iskemi) veya yetersiz oksijen kaynağı (hipoksi), felç veya serebral iskemide görüldüğü gibi nöroinflamasyona yol açabilir.

Bağışıklık Sistemi Disfonksiyonu: Bağışıklık sisteminin düzensiz çalışması kronik nöroinflamasyona yol açar. Bağışıklık sisteminin yeterli fonksiyon göstermemesinden kaynaklanan Sistemik Lupus Eritematozus gibi otoimmün hastalıklar, merkezi sinir sistemini olumsuz etkiler.

Nörodejeneratif Hastalıklar: Amyotrofik lateral skleroz ve Huntington hastalığı gibi durumlar, patofizyolojilerinin bir parçası olarak ilerleyici nöroinflamasyonu içerir.

Nöroinflamasyonun Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Nöroinflamasyonun tedavisi, hastalığın çeşidi, altta yatan patolojik durumlara ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Nöroinflamasyonu tedavi etmek için klinikte kullanılan bazı yaygın yöntem ve stratejiler şunlardır:

Antiinflamatuar İlaçlar: Sinir sistemindeki inflamasyonu azaltmak, semptomları hafifletmek ve inflamasyon sürecini yavaşlatmak için steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve kortikosteroidler reçete edilebilir. NSAID'ler inflamasyon, ağrı ve ateşin tedavisinde ilk tercih edilen terapötik ajanlardır. NSAID terimi, prostaglandin (PG) biyosentetik enzimleri olan siklooksijenaz (COX) izoformları 1 ve 2'nin aktivitesini engelleme yeteneğini paylaşan, yapısal olarak çeşitli kimyasal bileşiklerden oluşan bir grubu ifade eder. Prostaglandinler (PG'ler), başlıca proinflamatuar ajanlardır. Son yıllarda COX'ten bağımsız çeşitli etkiler tanımlanmış olmasına rağmen, NSAID'lerin yararlı özelliklerinden birincil olarak inflamasyon bölgelerinde sentezlerinin baskılanmaktadır. NSAID'lerin, çeşitli deneysel ortamlarda nöroprotektif olduğu kanıtlanmıştır; ancak bunların insan beyni hastalıklarındaki etkinlikleri tartışmalı olmaya devam etmektedir (Ajmone-Cat vd., 2010). Başlangıçta COX inhibitörleri olarak tanımlanan NSAID'ler, henüz tam olarak anlaşılamayan çok sayıda sinyal yolunu ve hücresel mekanizmayı etkileyebilmektedir.

Hastalığı Değiştiren Tedaviler: Multipl Skleroz gibi otoimmün hastalıklarda, bağışıklık sistemini modüle etmek ve nöroinflamasyonu azaltmak için hastalık değiştirici tedaviler kullanılır. Multipl Sklerozlu hastalar üzerinde kullanılan hastalık değiştirici tedavilerin klinikte kesin bir çözümü olmamakla birlikte bu konu üzerinde çalışmalar devam ettiği vurgulanmıştır (Bunai vd.,

2018). Hastalık değiştirici tedavilerde sıklıkla kullanılan ilaçlar arasında interferon-beta ve çeşitli monoklonal antikorlar yer almaktadır.

İmmünsüpresif İlaçlar: Metotreksat veya siklofosfamid gibi immünosupresanlar, özellikle otoimmün durumlarda bağışıklık sisteminin aktivitesini baskılamak ve inflamasyonu azaltmak için kullanılabilir.

Biyolojik Tedaviler: Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), bağışıklık sisteminin modülasyonundan sorumlu, iyi bilinen bir proinflamatuar sitokindir (Subedi vd., 2020). TNF- α, sinyal iletim yollarını başlatan iki farklı reseptöre bağlanır. Bu yollar, hücrenin hayatta kalması, farklılaşması ve çoğalması dahil olmak üzere çeşitli hücresel tepkilere yol açar. Bununla birlikte, TNF- α'nın uygunsuz veya aşırı aktivasyonu, kronik inflamasyonla ilişkilidir ve sonuçta otoimmün hastalıklar gibi patolojik komplikasyonların gelişmesine yol açabilir (Jang vd., 2021). TNF- α, merkezi sinir sistemi hastalıklarında; Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, felç, sedef hastalığı, artrit, septik şok ve akciğer bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli inflamatuar hastalıklarda patojenik bir aracı olarak hemen hemen her tür inflamatuar bozuklukta kritik bir rol oynar (Subedi vd., 2020). Dolayısıyla Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri ve interlökin-6 (IL-6) inhibitörleri gibi biyolojik ilaçlar, spesifik bağışıklık sistemi bileşenlerini hedefleyerek nöroinflamasyonu azaltır.

Plazma Değişimi (Plazmaferez): Merkezi sinir sisteminin inflamatuar demiyelinizan bozukluklarında plazmaferez, farmakolojik tedavi yöntemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Plazmaferez, kan plazmasının alınmasını ve bunun yerine başka bir plazma veya bağışlanan plazma ile değiştirilmesini içerir. Plazmaferezin esası, plazmanın dolaşımdaki otoreaktif immünoglobulinler, kompleman sistemi ve sitokinler gibi inflamatuar faktörlerden ayrılarak, patolojik süreçlerde rol oynayan bu aracılarının uzaklaştırılmasına dayanır. Böylelikle zararlı antikorların ve inflamatuar moleküllerin kan dolaşımından uzaklaştırılmasında etkili olur. Plazmaferez, esas olarak humoral bağışıklık sistemini modüle eder. Bu yüzden nöromiyelitis optika gibi belirgin humoral mekanizmalara sahip hastalıklarda ve Multipl Skleroz ataklarında da kanıtlanmış tedavi edici etkiye sahiptir (Queiroz vd., 2023).

İntravenöz İmmünoglobulin (IVIg) Tedavisi: IVIg tedavisi, sağlıklı donörlerden alınan yüksek dozda immünoglobulinlerin (antikorların) hastanın kan dolaşımına aşılanmasını içerir. IVIg tedavisi, bağışıklık tepkisini modüle etmeye ve inflamasyonu azaltmak için tedavi edilemeyen veya yeterince kontrol edilemeyen otoimmün nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. IVIg tedavisi, kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati, Guillain-Barre

sendromu, multifokal motor nöropatinin, myastenia gravis, inflamatuar myopatiler, nöromyelit spektrum bozuklukları ve otoimmün ensefalit dahil olmak üzere immünolojik açıdan çeşitli akut ve kronik nörolojik bozukluklarda etkili olmuştur (Dalakas, 2021).

Nöroprotektif Ajanlar: Bazı ilaçlar ve bileşikler, sinir hücrelerinin hasar ve inflamasyondan koruma potansiyelleri açısından araştırılmaktadır. Bu araştırılan ilaçlar arasında antioksidan türevleri ve nörotrofik faktörler bulunur. Nörotrofik faktörlerden biri olan Beyinde türetilmiş sinir hücresi büyüme faktör (BDNF), beyindeki nöronların gelişimini ve hayatta kalmasını sağlamak için astrositler tarafından üretilen başlıca nörotrofik faktörlerden biridir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada nöroinflamasyon süreçlerinde BDNF'nin, homeostaziyi modüle ettiği gösterilmiştir (Lai vd., 2018).

Semptomatik Tedavi: Nöroinflamasyonla ilişkili spesifik semptomlara bağlı olarak ağrıyı, nöbetleri, duygu-durum bozukluklarını veya diğer ilgili sorunları yönetmek için çeşitli ilaçlar ve müdahaleler kullanılabilir.

Deneysel Tedaviler: Devam eden araştırmalar, gen terapileri ve kök hücre temelli yaklaşımlar dahil olmak üzere nöroinflamatuar durumlara yönelik yeni tedaviler araştırılmaktadır. Bu tedaviler, deneysel aşamadadır ve henüz yaygınlaşmamıştır. Özellikle nörolojik hastalıkların hafifletilmesi için araştırılan kök hücre türleri arasında, nöral kök hücreler, nöronlara, oligodendrositlere ve astrositlere farklılaşma kapasitelerinin daha yüksek olması nedeniyle üstün tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Joshi vd., 2021). Özellikle insan mezenşimal kök hücreleri korunmuş sinir hasarında nöroprotektif olarak karakterize edilmiştir (Siniscalco, 2010). Mekanik olarak kök hücreler, hasar görmüş veya kaybolmuş sinir hücrelerinin yerini alan, totipotent (vücudun bütün doku ve hücrelerini oluşturma özelliği) bir hücresel kaynağı temsil eder (Joshi vd., 2021). Ayrıca uygulanan kök hücre tedavisi, hasarlı sinire (nörodejenerasyon) trofik faktörler sağlayarak nöron onarımında (nörorejenerasyon) etkilidir.

Nöroinflamasyonun Non-Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Nöroinflamasyonun tedavisi, hastalığın çeşidine, altta yatan nedenlere ve semptomlara bağlı olarak değişebilir. Non-farmakolojik (ilaç dışı) yöntemler, nöroinflamasyonun semptomlarını hafifletmek, önlemek ve genel yaşam kalitesini artırmak için kullanılabilir. Nöroinflamasyonun tedavisinde kullanılabilecek nonfarmakolojik tedavi yöntemlerine aşağıda yer verilmiştir. Bunlar:

Beslenme Müdahaleleri: Bazı çalışmalar, antioksidanlar, omega-3 yağ asitleri ve polifenoller açısından zengin antiinflamatuar bir diyetin nöroinflamasyonu azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (McGrattan vd., 2019). Antioksidan içeren besin takviyeleri, C vitamini, E vitamini ve çeşitli bitkisel özlerden elde edilen antioksidan özelliklere sahip besinler inflamasyon belirtilerini azaltmada etkilidir. Bağırsak sağlığını iyileştirmek için probiyotik takviyeleri almak, bağırsak-merkezli nöroinflamasyonu azaltabilir.

Stres Yönetimi: Stres, bir organizmanın biyolojik veya psikolojik stres etkenine verdiği tepki ve tehditlere yanıt verme yöntemidir. Otonom sinir sistemi ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen (HHA ekseni), akut stres durumlarında adaptasyonu düzenler ve hormonları uyarıcı aminoasitler salgılar. Bu süreç, kalıcı stres koşulları altında HHA ekseni, glutamat, renin-anjiyotensin sistem yoluyla merkezi sinir sisteminde aşırı inflamatuar reaksiyonlara neden olabilir ve nöroinflamasyonla sonuçlanabilir (Lee vd., 2022). Yoga, meditasyon, gevşeme egzersizleri, derin nefes alma teknikleri ve düzenli dinlenme stresi azaltmaya ve sinir sisteminin rahatlamasına yardımcı olabilir.

Uyku: Yeterli ve kaliteli uyku almak sinir sistemi için önemlidir. Uykusuzluk, nöroinflamasyonu artırabilir. Çeşitli inflamatuar moleküller ve yollar uykuyu modüle edebilir Nükleotit bağlama alanı ile lösin açısından zengin tekrar protein-3, IL-1β ve TNF-α inflamatuarlarının işlevi, uyku veya somnojenik uyaranlara verilen uyku tepkilerini modüle ettiği bulunmuştur (Zielinski ve Krueger, 2011). Uykuyu düzenleyen inflamatuar moleküller, biyolojik saati etkileyebilir ve bunun tersi de gerçekleşebilir. Bu durum da inflamatuar moleküller, uykuyu tetikleyebilen veya bastırabilen uyku basıncının genel olarak artmasına veya bastırılmasına katkıda bulunur. İnflamatuar moleküller, nörotransmiterler ve uyku düzenlemesini yöneten vazohemodinamikleri yöneten fizyolojik mekanizmalar arasında bir denge vardır (Zielinski ve Gibbons, 2022). Dolayısıyla uyku düzenini iyileştirmek, nöroinflamasyon durumlarını yönetmede etkilidir.

Fizik Tedavi: Nöroinflamasyonun fiziksel sakatlığa yol açtığı durumlarda fizik tedavi, hareketliliğin ve fonksiyonun iyileştirilmesine yardımcı olur. Fizik tedavide kullanılan masaj, egzersiz, akupunktur, hidroterapiler inflamasyonda kullanılabilir.

Egzersiz: Düzenli olarak egzersiz yapmak, nöroinflamasyonu azaltır. Aerobik egzersizler, bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yardımcı olabilir.

Masaj: Masaj terapisi, kas gerginliğini azaltır, dolaşımı artırır ve genel rahatlamayı teşvik eder.

Akupunktur: Çin tıbbında alternatif bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkan akupunktur tedavisi, sinir sistemini düzenlemeye yardımcı olarak nöroinflamasyonu azaltabilir. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında akupunktur, sitokin ekspresyonunu modüle ederek Alzheimer hastalığındaki nöroinflamasyonun azaltılabileceği ifade edilmiştir (Wu vd., 2023).

Hidroterapi: Soğuk su banyoları veya soğuk kompresler, vücuttaki akut dönemde inflamasyonu azaltmaya yardımcı olur.

Nöroinflamasyonun nedenini, şiddetini değerlendirmek ve uygun tedavi planını oluşturmak için bir sağlık profesyonelinin yönlendirmesi önemlidir. İlaç dışı yöntemler, tedaviye destek olarak kullanılarak semptomları hafifletmeye yardımcıdır.

Egzersizin nöroinflamasyon üzerindeki etkileri

Egzersizin vücudu oluşturan tüm sistemler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Egzersiz fiziksel, sosyal ve psikolojik sağlığın korunmasında ve hastalıkların iyileştirilmesinde önemli rol oynar. Son yıllarda yapılan araştırmalarda egzersizin bilişsel işlevleri ve beyin sağlığını olumlu etkilediği ve nörodejenerasyon için koruyucu bir faktör olduğu kanıtlanmıştır (Mandolesi vd., 2018).

Egzersizin inflamasyon üzerindeki etkileri kompleks olup bir dizi faktörden etkilenir. Egzersiz yapıldığında egzersize karşı oluşan uyaranlar ve dokular üzerine binen hafif streslere yanıt olarak vücut, gen ekspresyonunu değiştirir. Bu değişiklikler, hücresel düzeyde meydana gelen beslenme ve enerji metabolizması, antioksidanlar ve anti-inflamatuar ile ilgili çeşitli faktörler üreterek endojen koruyucu ve onarıcı sistemlerini etkinleştirir. Bahsedilen çeşitli faktörler sayesinde nöroplastisite gelişerek nöronların metabolik verimliliği artar. Metabolik verimliliğinin artması, antioksidan kapasiteyi artırarak merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını iyileştirir ve nörolojik hastalıkların oluşumunu azaltır. Ek olarak egzersiz, beyin homeostazisini korumak ve beyin patolojisini önlemek için glial aktivasyonu, proinflamatuar sitokinleri ve nöroinflamasyonu düzenleyerek nörodejenerasyonu engeller. Egzersizin antiinflamatuar moleküllerin düzeylerini arttırıp proinflamatuar moleküllerin düzeylerini azaltarak Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Multipl Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu bir etki de göstermektedir. Ayrıca egzersiz, serebral korteks ve serebellumda anjiyogeneze teşvik ettiği bildirilmiştir (Morland vd., 2017).

Egzersizin çeşitli merkezi sinir sistemi bozukluklarında olumlu etkiler yarattığına dair birikmiş kanıtlar vardır; ancak bu faydaların arkasında yatan hücresel ve moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Andoh ve Koyama, 2020). Buradan hareketle egzersizin nöroinflamasyon üzerindeki etkileri araştırılıp aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

Anti-inflamatuar Etki: Egzersiz, vücuttaki genel inflamasyon seviyelerini azaltabilir. Aerobik egzersizlerin, pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-6, TNF-α) salınımını azaltarak anti-enflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Petersen ve Pedersen, 2005). Ayrıca düzenli egzersizlerin yapılması obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik inflamasyonla ilişkilendirilen hastalıkların riskini azaltır (Warburton vd., 2006).

Akut İnflamasyon İyileşmesi: Süresi, 30 ile 60 dakika aralığında yapılan orta ile yüksek yoğunluktaki aerobik veya direnç egzersizlerin IL-6 ve nötrofil sayıları egzersize yanıt olarak artar (Brown vd., 2015). Bu durum, kasların çalışması ve hücresel hasar oluşması, vücudun bu bölgelerde akut bir inflamasyon tepkisi başlatmasına neden olur. Egzersiz sırasında inflamatuar moleküllerin aktifleşmesi dokularda iyileşme sürecini başlatmak için gereklidir. Kasların onarılması ve güçlenmesi için bu geçici inflamasyon süreçlerinin olması gereklidir.

İmmün Sistemi Modülasyonu: Egzersiz, bağışıklık sistemi fonksiyonunu düzenler. Özellikle kardiyorespiratuar hastalıkları olan hastalarda orta şiddette egzersizler, immün sistemi güçlendirir (Dixit vd., 2023). Egzersiz, redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini, proinflamatuar sitokin profillerini ve aktivatör protein-1'i azaltmaktadır. Bu durum enfeksiyonlarla savaşmak için vücudu hazırlayıcı bir ortam yaratır (Sallam ve Laher, 2016). Ancak yapılan aşırı egzersiz, bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı bir etkiye neden olarak immün sistemi zayıflatır (Lakier, 2003). Bu yüzden egzersiz uygun dozaj ve frekansta planlanması gerekir.

Oksidatif Stres: Oksidatif stres, moleküler oksijenin kimyasal bir reaksiyonda yalnızca kısmen indirgenmesi durumunda üretilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasından kaynaklanır. Egzersiz sırasında, özellikle iskelet kasında oksijen talebi artar ve çeşitli organlara giden kan akışında önemli bir azalmaya neden olur (Qatar, 2006). Ayrıca, egzersize bağlı kas hasarı, yaralanma bölgesinde fagositlerin (nötrofiller ve makrofajlar) infiltrasyonunu teşvik eder. Akut egzersiz sırasında meydana gelen bu fizyolojik değişiklikler serbest radikal üretimini artırarak, hücrelerdeki DNA, proteinler ve lipitler gibi biomoleküllerle reaksiyona girerek oksidatif hasara yol açmaktadır (Kawamura ve Muraoka,

2018). Oksidatif stres üretiminin ikinci yolu olarak bağışıklık sisteminin egzersiz yapıldığında oluşan kas hasarına tepki olarak aktive olan önemli miktarlarda ROS oluşturur. ROS üretimi, akut döneminde artarken egzersizlerin düzenli olarak yapılması durumunda vücut, serbest radikalleri etkili bir şekilde nötralize edebilme yeteneğinin geliştirir. Bu sayede, oksidatif stres seviyeleri dengelenerek antioksidan savunma sisteminin güçlendiği yapılan çalışmalarda vurgulamıştır (Fatouros vd., 2004; Kawamura ve Muraoka, 2018).

Nöroprotektif Etki: Nöroinflamasyon durumu, nöronlara zarar vererek dejenarasyona neden olur. Bu dejenerasyonun önlenmesi için BDNF faktörlerinin salınımının artırılması gerekmektedir. Hem akut yüksek yoğunluklu aktivitenin hem de düzenli orta derecede aerobik egzersizlerin, dolaşımdaki nörotrofik faktörlerin düzeylerini ve nörotransmisyonu arttırdığı aynı zamanda her yaştan bireyde ruh hali ve bilişsel işlevler üzerinde yararlı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Vecchio vd., 2018). Dolayısıyla yapılan amaca uygun düzenli egzersizler sayesinde nöron yapıları ve işlevleri desteklenerek nöroprotektif etki sağlanır.

Beyin ve Nöral Plastisite Etkisi: Egzersiz beyni birçok yönden etkiler. Egzersiz esnasında beyne daha fazla oksijen pompalayan kalp atış hızını artırır. Beyin hücrelerinin büyümesi için mükemmel bir ortam sağlayan hormonların salınmasına yardımcı olur (Armstrong, 2018). Ayrıca egzersiz, beynin birçok önemli kortikal bölgesinde hücreler arasında yeni bağlantıların büyümesini teşvik ederek beyin plastisitesini, kan beyin bariyerini ve nörovasküler üniteyi korur ve destekler (Vecchio vd., 2018). Yapılan bir araştırmada egzersizin beyindeki büyüme faktörlerinin seviyesinin artırdığı ve bunun da beynin yeni nöral bağlantılar kurmasını kolaylaştırdığını göstermiştir (Lobservateur, 2022). Nöral bağlantıların kurulması özellikle öğrenme ve hafıza fonksiyonların geliştirilmesinde etkilidir. Ayrıca, egzersiz sayesinde sinir sisteminde yer alan mikroglial hücrelerle de, nöronlar üzerindeki hasarı algılayarak onarım süreçleri desteklenir.

Mikroglial Hücrelerin Düzenlenmesi: Egzersiz, mikroglia adı verilen sinir sistemi hücrelerinin aktivitesini düzenler. Nöroinflamasyonun ilk ve önemli belirtilerinden biri olan aşırı aktif mikroglial aktivasyonudur. Egzersiz, mikroglial hücrelerin aktivasyonunu dengeleyerek sinir hücrelerinin çalışmasına modüle eder. Beyin hastalıklarında mikroglialar yüksek oranda aktive olduğunda egzersiz mikroglial fonksiyonu normalleştirebildiği ve IGF-1/CD200-CD200R'nin mikroglia'nın inflamatuar yanıtlarını baskılayabildiği öne sürülmüştür (Andoh ve Koyama, 2020).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Gelişmiş Antioksidan Savunma: Vücut, antioksidanlar adı verilen maddeler aracılığıyla serbest radikalleri nötralize eder. Egzersiz, antioksidan savunma sistemini güçlendirir (Fatouros, vd., 2004). Özellikle düzenli egzersiz yapan bireylerde vücut daha iyi bir antioksidan kapasitesine sahip olur.

Antikor üretimini artırabilir: Egzersiz, vücutta antikor üretimini artırabilir ve bu da bağışıklık sisteminin mikroplara ve virüslere karşı daha etkili olmasına yardımcı olur.

Stresi Azaltır: Stres, beyin sağlığını olumsuz etkileyebilir. Yapılan egzersizlerin psikolojik ve mental yararı göz önünde bulundurulduğunda egzersizlerin stres seviyelerini düşürdüğü bilinmektedir.

Dolaşımı İyileştirir: Egzersiz, kan dolaşımını artırır ve beyine daha fazla oksijen ve besin maddesi ulaşmasını sağlar. Bu, beyin hücrelerinin sağlıklı kalmasına yardımcı olarak nöroinflamasyon riskini azaltır.

Depresyon ve Anksiyeteyi Azaltır: Egzersiz, depresyon ve anksiyete belirtilerini hafifleterek beyin sağlığını olumlu etkiler.

Kan Basıncını Düzenler: Yüksek tansiyon belirtilerinin nörodejeneratif hastalıkların oluşum riskinin artırabileceği bulunmuştur (Sierra, 2020). Bu yüzden bu riski azaltmak için yapılan düzenli egzersizler, kalp ve damar sağlığını olumlu etkileyerek yüksek kan basıncını düzenlemeye yardımcıdır.

Sonuç olarak, düzenli ve dengeli bir egzersiz programı, genel beyin sağlığını koruma ve nörodejeneratif hastalıkların riskini azaltma konusunda önemli bir rol oynar. Ancak, çok yoğun veya aşırı egzersiz bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Bu nedenle herhangi bir egzersiz programına başlamadan önce bir sağlık profesyoneliyle görüşmek önemlidir. Çünkü nöroinflamasyonun neden olduğu her nörolojik hastalığın şiddeti, süresi ve seyri farklıdır. Ayrıca nörolojik hastalıklarının hastalarda görülme çeşitleri de farklıdır. Bu yüzden hastaların yaşı, cinsiyeti, genetik faktörleri, sağlık-hastalık durumu, egzersiz alışkanlıkları ve ihtiyaçları gözetilerek uygulanan bir egzersiz planı geliştirmek hastalık süreçlerinin yönetilmesinde kritiktir. Nöroinflamatuar durumlarının tedavi kararları spesifik tanıya, durumun evresine ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir.

KAYNAKLAR

Ajmone-Cat, M. A., Bernardo, A., Greco, A., & Minghetti, L. (2010). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Brain Inflammation: Effects on Microglial Functions. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 3(6), 1949–1965. https://doi.org/10.3390/ph3061949

Akdis, M., Burgler, S., Crameri, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., Rhyner, C., Ouaked, N., Schaffartzik, A., Van De Veen, W., Zeller, S., Zimmermann, M., & Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon-γ: receptors, functions, and roles in diseases. The Journal of allergy and clinical immunology, 127(3), 701–21.e270. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050

Aktas, O., Ullrich, O., Infante-Duarte, C., Nitsch, R., & Zipp, F. (2007). Neuronal damage in brain inflammation. Archives of neurology, 64(2), 185–189. https://doi.org/10.1001/archneur.64.2.185

Andoh, M., & Koyama, R. (2020). Exercise, microglia, and beyond - workout to communicate with microglia. Neural regeneration research, 15(11), 2029–2030. https://doi.org/10.4103/1673-5374.282241

Armstrong, B. (2018, Aralık 26). "How exercise affects your brain" Erişim Tarihi: 07.10.2023. https://www.scientificamerican.com/article/how-exercise-affects-your-brain

Brandl, S., & Reindl, M. (2023). Blood–Brain Barrier Breakdown in Neuroinflammation: Current In Vitro Models. International Journal of Molecular Sciences, 24(16), 12699.

Brody, A. L., Hubert, R., Enoki, R., Garcia, L. Y., Mamoun, M. S., Okita, K., London, E. D., Nurmi, E. L., Seaman, L. C., & Mandelkern, M. A. (2017). Effect of Cigarette Smoking on a Marker for Neuroinflammation: A [11C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 42(8), 1630–1639. https://doi.org/10.1038/npp.2017.48

Brown, W. M., Davison, G. W., McClean, C. M., & Murphy, M. H. (2015). A systematic review of the acute effects of exercise on immune and inflammatory indices in untrained adults. Sports medicine-open, 1, 1-10.

Bunai, T., Terada, T., Kono, S., Yokokura, M., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., ... & Ouchi, Y. (2018). Neuroinflammation following disease modifying therapy in multiple sclerosis: a pilot positron emission tomography study. Journal of the Neurological Sciences, 385, 30-33.

Cerqueira, S. R., Ayad, N. G., & Lee, J. K. (2020). Neuroinflammation Treatment via Targeted Delivery of Nanoparticles. Frontiers in cellular neuroscience, 14, 576037. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.576037

Clarke, L. E., & Barres, B. A. (2013). Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. Nature reviews. Neuroscience, 14(5), 311–321. https://doi.org/10.1038/nrn3484

Dalakas M. C. (2021). Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 18(4), 2397–2418. https://doi.org/10.1007/s13311-021-01108-4

Dhapola, R., Hota, S. S., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Medhi, B., & Reddy, D. H. (2021). Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. Inflammopharmacology, 29(6), 1669–1681. https://doi.org/10.1007/s10787-021-00889-6

DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. Journal of neurochemistry, 139 Suppl 2(Suppl 2), 136–153. https://doi.org/10.1111/jnc.13607

Dixit, S., Borghi-Silva, A., Gular, K., Reddy, R. S., Kakaraparthi, V. N., Ribeiro, I. L., ... & Girish, S. (2023). Exercise modulates the immune system in cardiorespiratory disease patients: Implications for clinical practice during the COVID-19 pandemic. Heart & Lung, 57, 161-172.

Doty, K. R., Guillot-Sestier, M. V., & Town, T. (2015). The role of the immune system in neurodegenerative disorders: Adaptive or maladaptive?. Brain research, 1617, 155–173. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.008

Fang, X. X., Wang, H., Song, H. L., Wang, J., & Zhang, Z. J. (2022). Neuroinflammation Involved in Diabetes-Related Pain and Itch. Frontiers in pharmacology, 13, 921612. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.921612

Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Villiotou, V., Pouliopoulou, S., Fotinakis, P., Taxildaris, K., & Deliconstantinos, G. (2004). Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. Medicine and science in sports and exercise, 36(12), 2065–2072. https://doi.org/10.1249/01.mss.0000147632.17450.ff

Frank, M. G., Miguel, Z. D., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2010). Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to E. coli lipopolysaccharide. Brain, behavior, and immunity, 24(1), 19–30. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.07.008

Freeman, M. R., & Rowitch, D. H. (2013). Evolving concepts of gliogenesis: a look way back and ahead to the next 25 years. Neuron, 80(3), 613–623. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.034

Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. Cell, 140(6), 918–934. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016

Gorji A. (2022). Neuroinflammation: The Pathogenic Mechanism of Neurological Disorders. International journal of molecular sciences, 23(10), 5744. https://doi.org/10.3390/ijms23105744

Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., Lee, S. R., & Yang, S. H. (2021). The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics. International journal of molecular sciences, 22(5), 2719. https://doi.org/10.3390/ijms22052719

Joshi, H. P., Jo, H. J., Kim, Y. H., An, S. B., Park, C. K., & Han, I. (2021). Stem Cell Therapy for Modulating Neuroinflammation in Neuropathic Pain. International journal of molecular sciences, 22(9), 4853. https://doi.org/10.3390/ijms22094853

Jung, Y. J., Tweedie, D., Scerba, M. T., & Greig, N. H. (2019). Neuroinflammation as a Factor of Neurodegenerative Disease: Thalidomide Analogs as Treatments. Frontiers in cell and developmental biology, 7, 313. https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00313

Kawamura, T., & Muraoka, I. (2018). Exercise-Induced Oxidative Stress and the Effects of Antioxidant Intake from a Physiological Viewpoint. Antioxidants (Basel, Switzerland), 7(9), 119. https://doi.org/10.3390/antiox7090119

Khan, A. W., Farooq, M., Hwang, M. J., Haseeb, M., & Choi, S. (2023). Autoimmune Neuroinflammatory Diseases: Role of Interleukins. International journal of molecular sciences, 24(9), 7960. https://doi.org/10.3390/ijms24097960

Kim, Y. K., Na, K. S., Myint, A. M., & Leonard, B. E. (2016). The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 64, 277-284.

Kurowska, A., Ziemichód, W., Herbet, M., & Piątkowska-Chmiel, I. (2023). The Role of Diet as a Modulator of the Inflammatory Process in the Neurological Diseases. Nutrients, 15(6), 1436. https://doi.org/10.3390/nu15061436

Kwon, H. S., & Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. Translational neurodegeneration, 9, 1-12.

Lai, S. W., Chen, J. H., Lin, H. Y., Liu, Y. S., Tsai, C. F., Chang, P. C., Lu, D. Y., & Lin, C. (2018). Regulatory Effects of Neuroinflammatory Responses Through

Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Microglial Cells. Molecular neurobiology, 55(9), 7487–7499. https://doi.org/10.1007/s12035-018-0933-z

Lakier Smith L. (2003). Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response?. Sports medicine (Auckland, N.Z.), 33(5), 347–364. https://doi.org/10.2165/00007256-200333050-00002

Lee D-H, Lee J-Y, Hong D-Y, Lee E-C, Park S-W, Lee Y-K, Oh J-S. Pharmacological Treatment for Neuroinflammation in Stress-Related Disorder. Biomedicines. 2022; 10(10):2518. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102518

Lobservateur (2022, Ocak 23). "The impact of exercise on the body and brain health of Americas seniors. Erişim Tarihi: 08.10.2023. https://www.lobservateur.com/2022/01/23/the-impact-of-exercise-on-the-body-and-brain-health-of-americas-seniors/

Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018). Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. Frontiers in psychology, 9, 509. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00509

McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. Current nutrition reports, 8(2), 53–65. https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4

Milrad, S. F., Hall, D. L., Jutagir, D. R., Lattie, E. G., Czaja, S. J., Perdomo, D. M., Fletcher, M. A., Klimas, N., & Antoni, M. H. (2018). Depression, evening salivary cortisol and inflammation in chronic fatigue syndrome: A psychoneuroendocrinological structural regression model. International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology, 131, 124–130. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.09.009

Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., Rinholm, J. E., Palibrk, V., Diget, E. H., Kennedy, L. H., Stølen, T., Hennestad, E., Moldestad, O., Cai, Y., Puchades, M., Offermanns, S., Vervaeke, K., Bjørås, M., Wisløff, U., Storm-Mathisen, J., … Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. Nature communications, 8, 15557. https://doi.org/10.1038/ncomms15557

Noble, E. E., & Kanoski, S. E. (2016). Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction. Current opinion in behavioral sciences, 9, 7–14. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.014

Norden, D. M., Trojanowski, P. J., Villanueva, E., Navarro, E., & Godbout, J. P. (2016). Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression

precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. Glia, 64(2), 300–316. https://doi.org/10.1002/glia.22930

O'Callaghan, J. P., & Miller, D. B. (2019). Neuroinflammation disorders exacerbated by environmental stressors. Metabolism: clinical and experimental, 100S, 153951. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153951

Orio, L., Alen, F., Pavón, F. J., Serrano, A., & García-Bueno, B. (2019). Oleoylethanolamide, Neuroinflammation, and Alcohol Abuse. Frontiers in molecular neuroscience, 11, 490. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00490

Petersen, A. M., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985), 98(4), 1154–1162. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00164.2004

Qatar, W. K. (2006). "Exercise and oxidative stress: An exercise paradox?" Erişim Tarihi: 08.10.2023. https://www.aspetar.com/journal/viewarticle

Queiroz, A. L. G., Soares Neto, H. R., Kobayashi, T. T., & Silva, S. M. C. A. (2023). Plasma exchange in inflammatory demyelinating disorders of the central nervous system: reasonable use in the clinical practice. Plasmaférese em doenças inflamatórias desmielinizantes do sistema nervoso central: uso coerente na prática clínica. Arquivos de neuro-psiquiatria, 81(3), 296–307. https://doi.org/10.1055/s-0042-1758447

Rocamonde, B., Hasan, U., Mathieu, C., & Dutartre, H. (2023). Viral-induced neuroinflammation: Different mechanisms converging to similar exacerbated glial responses. Frontiers in neuroscience, 17, 1108212. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1108212

Rubio-Araiz, A., Porcu, F., Pérez-Hernández, M., García-Gutiérrez, M. S., Aracil-Fernández, M. A., Gutierrez-López, M. D., Guerri, C., Manzanares, J., O'Shea, E., & Colado, M. I. (2017). Disruption of blood-brain barrier integrity in postmortem alcoholic brain: preclinical evidence of TLR4 involvement from a binge-like drinking model. Addiction biology, 22(4), 1103–1116. https://doi.org/10.1111/adb.12376

Sallam, N., & Laher, I. (2016). Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. Oxidative medicine and cellular longevity, 2016.

Seo, D. Y., Heo, J. W., Ko, J. R., & Kwak, H. B. (2019). Exercise and Neuroinflammation in Health and Disease. International neurourology journal, 23(Suppl 2), S82–S92. https://doi.org/10.5213/inj.1938214.107

Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., & Mohan, G. (2017). Neuroinflammation pathways: a general review. The International journal of neuroscience, 127(7), 624–633. https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854

Sierra C. (2020). Hypertension and the Risk of Dementia. Frontiers in cardiovascular medicine, 7, 5. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00005

Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. (2019). Inflammation and cancer. Annals of African medicine, 18(3), 121–126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18

Smidowicz, A., & Regula, J. (2015). Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations. Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 6(6), 738–747. https://doi.org/10.3945/an.115.009415

Siniscalco D. (2010). Transplantation of human mesenchymal stem cells in the study of neuropathic pain. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), 617, 337–345. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-323-7_25

Sørensen L. T. (2012). Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960), 147(4), 373–383. https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.5

Sparkman, N. L., & Johnson, R. W. (2008). Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. Neuroimmunomodulation, 15(4-6), 323–330. https://doi.org/10.1159/000156474

Subedi, L., Lee, S. E., Madiha, S., Gaire, B. P., Jin, M., Yumnam, S., & Kim, S. Y. (2020). Phytochemicals against TNFα-Mediated Neuroinflammatory Diseases. International journal of molecular sciences, 21(3), 764. https://doi.org/10.3390/ijms21030764

Subhramanyam, C. S., Wang, C., Hu, Q., & Dheen, S. T. (2019). Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. Seminars in cell & developmental biology, 94, 112–120. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.004

Tohidpour, A., Morgun, A. V., Boitsova, E. B., Malinovskaya, N. A., Martynova, G. P., Khilazheva, E. D., Kopylevich, N. V., Gertsog, G. E., & Salmina, A. B. (2017). Neuroinflammation and Infection: Molecular Mechanisms Associated with Dysfunction of Neurovascular Unit. Frontiers in cellular and infection microbiology, 7, 276. https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00276

Tran, V. T. A., Lee, L. P., & Cho, H. (2022). Neuroinflammation in neurodegeneration via microbial infections. Frontiers in immunology, 13, 907804. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907804

Vecchio, L. M., Meng, Y., Xhima, K., Lipsman, N., Hamani, C., & Aubert, I. (2018). The Neuroprotective Effects of Exercise: Maintaining a Healthy Brain Throughout Aging. Brain plasticity (Amsterdam, Netherlands), 4(1), 17–52. https://doi.org/10.3233/BPL-180069

Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 174(6), 801–809. https://doi.org/10.1503/cmaj.051351

Wu, Z. G., Huang, Y. J., Wang, T. Y., Deng, C. Y., Xu, Z. R., & Tang, C. Z. (2023). Effect of acupuncture on neuroinflammation in animal models of Alzheimer's disease: A preclinical systematic review and meta-analysis. Frontiers in aging neuroscience, 15, 1110087. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1110087

Zielinski, M. R., & Krueger, J. M. (2011). Sleep and innate immunity. Frontiers in bioscience (Scholar edition), 3(2), 632–642. https://doi.org/10.2741/s176

Zielinski, M. R., & Gibbons, A. J. (2022). Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms. Frontiers in cellular and infection microbiology, 12, 853096. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853096

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 33

ISBN: 978-625-6971-99-8

ACİL DURUMLAR, KİTLESEL YARALANMA OLAYLARI VE AFETLERDE KULLANILAN TRİYAJ SİSTEMLERİ

Dr.Öğr.Üyesi. Azize AYDEMİR[1]

GİRİŞ

Bir olayın afet olarak nitelendirilebilmesi için en geçerli kriterlerden biri, etkilenen toplumun acil ihtiyaçlarının mevcut kaynakları aşmasıdır. Dolayısıyla afette ve kitlesel yaralanmalar gibi acil durumlarda en önemli sorun, eldeki kaynakların en iyi sonucu elde etmek amacı ile insanlar için nasıl kullanılması gerektiğidir (Bazyar vd., 2019). Kitlesel yaralanma ve afet durumlarında sınırlı kaynakların insanlar arasında adil dağılımı triyaj uygulaması ile gerçekleştirilmektedir. Sağlık kurumlarında triyaj, kitlesel yaralanmalarda ve afet anında sınırlı kaynakların yaralılar arasında en uygun şekilde tahsis edilmesidir (Yıldırım vd., 2022). Triyaj, kitlesel acil durumların etkin yönetiminin temel ilkelerinden biridir (Vassallo vd., 2017). Fransızca ayırma, kategorize etme veya sınıflandırma anlamına gelen "trier" kelimesinden türetilmiş olan triyaj, hastaların ve yaralıların acil tedavi ihtiyaçlarına göre önceliklendirilmesi anlamına gelmektedir (Yıldırım vd., 2022). Triyaj uygulaması kitlesel yaralanma ve afet durumlarında yeterli kaynağa sahip olmayan sağlık profesyonellerinin bakım hizmetlerine öncelik vermelerine olanak tanır. Böylece olası en fazla sayıda yaralıya bir çok bakım hizmeti sağlanmış olur ve bu kitlesel yaralanma durumlarında triyaj yapmanın temel amacıdır (Bazyar vd., 2019; Vassallo vd., 2017).

Afet ve kitlesel yaralanmalarda triyaj genellikle üç aşamada gerçekleştirilir. Birincil triyaj; olay yerinde acil duruma müdahale eden sağlık profesyonelleri tarafından gerçekleştirilir. Birincil triyajda amaç yaralının hızla değerlendirilmesini ve tedavi merkezine zaman kaybetmeden nakledilmesini amaçlar. İkincil triyaj; olayın büyüklüğü ve hastane öncesi kaynakların yetersizliği nedeniyle yaralının olay yerinde naklinin uzadığı durumlarda yine sahada bulunan acil ekipleri tarafından yapılır. Bu durumlarda, yaralı kişi hastaneye ulaşır ulaşmaz bir acil doktoru veya cerrah tarafından triyaj yapılacaktır. Üçüncü triyaj; bir cerrah veya

[1] Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID:0000-0002-4751-7088

yoğun bakım uzmanı tarafından ameliyathaneye veya yoğun bakım ünitesine nakil de dahil olmak üzere bakım hizmetlerinin alınmasına öncelik vermek ve karar vermek için yapılır (Bazyar vd., 2019; Kenig & Schultz 2010).

Bu bölümde, dünya genelinde kullanılan mevcut triyaj sistemlerini tanımlamak, acil durumlar, kitlesel yaralanmalar ve afet durumlarında bu sistemlerin uygulama farklılıkları ve benzerlikleri ele alınmıştır.

TRİYAJ SİSTEMLERİ

Triyaj sistemi, bireyler tarafından klinik durumlarına, hastalığın prognozuna ve mevcut kaynaklara göre hangi hasta grubunun tedavi ve bakım hizmeti alması gerektiğini belirlemek için kullanılmaktadır. Dünyada yaklaşık olarak 25 farklı triyaj sistemi kullanılmaktadır (Yıldırım vd., 2022).

START Triyaj Sistemi

START triyaj sistemi, Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan triyaj sistemidir. Ayrıca bu sistem Kanada'da, Avustralya'nın bazı bölgelerinde, Türkiye'de ve İsrail'in işgali altındaki topraklarda da kullanılmaktadır. Bu sistem 1980 yılında Kaliforniya'da Newport Beach İtfaiye Departmanı ve Hoag Hastanesi tarafından geliştirilmiştir (Bazyar vd., 2019; Kenig & Schultz 2010; Yıldırım vd., 2022). Bu triyaj sistemde, 8 yaşından büyük tüm yaralılar değerlendirilebilmektedir. START triyaj sistemi ile tercihen 30 saniyede veya ortalama 60 saniye veya daha kısa sürede yaralı değerlendirilebilmektedir. Sistem ile hastanın yürüme yeteneği, solunum hızı, kılcal damar dolumu, radyal nabız ve komutlara uyma yeteneği gibi parametreler değerlendirilmektedir. Solunum için eşik değer dakikada 30 kezdir. Nabzın aralığı ve sınırları yoktur, sadece varlığı ya da yokluğu değerlendirilir. Her bir kriterin incelenmesi ile hastaya bir renk skalası tanımlanmaktadır. Böylece hasta yeşil (küçük yaralanmalar), sarı (gecikebilir), kırmızı (acil) ve siyah (ölü) renk skalalarından biri ile işaretlenmektedir.

Kapiler dolum kriteri acil durum ve afetlerdeki bazı ortamlarda (karanlık ve soğuk) dolaşım sistemini değerlendirmek için yanıltıcı olması nedeni ile modifiye edilmiş START triyaj sistemi modeli (MSTART) geliştirilmiş ve algoritmada bu kritere yer verilmemiştir. Bu modelde kapiller dolum kriteri ortadan kaldırılmıştır. Dakika solunum sayısının 30'un altında olması normal kabul edilir, ancak nabız kriteri için bir aralık yoktur ve sadece varlığı veya yokluğu kontrol edilir. Bu yöntemde izin verilen tek müdahale hastanın hava yolunu açmak ve kanama bölgesine doğrudan basınç uygulayarak kanamayı kontrol altına almaktır (Bazyar vd., 2019).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Reverse Triaj Sistemi

Kitlesel yaralanmalar, acil durum ve afet durumlarında yaygın olarak kullanılan bir diğer triyaj yöntemi Reverse Triyaj'dır. Bu triyaj yönteminde daha az hasar almış ve hafif yaralanmış kişiler sağlık hizmeti alma önceliğine sahiptir. Yöntem savaş gibi kitlesel yaralanmaların olabileceği askeri personel ile sağlık profesyonellerinin can güvenliğinin tehdit altında olduğu veya yaralandığı ve kaynakların sınırlı kullanılması gereken acil durumlar için geliştirilmiş ve kullanılmaktadır (Bazyar vd., 2019). Triyaj sisteminin uygulanma amacı kısıtlı kaynaklar ile reanimasyon ve resüsitasyon ihtiyacı olanlara mümkün olduğunca çabuk müdahale etmek ve diğer yaralılara yardım etmektir (Jenkins vd., 2008). Kitlesel yaralanmalar ve afet durumunda hastanelerin acil ünitesinin kapasitesini artırmanın etkin yollarından biri de Reverse Triyaj uygulamasıdır. Sisteme göre; hafif yaralanması olan ve taburcu olduktan sonra en az 96 saat boyunca herhangi bir tıbbi komplikasyon gelişmeyeceğine inanılan hastalar zaman kaybetmeden taburcu edilir ve böylece acil servis kapasite arttırılmış olur (Pollaris & Sabbe, 2016).

Askeri Triyaj Sistemi

Askeri triyaj sisteminde yaralıların hızlı şekilde sınıflandırılması; yaralanmanın türü, ciddiyeti ve yaralının hayatta kalma ihtimaline dayanılarak yapılmaktadır. Böylece daha fazla sayıda kişiye en iyi sağlık hizmeti sağlamak için tedavi önceliğine göre müdahale edilmektir. Bu triyaj yöntemi daha fazla yaralı askeri tedavi etmek ve savaş alanına geri döndürmek temel amacı doğrultusunda geliştirilmiştir (Adams, 2008; Koenig & Schultz, 2010). Çoğu askeri triyaj sistemi yaralıları sınıflandırmak için T (Tedavi), T1(Hemen), T2(Acil), T3(Ertelendi), T4(Bekleyebilir) ve ölü gibi kodlarını kullanırken, diğerleri P (Öncelik), P1 (Hemen), P2 (Acil), P3 (Ertelendi) ve P-hold (Bekletme) gibi kodları kullanır (Hodgetts vd., 1998).

MASS (Hareket, Değerlendir, Sırala, Gönder) Triyaj Sistemi

Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan bir afet triyaj sistemidir. Aynı ülkede sıklıkla kullanılan START triyaj sistemine benzemekte ancak MASS triyaj sisteminde yaralıların tek tek değerlendirmeden önce sınıflandırılması yapılmaktadır (Koenig & Schultz, 2010). Triyaj sisteminde yaralı değerlendirme kriterleri sırası ile yürüme yeteneği, solunum, nabız ve komutlara uyma olarak belirlenmiştir. Solunum ve nabız için herhangi bir sınır veya limit yoktur. Yaralılar yürüyebilme ya da yürüyememe durumuna göre üç grupta değerlendirilir. Yaralılar öncelik sırasına göre kırmızı (çok acil), sarı (acil), yeşil (bekleyebilir) ve siyah (ölü) olmak üzere dört renk katagorisine göre

sınıflandırılmaktadır. Öncelik kırmızı grubundur ve hızla müdahale edilmesi gereklidir. Sonra sırasıyla sarı ve yeşil gruplara müdahale edilir. Yaralılar için olay yerinde izin verilen acil müdahaleler arasında hava yolunun açılması, kanamanın kontrol altına alınması, antidot enjeksiyonları ve göğüs dekompresyonu yer almaktadır (Koenig & Schultz, 2010).

SİEVE Triyaj Sistemi

Avrupa, Avustralya ve Birleşik Krallık'ın bazı bölgelerinde kullanılan SİEVE triyaj yöntemi START yöntemine benzemektedir. Yaralının durumunu değerlendirmek için ilk olarak yürüme yeteneği değerlendirilmektedir. Ardından solunum hızı, kılcal damar dolumu ve radyal nabız gibi parametreler yönelik değerlendirilmeler yapılır. Solunum aralığı 10 ile 29 arasında normaldir, ayrıca nabız için normal aralık dakikada 120'dir. Yaralıların sınıflandırılmasında kırmızı (çok acil), sarı (acil), yeşil (bekleyebilir) ve siyah (ölü/kurtarılamaz) etiketleri kapsayan dört skala kullanır (Horne vd., 2013; Smith, 2012).

CESIRA Protokolü

Yaralıların kırmızı, sarı ve yeşil olmak üzere üç sınıfa ayrılan bu yöntem 1990 yılında tasarlanmıştır. Değerlendirme kriterleri, yürüme yeteneği, bilinç durumu, kanama, şok, solunum ve travmayı değerlendirmedir. Solunum kriterinin belirli bir aralığı yoktur. Sadece kalitesi ve varlığı ya da yokluğu kontrol edilir. Kırmızı grup bilinci yerinde olmayan, şokta olan, kanaması olan ve nefes alamayan kişilerden oluşmaktadır. Sarı sınıfta kemik kırıkları ve diğer yaralanmaları olan hastalar, yeşil sınıfta ise yürüyebilen yaralılar yer alır. (Koenig & Schultz, 2010; Lerner vd., 2008).

Homebush Triyaj Sistemi

Avustralya'da triyaj protokollerini entegre etmeye çalışan yöntem 1999 yılında tasarlanmıştır. Homebush Triyajı START ve SAVE triyaj sistemlerine dayanmaktadır ve beş öncelik sınıflaması içerir. Dört değerlendirme kriteri vardır bunlar sırası ile yürüme yeteneği, solunum, nabız ve komutlara uyma yeteneğidir. Solunum kriteri için dakikada 30 kereden az hız normaldir ve nabız için belirli bir aralık yoktur, sadece varlığı veya yokluğu kontrol edilir. Bu triyaj yöntemi 2002 yılında uygulamaya başlanmış olsa da diğer triyaj sistemlerinin aksine doğruluğu ve etkinliği hakkında kullanılmasını destekleyen veri bulunmamaktadır (Bazyar vd., 2019).

Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer (KBRN) Durumlarında Triyaj

Bugüne kadar dünya genelinde acil durumlar, kitlesel yaralanma olayları ve afet durumları sıklıkla patlamalar, savaşlar veya binaların çökmesi ve doğa kaynaklı olaylar sonucu yaşanmıştır. Ancak olası bir KBRN saldırısı veya tehlikeli

kimyasallardan kaynaklanan kitlesel yaralanmalara yönelik senaryolara ilişkin çalışmalarda yapılmaktadır. Senaryolara dayanarak kullanımı kolay ve tüm tehlikeler için bilimsel olarak geçerli olan kapsamlı bir triyaj sistemi geliştirmek oldukça zordur. Kitle imha silahları veya tehlikeli kimyasallardan kaynaklanacak, kitlesel kayıpların, yaralanmaların yaşanacağı olayların meydana gelmesi durumunda, bazı kaynaklarda dekontaminasyon, kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve bazı özel klinik uygulamalar gibi olayın türüne dayalı bir dizi özel önlem doğrultusunda START tabanlı bir triyaj algoritmasının kullanılmasını önermektedir. Bununla birlikte tüm tehlikeli durumlarda yaralıların triyajı için kapsamlı bir yöntem oluşturmak amacıyla önerilen SALT triyaj sisteminin, KBRN durumunda etkinliğine dair çok az kanıt vardır (Bazyar vd., 2019).

CareFlight Triyaj

CareFlight Triyajı yaralıların çok acil (kırmızı), acil (sarı), bekleyebilir (yeşil) ve kurtarılamaz (siyah) olmak üzere dört sınıfa ayıran bir triyaj sistemidir. Kitlesel yaralanma olaylarında hızlı triyaj için geliştirilmiştir. Bu triyaj yönteminde sınıflandırma yaralının yürüme kabiliyeti, komutlara uyma becerisi, palpe edilebilir radyal nabıza sahip olma ve solunum gibi kriterlerin değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Diğer triyaj yöntemlerinden farkı, komutlara uyma kriterinin solunum ve nabız değerlendirmesinden önce yapılmasıdır. Solunum ve nabız için herhangi bir sınır ya da sınırlama yoktur. CareFlight Triyajı 15 saniye gibi kısa bir sürede yaralının sınıflandırılmasının yapıldığı en hızlı triyaj yöntemlerinden biridir (Bazyar vd., 2019; Garner vd., 2001; Jenkins vd., 2007).

SALT Triyajı (Sırala, Değerlendir, Hayat Kurtaran Müdahale, Tedavi/Sevk)

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 2008 yılında kitlesel yaralanma olayları için ulusal bir standart olarak tanıtılan ve tescil edilen en yeni triyaj sistemlerinden biridir. Bu triyaj yöntemi hastaların basit ses komutlarına göre üç gruba ayrılmasıyla başlar.

Birinci gurup triyaj uygulayan kişinin istediği alana yürüyebilen yaralıları içerir. İkinci grup sadece ellerini ya da ayaklarını sallayabilen yaralıları içerir. Üçüncü grup ise hiç hareket edemeyen ya da hayati tehlikesi olan yaralılardan oluşmaktadır. İlk müdahale edilecek grup üçüncü grupta bulunan yaralılardır. Triyaj sonucunda sahada ilk müdahale için önerilen işlemler arasında hava yolunun açılması, dış kanama kontrolü, bazı zehirlenmeler için antidot enjeksiyonları ve pnömotoraks için iğne torakostomisi yer almaktadır (Bhalla vd., 2015).

Sacco Triyaj Sistemi (STM)

Yaralıların triyajı ile zaman ve imkanlara dayalı kaynakları da göz önünde bulunduran STM triyaj yöntemi matematiksel bir modele dayalı olarak tasarlanmış sayısal bir triyaj yöntemidir. Yaralılara fizyolojik göstergelerine (solunum, nabız ve motor tepki) göre puan verilmekte ve elde edilen puana göre yaralının hayatta kalma ya da ölme olasılığı hesaplanmaktadır. Yaralının yürüme yeteneği kontrol edilmez. Solunum sayısının10-24 arasında ve nabız sayısının dakikada 61-120 arasında olması normal kabul edilir. Puanlama sonucunda toplam puanı; 0-4 arası olan yaralılar; siyah renkle sınıflandırılan birinci grup, 5-8 arasında puan alan yaralılar; müdahaleler sayesinde hayatta kalma olasılığı yüksek olan ikinci grup, 9-12 arasında puan alan yaralılar; hayatta kalma olasılığı %90'ın üzerinde olan üçüncü gruptur. Yaralılar derecelendirildikten sonra durumları olay komuta merkezine bildirilir ve ardından tedavi için hastane kaynakları değerlendirilir ve sevk edilirler (Abbasi Dolat Abadi vd., 2013; Jenkins vd., 2008).

Yanık Triyajı Sistemi

Yanık olaylarında yaralıların önceliklendirilmesinde kullanılan bir triyaj yöntemidir. Yaralıların sınıflandırılması yanığın ciddiyetine ve şiddetine göre yapılmaktadır (Ahuja & Bhattacharya, 2005).

META Triyaj Sistemi

Dört adımda uygulanan yöntemin birinci ve ikinci adımları stabilizasyon triyajı, üçüncü ve dördüncü adımları tahliye triyajı olarak bilinir. Triyaj algoritmasına göre her adımda belirli işlemlerin yapılması gerekmektedir. Solunum, nabız ve travmatik değerlendirilme yapılmaktadır. Travmatik değerlendirilme [A (hava yolu), B (Solunum), C (Dolaşım) ve D (Nörolojik değerlendirme)] kriterleri kontrol edilir ancak solunum ve nabız için normal sınırlar belirtilmez. İlk adımda yaralılar bu kriterlere göre kırmızı, sarı ve yeşil sınıflara ayrılırlar ve bir sonraki adımda yaralılar acil cerrahi girişime ihtiyacı olanlar ve yaralanmanın durumuna göre sınıflandırılır (González vd., 2016).

MASS Toplanma Triyaj Sistemi

Avusturalya'da kitlesel yaralanma ve afet durumlarında ilk müdahale ekiplerinin kullanması önerilen bir triyaj aracıdır. Değerlendirme kriterleri sırası ile solunum, oksijen satrasyonu (SPO_2), nabız, sistolik kan basıncı, bilinç, vücut ısısı ve ağrıdır. Dakika solunum sayısı için normal değer aralığı 10-25, nabız için normal dakika atım sayısı 51-120 atım, sistolik kan basıncı için normal değer

100-180 mmHg ve vücut ısısı için normal aralık 35,5-38,5 derecedir (Cannon vd., 2017).

SwiFT Triyaj Sistemi

SwiFT Triyaj yöntemi, afet durumunda dezavantajlı yaşlı yetişkinlerin ihtiyaçlarını hızla değerlendirmek için tasarlanmış bir sınıflandırma aracıdır. İhtiyaçların belirlenmesi üç aşamada gerçekleştirilir. Birinci aşama sağlık/ruh sağlığı önceliğinin belirlenmesi, yaşlı yetişkinin ihtiyaç önceliklerinin belirlenmesi ve sadece aile veya arkadaşları tarafından bilgi alınacakların belirlenmesi esasına dayanan üç seviyede tasarlanmıştır (Dyer vd., 2008).

Tıbbi Triyaj Protokolü

Bu protokolde ilk olarak yürüme kabiliyeti kontrol edilmekte ve yürüyebilenler yeşil grupta sınıflandırılmaktadır. Ardından bilinç düzeyi, arteriyel kanama, şok, nefes darlığı, baş ve omurga kırıkları ve yaralanmaları, miyokard enfarktüsü, zehirlenme, yanık, hipotermi ve göğüs ağrısı gibi patolojiler kontrol edilir ve kırmızı veya sarı olarak etiketlenir. Dakika solunum sayısı için bir sınırlama ve kısıtlama yoktur. Bilinci olmayan, eksternal arteriyel kanaması olanlar, şokta olanlar ve solunum güçlüğü olanlar kırmızı olarak katagorize edilmekte, kırık, kafa travması ve omurga yaralanması olup bilinci açık ve solunumu olanlar ile diğer patolojik durumlar (yanık, zehirlenmeler, sıcak çarpması, hipotermi, göğüs ağrısı…vb.) sarı olarak sınıflandırılmaktadır (Alexander vd., 2013).

TEWS Triyaj (Triyaj Erken Uyarı Skoru)

Bu triyaj yöntemi, 12 yaşından büyük ve 150 santimetre boyun üzerindeki yaralılar için uzmanların görüşüne göre tasarlanmış sayısal 5 seviyeli bir yöntemdir. Yaralı, değerlendirme sonucundaki puana göre kırmızı, turuncu, sarı, yeşil ve mavi olmak üzere beş sınıftan biri ile etiketlenmektedir. Değerlendirme kriterleri solunum sayısı, nabız, sistolik kan basıncı, vücut ısısı AVPU skalası ve travmatik değerlendirmedir. Normal solunum aralığı dakikada 9-14'dür. Nabız için normal aralık 51-100'dür. Sistolik kan basıncının normal sınırları 101-199 mmHg ve vücut ısısı için normal değeri 35-38,4 derecedir (Tian vd., 2015; Wallis vd., 2006).

MPTT Triyajı (Modifiye Fizyolojik Triyaj Aracı)

Yöntemde kırmızı, sarı, yeşil ve siyah olmak üzere dört etiket bulunuyor ve yaralı hastalar yürüme kabiliyeti, solunum, nabız ve GKS kriterlerine göre değerlendiriliyor (Vassallo vd., 2017).

ASAV Triyaj Sistemi

Bu yöntemde yaralılar kırmızı (çok acil), sarı (acil), yeşil (toplanma noktasına gönderilebilecekler) ve siyah (ölü) olmak üzere dört farklı sınıfa ayrılır. Bu yöntemde diğer triyaj yöntemlerinden farklı olarak solunum için solunum hızı dikkate alınmaz. Bunun yerine hava yolu tıkanıklığı, bradipne, apne, dispne, taşipne ve siyanoz gibi solunum sıkıntısı için bazı kriterler kontrol edilir (Wolf vd., 2014).

SMART Triyaj Sistemi

Bu triyaj yöntemi START triyaj sistemine benzer. Bu sistemde kapiller dolum kriterinin incelenmesinin mümkün olmadığı durumlarda radyal nabzın kontrol edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yine solunum sayısının dakikada 30'un altında olması normaldir, nabız için herhangi bir aralık belirtilmemiş olup yalnızca varlığı veya yokluğu kontrol edilir. Yaralılar ayrıca, START triaj sistemindeki algoritmaya göre kırmızı (çok acil), sarı (acil), yeşil (bekleyebilir) ve siyah (ölü) olmak üzere dört kategoride sınıflandırılır (Cone vd., 2011).

Taktiksel Triyaj

Bu triyaj yönteminde yaralılar yeşil, kırmızı, sarı ve siyah olmak üzere dört sınıfa ayrılır. Yeşil grup yürüyebilen ya da hafif hasarlı hastalardan oluşur. Bekleyebilecek yaralılar sarı grubu oluşturmaktadır. Bu gruptaki yaralılar ameliyat olması gerekse de, genel durumları herhangi bir tıbbi veya cerrahi operasyonun gecikmesi durumunda tehlikeye girmeyecek yaralılardan oluşur. Acil müdahale gerektiren yaralılar kırmızı gruptur ve bunlara ilk müdahalenin veya cerrahi işlemin gecikmeden yapılması gereken yaralılardan oluşmaktadır. Triyajın başarısı kırmızı gruptaki yaralıların hızlı bir şekilde tespit edilmesidir (De Lorenzo & Porter, 1999).

Jump START Triyaj Sistemi

Bu teknik 1995 yılında Dr. Romig tarafından 8 yaşın altındaki çocukların triyajı için tasarlanmış ve 2001 yılında START triyaj sisteminin ilkelerine dayanarak bazı değişiklikler yapılmıştır (Romig, 2002). Bu değişiklikler çocuklarda solunum yetmezliği olasılığının yetişkinlere göre daha yüksek olması, çocukların farklı solunum hızına sahip olması ve küçük çocukların sözlü komutları takip edememesi gibi yetişkinlerle çocuklar arasındaki üç temel farka dayanarak yapılmıştır. Sistem ile hastanın yürüme yeteneği, solunum hızı, kılcal damar dolumu, radyal nabız ve bilinç düzeyi gibi parametreler değerlendirilmektedir. Solunumun 15 ile 45 arasında olması normaldir. Nabız herhangi bir aralıkta olması yerine var ya da yok olarak değerlendirilir. Bu triyaj

yönteminde komutlara uyma kriteri yerine AVPU kriteri kullanılmaktadır (Abbasi Dolat Abadi vd., 2013).

PTT Triyaj Sistemi (Pediatrik Triyaj Bandı)

Bu yöntem için bebeklerin ve çocukların boy ve kilolarına göre üç farklı yönerge bulunmaktadır. İlk talimat 50 ila 80 cm boyundaki (3 ila 10 kg ağırlığındaki) bebekler içindir. Çocuk ağlarsa ve vücudunu amaçlı olarak hareket ettirirse, üçüncü önceliğe (gecikmeli) yerleştirilecektir. Ağlamaması, hareket etmemesi ve nefes almaması durumunda bebeğin hava yolunu açmak gerekir ve bu işlemden sonra solunum başlarsa öncelikli (acil) sıraya yerleştirilir. Hava yolunun açılmasına rağmen solunumu olmayan bebek son önceliğe (ölü) yerleştirilecektir. Bu kılavuzda normal solunum dakikada 20-50 arasında ve normal nabız atımı dakikada 90-180 olarak kabul edilmektedir. Bu kriterler incelenerek bebek kırmızı, sarı, yeşil veya siyah sınıflardan birine yerleştirilir.

Boyu 80 ila 100 santimetre ve ağırlığı 11 ila 18 kilogram olan bir bebekte PTT triyajının ikinci kılavuzu ilk talimatla benzerdir. Bu kılavuzda normal solunum dakikada 15-40 arasında ve normal nabız atımı dakikada 80-160 olarak kabul edilmektedir. Üçüncü talimatta, 100 ila 140 cm boyunda (19 ile 32 kg ağırlığında) çocuğun triyajı önceki adımlara benzerdir. Bu kılavuzda normal solunum dakikada 10-30 arasında ve normal nabız atımı dakikada 70-140 olarak kabul edilmektedir. Bu iki aşamada, kılcal dolum durumunu kontrol etmek için çocuğun alnına bir parmakla bastırmak da gereklidir (Bazyar vd., 2019).

İkincil Triyaj Sistemleri

Kitlesel yaralanma ve afet durumlarında yaralı sayısının fazla olması, tüm hastaların tıbbi merkezlere veya hastanelere nakledilmesinin mümkün olmaması, olayın büyüklüğü ve hastane öncesi kaynakların yetersizliği gibi nedenler ile tüm hastaların aynı anda olay yerinden nakledilmesi mümkün olmamaktadır. Bu durumda bir grup yaralı uzun süre beklemek zorunda kalacaktır. İkincil triyaj sistemleri bu durumlarda kalan yaralılar arasında önceliğin belirlenmesinde ve hastane acil servisinde hasta triyajı için kullanılmaktadır. İkincil triyajın iki yöntemi SAVE ve SORT triyaj sistemleridir (Koenig & Schultz, 2010).

SAVE Triyajı

SAVE triyaj yöntemi (yaralının ikincil değerlendirme son noktası), mevcut bakım hizmetlerinden en fazla yarar sağlanacak yaralıları belirlemek için kullanılır.

Hayatta kalma şansını ve hasta sınıflandırmalarını belirlemek için Uzuv Kurtarma Skoru, Glasgow Koma Skalası (GKS) ve yanık sonrası hayatta kalma oranı

verileri gibi hasta klinik durumunun öngörüldüğü araçlar kullanılır. GKS'si 8'in üzerinde olan yaralılarda ve %50'nin altındaki yanık vakalarında genç yaralıların hayatta kalma ihtimali vardır. Afetin olduğu yerde tedavi edilemeyecek ve hayatta kalamayacak ancak hastaneye ulaşmaları halinde kurtarılabilecek yaralılar kırmızı renk kodu ile etiketlenir. Mevcut terapötik müdahalelerden en çok yararlanan hastalar sarı renk kodu ile işaretlenir. Tıbbi müdahale olmadan da hayatta kalabilecek yaralılar yeşil ve vefat eden yaralılar siyah renk ile etiketlenir (Koenig & Schultz, 2010).

SORT Triyaj Sistemi

İkincil triyaj yöntemlerden biri olan SORT triyajında dört aşama ve sayısal bir sistem vardır. Değerlendirme kriterleri sırası ile solunum, sistolik kan basıncı ve GKS'dur. Solunumun dakikada 10-29 aralığında ve kan basıncının 90 mmHg'den yüksek olması ve GKS'nin13'ün üzerindeki olması normal kabul edilmektedir. Bu triyaj yönteminde hastalar elde edilen puana göre etiketlenir. Eğer puan 10 veya daha az ise yaralı birey kırmızı sınıfa, 11'e eşit ise sarı sınıfa yerleştirilir. 12 puan alan bir yaralı yeşil sınıfta kategorize edilmektedir (Smith, 2012).

Hastane Triyaj Sistemi

Acil serviste hastane triyajının amacı, hastaları uygun sağlık hizmetini almaları için zaman kaybetmeden en uygun bir kliniğe yerleştirmektir. Dünya genelinde hastane triajı için önerilen iki, üç, dört ve beş seviyeli sistemler bulunmaktadır; bunlar arasında Manchester Triaj Sistemi (MTS), Kanada Triaj ve Keskinlik Ölçeği (CTAS), Avustralya Triaj Sistemi (ATS) ve Acil Durum Şiddet İndeksi (ESI) gibi beş seviyeli sistemlerin geçerlilik ve güvenilirliklerinin daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (Gilboy vd., 2001). Tüm hastaneler, hastane acil durum planının bir parçası olarak afet durumlarında ve kitlesel yaralanma olaylarında hastane triyajı için bir program tasarlamalı ve geliştirmelidir.

CRAMS Triyaj

Dolaşım, Solunum, Karın ve Toraks Muayenesi, Motor Tepki, Konuşma (CRAMS).

Hastane triyaj modellerinin bir parçası olan bu sayısal triyaj yöntemi bazı Avrupa ve Amerika ülkelerinde kullanılmaktadır. Değerlendirme kriterleri solunum, sistolik kan basıncı, motor yanıt, sözel yanıt ve abdominal muayenedir. Solunum için belirli bir aralık yoktur, sadece varlığı veya yokluğu kontrol edilir. Sistolik kan basıncı değerinin 100 mmHg'den yüksek olması normal kabul edilmektedir. Bu yöntemde her bir kriter 0 ile 2 puan arasında puanlanır. Daha sonra elde edilen puana göre, 6 puandan az skora sahip olan yaralılar çok acil sınıfına yerleştirilir. Skoru 7 olan yaralı acil sınıfına yerleştirilir ve 8 ila 10 arasında skora sahip olan yaralılar gecikebilir sınıfta kategorize edilir (Bazyar vd., 2019).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Acil Durum Şiddet İndeksi (ESI) Triyajı

Richard Weurz ve David Eitel isimli iki acil tıp uzmanı bu sistemi 1990 yılının sonlarında Amerika Birleşik Devletleri'nde tasarlamıştır (Bazyar vd., 2019). Bu sistem, yaralıların sınıflandırılmasının yanında aynı zamanda hastanın ihtiyaçlarını karşılamak için hangi düzeyde hastane ve kaynaklara ihtiyaç duyulduğunu da gösterir. Bu sistem Türkiye'de de en sık kullanılan triyaj sistemlerinden biridir ve tüm kentsel ve kırsal acil servisler ile şehir hastaneleri, eğitim araştırma hastaneleri ve üniversite hastanelerinde kullanılabilecek faydalı bir araçtır. Triyaj yönteminin kriterleri solunum, nabız ve SPO_2 değeridir. Solunum ve nabız kriterleri için yaş aralığına bağlı olarak dikkate alınan belirli aralıklar vardır. Ayrıca, SPO_2 kriteri için %92'lik spesifik bir aralık bulunmaktadır (Bazyar vd., 2019; Yıldırım vd., 2022).

SONUÇ

Sonuç olarak, dünyada acil durumlar, kitlesel yaralanmalar ve afet durumlarında triyaj için sayısal ve algoritmik olmak üzere iki ana yaklaşım bulunmaktadır. Algoritmik yaklaşımda, yaralı belirli kriterler ışığında değerlendirilir ve belirli bir gruba yerleştirilir. Eğer bu kriter normalse bir sonraki kritere göre değerlendirilir ve böylece yaralılar sınıflandırılmış olur. Gruplar genellikle renk skalası kullanılarak belirlenir, kırmızı grup çok acil müdahaleye ihtiyacı olan yaralılardan, sarı grup acil müdahale gereksinimi olan yaralılardan, yeşil grup müdahale için bekleyebilecek yaralılardan ve siyah grup ölü/kurtarılamaz yarılardan oluşmaktadır.

Sayısal yaklaşımda, triyajı gerçekleştiren kişi öncelikle modeldeki tüm kriterleri kontrol etmeli ve değerlendirmelidir. Ardından, her bir kriterin puanına göre, elde edilen toplam puan yaralının durumunu belirleyen skordur. Bu skora göre, yaralı birey belirli bir etiketle işaretlenen triyaj sınıflarından birine dahil edilir. Her bir triyaj modeli çeşitli kriter ve bileşenlerden oluşmaktadır. Farklı triyaj modellerinin benzer kriterlere sahip olduğunu da görmekteyiz ancak her bir modelde bu kriterler farklı aralıklarla dikkate alınmaktadır. Bazı triyaj modellerinde ise aynı kriterler farklı öncelik sırası ile değerlendirilmektedir.

Kitlesel yaralanmaların olduğu durumlarda yarıların değerlendirilmesi için birçok triyaj sistemi olmasına rağmen triyajın nasıl yapılması gerektiği konusunda genel veya evrensel bir fikir birliği yoktur. Standart bir triyaj sisteminin en önemli özelliklerinden biri uygulama kolaylığı ve güvenilirliğidir. En etkili triyaj yöntemi, sınıflandırma yapan kişi tarafından kolaylıkla uygulanabilen, bir takım karmaşık kriterlere göre hasta ve yaralıları sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmayan ve yaralıların prognozunu en üst düzeyde belirleyen bir yöntem olmalıdır. Bugüne kadar hiçbir triyaj sistemi, yaralıların klinik sonuçları, olay yeri yönetiminde

veya kaynakların tahsisi açısından diğer sistemlere kıyasla daha üstün olduğu kanıtlanamamıştır. Ancak, olay yerinde veya bir alanda standartlaştırılmış ve tek tip bir triyaj sistemin kullanılması, afetlere ve toplu yaralanma olaylarına müdahale eden sağlık profesyonelleri arasında daha iyi bir iş birliği sağlamaktadır. Yine standart bir triyaj modeli seçilmesi, yaralıların doğru sınıflandırılması sonucunda ölüm oranını azaltabilir. Ayrıca, sağlık kurumlarının sınırlı kaynaklarının, bu kaynaklara gerçekten ihtiyacı olan yaralılara tahsis edilmesine yardımcı olur. Dünya genelinde kullanılan triyaj modellerinin ve her bir sistem için tanımlanan kriterlerin çeşitliliği göz önünde bulundurulduğunda, her ülkenin kendi bölgesinin özel koşullarını, acil durum ve afetlerin çeşitliliğini ve merkezlerinin imkan ve kaynaklarını göz önünde bulundurarak doğru ve uygun kriterlere sahip bir model seçmesi veya önermesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Abbasi Dolat Abadi Z, Hosseini SMR, Atighechian G, Pour- Sheikhian M, Delkhosh M. (2013). Triage in Disaster. Iranian Journal of Cardiovascular Nursing. 2(2):58-68.

Adams MP. (2008). Triage priorities and military physicians. In Physicians at War. Springer, Dordrecht, 215-236. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6912-3_13.

Ahuja RB, Bhattacharya S. (2004). ABC of burns: Burns in the developing world and burn disasters. BMJ: British Medical Journal. 329(7463):447. https://doi.org/10.1136/bmj.329.7463.447.

Alexander, D., Masini, E., & Mugnai, L. (Eds.). (2013). Integrated Emergency Management for Mass Casualty Emergencies: Proceedings of the NATO Advanced Training Course on Integrated Emergency Management for Mass Casualty Emergencies Organized by CESPRO, University of Florence, Italy (Vol. 113). IOS Press.

Bazyar J, Farrokhi M, & Khankeh H. (2019). Triage systems in mass casualty incidents and disasters: a review study with a worldwide approach. Open access Macedonian journal of medical sciences, 7(3), 482.

Bhalla MC, Frey J, Rider C, Nord M, Hegerhorst M. (2015). Simple Triage Algorithm and Rapid Treatment and Sort, Assess, Lifesaving, Interventions, Treatment, and Transportation mass casualty triage methods for sensitivity, specificity, and predictive values. Am J Emerg Med. 33(11):1687-91. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.08.021.

Cannon M, Roitman R, Ranse J, Morphet J. (2017). Development of a mass-gathering triage tool: an Australian perspective. Prehospital and disaster medicine. 32(1):101-5. https://doi.org/10.1017/S1049023X16001242.

Cone DC, Serra J, Kurland L. Comparison of the SALT and Smart triage systems using a virtual reality simulator with paramedic students. European journal of emergency medicine. 2011; 18(6):314-21. https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328345d6fd.

De Lorenzo RA, & Porter RS. (1999). Tactical emergency care: Military and operational out-of-hospital medicine (Vol. 10;233-247). Prentice Hall.

Dyer CB, Regev M, Burnett J, Festa N, Cloyd B. (2008). SWiFT: a rapid triage tool for vulnerable older adults in disaster situations. Disaster medicine and public health preparedness. 2(S1): 45-50. https://doi.org/10.1097/DMP.0b013e3181647b81.

Garner A, Lee A, Harrison K, Schultz CH. (2001). Comparative analysis of multiple-casualty incident triage algorithms. Annals of emergency medicine. 38(5):541-8. https://doi.org/10.1067/mem.2001.119053.

Garner A, Lee A, Harrison K, Schultz CH. (2001). Comparative analysis of multiple-casualty incident triage algorithms. Annals of emergency medicine. 38(5):541-8. https://doi.org/10.1067/mem.2001.119053.

Gilboy N, Travers D, Wuerz R. (1999). Re-evaluating triage in the new millennium: A comprehensive look at the need for standardiztion and quality. Journal of emergency nursing: JEN: official publication of the Emergency Department Nurses Association. 25(6):468-73. https://doi.org/10.1016/S0099-1767(99)70007-3.

González PA, Delgado RC, Alvarez TC, Gonzalo GG, Monzon CM, Corres NP, et al. (2016). The development and features of the Spanish prehospital advanced triage method (META) for mass casualty incidents. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. 24(1):63. https://doi.org/10.1186/s13049-016-0255-y.

Hodgetts T, Hall J, Maconochie I, Smart C. (1998). Paediatric triage tape. Pre-Hospital Immediate Care. 2:155-9.

Horne S, Vassallo J, Read J, Ball S. (2013). UK triage–an improved tool for an evolving threat. Injury. 44(1):23–8. https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.10.005.

Jenkins JL, McCarthy ML, Sauer LM, Green GB, Stuart S, Thomas TL, et al. (2008). Mass-casualty triage: time for an evidence- based approach. Prehospital and disaster medicine. 23(1):3- 8. https://doi.org/10.1017/S1049023X00005471.

Koenig KL, & Schultz CH. (Eds.). (2010). Koenig and Schultz's disaster medicine: comprehensive principles and practices. Cambridge University Press.

Lerner EB, Schwartz RB, Coule PL, Weinstein ES, Cone DC, Hunt RC, et al. (2008). Mass casualty triage: an evaluation of the data and development of a proposed

national guideline. Disaster medicine and public health preparedness. 2(S1): 25-34. https://doi.org/10.1097/DMP.0b013e318182194e.

Pollaris G, Sabbe M. (2016). Reverse triage: more than just another method. European Journal of Emergency Medicine. 23(4):240-247. https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000339.

Smith W. (2012). Triage in mass casualty situations. Continuing Medical Education. 30(11):413-415.

Tian L, Fang Z, Xiao H, Li L, Li Y. (2015). Value of triage early warning score for trauma patients in an emergency department. Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Central South University Medical sciences. 40(5):549-57.

Vassallo J, Beavis J, Smith JE, Wallis LA. (2017). Major incident triage:derivation and comparative analysis of the Modified Physiological Triage Tool (MPTT) Injury. 48(5):992–9. https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.01.038 PMid:28131484.

Wallis L, Gottschalk S, Wood D, Bruijns S, De Vries S, Balfour C. (2006). The cape triage score-a triage system for South Africa. South African Medical Journal. 96(1):53-6. PMid:16440113

Wolf P, Bigalke M, Graf BM, Birkholz T, Dittmar MS. (2014) Evaluation of a novel algorithm for primary mass casualty triage by paramedics in a physician manned EMS system: a dummy based trial. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. 22(1):50. https://doi.org/10.1186/s13049-014- 0050-6.

ISBN: 978-625-6971-99-8

BÖLÜM 34

ISBN: 978-625-6971-99-8

TELESAĞLIK

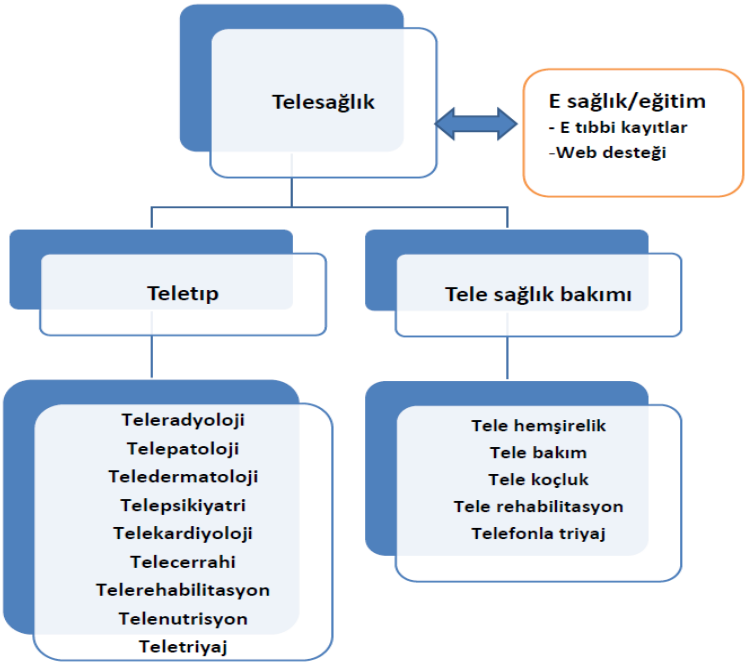
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bahadır DEMİR[1]

Arş. Gör. Halit ÇELİK[2]

Telesağlık, sağlıkla ilgili hizmetlerin ve bilgilerin elektronik iletişim yoluyla sunulmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO: World Health Organization) yapmış olduğu telesağlık tanımı; 'Mesafenin kritik bir faktör olduğu sağlık hizmetlerinin, bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanan tüm sağlık uzmanları tarafından, hastalık ve yaralanmaların teşhisi, tedavisi ve önlenmesi, araştırma ve değerlendirme için geçerli bilgi alışverişi ve bireylerin ve topluluklarının sağlığını geliştirmek için sağlık hizmeti sağlayıcılarının sürekli eğitimi' dir (1). Telesağlık ve teletıp terimleri birbirinin yerine kullanılabilir ancak farklı tanımları vardır.

Teletıp, genellikle telesağlıkla ilgili hizmetlerin, hastaların takip edilmesinde, tedavisinde ve klinik uygulamalarda kullanılılır (2). Uzaktan klinik tanı koymayı, takibi kapsar ve hastalıkların önlenmesi, sağlıklı yaşamın sürdürülmesini kapsayan çok çeşitli klinik olmayan işlevleri de içerir. Genellikle sağlık hizmetleri, halk sağlığı, danışma ve destek, sağlık eğitimi ve araştırma için elektronik araçların veya yöntemlerin kullanılmasını içerir. Bir başka ifadeyle teletıp, telesağlığın bir alt kümesi olarak kabul edilebilir (3) (Şekil 1).

[1] Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-1601-7486
[2] Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-1329-5923



Şekil 1: Telesağlıkta bazı uygulamalar

Telesağlık yeni bir kavram değildir. İlk telesağlık uygulamaları, on sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllarda, hasta kişilerin tıbbi geçmişlerini ve semptomlarını mektup aracılığıyla doktora gönderdiği zamanlara dayanmaktadır. Doktorlar gelen mektupları inceleyip, bir teşhis, tedavi planı ve yazılı reçete ile mektubu yazan hastalara cevap veriyorlardı (4). Telekominikasyon teknolojisindeki görsel ve işitsel gelişmelerle birlikte telesağlık uygulamaları zamanla gelişmiştir. 1800'lerin ortalarında telgrafın icadı, Hollandalı bir doktor ve EKG'nin mucidi Willem Einthoven'ın EKG'leri hastaneden saha dışındaki bir laboratuvara iletmesini sağlamış (5), 1960'lardan itibaren sağlık uzmanları hastalara tavsiye ve rehberlik sağlamak için telefonları kullanmaya başlamıştır (6).

Telesağlık kullanım amaçları

Telesağlık, zaman ve coğrafi engelleri kaldırarak sağlık hizmetlerine erişimi sağlamayı amaçlar. Kişiye özel seyahat ve konsültasyon ihtiyacını azaltarak, hastaların kendileri için en uygun olan yerde sağlık hizmetlerini almalarına imkan tanır. Telesağlık, eğitim ve kendi kendini takip etme yoluyla hastaları

ISBN: 978-625-6971-99-8

güçlendirerek bakım kalitesini artırır ve bütüncül bakımı geliştirmede ve sağlık sektörü kaynaklarına olan talebi yönetmeyi amaçlar (7).

İşleyiş bakımından telesağlık türleri

Telesağlık, sağlık hizmeti verenler ve hastalar arasında canlı, iki yönlü görsel ve işitsel etkileşimler ile eş zamanlı olarak, farklı bir zamanda kullanılmak üzere veri ve görüntülerin depolanması ve iletilmesi yoluyla (asenkron) veya hibrit olarak gerçekleştirilebilmektedir.

Eşzamanlı (senkron) telesağlık birbirlerinden farklı yerlerde bulunan sağlık hizmeti sunanların ve hastaların, video konferans teknolojisini kullanarak, eş zamanlı iletişimde bulundukları, tanı ve tedavi seçeneklerinin ele alındığı uygulamadır (8).

Asenkron telesağlık, hasta bilgilerinin (tanısal görüntüler, yaşamsal belirtiler, video kayıtları) hasta dosyasında depolanmasını ifade eder. Bu bilgiler daha sonra başka bir tesiste bulunan bir sağlık hizmeti veren tarafından değerlendirilir ve analiz edilir (9). Örnek olarak, bir hastanın günlük aktivitelerinin takip edilmesi ve bu bilginin daha sonra değerlendirmesi için fizyoterapiste gönderilmesi verilebilir.

Hibrit telesağlık, eş zamanlı ve asenkron uygulamaların bir kombinasyonunu içerir. Hibrit bir sağlık hizmeti sunumu modeli, hastaya hem yüz yüze sağlık hizmetlerinin sunulduğu hem de tıbbi bilgilerinin depolandığı bir model olarak kullanılmaktadır.

Telesağlığın en yeni modeli, sağlık kayıtları ve tıbbi müdahaleleri desteklemek için mobil teknolojilerin kullanılması olan mobil sağlık veya m-Sağlık'tır. Uzak mesafelere erişebilmesi, eş zamanlı ve taşınabilir olmasıyla, sağlık hizmetlerine ulaşmada ve veri iletiminin kolaylaştırılmasında önemli bir potansiyele sahiptir. m-Sağlık günümüzde, mevcut telefon iletişim altyapılarını kullanmaktadır. Yaşam tarzı & sağlık uygulamaları, sağlığı iyileştirme ve giyilebilir tıbbi cihazlar veya sensörler gibi fonksiyonları da içeren sağlık çağrı merkezleri veya acil durum numarası hizmetleri gibi sağlık hizmetlerine de dahil edilmiştir. m-Sağlık, hastaların kendi sağlık hizmetlerine katılımını sağlaması, bakım hizmetlerindeki koordinasyonu iyileştirmesi ve uzaktan bakım hizmetlerinin gerçekleştirilebilmesi için kolaylaştırıcı bir rol üstlenir.

Telesağlığın Faydaları

Hasta açısından,

- Sağlık tesisine uzak konumlardan sağlık hizmetlerine erişim
- Seyahat süresi, otopark, bekleme salonu gibi engellerin kaldırma
- Hastanede bekleme ve yatış sürelerini azaltması, hastaya ayrılan vaktin artması
- Konuma bağlı olmama
- Çevrimiçi öz yönetim ve takip yoluyla hastanın sağlığını yönetme özerkliğinde artma
- Tedaviyi kendine uygun zamanda planlayabileceği için daha fazla esneklik
- Seyahat, işten erken ayrılma veya çocukları veya aileyi bakıcıya bırakma açısından daha uygun maliyet (10).

Toplumsal faydaları,

- Kamu kaynaklarının daha iyi kullanılması
- Daha az iş gücü kaybı
- Daha bağımsız ve bilgili toplum
- Tıbbi sisteme bağımlılığın azalması ve hastaların sağlıklarını kendi başlarına yönetmelerinin teşvik edilmesi
- İnsanların dijital olarak daha fazla bağlantı kurma konusundaki beklentilerinin karşılanması
- Sağlık hizmetlerine daha adil erişim
- Daha az seyahat nedeniyle çevresel ayak izinin azalması, kâğıt ve röntgen filmi kullanımı azalacağından film ve kırtasiye maliyetleri azalacak, ayrıca radyolojik görüntüler CD ve dijital ortamlar üzerinden verileceği için çevre de korunmuş olacaktır.
- İnsanın mekanik çalışmasına ihtiyacın azalması, tıbbi ve idari hatalar en aza inmesi (11).

ISBN: 978-625-6971-99-8

Telesağlık teknolojilerinin klinik dışı kullanımları

- Sağlık hizmeti verenlerin ve hastaların uzaktan eğitimi
- Telesağlık ağları arasındaki toplantılar, denetim ve sunumlar dahil olmak üzere idari kullanımlar
- Telesağlık araştırmaları
- Çevrimiçi bilgi ve sağlık verileri yönetimi
- Sağlık sistemi entegrasyonu değerlendirme ve iş birliğine dayalı bilgi ağları: Sağlık profesyonelleri arasında en iyi tıbbi bilgi ve iletişim teknolojisi uygulamalarının paylaşılmasını ve yaygınlaşmasını sağlayan teletıp hizmetidir.
- Genel sağlık sistemi yönetimi

Telesağlığın klinikte kullanımı

- Teşhis amacıyla tıbbi görüntülerin iletilmesi
- Video konferans aracılığıyla eşzamanlı sağlık hizmetleri sunulması
- Teşhis veya hastalık yönetimi için tıbbi verilerin iletilmesi
- Hasta izleme ve takibi yoluyla hastalıkların önlenmesi ve sağlığın korunması konusunda tavsiyeler
- Acil durumlarda telefonla sağlık tavsiyesi (2).

Telesağlık Hizmeti Sunumunun Gelişimini Etkileyecek Beş Temel Faktör

- Ürün geliştirme için finansal sermaye çekmeye devam edecek olan tüketici teknoloji pazarındaki sürekli inovasyon (Uygulamalar, kablosuz takip özelliklerine sahip giyilebilir sensörler).
- Telesağlık hizmetlerini klinisyenler için daha verimli hale getirme potansiyeline sahip olan elektronik sağlık kayıtlarında ve klinik karar destek sistemlerinde sürekli ilerleme.
- Kırsal nüfus ve yeterli hizmet alamayan kentsel nüfus için sağlık hizmetlerine erişim sağlama ihtiyacını artıracak sağlık profesyoneli iş gücündeki eksiklikler.
- Özel sektör girişimleri ve uygun fiyatlı bakım yasası sonucunda, geleneksel hastane tesislerinin dışındaki daha düşük maliyetli bakım ortamlarında, hizmet sunumuna yönelik teşvik sağlayan geri ödemeye yönelik olarak tıbbi bakımın sağlanması ve finansmanında yeniden düzenleme.

- Ekonominin diğer sektörlerine benzer şekilde sağlık hizmetlerine, kişisel sağlık bilgilerine, reçetelerin doldurulmasına ve diğer sağlık müdahalelerine uygun ve gerçek zamanlı erişime yönelik kamu beklentilerinin artmasıyla birlikte sağlık hizmetlerinde tüketim eğiliminin artması (12).

Telesağlık Uygulamalarının Önünde Bulunan Engeller

Tanımlanan birçok faydasına rağmen, telesağlık kullanımının önünde bazı kısıtlılıklar mevcuttur.

Etik engeller

Kişisel verilerin korunması, sağlık kayıtları ve tedavi bilgilerine ilişkin diğer özel bilgilerle ilgili olduğundan kritik öneme sahiptir. Bu konular, bazı bireyleri sağlık hizmetlerinden yararlanmanın alternatif bir yöntemi olarak telesağlığı kabul etmekten vazgeçirebilir. Veri şifreleme ve benzeri siber güvenlik önlemlerini içeren telesağlık sistemleri kullanılmalıdır (13). Klinisyenler, her telesağlık konsültasyonundan önce hastalarından belirli bir formatta bilgilendirilmiş onam almalıdır (14).

Ekonomik engeller

Aksi yönde düşünülse de maliyet, telesağlık kullanımını engelleyen önemli engellerden biridir. Personel eğitiminin yanı sıra teknik altyapı ve diğer telesağlık ekipmanları gibi telesağlık altyapısına yatırım yapmak oldukça maliyetlidir. Bu maliyetler, uygulama, ortam ve sağlık hizmeti sunulanlar için en uygun telesağlık yöntemleri seçilerek en aza indirilebilir. Örneğin sağlık hizmeti sunanlar uygun olduğunda eş zamanlı video konferans yerine kısa mesaj veya diğer asenkron yöntemleri kullanabilirler. Modern akıllı telefon, çoğu telesağlık hizmeti için nispeten ucuz ve kendi kendine yeterli bir cihazdır (15).

Sosyo-kültürel engeller

COVID-19 salgını öncesinde, klinisyenlerin ve hastaların telesağlığa yönelik genel algıları ve tutumları genellikle olumlu değildi. Bu olumsuz düşünceler muhtemelen algılanan temas eksikliğinden kaynaklanıyordu. Daha yaşlı klinisyenler ve yaşlı hastalar değişime dirençli olabilir, telesağlık konusunda daha fazla şüphe duyabilirler (16). Eğitim yoluyla farkındalığın arttırılması bu endişelerin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Teknolojik engeller

Teknolojik altyapı eksikliği, kullanıcı dostu telesağlık donanımı veya yazılımının eksikliği ve düşük dijital okuryazarlık yer alabilir. Geçtiğimiz on yılda küresel olarak internet erişilebilirliğinde önemli bir gelişme yaşansa da;

ISBN: 978-625-6971-99-8

gelişmekte olan ülkelerin dünyanın geri kalanının aksine hala kat edecekleri uzun bir yolu bulunmaktadır (17).

Eğitim engelleri

Klinisyenlerin, özellikle sağlık hizmeti sunanlar olarak eğitim alırken telesağlık konusunda eğitime ihtiyaçları vardır (18). Özel eğitim yoluyla erkenden bilgi sahibi olmak, gelecekteki uygulamalarında telesağlığı kullanma konusunda güven ve rahatlık oluşturmaya yardımcı olacaktır.

Öte yandan danışanın okuryazarlığı (geleneksel ve dijital) ve eğitim düzeyi telesağlığın doğası gereği engel oluşturabilir. Bu durum, telesağlık uygulamalarının basitlik ve kullanım kolaylığı esas alınarak, bu sınırlamalar göz önünde bulundurularak tasarlanmasını gerektirebilir.

Sigorta ve Finansman Sınırlamaları

Sağlık hizmeti sunanların ve hastaların, telesağlığın sağlık sigortacıları/tıbbi yardımlar tarafından tanınıp tanınmadığının farkında olmaları gerekir. Geri ödeme, telesağlık hizmetlerinin yaygınlaştırılmasında önemli bir zorluk olmaya devam ediyor

Telesağlıkta Pratik Hususlar

Telesağlık hizmetlerinin uygun şekilde sunulmasını ve tüketilmesini sağlamak için dikkate alınması gerekenleri dört başlıkta ele alabiliriz.

1-Teknoloji

Hem hastanın hem de sağlık hizmeti verenin telesağlığı mümkün kılmak için uygun teknolojiye erişmesi gerekir. Seans sırasında herhangi bir kesinti yaşanmaması için teknolojik donanımın başlamadan önce her seferinde test edilmesi gerekir. Hastaların ayrıca randevu öncesinde kameralarını, kamera açılarını ve mikrofonlarını test etmeleri teşvik edilmelidir. Bazı durumlarda bilgisayar teknolojisi profesyonellerinin yardımı gerekli olabilir (13).

İnternet bağlantısı: Zayıf internet bağlantısı, telesağlık randevusunu etkileyebilir. İndirme hızı, video akışının kalitesini belirler; dolayısıyla minimum 50 Mb/sn'lik bir bağlantı, 720p'de minimum veya hiç ara belleğe alma olmadan gerçek zamanlı görüntülemeye olanak tanır. Kablolu bir geniş bant bağlantısı, en düşük gecikmeyi ve en yüksek bağlantı hızını sağlayacaktır. Mobil internet ve Wi-Fi doğası gereği daha yavaştır ve duvarlar gibi çevresel engellerden dolayı zarar görebilir. Seans sırasında herhangi bir kesinti olması durumunda iletişimi sağlamak için yakınınızda bir telefon bulundurmak iyi bir fikirdir.

Kamera: Dizüstü bilgisayarlarda genellikle düşük kaliteli dahili web kameraları bulunur. Bunun yerine özel bir yüksek çözünürlüklü web kamerası veya yüksek çözünürlüklü ön kameraya sahip herhangi bir taşınabilir cihaz kullanılabilir. Kamera, ideal olarak minimum 720p çözünürlüğe ve ayrıntılı değerlendirmeleri kolaylaştıracak daha geniş bir alanın iyi görülebilmesini sağlayan geniş bir görüş alanına sahip olmalıdır. Nesnenin ortalandığından ve kameranın göz hizasında olduğundan emin olmak gereklidir. Yüz ve vücudun üst kısmı açıkça görülebilmelidir. Videonun net olmaması durumunda odağı ayarlamak gereklidir. Fotoğraf makinesini bir tripod üzerine monte etmek görüntü stabilitesini ve keskinliği iyileştirebilir. Maksimum kapsama alanı için veya kameranın özelliklerine göre kamerayı nesneden en az 1,5 metre uzağa konumlandırmak uygundur. Bazı durumlarda kameranın hareket ettirilmesi gerekebilir ve bu da odağın yeniden ayarlanmasını gerektirebilir. Son olarak, kamera ışık kaynağının ters yönüne bakmalıdır (örneğin, kamera bir pencereye bakmamalı, pencereden uzağa bakmalıdır). Pozlamayı ayarlamak için ek aydınlatmaya ihtiyaç duyulabilir.

Mikrofon: Bir kulaklık veya özel mikrofon, tüketici elektroniği cihazlarındaki dahili ses çözümlerine göre ses kalitesini önemli ölçüde artırabilir. Kablolu kulaklıkların gecikmesi yoktur ve Bluetooth ses üzerinden kullanılması gerekir. Ses seviyesinin değişmesine sebep olacağı için, mikrofona çok yakın veya çok uzak konuşulmamalıdır. Hareket sırasında ses net bir şekilde yakalanamayacağı için, sabit bir mikrofon yerine yaka veya vücut mikrofonu kullanmak daha uygun olacaktır. Pop filtresi ve köpük ön cam, ortam gürültüsünü ortadan kaldırarak sesi daha da netleştirecektir.

Yazılım: Telesağlık uygulamalarına yardımcı olmak için kullanılabilecek tüm cihaz kategorileri için çeşitli platformlarda birden fazla uygulama mevcuttur. Her başvuru, her danışanın benzersiz ihtiyaçlarına göre uygulanabilirlik açısından incelenmeli ve değerlendirilmelidir. Seçilen yazılımın diğer klinik hususların yanı sıra kullanıcı dostu olması gerektiği vurgulanmalıdır. Bu uygulamaların oturumdan önce indirilmesi ve daha yeni özellikler ve güvenlik ekleri için düzenli olarak güncellenmesi gerekmektedir. Referans dosyaları ve diğer ilgili veriler de danışana önceden gönderilmelidir.

Ek donanım: Telesağlık ortamının ihtiyaçlarına bağlı olarak ek çevre birimleri gerekli olabilir. Bunlar, dokunmatik ekran üniteleri, prob uçları gibi giriş cihazlarını veya elektronik stetoskoplar gibi değerlendirme araçlarını içerebilir. Varsa Xbox Kinect gibi oyun üniteleri kullanılabilir.

ISBN: 978-625-6971-99-8

2-Çevre

Telesağlık uygulamalarında çevrenin rolü küçümsenmemelidir. Aşağıdaki öneriler telesağlık kurulumunun tasarlanmasına yardımcı olacaktır.

Yer: Sağlık hizmeti veren, kolaylık ve diğer faktörlere bağlı olarak işyeri veya evi arasında seçim yapabilir. Hizmet alan, kendine özel ve genellikle diğer aile üyelerinin bulunmadığı bir oda seçmelidir. Belirli bir ortamda, özel bir görevin değerlendirilmesi gerekiyorsa konum buna göre değiştirilebilir. Kontrol edilmesi zor olan birçok değişkenin olması ve video kalitesinde tutarlılığın sağlanmasının mümkün olmaması nedeniyle harici konumlar tercih edilmeyebilir.

Alan: Oda, yürüyüşün değerlendirilmesine ve tekerlekli sandalye veya yürüteç gibi yardımcı cihazların kullanımına imkan verecek kadar geniş olmalıdır. Mevcut alanı maksimuma çıkarmak için gerekli olmayan tüm mobilyaları kaldırmak akıllıca olabilir. Daha yaşlı hastalar için görsel işaretler olarak kontrast bantların kullanılması faydalı olabilir.

Dekor: Arka plan sabit ve nötr renkte olmalıdır (mavi tercih edilir). Ek olarak, nötr renkli giysiler giymeyi tercih etmek de görünürlüğü artırabilir. Nötr bir arka plan mevcut değilse bir ekran kullanılabilir. Kazaları önlemek ve görüş hattını temizlemek için mobilyalar yoldan çekilmelidir.

Ekipman: Değerlendirme için gerekli araçlar yakında bulundurulmalı ve kullanım kolaylığı sağlamak ve gereksiz gecikmeleri önlemek için uygun bir şekilde düzenlenmelidir. Taşıma kolaylığı sağlamak için bir arabanın üzerine yerleştirilebilirler.

Aydınlatma: 300-500 lüks arasında iyi aydınlatılmış bir oda, ideal video çekimi sağlamak için temel bir gerekliliktir. Günün saatine ve mevcut pencere sayısına bağlı olarak ek aydınlatma kaynakları gerekebilir. Tepedeki ışıklar tek başına gölgeler oluşturarak görünürlüğü engelleyebileceğinden, bir ışık kaynağının da kullanıcıya dönük olması gerekir (19). Floresan ampullerin kullanıldığı yapay ışık kaynakları, beyaz ışığa yakınlığı nedeniyle akkor ampullere göre tercih edilerek görüntüdeki tüm nesnelerin doğal renklerini korumasını sağlayacaktır.

Gürültü seviyesi: Ortam gürültüsü, seansın uygun zaman aralığında planlanmasıyla kontrol edilebilir. Seviyelerin hala çok yüksek olması durumunda gürültü azaltma tekniklerinin kullanılması gerekebilir. Kapı ve pencerelerin kapalı tutulması gürültüyü azaltabilir ancak aynı zamanda yankıyı da önemli ölçüde artırabilir. Diğer yöntemler arasında ses emici tavan döşemeleri, akustik paneller ve halıların montajı yer alır.

SONUÇ

Telesağlıkla ilgili yeni avantajların ortaya çıkması ve bunların sağlık bakımı sunan sistemlere entegrasyonu, klinik bakımı, sağlığın teşviki ve hastalıkların önlenmesini geliştirmek için heyecan verici fırsatlar sunmaktadır. Sağlık profesyonelleri tüketici teknolojilerindeki yeniliklere uyum sağladıkça, bu çözümleri klinik iş akışına entegre ederken, karar verme için kanıta dayalı rehberlik ararken ve bakım ekipleri ile hastaları arasında gelişen ilişkileri yönetirken çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadırlar. Klinisyenler, hastalarıyla birlikte ve onlar adına önemli kararlar alırken telesağlık bakımına ilişkin daha kapsamlı kanıtlara erişmeyi hak etmektedirler.

KAYNAKÇA

1- World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth: Geneva, Switzerland World Health Organization, 2010 pp 93.

2- Gökçe Kutsal, Y. (2021). Yaşlılık ve teletıp uygulamaları, Editör Gökçe Kutsal, Y., Aslan D., Teletıp ISBN 978-605-9028-62-2, Türk Geriatri Derneği, Ankara, syf 1-2.

3- Ong MK, Pfeffer M, Mullur RS. Telemedicine for adults. [Internet] https://www.uptodate. com/contents/telemedicine-for adults?search=telemedicine&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1 March 2021.Erişim:1.5.2021.

4- Porter DP, Porter R. (1989). Patient's progress: doctors and doctoring in eighteenth-century England. Cambridge: Polity Press and Basil Blackwell.

5- Lee, J. J., & English, J. C. (2018). Teledermatology: a review and update. American journal of clinical dermatology, 19(2), 253-260.

6- Baumann, P. K., & Scales, T. (2016). History of information communication technology and telehealth. Academy of Business Research Journal, 3,48.

7- Cole B, Pickard K, Stredler-Brown A. Report on the Use of Telehealth in Early Intervention in Colorado: Strengths and Challenges with Telehealth as a Service Delivery Method. International journal of telerehabilitation. 2019;11(1):33.

8- Singh, J., & Keer, N. (2020). Overview of Telemedicine and Sleep Disorders. Sleep medicine clinics, 15(3), 341-346.

9- Marcoux RM, Vogenberg FR. Telehealth: Applications from a legal and regulatory perspective. P&T. 2016; 41(9): 567–570.

10- Pande RL, Morris M, Peters A, Spettell CM, Feifer R, Gillis W. Leveraging remote behavioral health interventions to improve medical outcomes and reduce costs. Am J Manag Care. 2015; 21(2): e141-51.

11- T.C. Sağlık Bakanlığı, Dijital Hastane. [Internet] https://dijitalhastane.saglik.gov.tr/ Erişim:10.04.2021.

12-Crane M. Integrating telemedicine into your practice. Medical Economics. July 24, 2014 (http://medicaleconomics .modernmedicine .com/ medical-economics/ content/ tags/ american-telemedicine association/ integrating-telemedicine-your-pract?page=full.

13- Baker J, Stanley A. Telemedicine Technology: a Review of Services, Equipment, and Other Aspects. Curr Allergy Asthma Rep. 2018 Sep 26;18(11):60.

14- Singh A, Mountjoy N, McElroy D, Mittal S, Al Hemyari B, Coffey N, et al. Patient perspectives with telehealth visits in cardiology during COVID-19: Online patient survey study. JMIR Cardio. 2021 Jan 22;5(1):e25074.

15- Tewksbury C, Deleener ME, Dumon KR, Williams NN. Practical considerations of developing and conducting a successful telehealth practice in response to COVID-19. Nutr Clin Pract. 2021 Aug;36(4):769-74.

16- Bashir, A., & Bastola, D. R. (2018). Perspectives of nurses toward telehealth efficacy and quality of health care: Pilot study. JMIR Medical Informatics, 6(2), e35. https://doi.org/10.2196/ medinform.9080 PMID:29802089.

17- Poushter J. Internet access is growing worldwide but remains higher in advanced economies. Pew Research Center Global Attitudes and Trends.

18- Pourmand A, Ghassemi M, Sumon K, Amini SB, Hood C, Sikka N. Lack of Telemedicine Training in Academic Medicine: Are We Preparing the Next Generation? Telemed J E Health. 2021 Jan;27(1):62-67.

19- Karen Finnin. How to choose a telehealth video platform. Published 7 May 2018. Available from https://www.karenfinnin.com/how-to-choose-a-telehealth-video-platform/ (last accessed 13 May 2020