

# **SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA GÜNCEL ARAŞTIRMALAR**

**Editörler**

**Doç. Dr. Gülşen Goncagül**

**Doç. Dr. Elçin Günaydın**





# SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

*Editörler*

*Doç. Dr. Gülşen Goncagül*

*Doç. Dr. Elçin Günaydın*



**Sağlık Bilimleri Alanında Güncel Araştırmalar**  
**Editörler:**

*Doç. Dr. Gülşen Goncagül*  
*Doç. Dr. Elçin Günaydın*

**Genel Yayın Yönetmeni:** Berkan Balpetek  
**Kapak ve Sayfa Tasarımı:** Duvar Design  
**Baskı:** Aralık 2020  
**Yayıncı Sertifika No:** 16122  
**ISBN:** 978-625-7680-01-1

© Duvar Yayınları  
853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir  
Tel: 0 232 484 88 68

[www.duvar yayinlari.com](http://www.duvar yayinlari.com)  
[duvarkitabevi@gmail.com](mailto:duvarkitabevi@gmail.com)

**Baskı ve Cilt:** Sonçağ Yayıncılık Matbaacılık Reklam San Ve Tic. Ltd.  
İstanbul Cad. İstanbullu Çarşısı No:48/48-49  
İskitler 06070 Ankara  
**Tel:** 03123413667  
**Sertifika No:**47865

## İÇİNDEKİLER

### ***Bölüm-1***

**Geçmişten Günümüze Veteriner Anatomi Eğitimi**

**7**

*Beste DEMİRCİ*

### ***Bölüm-2***

**Gıda Kaynaklı Bakterilerde Çoğunluk Algılaması  
(Quorum Sensing)**

**23**

*A. Ezgi TELLİ*

### ***Bölüm-3***

**Gıda Kaynaklı Patojenlerde**

**Viable But Nonculturable (VBNC) Form ve Tespit Yöntemleri**

**37**

*A. Ezgi Telli*

### ***Bölüm-4***

**Kedi-Köpek Hekimleri için Dental Bakım Rehberi**

**51**

*G. Ülke ÇALIŞKAN*

### ***Bölüm-5***

**İnflamasyon Ve Serbest Radikaller**

**71**

*Hüseyin Serkan EROL*

### ***Bölüm-6***

**İnflamasyonda Akciğer ve Böbrek İlişkisi**

**97**

*Hüseyin Serkan EROL*

### ***Bölüm-7***

**Kurşun Ağır Metaline Maruz Kalma Yolları ve  
Sağlığa Olan Olumsuz Etkileri**

**115-**

*Necmettin AKTEPE*

### ***Bölüm-8***

**Çocuklarda Ağrı, Anksiyete ve Stres Yönetiminde Yeni Yöntem;  
Sanal Gerçeklik Gözlüğü**

**135**

*Orhan ÇAKIR*

*Belgin YILDIRIM*

### ***Bölüm-9***

|                                                                                                 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Aquaporin Su Kanallarının Patofizyolojik Koşullarda<br/>Kardiyak Su Homeostazındaki Rolü</b> | <b>151</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

*Özlem COŞKUN*

*Özlem ÖZTOPUZ*

### ***Bölüm-10***

|                                                                                    |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Hemşirelik Bakımında Güncel Bir Uygulama;<br/>Robotik Hayvanların Kullanımı</b> | <b>165</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|

*Şeyma DEMİRALAY*

*İlkay KESKİN*

### ***Bölüm-11***

|                                                    |            |
|----------------------------------------------------|------------|
| <b>Listeria Monocytogenes ve Gıdalarda Varlığı</b> | <b>181</b> |
|----------------------------------------------------|------------|

*T. Onur KEVENK*

### ***Bölüm-12***

|                                             |            |
|---------------------------------------------|------------|
| <b>Milenyum Vebası: Antibiyotik Direnci</b> | <b>195</b> |
|---------------------------------------------|------------|

*İsmet ÇELEBİ*

### ***Bölüm-13***

|                                                                                                 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Elektromanyetik Alanların Kas Dokusuna Etkileri<br/>(İskelet Kası, Düz Kas ve Kalp Kası)</b> | <b>203</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

*Sevgi GÜNEŞ*

*Naci Ömer ALAYUNT*

### ***Bölüm-14***

|                                           |            |
|-------------------------------------------|------------|
| <b>B Grubu Vitaminleri ve Özellikleri</b> | <b>213</b> |
|-------------------------------------------|------------|

*Necmettin AKTEPE*

*Ayşe BARAN*

### ***Bölüm-15***

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Kitosan Eldesi Metotları ve Karides Atıklarının Değerlendirilmesi</b> | <b>237</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|

*Necmettin AKTEPE*

### ***Bölüm-16***

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| <b>Aort Anevrizmaları</b> | <b>253</b> |
|---------------------------|------------|

*Hüseyin GEMALMAZ*

## ● Bölüm-1 ●

# GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE VETERİNER ANATOMİ EĞİTİMİ

*Beste DEMİRCİ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup>Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kastamonu/Türkiye  
e-mail:bestedemirci@kastamonu.edu.tr





Veteriner biliminin doğuşu insanlık tarihi kadar eskiye gitmektedir. Özellikle insan-hayvan etkileşiminin başlangıcının M.Ö. 5000 yılına kadar gitmesi, veteriner hekimliğinin de ne kadar eski bir tarihe dayandığını göstermektedir. Hindistan’da Vedalar devrinde sığırların önemi M.Ö. 5000’li yıllara kadar uzanırken M.Ö. 250 yılına gelindiğinde veteriner teşkilatlanmanın iyi bir şekilde yapıldığı ve kral Asoka tarafından hayvan hastanelerinin kurulduğu bilinmektedir. M.Ö. 4. yüzyılda, Hippokrates döneminde, rahip olmayanların da hekim olmasıyla Tıp biliminin büyüğü şifa yöntemleri gibi batıl inançlardan arındığı ve bilim dalı olarak görüldüğü bilinmektedir. Aynı dönemlerde Aristoteles ise “Historia Animalum” adlı eserinde filozof kimliğinin yanında veteriner hekimliği ile de ön plana çıkmıştır. Bu eserinde damarlarda kan yerine hava dolaştığı gibi ifadeleri döneminin doğru kabul edilen yanlışları arasında yer almaktadır. Galen ise komparatif anatomi konusunda çalışmalar yapmıştır. Eski Yunan kaynaklarının Arapça’ya tercümesinden sonra İslam Medeniyeti’nde veteriner hekimliğin geliştiği hatta Rönesans’ta oldukça etkili olduğu bilinmektedir. M.S. 16. yüzyılda veteriner anatominin kurucusu kabul edilen Carlo Ruini at anatomisi üzerinde yazılı bir kaynak bırakmıştır. Onyedinci yüzyılda ise Leeuwenhoek ve Hooke tarafından mikroskopun icadı bilimde tam anlamıyla bir sıçramayı beraberinde getirmiştir. Fransa Lyon’da 18. yüzyılın ortalarına doğru ilk veteriner okulunun kurulmasıyla modern anlamda veteriner bilimi doğmuştur (1).

Ülkemizde ise veteriner hekimlik eğitimi 19. yüzyılda başlamıştır. 1842’de 3 yıl olarak başlayan eğitim 1849 yılında Harp okulunda veteriner sınıfının oluşturulmasıyla 4 yıla çıkarılmıştır. Ülkemizde askeri olarak başlayan veteriner hekimliği eğitiminde anatomi dersi 1. ve 2. sınıflarda okutulmuştur. Sığır Vebası gibi salgın hastalıkların 19. yüzyıl sonunda artması askeri veteriner hekimlerin sivil vatandaşın uğradığı kayıplara yetişememesine sebep olmuş ve 1889’da ilk sivil veteriner okulu açılmıştır. Anatomi eğitimi sivil veteriner okulunda da 1. ve 2. sınıflarda okutulmuştur (2). Ülkemizde Veteriner Anatomi eğitimi; veteriner fakülteleri, laborant ve veteriner sağlık meslek yüksekokullarında verilmektedir.

Veteriner Anatomi eğitimi karşılaştırmalı anatomi öğretim metodu içinde dört kısma ayrılır:

- Anatomia comparativa veterinaria systematica: Evcil memeli ve kanatlıları sistemler halinde ve karşılaştırmalı olarak inceleyen anatomi dalıdır.
- Anatomia comparativa veterinaria topographica: Vücudu bölgelere ayırarak sistem gözetmeksizin o bölgenin anatomisini, organların birbirleriyle olan ilişkilerini inceleyen bilim dalıdır.
- Anatomia comparativa veterinaria chirurgica: Veteriner hekimlikte operasyonlar yönünden önemli olan bölgeleri konu alan anatomi dalıdır.

- *Anatomia comparativa veterinaria artistica et esthetica*: Diseke edilen bedenlerin görsel açıdan zengin, estetik olarak hoş, canlı gibi pozlarda sergilendiği, sanatsal ve eğitici anatomi dalıdır.

Veteriner hekimlik eğitiminde sistematik ve topografik olarak verilen komparatif anatomi;

- Equidae (tektırnaklılar),
- Ruminantia (gevişgetirenler),
- Carnivora (etçiller),
- Suis (domuz),
- Aves domesticus (evcil kanatlılar) türlerini incelemektedir.

Sistematik Anatomi’de

- Kemik bilimi (Osteologia)
- Eklem bilimi (Arthrologia)
- Kas bilimi (Myologia)
- Sinir Sistemi (Systema Nervosum)
- Duyu Sistemi (Systema Aesthesiologia, Organa Sensuum)
- Sindirim Sistemi (Systema Digestorium)
- Solunum Sistemi (Systema Respiratorium)
- Üreme ve Boşaltım Sistemi (Systema Urogenitale)
- Dolaşım Sistemi (Systema Vasorum) konular karşılaştırmalı olarak işlenmektedir.

Topografik anatomi ise vücudun bölgelere ayrılarak, doku ve organların birbirlerine olan komşuluklarını, birbirleriyle olan ilişkisini inceler (3-5).

Geçmişten günümüze Anatomi eğitiminde canlı ve kadavra olarak kullanılan hayvanlar büyük rol oynadı (1). Özellikle August Wilhelm von Hofmann’ın 19. yüzyılda formaldehiti keşfetmesiyle kadvraların saklanması ve formaldehitin kullanımında, dolayısıyla anatomi eğitiminde yeni bir sayfa açıldı. Anatomi uygulama laboratuvarlarının vazgeçilmez unsuru olan kadvralar formaldehit solüsyonlarında saklanmaktadır. Formaldehit, doku proteinine kovalent bağ ile bağlanmakta ve dokuyu geri dönüşümsüz olarak tespit etmektedir. Ayrıca formaldehitle tespit işleminde formaldehitin doku proteinine bağlanması ısı ile artmaktadır. Dokunun formaldehit solüsyonundaki tespiti oda sıcaklığında 24 saatte tamamlanırken 37°C’de 18 saatte şekillenir. Formaldehit (ticari veya hazırlanan) solüsyonlarında en sık rastlanılan oksidasyon ürünü formik asittir (format). Formik asit, solüsyonun pH’sını değiştirdiği için direkt paraformaldehitten hazırlanan solüsyonlar çözüm olarak önerilmektedir. Formaldehit tespitinde dokularda az da olsa küçülme şekillenmektedir. Formaldehit tespitiyle %3 oranında bir küçülme şekillenirken histolojik inceleme için yapılan rutin doku takibiyle bu oran

%20'ye kadar çıkmaktadır (6).

Formaldehitin 19. yüzyılda keşfinden, kadavra hazırlanmasında ve saklanmasıyla kullanıldığı günümüze kadar geçen zamanda, maruziyet yaşayan araştırmacı ve öğrencilerde, solunum sistemi başta olmak üzere vücutta birçok dokuya etki etmektedir (7). Yirminci yüzyılın sonlarında kanser vakalarındaki artışın formaldehit kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (8). Geçen yüzyıllar boyunca endüstriyel olarak birçok alanda kullanım sahası bulan formaldehitin sağlık üzerine etkileri sitogenetik değişimler üzerine olmaktadır (9).

Formaldehitin tespit solüsyonu olarak nasıl etki ettiği bilinirken, canlı organizma üzerine etkileri gün geçtikçe artan bir merak konusu olmuştur. Formaldehit vücutta, glutatyon ile aralarında kendiliğinden şekillenen reaksiyonu tetikler ve S-hidroksimetilglutatyon oluşturur. Alkoldehidrojenaz-5 enzimi, S-hidroksimetilglutatyon'u, formatı ve indirgenmiş glutatyonu yeniden üreten S-formilglutatyon'a oksitler (10, 11). Ayrıca, formaldehit, CYP2E1 dâhil olmak üzere sitokrom oksidaz izoenzimleri CYP450 ile birlikte aldehit dehidrojenaz ile de oksitlenir (11). Bu şekilde üretilen format, vücuttan formik asit şeklinde idrarla elimine edilebilir (6, 12). Formaldehitin sudaki çözünürlüğünün yüksek olması, insan vücudunda birçok organ ve dokuda hızla yayılmasına sebep olmaktadır (6, 13). Hayvan modelleriyle yapılan toksikolojik çalışmalar, formaldehite kısa veya uzun süreli maruz kalmanın çeşitli toksik etkilere neden olduğunu göstermiştir (14, 15). Formaldehite maruz kalma, göz ve üst solunum yolu tahrişine, nazofarengeal kanser, kromozomal bozukluklar ve lösemiye neden olmaktadır (12, 16). Bazı çalışmalar, formaldehit'in maruz kalınan doza bağlı olarak solunum epitel hücresi hasarı ve işlev kaybının neden olduğu akut akciğer hasarı şeklinde solunum yolunda sitotoksitesiteye neden olduğunu bildirmektedir (13, 17). Ek olarak formaldehit, akciğerlerde bulunan lökositler oksidan ve antioksidan enzimler arasındaki dengesizliğe katkıda bulunan inflammatuar sitokinler ve kemokinler ürettiği için pulmoner inflammatuar sürecin gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (17, 18).

Formaldehit toksisitesinin, suda yüksek çözünürlüğü ve nükleofilik protein grupları, DNA ve RNA molekülleri ile etkileşimlerde reaktivitesi nedeniyle meydana geldiğine inanılmaktadır (12). Bu genotoksik ve kanserojen etkilere dayanarak, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) bu maddeyi nazofarengeal kanser türlerinde Grup 1 insan kanserojeni olarak sınıflandırmıştır (19). Özellikle yoğun formaldehit maruziyetine uğrayan meslek gruplarından öğretim elemanları, anatomi laboratuvar personeli ve öğrencilerine karşı ek güvenlik önlemi olarak laboratuvar havasının bina dışına sevkini gerçekleştirecek sistemlerin olması gerekmektedir (20).

Kadavrayı ölümden sonra korumak ve sterilize etmek için kullanılan formal-

dehitin, zararlarının bilinmesinden sonra kullanımına kısıtlama getirilmeye çalışılmaktadır (21-23). Avrupa Veteriner Hekimlik Eğitimi Birliği (EAEVE), anatomik örneklerin korunması için kullanılan formaldehitte tespit yönteminin, uygun ve toksik olmayan bir alternatifle değiştirilmesini önermektedir (24, 25). Avrupa Birliği direktifi ile anatomistler daha uygun ve güvenli bir kimyasal bulmaya çalışmaktadırlar (21-23). Bu amaçla formaldehite alternatif olabilecek modifiye Larssen solüsyonu (26), fenol solüsyonu (27), nitrit tuzlarından hazırlanan tuzlu su solüsyonları (28) gibi birçok solüsyon geliştirilmeye çalışılmaktadır. Maliyet açısından en uygun görünen doymuş tuz çözeltisi solüsyonunun temel prensibinin dokulardaki kanın tamamen uzaklaştırılmasına bağlı olabileceği savunulmaktadır (29). Lombardero, Yllera (29) solüsyon içeriklerindeki farktan ziyade perfüzyonun tekniğine de dikkat çekmektedir. Hayvan vücuduna oranla 6-8 saat süren perfüzyonun temel amacının kanın tamamen uzaklaştırılması ve yerine tuzun dokuların derinliklerine kadar işlenmesini sağlamak olduğunu vurgulamaktadırlar. Doymuş tuz çözeltisi solüsyonu ile hazırlanmış kadavraların rahatsız edici kokulardan uzak taze doku esnekliği ve görünümünde olmasının yanı sıra teknik personel ve öğrenciler için zararlı kimyasallar içermemesi büyük avantaj sağlamaktadır (29).

Uygulama derslerinde kadavralı eğitimin yanında radyolojik görüntüleme tekniklerinden de yararlanılmaktadır.

Anatomi eğitiminde radyolojik görüntüleme teknikleri doğrudan kullanılabilirdiği gibi Manyetik rezonans görüntüleri ve çeşitli programlar kullanılarak oluşturulan 3B (3 boyutlu) modeller Veteriner Anatomi eğitiminde yerini almaya başlamıştır (30). Son yıllarda tamamen veteriner fakültesi öğrencilerinin teşhis amaçlı görüntüleme tekniklerinin anlaşılmasını kolaylaştırma amacıyla oluşturulan komparatif anatomi temelli veri tabanları oluşturulmaktadır (31).

Emisyon (yayınım), transmisyon (geçirim), refleksiyon (yansıma) olarak üç temel prensibe dayanan görüntüleme teknikleri; radyonükleik görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme, röntgen, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi olmak üzere beş grup altında sınıflandırılmaktadır. Radyofrekans dalgaları gönderilen dokunun, yaydığı dalgalar ile oluşturulan görüntüleme tekniği manyetik rezonans; radyoaktif ışınların gönderildiği dokuyu ışınların geçmesi ve alıcıya ulaşması sonucu oluşan görüntüleme tekniği röntgen ve bilgisayarlı tomografi; ses dalgaları yayan bir cihazın dokuya gönderdiği ses dalgalarını geri toplaması ile oluşturulan görüntüleme tekniği ise ultrasonografi olmaktadır (32).

Kompleks anatomik yapıların görüntülenmesinde, süperpozisyonundan kaynaklı görüntü kirliliğinden dolayı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme daha çok tercih edilmektedir (33). Kafatası gibi karmaşık yapıların

normal anatomik yapılarının, diş, sinusal yapılarının ve nörolojik yapılarının incelenmesi de bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile yapılabilmektedir (34). Özellikle vomeronasal organ gibi daha önceden sadece kadavralarda çalışılmış dokuların manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile in vivo olarak da incelenmesi mümkün olmaktadır (35). Baş bölgesi anatomik yapılarından göze ait veriler ultrasonografi özellikle renkli doppler görüntüleri ile daha iyi bir şekilde incelenmektedir (36).

Günümüzde Manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi verileri ve çeşitli bilgisayar programları kullanılarak 3B modellemeler yapılmaktadır (37). Bilgisayar ortamında hazırlanan modeller öğrencilere laboratuvar dışı çalışma imkanı da sunmaktadır (38).

Charles W. Hull'un 1986'da stereolitografi için patent almasından bu yana 3B baskı teknolojisi de muazzam ölçüde gelişmektedir (39). 3B baskı, otomotiv ve havacılık endüstrileri gibi (örneğin araba ve uçak parçalarının prototiplerin basılması) sanayide kullanılırken (40), günümüzde protez ve implant üretimi gibi tıp sektöründe (41, 42), adli tıp ve diş hekimliği (43, 44) gibi birçok disiplinde de kullanılmaktadır.

3B baskı teknikleri polimerizasyon, bağlama işlemleri veya eritme yöntemlerine dayanmaktadır. 3B baskı için kullanılan malzemeler, tekniğin çeşidine göre sıvı, katı ve toz olmak üzere çok geniş yelpazede plastiklerden seramiğe, reçineye, kuma, metale veya bunların organik malzemeler de dahil olmak üzere karışımlarına kadar çeşitlilik göstermektedir (45).

Dilimize Eriyik Yığma Modelleme (Fused Deposition Modelling-FDM) olarak geçen teknik, günümüzde kullanılan en ekonomik ve en popüler tekniktir. FDM baskı eritmeye dayalı bir tekniktir. Termoplastik filaman, bir ısıtma bloğunda ısıtılır ve her bir nesne katmanını bir baskı yatağı üzerinde oluşturmak için bir uçtan çıkarılır (45, 46).

Veteriner anatomiye 3B baskı, eğitim amaçlı materyaller, en iyi osteolojik preparatlar için kullanılmaktadır (47, 48). Özellikle hassas, kırılabilir ve kolay deforme olabilecek örnekler için kullanılan bu yöntemin en önemli avantajlarından biri çok ucuza mal edilmesinin yanında bir kez görüntü elde edildikten sonra tekrar tekrar çıktı alınabilmesidir. Ayrıca sağlık yönünden de risksiz bir eğitim materyali olma özelliği taşımaktadır (47). Özellikle bilgisayar ortamında hazırlanan modellerin laboratuvar dışı erişim imkanının olması COVID-19 gibi salgınlarda büyük bir avantaj sağlamıştır. Çin'in Wuhan kentinden çıkan ve tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 salgınının ardından bir dizi tedbir uygulaması birçok ülkede yapılmaktadır. Bu tedbirler kapsamında ülkemizde de örgün eğitime bulaşın engellenmesi amacıyla ilk etapta üç hafta ara verilmiştir. Ancak bulaşın

durdurulamaması örgün eğitimin uzaktan eğitime çevrilmesine sebep olmuştur. Yükseköğretim kurumları eğitimlerine uzaktan eğitimle devam etme kararı almıştır. Üniversitelerin kendi bünyelerinde uzaktan eğitim sistemlerinin bulunmasından dolayı bu kararlar birlikte kısa bir süre içinde örgün eğitimdeki tüm derslerin uzaktan eğitim sistemine aktarılmasını sağlamıştır. Ancak şimdiye kadar teorik derslerde kullanılan uzaktan eğitim modelinde, laboratuvar ortamında olması gereken uygulamalı derslerin ilk kez denenmesinden dolayı zorluklar yaşanmıştır (49). Gerek teorik gerekse uygulamalı derslerde kullanılan görüntüleme tekniklerine ait görseller, canlı derslerle anlatılan anatomik preparatlar görüntünün ekranda iki boyutlu olarak incelenmesiyle dezavantaj oluşturmaktadır. Ancak bilgisayar destekli veri tabanları, 3B modeller öğrencinin materyali farklı açılardan incelemesine de olanak sağlamaktadır.

Ülkemizde veteriner anatomi eğitiminde kullanılan bir diğer materyal ise plastik modellerdir.

Öğrenciler öğrenme faaliyeti esnasında görme, duyma ve dokunma duyularını yoğun olarak kullanırlar. Öğrenme performansı değerlendirildiğinde, kadavra üzerinde anlaşılması zor anatomik yapıların üç boyutlu olarak sergilendiği plastik modellerde algılanması ve öğretilmesi kolaylaşmaktadır. Ayrıca Türkiye’de veteriner fakültelerinin sayısının her geçen gün artması ve bütçenin kısıtlanması nedeniyle veteriner anatomi derslerinde çoğunlukla diseksiyon yerine proseksiyonlar kullanılmaktadır (50). Bilgisayar teknolojilerinin yanı sıra plastik model kullanımı veteriner anatomi eğitimi alanında etik açıdan da önemli sayılmaktadır. Plastik model kullanımının canlı hayvan kullanımını veya kadavra kullanımını azalttığı ve eğitsellik açısından oldukça etkili olduğu vurgulanmaktadır (51). Veteriner anatomi eğitiminde kullanılan geleneksel yöntemlerin yerini bilgisayar destekli veritabanları, görüntüleme teknikleri gibi modern eğitim araçlarının alması gerektiğini savunan Balcombe (51), hangi yöntemin öğrenmeyi ne kadar desteklediğine odaklanmanın gerekliliğini savunmaktadır.

Son yıllarda plastik modeller ve çeşitli görüntüleme tekniklerinden faydalanılması ile anatomi eğitiminde öğrencilerin motivasyonunun arttığı bildirilmektedir (52). Ülkemizde veteriner anatomi eğitimi için plastik model üretiminin maliyet açısından oldukça avantajlı olabileceği bildirilmektedir (53). Gültiken, Osmanağaoğlu (54), plastik model kullanımının veteriner anatomi eğitimine katkısı üzerine yaptıkları çalışmada eğitim konusundaki modernizasyonun öğrenme etkinliğini kolaylaştırdığı belirtmektedir. Ancak kadavralı eğitime alternatif olarak tamamen plastik model kullanımı konusunda kararsızlık dikkat çekicidir. Demirkan, Akalan (55), modern tekniklerin geleneksel veteriner anatomi eğitimine alternatif olamayacağı ancak yardımcı olabileceğini bildirmektedirler. Onuk,

Colak (56) ise plastik model giydirme tekniğinin öğrenci kazanımları konusunda oldukça etkili olduğundan bahsetmektedirler. Ancak, plastik modellerde anatomik varyasyonları izlemek ve olası patolojik yapıları görmek mümkün değildir. Bu yönüyle de eğitim sürecinde kadavra kullanımından vazgeçilmesi doğru olmayacaktır (54, 55). Gültiken, Osmanağaoğlu (54), plastik modellerde yaşanan bu karmaşaya çözüm olabilecek tekniğin plastinasyon olabileceğine dikkat çekmektedir.

Plastinasyon ilk defa Gunther von Hagens tarafından 1977’de Heidelberg Üniversitesi Anatomi Enstitüsü’nde geliştirildi ve geliştirilmesinden bu yana, plastinasyon kadvranın korunması için en iyi tekniklerden biri haline gelmiştir (57). Plastinasyon tekniği, beşeri ve veteriner hekimlikte birçok tekniğin geliştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (58).

Birçok anatomist plastine edilmiş örnekleri (plastinat) kokusuz oldukları için ve depolama ve kullanım kolaylığı sağladığı için tercih etmektedirler (59-61). Plastine edilmiş örnekler on yılda bir kontrol edilmektedir. Soğutma ve havalandırma gibi bakımlar gerekmediğinden depolama maliyetleri daha düşüktür. Bu nedenle plastinasyonun kurulum aşamasındaki yüksek maliyeti örneklerin “kalıcılığı” nedeniyle nispeten göz ardı edilmektedir (59). Dokulardaki su ve yağın uzaklaştırılarak, yerlerine silikon yerleştirilmesi esasına dayanan plastinasyon tekniği ile toksik olmayan, kuru, kokusuz, dayanıklı örnekler elde edilir. Bu metotta eğitim materyallerinin yanı sıra laboratuvarlar, müzeler, sergiler için mükemmel örnekler hazırlanmaktadır. Bu tekniğin kesit alınabilir özellikte olması karışık yapıların anatomisinin ve topografik anatomisinin anlaşılabilir hale getirilmesini sağlamaktadır (57, 62).

Yapılan çalışmalar plastinasyon ile ortalama 3,5 kg olan bir balığın ağırlığının 496 g’a ve ortalama 55 kg olan bütün bir insan vücudunun ise 18,6 kg’a kadar azaldığını ortaya koymaktadır (63). Plastinasyon tekniği sonucu elde edilen plastinatların ağırlıklarındaki bu düşüş onların kolaylıkla sınıflara ve laboratuvarlara taşınabilmelerine olanak sağlamaktadır (57, 64, 65). Plastinatlar eğitim alanında da oldukça başarılı bir veri eldesi sunmaktadır. Üç farklı öğrenci uygulama grubu üzerinde yapılan bir çalışmada, plastinatların öğretme ve öğrenme yeteneğini geliştirdiği ifade edilmiştir. Teknik anatomi, patolojik anatomi ve radyolojik cerrahi eğitimi gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle görüntüleme tekniklerinden manyetik rezonans, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide olduğu kadar endoskopi ve artroskopi tekniklerinde verilerin yorumlanmasında da eğitici olduğu ortaya konmaktadır (59).

Temporal bölge anatomisinde formalinle tespit edilen örneklerde arteria carotis interna gibi yumuşak ve canalis semicircularis, cochlae gibi kemik dokuların



ayrımı zor olurken renkli epoksilerin enjekte edildiği plastinatlarda bu ayrım net bir şekilde yapılmaktadır. Bundan dolayı temporal kemik gibi karmaşık yapıların cerrahi anatomisinin anlaşılmasında plastinasyon oldukça kullanışlı olmaktadır (58).

Plastinatların kuru, kokusuz ve ellenebilir olması formaldehit kullanımının azaltılmasına yönelik alternatif sağlamaktadır. Ayrıca çok sayıda plastinatın aynı anda sunulabilir olması ve kesit alınabilir olması büyük bir avantajdır. Özellikle beyin dokusundan hazırlanan örneklerde substantia grisea ve substantia alba'nın ayrımının net olması beyin dokusu gibi anlaşılması zor yapıların incelenmesini mümkün kılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülerinin iki boyutlu yapısı, plastinize örnekte üç boyutlu olarak incelenebilmektedir (57, 64, 65).

Ülkemizde plastinasyon tekniği memeliler ve sürüngenler gibi çok çeşitli hayvan türlerine uygulanmaktadır (66-69). Plastinasyon teknikerinden görsel veri açısından en etkileyicisi silikon plastinasyonu olmaktadır ve plastinasyon teknikleri içerisinde en sık kullanılanıdır. Bu tekniğin yağdan arındırma işlemi atlansa bile oldukça başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir. Ayrıca mesleki gelişim eğitimlerine, lisans ve lisansüstü eğitimlere güzel örnekler sunmaktadır. Elde edilen plastinatlara cerrahi girişimlerde model olarak kullanılabilme özelliğindedir (67).

Plastinatların doğal doku görünümünde olması, normal anatomik pozisyonlarını koruması ve yaklaşık olarak ağırlıklarının %60'ını kaybetmesi, onların sınıf ortamında taşınabilecek özellikte olmasını sağlamaktadır. Ayrıca plastine örneklerle uygulanan deplastinasyon sonrası dokular histolojik yapılarını belirli bir ölçekte korumaktadırlar. Plastinasyon/deplastinasyon yöntemlerinin geliştirilmesiyle plastinatların gelecekte, gerek eğitim materyali amacıyla, gerekse endemik türlerin hem sergilenmesi hem de akademik olarak incelenmesi amacıyla kullanılabileceği öngörülmektedir (69).

Rönesans'tan günümüze kadar veteriner anatomi eğitiminde osteolojik preparatlar ve kadavralar, öğrenci uygulama derslerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak gelişen teknoloji ve imkanlar dahilinde dünyada olduğu kadar ülkemizde de veteriner anatomi eğitiminde yardımcı unsur olarak görüntüleme teknikleri, üç boyutlu modellemeler, üç boyutlu maketler, plastik modeller ve plastinatlara kullanılmaktadır. Veteriner anatomi eğitiminin modernizasyonu amacıyla kullanılan ve geliştirilen bu teknolojiler eğitimin kalitesine olumlu yönde etki etmekte dolayısıyla gelecekte etkin öğrenciler/hekimler yetiştirilmesi konusunda yardımcı olacaktır.



## Kaynaklar

1. Erk N. Veteriner Tababeti Tarihine Kısa Bir Bakış.
2. Anonim. <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/57093/8126.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Erişim tarihi: 08.10.2020.
3. Bahadır A, Yıldız H. Veteriner Anatomi Hareket Sistemi ve İç organlar. 3 ed. Bursa,Türkiye: Ezgi Kitabevi; 2010.
4. Dursun N. Veteriner Anatomi I-II-III. Medisan Yayınevi: Ankara; 2002.
5. Dyce K, Sack W, Wensing C. Veteriner Anatomi Konu Anlatımı ve Atlas. In: Hazıroğlu R, Çakır A, editors. Köpek ve Kedide Thorax. 4 ed. Ankara.: Güneş Kitabevleri; 2018.
6. Fox CH, Johnson FB, Whiting J, Roller PP. Formaldehyde fixation. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1985;33(8):845-53.
7. Tang X, Bai Y, Duong A, Smith MT, Li L, Zhang L. Formaldehyde in China: production, consumption, exposure levels, and health effects. *Environment international*. 2009;35(8):1210-24.
8. Olsen JH, Jensen SP, Hink M, Faurbo K, Breum NO, Jensen OM. Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man. *International Journal of Cancer*. 1984;34(5):639-44.
9. Suruda A, Schulte P, Boeniger M, Hayes RB, Livingston GK, Steenland K, et al. Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1993;2(5):453-60.
10. Reingruber H, Pontel LB. Formaldehyde metabolism and its impact on human health. *Current opinion in toxicology*. 2018;9:28-34.
11. Dorokhov YL, Sheshukova EV, Bialik TE, Komarova TV. Human endogenous formaldehyde as an anticancer metabolite: its oxidation downregulation may be a means of improving therapy. *BioEssays*. 2018;40(12):1800136.
12. Katsnelson BA, Degtyareva TD, Privalova LI, Minigaliyeva IA, Slyshkina TV, Ryzhov VV, et al. Attenuation of subchronic formaldehyde inhalation toxicity with oral administration of glutamate, glycine and methionine. *Toxicology letters*. 2013;220(2):181-6.
13. Liu Q-p, Zhou D-x, Lv M-q, Ge P, Li Y-x, Wang S-j. Formaldehyde inhalation triggers autophagy in rat lung tissues. *Toxicology and industrial health*. 2018;34(12):834-41.
14. Cheng J, Zhang L, Tang Y, Li Z. The toxicity of continuous long-term low-dose formaldehyde inhalation in mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2016;38(6):495-501.

15. Afrin M, Amin T, Karim R, Islam M. Effects of formaldehyde intoxication on liver of Swiss albino mice. *IOSR J Agri Vet Sci.* 2016;9:76-81.
16. Lan Q, Smith MT, Tang X, Guo W, Vermeulen R, Ji Z, et al. Chromosome-wide aneuploidy study of cultured circulating myeloid progenitor cells from workers occupationally exposed to formaldehyde. *Carcinogenesis.* 2015;36(1):160-7.
17. Murta GL, Campos KKD, Bandeira ACB, Diniz MF, de Paula Costa G, Costa DC, et al. Oxidative effects on lung inflammatory response in rats exposed to different concentrations of formaldehyde. *Environmental Pollution.* 2016;211:206-13.
18. Lima LF, Murta GL, Bandeira ACB, Nardeli CR, Lima WG, Bezerra FS. Short-term exposure to formaldehyde promotes oxidative damage and inflammation in the trachea and diaphragm muscle of adult rats. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger.* 2015;202:45-51.
19. IARC A. A review of human carcinogens: Chemical agents and related occupations. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.* 2012;100:111-44.
20. Coleman R. Reducing the levels of formaldehyde exposure in gross anatomy laboratories. *The Anatomical Record.* 1995;243(4):531-3.
21. Balta JY, Cronin M, Cryan JF, O'mahony SM. Human preservation techniques in anatomy: A 21st century medical education perspective. *Clinical Anatomy.* 2015;28(6):725-34.
22. Whitehead MC, Savoia MC. Evaluation of methods to reduce formaldehyde levels of cadavers in the dissection laboratory. *Clinical Anatomy.* 2008;21(1):75-81.
23. Hammer N, Löffler S, Feja C, Sandrock M, Schmidt W, Bechmann I, et al. Ethanol-glycerin fixation with thymol conservation: A potential alternative to formaldehyde and phenol embalming. *Anatomical sciences education.* 2012;5(4):225-33.
24. Friker J, Zeiler E, McDaniel B. From formalin to salt. Development and introduction on a salt-based preserving solution for macroscopic anatomic specimens. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere.* 2007;35(04):243-8.
25. EAEVE. Staying in Touch. 2010 [1:[Available from: <http://www.eaeve.org/publications/newsletter.html>.
26. Silva R, Matera J, Ribeiro A. New alternative methods to teach surgical techniques for veterinary medicine students despite the absence of living animals. Is that an academic paradox? *Anatomia, Histologia, Embryo-*

- logia. 2007;36(3):220-4.
27. Hayashi S, Naito M, Kawata S, Qu N, Hatayama N, Hirai S, et al. History and future of human cadaver preservation for surgical training: from formalin to saturated salt solution method. *Anatomical science international*. 2016;91(1):1-7.
  28. Janczyk P, Weigner J, Luebke-Becker A, Kaessmeyer S, Plendl J. Nitrite pickling salt as an alternative to formaldehyde for embalming in veterinary anatomy—A study based on histo-and microbiological analyses. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2011;193(1):71-5.
  29. Lombardero M, Yllera M, Costa-e-Silva A, Oliveira M, Ferreira P. Saturated salt solution: a further step to a formaldehyde-free embalming method for veterinary gross anatomy. *Journal of Anatomy*. 2017;231(2):309-17.
  30. Kahraman S. Ratlarda ossa membri thoracici'nin bilgisayarlı tomografi görüntülerinin üç boyutlu modellenmesi: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012.
  31. Pijanowski G, Kneller S, Oliver N. [https://vetmed.illinois.edu/imaging\\_anatomy/index.html](https://vetmed.illinois.edu/imaging_anatomy/index.html) erişim tarihi: 05.11.20202019.
  32. Asyalı F. Manyetik Rezonans Görüntüleme. Yükseklikans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir. 2006.
  33. Codner E, Lurus A, Miller J, Gavin P, Gallina A, Barbee D. Comparison of computed tomography with radiography as a noninvasive diagnostic technique for chronic nasal disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1993;202(7):1106-10.
  34. Koch E, Ryan C, Leitch M, Del Piero F, Boyle A. Magnetic resonance imaging of a solid, multilobular ameloblastoma in the mandible of a pony. *Equine Veterinary Education*. 2014;26(11):599-604.
  35. Dziecioł M, Podgórski P, Stańczyk E, Szumny A, Woszczyło M, Pieczewska B, et al. MRI Features of the Vomeronasal Organ in Dogs (*Canis Familiaris*). *Frontiers in Veterinary Science*. 2020;7:159.
  36. Erkal TÖY, Kılıç S. Baş Bölgesi Görüntülü Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Surgery-Special Topics*. 2019;5(2):6-11.
  37. Demiraslan Y, Dayan M, Ertılav K, Akbulut Y, Özkadif S, Özgel Ö. Computed tomography imaging of cavum nasi and sinus paranasales in the tuj sheep. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2020;13(1):1-8.
  38. Türk Kaya S, Arıcan İ. Veteriner Anatomi'de Bilgisayar Destekli İllüstrasyon Uygulamaları. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2014;33(1-2):49-55.
  39. Hull CW, inventor Apparatus for production of three-dimensional objects

by stereolithography 1986.

40. Bak D. Rapid prototyping or rapid production? 3D printing processes move industry towards the latter. *Assembly Automation*. 2003.
41. Leukers B, Gülkan H, Irsen SH, Milz S, Tille C, Schieker M, et al. Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering made by 3D printing. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2005;16(12):1121-4.
42. Mironov V, Boland T, Trusk T, Forgacs G, Markwald RR. Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *Trends in Biotechnology*. 2003;21(4):157-61.
43. Jenny N, Singh PD. Methods of identification in forensic dentistry: A review. *Pyrex Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2017;4(4):21-8.
44. Jones JA. The value and potential of forensic models. *Stevenson University Forensics Journal*. 2017;8(7):58-65.
45. Cotteleer M, Holdowsky J, Mahto M. The 3D opportunity primer: The basics of additive manufacturing. Retrieved from [http://d2mtr37y39tpbucloudfront.net/wp-content/uploads/2014/03/DUP\\_718-Additive-Manufacturing-Overview\\_MASTER1.pdf](http://d2mtr37y39tpbucloudfront.net/wp-content/uploads/2014/03/DUP_718-Additive-Manufacturing-Overview_MASTER1.pdf). 2013.
46. Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, Chen C, Spence DM. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. ACS Publications; 2014.
47. Bakıcı C, Akgün RO, Çağdaş O. The applicability and efficiency of 3 dimensional printing models of hyoid bone in comparative veterinary anatomy education. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*. 2019;90(2):71-5.
48. Ün A, Oto Ç, Ekim O, editors. *Veteriner Osteolojide 3B Baskı ile At Parmak İskelet Modelinin Kullanımı*. 2nci Uluslararası ve 11inci Ulusal Veteriner Anatomi Kongresi 2019; Girne, Cyprus (KKTC).
49. Kahraman ME. COVID-19 Salgınının Uygulamalı Derslere Etkisi ve Bu Derslerin Uzaktan Eğitimle Yürütülmesi: Temel Tasarım Dersi Örneği. *Medeniyet Sanat Dergisi*. 2020;6(1):44-56.
50. Gültiken M. Plastik model kullanımı veteriner anatomi eğitiminde alternatif olabilir mi. *Animal Health, Prod and Hyg*. 2012;1:53-8.
51. Balcombe J. Dissection: The scientific case for alternatives. *Journal of Applied Animal Welfare Science*. 2001;4(2):117-26.
52. McLachlan JC, Bligh J, Bradley P, Searle J. Teaching anatomy without cadavers. *Medical education*. 2004;38(4):418-24.
53. Onuk B, Çolak A. Ruminant Ön Bacağında Anatomik Modellerin Oluşturulması. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2019;14(1):38-44.
54. Gültiken M, Osmanağaoğlu Ş, Kalkan M, Onuk B, Demirci B, Atalar K.

- Veteriner anatomi eğitiminde anatomik model kullanımının didaktik etkinliği. . Ulusal Veteriner Anatomi Kongresi; Antalya,Türkiye. <http://www.anatomikongre.selcuk.edu.tr/kongreozetkitap.pdf> 2011. p. 11-2.
55. Demirkan AÇ, Akalan MA, Özdemir V, Akosman MS, Türkmenoğlu İ. Investigating the effects of veterinary medicine students' learning by using the real skeleton models on anatomy theoretical and practical lessons. *Kocatepe Veteriner Dergisi*. 2016;9(4):266-72.
  56. Onuk B, Colak A, Arslan S, Sizer S, Kabak M. The Effects of clay modeling and plastic model dressing techniques on veterinary anatomy training. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2019;25(4):545-51.
  57. Von Hagens G, Tiedemann K, Kriz W. The current potential of plastination. *Anatomy and embryology*. 1987;175(4):411-21.
  58. Maeta M, Uno K, Saito R. The potential of a plastination specimen for temporal bone surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2003;30(4):413-6.
  59. Latorre RM, García-Sanz MP, Moreno M, Hernández F, Gil F, López O, et al. How useful is plastination in learning anatomy? *Journal of Veterinary Medical Education*. 2007;34(2):172-6.
  60. Jones DG, Whitaker MI. Engaging with plastination and the Body Worlds phenomenon: A cultural and intellectual challenge for anatomists. *Clinical anatomy*. 2009;22(6):770-6.
  61. Fruhstorfer BH, Palmer J, Brydges S, Abrahams PH. The use of plastinated prosections for teaching anatomy—the view of medical students on the value of this learning resource. *Clinical Anatomy*. 2011;24(2):246-52.
  62. Weiglein AH. Preservation and plastination. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*. 2002;15(6):445-.
  63. Steinke H, Rabi S, Saito T, Sawutti A, Miyaki T, Itoh M, et al. Light-weight plastination. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2008;190(5):428-31.
  64. Henry R. Using plastinated specimens in teaching veterinary anatomy. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2005;34:17-.
  65. İkiz İ, Yıldız B. Plastinasyonun eğitimdeki yeri. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 1999;5(3-4):35-9.
  66. Ekim O, Tunalı S, Hazıroğlu RM, Ayvalı M. Evcil memeli hayvanlarda böbreklerin soğuk ortam tekniği ile silikon plastinasyonu. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*. 2014;85(2):1-11.
  67. Ekim O, İnsal B, Bakıcı C, Hazıroğlu RM, Akgün RO. Yılanlarda soğuk ortam tekniği ile tüm vücut silikon plastinasyonu. *Dicle Üniversitesi Ve-*

- teriner Fakültesi Dergisi. 2014(1):1-14.
68. Ekim O, Hazıroğlu RM, İnsal B, Bakici C, Akgün RO, Tunalı S. A modified S10B silicone plastination method for preparation and preservation of scaled reptile specimens. 2017.
69. Baygeldi SB, Güzel BC, Şeker U. Plastinasyon/deplastinasyon uygulanmış koyun kalbinde doku morfolojisinin ışık mikroskopik yönden incelenmesi. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2020;13(1):52-5.

## ● Bölüm-2●

# GIDA KAYNAKLI BAKTERİLERDE ÇOĞUNLUK ALGILAMASI (Quorum Sensing)

*Dr. Öğr. Üyesi A. Ezgi TELLİ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi A.D.,  
ezgiyilmaz@selcuk.edu.tr





## 1. GİRİŞ

Mikrobiyoloji alanında en dikkat çekici gelişmelerden biri de bakteriyel hücrelerin birbiriyle iletişime geçebilmesinin keşfidir. Bakterilerde hücreler arası iletişim sayesinde oldukça fazla sayıda reaksiyon organize edilmektedir. Bakteriyel patojeniteyi düzenleyen süreçte “Quorum sensing, QS”, bakteriler arasında iletişimi sağlayan ve virülans faktörlerini düzenleyen kimyasal sinyalizasyon sistemidir. Bakterilerde çevresel koşulların değişimine QS tarafından kontrol edilen gen ekspresyonu sayesinde adapte olunmaktadır (Li ve Tian 2012, Gopu ve ark 2018). Hücre-hücre iletişimi, otoindükleyici olarak adlandırılan sinyal moleküllerine yanıt olarak oluşturulan hücresel bir yanıttan oluşmaktadır. Söz konusu sinyal molekülleri bakteriyel gelişimin erken evrelerinde bazal düzeyde üretilir ve salgılanır. Bakteriyel popülasyonun belli bir düzeye gelmesiyle ise daha yüksek bir konsantrasyona ulaşarak ‘quorum seviyesi’ olarak nitelendirilen bir düzeye erişirler. Bu seviyeden itibaren QS tarafından regüle edilen gen ekspresyonu ve ekspresyon sonucu oluşan fenotipik etkiler, herhangi bir dış etkidenden bağımsız olarak meydana gelmekte ve bu etkiye otoindüksiyon adı verilmektedir (Czajkowski ve Jafra 2009). QS, virülans regülasyonu, genetik materyal ve konjugatif plazmidlerin transferi, sporlanma, biyofilm formasyonu, antimikrobiyal peptid sentezi, simbiyoz gibi çok sayıda bakteriyel davranış faaliyetinde koordinasyonu sağlamaktadır (Smith ve ark 2004).

QS ilk olarak deniz biyologlarının *Vibrio fischeri*’nin belli bir yoğunluğa ulaştığında ışığa özelliği kazanması ile fark edilerek tanımlanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Yersinia*, *Klebsiella*, *Vibrio* gibi pek çok patojen tür için, bakteri savunması amaçlı benzer nitelikte moleküller tanımlanmıştır (Ağalar 2011, Rutherford ve Bassler 2012). Sinyal moleküllerinin algılanması, bakterinin bulunduğu ortamda düşük veya yüksek miktardaki popülasyon yoğunluğunu ayırt edebilmesini mümkün kılmakta ve bu sayede ortamda hücre sayısındaki değişikliğe cevap olarak gen ekspresyonunun popülasyon düzeyinde kontrolü sağlanmaktadır. Başka bir deyimle QS, bir bakteri popülasyonunda gen ekspresyonunun, bütün bir popülasyonun gen ekspresyonu dikkate alınarak koordineli bir şekilde gerçekleşmesini ve kontrol edilmesini sağlayan bir iletişim mekanizmasıdır (Schauder ve ark 2001).

Bakteriyel QS, iki farklı sinyal grubu tarafından oluşturulmaktadır. Bunlardan birincisi Gram (+) bakterilerdeki peptid türevleri, diğeri ise genellikle Gram (-) bakterilerde bulunan lipid türevi sinyal molekülleridir.

## 2. Quorum Sensing Mekanizması

Bakterilerde QS sinyallerinin algılanması ve hedef gen ekspresyonunu düzenleyen yanıtında tanımlanan iki önemli mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan birincisi acylhomoserine lactone (AHL) ilişkili QS sistemidir. Diğer sistem ise “autoinducing peptide (AIP)” olarak adlandırılan *Staphylococcus aureus* gibi bazı bakteriler tarafından üretilen ve membrane-associated 2-component response regulatory system - membran ilişkili 2 komponentli yanıt düzenleyici sistem tarafından tespit edilen bir sistemdir (Dong ve ark 2005). Bunun yanı sıra *Vibrio harveyi* gibi bazı bakteriler hem Gram (+) hem de Gram (-) bakterilerin kullandığı algılama sistemlerini kullanabilmektedir. Bu sistemde QS sinyali bir sitozolik transkripsiyon faktörü tarafından tespit edilmektedir. AHL ilişkili QS mekanizmasında bakterilerin AHL molekülü sentezi S-adenosylmethionine (SAM) ve acyl zincirleri kullanılarak gerçekleştirilmekte ve yağ asidi biyosentezine benzer şekilde gerçekleşmektedir (Schaefer ve ark 1996). Bakteri yoğunluğunun düşük olduğu ortamlarda her bir bakteri hücresinde bazal seviyede bir AHL sinyal üretimi söz konusudur. Kısa zincirli AHL sinyalleri bakteriye membran boyunca pasif olarak diffüze olur ve ortamda birikir (Dong ve ark 2005). Uzun zincirli AHL sinyallerinin taşınmasında ise aktif bir transport sistemi gerekmektedir. Bakteriyel popülasyonun artışıyla AHL sinyallerinin konsantrasyonu eşik bir değere ulaşarak sinyal birikimi ve ilgili reseptörler tarafından algılanma aşamasına geçilir. Sinyal yanıtı R proteinini içermektedir. R proteini, transkripsiyonel regülatörlerin Lux R grubuna dahil olup, LuxI proteinleri tarafından sentezlenen AHL’lerin sentezinde reseptör olarak görev yapmaktadır. Bir dimer olan R-AHL kompleksi, QS regulonunda bulunan genlerin quorum ilişkili promoterlerin palindromic sekanslarına bağlanır ve AHL üretimi ve QS algılamadaki diğer genlerin ekspresyonunu artırır (Schuster ve ark 2004). Buradan yola çıkılarak R-AHL kompleksinin otoindüksiyon ve QS regulonlarının kontrolünden sorumlu olduğu söylenebilmektedir. Bunun yanı sıra, bazı bakterilerde bulunan AHL-degradasyon enzimi ve cognate düzenleyici transkripsiyon faktörleri sinyal bozulmasına neden olmaktadır. *Agrobacterium tumefaciens* ve *Pseudomonas aeruginosa* (Huang ve ark 2003) gibi bazı patojenlerde tanımlanan bu degradasyon enzimlerinin, QS ilişkili gen ekspresyonunu engellediği belirtilmektedir (Zhang ve ark 2004).

Membran ilişkili 2 komponentli yanıt düzenleyici sistem ise hem Gram (-) hem de Gram (+) bakterilerde bulunan bir sistemdir (Waters ve Bassler 2005). Bu sistemde ise sinyal iletimi hücreler arasına bir ABC transporter vasıtası ile aktarılmaktadır. Biriken sinyaller ise 2 -komponentli sensörler vasıtasıyla algılanarak QS regulonunun ekspresyonunu düzenler. AIP kaynaklı QS mekanizmasında sinyal düzeyinin azalmasıyla ilgili tanımlanan bir faktör bulunmamaktadır (Novick ve ark 2003).

### 3. Quorum-Sensing Sinyalleri

Hücre-hücre sinyal sistemleri 4 grupta incelenmektedir. Bunlardan ikisi Otoindükleyici I (Autoinducer I, AI-1) ve AI-3 sistemleri Gram (-) bakterilerde bulunurken, Gram (+) bakteriler otoindükleyici peptid (AIP) denilen üçüncü tip bir sinyal sistemini kullanmaktadır. Bu sistemler genellikle tür içi iletişimde bulunmaktadır. Dördüncü sistem olarak AI-2, Gram (+) ve Gram (-) bakterilerde bulunmaktadır (Schauder ve ark 2004). Bahsedilen sistemlerin tümü otoindükleyicinin bakteri tarafından üretilip salıverilmesiyle aktive olmaktadır. Kimyasal olarak farklı olan bu otoindükleyicilerin algılanması ve gen ekspresyonu üzerindeki etkileri her sistemde kendine özgüdür.

### 4. Gıdalarda bozulma etkeni bakterilerde QS

Bozulma etkeni bakterilerin QS mekanizmalarını kullanmaları ile ilgili özellikle son yıllarda oldukça fazla sayıda araştırma bulunmaktadır. AI-1, AI-2 gibi çeşitli sinyal bileşenlerinin et, süt, sebze gibi farklı gıdalarda tespit edilmesi de bu durumun kanıtı olarak görülebilir (Bruhn ve ark 2004; Liu ve ark 2006; Pinto ve ark 2007).

Et ve sütte bozulma etkeni olarak karşımıza çıkan *Pseudomonas* spp. gibi Gram (-) bakterilerin ekstraselüler proteinaz, lipaz, lesitinaz ve glikozidazlar; *Bacillus* spp. gibi Gram (+) bakteriler tarafından üretilen fosfolipazların özellikle süt ve süt ürünlerinde bozulma reaksiyonlarında etkili komponentler olduğu ifade edilmektedir (Stepaniak ve ark 2004). Örneğin; *Serratia proteamaculans*'da hücre dışı lipolitik ve proteolitik enzimlerin üretimi, AHL bazlı QS sistemi ile düzenlenmektedir. Christensen ve ark (2003) tarafından yapılan bir çalışmada pastörize süte *spnI* geni inaktive edilerek inokule edilen *S. proteamaculans* suşunun oda sıcaklığında 18 saatlik bir inkübasyon sonrasında bozulmaya yol açmadığı, bakterinin direkt olarak inokule edildiği grupta ise bozulma reaksiyonu gözlemlendiği ifade edilmiştir. Benzer çalışmalarda (Whitfield ve ark 2000, Pinto ve ark 2007) psikrotrofik bozulma etkenlerinden *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., ve *H. alvei*'nin hem çiğ hem de pastörize süt ve süt ürünlerinde AHL ilişkili QS mekanizmasıyla bozulmadan sorumlu olduğu rapor edilmiştir. Et ve et ürünlerinde de benzer çalışmalar bulunmaktadır. Jay ve ark (2003) buzdolabı koşullarında aerobik olarak depolanan et ürünlerinde ve üzerlerinde oluşan yapışkan tabakada QS ilişkili bir bozulma tespit ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Et ürünlerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada (Liu ve ark 2006) aerobik olarak muhafaza edilen sığır ve tavuk kıymalarında C4-HSL, 3-oxo-C6-HSL, C6-HSL ve C12-HSL gibi AHL sinyallerinin Enterobacteriaceae ( $10^3$  - $10^4$  CFU / g) ve Pseudomonadaceae ( $10^8$  - $10^9$  CFU / g) tarafından üretildiği tespit edilmiştir.

Ravn ve ark (2003) vakum paketli et ürünlerinde Enterobacteriaceae familyasında *Hafnia alvei* ve *Serratia* spp.'nin AHL üretiminde baskın özellikte olduklarını, *Pseudomonas* spp.'de ise AHL moleküllerinin tespit edilebilir bir düzeyde olmadığını ifade etmişlerdir. Deniz ürünlerinde gerçekleştirilen benzer bir çalışmada *H. alvei*, *S. liquefaciens*, *P. fluorescens* ve *Pseudomonas putida* tarafından üretilen 3-oxo-C6-HSL, C6-HSL C8-HSL ve C12-HSL içerikli AHL moleküllerinin gökkuşağı alabalıklarında proteolitik aktivite ve bozulmadan sorumlu olduğu tespit edilmiştir (Christensen ve ark 2003). Zhu ve ark (2016) sarı şarlatan balığında bozulma etkeni *Shewanella baltica*'da bulunan iki adet siklik dipeptidi QS sinyal molekülü olarak tanımlamışlardır.

Gıda matrislerinde bulunan bazı bileşenler, söz konusu sinyal moleküllerinde inhibisyona neden olabilmektedir. Soni ve ark (2008) sığır eti kaynaklı yağ asitlerinin AI-2 aktivitesinde kısmi ya da tam ölçüde bir inhibisyona neden olduğunu ifade etmişlerdir. Bunun yanı sıra Connell (2010), QS'in sayı olarak düşük fakat tür çeşitliliği olarak yüksek olan ortamlarda regüle edildiğini, bunun yanı sıra populasyon büyüklüğü ve ortamda bulunan diğer bileşenlerin de belirleyici faktörler olduğunu ileri sürmüştür.

Bakteriyel iletişim, oto-indükleyici olarak adlandırılan küçük sinyal moleküllerinin üretimi ile sağlanmaktadır. Bu moleküller arasında en önemlilerinden biri de Gram (-) bakterilerde bulunan N-Acyl homoserine lactone (AHL)'dir. AHL, LuxI oto-indükleyici homologları tarafından sentezlenmekte LuxR reseptör proteinine bağlanmakta ve böylelikle *P. aeruginosa*'da virülans faktör üretimini eksprese etmektedir. Quorum sensing sinyal moleküllerinin sinyal mekanizmalarının regüle edilmesi ile bozulma ya da enfeksiyon etkenlerinin virülans gen ekspresyonu engellenebilmektedir.

#### 4.1. Gıda Endüstrisinde Biyofilm ve QS ilişkisi

Bazı bakteriler, polisakkaritler, proteinler, fosfolipidler, teikoik asit, nükleik asit ve diğer polimerik substanslardan oluşan ekstraselüler polimerik maddeler (extracelular polymeric substances, EPS) üretirler. EPS biositlere, kurutmaya, antibiyotiklere ve toksinlere karşı koruma sağlar (Bhunia 2008).

Watnick ve Kolter (2000), birçok türden bakteri tarafından üretilen biyofilm, bakterilerin seçici olarak yerleştikleri, yeni bakterilerin yerleşmesini sınırlandırdıkları, ekzopolisakkaritlerle enerji depolayarak ve kendileri için yararlı genleri horizontal olarak transfer ettikleri mikrobiyal bir şehre benzetmişlerdir. Biyofilm formasyonu, inert gıda prosesleri veya medikal ekipmanlarda olduğu gibi konak organizma dokularında da bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırır (Bhunia 2008). İçme sularındaki biyofilmin enterik patojenler için ideal bir gelişme ortamı oldu-

ğu ve bu patojenler arasında bazı *Mycobacterium türleri* ve *Helicobacter pylori*'nin de bulunduğu bildirilmiştir (Watnick ve Kolter 2000).

Ekzopolisakkaritlere ek olarak, diğer proteinlerin de biyofilm formasyonunda kritik rol oynadıkları gözlemlenmiştir. Biyofilm ilişkili protein (Biyofilm-associated protein, Bap) grubunda yer alan proteinler, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Salmonella Typhimurium*, *E. coli* ve *Streptococcus pyogenes*'te bulunur ve biyofilm formasyonuna katılırlar (Bhunia 2008).

Mah ve O'Toole (2001), oksijenli ortamda etkin olan antibiyotiklerin etkinliğinin biyofilm tabakasının anaerob ya da mikroaerofilik bölgelerinde azaldığı, üst katmanda bulunan bakterilerin ise antibiyotiklerden etkilendiklerini fakat biyofilmin yine de koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Biyofilmin oluşturduğu mikroçevre, oldukça heterojen bir ortamdır. Mikroorganizmaların değişken çevre şartlarına (örn., besin maddelerinin yetersizliği, sıvı akışı, kuruluk, toksik kimyasal maddeler, UV radyasyon, pH ve sıcaklık değişiklikleri) karşı dayanıklı olabildiğini ve korunmasını sağlayan bir yuva olarak kabul edilebilir. Biyofilmler, çok küçük ölçekteki bir yüzeyde oldukça yoğun miktardaki mikroorganizmayı bir araya toplayabilir ve bir yüzeyde bulunan patojen yoğunluğu  $10^7$  hücre/cm<sup>2</sup>'ye ulaşabilir. *P. aeruginosa*, *V. cholera* ve nontuberkülozik *Mycobacterium* türlerinin bazıları suya adapte olan biyofilm ilişkili insan patojenlerinin örnekleridir (Stoodley ve Stoodley 2004).

Biyofilm içerisindeki bakteriyel hücreler, temizlik ajanlarına ve diğer antimikrobiyal maddelere karşı daha dirençlidir. Bu nedenle bu yapıdaki bakteri hücrelerinin gıda endüstrisindeki proses ekipmanından uzaklaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Ekipman yüzeyindeki biyofilm tabakasından bakteri hücreleri ve sporların gıdayı kontamine edebilmesi nedeniyle biyofilm, daha detaylı ve kapsamlı bir temizlik süreci gerektirdiğinden ekonomik kayıplara neden olabilmektedir (Bai ve Rai 2011, Christensen ve ark 2012, Skandamis ve ark 2012).

Biyofilm formasyonunda QS mekanizması önemli bir rol oynamaktadır. Biyofilmin kompleks ve çok tabakalı yapısı bakterilere hareketsiz ve korunmalı bir ortam sağlamaktadır (Oggioni ve ark 2006). Biyofilm oluşumu çok sayıda aşamadan oluşan bir süreç olup, mikrobiyal yüzeye tutunma, hücre-hücre agregasyonu ve çoğalması, ekzopolisakkarit üretimi, büyüme, olgunlaşma ve son olarak biyofilm degradasyonu ve bozulmasını içermektedir (Yarwood ve Schlievert 2003). Bu aşamaların tümünde QS mekanizması önemli bir regülatör rolü oynamaktadır. Bakteriyel popülasyonun düzenlenmesi, olgunlaşmış bir biyofilmde besin ve diğer ihtiyaç duyulan moleküllerin sağlanması yoluyla metabolik aktivitenin düzenlenmesi gibi faaliyetlerde özellikle QS mekanizmasının rol oynadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, biyofilm içerisindeki bakterilerin, planktonik

formdakilere göre transkripsiyonel özelliklerinin farklılık arz ettiği ifade edilmektedir (Asad ve Opal 2008). Bunun yanı sıra, biyofilm oluşumunda hem tür içi hem de türler arası iletişim ile QS sinyal molekülleri ifade edilmektedir. Bir gıda işleme ortamında oluşan biyofilm tabakasında çok sayıda bakteri türü bulunabilmektedir (Habimana ve ark 2010). Biyofilm yapısının oluşmasında bakteri türlerinin antimikrobiyaller ya da diğer stress faktörlerine direnç göstermesinde türler arası sinerjizm önemli bir yere sahiptir. Ayrıca, tek türden oluşan biyofilmlerin çok türlü olanlara göre daha az kararlı bir yapıya sahip olduğu ifade edilmektedir (Van der Veen ve Abee 2011).

Gıda kaynaklı bakterilerde QS mekanizması ve biyofilm oluşumu ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Vivas ve ark 2008, Dourou ve ark 2011, Renier ve ark 2011, Giaouris ve ark 2012, Skandamis ve Nychas 2012, Dazal ve ark 2015, Venkadesaperumal ve ark 2016a). Et, süt ve balıktan izole edilen *Hafnia alvei*'nin biyofilm ürettiği ve bunun QS ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Vivas ve ark 2008, Viana ve ark 2009). *Vibrio cholerae* ve *Serratia liquefaciens*'te ise sinyal moleküllerinin ekzopolisakkarit üretimini, biyofilm tabakası için gerekli hücresel toplanmanın sağlanmasını regüle ettiği ifade edilmektedir (Dazal ve ark 2015). Bunun yanı sıra, (Houdt ve ark 2004), Quorum sinyalleri ile gram negatif bakterilerde biyofilm oluşumu arasında bir bağlantı olmadığı fakat, biyofilm ilişkili antimikrobiyal direnç gibi diğer mekanizmalar üzerinde etkisi olduğu belirtilmiştir. Burdan özetle, biyofilm formasyonunda hangi aşamalarda QS mekanizmalarının etkisi olduğunun belirlenmesi ile ilgili daha ileri düzey çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

#### 4.2. Gıda Muhafazasında QS İnhibitörlerinin Kullanımı

Çok sayıda oportünistik patojende ve bitki orijinli patojende virülans faktörlerin düzenlenmesinde AHL bazlı QS ilişkisinin keşfiyle, AHL iletişimini bloke edebilmekle ilgili araştırmalar yoğunlaşmıştır. QS inhibitörlerinin bakteriyel çoğalmaya etki etmeksizin virülans genlerin ekspresyonunu bloke edebileceği ve direnç gelişimini engelleyebileceği öngörülmektedir. QS inhibitörleri birer AHL analogları ya da AHL'yi degrade eden bileşenler olarak tanımlanmaktadır (Dong ve ark 2000, Bai ve Rai 2011). QS inhibitor etkisi olduğu ileri sürülen bir grup, Avustralya kırmızı algı (*Delisea pulchra*) tarafından üretilen halojenlenmiş furanonlardır (Givskov ve ark 1996). Söz konusu inhibitörün etkisi reseptör proteinle yarışmacı özellikte olması nedeniyle AHL sinyallerini azaltması şeklindedir (Manefield ve ark 2002). Bu bileşenin *P. aeruginosa* ve *S. liquefaciens* AHL ilişkili virülans faktörler ve biyofilm formasyonunun ekspresyonunu geriletmediği ifade edilmiştir (Rasmussen ve ark 2000, Hentzer ve ark 2002). Bileşenin sitotoksitesi

ve kimyasal olarak kararsız bir bileşen olması, doğal ve toksik olmayan alternatiflerine yönlendirmiştir. Vatter ve ark (2007), bazı fitokimyasalların sağlık üzerine pozitif etkilerinin yanı sıra antimikrobiyal ve Quorum sinyallerini inhibe edici etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Meyve, bitki ve baharatlardan elde edilen biyoaktif özelliklere sahip bitki ekstraktlarının *Chromobacterium violaceum*'da quorum sinyallerini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ekstraktların *E. coli* O157:H7 ve *P. aeruginosa*'da QS ile module edildiği bilinen 'swarming motility' olarak adlandırılan hareket özelliğini inhibe ettiği ifade edilmiştir. Aynı bakteri üzerinde vanilya ekstraktının da QS'i inhibe ettiği görülmüştür. Benzer bir araştırmada üzüm suyundan elde edilen furokomarin özütünün *S. Typhimurium*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da AI-1 ve AI-2 ilişkili QS tarafından regüle edilen biyofilm formasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (Girennavar ve ark 2008).

## SONUÇ

Bakteriyel komünitelerde çok sayıda biyokimyasal proses QS yoluyla regüle edilmektedir. Bakterilerin gıdalarda yüzeylere tutunma ya da üreme gibi özelliklerine yön veren hücreler arası iletişimi sağlayan sinyallerin tanımlanması özellikle son yıllarda önem kazanmıştır. Mevcut çalışmalardan yola çıkarak özellikle doğal kaynaklı QS inhibitörlerinin bozulma etkeni bakterilerin QS iletişiminin bloke edilmesiyle gıda koruyucu olarak da kullanılabilmeleri ve bununla ilgili stratejiler geliştirilmesinin alternatif bir gıda muhafazası yöntemi olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Ağalar, C. (2011). Yabancı Cisimlerde Biyofilm Gelişimi Engellenebilir mi? Bir Multidisipliner Araştırma Grubu Modeli. *Ankem Derg*, 25(2), 125-129.
2. Asad S, Opal SM. 2008. Bench-to-bedside review: quorum sensing and the role of cell-to-cell communication during invasive bacterial infection. *Crit Care* 12:236–46.
3. Bai, A. J., & Rai, V. R. (2011). Bacterial quorum sensing and food industry. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(3), 183-193.
4. Bhunia AK. Foodborne Microbial Pathogens Mechanisms and Pathogenesis, First Edition, Newyork, Springer Science Business Media, LLC, 2008; 93-111.
5. Bruhn JB, Christensen AB, Flodgaard LR, Nielsen KF, Larsen TO, Givskov M, Gram L. 2004. Presence of acylated homoserine lactones (AHLs) and AHL-producing bacteria in meat and potential role of AHL in spoilage of meat. *Appl Environ Microbiol* 70:4293–302.
6. Christensen AB, Riedel K, Eberl L, Flodgaard LR, Molin S, Gram L, Givskov M. 2003. Quorum sensing-directed protein expression in *Serratia proteamaculans* B5a. *Microbiology* 149:471–83.
7. Christensen, L. D., Van Gennip, M., Jakobsen, T. H., Alhede, M., Houggen, H. P., Høiby, N., ... & Givskov, M. (2012). Synergistic antibacterial efficacy of early combination treatment with tobramycin and quorum-sensing inhibitors against *Pseudomonas aeruginosa* in an intraperitoneal foreign-body infection mouse model. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(5), 1198-1206.
8. Connell JL, Wessel AK, Parsek MR, Ellington DA, Whiteley M, Shear JB. 2010. Probing prokaryotic social behaviors with bacterial lobster traps. *mBIO* 1:e00202–10.
9. Czajkowski R, Jafra S. 2009. Quenching of acyl-homoserine lactone-dependent quorum sensing by enzymatic disruption of signal molecules. *Acta Biochim Pol* 56:1–16.
10. Dazal, M. V., Gonzales, E., Sabino, A. K., Salazar, R. G., Samar, B. M., San Juan, M. Y., & Castillo, A. (2015). Controlling biofilm formation by inhibiting the quorum-sensing activity of *Pseudomonas aeruginosa* using the ethanolic extracts of *Piper nigrum* (Piperaceae) fruit, *Punica granatum* (Lythraceae) pericarp, and *Pisum sativum* (Fabaceae) seed. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res*, 7, 349-353.



11. Dong YH, Xu JL, Li XZ, Zhang LH. 2000. AiiA, an enzyme that inactivates the acylhomoserine lactone quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora*. *Proc Natl Acad Sci* 97:3526–31.
12. Girennavar B, Cepeda ML, Soni KA, Vikram A, Jesudhasan P, Jayaprakash GK, Pillai SD, Patil BS. 2008. Grapefruit juice and its furocoumarin inhibits autoinducer signaling and biofilm formation in bacteria. *Intl J Food Microbiol* 125:204–8.
13. Givskov M, de Nys R, Manefield M, Gram L, Maximilien R, Eberl L, Molin S, Steinberg PD, Kjellberg S. 1996. Eukaryotic interference with homoserine lactone mediated prokaryotic signaling. *J Bacteriol* 178:6618–22.
14. Gonz'alez Barrios AF, Zuo R, Hashimoto Y, Yang L, Bentley WE, Wood TK. 2006. Autoinducer 2 controls biofilm formation in *Escherichia coli* through a novel motility quorum-sensing regulator (MqsR, B3022). *J Bacteriol* 188:305–16.
15. Gopu, V., Chandran, S., & Shetty, P. H. (2018). Significance and Application of Quorum Sensing in Food Microbiology. In *Quorum Sensing and its Biotechnological Applications* (pp. 193-219). Springer, Singapore.
16. Habimana, O., Møretrø, T., Langsrud, S., Vestby, L. K., Nesse, L. L., & Heir, E. (2010). Micro ecosystems from feed industry surfaces: a survival and biofilm study of *Salmonella* versus host resident flora strains. *BMC veterinary research*, 6(1), 48.
17. Hentzer M, Riedel K, Rasmussen TB, Heydorn A, Andersen JB, Parsek MR, Rice SA, Eberl L, Molin S, Hoiby n, Kjellberg S, Givskov M. 2002. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing biofilm bacteria by a halogenated furanone compound. *Microbiology* 148:87–102.
18. Huang JJ, Han JI, Zhang LH, Leadbetter JR. 2003. Utilization of acyl-homoserine lactone quorum signals for growth by a soil pseudomonad and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Appl Environ Microbiol* 69:5941–9.
19. Jay JM, Vilai JP, Hughes ME. 2003. Profile and activity of the bacterial biota of ground beef held from freshness to spoilage at 5–7 °C. *Intl J Food Microbiol* 81:105–11.
20. Li, Y. H., & Tian, X. (2012). Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms. *Sensors*, 12(3), 2519-2538.
21. Liu M, Gray JM, Griffiths MW. 2006. Occurrence of proteolytic activity and *N*-acyl-homoserine lactone signals in the spoilage of aerobically chill-stored proteinaceous raw foods. *J Food Protect* 69:2729–37.
22. Liu M, Gray JM, Griffiths MW. 2006. Occurrence of proteolytic acti-

- vity and *N*-acyl-homoserine lactone signals in the spoilage of aerobically chill-stored proteinaceous raw foods. *J Food Protect* 69:2729–37.
23. Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 2001; 9 (1) : 34-9.
  24. Manefield M, Rasmussen TB, Hentzer M, Andersen JB, Steinberg P, Kjelleberg S, Givskov M. 2002. Halogenated furanones inhibit quorum sensing through accelerated LuxR turnover. *Microbiology* 148:1119– 27.
  25. Novick RP. 2003. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. *Mol Microbiol* 48:1429–49.
  26. Oggioni MR, Trappetti C, Kadioglu A, Cassone M, Iannelli F, Ricci S, Andrew PW, Pozzi G. 2006. Switch from planktonic to sessile life: a major event in pneumococcal pathogenesis. *Mol Microbiol* 61:1196–210.
  27. Pinto UM, de Souza VE, Martins ML, Vanetti MCD. 2007. Detection of acylated homoserine lactones in gram-negative proteolytic psychrotrophic bacteria isolated from cooled raw milk. *Food Control* 18:1322–7.
  28. Rasmussen TB, Manefield M, Andersen JB, Eberl L, Anthoni U, Christophersen C, Steinberg P, Kjelleberg S, Givskov M. 2000. How *Delisea pulchra* furanones affect quorum sensing and swarming motility in *Serratia liquefaciens* MG1. *Microbiology* 146:3237–44.
  29. Ravn L, Christensen AB, Molin S, Givskov M, Gram L. 2003. Influence of food preservation parameters and associated microbiota on production rate, profile and stability of acylated homoserine lactones from food-derived *Enterobacteriaceae*. *Intl J Food Microbiol* 84:145–56.
  30. Rutherford, S. T., & Bassler, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(11), a012427.
  31. Schaefer AL, Hanzelka BL, Parsek MR, Greenberg EP. 2000. Detection, purification, and structural elucidation of the acylhomoserine lactone inducer of *Vibrio fischeri* luminescence and other related molecules. *Methods Enzymol* 305:288–301.
  32. Schauder S, Shokat K, Surette MG, Bassler BL. 2001. The LuxS family of bacterial autoinducers: biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. *Mol Microbiol* 41:463–76.
  33. Schuster M, Urbanowski ML, Greenberg EP. 2004. Promoter specificity in *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing revealed by DNA binding of purified LasR. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:15833–9.
  34. Skandamis, P. N., & Nychas, G. J. E. (2012). Quorum sensing in the context of food microbiology. *Applied and Environmental Microbiology*,

78(16), 5473-5482.

35. Smith JL, Frataamco PM, Novak JS. 2004. Quorum sensing: a primer for food microbiologists. *J Food Protect* 67:1053–70.
36. Stoodley LH, Stoodley P. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens. *Trends in Microbiology*. 2004; 13/1 : 7-10.
37. Soni KA, Jesudhasan P, Cepeda M, Widmer K, Jayaprakasha GK, Patil BS, Hume ME, Pillai SD. 2008. Identification of ground beef-derived fatty acid inhibitors of autoinducer-2 based cell signaling. *J Food Protect* 71: 134–8.
38. Stepaniak L. 2004. Dairy enzymology. *Intl J Dairy Technol* 57:153–7.
39. Turovskiy Y, Chikindas ML. 2006. Autoinducer-2 bioassay is a qualitative, not quantitative method influenced by glucose. *J Microbiol Methods* 66:497–503.
40. van Houdt R, Aertsen A, Jansen A, Quintana AL, Michiels CW. 2004. Biofilm formation and cell-to-cell signaling in gram-negative bacteria isolated from a food processing environment. *J Appl Microbiol* 96: 177–84.
41. Van der Veen, S., & Abee, T. (2011). Mixed species biofilms of *Listeria monocytogenes* and *Lactobacillus plantarum* show enhanced resistance to benzalkonium chloride and peracetic acid. *International journal of food microbiology*, 144(3), 421-431.
42. Vatter DA, Mihalik K, Crixell SH, McLean RJC. 2007. Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors. *Fitoterapia* 78: 302–10.
43. Venkadesaperumal, G., Rucha, S., Sundar, K., & Shetty, P. H. (2016). Anti-quorum sensing activity of spice oil nanoemulsions against food borne pathogens. *LWT-Food Science and Technology*, 66, 225-231.
44. Viana ES, Campos MEM, Ponce AR, Mantovani HC, Vanetti MCD. 2009. Biofilm formation and acyl homoserine lactone production in *Hafnia alvei* isolated from raw milk. *Biol Res* 42:427–36
45. Vivas J, Padilla D, Real F, Bravo J, Grasso V, Aacosta F. 2008. Influence of environmental conditions on biofilm formation by *Hafnia alvei* strains. *Vet Microbiol* 129: 150–5.
46. Waters CM, Bassler BL. 2005. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annu Rev Cell Dev Biol* 21:319–46.
47. Watnick PI, Lauriano CM, Klose KE, Croal L, Kolter R. The absence of a flagellum leads to altered colony morphology, biofilm development and virulence in *Vibrio cholera*. *Molecular Microbiol*. 2002; 39 (2) : 223-35.
48. Whitfield FB, Jensen N, Shaw KJ. 2000. Role of *Yersinia intermedia* and *Pseudomonas putida* in the development of a fruity off-flavour in pasteurized milk.

- rized milk. J Dairy Res 67:561–9.
49. Yarwood JM, Schlievert PM. 2003. Quorum sensing in *Staphylococcus* infections. J Clin Invest 112:1620–5.
  50. Zhang HB, Wang C, Zhang LH. 2004 The quorumone degradation system of *Agrobacterium tumefaciens* is regulated by starvation signal and stress alarmone (p)ppGpp. Mol Microbiol 52:1389–1401.
  51. Zhu, J., Zhao, A., Feng, L., & Gao, H. (2016). Quorum sensing signals affect spoilage of refrigerated large yellow croaker (*Pseudosciaena crocea*) by *Shewanella baltica*. International journal of food microbiology, 217, 146-155.

### ● Bölüm-3●

## GIDA KAYNAKLI PATOJENLERDE VIABLE BUT NONCULTURABLE (VBNC) FORM ve TESPİT YÖNTEMLERİ

*Dr. Öğr. Üyesi A. Ezgi TELLİ<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi A.D.,  
ezgiyilmaz@selcuk.edu.tr



## GİRİŞ

Bakterilerin çevresel şartların optimum olmadığı durumlarda canlılıklarını sürdürebilmelerini sağlayan iki temel uyku formu bulunmaktadır. Bunlardan ilki canlı fakat kültüre edilemeyen (Viable But Nonculturable, VBNC), diğeri ise antibiyotik persisterler (AP) form olarak adlandırılmaktadır. Her iki form da olumsuz çevresel şartların neden olduğu stres koşullarına oldukça dayanıklı fizyolojik formlar olarak tanımlanmaktadır. Bu fizyolojik formların dinamiklerini yöneten moleküler mekanizmalara ilişkin araştırmalar, VBNC ve AP'nin birbirleriyle ilişkili ve uyku sürecinin birer aşaması olabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır (Ayrapetyan ve ark 2015).

VBNC form, mikroorganizmaların canlılığını koruduğu fakat klasik laboratuvar ortamlarında kültüre edilemediği bir uyku formudur. Başka bir deyişle bakterilerin düşük sıcaklık, besin unsurları yetersizliği ve yüksek ozmotik basınç gibi stres faktörlerinin varlığında gerçekleştirdiği bir hayatta kalma stratejisidir. Bu formdaki bir bakteri metabolik aktivite ve virülans protein üretimini sürdürmekte fakat klasik kültüre dayalı yöntemlerle tespit edilememektedir (Morishige ve ark 2015).

### VBNC Formun Fenotipik Karakteristikleri

İlk kez Xu ve ark (1982) tarafından *Escherichia coli* ve *Vibrio cholerae*'da tanımlanan bu dormant fazda bakteri hücreleri morfolojik olarak değişikliğe uğramaktadır. VBNC formdaki bu mikroorganizmaların yeast ekstrakt, nalidiksik asit gibi katkılar içeren besiyerlerinde hareket özelliklerini kazanabildikleri, koid formdan kıvrımlı forma yeniden geçtikleri gözlemlenmiştir (Oliver ve Kaper 2007, Su ve ark 2013). VBNC, laboratuvar koşullarında oluşturulan bir durum değildir. Aksine bu hücrelerin çevredeki varlığı enfeksiyon kaynağı niteliği taşıyabilmektedir. Örneğin, *Vibrio* için optimal olmayan sıcaklık koşullarında dahi dünyanın çeşitli bölgelerinde artan vibriosis vakaları meydana gelmektedir (Ayrapetyan ve ark 2014). Bu özellikleri nedeniyle gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından önemli bir endişe kaynağı olarak görülmektedir. VBNC formla ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalar 100'den fazla bakteri türünün bu forma geçebildiğini fakat bunlardan bazılarının yeniden canlandırılabilirdiğini bildirmektedir (Ayrapetyan ve ark 2014).

VBNC hücrelerin genetik materyalleri korunmaktadır. Bu durum hücre membranlarının hasar görmemiş olmasından ileri gelmektedir (Cook ve Bolster 2007). Bu nedenle VBNC hücrelerde transkripsiyon ve mRNA üretimi gibi hücresel faaliyetler devam etmektedir. VBNC hücreler, kültüre edilebilir hücrelerden fizyolojik ve moleküler özellikler bakımından da farklıdır. Bu değişiklikler, hücre

morfolojisi, hücre duvarı ve membran kompozisyonu, metabolizma, gen ekspresyonu, fiziksel ve kimyasal direnç özellikleri, adezyon özellikleri ve virulans ile ilişkilidir (Li ve ark 2014).

Bamford ve ark (2017), ampicillin uygulanan *E. coli* hücrelerinde hücre morfolojisinin aktif hücrelere göre daha küçük ( $2.3 \pm 0.2 \mu\text{m}$ ) ve persister hücrelere göre daha yuvarlak görünümlü bir yapıya sahip olduklarını ifade etmişlerdir. VBNC hücrelerdeki söz konusu morfolojik değişim, *Helicobacter pylori* (Adams ve ark 2003), *Campylobacter jejuni*, *E. coli* (Cook ve Bolster 2007) *V. cholerae* (Thomas ve ark 2002) ve *V. vulnificus* (Day ve Oliver 2004) gibi çok sayıda bakteride tanımlanmıştır. Hücrelerde meydana gelen bu morfolojik değişim, hücre boyutunun azaltılarak yüzey alanı hacminin genişletilmesi sayesinde enerji ihtiyacını sınırlayabilmek esasına dayanmaktadır (Du ve ark 2007). Bunun yanı sıra, Day ve Oliver (2004) *V. vulnificus*'un VBNC formunda hücre membranında bulunan düşük karbonlu ve unsatüre yağ asitleri oranında belirgin düzeyde bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bakterilerin hayatta kalma stratejileri arasında en önemlisi VBNC forma girmeleri olarak kabul edilmektedir. Hala tam olarak anlaşılamamış bir mekanizma olmasına rağmen bu sayede bakteriler çok çeşitli ortamlarda uzun süre canlı kalabilmektedir. Bu durum, metabolik aktivite açısından bazal düzeye geçiş yapabilmeleri, çevresel koşullar optimal düzeye eriştiğinde de yeniden reproduktif aktivite göstermeleri sayesinde gerçekleşmektedir. Bu stratejik uyku formu, bakterilerin bahsi geçen çevresel koşullara karşı bir anda verilen bir tepkiden ziyade, aşamalı bir şekilde cereyan eden bir süreçten ibarettir.

### **VBNC Formda Antibiyotik Direnç**

VBNC hücrelerinin yüksek doz antibiyotikleri tolere etme kabiliyeti oldukça yakın bir zamanda keşfedilmiştir. Pu ve ark (2016), *V. vulnificus*'un VBNC hücrelerinin sadece antibiyotik tedavisinde değil, aynı zamanda ölümcül düzeyde pH, ağır metaller, ısı, etanol, ozmotik ve iyonik strese maruz kaldıklarında da stres direnci eğilimleri sergilediklerini ifade etmişlerdir. Birçok araştırma (Pasquaroli ve ark 2013, Hu ve ark 2012, Nowakowska ve ark 2013, Bamford ve ark 2017) çeşitli türlerin VBNC formlarının, çok sayıda antibiyotik sınıfına karşı antibiyotik direnç kapasitesini göstermiştir.

VBNC hücrelerin canlı kalması ya da yeniden kültüre edilebilir olabilmesinden kaynaklanan antibiyotik tedavi başarısızlığının klinik laboratuvarlarda tanımlanabilmesi çok daha zordur. Bu nedenle de, VBNC hücrelerinin antibiyotik tedavisini takiben tekrarlayan enfeksiyon vakalarındaki spesifik etkisi tam olarak belirlenememektedir. Bununla birlikte, Rivers ve Steck (2001) deney hayvanla-



rında üriner sistem enfeksiyon modelinde, VBNC hücrelerin antibiyotik tedavisi sonrası saptanabildiğini ve tedavi sonrası konakçıda yeniden canlandığını ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde *Vibrio* spp. ve *Campylobacter jejuni*'nin VBNC formlarının konakçıda yeniden canlanabildiği ve virulans özelliklerini korudukları ortaya konulmuştur (Baffone ve ark 2003, Baffone ve ark 2006). Liu ve ark (2017), *E. coli* O157'nin VBNC formda yüksek düzeyde toksin üretmeye devam ettiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmalar VBNC hücrelerinin tekrarlayan enfeksiyonlardaki potansiyel rolünü gösteren niteliktedir.

Bamford ve ark (2017), zaman atlamalı mikroskopi ile görüntüledikleri ampisilin uygulanmış sabit fazdaki *E. coli* kültürlerinin persister hücrelerden daha fazla VBNC içerdiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, VBNC hücrelerin ölü ya da ölmekte olan hücrelerden farklı olduğunu, antibiyotik persister hücrelerle ise karşılaştırılabilir bir floresan düzeyi gösteren fenotip özellikleri gösterdiklerini gözlemlemişlerdir. Bunun yanı sıra, *tnaC* raportör suşunun floresans düzeyinin persister ve VBNC bakterilerin ayırt edilmesinde bir biomarker olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.

### **VBNC Formun Genetik Regülatörleri**

VBNC formdaki mikroorganizmaların bu forma geçmelerinde etkili bazı genetik regülasyonlar olduğu belirtilmektedir. Bakteriyel türlere göre geliştirilen regülasyon mekanizmaları da birbirinden farklı özelliktedir. VBNC formun moleküler kontrol mekanizmasının anlaşılmasıyla bu formda gözlemlenen fizyolojik değişimlerin, tespit metodlarının ve kontrol önlemlerinin de daha iyi aydınlatılacağı düşünülmektedir (Li ve ark 2015). VBNC ile ilgili regülatör mekanizmaları içeren araştırma sayısı az olmakla birlikte RpoS ve OxyR regülatörlerinin VBNC formun indüklenmesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir (Li ve ark 2015). VBNC formdaki *S. aureus*'ta mutasyonel katalaz ya da süperoksit dismutaz aktivitesini inhibe eden genlerin *katA* ve *sodA* genleri tarafından kodlandığı ortaya konulmuştur (Masmoudi ve ark 2010). Bunun yanı sıra *V. cholerae*'da DNA polimeraz II (*polB*), flagellar motor geçiş proteini G (*fliG*), flagellin alt ünite proteini (*fliC*) ve demir (III) ABC transporter kodlayan genlerin (VC0230) VBNC formda ekspresyonlarının artış gösterdiği ortaya konulmuştur (Asakura ve ark 2007).

Ye ve ark (2020), *E. coli*'nin klorinasyon ile oluşturulan VBNC formunda antibiyotik direnç, stres ilişkili, fimbria benzeri adhesin proteinleri ile ilişkili genleri içeren 16 adet genin regüle edildiğini ve bunlardan üçünün (*ygeG*, *ibsD*, *shoB*) toksik özellikte proteinleri kodlayan genler olduğunu tespit etmiştir. Bu nedenle de bu koşullar altındaki VBNC *E. coli*'nin hala potansiyel bir patojen olma özelliğini koruduğu ifade edilmiştir.

## VBNC Hücrelerin Tespit Yöntemleri

VBNC hücrelerin tespitinde sıklıkla kullanılan yöntemler canlı hücre sayısının tespitine dayanmaktadır. Bu amaçla ayırıcı boyama ve mikroskopik sayım en çok kullanılan metotlardandır. Bu metot, iki farklı boya ile canlı ve ölü hücrelerin membran bütünlük karakteristiğine göre değişik permeabilite özellikleri sayesinde birbirinden ayırt edilmesi prensibine dayanmaktadır (Cunningham ve ark 2009).

Bu amaçla kullanılan floresan boyalardan yeşil renkli SYTO9, canlı ya da hasar görmüş hücrelere penetre olmaktadır. Propidium iodide ise kırmızı floresan özelliğe ve yalnızca zarar görmüş ya da ölü hücrelere penetre olmaktadır. Bu sayede, hücrelerin mikroskoptaki görünümünde hasarlı ya da ölü olanlar kırmızı, kültüre edilebilir ya da VBNC formdakilerin ise yeşil renkte görülmesi ile ayırım yapılabilmektedir. Bu yöntemde floresan boyaların farklı konsantrasyonlardaki canlı ve ölü mikroorganizma kombinasyonlarına ve mikroorganizma türlerine göre optimize edildikten sonra uygulanması gerekmektedir (Li ve ark 2015). Benzer prensip ile canlı ve ölü hücrelere penetre olabilme özelliklerine sahip floresan boyalar sayesinde flov sitometri yöntemiyle de kantitatif ölçümler yapılabilmektedir (Allegra ve ark 2008).

Reverse Transcription Polymerase (RT-PCR) yöntemi canlı hücrelerin tespitinde PCR bazlı olarak kullanılan bir metottur. RT-PCR’da canlı nitelikteki hücreler tarafından gerçekleştirilen transkripsiyonun göstergesi olan mRNA ekstraksiyonu söz konusudur. Bu nedenle yalnızca canlı hücrelerin tespitini sağlamaktadır. RT-PCR, pek çok türdeki bakteride canlılık düzeyinin tespiti amacıyla kullanılmıştır (Sheridan ve ark 1998, Coutard ve ark 2007, Ye ve ark 2012). Bunun yanı sıra, gen ekspresyon profillerinin analizi de VBNC hücreler ile ilgili potansiyel fenotip belirlenmesine yönelik uygulanan yöntemlerdendir (Meng ve ark 2015).

Hücrelerin canlılık düzeyinin belirlenmesi yalnızca canlı hücrelere ait spesifik gen bölgelerinin tespitiyle de mümkün olabilmektedir (Li ve ark 2015). Bir diğer yöntem ise DNase I koruma metodu olarak adlandırılan, canlı hücre membranlarının genomik DNA’yı eksojen nükleazlara karşı koruyabilmesi esasına dayanan bir yöntemdir (Pawlowski ve ark 2011). VBNC hücrelerin, metabolik aktivite ve solunum faaliyetlerinin devam etmesi esasına dayanan elektron transport sistemi bazlı *p*-Iodonitrotetrazolium Violet (INT) yöntemi de bu amaçla kullanım alanı bulan yöntemlerdendir (Rahman ve ark 1994). Bu metot, INT tuzunun oksijenle yarışmacı özelliği sayesinde canlı hücrelerde oksijenin kullanılması sonucu çözünemeyen formdaki formazana dönüşümünün hücrelerde mikroskopik olarak ayırt edilebilmesi esasına dayanmaktadır (Li ve ark 2015).

## **Şelat Oluşturan Boyalarla (inter-calating dyes) VBNC, Ölü ve Canlı Hücrelerin Tespiti**

DNA ve RNA bazları arasında şelat oluşturma özelliğine sahip olan çok sayıda molekül olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında kovalent olarak bağlananlar kovalent olmayanlara göre daha avantajlı olarak kabul edilmektedir. Kovalent bağlanan moleküller nükleik aside seçici olarak bağlanma sağlamaktadır. Söz konusu kovalent bağ oluşumu fotoaktivasyonla gerçekleşmektedir. Şelat oluşturan boyalar yalnızca hücre duvar ya da membran bütünlüğü bozulan ölü hücrelerde aktivite göstermektedir. Şelat oluşturan boyanın kovalent bağ ile bağlanması sayesinde PCR ve PCR bazlı diğer moleküler tekniklerde DNA amplifikasyonu gerçekleşmemesi sayesinde canlı hücrelerden ayırım sağlanmaktadır (Rudi ve ark 2005).

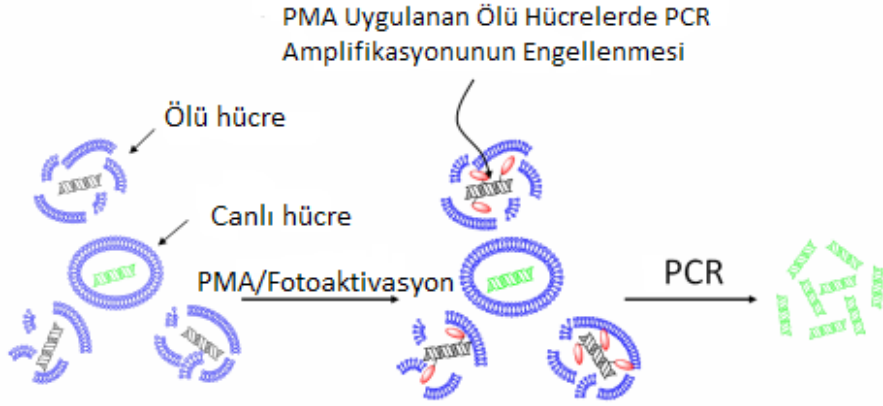
Bu özellikteki moleküllerden psoralen ve türevleri nükleik asitlere fotokimyasal olarak bağlanan maddelerdendir. Azide türevleri ise benzer özelliklere sahip diğer grup moleküllerdendir (Biebricher 2015, Vladescu 2007). Hixon ve ark (1975), azide gruplarından ethidium bromide ile ilgili ilk denemeleri gerçekleştirmişlerdir. Bolton ve Kearns (1978) ise, ethidium bromide'in nükleik asitlere fotokimyasal yolla kovalent olarak bağlandığını, aynı zamanda da insan lenfositlerinde DNA tamir mekanizmasını stimüle ettiğini gözlemlemişlerdir.

DNA ile şelat oluşturan boyalar DNA'nın yapısını ve mekanik özelliklerini değiştirici özelliğe sahiptir. Bu yapısal değişim, DNA'daki enzimatik reaksiyonları karmaşık hale getirebilmektedir. Bu karmaşıklık, biyokimyasal olaylarda istenmeyen bir durum olsa da şelat oluşturan maddelerin fonksiyon göstermesi için gerekli kabul edilmektedir (Vladescu 2007, Biebricher 2015).

İnterşelatör ajanlardan ethidium monoazide (EMA)'in nükleik asitlere non-kovalent olarak bağlanmasının yüksek dalga boyundaki ışın etkisiyle % 75'e kadar gerçekleşebileceğinin Bolton ve Kearns (1978) tarafından ilk kez rapor edilmesinin ardından, EMA'nın bu özelliği sayesinde nükleik asitlerin floresan fotoaffinite işaretleyicileri olarak kullanılabileceği ortaya çıkmıştır.

Ölü ve canlı hücrelerin ayırımında ilk kez Nogva ve ark (2003) tarafından kullanılan EMA daha sonra çok sayıda bakteriyel, viral, fungal ve paraziter etkende uygulanmıştır (Rudi ve ark 2005, Soejima ve ark 2011, Wang ve ark 2012, Liu ve ark 2012, Leifels ve ark 2015).

Bir diğer interşelasyon ajanı olarak propidium monoazide (PMA), propidium iodide (PI)'in penanthridine halkasına azide grubunun eklenmesiyle oluşan bir moleküldür. Membran bütünlüğü bozulmuş hücrelerde fotoaktivasyon ile oluşan bağlanma genomik DNA ile çözünmeyen bir bileşik oluşturarak DNA bazlı moleküler yöntemlerde negatif reaksiyon oluşmasını ve böylelikle ayırım yapılmasını sağlamaktadır (Nocker 2006).



**Şekil 1.** PMA Uygulanan Ölü Hücrelerde PCR Amplifikasyonunun Engellenmesi (Nocker ve ark 2006).

PMA, Nocker ve ark (2006) tarafından ilk kez *E. coli* 0157:H7, *L. monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Mycobacterium avium*, *Pseudomonas syringae*, *Salmonella Typhimurium*, *Serratia marcescens*, *S. aureus* ve *Streptococcus sobrinus* hücrelerinde denenmiştir. Son yıllarda ise DNA ile şelat oluşturan boyalardan (intercalating dyes) PMA'nın gıda kaynaklı mikroorganizmaların canlılık tespiti amacıyla kullanıldığı birçok araştırma bulunmaktadır (Taskin ve ark 2010, Lovdal ve ark 2011, Elizaquivel ve ark 2012, Gensberger ve ark 2013, Banihassemi ve ark 2015, Telli ve Doğruer 2019, Doğruer ve Telli 2020).

PMA'nın EMA'ya göre daha yüksek seçicilikte olması, EMA'nın canlı hücrelere de penetre olabilmesi ile ilişkilendirilmiştir (Nocker ve ark 2006). Canlı hücrelerde devam eden metabolik aktivite ile transport pompaları EMA'yı hücre dışına iletse de, rezidüel EMA önemli bir oranda DNA kaybına neden olabilmektedir. PMA'daki azide grubunun EMA'ya göre daha fazla yükünün olması sağlam membrandan geçememesini ve böylelikle DNA kaybını engellemektedir (Nocker ve ark 2006). Bu özellik sayesinde canlılığını yitirmiş hücrelerin daha yüksek seçicilikte boyanması daha nitelikli bir seçicilik avantajı sağlamaktadır (Nocker 2006, Pan ve Breidt 2007, Leifels ve ark 2015, Copin ve ark 2020).

## SONUÇ

VBNC form bakterilerin canlılıklarını uzun süre devam ettirebilmelerini sağlayan bir özellik olmasıyla birlikte hayvan ve insan sağlığı için risk teşkil etmektedir. Bu nedenle mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi için hücresel ve moleküler düzeyde çalışmaların gerçekleştirilmesi ve kontrol önlemlerinin bu çerçevede ele alınması önem arz etmektedir. Bununla birlikte, gıda mikrobiyolojisi açısından da patojen nitelikte olan mikroorganizma türlerinde VBNC formlarının etkin ve doğru bir şekilde tespitine yönelik güvenilir metotların uygulanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Adams BL, Bates TC, Oliver JD. Survival of *Helicobacter pylori* in a Natural freshwater environment. *Appl Environ Microbiol.* 2003; 69: 7462-6.
2. Allegra S, Berger F, Berthelot P, Grattard F, Pozzetto B, Riffard S. Use of flow cytometry to monitor *Legionella* viability. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74:24, 7813-6.
3. Asakura H, Ishiwa A, Arakawa E, Makino S, Okada Y, Yamamoto S, et al. Gene expression profile of *Vibrio cholerae* in the cold stress-induced viable but non-culturable state. *Environ Microbiol.* 2007; 9: 869-79.
4. Ayrapetyan M, Williams TC, Oliver JD. Interspecific quorum sensing mediates the resuscitation of viable but nonculturable vibrios. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80: 2478-83.
5. Ayrapetyan M, Williams TC, Oliver JD. Bridging the gap between viable but non culturable and antibiotic persistent bacteria. *Trends Microbiol.* 2015; 23: 7-13.
6. Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, Guaglianone E, Donelli G. *Campylobacter jejuni* loss of culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. *Int J Food Microbiol.* 2006; 107: 83-91.
7. Baffone W, Citterio B, Vittoria E, Casaroli A, Campana R, Falzano L, Donelli G.. Retention of virulence in viable but non-culturable halophilic *Vibrio* spp. *Int J Food Microbiol.* 2003; 89: 31-9.
8. Bamford RA, Smith A, Metz J, Glover G, Titball RW, Pagliara S. Investigating the physiology of viable but non-culturable bacteria by microfluidics and time-lapse microscopy. *BMC Biol.* 2017; 15: 121.
9. Banihashemi A1, Van Dyke MI, Huck PM. Long-amplicon propidium monoazide-PCR enumeration assay to detect viable *Campylobacter* and *Salmonella*. *J Appl Microbiol.* 2012; 113:4, 863-73.
10. Biebricher AS, Heller I, Roijmans RFH, Hoekstra TP, Peterman EJG, Wuite GJL. The impact of DNA intercalators on DNA and DNA-processing enzymes elucidated through force-dependent binding kinetics. *Nat Commun.* 2015; 6:7304, 1-12.
11. Bolton PH, Kearns DR. Spectroscopic properties of ethidium monoazide: a fluorescent photoaffinity label for nucleic acids. *Nucleic Acids Res.* 1978; 5:12, 4891-903.
12. Cook KL, Bolster CH. Survival of *Campylobacter jejuni* and *Escherichia coli* in groundwater during prolonged starvation at low temperatures. *J*

- Appl Microbiol. 2007; 103: 573-83.
13. Copin, S., Mougin, J., Raguenet, V., Robert-Pillot, A., Midelet, G., Grard, T., & Bonnin-Jusserand, M. Ethidium and propidium monoazide: comparison of potential toxicity on *Vibrio* sp. viability. Letters in Applied Microbiology. 2020; 1-6.
  14. Coutard F, Crassous P, Droguet M, Gobin E, Colwell RR, Pommepuy M, Hervio-Heath D. Recovery in culture of viable but nonculturable *Vibrio parahaemolyticus*: regrowth or resuscitation? ISMEJ. 2007; 1:2, 111-20.
  15. Cunningham E, O'Byrne C, Oliver JD. Effect of weak acids on *Listeria monocytogenes* survival: evidence for a viable but nonculturable state in response to low Ph. Food Cont. 2009; 20:12, 1141-44.
  16. Doğruer, Y., & Telli, A. E. (2020). Determination of *Vibrio parahaemolyticus* in seafoods using direct plate counting, quantitative loop-mediated isothermal amplification and propidium monoazide-qLAMP. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*.
  17. Du M, Chen J, Zhang X, Li A, Li Y, Wang Y, Retention of virulence in a viable but nonculturable *Edwardsiella tarda* isolate. Appl Environ Microbiol. 2007; 73:4, 1349-54.
  18. Elizaquivel P, Sánchez G, Selma MV, Aznar R. Application of propidium monoazide-qPCR to evaluate the ultrasonic inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 in fresh-cut vegetable wash water. Food Microbiol. 2012; 30:1, 316-20.
  19. Gensberger ET, Sessitsch A, Kostic T. Propidium monoazide–quantitative polymerase chain reaction for viable *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* detection from abundant background microflora. Anal Biochem. 2013; 441:1, 69-72.
  20. Hixon SC, White Jr WE, Yielding KL. Selective covalent binding of an ethidium analog to mitochondrial DNA with production of petite mutants in yeast by photoaffinity labelling. J Mol Biol. 1975; 92:2, 319-29.
  21. Hu Y, Coates A. 2012. Nonmultiplying bacteria are profoundly tolerant to antibiotics, p 99 –119. In Coates A (ed), Handbook of experimental pharmacology, vol 211. Springer, Berlin, Germany.
  22. Leifels, M., Jurzik, L., Wilhelm, M., Hamza, I. A. Use of ethidium monoazide and propidium monoazide to determine viral infectivity upon inactivation by heat, UV-exposure and chlorine. International journal of hygiene and environmental health. 2015; 218 (8): 686-93.
  23. Li L, Mendis N, Trigui H, Oliver JD, Faucher SP, The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. Front Mic-

- robiol. 2014; 5, 258.
24. Liu B, He X, Chen W, Yu S, Shi C, Zhou X, Chen J, Wang D, Shi X. Development of a real time PCR assay for rapid detection of *Vibrio parahaemolyticus* from seafood. Protein Cell. 2012; 3:3, 204-12.
  25. Liu J, Zhou R, Li L, Peters BM, Li B, Lin CW, Chuang TL, Chen D, Zhao X, Xiong Z, Xu Z, Shirtliff ME. Viable but non-culturable state and toxin gene expression of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 under cryopreservation. Res Microbiol. 2017; 168: 188-93.
  26. Liu YH, Wang CH, Wu JJ, Lee GB. Rapid detection of live methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by using an integrated microfluidic system capable of ethidium monoazide pre-treatment and molecular diagnosis. Biomicrofluidics. 2012; 6:3, 034119.
  27. Lovdal T, Hovda MB, Björkblom B, Møller SG. Propidium monoazide combined with real-time quantitative PCR underestimates heat-killed *Listeria innocua*. J Microbiol Methods. 2011; 85:2, 164-9.
  28. Masmoudi S, Denis M, Maalej S. Inactivation of the gene *katA* or *sodA* affects the transient entry into the viable but non-culturable response of *Staphylococcus aureus* in natural seawater at low temperature. Mar Pollut Bull 2010; 60(12): 2209-2214.
  29. Meng L, Alter T, Aho T, Huehn S, Gene expression profiles of *Vibrio parahaemolyticus* in the early stationary phase. Lett Appl Microbiol. 2015; 61:3, 231-7.
  30. Nocker A, Camper AK. Selective Removal of DNA from Dead Cells of Mixed Bacterial Communities by Use of Ethidium Monoazide. Appl Environ Microbiol. 2006; 72:3, 1997-2004.
  31. Nocker A, Cheung CY, Camper AK. Comparison of propidium monoazide with ethidium monoazide for differentiation of live vs. dead bacteria by selective removal of DNA from dead cells. J Microbiol Methods. 2006; 67, 310-20.
  32. Nogva HK, Dromtorp SM, Nissen H, Rudi K. Ethidium monoazide for DNA-based differentiation of viable and dead bacteria by 5'-nuclease PCR. Biotechniques. 2003; 34:4, 804-13.
  33. Nowakowska J, Oliver JD. Resistance to environmental stresses by *Vibrio vulnificus* in the viable but nonculturable state. FEMS Microbiol Ecol. 2013; 84: 213–22.
  34. Oliver JD, Kaper JB, 2007. *Vibrio* species. In: Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers. Eds: Doyle MP, Beuchat LR, 3rd ed. Washington: ASM Press, p. 343-78.



35. Pan Y, Breidt F. Enumeration of viable *Listeria monocytogenes* cells by real-time PCR with propidium monoazide and ethidium monoazide in the presence of dead cells. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73:24, 8028-31.
36. Pasquaroli S, Zandri G, Vignaroli C, Vuotto C, Donelli G, Biavasco F. Antibiotic pressure can induce the viable but non-culturable state in *Staphylococcus aureus* growing in biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1812-17.
37. Pawlowski DR, Metzger DJ, Raslawsky A, Howlett A, Siebert G, Karalus RJ, Garrett S, Whitehouse CA. Entry of *Yersinia pestis* into the viable but nonculturable state in a low-temperature tap water microcosm. *PLoS One.* 2011; 6:3, 1-9.
38. Pu Y, Zhao Z, Li Y, Zou J, Ma Q, Zhao Y, Ke Y, Zhu Y, Chen H, Baker MA, Ge H, Sun Y, Xie XS, Bai F. Enhanced efflux activity facilitates drug tolerance in dormant bacterial cells. *Mol Cell.* 2016; 62: 284-94.
39. Rahman I, Shahamat M, Kirchman PA, Russek-Cohen E, Colwell RR. Methionine uptake and cytopathogenicity of viable but nonculturable *Shigella dysenteriae* type 1. *Appl Environ Microbiol.* 1994; 60, 3573-8.
40. Rivers B, Steck TR. Viable but nonculturable uropathogenic bacteria are present in the mouse urinary tract following urinary tract infection and antibiotic therapy. *Urol Res.* 2001; 29: 60-66.
41. Rudi K, Moen B, Dromtorp SM, Holck AL. Use of ethidium monoazide and PCR in combination for quantification of viable and dead cells in complex samples. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71:2, 1018-24.
42. Soejima, T., Schlitt-Dittrich, F., & Yoshida, S. I. Polymerase chain reaction amplification length-dependent ethidium monoazide suppression power for heat-killed cells of Enterobacteriaceae. *Analytical biochemistry.* 2011; 418(1): 37-43.
43. Su CP, Jne WN, Wong HC. Changes of ultrastructure and stress tolerance of *Vibrio parahaemolyticus* upon entering viable but nonculturable state. *Int J Food Microbiol.* 2013; 160:3, 360-6.
44. Taskin B, Gozen AG, Duran M. Selective quantification of viable *Escherichia coli* bacteria in biosolids by quantitative PCR with propidium monoazide modification. *Appl Environ Microbiol.* 2011; 77:13, 4329-35.
45. Telli, A. E., & Doğruer, Y. Discrimination of viable and dead *Vibrio parahaemolyticus* subjected to low temperatures using Propidium Monoazide–quantitative loop mediated isothermal amplification (PMA-qLAMP) and PMA-qPCR. *Microbial pathogenesis.* 2019; 132, 109-116.
46. Wan C, Yang Y, Xu H, Aguilar ZP, Liu C, Lai W, Xiong Y, Xu F, Wei

- H. Development of a propidium monoazide treatment combined with loop-mediated isothermal amplification (PMA-LAMP) assay for rapid detection of viable *Listeria monocytogenes*. *Int J Food Sci Technol*. 2012; 47, 2460-7.
47. Wang L, Zhong Q, Li Y. Ethidium monoazide-loop mediated isothermal amplification for rapid detection of *Vibrio parahaemolyticus* in viable but non-culturable state. *Energy Procedia*. 2012; 17, 1858-63.
48. Xu HS, Robert SN, Singleton FL, Attwell RW, Grimes DJ, Colwell RR. Survival and viability of nonculturable *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* in the estuarine and marine environment. *Microbial Ecology*. 1982; 8:4, 313-23.
49. Y. Morishige, K. Fujimori, F. Amano. Use of flow cytometry for quantitative analysis of metabolism of viable but non-culturable (VBNC) *Salmonella* *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015; 38: 1255-64.
50. Ye K, Zhang Q, Jiang Y, Xu X, Cao J, Zhou G. Rapid detection of viable *Listeria monocytogenes* in chilled pork by real-time reverse-transcriptase PCR. *Food Cont*. 2012; 25:1, 117-24.
51. Ye, C., Lin, H., Zhang, M., Chen, S., & Yu, X. Characterization and potential mechanisms of highly antibiotic tolerant VBNC *Escherichia coli* induced by low level chlorination. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 1-11.

## ● Bölüm-4●

### KEDİ-KÖPEK HEKİMLERİ İÇİN DENTAL BAKIM REHBERİ

*Dr. Öğr. Üyesi G. Ülke ÇALIŞKAN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Kastamonu Üniversitesi İhsangazi Meslek Yüksek Okulu Veterinerlik Bölümü  
gucaliskan@kastamonu.edu.tr



## 1. Giriş

Geçtiğimiz son 30 yıllık süreçte veteriner hekimliği alanında önemli bir odak haline gelen “Veteriner Diş Hekimliği”, teknolojik gelişmelere paralel olarak, sürekli evrilmeye ve uygulanabilirliği arttıkça da önem kazanmaya devam etmektedir (1). Hayvanlarda sağlık ve yaşam kalitesini arttırmak için, periyodik diş bakımlarının yapılması gereklidir (2,3). Bu bakımdan, diş hekimliği prosedürleri veteriner hekimliğinde en çok uygulanan işlemlerdir (4). Ancak küçük hayvan diş hekimliği, teknik olarak çok zorlu bir disiplin olup (5), giderek daha da uzmanlık gerektiren bir branş olmuştur (2). Veteriner diş hekimliği, ağız boşluğunda ve hatta maksillofasiyal alandaki yapılarda görülebilen, hastalıklar ve bozukluklara ilişkin muayene, teşhis, konsültasyon, tedavi ve profilaktik hekimlik uygulamalarını kapsar (6). Kedi ve köpeklerin % 80 civarında dental hastalığına sahip olduğu tahmin edilmektedir (7). Henüz iki yaşına gelen pet hayvanlarında periodontal hastalık görülme olasılığı, kedilerde % 70 köpeklerde ise % 80 (8,9), üç yaşından büyük hayvanlarda periodontopatik lezyon insidansı ise % 80-85 olarak bildirilmiştir (10,11). Kronik periodontal hastalık olarak tanımlanabilen periodontopati, dişleri çevreleyen ve destekleyen dokuları etkileyen, bakteri kökenli iltihaplı bir diş hastalığıdır (10). Gerek insanlarda gerekse hayvanlarda karşılaşılan çeşitli hastalık süreçlerinde dental plakların (biyofilm) büyük oranda etkili olduğu bilinmektedir. Oral mukoza kökenli çoğu bakteri, dental plaklarda simbiyotik olarak yaşamaktadır. İlerleyen süreçte biyofilmi oluşturan bu bakteriler diş taşı (dental tartar, kalkülüs) ve sonrasında diş çürüğü (karies) oluşumuna, hatta çeşitli sistemik hastalıklara yol açarlar (8,9,11). Diş hekimliği alanında yapılan araştırmalarda, periodontopatilere neden olan çeşitli oral bakterilerin, dolaşım yoluyla kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve diyabet gibi sistemik hastalıklar için ciddi risk faktörleri oldukları ortaya konulmuştur (8,9,10). Sadece orta dereceli gingivitisi olan köpeklerde bile, gram negatif-anaerobik bakteriler nedeniyle bakteriyemi şekillenebilmektedir. Bununla birlikte rutin dental prosedürler sonrasında da köpeklerde % 30-80 oranında bakteriyemi oluşabileceği bildirilmiştir (7). Bu nedenle sistemik hastalıklar değerlendirilirken altta yatan sebebin dental hastalıklar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (2,3,9,12).

## 2. Dental Anatomi ve Fizyoloji

Veteriner hekimlerinin, hastalıkları tanıyabilmesi ve uygun sağıltım tekniklerini uygulayabilmesi için, oral kavitedeki oluşumların lokalizasyonunu, yapısını ve işlevini anlayabilecek şekilde kapsamlı orodental anatomi ve fizyolojiyi bilmeleri zorunludur (6,13,14,15,16).

Gastro-intestinal sistemde, besinin sindirim sürecinin başladığı ilk bölüm olan

oral kavite içerisinde yer alan dişler, yiyecekleri tutup yakalama, parçalama, çiğneyip öğütme fonksiyonlarıyla (17), canlının besinlerden yararlanması hususunda büyük öneme sahiptirler. Yapı ve fiziksel özellikleriyle kemiklere benzeyen dişler, mukoza modifikasyonundan ibaret, maksillar ve mandibular kemikler üzerindeki alveol boşluklarına yerleşik halde bulunan, vücudun en sert dokularındandır (18). Kedi ve köpekler, önce ‘dentes decidui’ olarak adlandırılan süt dişleri ve ardından ‘dentes permanentes’ olarak adlandırılan kalıcı dişler olmak üzere ardışık iki takım dişe sahip olan (1,6,9,16,17,18,19), bir anlamda iki nesil dişi olan, difiyodont hayvanlardır (6,9,16,19). Süt dişleri kalıcı dişlere oranla daha küçük, daha ince ve daha keskindir (9). Bu diş sıralarında lokalizasyon, şekil ve fonksiyonlarına göre gruplandırılmış dişler yer almaktadır. Kedi ve köpekler dentes incisivi (kesici dişler-I), dentes canini (köpek dişleri-C), dentes premolares (küçük azı dişleri-PM) ve dentes molares (azı dişleri-M) olarak isimlendirilen heterodont dişlere sahiptir (1,9,13,16,17,18,19). Yavru kedi ve köpekler tamamen gelişmiş, ancak dişsiz doğarlar. Desideus dişlerle permanent dişlerin erüpsiyon (dentisyon/diş sürme/diş çıkması) zamanlarının (Tablo 1) ve hayvan türlerine göre diş formlerinin bilinmesi, dental patolojilerin tanınmasını kolaylaştırır (20). Dişin anatomik şekli ve kök sayısı fonksiyonel gruplarına göre farklılık gösterir. Buna göre köpeklerde I, C ve PM dişlerin çoğu tek köklüdür (9,14,21). Büyük bir mezial ve çok küçük bir distal köke sahip olan mandibular birinci M (309-409 numaralı) diş haricinde, genel olarak iki köklü dişlerin kökleri simetrik ve hemen hemen aynı boyuttadır (9). Köpeklerin maksillar dördüncü PM dişleriyle (108-208 numaralı) birinci-ikinci M (109-110-209-210 numaralı) dişleri üç köklüdür (14,21). Kedi-lerde C dişin kaudalinde maksiller ikinci PM (106-206 numaralı) dişler, nadiren iki köklü olabilir de genellikle küçük ve tek köklü bir diştir. Maksiller üçüncü PM (107-207 numaralı) dişler iki köklüdür (üç köklü de olabilir) ve maksiller dördüncü PM (108-208 numaralı) dişlerin üç kökü vardır (9).

**Tablo 1.** Yavru ve erişkin kedi ve köpeklerde dentisyon dönemleri (1,11,16,19)

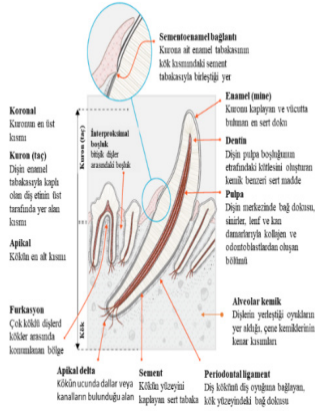
|                               | <i>Dentes decidui</i><br>(haftalık yaşta) |                    | <i>Dentes permanentes</i><br>(aylık yaşta) |                      |
|-------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|----------------------|
|                               | <i>Yavru kedi</i>                         | <i>Yavru köpek</i> | <i>Erişkin kedi</i>                        | <i>Erişkin köpek</i> |
| <i>Dentes incisivi (I)</i>    | 2-4                                       | 3-6                | 3-4                                        | 3-5                  |
| <i>Dentes canini (C)</i>      | 3-4                                       | 3-6                | 4-5                                        | 4-7                  |
| <i>Dentes premolares (PM)</i> | 3-6                                       | 4-12               | 4-6                                        | 4-6                  |
| <i>Dentes molares (M)</i>     | -                                         | -                  | 4-5                                        | 5-7                  |

Diş formülü, bu dişlerin düzenini ve sayısını hatırlamamıza yardımcı olan bir yöntemdir. Maksillar ve mandibular yerleşimli dişlerin, her bir çenenin bir yarımında yer alan sayıları dikkate alınarak hayvan türlerine göre diş formülleri çıkarılır. Buna göre bir maksillar çene yarımındaki diş sayısının ikiyle çarpılmasıyla üst çenede yer alan toplam diş sayısı, bir mandibular çene yarımında yer alan diş sayısının ikiyle çarpılmasıyla da alt çenede yer alan toplam diş sayısı hesaplanmış olur (17). Dentisyon tamamlandığında yavru kedinin ağız boşluğunda 26 adet desideus ve 30 adet permanent diş yer alırken, yavru bir köpeğin ağız boşluğunda 28 desideus ve 42 permanent diş bulunur (9,11,17). Evcil kedide permanent PM dişlerden bazılarının kaybolduğu ve mandibular birinci-ikinci PM (305-405 numaralı) dişlerin kedide olmadığı bilinmelidir (21). Kedi ve köpeklerdeki desideus ve permanent diş formülleri Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Yavru ve erişkin kedi ve köpeklerde diş formülleri (1,6,9,11,16,17,19)

|                   | Dentes decidui                                                        | Dentes permanentes                                                                   |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Kedilerde</i>  | $2 \times (3/3 \text{ İ}, 1/1 \text{ C}, 3/2 \text{ PM})$<br>= 26 diş | $2 \times (3/3 \text{ I}, 1/1 \text{ C}, 3/2 \text{ PM}, 1/1 \text{ M})$<br>= 30 diş |
| <i>Köpeklerde</i> | $2 \times (3/3 \text{ İ}, 1/1 \text{ C}, 3/3 \text{ PM})$<br>= 28 diş | $2 \times (3/3 \text{ I}, 1/1 \text{ C}, 4/4 \text{ PM}, 2/3 \text{ M})$<br>= 42 diş |

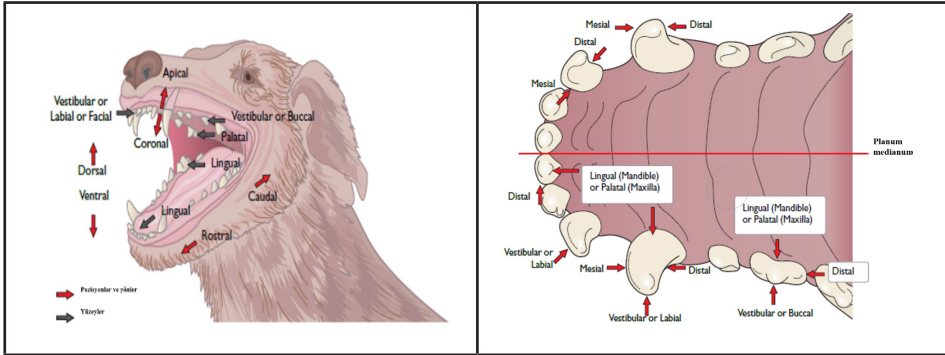
Dişler bireysel olarak değerlendirildiklerinde, lokalizasyon ve fonksiyonlarına göre farklı şekillerde olsalar da, her biri aynı anatomik unsurlardan oluşur. Kan damarları, sinirler, lenfatikler, bağ dokusu ve odontoblastlar dişin pulpa olarak bilinen merkezi kısmında bulunur, bunun üzerinde sırasıyla dentin ve enamel (mine) tabakaları yer alır (1,6,9,13). Gingiva (diş eti), periodontal ligament, sement ve alveoler kemik dişin etrafında yerleşim gösteren destek dokulardır. Periodontal ligament, sıkı kollajen liflerden oluşan ve dişi alveoler kemiğe sıkıca bağlayan yapıdır (6,9,13,19). Diş ile serbest dişeti kenarı arasında, bir yarık şeklinde, gingival sulkus yer alır. Bağışıklık unsurlarının çoğunu içeren bir sıvıyla yıkanan bu sulkusun derinliği; kedilerde 0,5-1 milimetre (mm) ve köpeklerde 1-3 mm kadar olmalıdır (9,11,13,22,24). Dişin anatomik yapısı ve ilgili terminoloji Şekil 1’de yer almaktadır.



**Şekil 1. Dental anatomik yapı ve terminoloji (6)**

Anatomik olarak dişlere göre bir yeri veya yönü açıklamak için kullanılan terimler Şekil 2A ve 2B’de gösterilmiştir.

**Şekil 2A-2B. Dental anatomik terminoloji (1).**



**Şekil 2A. Ekstraoral bakış**

**Şekil 2B. İntraoral bakış**

### 3. Ağız Boşluğunun ve dişlerin muayenesi

Bir dental hastalık bakımından klinik tanı konulabilmesi için, anamnez, kapsamlı bir genel muayene, oro-fasiyal muayene, preanestezik süreçte yapılan intraoral muayene ile anestezi altında yapılan detaylı oro-dental muayene, radyolojik muayene ve laboratuvar muayeneleri gibi, farklı aşamaları içeren interaktif süreci bir bütün olarak değerlendirmek gerekir (25).

#### 3.1. Anamnez

Hasta sahibinden alınan doğru ve detaylı anamnez bilgisi, klinik ve laboratuvar muayeneleri arasında bağlantı kurulmasını sağlayarak, muayenelere ve tedavi



süreçlerine paha biçilmez ölçüde yardımcı olur (11). Ayırıcı tanımlar listesi oluştururken önemli bir husus olan anamnez (26) hem hayvanın durumunu tam olarak değerlendirmeyi sağlayacak şekilde genel durumuna ilişkin bilgiler içermeli, hem de muayenenin odak noktası olan dental bakım ve sağlık durumuna ilişkin detaylar vermelidir (6,11,25,26,27). Hayvanın türü, ırkı, yaşı, cinsiyeti ve mizacının yanı sıra, yönlendirici olmayan açık uçlu sorularla (26), aşılama durumu, diyet ayrıntıları, iştah durumu, su tüketimi, kilo kaybı, geçmiş-kronik hastalıkları ve tedavileri, ilaç alerjisi olup olmadığı, daha önce anestezi alıp almadığı, bulaşıcı hastalıklara-travmatik olaylara maruz kalıp kalmadığı ve hatta tekrarlayan huzursuz ve asabi davranışlar (çiğneme, esneme ve/veya tüylerini yalama sonrasında bağırma gibi) ve bruksizm (diş gıcırdatma) gibi davranış değişiklikleri olup olmadığına kadar birçok konuda detaylı bilgi edinilmelidir (2,3,11,25,26). Bununla beraber, oral kaviteyi olumsuz yönde etkileyebilen regürgutasyon, kusma, kronik öksürük, cilt alerjileri öykülerinin olup olmadığı da öğrenilmelidir (11,25). Anamnez hayvan sahibi tarafından tatbik edilen ağız sağlığı uygulamalarını da ortaya koymalıdır. Bu kapsamda evde ve/veya profesyonel olarak uygulanan diş bakımları (diş fırçalama, detartaraj vb.), halitosis ve hipersalivasyon olup olmadığı, çiğneme alışkanlıkları (özellikle oyuncaklarının sert/yumuşak oluşu), verilen yiyeceklerin içerikleri (6,9,25,26), çiğneme esnasında ağrısının olup olmadığı (9,11,26) öğrenilmelidir.

### 3.2. Genel Fiziki Muayene

Hayvanda dental hastalıklar dışında olması muhtemel farklı hastalık ve/veya bozuklukların ortaya çıkartılabilmesi için genel sağlık durumunun detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca kapsamlı bir oro-dental muayene yapabilmek için hastaya genel anestezi uygulanması zorunludur (2,3,4,6,11,12,24,25,26). Anestezi sürecinin güvenli ve komplikasyonsuz atlatılabilmesi için, preanestezik aşamada hastanın (4,6,11,25) hematolojik, radyografik, elektrokardiyografik, ultrasonografik ve ürolojik muayenelerle değerlendirilmesi gerekir (4,11,28). Aynı zamanda yapılacak bu kapsamlı genel muayene, periodontitisle ilişkili olabilecek kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, böbrek ve respiratorik hastalıklar gibi sistemik hastalıkların da teşhis edilebilmesi (2,3,9,10,27) ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi bakımından büyük önem taşır (27).

İyi aydınlatılmış, rahat ve sessiz bir alanda yapılması gereken genel fiziki muayene (24,26), kardiyotorasik ve abdominal değerlendirmeyi (11,26,27), genel vücut kondisyonunun (2,3,26,27), gözlerin ve kulakların muayenesini, boynun, tüm yüzeysel lenf düğümlerinin ve ürogenital organların palpasyonunu, deri ve tüylerin değerlendirilmesini, dehidrasyon muayenesini, nörolojik muayene ile detaylı bir ortopedik değerlendirmeyi kapsamalıdır (4,25,26).

### 3.3. Oral Muayene

Oral muayene oro-fasiyal, anestezi ve anestezi altında yapılan oro-dental (intraoral) muayene olmak üzere üç farklı süreci kapsar (9,11,22,26,27,28). Olası enfeksiyon bulaşma riskini azaltmak için muayene eldivenleri giyilerek, yeteri kadar aydınlık bir ortamda, bir kalem fener ve büyüteçten faydalanarak (bu amaçla otoskop veya oftalmoskop da kullanılabilir) ayrıntılı bir oral muayene yapılmalıdır (9). Muayene ve tedavi süreçlerinde hekim ve yardımcılarının koruyucu amaçlı eldiven, gözlük, cerrahi maske ve kepek kullanması (2,3,23), yumuşak doku veya kemiğe nüfuz etmek için kullanılacak cerrahi aletlerin de her hasta için steril edilmesi gereklidir (2,3,5,6).

Hayvanın bilinci yerindeyken yani herhangi bir anestezi madde uygulanmadan ve başlangıçta ağız açılmadan yapılan orofasiyal ve ağız açıldıktan sonra yapılan intraoral muayenede inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyonla değerlendirilmesi gereken unsurlar aşağıda sıralanmıştır (2,3,6,9,11,19,24,25,26,27,28):

- Kafatası (dolikosefali, mesatisefali, brakisefali tipi) ve çene yapısı (prognatizm, retrognatizm veya brachignatizm olup olmadığı değerlendirilir)
- Yüz simetrisi (kemikler, çiğneme kasları, tükürük bezleri, dudaklar, gözler, kulaklar; kırıklar, çıkıklar, yarıklar, neoplaziler, sinir hasarı, alerjiler veya apse gibi diğer inflamatuvar bozukluklara işaret eden şişkinlikler, çöküntüler ve/veya dermal lezyonlar bakımından değerlendirilmelidir)
- Trismus/spazmlar (özellikle tetanoz vb hastalıklarda) veya sarkma (felç vb durumlarda dil, dudaklar ve/veya mandibulada)
- Tükürük (hipersalivasyon, hemorajik-purulent saliv vb)
- Çene kemikleri, temporomandibular eklemler ve çiğneme kasları, lenf nodülleri, tiroid bezi (anatomik bütünlük ve fonksiyonel açıdan değerlendirilmeli)
- Oral kavitedeki dudak ve yanak mukozası, dil, ağız tabanı, bademcikler, damak (özellikle yavrularda ve travma olgularında palatochisis (*damak yarığı*) yönünden), gingiva (periodontal hastalık bulguları bakımından) gibi yumuşak dokular
- Yabancı cisim varlığı (özellikle yavru hayvanlarda çeşitli özellikteki oyuncaklar, av hayvanlarında kesici-delici-sivri cisimler yönünden)
- Dişler renk, şekil, sayı ve çeşitli anormallikler (kuron kırığı, rezorptif lezyonlar, plak, tartar vb) bakımından değerlendirilir.

Her dental muayenenin bir parçası olması gereken oral kavitenin kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilmesi bakımından ihtiyaç duyulan gerekli immobilizasyon ve maseter kası gevşemesinin sağlanması hususunda, tüm hekimlerin hemfikir olduğu genel anestezi uygulamasının endikasyonları aşağıda yer almaktadır (2,3,4,5,6,9,11,22,25,28):

- Sedasyondaki hayvanlar ısırabileceği için hem hastanın hem hekimin hem personelin hem de ekipmanların güvenliğini sağlanabilmesi
- İntraoral işlemler sırasında sıvılar kullanıldığı için hastanın hava yollarının korunabilmesi ve oksijen desteğinin sağlanabilmesi bakımından gereken entübasyon uygulamasının yapılabilmesi
- Özellikle hassas bölgelerle molar dişler, bademcikler, yumuşak damak vb. arka alanların detaylı olarak değerlendirilebilmesi
- Diş köklerinin ve alveoler kemiğin değerlendirilmesini sağlayan dental radyografik muayenenin özenle yapılabilmesi
- Diş eti sondalama muayenesi, detartaraj, endodontik uygulamalar, biyopsi, ameliyat vb çeşitli intraoral-dental tedavi uygulamalarının yapılabilmesi

### **3.4. Dental Muayene ve Dental Muayene Kartı**

Dental muayenelerde tespit edilen patolojik bulguların detaylı ve düzgün bir şekilde raporlanabilmesi gereklidir. Dental hastalıklarda teşhis, izleme ve adli tıp bakımından gereken takiplerin objektif olarak yapılabilmesi için dental muayene formu (dental kart) kullanılır (2,3,6,9,11,14,19,22,25,28). Dental kartlar, hastanın muayene dosyasına eklenebilen el yazısıyla doldurulan basılı kâğıt formlardan, veteriner hasta takip yazılımları veya bulut tabanlı programlardan hastanın bilgisayardaki muayene kaydına dâhil edilebilen elektronik dosyalara kadar (9,11,22,25) (bkz. ücretsiz Elektronik Veteriner Dental Skorum - <https://scoring.e-vds.vet>) farklı şekillerde olabilir (9). Dental kartlarda dişlerin numaralandırılarak kolayca tanımlanmasını sağlayan bir nomenklatür kullanılır (2,3,6,9,11,19,22,25,28). Bu amaçla veteriner diş hekimliğinde, aslında beşeri diş hekimliğinde kullanılan bir sistemin hayvanlardaki dişlerin anatomik farklılıklarına uyarlanmasıyla ortaya çıkan “Modifiye Triadian Sistem” tercih edilmiştir (9,13,14,24,25,29). Buna göre dişler, her bir çene yarımında orta hat (planum medianum) hizasından, rostralden kaudale doğru artan sayılarla numaralandırılmıştır (11). Modifiye Triadian sistemde permanent dişler isimlendirilirken sağ maksillar dişler 100’lü, sol maksillar dişler 200’lü, sol mandibular dişler 300’lü ve sağ mandibular dişler ise 400’lü sayılarla numaralandırılır (9,11,13,19,24). Desideus dişler numaralandırılırken de sağ maksillar dişler 500’lü, sol maksillar dişler 600’lü, sol mandibular dişler 700’lü ve sağ mandibular dişler ise 800’lü sayılarla isimlendirilir (9,11,13,19). Bu sistem tüm hayvan türleri için uyarlanabilir, dişin kolayca tanınmasını sağlar, herkes tarafından anlaşılabilir, hızlı-dijitalleştirilmiş raporlama ve istatistik işlemleri için ideal bir kayıt sistemidir (9).

Kapsamlı bir dental muayene; sahibinin imzalı onayı alındıktan sonra, hayvanın bilinci yerindeyken yapılacak olan klinik muayene ve anestezi öncesi hay-

vanın genel sağlık durumunun değerlendirilmesini sağlayacak diyagnostik tahlillerin-görüntülemelerin yapılmasıyla başlar. Hastanın durumuna en uygun ve güvenilir genel anestezi tekniği uygulanıp hasta entübe edildikten sonra yapılacak olan detaylı bir intraoral muayeneye de devam eder. İntraoral muayenede tüm ağız boşluğunun yanı sıra her bir dişin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir. Gingival sulcus derinliğinin ölçülmesi, neoplazik yapılardan biyopsi örneği alınıp histopatolojik muayene için ilgili laboratuvara gönderilmesi, periodontal, endodontik ve ortodontik hastalık bulguları varlığında mutlaka radyolojik muayene yapılması gereklidir. Muayenelerde belirlenen tüm klinik ve radyolojik bulgular dental karta işlenmelidir. Doğru ve anlaşılır bir şekilde işlenmiş bir diş muayene kartı, dental hastalıklar bakımından yapılacak profilaksi ve sağaltım süreçlerinin planlanmasında ve hastanın daha sonraki periyodik muayenelerinde yararlanılacak olan vazgeçilmez bir unsurdur (5,6,9,11,14,25,27,28). İlâveten dental kartlara önerilen, gerçekleştirilen, ilerisi için planlanan ve/veya reddedilen tedavi protokolleri de yazılmalıdır (11,14,24). Bu kayıtların, olası bir adli durumda mahkemede yasal bir savunma olarak kullanılabileceği düşünülerek, her detayın objektif olarak yazılması gerekmektedir (11,14).

Objektif ve kapsamlı bir dental muayenede dikkat edilmesi ve dental karta işlenmesi gereken temel hususlar aşağıda belirtilmiştir (3,5,6,9,11,14,19,22,24,25,27):

- Hastanın eşkâl bilgileri (tür, ırk, yaş, cinsiyet, canlı ağırlık, kafatası tipi, çene yapısı) ve sahibine ilişkin iletişim bilgileri (formda ayrıca sahibinin muayene ve tedavi uygulamalarını kabul ettiğini beyan eden kısa bir açıklama ve onaylayan imza alanı olmalı)
- Oklüzyon tipi (entübasyon önce değerlendirilmeli),
- Eksik, aşınmış, kırık, rengi değişmiş, hareketli dişler, karies, rezorptif lezyonlar,
- Periodontal hastalık bulguları [diş plağı ve/veya tartar oluşumu ve konumu, gingivanın durumu ve her bir diş için gingival sulcus sondalama derinlikleri (mm), hareketli dişler vb],
- Yumuşak doku patolojisi (örneğin; oral kitleler) varsa kaydedilmelidir.
- Konvansiyonel kayıtlarda hastanın radyoloji ünitesi kayıt numarası yazılmalıdır. Dijital kayıtlarda ise olguya ilişkin yüksek çözünürlüklü fotoğraflar ve radyografik görüntüler hasta dosyasına yüklenerek arşivenlenmelidir.

Dental muayene 101 nolu dişten başlayıp kedilerde 409, köpeklerde ise 411 nolu dişin muayenesiyle sonlandırılmalıdır (5,9,11,24). Bu aşamada periodontal prop (üzerinde milimetrik çizgileri olan özel bir sond), diş kaşıfı probu (dental eksploratör prop; kalkulus ve çürük tespitinde kullanılır) ve dental ayna kullanılır (22,27). Ayrıca, gingival fissürdeki anaerobik bakteriler tarafından üretilen ti-

yolların konsantrasyonunu ölçme esasına dayanarak çalışan test çubukları, gözle görülmeyen periodontal hastalıkla bulgularını çarpıcı bir şekilde ortaya koyarak hasta sahiplerinin de ikna edilmesini sağlayan, kolay ve 10 sn gibi kısa bir sürede sonuç veren bir muayene yöntemi olarak kullanılabilir (9,26,30). Her bir diş ayrı ayrı sistematik olarak değerlendirilmelidir. Klinik olarak eksik olduğu saptanan dişlere ilişkin muhakkak radyolojik doğrulama yapılmalıdır (5,9,11,24,27).

Bireysel olarak muayenesi yapılan dişlerde karşılaşılabilecek patolojik bulguların bazıları aşağıda sıralanmıştır (3,5,9,11,19,24,25):

- Dental plak ve/veya tartar birikimi
- Gingivitis, gingivada çekilme veya hiperplazi
- Gingival sulcus sondalandığında hemoraji şekillenmesi
- Periodontal cep oluşumu (gingival sulcusun patolojik olarak derinleşmesi)
- Dönmüş ve hareketli dişler (özellikle molar dişler)
- Diş kronu ve kökünde aşınma, rezorpsiyon ve/veya kırılma
- Pulpanın açığa çıkması
- Karies
- Süt dişlerinin kalıcı hale gelmiş olması
- Diş sayısının normalden az (oligodonti, açıklanamayan diş kayıplarının mevcudiyeti) veya fazla sayıda olması (süpernümerer dişler)

### 3.5. Dental Radyolojinin Önemi ve Endikasyonları

Oral kavitenin, tüm dişleri kapsayan, daima birbirini tamamlayan nitelikteki önce klinik ve ardından radyolojik muayenelerle incelenmesi, veteriner diş hekimliğinin altın standardıdır (31). Ayrıca dental kartlar gibi radyografiler de yasal kayıtların önemli bir parçasıdır (9). Veteriner diş hekimliği alanında yapılan çok sayıda çalışma, oral/dental odaklı klinik muayene sonrasında saptanan bulguların doğrulanması ve/veya klinik muayeneyle saptanamayan diş kökü ve kemik rezorbsiyonu gibi gizli bulguların ortaya çıkartılması, doğru teşhis ve doğru sağaltım planlamaları için dental radyografilerin kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir (32). Radyografik muayenenin, dental hastalığı olan kedilerin % 53,9'unda, köpeklerinse % 50'sinde ilave patolojik bulguların ortaya konulmasına katkı sağladığı vurgulanmıştır (3). Bununla beraber, intraoral radyografilerin, ilk muayenelerinde herhangi bir dental patoloji saptanmadığı halde, kedilerin yaklaşık % 42'sinde ve köpeklerinse yaklaşık % 28'inde önemli klinik dental patolojileri ortaya çıkardığını tespit eden çalışmalar, veteriner diş hekimliğinde radyografik değerlendirmenin önemi kanıtlamıştır (5,6,9,31).

Dental radyolojik muayene için genel amaçlı kullanılan bir röntgen cih-

zı kullanılabilirse de, mobil veya duvara sabitlenebilir özellikte, bir dental radyografi ünitesi ve intraoral dental filmler tercih edilirse daha iyi görüntüler elde edilebilir (9,21,24,31,32,33). Son yıllarda, zaman tasarrufu başta olmak üzere konvansiyonel radyografiye kıyasla pek çok avantaj sağladığı için, daha pahalı olsa da, dental amaçlı bilgisayarlı (CR) veya dijital radyografi (DR) kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (9,21,24,29,32). Ayrıca radyografiye kıyasla, daha detaylı bilgiler sunan ‘manyetik rezonans görüntüleme (MRI)’, ‘bilgisayarlı tomografi (CT)’ (5,32,33), panoramik görüntüleme ve dental amaçlı kullanım için mükemmel olduğu kanıtlanan ‘koni ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) de dental hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan diğer görüntüleme teknikleridir (5,32). Dijital görüntüleme sistemlerinde kullanılan monitörün, görüntüdeki en ince detayları yakalayabilmek adına, en iyi kalitede olmasına özen gösterilmez (32). Ayrıca tüm dental radyografilerin hasta genel anestezi altındayken alınması gereklidir (9).

Gerek konvansiyonel gerekse dijital dental radyografik muayenelerde, bir radyoloji ünitesinde geçerli olan tüm kurallara riayet edilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, vücut-göz-tiroid koruyucu ekipmanlarla kişisel dozimetre kullanılması (2,3,6) ve hatta mümkünse operatörün çekim yapılacak alandan ayrılarak çekimi odanın dışından yönlendirmesi (21), çekim esnasında operatörün sekonder X-ışınlarının zararlı etkilerinden korunması bakımından büyük önem arz etmektedir (2,3,6,21).

Dental radyografi endikasyonlarından bazıları aşağıda yer almaktadır (9,21,24,29,31):

- Periodontal hastalıklar (alveolar kemik seviyelerinin, kemik kaybı oranının, periodontal-endodontik kombine lezyonların değerlendirilmesi) ve sağaltım süreçlerinin takip edilmesi
- Apikal patoloji ve pulpanın açığa çıkmasına neden olan defektlerle ilişkili endodontik hastalıklar
- Tümörler ve kırıklar dahil oral yumuşak ve sert dokulara ilişkin tüm patolojiler
- Temporomandibular eklemda disfonksiyon
- Rezorpsiyon lezyonları (özellikle *Feline Odontoklastik Rezorptif Lezyonlar*, kırıklar, fazla kökler vb kuron ve/veya kök patolojileri
- Diş çekimi öncesi ve sonrası
- Kanal tedavisi (öncesi, sırası ve sonrası)
- Oligodonti, süpernümerer ve/veya kalıcı desideus dişlerin varlığı

Özellikle küçük ırk kedi ve köpeklerde, oral kavite içerisine filmin yerleştirilebilmesi ve film üzerinde istenen görüntünün elde edilebilmesi için, palatum

durum üzerindeki sığ kubbeleşmenin kısıtlayıcılığı nedeniyle farklı dental radyolojik teknikler geliştirilmiştir (9,29,33,32). Veteriner diş hekimliğinde intraoral ve ekstraoral standart teknikler kullanılır. İntraoral dental radyografi teknikleri içerisinde ‘Paralel Teknik’ ve ‘Açıortay Tekniği (*Bisecting Angle Technique*)’ (9,21,32), ekstraoral teknikler içinde de bu tekniklere ilaveten ‘Tanjant Tekniği (*Oblique Lateral Technique*)’ kullanılmaktadır (9,33). Son yıllarda tüm radyografiler için röntgen cihazı kafasının yaklaşık açılarla (bu teknikte her diş için yalnızca 20°, 45° veya 90°’lik açı kullanılır) konumlandırılmasıyla uygulanabilen ‘basitleştirilmiş teknik (*Simplified Technique*)’ kullanarak, dental radyografi prosedürleri daha kolay uygulanır hale gelmiştir (9,21,29,32).

Periodontal hastalık bulgularından horizontal veya vertikal kemik kayıpları, endodontik hastalıklara ilişkin patolojiler, internal veya eksternal kök rezorpsiyonları, diş çürükleri, henüz çıkmamış-gingivada gömülü olan dişler, periapikal lizis, osteomyelitis vb. klinik muayeneyle tespit edilebilen ya da edilemeyen pek çok patolojik bulgu, dental radyografilerle ortaya konulabilir. Ancak dental radyografilerin doğru yorumlanabilmesi için; dental anatomi, normal dental radyografik görünüm, dental hastalıkların klinik ve radyolojik bulgularının çok iyi bilinmesi gerekmektedir (5,6,9,21,29,31,32).

#### **4. Kedi-Köpeklerde Sık Karşılaşılan Dental Patolojiler**

Pet hayvanlarında ağırlı, lokalize ve/veya sistemik enfeksiyona neden olan oral hastalıkların insidensi ve çeşitliliği oldukça fazladır (34). Maloklüzyonlar, karies, enamelde renk değişikliği, enamel hipoplazisi (hipokalsifikasyonu), periodontal hastalıklar (dental plak-tartar, gingivitis ve farklı seviyeleri içeren), rezorpsiyon lezyonları-kırıklar-fazla kökler vb çeşitli kron ve/veya kök patolojileri, pulpa boşluğuyla ilişkili olan endodontik hastalıklar, dönmüş ve/veya hareketli dişler, oligodonti, süpernumerer ve/veya kalıcı desideus dişlerin varlığı gibi ortodontik hastalıklar, eozinofilik granülom kompleksi, lenfoplazmasitik gingivostomatit, oral yumuşak ve sert dokulara ilişkin neoplaziler (epulis, papillomatozis gibi), travmalar, kırıklar, yarıklar (palatoschisis gibi) vb tüm patolojiler, temporomandibular ekleme ilişkin hastalıklar; kedi ve köpeklerde sıklıkla karşılaşılan oral patolojilerdir (3,5,9,11,15,19,29,21,24,25,31,34,35,36).

#### **5. Periyodik Dental Temizlik**

Hayvanlarda ağız sağlığının değerlendirilmesi, her fiziki muayenenin bir parçası olmalıdır (12). Bununla beraber, kediler, küçük ve/veya orta boy ırk köpekler 1 yaşına, büyük ırk köpekler ise 2 yaşına geldiklerinde (6), 6 ayda bir periyodik olarak devam ettirilecek olan, intraoral ve dental radyografik muayene, dental te-



mizlik ve cilalama prosedürlerini kapsayan bir dental profilaksi programına başlanmalıdır (2,6). Koruyucu hekimlik bakımından büyük önemi olan bu periyodik bakımlar sırasında, lokal ve/veya sistemik hastalıklara davetiye çıkaran, daha önceden fark edilmemiş ve/veya tedavi edilmemiş çeşitli dental hastalıklar tespit edilebilir (2,3), başta periodontal hastalık olmak üzere pek çok kronik dental hastalık da henüz önlenabilir seviyedeysen, en iyi şekilde yönetilebilir (6). Pratisyen veteriner hekimi, diş taşı temizliği, cilalama ve diş ekstraksiyonlarını gerçekleştirebilecek her türlü donanımına sahip olmalıdır. Daha karmaşık sorunlar içinse; diş hastalıkları konusunda uzmanlaşmış bir veteriner hekimiyle konsültasyon sağlanmalıdır (12).

Dental hastalık nedeniyle bir tedavi protokolü uygulandıktan sonra, hastalığın şiddeti ve seyrine göre 1-3-6-12 ay gibi aralıklarla, periyodik oral ve dental muayene yapılması önemlidir. Bu sayede sağaltımdan olumlu sonuç alınıp alınmadığı, geçen zaman aralığında dental plak ve/veya tartar, karies vb. farklı patolojilerin gelişip gelişmediği tespit edilebilir ve ilave bir sağaltım prosedürü uygulanıp uygulanmayacağına karar verilebilir (2,3,6,9). Periodontal ve endodontik hastalıkların takiplerinin yapıldığı periyodik muayenelerde, radyolojik muayenelerin yapılması da büyük önem arz eder (9,21,24,29,31).

Periyodik dental muayene sonrasında uygulanacak dental temizlik prosedürlerine ilişkin temel adımlar aşağıda yer almaktadır (2,3,5,6,11,23):

a) Daha önceki bölümde anlatıldığı gibi öncelikle hastanın bilinci yerindeysen kapsamlı bir oral ve dental değerlendirme yapılmalı

b) Hem güvenli bir şekilde daha detaylı intraoral muayene yapabilmek hem de tespit edilen patolojik bulgulara göre spesifik intraoral dental radyografiler almak için hasta mutlaka uygun bir teknikle anesteziye alınmalı ve uygun bir analjezik uygulanmalı

c) Oral kavitede herhangi bir işlem yapmadan önce klorheksidin solüsyonuyla (% 0,12) intraoral irrigasyon yapılarak bakteri yükü ve kontaminasyon riski azaltılmalı

d) Sırayla tüm dişlerde, diş minesine zarar vermeksizin, uygun ölçekli bir sond kullanılarak supragingival ve subgingival sondalama yapılarak subgingival cep derinliği ölçülmeli (kedilerde 1 mm ve köpeklerde 3-4 mm'den büyük ölçümler sağaltım gerektiren periodontal hastalığı işaret edebilir)

e) Dental radyografik muayene için gerekli pozisyonlarda grafiler alınmalı

f) Mekanik olarak tartar temizliği yapılmalı. Bu işlem için kavitron kullanılacaksa, cihazın düşük hızda olmasına ve kavitron ucunun dişin bir yüzeyine, tek seferde 15 saniyeden fazla temas ettirilmemesine dikkat edilmeli

g) Temizlik sonrasında profilaktik olarak diş yüzeyini pürüzsüzleştirip par-



latan cilalama işlemi (polisaj) uygulanmalı. Bu amaçla 3000 devir/dakikadan daha hızlı olmayan kauçuk bir başlık ve uygun bir macun (klorheksidinli veya klorheksidinsiz ponza unu olabilir) kullanılarak, diş başına 3-5 saniyeden uzun olmayan bir süreyle polisaj gerçekleştirilmeli

**h)** Polisaj macununun artıklarını gidermek ve kuronla subgingival alanları temizlemek için subgingival irrigasyon yapılmalı

**i)** Gerekli hallerde detartaraj işlemi sonrasında ilgili diş/dişler için dental radyografler tekrarlanmalı

**j)** Florür ve/veya dolgu macunları gibi plak önleyici maddelerle dişler üzerine kaplama (dental sealant) uygulanmalı

**k)** Ev sahibine evde oro-dental bakım prosedürleriyle ilgili bir eğitim verilmeli ve bir sonraki periyodik dental muayene-temizlik için randevu ayarlanmalı

**l)** Tüm muayene bulguları, yapılan tüm işlemler, uygulanan ve uygulanacak olan tedaviler, hasta sahibine verilen öneriler hastanın dental kartına kaydedilip arşivlenmelidir.

## **5. Evde Diş Bakımı-Hayvan sahiplerine öneriler**

Ağız ve diş sağlığı için günlük bakım, tıpkı insanlarda olduğu gibi, evcil hayvan sağlığı için de ömür boyu gereklidir (6,9,20). Ağız sağlığı bakımları düzenli ve doğru bir şekilde uygulanırsa, evcil hayvanlar daha uzun ve daha sağlıklı yaşayabilir (2). Bu bakımdan, hayvan sahiplerine ilk muayeneden itibaren evde diş fırçalama başta olmak üzere, diş sağlığı konusunda yapılabilecekler konusunda kısa ve etkili eğitimler verilerek (20) hasta sahiplerinin bu konunun önemini kavramaları ve bakım tavsiyelerine uymaları sağlanmalıdır (6,9,11,20). Dental hastalığı olan hayvanlar çok şiddetli ağrı hissetmedikleri sürece, iştahsızlık bulgusu göstermeden yiye içmelerine ve günlük yaşantılarına devam edebilir. Bu durum, dental hastalıkları gölgeleyerek hasta sahiplerinin gözünden kaçmasına neden olabilir. İştahı kesilmediği için hayvanın dental problemi olabileceğini aklına bile getirmeyen hasta sahiplerine anlatılması gereken en önemli konulardan birisi de, diş hastalıklarının hayvanın ağızından daha fazlasını etkileyebileceğidir. Hayvan sahiplerine diyabet, kalp, böbrek, karaciğer hastalıkları ve sinüs problemleri gibi farklı organ sistemlerine ilişkin hastalıkların da diş hastalıklarından kaynaklanabileceği anlatılmalıdır (6,12,23). Veteriner kliniklerinde uygulanacak olan dental bakım ve temizlik prosedürleri anestezi gerektirdiği için hasta sahiplerinin en tedirgin olduğu uygulamalardandır. Bu açıdan, evde yapılacak basit ancak rutin diş bakımlarının hem olası hastalıkları önleyebileceği, hem de kliniklerde uygulanacak profesyonel ve pahalı diş bakımlarını geciktirebileceği de vurgulanmalıdır (6,9).

Evde ağız bakımının altın standardı, günde 1-2 kez yumuşak kıllı bir fırça

kullanarak evcil hayvanın dişlerinin fırçalanmasıdır (2,3,6). Ancak hasta sahiplerine günlük yapılması gereken diş fırçalamayla tartarın değil, sadece dental plağın temizlenebileceği söylenmelidir. Diş fırçalamanın gingivitis vb hastalık durumlarında ciddi seviyede ağrıya neden olacağı ve dolayısıyla hayvanın bundan kaçabileceği anlatılmalıdır. Ayrıca dişler düzenli fırçalansa bile zaman zaman insanlardaki ağız bakımında olduğu gibi anestezi altında yapılacak olan oro-dental muayenelere, radyografilere ve tedaviye ihtiyaç duyulabileceği konusunda bilgi verilmelidir (6). Evde doğru uygulanan bir ağız-diş bakımı, periodontal hastalığın gelişimini engelleyebilir. Evde bakım diş fırçalama, diyet, uygun çiğneme oyuncakları, kimyasallar, oral solüsyon-jel uygulamalarını kapsar (23). Pet sahiplerine, mümkün olduğunca en erken dönemde (tartar oluşmadan) diş fırçalamaya başlamaları tavsiye edilmelidir. Ömür boyu, günlük, diş fırçalama alışkanlığı oluşturmak için fırçalamanın ardından hayvanlar kauçuk ve aşındırıcı olmayan yumuşak oyuncaklar gibi güvenli alternatiflerle ödüllendirilebilir. Ancak, endodontik-periodontal hastalıklara sebebiyet veren diş kırıklarına neden olabilecekleri için, kemiklerden ve kemik gibi sert yapıları oyuncaklardan da kaçınılması gerektiği öğretilmelidir (20,23). Hasta sahibinin verilen tavsiyeleri uygulama konusundaki heves ve beceri düzeyi değerlendirilerek, evde bakım programı hastaya ve hasta sahibine göre özel olarak planlanmalıdır. Çünkü evde ağız bakımı uygulamaları, dental hastalıkların erken tespiti ve kontrolü için hayati önem taşır. Eğer evde diş fırçalama uygulanamıyorsa, dişlerin mekanik olarak temizlenmesini sağlayan ticari bir dental diyet kullanılması, tartar oluşumunu geciktirmek için en etkili alternatiftir. Hem genel sağlık durumu hem de ağız sağlığı bakımından dengeli bir diyetle beslenme önemlidir. Dental diyetler ve diğer ağız sağlığını korumaya yönelik malzemeler, çiğneme sırasında dişlerin yüzeyini “fırçalayarak” mekanik, dişlerin yüzeyinde tartar önleyici bir madde kaplayarak kimyasal bir etki gösterir. Bununla birlikte, Veteriner Ağız Sağlığı Konseyi (Veterinary Oral Health Council-VOHC) tarafından kabul edilen gerekli standartları yerine getiren, plak ve/veya tartar birikimini azaltmaya yardımcı sertifikalı ürünlerin kullanılması da tavsiye edilebilir. Dişlerin fırçalanması sağlayamadığında, doğru beslenme ve çiğneme ürünlerinin kullanımı diş sağlığında daha da önemli hale gelir. Periyodik kontrol muayenelerinde evde ağız hijyeni uygulamaları sorgulanıp hasta sahibinin uyumu değerlendirilerek, gerekli hallerde, program revize edilerek takip sağlanmalıdır (2,3,6).

## KAYNAKÇA

1. Lewis JR, Reiter AM. Anatomy and Physiology. İçinde: Small Animal Dental, Oral & Maxillofacial Disease A Color Hand-book. London-United Kingdom: Manson Publishing / The Veterinary Press; 2010. s. 10-38.
2. Holmstrom SE, Bellows J, Colmery B, Conway ML, Knutson K, Vitoux J. AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. J Am Anim Hosp Assoc. 2005;41: 1-7.
3. Holmstrom SE, Bellows J, Juriga S, Knutson K, Niemiec BA, Perrone J. AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. J Am Anim Hosp Assoc. 2013;49(2):75-82.
4. Ko JC. Anesthetic considerations for dental and oral-facial surgeries. İçinde: Ko JC., editör. Small Animal Anesthesia and Pain Management: A Color Handbook. Second Edition. Florida, USA: CRC Press Taylor & Francis Group; 2019. s. 279-85.
5. Gawor J. What went wrong? Mistakes and malpractice in small animal dentistry. İçinde: Dentristry. Bangkok, Thailand; 2005. s. 420-1.
6. Bellows J, Berg ML, Dennis S, Harvey R, Lobprise HB, Snyder CJ, vd. AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats Veterinary Practice Guidelines, health. J Am Anim Hosp Assoc. 2019;55(2):49-69.
7. Nieves MA, Hartwig P, Kinyon AM, Riedesel DH. Bacterial Isolates From Plaque and From Blood During and After Routine Dental Procedures in Dogs. Veterinary Surgery. 1997;(26):26-32.
8. Zambori C, Tirziu E, Nichita I, Cumpanasoiu C, Gros RV, Seres M, vd. Biofilm Implication in Oral Diseases of Dogs and Cats. Animal Science and Biotechnologies. 2012;45(2):208-12.
9. Niemiec B, Gawor J, Nemec A, Clarke D, Mcleod K, Tutt C, vd. World Small Animal Veterinary Association Global Dental Guidelines. 2020. 61(7):395-403.
10. Polkowska I, Sobczyńska-Rak A, Szponder T, Żylińska B, Orzędała-Koszel U, Capik I, vd: The impact of periodontal disease on the heart and kidneys in dogs. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 24 (5): 633-638, 2018. DOI: 10.9775/kvfd.2018.19415
11. Bellows J. Small Animal Dental Equipment, Materials, and Techniques. Second. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2019. 87-112 s.
12. Grusling K. Don't Deny Dental Health. Whole Dog Journal. 2018;8-11.
13. Johnston N. Oral Anatomy and Charting, World Small Animal Veterinary Association World Congress, Vancouver, 2001. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=8708&catId=18046&id=3843698>

14. Berryhill S A. Interactive charting of oral disease. İçinde: Pro-ceedings of the North American Veterinary Conference. Orlan-do, Florida; 2008. s. 3-5.
15. Sauer L, Oliveira NGSG, Andrade LPO, Silva EB, Lavor MSL, Wences-lau AA, vd. Occurrence of Dental Disorders in Dogs. *Acta Scientiae Ve-terinariae*. 2018. 46: 1600
16. M, Beebe D. Oral Anatomy and Physiology. İçinde: Dodd JR, Lobprise HB, editörler. *Wiggs's Veterinary Dentistry Princip-les and Practice Se- cond Edition*. USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2019. s. 1-24.
17. Angela Taibo. Chapter 4 : The Gastrointestinal Tract. İçinde: *Veterinary Medical Terminology Guide and Workbook*,. 2. bs USA: John Wiley & Sons, Inc.; s. 95-149.
18. Samsar E AF. Özel Cerrahi. Ankara: Tamer Matbaacılık; 1998. 78-98 s.
19. Özer K. Küçük Hayvan Diş Hekimliği. İstanbul: Teknik Yayın-ları; 1999. 109 s.
20. Shope BH, Mitchell PQ, Carle D. Developmental Pathology and Podo-dontology. In: Lobprise HB, Dodd JR, editors. *Wiggs's Veterinary Den- tistry Principles and Practice Second Edition*. USA: John Wiley & Sons, Inc, 2019; p. 63 -80
21. Niemiec BA. Dental Radiographic Positioning. İçinde: *Practical Veteri- nary Dental Radiography*. Florida, USA: CRC Press Tay-lor & Francis Group; s. 43-60.
22. Smithson AJ. Oral and dental investigation: Part 2. *Companion Animal*. 2012;17:14-21.
23. Stepaniuk K. Periodontology. İçinde: Dodd JR, Lobprise HB, editörler. *Wiggs's Veterinary Dentistry Principles and Practice Second Edition*. USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2019. s. 81-108.
24. Caiafa A. Oral Examination/Dental Charting and Diagnostic Tools. İçin- de: *Dentistry [İnternet]*. New Zealand; 2013. Erişim adresi: <https://www.vin.com/doc/?id=5709744&pid=11372>
25. Bellows J. Oral Examination and Diagnosis. İçinde: Dodd JR, Lobprise HB, editörler. *Wiggs's Veterinary Dentistry Princip-les and Practice Se- cond Edition*. USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2019. s. 28-40
26. Huffman L J. Oral Examination. İçinde: *Small Animal Dental, Oral & Maxillofacial Disease A Color Handbook*. London-United Kingdom: Manson Publishing / The Veterinary Press; 2010. s. 40-54.
27. Oxford M. Dental examination in dogs and cats. *Companion animal*. 2015;20(1):7-11.

28. Smithson AJ. Oral and dental investigation: Part 1. Companion Animal. 2012;17:26-30.
29. Niemiec BA. Feline Dental Radiography and Radiology A Primer. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2014;(16):887–899.
30. Marretta SM, Leesman M, Burgess-Cassler A, McClure GD, Buelow M, Finn. Pilot evaluation of a novel test strip for the assessment of dissolved thiol levels, as an indicator of canine gingival health and periodontal status. Canadian Veterinary Journal. 2012;(53):1260–1265.
31. Gawor J. There Is No Dentistry Without Radiography. İçinde: Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA. Barcelona, Spain; 2015.
32. Niemiec B. Oral Radiology and Imaging. In: Lobprise HB, Dodd JR, editors. Wiggs's Veterinary Dentistry Principles and Practice Second Edition. USA: John Wiley & Sons, Inc, 2019; p. 63 -80
33. Gawor J. Skull and Dental Radiography Using Medical X ray Techniques. İçinde: Practical Veterinary Dental Radiography. Florida, USA: CRC Press Taylor & Francis Group; s. 61-84.
34. Niemiec BA. Oral Pathology. Topics in Companion Animal Medicine. 2008;23(2):59-71.
35. DuPont G. Pathologies of the Dental Hard Tissues. İçinde: Small Animal Dental, Oral & Maxillofacial Disease A Color Handbook. London-United Kingdom: Manson Publishing / The Veterinary Press; 2010. s. 127-158.
36. DeBowes L. Problems with the Gingiva. İçinde: Small Animal Dental, Oral & Maxillofacial Disease A Color Handbook. London-United Kingdom: Manson Publishing / The Veterinary Press; 2010. s. 159-181.



## ● Bölüm-5●

# İNFLAMASYON VE SERBEST RADİKALLER

*Hüseyin Serkan EROL<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı  
Kastamonu, Türkiye. hserol@kastamonu.edu.tr , ORCID: 0000-0002-9121-536X





## İNFLAMASYON

### 1) İnflamasyon Nedir?

İnflamasyon (yangı); kısaca dokularda fiziksel, kimyasal veya patojenler tarafından meydana getirilen hasar, yara veya yıkıma karşı gelişen fizyolojik bir yanıttır. Dokuda şekillenen bu yanıtın derinlerinde karmaşık hücresel bağlantılar vardır. Ayrıca çok çeşitli bağlantılarla koordine olmuş hücreler dokudaki hasara ve buna sebep olan uyarıcı (mediatörler, sitokinler, aktivatörler, inhibitörler, vs.) yapılarla karşı durdurucu (inhibitör), azaltıcı (suprasör) veya bloke edici yanıtlar meydana getirir (1). Diğer yandan dokuyu iyileştiren ya da yeniden şekillendiren böyle önemli olaylar çeşitli karmaşık hücresel ilişkilerle sağlanır.

Tartışılmaz bir gerçek var ki; yara iyileşmesinin, canlının immün sisteminin yönetilmesinin ve dokuda yeniden yapılanmanın merkezinde inflamasyon bulunmaktadır. Savunma sisteminin böylesine karmaşık ilişkilere dayalı fizyolojik dengesinin bozulması birçok hastalığın patofizyolojisinin temelini oluşturmaktadır. Hatta dokuyu koruması ve iyileştirmesi gereken bu savunma sistemi artık hastalığın meydana getirdiği patolojiye ortak olan ve yön veren bir organizasyon halini almaktadır. Bazı durumlarda hastalığa sebep olan birincil sebeplerden daha fazla inflamatuvar yanıtın şiddeti dikkatle izlenmektedir. Diğer taraftan bu yanıtın oluşturduğu etki hastalığın odağını aşarak sistemik bir yayılım da göstermektedir. Olayın süresi yanıtın şiddetinden bağımsız gibi gözükse de bazı durumlarda kısa ve etkili, bazı durumlarda ise uzun ve yıkıcı olabilmektedir.

İnflamasyon genelde süresine bağlı kısa sürede gerçekleşen akut, yavaş ve daha uzun süre ilerleyen şekilde ise kronik olarak isimlendirilir. Cevabın git gide kronikleşmesi meydana gelmiş hastalığın patolojisiyle direk olarak ilgili olmayabilir. Derinlemesine düşünüldüğünde akut dönem bir savunma reaksiyonu, kronik dönem ise organize olmuş bir yeniden yapım süreci olarak değerlendirilebilir.

### 2) İnflamasyonun Hücresel Elemanları

Önceki çalışmalar dokunun savunması ve tamirinde kan ile lenf sıvısı gibi vücut sıvılarından meydana gelen humoral savunma sistemini olayın merkezine alsada son yüzyıldaki çalışmalar bu cevabın aynı zamanda dokuyu oluşturan hücrelerde de olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca bu çalışmalar aslında bu iki sistemin (humoral ve hücresel) tek başlarına inflamasyon mekanizmasında görev almadığını, birbiriyle haberleşen ve koordine bir şekilde çalışan sistemler olduğu belirtmektedir (2).

Günümüz çalışmalar inflamasyonda sadece antikor-antijen reaksiyonlarının olmadığını aynı zamanda polimorfonükleer lökositlerin (PNL) de bu reaksiyon-

lara katıldığını göstermişlerdir. PNL; sitoplazmasında birçok enzim içeren granülositlerden, ayrıca monosit ve lenfositlerden meydana gelir. Bu ailenin en geniş grubu olan granülositler (bazofil, eozinofil ve nötrofil) en yaygın lökositlerdir. Monositler ise makrofajların dokuda bulunan prekürsörleridir. Lenfositlerin çoğu türü ise doğal bağışıklık (doğal öldürücü [NK] hücreler) ve kazanılmış bağışıklık (T ve B hücreleri) yanıtlarında görev alırlar (Tablo 1). Bu her iki sisteme ait hücreler dokuda hasar veya savunma için ortaya çıkan yanıt sırasında üretilen moleküllere karşılık verirler. Bu moleküller yanıtın ilk safhasında ortaya çıkan hasar almış hücreler veya onların parçalarından, ortamdaki mikroorganizmadan, plazma protein sisteminin aktivasyonundan veya diğer doğal ya da kazanılmış bağışıklık hücreleri tarafından salınan salgılardan köken alırlar. Vücuttaki her hücrenin zarında bu tür molekülleri bağlayacak reseptörler bulunur. Yüzey reseptörlerine bağlanan bu moleküller hücre içi sinyal yollarını başlatarak hücrenin aktif olmasına yol açarlar. Bu yollar çeşitli durumlarda hücrenin aktivitesinin artmasına ya da inflamatuvar yanıtı meydana getirebilecek yapıların üretilmesini sağlarlar. Çoğu inflamatuvar hücreler tarafından üretilen savunma ürünleri, mikroorganizmayı öldürme, hasarlı hücrelerden kaynaklı atıkları uzaklaştırma, iyileşme sürecini başlatmayla birlikte doku rejenerasyonu ve tamir mekanizmalarının devreye girmesini sağlayabilecek özelliklere sahiptir.

**Tablo 1.** Polimorfonükleer Lökositler

|                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granülositler</li> <li>- Nötrofil</li> <li>- Eozinofil</li> <li>- Bazofil</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenfositler</li> <li>- T Hücresi</li> <li>- B Hücresi</li> <li>Doğal Öldürücü Hücreler (NK hücreleri)</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monositler</li> <li>- Makrofajlar : Alveolar makrofaj, Histiosit, Mikroglia, Kupffer hücreleri.</li> </ul> |                                                                                                                                                           |

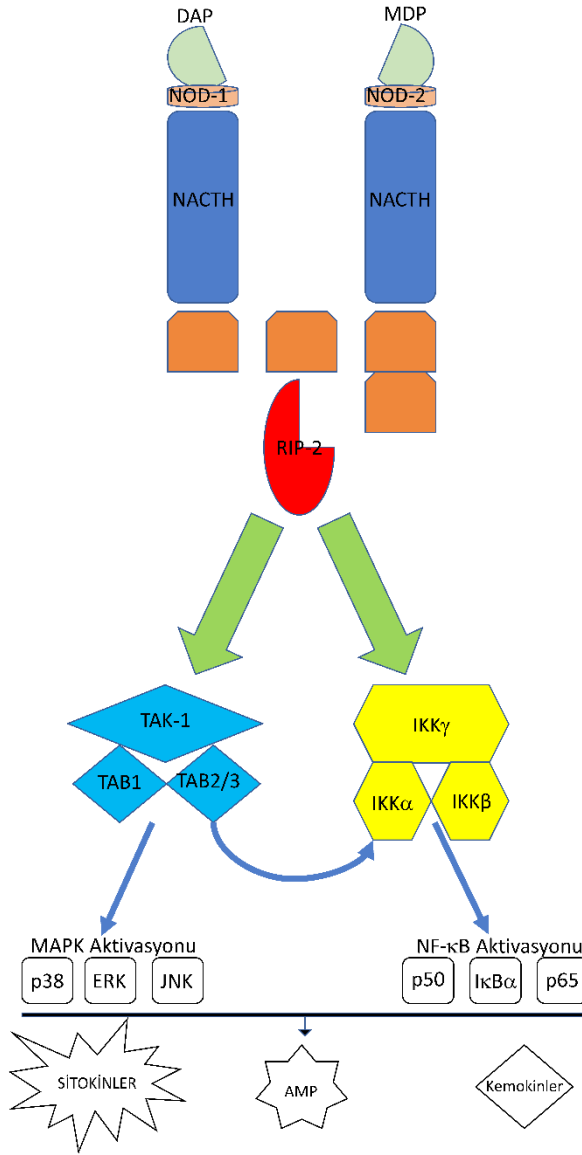
### 3) İnflamasyonda Hücresel Reseptörler

Hücresel savunma sisteminin elemanlarından T ve B lenfositleri yüzeylerinde T-hücre reseptörü (TCR) ve B hücre reseptörü (BCR) gibi çeşitli antijenlerin bağlanabildiği reseptörler geliştirmiştir. Doğuştan ve edinilmiş savunma sisteminin hücresel elemanlarının çoğunda komplement reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörler komplementer sistemin aktivasyonu sırasında meydana gelen birçok yapıyı (C3a, C5a vs.) tanırlar. Diğer taraftan doğal bağışıklıkta görevli hücreler

çok daha spesifik moleküllere has reseptörler taşırlar. Bunlar yapı tanıyan reseptörler (pattern recognition receptor – PRR) olarak isimlendirilirler. PRR’ler özelliikli olarak enfeksiyon ajanlarının yüzeyinde ya da salgılarında çözülmüş halde bulunan moleküller (pathogen-associated molecular pattern – PAMP) ile hücresel hasarlar sonucu ortaya çıkan ürünler (damage-associated molecular pattern – DAMP) olarak iki tip moleküler yapıya aşınadırlar. Bu reseptörler genellikle vücudun dış ortamla temas eden yüzeylere (solunum, sindirim ve gastrointestinal yollar) yakın bölgelerdeki dokuların hücrelerinde çevresel etkilerle meydana gelen hasarlarda veya patojen mikroorganizmalara karşı yanıt oluşturmak için üretilir ve sonra hücre zarına yerleştirilirler (3). Mikroorganizmaların hücre duvarları ve yüzeylerinde yer alan PAMP’lar, kamçı gibi yüzeyel yapılar ve nükleik asitler gibi bakteri çekirdek yapılar ile doğrudan etkileşen reseptörler Toll-benzeri (toll-like receptor – TLR) reseptör olarak tanımlanırlar. Bu reseptörler patojen mikroorganizmalar ile temas edebilecek savunma sistemi hücrelerinin yüzeylerinde bulunur. TLR’ler inflamasyon mekanizmasının sitokin salınımını uyaran (NF- $\kappa$ B [nükleer faktör kappa B] ve AP-1 [aktivatör protein-1]) ve interferon düzenleyici faktörleri içeren iki grup transkripsiyon faktörü (IRF-3 [interferon regülatör faktör-3]) ile bağlantılıdır (4).

Makrofajların yüzeyinde patojen bakterilerin yanı sıra hasarlı hücreler ile lipoproteinleri tanıyan çöpçü reseptörleri (scavenger receptor – SR) bulunur. Bu reseptör ailesinde ondan fazla çeşit bulunmakla birlikte aynı zamanda makrofajların kanda ömrü azalan eritrositleri ve apoptoza uğrayan hücreleri bulup yok etmesinde yer alırlar (5).

Diğer bir reseptör ise sitoplazmada bulunan, mikrop ve hasarlı hücreler tarafından ortama salınan ürünleri tanıyan NOD benzeri (NOD-like receptor – NLR) reseptörlerdir. Bu reseptörlerin 20’den fazla türü bulunmakla birlikte hücre içi bakteriler ile proinflamatuvar sitokinleri, yani tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6)’yı tanıyan reseptör grubudur. Ayrıca bu reseptör ailesinin birçok üyesi ile bağlantılı hücre içi multiprotein kompleksi olan inflamazom, hücresel stres ilişkili molekülleri ve çeşitli DAMP’ları bağlar (6). Diğer yandan inflamazomlar hücrede interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin-18 (IL-18) sitokinlerinin üretimini ve salınımını kontrol ederler (Şekil 1).



Şekil 1. NLR Mekanizmasında MAPK ve NF- $\kappa$ B aktivasyonu. NOD bağlayan bölge – NACTH; receptor-interacting protein kinase – RIP2; transforme edici büyüme faktör- $\beta$  aktive edilmiş kinaz – TAK1; TAK1 bağlayıcı protein 1, 2 ve 3 – TAB1, TAB2 ve TAB3; nükleer faktör kappa beta esansiyel modülatörü – IKK $\gamma$ ; nükleer faktör kappa kinaz inhibitörü alfa ve beta – IKK $\alpha$  ve  $\beta$ ; mitojen aktive protein kinaz – MAPK; ekstra-selüler sinyal kinaz – ERK; c-jun N terminal kinaz – JNK; anti mikrobiyal peptit – AMP.

#### 4) İnflamasyonun Modülasyonu (Mediatörler)

##### Sitokinler

Doku ve savunma hücrelerinin katıldığı bu çok karmaşık işleyişte doku için gereken savunma, yeniden yapılanma ve iyileşme sürecine katılan hücrelerin arasında muntazam bir haberleşme ile koordinasyon sistemine ihtiyaç vardır. Böyle bir durumda kendine has hücre reseptörlerine bağlanabilen, immün yanıtı düzenleyen, düşük molekül ağırlıklı ve suda çözünebilir sinyal molekülleri olan sitokinler devreye girerler. Sitokinler inflamatuvar süreci başlatabildikleri gibi durdurabilen bir yapıya da sahip olabilirler. Bu sebeple süreci aktive edenler pro-inflamatuvar, aksine baskılayanlar ise anti-inflamatuvar sitokinler olarak tanımlanırlar. Aynı zamanda olayın durumuna bağlı olarak sınırlı bölgede şekillendiğinde lokal, vücuttaki daha uzak dokularda ya da vücudun tamamında aktivite göstermekle sistemik etki gösterebilirler. Sitokinler ilgili hücrelerin reseptörüne bağlandığında o hücrelerde çeşitli hücresel yapıların veya moleküllerin sentezlenmesini tetiklerler. Bu tetiklenme sürecin artarak ilerlemesine, şiddetlenmesine ya da bir başka safhaya dönmesine neden olur. Diğer yandan bir sitokinin etkisiyle diğer sitokinlerin sentez ve salgısının devreye girmesi inflamasyonun enzimlerde olduğu gibi geri-beslemeye (feedback) benzer kontrol noktalarının olduğunu göstermektedir (7). Günümüzde çok sayıda sitokin tanımlanmış olup bunlar çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Ayrıca birçok farklı türdeki hücrelerden salgılanırlar ve bu nedenle salgılandıkları hücre tiplerine göre isimlendirilirler. Örneğin lenfositlerden salgılanan sitokinler “lenfokin” olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2) (8).

**Tablo 2.** Sitokin ailesi.

| Sitokinler    | Aile                 | Kaynak                                                        | Fonksiyon                                                                   |
|---------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| IL-1 $\beta$  | IL-1                 | Monosit ve makrofajlar                                        | Proinflamatuvar, apoptozis, proliferasyon ve farklılaşma                    |
| IL-4          | IL-4                 | T hücreleri                                                   | Anti-inflamatuvar, T ve B lenfosit proliferasyonu, B lenfosit farklılaşması |
| IL-6          | IL-6                 | Makrofaj, T hücre ve adipositler                              | Proinflamatuvar, sitokin üretimi                                            |
| IL-8          | CXC (Kemokin ailesi) | Makrofaj, epitel ve endotel hücreleri                         | Proinflamatuvar, kemotaktik ve angiogenezis                                 |
| IL-10         | IL-10                | Monositler, T ve B lenfositler                                | Anti-inflamatuvar, proinflamatuvar sitokinlerin inhibitörü                  |
| IL-12         | IL-12                | Nötrofil, makrofaj, dentrik hücreler                          | Proinflamatuvar, NK hücrelerin aktivasyonu, hücrel farklılaşma              |
| IL-11         | IL-6                 | Epitel, nöron ve fibroblast hücreleri                         | Anti-inflamatuvar, akut faz proteinlerin üretimi, farklılaşma               |
| TNF- $\alpha$ | TNF                  | Makrofaj, CD4 <sup>+</sup> lenfosit, adiposit ve NK hücreleri | Proinflamasyon, apoptozis, sitokin üretimi                                  |
| IFN- $\gamma$ | INF                  | NK ve T hücreleri                                             | Edinilmiş ve doğmasal bağışıklık, proinflamatuvar                           |
| GM-CSF        | IL-4                 | Makrofaj, fibroblast ve T hücreleri                           | Nötrofil ve monosit fonksiyonu, makrofaj aktivasyonu, proinflamatuvar       |
| TGF- $\beta$  | TGF                  | Makrofaj ve T hücreleri                                       | Proinflamatuvar sitokin inhibisyonu ve anti-inflamatuvar                    |

Burada bahsedilebilecek bir diğer yapı da lökositlerin inflamasyonun şekillendiği bölgeye göçünü sağlayan sitokin ailesinin üyelerinden kemotaktik ajanlar olan kemokinlerdir. Bu yapılar proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak endotelial hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi çok çeşitli hücre tiplerinden salgılanırlar. Kemokinler monosit ya da makrofaj kemotaktik protein (MCP), makrofaj inflamatuvar protein (MIP) gibi yapıları içerirler (Tablo 3). (9)

**Tablo 3.** Kemokin ailesi

| Kemokin | Sinonim ismi                             | Reseptör                                    | İmmün sistemde görevi                                                       |
|---------|------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| CXCL1   | GRO $\alpha$ , MGS $\alpha$ , KC         | CXCR2                                       | Nötrofil yönlendirme                                                        |
| CXCL2   | GRO $\beta$ , MIP-2 $\alpha$ , fare MIP2 | CXCR2                                       |                                                                             |
| CXCL3   | GRO $\gamma$ , MIP-2 $\beta$             | CXCR2                                       |                                                                             |
| CXCL4   | PF4                                      | Bilinmiyor                                  | Koagulant                                                                   |
| CXCL5   | ENA-78, fare LIX                         | CXCR2                                       | Nötrofil yönlendirme                                                        |
| CXCL6   | GCP-2                                    | CXCR1, CXCR2                                |                                                                             |
| CXCL7   | NAP-2                                    | CXCR2                                       |                                                                             |
| CXCL8   | IL-8                                     | CXCR1, CXCR2                                |                                                                             |
| CXCL9   | Mig                                      | CXCR3                                       | Th1 yanıtı ile Th1, CD8, NK yönlendirme                                     |
| CXCL10  | IP-10                                    | CXCR3                                       |                                                                             |
| CXCL11  | I-TAC                                    | CXCR3                                       |                                                                             |
| CXCL12  | SDF-1                                    | CXCR4                                       | Kemik iliği hedefleme                                                       |
| CXCL13  | BLC, BCA-1                               | CXCR5                                       | B hücresi and Foliküler T hücresi Lenf noduna yerleştirme                   |
| CXCL14  | BRAK                                     | Bilinmiyor                                  | Makrofajları deriye hedefleme                                               |
| Cxcl15  | Lungkine (fare)                          | Bilinmiyor                                  | Bilinmiyor                                                                  |
| CXCL16  |                                          | CXCR6                                       | NK ve lenfosit hücre göçü ile hücre yaşama düzenlenmesi                     |
| CCL1    | I-309, TCA3                              | CCR8                                        | T hücre yönlendirme                                                         |
| CCL2    | MCP-1, JE                                | CCR2                                        | Aktive monosit yönlendirme                                                  |
| CCL3    | MIP-1 $\alpha$                           | CCR1, CCR5                                  | Yardımcı T hücre-dentrik hücre etkileşimi ile NK ve makrofaj hücreleri göçü |
| CCL4    | MIP-1 $\beta$                            | CCR5                                        |                                                                             |
| CCL5    | RANTES                                   | CCR1, CCR3, CCR5                            |                                                                             |
| Ccl6    | C-10, MRP-1 (fare)                       | Bilinmiyor                                  | Bilinmiyor                                                                  |
| CCL7    | MCP-3, Fic, MARC                         | CCR2, CCR3                                  | Monosit hareketi                                                            |
| CCL8    | MCP-2                                    | CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 (insan); CCR8 (fare) | T hücre deriye hedefleme (fare)                                             |
| Ccl9/10 | MIP-1 $\gamma$ , MRP-2 (fare)            | Bilinmiyor                                  | Bilinmiyor                                                                  |
| CCL11   | Eotaxin-1                                | CCR3                                        | Eozinofil ve bazofil göçü                                                   |
| Ccl12   | MCP-5 (fare)                             | CCR2                                        | Aktive monosit göçü                                                         |
| CCL13   | MCP-4                                    | CCR2, CCR3, CCR5                            | Yardımcı T hücre yanıtı                                                     |

|        |                                        |                  |                                                               |
|--------|----------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------|
| CCL14  | HCC-1                                  | CCR1             | Bilinmiyor                                                    |
| CCL15  | Leukotactin-1, HCC-2, MIP-5            | CCR1, CCR3       | Bilinmiyor                                                    |
| CCL16  | HCC-4, NCC-4, LEC                      | CCR1, CCR2, CCR5 | Bilinmiyor                                                    |
| CCL17  | TARC                                   | CCR4             | Yardımcı T hücre yanıtı ve göçü                               |
| CCL18  | PARC, DC-CK1                           | CCR8             | Yardımcı T hücre deriye göçü                                  |
| CCL19  | ELC, MIP-3 $\beta$                     | CCR7             | Lenfoid dokuya NK ve T hücre göçü                             |
| CCL20  | MIP-3 $\alpha$ , LARC                  | CCR6             | B ve dentrik hücrelerin bağırsak lenfoid dokusuna hedefleme   |
| CCL21  | SLC, 6CKine                            | CCR6, CCR7       | Lenfoid dokuya T ve dentrik hücreleri hedefleme               |
| CCL22  | MDC                                    | CCR4             | Yardımcı ve düzenleyici T hücre göçü                          |
| CCL23  | MPIF-1, MIP-3                          | Bilinmiyor       | Bilinmiyor                                                    |
| CCL24  | Eotaxin-2, MPIF-2                      | CCR3             | Eozinofil ve bazofil göçü                                     |
| CCL25  | TECK                                   | CCR9             | Timosit göçü ve T hücreleri bağırsak lenfoid dokuya hedefleme |
| CCL26  | Eotaxin-3                              | CCR3, CX3CR1     | Eozinofil ve bazofil göçü                                     |
| CCL27  | CTAK                                   | CCR10            | Deriye T hücre hedefleme                                      |
| CCL28  | MEC                                    | CCR3, CCR10      | Mukozaya T hücre ve IG hedefleme                              |
| XCL1   | Lymphotactin $\alpha$ , SCM-1 $\alpha$ | XCR1             | CD8 <sup>+</sup> ve dentrik hücre ilişkendirme                |
| XCL2   | Lymphotactin $\beta$ , SCM-1 $\beta$   | XCR1             |                                                               |
| CX3CL1 | Fractalkine                            | CX3CR1           | NK, monosit ve T hücreleri göçü                               |

İnflamasyonda sitokin ve PRR'lere karşı yanıt olarak büyük çoğunluğu makrofaj ve lenfositler tarafından interlökinler sentezlenir ve ortama salınırlar. Günümüzde otuz üçten fazla türü tanımlanmış bu sınıfın; edinilmiş bağışıklığın sağlanması, adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarında değişiklik, inflamasyon sürecinin ilerleyişinin belirlenmesi, kemotaksi (lökositlerin inflamasyon alanına göçü), lökosit proliferasyonunun ve olgunlaşmasının sağlanması gibi çok çeşitli görevleri yerine getirirler.

Tümör nekrozis faktör (TNF) makrofajlardan ve diğer hücrelerden TLR tarafından indüklenerek salgılanan bir inflamasyon mediatörüdür. Proinflamatuvar etki göstererek; ateşin yükselmesini, inflamasyona bağlı serum proteinlerinin sentezini ve



apoptozisi uyarak kaslar gibi çeşitli doku yıkımını arttıran sistemik bir etki oluşturlar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar tarafından meydana gelen şok durumunda çok yüksek seviyelere çıkar ve bu durum ölümcül sonuçlar meydana getirir (10).

Diğer proinflatuvar sitokinler ise interlökin (IL) ailesinin en başta gelen üyeleri olan IL-1 ve IL-6'dır. Üretim ve salgılanmaları direk olarak TNF- $\alpha$  ile yakın ilgilidir. Diğer taraftan IL-1 yoğunlukla makrofajlardan IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki formda sentezlenerek salgılanırlar. IL-1'in salgısı hücrelerde büyümeyi tetiklerken, bazı lökositler olan lenfosit, monosit ve makrofajların aktivitesini sağlar. Ayrıca doğuştan ve kazanılmış bağışıklığın gelişmesinde görev almaktadır. Yoğun miktarda üretimi ve salgısı beyinde hipotalamusu uyarak vücut ateşinin yükselmesine, nötrofil sayısında artışa ve makrofajların lizozomal enzim aktiviteleride artışa sebebiyet verir. Bir diğer proinflatuvar sitokin IL-6 ise makrofaj ve lenfosit gibi birçok hücreden salgılanarak karaciğer hücrelerinde inflamasyona bağlı proteinlerin sentezini uyarır (11). Yara iyileşmesinde görev alan fibroblastların ve kan hücrelerinin büyüme ve farklılaşmalarını sağlar.

İnflamasyonda görev alan bazı IL türleri vardır ki anti-inflatuvar etki ile bu süreci sonlandırma özelliğine sahiptirler. Bu gruba ait en önemli yapılar IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü-1 (transforming growth factor – TGF) olarak adlandırılırlar. Lenfositler tarafından üretilse de IL-10 sürecin yatıştırılması için lenfositlerin gelişimini, edinilmiş bağışıklığı ve nihayet inflamasyonu baskılar (12). Diğer taraftan TGF inflamasyonda birçok hücre tarafından salgılanır ve kan hücreleri gibi diğer hücre tiplerinin gelişimini ve farklılaşmasını sağlar.

Vücutta gelişen viral enfeksiyonlarında savunma ve inflamasyonun düzenlenmesini sağlayan sitokinler interferonlar (IFN) olarak isimlendirilirler. Ortamda oluşan virüs kaynaklı PAMP'lar sentezini ve salınımını uyarak komşu hücrelerde antiviral proteinlerin üretimini sağlar. Bu sitokinler Tip-I (IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ ) (13) ve Tip-II (IFN- $\gamma$ ) (14) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Tip-I IFN uyarıcı bir etki ile hücrel savunmayı başlatırken, tip-II IFN bu patojenlere karşı edinilmiş bağışıklığın oluşmasını sağlarlar (15).

### **Lipid Yapıda Mediatörler**

Sitokin yapısında olmayan çoklu doymamış yağ asiti (polyunsaturated fatty acid – PUFA) olan araşidonik asitin türevleri prostaglandinler (PG), tromboksanlar (thromboxane – TX), lökotrienler (leukotriene – LT) ve doku faktörü (tissue factor – TF) mast hücreleri, trombositler, polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve lenfositlerde sentez edilerek salgılanırlar (16). Bulundukları bölgede vazodilatasyon, düz kas gevşemesi, kemotaksi ve vasküler permeabilitenin değişimi gibi çeşitli etkilere sahiptirler. Genellikle inflamasyonun erken fazında rol oynarlar.

## **Diğer Mediatörler**

İnflamasyon sürecinin genelinde her ne kadar lenfokinler, monokinler ve sitokinler yaygın olarak görev yapsa da bazı farklı yapılar olaya çok çeşitli yollarla iştirak ederler. Bu yapılar doğası gereği inflamasyonun kaynağı lehinde hareket ederek sürecin şiddetlenmesine hatta iyileşmenin başarısız bir şekilde sonuçlanmasına neden olurlar. Bazen bu yapılar inflamasyonun doğrudan kaynağı haline de gelebilirler. Çevresel şartların etkin olduğu ortamda reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species – ROS) ve reaktif nitrojen türleri (reactive nitrogen species – RNS) inflamatuvar olaylara doğrudan dahil olarak ileride açıklanacak çeşitli uyarım, aktivasyon, inhibisyon, baskılama veya tetikleme (indüksiyon) gibi önemli yanıtlara neden olurlar (17).

## **5) Akut ve Kronik İnflamasyon**

İnflamasyon süreci karmaşık bir süreçtir. Fakat gidişatın süresi dikkate alınarak basitçe akut ve kronik olarak iki fazda incelenir. Akut inflamasyon tehdidin ortaya çıkıp tamamen yok edilmesi safhasını içerir ve iyileşme sürecine kadar 7-10 gün kadar sürebilir. Eğer akut faz patojen kaynağın ortadan kalkmasını sağlayacak yeterliliğe sahip değilse haftalar hatta aylar sürebilen kronik inflamasyon süreci başlar. Bu safhada iyileşme sağlanamazsa tehdidin sisteme yayılmasını önleyecek fakat bu şekilde dokuda hasar da oluşturabilecek granülamatöz bir durum şekillenir (18).

Akut ve kronik fazlarda birbirinden ayrı karakterde biyokimyasal ve hücresel yanıtlar meydana gelir. Meydana gelen yanıt lokal ve sınırlı bir alanda meydana gelebilse de tüm dokuları etkileyen sistemik bir durum da şekillenebilir. Akut fazın lokal belirtileri; ağrı, lokal ısı artışı, şişlik, kızarıklık ve fonksiyonlarda azalma olarak sıralanabilir. Durumun böyle belirtilerle başlamasında çeşitli vasküler değişimler ve bundan kaynaklanan dolaşım sisteminden doku içine protein ve hücreden zengin eksudatın sızması önemli rol oynar.

Kronik faz terimi ile inflamasyonun başlangıcını takip eden 10 günden sonraki bir zaman dilimi ifade edilir. Bu süreçte başarılı bir iyileşme dönemine girilebileceği gibi başarı sağlanamayan yetersiz bir yanıtta şekillenebilir. Özellikle enfekte olmuş yara veya yabancı cisim gibi purülent akıntıya sebep olan olaylarda dokuda meydana gelen başarısız ve tamamlanamayacak bir tamir süreci, kronik inflamasyonun karakteristik özelliklerinden biridir. İmmün sistem tarafından mücadele edilmesi zor kalın hücre duvarlı mikroorganizmalar (brusella, tüberküloz vs.) akut faz döneminin atlanarak doğrudan kronik fazın şekillenmesine sebep olurlar. Ayrıca bazı bakteri, mantar ve parazitler TNF- $\alpha$  sentezini arttırarak ağır lenfosit ve makrofaj infiltrasyonuna neden olurlar (19). Bu durum fibröz bir kapsüle sahip granüloma şekillenmesine sebebiyet verir.

## **6) Rejenerasyon, rezolüsyon ve iyileşme**

İnflamasyonun son dönemi o bölgenin hücresel atıklardan arındırılması (rejenerasyon), yeniden yapılanması (rezolüsyon) ve iyileşme gibi aşamalardan oluşur. Ortamda bulunan parçalanmış hücre atıkları temizlenmesi ve sağlıklı dokunun tekrar şekillenmesi rejenerasyon olarak isimlendirilir. Hasar oluşan dokunun yeniden yapılanması başlar ve bu süreçte IL-10 kritik bir öneme sahiptir. Bazı durumlarda dokunun yeniden yapılanması sonrası dokunun kendisi yerine kollajen gibi yapılar tarafından doldurulur ve bu şekilde iyileşme sonucu meydana gelen yapıya skar dokusu adı verilir.

Diğer bir taraftan dokunun iyileşmesi aşamasında bozulan lokal dolaşımı düzelterken, kanamayı durdurarak, çevrelenmiş proteazların, patojen ve parçalanmış hücre artıklarının uzaklaştırılmasını sağlayan, böylece yeniden yapılanma ve iyileşme aşamalarını gerçekleştiren yapılar akut faz proteinleri (acute phase protein – APP) olarak tanımlanırlar. Anti-tripsin, C-reaktif protein (CRP), seroplazmin (Cp), haptoglobin (Hp), serum amiloid A (SAA) ve makroglobulin bu ailenin üyeleridir ve pozitif APP olarak tanımlanırlar. Ayrıca inflamasyonda pozitif APP'lerin sentezinde kullanıldığından miktarları kanda giderek azalan negatif APP türleri (albümin, transferrin, antitrombin, retinol bağlayıcı protein ve transkordin) inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılırlar.

**Tablo 4.** Akut faz proteinleri

|                                    | Pozitif Akut Faz Proteinleri           | Negatif Akut Faz Proteinleri |
|------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------|
| Proteinaz İnhibitörü               | $\alpha$ 1-antitripsin                 | Inter $\alpha$ -antitripsin  |
|                                    | $\alpha$ 1-antikimotripsin             |                              |
|                                    | $\alpha$ 2-makroglobulin               |                              |
|                                    | Antitrombin                            |                              |
|                                    | Inter $\alpha$ -antitripsin inhibitörü |                              |
| Koagulasyon/fibrinoliz proteinleri | Fibrinojen                             |                              |
|                                    | Protrombin                             |                              |
|                                    | Faktör VIII                            |                              |
|                                    | Plasminojen                            |                              |
| Komplement proteinleri             | C1s                                    | Properdin                    |
|                                    | C2                                     |                              |
|                                    | Faktör B                               |                              |
|                                    | C3                                     |                              |
|                                    | C4                                     |                              |
|                                    | C5                                     |                              |
|                                    | C1INH                                  |                              |
| Transport proteinler               | Haptogloblin                           | Transferrin                  |
|                                    | Hemopeksin                             | Transkortin                  |
|                                    | Seruloplazmin                          |                              |
| Diğer protein yapılar              | C-reaktif protein                      | Albumin                      |
|                                    | Serum amiloid A protein                | Transthyretin                |
|                                    | Fibronektin                            | Retinol bağlayıcı protein    |
|                                    | a1-asid glikoprotein                   | Antitrombin                  |
|                                    | Gc globulin                            | Fibrinojen                   |

## SERBEST RADİKALLER

### 1) Serbest Radikaller Nedir?

Serbest radikaller hücresel metabolizmanın çalışması sırasında doğal olarak ortama çıkan, aşırı miktarda arttıklarında ise hücre yaşamını tehdit eden ürünlerdir. Bir atomun ya da molekülün özellikle dış elektron yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulundurması yapısını dengesiz hale getirir ve böylece yüksek oranda reaktif bir özellik kazanır. Bu atom ve moleküller serbest radikaller olarak tanımlanırlar. Serbest radikal haline gelen atom veya molekül kararlı bir hale gelebilmek için üzerindeki elektronu hızlıca aktarma ihtiyacı duyar. Sonuç olarak birçok hücresel ve organik yapıda sürekli şiddetlenen bir zincir

reaksiyon meydana getirerek yapılarda bozulmaya ve hücrelerin yaşamını tehlikeye sokacak hasarlar oluşturmaya başlar. Serbest radikaller üzerine yapılan çalışmalarda serbest radikallerin özellikle oksijen, azot ve sülfür atomları ve bunları içeren yapılarının reaktif türleri (reaktif oksijen türleri – ROS, reaktif nitrojen türleri – RNS) şeklinde meydana geldiği tespit edilmiştir (20) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri

| Radikaller                          | Radikal Olmayan Bileşikler       |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| Reaktif Oksijen Türleri (ROS)       |                                  |
| Süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ )       | Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )   |
| Hidroksil ( $OH^{\cdot}$ )          | Hipokloröz asit ( $HOCl$ )       |
| Peroksil ( $RO_2^{\cdot}$ )         | Hipobromöz asit ( $HOBr$ )       |
| Alkoksil ( $RO^{\cdot}$ )           | Ozon ( $O_3$ )                   |
| Hidroperoksil ( $HO_2^{\cdot}$ )    | Singlet oksijen ( $^1O_2$ )      |
| Reaktif Nitrojen Türleri            |                                  |
| Nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ )       | Nitröz ( $HNO_2$ )               |
| Nitrojen dioksit ( $NO_2^{\cdot}$ ) | Nitrozil kation ( $NO^+$ )       |
|                                     | Nitrozil anyon ( $NO^-$ )        |
|                                     | Peroksinitrit ( $ONOO^{\cdot}$ ) |
|                                     | Alkil peroksinitrit ( $ROONO$ )  |
|                                     | Nitril klörür ( $NO_2Cl$ )       |

Serbest radikallerin miktarı hücrede çevresel veya sistemik etkiler altında artmaktadır. Fakat doğal olarak hücrede devam eden reaksiyonlarda meydana geldiklerinde mitokondrial aktivite, enerji ve bölünme gibi bazı hücresel metabolizma faaliyetlerinin kontrolünü sağlarlar. Diğer yandan oksidatif ya da nitrosatif stres oluşumu durumunda hücrenin yapısını oluşturan yapılarda çoğu zaman tamiri mümkün olmayan hasarlar meydana getirirler. Hücrede en fazla hasar gören biyomoleküler yapılar lipidler, proteinler ve nükleik (DNA, RNA) asitlerdir.

Oksidatif stres sonucu meydana gelen bu hasarlar ROS ve RNS'leri diyabet (21), akciğer hasarı (22), nörodejeneratif hastalıklar (23), katarakt, romatoid artirit (24) ve kanser (25) gibi birçok hastalıklarla doğrudan ilişkili hale getirmektedir. Hastalıkların patofizyolojisinin büyük kısmında inflamasyon kadar ROS ve RNS'ler de önemli rol oynarlar.

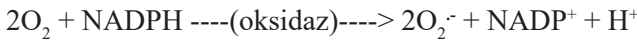
## 2) Reaktif Oksijen Türleri ve Reaktif Nitrojen Türlerinin Mekanizması

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) gösterdikleri etkiler dikkate alınarak pro-oksidan ya da oksidan olarak tanımlanırlar. Serbest

radikallerin büyük çoğunluğu metabolik reaksiyonlar sırasında meydana gelir, ayrıca radikal olan ve olmayan olarak iki ana gruba ayrılırlar. Radikal olanlar dış yörüngesinde en az bir eşlenmemiş elektron bulundurlar. Oksijenin moleküler hali iki eşlenmemiş elektron içerdiğinden kendisi bir radikaldır. Bu yapılara örnek olarak; süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), oksijen radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksil radikali ( $OH^{\cdot-}$ ), alkoksil radikali ( $RO^{\cdot-}$ ), peroksil radikali ( $ROO^{\cdot-}$ ), nitrik oksit radikali ( $NO_2^{\cdot-}$ ) ve nitrojen dioksit radikali ( $NO_2^{\cdot-}$ ) verilebilir. Bunlardan hidroksil radikali gibi yüksek reaktifliğe sahip olanlar eşlenmemiş elektronunu en kolay şekilde vererek stabil bir hale gelme isteği fazla olanlardır. Diğer yandan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipokloröz asit ( $HOCl$ ), hipobromöz asit ( $HOBr$ ), ozon ( $O_3$ ), singlet oksijen ( $^1O_2$ ), nitroz asit ( $HNO_2$ ), nitrosil katyon ( $NO^+$ ), nitroksil anyon ( $NO^-$ ), di-nitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ), nitronyum katyonu ( $NO_2^+$ ), organik peroksitler ( $ROOH$ ), aldehitler ( $HCOR$ ) ve peroksinitrit ( $ONOOH$ ) organizmada serbest radikal olmasa da onların etkisine sahip radikal olmayan türlerdir (20).

### Süperoksit anyonları

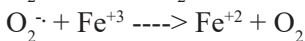
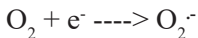
Reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi hücreye hızlı oksijen alımıyla başlar, ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipoksijenaz ve NADPH oksidaz enzimleri tarafından süperoksit anyonları ( $O_2^{\cdot-}$ ) meydana gelir. Bu enzimlerin aktiviteleri sırasında  $O_2^{\cdot-}$  veya hidroperoksil radikalleri ( $HOO^{\cdot-}$ ) ortaya çıkar. Hücre zarlarından  $HOO^{\cdot-}$  hızla geçebilmektedir. Hücrede  $O_2^{\cdot-}$  süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından  $H_2O_2$  ve oksijen çıkan bir reaksiyonla daha az zararlı hale dönüştürülür (26).



Sonraki reaksiyonda  $O_2^{\cdot-}$  SOD tarafından  $H_2O_2$  'e dönüştürülüyor.

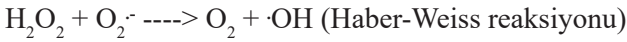


Ayrıca süperoksit radikali bazı demir kompleksleri ile reaksiyona girerek ferrik demiri ( $Fe^{+3}$ ) ferröz demire ( $Fe^{+2}$ ) indirger. Bu reaksiyonlar fenton reaksiyonları olarak adlandırılır ve bu şekilde okside edici ajan olarak görev yapar.



### **Hidoksil radikali**

Hidroksil iyonunun ( $\text{OH}^-$ ) radikal hali olan hidroksil radikali ( $\text{OH}\cdot$ ) çok kuvvetli reaktif özelliğe sahip olduğundan radikal sınıfının en tehlikelilerinden biridir. Organizmanın yapısında bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA moleküllerinde diğer radikallere oranla daha şiddetli hasar meydana getirir. Yoğun oksidatif stres altında artan  $\text{O}_2\cdot^-$ ’ler Fenton ile Haber-Weiss reaksiyonları sonucunda ortamda  $\text{OH}\cdot$  meydana getirirler.



### **Peroksil radikali**

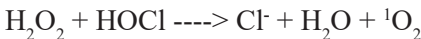
Peroksil radikali ( $\text{ROO}\cdot$ ) oksijenden türetilir. Diğer radikaller ile kıyaslandığında çok daha uzun ömürlüdür. Perhidroksil radikali ( $\text{HOO}\cdot$ ) gibi basit bir yapıda bile şekillenebilir. Yağ asitlerinin peroksidasyonunda ve tümör gelişiminde önemli rol oynar (27).

### **Hidrojen peroksit**

Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) hücrede SOD enzimi tarafından süperoksit radikallerinin substrat olarak kullanıldığı bir dismutasyon reaksiyonunda meydana gelir. Her ne kadar bir radikal olmasa da düşük konsantrasyon seviyesinde bile hücrede hasar meydana getirebilir. Yüksek konsantrasyonlara ulaştığında hücrede enerji üretimini yapan enzimlerde inhibisyona neden olur (28). Kimyasal yapısı gereği hücre zarlarından kolayca geçebilir. Ancak  $\text{H}_2\text{O}_2$  metal iyonlarının varlığında diğer radikallerin etkisiyle  $\text{OH}\cdot$  meydana getirerek özellikle DNA’da önemli hasarlar meydana getirir. Hücresel antioksidan enzimlerden katalaz (catalase – CAT), glutatyon peroksidaz (glutathione peroxidase – GPx) ve peroksiredoksinler (peroxiredoxin – PRx) tarafından bertaraf edilirler.

### **Singlet oksijen**

Singlet oksijen ( $^1\text{O}_2$ ) moleküler oksijenin yarı kararlı, aşırı reaktif ve toksik bir ROS’dir. Nötrofil ve eozinofil hücreleri tarafından üretilirler ve özellikle lipoksijenaz, dioksijenaz ve laktoperoksidaz enzim aktiviteleri tarafından da önemli oranda ortaya çıkarlar. Doku ve DNA’da oksidatif hasarın en önemli etkenlerinden biridir.



### **Hipokloröz asit**

Hipokloröz asit (HOCl) inflamasyonda aktif olan nötrofiller tarafından miyeloperoksidaz enzimi (myeloperoxidase – MPO) ile  $H_2O_2$  ve  $Cl^-$ ’den meydana getirilir. Ortamda bulunan tiyoller ve birçok organik bileşiği (askorbik asit, triptofan, piridin nükleotidler ve üratlar) güçlü şekilde okside eder. Kolesterol, doymamış yağ asitleri ve aynı zamanda DNA’da kloramin bileşiği üzerinden klor hidrin yapıları oluşturur (29).

### **Ozon**

Ozon ( $O_3$ ) hücrede antikor katalizli su oksidasyon yolu (antibody catalysed water oxidation pathway – ACWOP) ile üretilir. İmmün savunma, inflamasyon ve hastalıkların metabolizmasında güçlü bir oksidan olması sebebiyle önemli rol oynar. Ayrıca diğer reaktiflerin ve ROS’lerin meydana gelmesini sağlayabilir. Lipid, protein ve nükleik asitler gibi organik yapılarda bulunan amine, alkol, sülfidril ve aldehit gruplarını okside ederek yoğun hasar meydana getirir. Nükleik asitlerde meydana getirdiği bozulmaların yanı sıra direkt olarak çekirdeğe saldırabilen  $O_3$  kromozomlarda önemli hasarlar meydana getirir.

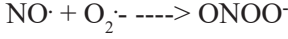
### **Nitrik oksit**

Nitrik oksit (NO) nitrik oksit sentaz (nitric oxide synthase – NOS) enzimleri tarafından arjininin sitruline çevrimi sırasında üretilir. Kan damarlarında ve düz kaslarda gevşemeyi sağlayan ikincil haberci bir mediatör olmasının yanı sıra  $O_2^-$  tarafından radikalleşebilme özelliğine de sahiptir. Aynı zamanda bu iki yapı birleşerek çok güçlü bir oksidan olan peroksinitritlerin kaynağını oluştururlar. Hücrede NO proteinlerde nitrozilasyon gerçekleştirerek enzimatik aktiviteleri ve hücrel redoks reaksiyonlarının düzenlenmesini sağlar. Son yıllarda bu molekül üzerine yapılan çalışmalar nörotransmisyon, kan basıncının düzenlenmesi, düz kaslar, savunma mekanizması ile immün düzenlemede önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (29).

### **Reaktif Nitrojen Türleri**

Reaktif nitrojen türleri (RNS) içinde en önemlilerinden bir tanesi NO ve  $O_2^-$  ile şekillenen peroksinitrit ( $OONO^-$ ) radikalidir. Proteinlerin yapısında bulunan aromatik amino asit rezidüleri  $OONO^-$  tarafından nitrasyona uğrar. Özellikle protein yapısında olan enzimlerde meydana gelen bu değişim yüksek oranda inhibisyona neden olur. Ayrıca lipidleri okside ederken DNA yapısında özellikle guaninde nitrasyona neden olarak hasara sebebiyet verir (27).

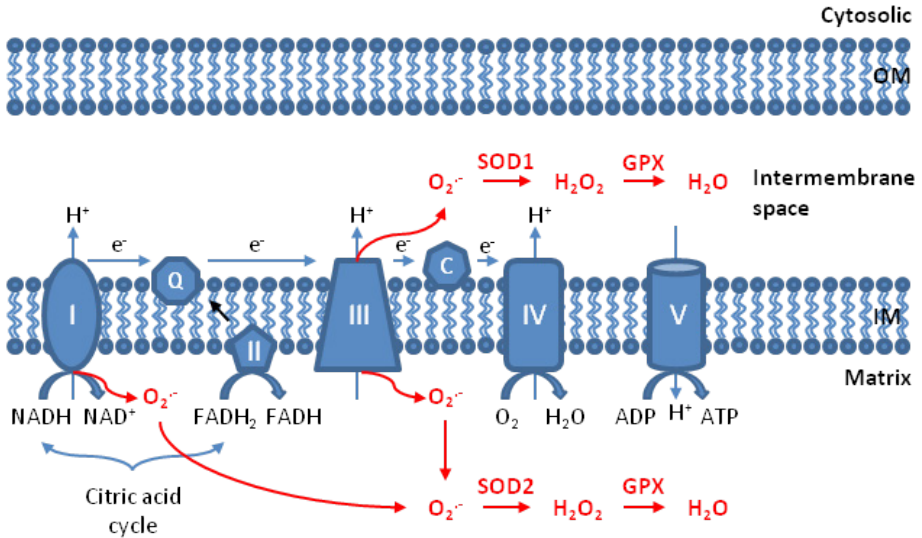




### 3) Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikaller pek çok kaynağa sahip olsa da bu kaynaklar endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılmaktadır. Eksojen kaynaklar uygun olmayan beslenme ve gıda kaynakları, sigara ve alkol gibi kötü alışkanlıklar, toksik kimyasallar, ağır metaller, anormal çevresel şartlar, hastalıklar, uv ışınları ve radyoaktivite olarak kısaca sıralanabilir. Ancak endojen kaynaklar mitokondri, peroksisom ve endoplazmik retikulum gibi organellerin yanı sıra hücrede hayatı devam ettiren çeşitli reaksiyonlardır.

Mitokondri; elektron transport zinciri (electron transport chain – ETS) gibi enerji üretimi için birçok oksidasyon reaksiyonların şekillendiği ve ayrıca hücredeki ROS'lerin önemli kaynağı olan organeldir. Hücrede enerji ihtiyacının arttığı durumlarda, genellikle hücresel yapıların sentezinin başladığı dönemde, enerji üretimi için çok fazla reaksiyon gerçekleşir ve böylece hücre içine çok fazla radikal kaçıışı meydana gelir. Buna ek olarak savunmaya ve buna ait elemanların sentezine ihtiyaç duyulan inflamasyon gibi durumlarda da radikal üretimi artar. Radikaller özellikle ETS'de bulunan kompleks I (NADH dehidrojenaz) ve kompleks III (ubikuinon sitokrom c redüktaz) kesimlerinde meydana gelen reaksiyonlarda üretilirler. (Şekil 2).



Şekil 2. Mitokondride ROS üretimi (30)

Peroksizom yağ asitleri ve kolesterol gibi yapıların hücre içinde oksidaz enzimler tarafından gerçekleştirilen oksidasyon reaksiyonlarıyla ( $\beta$ -oksidasyon) metabolize edildikleri yerdir. Bu reaksiyonlarda  $H_2O_2$ ,  $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$  ve  $NO^{\cdot}$  gibi ROS'ler ortaya çıktığı gibi bunları bertaraf edecek KAT enzimleri de bulunmaktadır.

Endoplazmik retikulum duvarları üzerinde sitokrom enzimler ailesine ait p-450 ve b5 gibi enzimlerin yanı sıra diamin oksidaz gibi enzimler bulundurmaktadır. Bu enzimlerin aktivitesi sırasında ROS'ler oluşmakla birlikte özellikle tiyol oksidaz (Ero1p) enzimi ditiyol gruplarından elektronu  $O_2$ 'ye aktararak  $H_2O_2$  oluşturmaktadır (31).

#### **4) İnflamasyon Mekanizmasında Reaktif Oksijen ve Reaktif Nitrojen Türleri**

Daha önceki yapılan çalışmalar ROS ve RNS'lerin bakteriler üzerine olan bakterisidal etkileri üzerine yoğunlaşmıştı. Günümüz çalışmalar ROS ve RNS'ler bunun çok ötesinde etkilere yol açarak canlı sistemlerinin neredeyse tamamında etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca son bulgular ROS ve RNS'lerin inflamasyon gibi karmaşık bir olayda en başından sonuna kadar çeşitli roller üslendiğini göstermektedir. Örnek olarak lokal gelişen bir olayda düşük miktarlarda ortama salınana ROS inflamasyonu sonlandıracak ve doku bütünlüğünü sağlayacak onarıcı mekanizmaları uyaran bir mediatör olarak rol oynayabilmektedir. Bakteriyel şekillenen inflamatuvar yanıtta ROS üreten enzimler inflamasyon alanını sınırlandırmakla kalmazlar aynı zamanda sisteme yayılımını en aza indirirler. Böyle bir durumda hasar şekillense bile rejenerasyon sürecinin başlamasını sağlayacak bir ortam şekillenmiş olur. Bu ortamda dokuda hasar meydana gelirken neredeyse aynı anda bu hasara yanıt gelişir. Yanıtın bu kadar hızlı meydana gelmesini sağlayanlar  $O_2^{\cdot-}$ ,  $NO^{\cdot}$  ve  $H_2O_2$  gibi ROS'lerdir.

Herhangi bir etkiye bağlı meydana gelen inflamatuvar yanıt hızlıca bu bölgeyi besleyen damarlarda daralmaya neden olarak geçici olsa da etkili bir lokal hipoksiye neden olur. Böylece ortamda oluşan hipoksiyle birlikte değişen gerilim, bradikinin salınımı ve ağrı sinirlerinin uyarımıyla endotel hücrelerde NOS sistemini uyatarak  $NO^{\cdot}$  üretimini tetikler. Salgılanan  $NO^{\cdot}$  düz kaslarda neden olduğu gevşemeyle birlikte bölgede kan akışını artırır ve bu sayesinde reperfüzyon sağlanmış olur. Bölgeye ulaşan oksijenden zengin kan yoğun miktarda  $NO^{\cdot}$  ile reaksiyona girerek  $ONOO^{\cdot}$  gibi birçok çeşitte ROS'nin üretimini artırır. Meydana gelen miktarda fazla ROS ortamda bulunan patojenlere öldürücü etki yapmalarının yanı sıra bölgeye nötrofil ve makrofajlar gibi savunma hücrelerinin göçünü

başlatacak kemoatraktan etki gösterirler. Bunların yanı sıra bölgede reperfüzyonun sağlanması ile hücrelerde ani oksijen doygunluğu meydana gelir. Hücrelerde artan ani enerji üretimi yoğun ROS üretimi sağlar ve böylelikle patojenlere karşı ölümcül etkiyi arttıran “solunum patlaması” meydana gelmiş olur (32). Fakat bu durum aynı zamanda başlangıçta dokunun kendi hücrelerinde de meydana gelen yoğun hasarın bir sebebidir.

İnflamasyonda hasar bölgesinde bulunan veya bölgeye gelmiş hücrelerde mitokondrial aktivite kontrolünde aksamalar meydana gelerek mitokondriden yoğun elektron sızması gerçekleşir. Ortamda bulunan  $O_2^-$  serbest kalan bu eşlenmemiş elektronu kolayca kabul ederek radikal hale geçer. İnflamatuvar sürecin içinde yoğun miktarda ROS oluşturan, ayrıca hasar alarak nekrotik ve hipoksik hale gelen hücrelere komşu olan hücreler bölgeden uzaklaştıkça git gide azalan oranda oksidatif strese maruz kalırlar. Böylece dokuda olayın odağından çevresine doğru bir oksidatif etki gradiyenti oluşur. Bu gradiyent içinde kalan ve az ya da çok etkilenen hücreler oksidatif etkiye karşı bir yanıt geliştirirler. Yanıtın gücü önemli oranda hücrenin tipine, sahip olduğu antioksidan savunma sistemine ve hasara karşı hassasiyetine bağlıdır. Hassas olan hücreler oksidatif stres altında nekroze olur iken daha dayanıklı hücrelerde hasara karşı bazı rejenerasyon ve baskılayıcı mediatörlerin salgılanması tetiklenmektedir. Bu durumda serbest radikaller çoğunlukla inflamasyonla ilişkili adhezyon moleküllerin, sitokinlerin ve apoptozis markerlarının ilgili gen bölgelerini uyarak ekspresyonlarını başlatırlar.

İnflamasyonda sitokinlerin üretimini genetik olarak ifadesini tetikleyen aktivatör protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) gibi transkripsiyon faktörleri bulunmaktadır. Hücrede redoks reaksiyonları ile meydana gelen ROS ile transkripsiyonları düzenlenebilir. Ayrıca bu faktörler doku hasarı ve inflamatuvar yanıta çok geniş bir gen bölgesini düzenleyici görev alırlar.

Çekirdekte inflamatuvar gen bölgeleri NF- $\kappa$ B için önemli bir hedeftir. Bu gen bölgelerinde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, indüklenabilir NOS, majör doku uyumluluk kompleksi (major histocompatibility complex – MHC) sınıf 1 antijenleri, vasküler hücre adhezyon molekül-1 (vascular cell adhesion molecule – VCAM) ve serum amiloid A (SAA) prekürsörü olan çeşitli inflamatuvar yapılar eksprese edilir. Mediatörlerle uyarılmamış ve bu yüzden inflamatuvar yanıt şekillenmemiş hücrelerde NF- $\kappa$ B inhibitörü olan inhibitör kappa B (I $\kappa$ B) ile birleşik inaktif bir formda bulunur. Hücrede NF- $\kappa$ B’yi aktif edici yapılar (IL-1, TNF- $\alpha$ , virüsler, lipopolisakkarit ve iyonize edici radyasyon) inhibitöründen ayırarak işlevsel bir hale gelmesini sağlarlar. Aktive olan NF- $\kappa$ B çekirdeğe geçerek ilgili gen bölgelerinden bahsi geçen yapıların sentezini düzenler. Buna benzer şekilde NF- $\kappa$ B’yi aktivasyonu  $H_2O_2$  konsantrasyonunun atışı ile de mümkündür. Diğer yandan LDL gibi okside olana

fosfolipid yapılar ve NO aynı şekilde NF- $\kappa$ B'yi aktif hale getirirler. İnflamasyonda sitokinlerle ilişkili önemli bir yapı olan NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B kinaz enzimi sayesinde inhibitörü olan I $\kappa$ B'nin fosforilasyonu ile ayrılır. I $\kappa$ B kinaz hücrede endojen olarak oluşan ROS'ler ile aktif hale gelerek etkili NF- $\kappa$ B oluşumuna katkıda bulunur (29).

Hücrede NADPH oksidaz, sitokrom p<sub>450</sub>, NOS, ksantin oksidaz ve ETS inflamatuvar sinyalleri başlatan ROS ve RNS'lere kaynaklık etmektedirler. Ayrıca inflamasyonda görev alan PNL'ler, fagositik hücrelerin ve lenfositlerin hücre zarında O<sub>2</sub><sup>-</sup> üreten NADPH oksidaz enzimi bulunmaktadır ve bu sayede NADPH bağımlı oksidazlar serbest radikal üretimi yapmaktadırlar. Böylelikle NF- $\kappa$ B aktifleşmesi ve proinflamatuvar sitokinlerin salgısı gerçekleşebilmektedir (33).

Diğer taraftan ekstrasellüler sinyal protein kinaz (ERK), c-jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 kinaz enzimlerini içeren mitojen aktive edici protein (MAP) kinaz ailesi inflamasyon ilişkili gen bölgelerinin düzenlenmesini sağlayan bir diğer transkripsiyon faktörleridir. Bu yapılar ortamdaki ROS'ler tarafından uyarılarak NF- $\kappa$ B'nin aktive olmasına ve proinflamatuvar sitokinlerin gen bölgelerinin ekspresyonuna yol açarlar. Ayrıca MAP kinaz ailesi farklı gen bölgelerine ve histon asetilasyon/fosforilasyonuna etki oluşturularak IL-6 ve IL-8 sitokinlerinin ekspresyonuna neden olur. Bu durum inflamasyonda hücreyel yanıtı şiddetlendirir. İnflamasyonda TNF ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkinliğinde görev alan bir diğer transkripsiyon faktörü ise AP-1'dir. Bu iki sitokin AP-1 bağlanma bölgesi olan genler ile doğrudan ilişkilidir. Diğer yandan ROS'ler ve bazı kısımlarda NO bir çeşit regülasyon mekanizmasıyla c-fos ve c-jun genlerinin ekspresyonunu arttırırlar. Ayrıca H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aynı şekilde fakat daha zayıf olarak bu genler üzerine etkilidir. Buna ek olarak hücre büyümesi, proliferasyonu ve farklılaşmasında, ayrıca hayatta kalma ve apoptozunda görevli transkripsiyon faktörlerini uyaran MAP kinaz ailesinin üyesi JNK'nın aktivitesini önemli oranda arttırır (34).

Sonuç olarak ROS ve RNS'ler hücrede inflamasyon başlamasıyla artarak mediatör olarak bazı kaskadların başlamasına ve böylece inflamasyonun akıbeti ile süresini belirleyebilmektedir. Diğer yandan inflamasyonun kendisi ROS ve RNS'lere kaynaklık etmektedir. Ancak serbest radikalleri oluşturan diğer etkenler aynı şekilde inflamatuvar yanıtı ya başlatmakta ya da var olan yanıtın şiddetini arttırmaktadır. Her geçen gün inflamasyon üzerine yapılan çalışmalarda ROS ve RNS'nin sadece sitokinler üzerine değil bazı gen bölgeleri ve mediatörler üzerine de etkili olduklarını gösterilmektedir. Hastalık patogeneğinde önemli yer alan inflamasyon ve ROS/RNS ilişkisi ortaya konuldukça tedavi için yeni yollar da ortaya çıkmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında nasıl ki sitokin ve mediatörler inflamasyon mekanizmasının ana hattını oluşturuyorsa ROS ve RNS'ler bu hattın kavşaklarında git gide daha çok yer almaya başlamaktadır.

## Kaynakça

1. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5276130.
2. Makowski L, Chaib M, Rathmell JC. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. *Immunological Reviews*. 2020;295(1):5-14.
3. Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *The Journal of biological chemistry*. 2014;289(51):35237-45.
4. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.
5. Zani IA, Stephen SL, Mughal NA, Russell D, Homer-Vanniasinkam S, Wheatcroft SB, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*. 2015;4(2):178-201.
6. Saxena M, Yeretssian G. NOD-Like Receptors: Master Regulators of Inflammation and Cancer. *Front Immunol*. 2014;5(327):1-16.
7. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002;420(6917):846-52.
8. Hoeppli RE, Wu D, Cook L, Levings MK. The Environment of Regulatory T Cell Biology: Cytokines, Metabolites, and the Microbiome. *Front Immunol*. 2015;6(61):1-14.
9. Griffith J, Sokol C, Luster A. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:659-702.
10. Galluzzi L, Kroemer G. Necroptosis Turns TNF Lethal. *Immunity*. 2011;35(6):849-51.
11. Andus T, Bauer J, Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology*. 1991;13(2):364-75.
12. Komai T, Inoue M, Okamura T, Morita K, Iwasaki Y, Sumitomo S, et al. Transforming Growth Factor- $\beta$  and Interleukin-10 Synergistically Regulate Humoral Immunity via Modulating Metabolic Signals. *Front Immunol*. 2018;9(1364):1-15.
13. Wang L, Ning S. "Toll-free" pathways for production of type I interferons. *AIMS Allergy Immunol*. 2017;1(3):143-63.
14. Weber F. Antiviral Innate Immunity: Introduction. Reference Module in Life Sciences. 2020;B978-0-12-809633-8.21290-9:1-7.
15. Horner SM, Gale M, Jr. Intracellular innate immune cascades and interferon defenses that control hepatitis C virus. *J Interferon Cytokine Res*.

- 2009;29(9):489-98.
16. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(5):986-1000.
  17. Cumpstey A, Feelisch M. Free Radicals in Inflammation. In: Cavaillon J-M, Singer M, editors. *From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic. Inflammation*. Weinheim: Wiley-VCH; 2017. p. 695-726.
  18. Adams DO, Hamilton TA. The Activated Macrophage and Granulomatous Inflammation. In: Iversen OH, editor. *Cell Kinetics of the Inflammatory Reaction*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1989. p. 151-67.
  19. Mezouar S, Diarra I, Roudier J, Desnues B, Mege J-L. Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonist Interferes With the Formation of Granulomatous Multinucleated Giant Cells: New Insights Into Mycobacterium tuberculosis Infection. *Front Immunol*. 2019;10(1947):1-14.
  20. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(11):1287-312.
  21. Yarıbeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020(8609213):1-13.
  22. Erol N, Saglam L, Saglam YS, Erol HS, Altun S, Aktas MS, et al. The Protection Potential of Antioxidant Vitamins Against Acute Respiratory Distress Syndrome: a Rat Trial. *Inflammation*. 2019;42(5):1585-94.
  23. Rekatsina M, Paladini A, Piroli A, Zis P, Pergolizzi JV, Varrassi G. Pathophysiology and Therapeutic Perspectives of Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(1):113-39.
  24. Hadjigogos K. The role of free radicals in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Painminerva Med*. 2003;45(1):7-13.
  25. Khanna R, Karki K, Pande D, Negi R, Khanna R. Inflammation, free radical damage, oxidative stress and cancer. *Interdiscip J Microinflammation*. 2014;1(1):1-5.
  26. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(23):5839-48.
  27. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2015;30(1):11-26.
  28. Peters S, Griebisch M, Klemm M, Haueisen J, Hammer M. Hydrogen

- peroxide modulates energy metabolism and oxidative stress in cultures of permanent human Müller cells MIO-M1. *Journal of Biophotonics*. 2017;10(9):1180-8.
29. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;20(7):1126-67.
  30. Li X, Fang P, Mai J, Choi ET, Wang H, Yang X-f. Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. *J Hematol Oncol*. 2013;6(1):1-19.
  31. Gross E, Sevier CS, Heldman N, Vitu E, Bentzur M, Kaiser CA, et al. Generating Disulfides Enzymatically: Reaction Products and Electron Acceptors of the Endoplasmic Reticulum Thiol Oxidase Ero1p. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(2):299-304.
  32. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015;6:524-51.
  33. Panday A, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol Immunol*. 2015;12(1):5-23.
  34. Kim EK, Choi E-J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2010;1802(4):396-405.





## ● Bölüm-6●

# İNFLAMASYONDA AKCİĞER ve BÖBREK İLİŞKİSİ

*Hüseyin Serkan EROL<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı  
Kastamonu, Türkiye. hserol@kastamonu.edu.tr , ORCID: 0000-0002-9121-536X



Vücutta farklı organ ve dokular birbiri arasında hücresel, moleküler ve mekanik yapıları içeren kompleks biyolojik bağlantılarla haberleşebilir ya da meydana gelen patolojik durumlarda birbirleri üzerine etkide bulunabilirler. Bu iletişimin temel amacı vücut dengesini korumaktır. Her ne kadar olumsuz etkileşimli bir patolojiye bağlı olarak vücut dengesinin bozulması nedeniyle oluştuğu düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalar olaya sistemik inflamasyon ve mediatörlerin de dahil olduğunu göstermektedir (1, 2).

Vücutta organlar bu tarz bir iletişimin yanı sıra bazı ortak görevler de üstlenirler. Özellikle akciğer ve böbrek arasındaki ortak görevler tüm sistemin dengesinde önemli rol oynar. Bu görevler; asit-baz dengesi, kan basıncı, vücut sıvı dengesi ile karbondioksit ve bikarbonat konsantrasyonunun ayarlanmasıdır. Ayrıca bu görevlere kalbin de dahil olduğu kardio-pulmo-renal etkileşim bulunmaktadır (3) Kalp hastalıklarında böbrek ve akciğerde ortaya çıkan patolojilerin temelinde mekanik ve fizyolojik denge unsurları ağırlıklı yer alırken, akciğer-böbrek ilişkisinde çoğunlukla inflamatuvar sitokinler ve mediatörler ile serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stres bulunmaktadır (4).

### **Akciğer**

Akciğer; kan ve hava arasında gaz değişiminin gerçekleştiği dışarıyla temas eden geniş yüzey alanına sahip bir organdır. Yapısı epitelyum, intersitisyel doku ve endotelyum olmak üzere üç temel tipte incelenir. Ayrıca kan damarları ve kapillerler açısından zengin bir yapı izlenir. Savunmada çok çeşitli özelliklere sahip lenfoid dokulardan gelen lenfosit ve plazma hücreleri ile kemik iliğinden gelen histiyosit, alveolar makrofajlar veya granülositlere sahiptir (5). Solunumda hava-kan arasında gaz değişimi; havanın içeri alınması ve dışa verilmesi (ventilasyon), oksijenin akciğerden kana, karbon dioksitin ise havaya geçmesi (difüzyon) ve kana geçen oksijenin diğer dokulara dağılımı (perfüzyon) olmak üzere üç mekanizma ile gerçekleşir. Bu mekanizmalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir dengesizlik diğer organ ve dokular tarafından kana oksijen verilerek, kalp gücü artırılarak ve ilave olarak ventilasyon hızlandırılarak telafi edilebilir (6).

### **Akciğer Savunma Sistemi**

Akciğer dışarıyla en fazla temasta olan organlardan biridir. Bu nedenle inhalasyon ile dışarıdan alınan birçok patojen ve yabancı ajan hava yolu epitelyumu ile temas eder. Bunlar akciğerin epitelyal hücrelerinin salgıladığı müsin, lizozim, laktoferrin, defensin ve nitrik oksit gibi çeşitli savunma yapıları ile karşılaşır. Bu yapılar enfeksiyöz etkenlere karşı özellikli olmayan bir savunma tabakasını oluştururlar. Akciğer epiteli tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 beta

(IL-1 $\beta$ ) ve granülosit/makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi sitokinleri, bölgede inflamatuvar hücreleri aktive eden platelet aktive edici faktörü (PAF) ve reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species – ROS) gibi inflamasyonu tetikleyici bir takım inflamatuvar mediatörleri salgılayabilmektedir (2). Salgılanan sitokinler araşidonik asit metabolizması üzerinden eikosanoidlerin üretilmesini sağlar ve böylece akciğer dokusu goblet hücrelerinden mukus salgısını gerçekleştirebilirler (7).

Oksijenin difüzyonunun yanı sıra akciğer yüzey geriliminin oluşmasında görevli sürfaktan akciğerin alveolar yüzeyini tamamen kaplar. Sürfaktanın içeriğinde 4 önemli protein bulunmakta olup bunlar sürfaktan protein A-D (SP A-D) olarak isimlendirilirler. Bu SP'lerden sadece A ve D önemli oranda savunmada görev alır. Bu protein yapılar bakteri yüzey proteinleri üzerine lökosit aktivitesini düzenler ve bunların opsonizasyonunu sağlar (8). Plazma hücreleri epitelyal yüzeyin bir diğer koruyucu yapısı olarak immünglobülin A (IgA)'yı salgılayarak mikrobiyal yapışma ve viral bağlanmayı engeller. Ayrıca patojenlere bağlanarak bunların fagositoz yoluyla bertaraf edilmesine yardımcı olur. Salınan IgA'nın yetersiz üretimi tekrar eden atipik solunum yolu enfeksiyonlarına sebebiyet verir (9). Diğer yandan immün globülin E (IgE) önemli derecede epitel hücre duyarlılığını artırır. Yüzeyde mast hücreleri, B lenfosit, basofil ve nihayetinde eozinofil üzerindeki reseptörlere bağlanarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, araşidonik asit metabolizmasının başlamasıyla prostaglandin, lökotrien ve histaminin salgısını tetikler (10).

### **Akciğer inflamatuvar hücreleri**

Makrofajlar dış ortamla fazlaca ilişkili olan akciğerde en fazla bulunan inflamatuvar hücre tipidir. Akciğerin hava yollarında, interstisyumunda ve alveollerinde yer alır. Dokuda tek başlarına patojenlere karşı güçlü bir savunma gerçekleştiremeseler de akut ve kronik inflamasyon mekanizmasında düzenleyici bir role sahiptirler. Ayrıca makrofajlar dokunun en önemli sitokin, kemokin ve diğer inflamatuvar mediatörlerinin kaynağıdır. Diğer yandan ancak dentritik hücrelerle birlikte güçlü fagositoz etkinliğine sahiptir. Epitelyal hücreler ve makrofajlar sitokin ve kemokinlerin salınımını gerçekleştirerek bölgeye nötrofillerin ilgisini ve göçünü sağlarlar, böylece lokal inflamasyonu tetiklerler (11).

Dentritik hücreler T hücre proliferasyonunu düzenleyen antijen sunan (antigen-presenting cell – APC) hücrelerdir. Kemik iliğinde üretilerek kan yoluyla dokuya ulaşır ve hava yolu boşluklarına, alveolar septum ile pulmoner kapillerlerin altına yerleşirler. Bu hücreler makrofajlarla birlikte hava yolundan gelen patojenlere karşı ilk savunmayı gerçekleştiren savunma hattıdır (12). Dentritik hücre

reler fagositozla alınan patojenden antijen üretirler ve lenf dokusuna göç ederek immün bir yanıt oluşturmak için antijeni burada yerleşik T hücrelerine tanıtırılar.

İlk savunma hattında görev alan makrofajlar ve dokunun epitelium hücreleri sitokin ve kemokin salınımını gerçekleştirdiğinde nötrofiller farklılaşarak kandan bölgeye sızarlar. Hatta nötrofiller enfeksiyon ya da hasar bölgesine bakteri, virüs, tümör ve mantarlara karşı savunma amaçlı görevlendirilen ilk hücredir. Enfeksiyona karşı gelişen yanıt boyunca nötrofiller pulmoner kapillerlerden hava boşluklarına sızarak yıkım enzimleri, antimikrobiyal proteinler ve ROS'ler sayesinde hâkim olan patojeni yok eder (13).

Akciğerin tüm hava yolu ile parankiminde lenfositler yer almaktadır. Bu hücreler B ve T olmak üzere iki önemli aileye ayrılmaktadır. T lenfositler timusta üretilerek farklılaşırlar ve hücrel immüniteden sorumludur. B lenfositler ise kemik iliğinden köken alırlar ve immünglobulin sentezleyerek humoral bağışıklığı sağlarlar. CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücreleri T lenfositlerin iki önemli alt grubunu oluşturmakla birlikte CD4<sup>+</sup> aynı zamanda yardımcı T hücreleri (T helper – Th) olarak bilinir. Th1 ve Th2 olmak üzere iki alt gruba ayrılan Th'ler inflamasyonda farklı sitokin salınımlarını gerçekleştirirler. Özellikle Th1 proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$  sentezi gerçekleştirerek patojenlere ve tümör hücrelerine karşı hücrel bir yanıt meydana getirir (14). Diğer yandan Th2 ise IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 sitokinleri ile eozinofilleri stimüle ederek IgE'nin de katıldığı humoral bir yanıt oluşturur. CD8<sup>+</sup> hücreleri antijene spesifik olmayan doğal öldürücü T hücreleri (natural killer T – NKT) grubunu altında barındırır. NKT'ler diğer NK'ler gibi tümör, bakteri, hücre içi parazit ve virüslere karşı savaş verir (15).

Dokuda eozinofiller en az bulunur ve sıklıkla parazitler, alerjik ve kronik enfeksiyonlarda aktif olarak sayıca artarlar. Aynı makrofaj ve epitelium hücreleri gibi önemli temel büyüme faktörleri, sitokin, araşidonik asitten türetilen prostaglandin, lökotrien ve tromboksanlar ile özel proteinlerin kaynağıdır. Ayrıca mast hücrelerinin büyüme, degranülasyonu ve kemotaksisini sağlayan büyüme faktörlerini salgılar (16).

Mast hücreleri sinir ve kan damarları etrafına yerleşmiş bulunarak çok çeşitli reseptör ve uyarım mekanizmalarıyla aktive olurlar. Üzerlerinde IgE reseptörü bulundurur ve histamin, lökotrienler, sitokinler, kemokinler, proteazlar gibi yapıların yanı sıra hava yolunda inflamasyonu tetikleyen birçok faktörü üretirler. Diğer yandan mast hücreleri doğal bağışıklıkta parazitlere karşı savunma gerçekleştirirken dokunun tamiri ve anjiyogenezinde görev alır (17).

### **Akciğerde inflamatuvar mediatörler**

Diğer tüm dokularda olduğu gibi sitokinler inflamasyonun ve immünitenin düzenlenmesi amacıyla salgılanan polipeptit yapılardır. Hücrelerde otokrin, parakrin ve endokrin özellikte etkiler meydana getirirler. Bu görevlerini hücre zarında bulunan özelleşmiş reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler. Bağlandıkları hücrelerde ikinci habercilerin oluşumunu sağlayarak, membran proteinlerin ekspresyonlarında artma ya da azalmaya, salgılama ve proliferasyona sebebiyet verirler. Bazı durumlarda bağlandıkları hücrede farklı sitokinlerin etkisinin basılanmasını veya stimülasyonunu sağlarlar. Savunma hücrelerinin inflamasyon alanına göç ve hareketini sağlayan sitokinler ise kemokinler olarak tanımlanır. Sitokintler birbirleri arasında sinerjik ya da antagonist etkileşimlerde bulunabilirler (18).

İnflamasyon mekanizmasında sitokinler meydana getirdikleri etkilerin özelliğine göre inflamatuvar yanıtı güçlendiren ya da tetikleyenler proinflamatuvar, diğer yandan yanıtı düzenleme, azaltma veya söndürmeyi sağlayanlar ise anti-inflamatuvar olarak sınıflandırılırlar. İnflamatuvar yanıtın aktivasyonunda ve çoğunlukla akut fazında TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) pro-inflamatuvar sitokinler olarak görev alırlar. Özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  pro-inflamatuvar sitokinleri endotel hücrelerinde adezyon molekülleri, savunma hücrelerinde katapsin ve kollegenaz gibi yıkım enzimlerinin sentezi, T lenfositlere antijen üretimi ve ayrıca inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu gibi çok önemli görevler üstlenirler. Bu sitokinlerin aksine inflamasyonu baskılamak ya da çözmek üzere görevli IL-10, IL-1ra (19) ve transforme edici büyüme faktör-beta (transforming growth factor – TGF)- $\beta$  önemli anti-inflamatuvar sitokinlerdir. Akciğerde alveolar makrofajlar tarafından üretilen anti-inflamatuvar sitokinler inflamatuvar yanıtı azaltarak olayı kontrol altına alır. Akciğer dokusunda bulunan neredeyse tüm hücrelerde TGF- $\beta$  için özellikli bir reseptör bulunmaktadır. Bu reseptörün uyarımı dokuda yara iyileşmesi ve sonrasında skar oluşumunu tetikler. Ayrıca monositler, T hücreleri ve NK hücrelerinden salgılanan IL-10 proinflamatuvar sitokin üretimini durdurarak inflamatuvar yanıtı baskılar (20).

### **Akciğerde İnflamasyon**

Akciğerde inflamasyonun ilerleme mekanizması, şiddeti ve süresi akciğerin akut ve kronik durumunun seyrini belirler. Bulaşıcı enfeksiyöz etkenler veya enfeksiyöz olmayan nedenlere karşı ani gelişen inflamatuvar cevap akut akciğer hasarına (acute lung injury – ALI) sebebiyet verir. Bu cevaba neden olabilen enfeksiyöz (bakteri, virüs, mantar vs.) veya non-enfeksiyöz (hava kirliliği, toksik gazlar, uygun olmayan ventilasyon vs.) etkenler akciğere hava yoluyla gelebil-

diği gibi bazı durumda inflamatuvar yanıt oluşturabilecek ajanlar akciğere kan yoluyla (sepsis, endotoksinler, lipid vs) da ulaşabilir. Maruz kalınan etkenin enfeksiyöz olup olmamasından ve ayrıca giriş yolundan bağımsız olarak yaygın ve şiddetli gelişen cevap (özellikle; akut respiratuvar distres sendrom – ARDS) akciğer parankiminde yaygın alveolar hasara ve solunum yetmezliğine neden olur. Ani gelişen inflamatuvar yanıt çoklu organ yetmezliğinin de kaynağı olabilen sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir ve ölümcül sonuçlar ortaya çıkabilir. Diğer taraftan kronik obstruktif akciğer hastalıklarının (KOAH) diğer organlarda olumsuz etkiler oluşturduğu da bilinmektedir (21). Akciğerde akut inflamasyon ve diğer sistemler arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalarla açıklayabilecek bilgiler bulunsa da kronik inflamasyon ve diğer sistemlerle ilişkisi hala tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Akciğerin akut inflamatuvar yanıtı enfeksiyon etkenlerinin erken dönemi veya indirekt olarak ALI meydana getiren durumlarda ortaya çıkmaktadır. Sepsis, bağlantılı organlarda fonksiyonel kayıplar ve şok gibi durumlar akut inflamasyonu tetikler. Bahsedilen durumlar dışında yaygın doku hasarı oluşması sepsiste olana benzer şekilde inflamatuvar yanıt başlatabilmektedir (22, 23). Akciğerde lokal olan akut inflamatuvar yanıtın başlangıcında mikrobiyal ürünlerden veya hasarlı hücrelerden kaynaklanan endojen hasar ilişkili moleküler yapılar (danger-associated molecular pattern – DAMP) akciğer makrofajları ve epitelyumda bulunan toll benzeri reseptörlere (toll-like receptor – TLR) bağlanarak edinilmiş bağışıklığı aktif hale getirir. Hücresel meydana gelen değişimler (otokrin ve parakrin etkiler) endotel adezyon molekülleri gibi proinflamatuvar mediatörler ve sitokinler arasında etkileşimine neden olarak yanıtın git gide artmasına neden olur. Bu artış polinükleer nötrofillerin farklılaşması ve göçü ile hüморal bağışıklık, serbest radikaller, büyüme faktörleri, nöropeptitler, nitrik oksit, proteazlar, prostaglandinler ve tromboksanlar tarafından desteklenir (24). Böylece yoğun inflamasyon sonucunda artan alveoler-kapiller bariyerlerin geçirgenliği dokuda proteinden zengin ödem sıvısı ve hava boşlularında sıvı birikimi gibi ALI/ARDS'nin karakteristik bulgusu ortaya çıkar.

Hücre zarında ve endozomlarda yer alan, 10'dan fazla tipi bulunan TLR'ler patern tanıyan reseptörler (PRR) olarak tanımlanırlar. Hücre yüzeyinde bulunan TLR'ler ile PAMP'ların temas etmesi doğal ve edinilmiş bağışıklık yanıtları meydana getirir. Bu reseptörler gram pozitif bakteri ve peptidoglikan yapılar (TLR-2) ile gram negatif bakterilerin protein-lipopolisakkarit ligantlarını (TLR-4) hassasiyetle tanırlar. Diğer yandan hücre içinde bulunan sitoplazmik PRR'lerin geneli nükleotit oligomerizasyon domain benzeri reseptörlerini (NOD-like receptor – NLR) meydana getirerek doğal bağışıklığın regölasyonunu sağırlar. NRL'lerin

iki alt tipi olan NOD1 ve NOD2'nin aktivasyonu reseptör etkileşimli kinaz 2 (receptor-interacting protein kinase 2 – RIP2) aracılıklı bir mitojenik aktive protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) aktivitesine sebep olur. Ayrıca NLR'ler bakterilere ait spesifik parçaları tanımlayarak sitoplazmada bir sinyal meydana getirmek için inflammasome ile kompleks meydana getirir (25).

Savunma sistemi hücreleri ve reseptörler tarafından PAMP'ların tanınmasıyla NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon ve hücre büyüme faktörlerin, proinflamatuvar (TNF- $\alpha$  ve IL-8) sitokinlerin, adezyon molekülleri ve kemokinlerin transkripsiyonu sonrası salınımı gerçekleşir. Kapiller damar endotellerinde TNF- $\alpha$ 'nın stimülasyonu ile E ve P selektin, hücre içi adezyon molekülü 1 (intracellular adhesion molecule 1 – ICAM 1) ve vasküler adezyon molekülü 1 (vascular adhesion molecule 1 – VCAM 1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonları artar (26). Adezyon moleküllerinin yoğun ekspresyonu nötrofil adezyonunu artırır. Böylelikle aktive olan nötrofillerden daha fazla IL-8 salınarak daha fazla nötrofilin bölgeye ulaşması sağlanır. Dentritik hücreler yabancı antijenlerle Th1 ve Th2 hücrelerinin yanıtını tetikler. Bu süreçte makrofaj ve nötrofiller patojene karşı özellikli olmayan bir mücadele sürdürmektedir. Dentritik hücrelerin gerçekleştirdiği olay ile T ve B lenfositleri aktive hale gelerek daha spesifik bir savunma gerçekleştirmeye başlarlar. T hücreleri büyüme faktörleri ve sitokin salınımı yaparak makrofajların aktivitesini düzenler (27).

Bazen meydana gelen inflamatuvar yanıt olayı çözmeye yetecek yeterlilikte olmayabilir. Bu durumda ortamda artan hücresel uyarıma sebep olan bakteriyel toksin gibi ürünler ve diğer inflamatuvar mediatörler lokal etkiyi aşan sistemik bir etki meydana getirirler. Bu sistemik yanıt akut faz proteinleri (acute phase protein – APP), komplement proteinler (CD44 gibi) ve koagülasyon kaskadının aktivasyonunu kapsar. Granülosit, mast hücreleri ve plateletler gibi kanın hücresel elemanlarının aktive hale gelmesi proinflamatuvar yapıların salınmasına ve degranülasyona neden olarak akciğerdeki lokal inflamasyonun sistemik hale gelmesine katkıda bulunur (28). Bu durum birçok organ sisteminde olumsuz etkilerle sonuçlanır.

Akciğerde akut inflamatuvar yanıtı oluşturan etkenlerin bertaraf edilememesi ya da tamir ve yeniden yapılanma sürecinin tamamlanamaması sonucunda kronik inflamasyon süreci başlar. Başka bir deyişle kronik inflamasyon akciğer dokusundaki hasarlı ve ölü hücrelerin uzaklaştırılmaya çalışılacağı, doku iyileşme/yenilenmesinin sağlanmaya çalışılacağı ve ayrıca tehlikenin azaltılması ve yayılmasını önlemek için enfeksiyöz etkenin sınırlandırılacağı (granümatöz inflamasyon) bir süreçtir (29). Önemli oranda makrofajlar ve lenfositler olaya dahil inflamatuvar hücrelerdir. Diğer taraftan akut süreçte olduğu gibi bu süreçte de



birçok hücre tarafından sitokinler salınır. Bu sitokin salınımı inflamatuvar yanıtın şeklini ve süresini değiştirir. Sürecin uzamasıyla devreye profibrotik hücrelerden Th2 hücreleri devreye girer ve büyük oranda olayda yönetici konumdadır (30). Kronik inflamasyonda sitokinler ise daha çok hücre akışı, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenezden sorumludur. Ayrıca sitokinler; nötrofil, dentritik hücre, monosit ve lenfositlerin reseptörlerine bağlanarak özellikle nötrofillerin akciğer parankimine ve solunum yollarına göçünü düzenler.

## **Böbrek**

Böbrekler dolaşım sistemine renal arter ile abdominal aorta ile bağliken renal venler ile *vena cava*'yla bağlidir. Ayrıca üreterler vasıtasıyla idrar kesesiyle ilişkilidir. Renal korteks ve medulla olmak üzere iki bölgesi vardır. Renal korteks bölgesinde glomerül olarak tanımlanan kapillerden meydana gelen yumak şeklinde yapılar meydana gelmiştir. Renal medulla bölgesinde ise piramidal yapılar oluşmaktadır. Bu yapılar sayesinde vücut sıvı dengesi, ozmolarite, elektrolit konsantrasyonları ve toksinlerin uzaklaştırılmasını sağlarken akciğerinde katkı sağladığı kan ve doku sıvılarının asit-baz dengesini de korumaktadır. Sodyum, glikoz, amino asit ve suyun geri emilimini gerçekleştirirken hidrojen, amonyum, potasyum ve ürik asidi kandan uzaklaştırır. Ek olarak vitamin D'yi aktif formu olan kalsitriole dönüştürerek vitamin metabolizmasında görev alır. Aynı zamanda eritropoetin ile renin gibi hormonların salgılandığı yerdir. Dolaşım sisteminin önemli bir regülasyon sistemi olan renin-anjiyotensin sisteminde renin salgısı yaparak anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin converting enzyme – ACE) sayesinde kan basıncı ve doku sıvı hacmini ayarlar.

## **Böbrek Savunma Sistemi**

Böbrek yapısında çeşitli yapı ve özellikte birçok savunma hücrelerini barındırmaktadır. Bu hücreler ağırlıklı olarak doku homeostazında görev almaktadır. Parankimal hücreler ile makrofajlar, dentritik hücreler, regülatör T hücreleri (Treg), NK ve CD8 hücreleri diğer türlere göre daha yakın ilişkidir. Patojenler gibi dış etkenlerin ya da inflamatuvar hücre kaynaklı inflamatuvar mediatör gibi dahili etmenlerin etkisiyle böbrekte doku hasarının tamiri ve homeostazın sağlanmasını amaçlayan düzenleyici bir yanıt meydana gelir (31).

## **Böbrek savunma hücreleri**

Nötrofiller inflamasyon sürecinde ROS'lar, proteazlar, birçok hücre tarafından salgılanabilen inflamatuvar mediatörler ve sitokinlerle aktivite edildiği gibi aynı zamanda hareketlenmeleri sağlanabilir. Böbrek hasarı oluşumu sonrası P se-

lektin ve ICAM ile endotelyuma yapışan nötrofil renal interstisyuma göç eder. İnflamatuvar etkilere karşı ilk savunma hattını oluşturan yapılardan biridir (32).

Savunma hücrelerinden biri olan dentritik hücrelerin yüzeyinde PAMP'ları tanıyan TLR'ler bulunmaktadır. Patojenlerle temas etmesiyle antijen üretir ve T lenfositleri aktif hale getirerek savunma yanıtını daha da artırır. Dentritik hücreler antijen sunma ve inflamasyonda düzenleyici etkileri ile sadece önemli bir inflamatuvar hücre değil aynı zamanda doğal ve edinilmiş bağışıklık arasında bir köprü oluşturmaktadır (33). Aynı akciğerde olduğu gibi TLR'lerin uyarılmasıyla bu hücrelerden sitokin ve kemokin salınımı gerçekleşir.

Böbrekte makrofajlar olarak sınıflandırılan mononükleer fagositik hücreler çeşitli kemotaktik faktörlerin etkisiyle inflamatuvar sürece katılırlar. Ayrıca doku dışında dolaşımda bulunan monositler hasarı izleyen süreçte böbrek dokusuna sızarlar. Bahsi geçen makrofajlar; proinflamatuvar, klasik şekilde aktive olanlar (M1) ve doku onaran, alternatif şekilde aktive olan (M2) olarak iki alt grupta sınıflandırılır. M1 tip makrofajlar TLR ve IFN- $\gamma$  tarafından düzenlenir ve M2 tipe farklılaşmasında IL-4 ve IL-13 görev alır. Akut dönemde makrofajlar M1 olarak devam ederken kronikleştikçe M2 tip makrofaj artar (34).

T lenfositler inflamasyon başladıktan kısa bir süre sonra aktive olarak böbrek dokusuna birikirler. Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör (signal transducer and activator of transcription – STAT) 4 ve STAT6 yaygın hasarı önlemek için Th1 ve Th2'nin gelişimini sağlar. Th1 hücreleri IFN- $\gamma$  üreterek inflamatuvarı şiddetlendirirken IL-4 sentezleyen Th2 hücreleri süreci baskılayıcı bir rol üstlenir (35).

### **Böbrekte inflamatuvar mediatörler**

Böbrek epitelyum hücreleri ve lökositlerden inflamasyonda önemli görevleri olan birçok sitokin salınımı yapılabilmektedir. Böbrek inflamasyonunda proinflamatuvar olarak görev yapan sitokinler; IL-2, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$ , GM-CSF, monosit kemoatraktan protein-1 (monocyte chemoattractant protein – MCP), makrofaj inflamasyon protein-1 (macrophage inflammatory protein – MIP) ve C-X-C kemokin motif ligand 1 (C-X-C motif chemokine ligand – CXCL) olarak sıralanabilir (33). Kemokinler ise lökositlerin inflamasyon sürecinde görev almasını sağlayan, Th1 ve Th2 hücrelerini düzenleyen sitokin benzeri yapılardır. C, CC, CXC ve CX<sub>3</sub>C olarak dört gruba ayrılan bu yapılar, peptit zincirindeki sisten rezidüsünün sayısı ve yeri üzerinden isim alan yapılardır. Kemokinler TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinler, ROS'ler, NF- $\kappa$ B, TLR uyarımı ve komplement aktivasyonu ile ortama salınırlar.

Lökositlerin yapışması ve hareketini sağlamak amacıyla inflamasyonda adez-

yon molekülleri üretilir. Ayrıca endotel hücrelerine yapışan lökositler inflamasyonun başlamasına ve ayrıca hücrelerde hasara neden olur. Adezyon molekülleri ICAM-1, E-selektin ve P-selektin olarak sıralanabilir.

### **Böbrekte İnflamasyon**

Epitelyumda meydana gelen inflamasyon ve görev alan lökositler endotelial ve tubular hasarda yer alırlar. İnflamasyonun erken fazında lökositler endoteliumda selektin ve adezyon moleküllerine bağlanarak farklılaşarak aktive olduklarında böbrek interstisyumuna göç ederler. Hasarlı epitelyum hücrelerinden TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , C-C motif kemokin 2 (CCL2) ve CCL4 gibi proinflatuvar sitokinler salınmaya başlar (36). Ayrıca TLR 2 endotel hasarda önemli bir faktördür. Nötrofil inflamasyon bölgesine ilk ulaşan hücrelerdir. Oluşan hasara karşı dokuyu korumada tek görevli olan nötrofiller değildir. Aynı zamanda diğer lökositler tarafından da inflamatuvar süreç yönetilir. Böbrekte meydana gelen iskemi ve sonrasında dokunun reperfüzyonu inflamatuvar yanıtın önemli sebepleri arasında yer alır (4). Dokuda hasar sonrası ortamda oluşan DAMP'lar sayesinde doğal bağışıklık reseptörleri olan NLR ve TLR'lerin mikrobiyal olmayan aktivasyonu gerçekleşir. Bu yapılar DAMP ve PAMP'ları tanıyabilen dokuda yerleşik savunma hücreleri ile parankimal hücrelerde üretilir. Reseptörlerin uyarımıyla birlikte c-Jun N-terminal kinaz (JNK), NF- $\kappa$ B ve MAPK gibi hücre içi yolları tetikleyerek kemokinler ile proinflatuvar sitokinlerin üretimini ve salınmasını sağlar. İnflatuvar yanıtta dahil olan tüm hücreler arasında kompleks bir iletişim ve organizasyon bulunmaktadır. Epitelyum hücrelerinden güçlü bir kemoatraktan kompleman olan C5a'nın üretimi başlar. Kompliment sistem sadece böbrekte lokal değil sistemik bir inflamatuvar yanıtta da artabilmektedir (37).

Hasar oluşumunun ardından endotelium ve epitelyumdan salgılanan birçok sitokin inflamatuvar yanıtın güçlenmesini sağlar. Diğer taraftan TLR'lerin (TLR2, TLR3 ve TLR4) ekspresyonunun artması CCL2 ve CCL5 gibi komplemanların da artışına neden olur ve böylece interstisyel lökosit infiltrasyonu gerçekleşir (36). Hasara karşı meydana gelen inflamatuvar yanıt böbrek epitelyumunda TLR2 ve TLR4'ün önemli oranda ekspresyonunu başlatır. Hatta TLR4'ün uyarımı ile birlikte araşidonik asitten lipid kaynaklı mediatörlerin üretildiği mekanizmada görevli siklooksijenaz 2 (cyclooxygenase 2 – COX 2) enzimi ekspresyonunu artırır (38).

Makrofajlar ve dentritik hücreler diğer lökositleri aktive edebilecek TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CCL'ler gibi proinflatuvar sitokinleri üretirler. Diğer taraftan Treg hücreleri sitokin stimülasyonu ile aktive olur. CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücrelerini tanıyan T hücre reseptörü (T cell receptor – TCR) üretimi yükselir. İnflamasyonun baş-

langıcından bir süre sonra böbrek dokusuna hareketi ve dokudaki sayısı artmaya başlar (39).

Doğal öldürücü (natural killer – NK) hücreleri inflamasyonun başlangıcından bir süre sonra mediatörlerin uyarımıyla dokuya sızar. IFN- $\gamma$  üretimiyle nötrofil-lerin göçü birlikte doğal bağışıklık yanıtı meydana getirir. APC’ler antikoagülan etki göstererek ACE1, IL-6, IL-18 gibi proinflamatuvar mediyatörleri baskırlar (40). Bu baskılama renal homeostazı sağlayarak inflamasyonun doku üzerine etkisini azaltır.

### İnflamasyonda Akciğer ve Böbrek İlişkisi

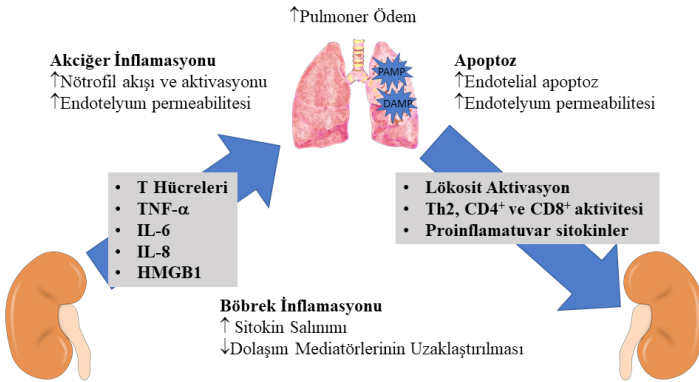
Yeni çalışmalar böbrek ve akciğer arasında gelişen patofizyolojik, proinflamatuar ve immünolojik ilişkileri ortaya koymaya çalışmaktadır. Çünkü pulmoner veya renal disfonksiyon gelişen durumlarda her iki organ dokusunda meydana gelen değişimler birbirinden bağımsız olamayacak kadar benzerdir. Bu ilişkinin daha çok savunma sisteminde, inflamatuvar yanıtta ve mediatörlerinde normal dengenin kaybıyla meydana geldiği izlenmektedir (**Tablo 1**).

**Tablo 1.** Böbrek ile akciğerdeki inflamatuvar sürecin ortak inflamatuvar mediatörleri

| İnflamatuvar Hücre veya Mediatör                  | Böbrek-Akciğer ilişkisi                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T Lenfosit                                        | Böbrekte inflamatuvar yanıtta ortalama 1 gün sonra sürece dahil olur. Pulmoner ödem, endotel hasarı ve kaspaz-3 yoluyla apoptoz başlatır.                     |
| TNFR1 bağımlı apoptoz ve kaspaz-3 bağımlı apoptoz | Dolaşımda bulunan TNF TNFR1 reseptörü aracılığıyla kaspaz-3 ve NF- $\kappa$ B uyarımıyla endotelial hücrelerde apoptoz başlatır ve pulmoner ödeme sebep olur. |
| TLR4 ve HMGB1                                     | Dolaşımda bulunan HMGB1 akciğer inflamasyonunu TLR4 aktivasyonu başlatır. Akciğerde ödem ve nötrofilin sızmasını sağlar.                                      |
| NF- $\kappa$ B                                    | Akciğer endotelyumunda apoptoz ve inflamasyonu başlatır. Pulmoner ödem meydana getirir.                                                                       |
| IL-6                                              | Dolaşıma geçen IL-6 akciğer endotelial hücrelerde IL-8 üretimini tetikleyerek nötrofillerin buraya göçüne ve akciğer dokusunda hasara neden olur.             |
| IL-8                                              | Böbrek inflamasyonu sonrasında akciğere nötrofil göçünü sağlar. Akciğer dokusunda hasar meydana gelmesine neden olur.                                         |

Böbrekte gelişen bir inflamatuvar yanıt IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler ile T lenfosit farklılaşması ve aktivasyonu gibi kompleks bir inflamasyon kaskadı başlatır. Nötrofillerin aktive olması ve endotelyum hasarına bağlı kapiller permeabi-

litenin artması pulmoner ödemi meydana getirebilmektedir (1). Bu nedenle kana geçen IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  miktarı artar. Diğer taraftan sistemik inflamatuvar yanıt gelişmesi durumunda IL-6 ve IL-8'in dolaşımdaki miktarının aynı şekilde arttığı gözlenir (41). Deneysel çalışmalar IL-6'nın nötrofil infiltrasyonu, kapiller permeabilite artışıyla pulmoner hasar oluşan ALI/ARDS'de akut inflamasyonla karakterize böbrek hasarında (acute kidney injury – AKI) olduğu gibi görev yaptığı bilinmektedir (42). Hatta dolaşımda bulunan IL-6 miktarı pulmoner dokuda bulunan miktardan daha fazla olabilmektedir. Diğer yandan böbrekte fonksiyon kayıpları dalak, karaciğer ve makrofajların katılımıyla böbrek dışı IL-6 üretimini artırır (43). Çünkü küçük proteinler gibi IL-6'nın böbrek ile kandan uzaklaştırılması proksimal tübül hücrelerinde gerçekleştirilir (1). Böbrek ve akciğer ilişkili inflamatuvar yanıtta bir diğer önemli sitokin IL-8'dir. Bir sitokin olması yanı sıra nötrofil hücrelerini bölgeye çeken bir kemokin olarak da görev yapar. AKI'nin meydana gelmesiyle akciğer ve kanda IL-8 miktarının önemli oranda arttığı, böylelikle akciğere nötrofil infiltrasyonunun artmasına ve pulmoner ödeme neden olan permeabilitenin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir (43, 44). Diğer yandan IL-6 dolaşımla akciğer endotellerinde IL-8 ile benzer fonksiyonlara sahip CXCL1 ekspresyonunu artırarak bölgeye nötrofil akışını sağlamaktadır. Benzer şekilde böbrek inflamasyonunda kanda izlenen diğer bir sitokin ise yüksek mobilite grubu protein B 1 (high mobility group B, HMGB) hem böbrek hem de akciğerde TLR'ler aracılığıyla etki gösterir (43). Bahsedilen sitokinler dışında kalan ICAM gibi adezyon molekülleri, MIP2, sitokin ile indüklenen nötrofil kemotaktan 2 (cytokin-induced neutrophil chemoattractant – CINC), CXCL2 ve NF- $\kappa$ B gibi kemokinler böbrek inflamatuvar yanıtından sonra akciğerlerde de artar (1) (Şekil-1).



**Şekil 1. Akciğer ve Böbrek İnflamasyon İlişkisi**

Diğer bir proinflatuvar sitokin olan ve apoptozisi uyaran mediatör TNF- $\alpha$  böbrek inflamasyonu sonrası akciğer sıvısında arttığı belirlenmiştir (43). Artan TNF- $\alpha$  nötrofil ve mononükleer hücreleri aktive ettiği gibi aynı zamanda COX-2 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (inductable nitric oxide synthase – iNOS) ekspresyonunu tetikler. Akciğer hücrelerinde hasarla birlikte tümör nekrozis faktör reseptörü 1 (tumor necrosis factor receptor – TNFR) aracılığıyla apoptozu başlatan kaspaz yolağını uyarır (1, 2).

Akciğer ve böbrek arasındaki inflamasyon sürecindeki ilişki sadece mediatörler ile sınırlı kalmaz. İnflamasyon ile tetiklenen ROS'ler aynı mediatörler gibi bazı sitokinlerin üretilmesini sağlarken bazı savunma hücrelerinin de aktive olmasına neden olur. Özellikle nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi inhibisyonunun şekillenmesi nitrik oksitten ROS ve reaktif nitrojen türleri (reactive nitrogen species – RNS) üretimine aracılık eder. Ayrıca RNS'ler TNF- $\alpha$  ile aktive edilen nötrofillerden miyeloperoksidaz enzimi (MPO) tarafından üretilerek patojenlere karşı kullanılır. Fakat bu ürünler aynı zamanda endotelial hücrelerde proinflatuvar ve protrombotik yanıtlar meydana getirir (2). Böbrek dokusunda veya akciğer dokusunda inflamasyon yanıtında üretilen ROS yanıtı kuvvetlendirerek daha fazla savunma hücrelerinin aktive olmasına ve ortama daha fazla mediatör salınmasına neden olur. Böylece iki organ arasında akut inflamasyon sürecindeki birbiri üzerlerine meydana gelen etki giderek artar.

Böbrekte meydana gelen inflamatuvar yanıt mediatörler aracılığıyla akciğer dokusunda hasar meydana getirir ve bunda T lenfositlerin rolü tartışılmazdır. Mediatörler ile aktive olan T lenfositleri (özellikle CD8<sup>+</sup>) böbrekteki inflamasyon yanıtı takiben akciğer dokusuna hareket eder. Akciğer dokusunda aktive T lenfositlerin etkisiyle apoptoz ve permeabilitede artış şekillenir. Diğer yandan nötrofiller de T lenfositler gibi böbrekte inflamatuvar yanıtın ardından akciğere doğru hareketlendiği bilinmektedir (45).

Sonuç olarak böbrek veya akciğer inflamatuvar yanıt şekillendiğinde bu olayın sadece meydana geldiği organla sınırlı olmadığı, ayrıca homeostazın bozulması dışında da çeşitli mediatörlerle birbirlerini etkiledikleri mekanizmalar bulunmaktadır. Bu etkileşime dolaşım yoluyla inflamatuvar sitokinler, makrofajlar, T hücreleri ve ROS/RNS'ler aracılık etmektedir. En güçlü etkileşimler sitokin ve kemokinler yoluyla gerçekleştiği düşünülmekle beraber humoral bağışıklık sistemi çeşitli hücreleriyle iki organ arasında ilişkiye katkıda bulunmaktadır. İnflamasyon mekanizması aydınlatıldıkça yeni bağlantıların zamanla ortaya çıkacağı muhtemeldir.

## Referanslar

1. Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(1):48-60.
2. Lukán N. Immunological Mechanisms and Clinical Aspects in Pulmonary-Renal Syndrome: A Review. In: Sakkas L, Katsiari C, editors. *Updates in the Diagnosis and Treatment of Vasculitis*: IntechOpen; 2013. p. 73.
3. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk H-W, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2433-48.
4. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM, Zatz R, Câmara NOS. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front Pharmacol*. 2019;10(1192).
5. Hartl D, Tirouvanziam R, Laval J, Greene CM, Habel D, Sharma L, et al. Innate Immunity of the Lung: From Basic Mechanisms to Translational Medicine. *J Innate Immun*. 2018;10(5-6):487-501.
6. Abbas AM, Sakr HF. Effect of selenium and grape seed extract on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *J Physiol Biochem*. 2013;69(3):527-37.
7. Newman JH, Sheller JR. Arachidonic Acid Metabolites in the Healthy Diseased Lung. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1984;288(2):75-80.
8. Nayak A, Dodagatta-Marri E, Tsolaki A, Kishore U. An Insight into the Diverse Roles of Surfactant Proteins, SP-A and SP-D in Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2012;3(131):1-21.
9. Pilette C, Ouadrhiri Y, Godding V, Vaerman J-P, Sibille Y. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited. *Eur Respir J*. 2001;18(3):571-88.
10. Hall S, Agrawal DK. Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):316-29.
11. Malek M, Hassanshahi J, Fartootzadeh R, Azizi F, Shahidani S. Nephrogenic acute respiratory distress syndrome: A narrative review on pathophysiology and treatment. *Chinese Journal of Traumatology*. 2018;21(1):4-10.
12. Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, Walker J, Sarmiento X, Guardiola J, et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res*. 2009;2:1-11.
13. Cohen AB, Rossi M. Neutrophils in normal lungs. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(2P2):S3-S9.
14. Chen K, Kolls JK. T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:605-33.



15. Paget C, Trottein F. Role of type 1 natural killer T cells in pulmonary immunity. *Mucosal Immunol.* 2013;6(6):1054-67.
16. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:1-14.
17. Komi DEA, Mortaz E, Amani S, Tiotiu A, Folkerts G, Adcock IM. The Role of Mast Cells in IgE-Independent Lung Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):377-87.
18. Gouwy M, Struyf S, Proost P, Van Damme J. Synergy in cytokine and chemokine networks amplifies the inflammatory response. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(6):561-80.
19. Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):517-34.
20. Culley FJ. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. *Immunology.* 2009;128(2):151-63.
21. Ragaller M, Richter T. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Emerg Trauma Shock.* 2010;3(1):43-51.
22. Herrero R, Martin-Loeches I, Artigas A. The Complex Interaction between Sepsis and Lung Injury. In: Vincent J-L, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2012.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 149-59.
23. Zhao X, Dib M, Andersson E, Shi C, Widegren B, Wang X, et al. Alterations of Adhesion Molecule Expression and Inflammatory Mediators in Acute Lung Injury Induced by Septic and Non-septic Challenges. *Lung.* 2005;183(2):87-100.
24. Carta S, Castellani P, Delfino L, Tassi S, Venè R, Rubartelli A. DAMPs and inflammatory processes: the role of redox in the different outcomes. *Journal of Leukocyte Biology.* 2009;86(3):549-55.
25. Leiva-Juárez MM, Kolls JK, Evans SE. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense. *Mucosal Immunol.* 2018;11(1):21-34.
26. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6008.
27. Kim B, Kim TH. Fundamental role of dendritic cells in inducing Th2 responses. *The Korean journal of internal medicine.* 2018;33(3):483-9.
28. Ansar W, Ghosh S. Inflammation and Inflammatory Diseases, Markers, and Mediators: Role of CRP in Some Inflammatory Diseases. In: Ansar W, Ghosh S, editors. *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease.* New Delhi: Springer India; 2016. p. 67-107.



29. Perez RL, Rivera-Marrero CA, Roman J. Pulmonary granulomatous inflammation: From sarcoidosis to tuberculosis. *Semin Respir Infect.* 2003;18(1):23-32.
30. Gieseck RL, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nature Reviews Immunology.* 2018;18(1):62-76.
31. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, Rees AJ. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(10):738-53.
32. Ramesh G, Reeves WB. Inflammatory cytokines in acute renal failure. *Kidney Int.* 2004;66:S56-S61.
33. Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of Inflammation in Acute Kidney Injury. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:1-12.
34. Meng X-M, Tang PM-K, Li J, Lan HY. Macrophage Phenotype in Kidney Injury and Repair. *Kidney Dis (Basel).* 2015;1(2):138-46.
35. Guo L, Wei G, Zhu J, Liao W, Leonard WJ, Zhao K, et al. IL-1 family members and STAT activators induce cytokine production by Th2, Th17, and Th1 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2009;106(32):13463-8.
36. Chung ACK, Lan HY. Chemokines in Renal Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):802-9.
37. Song N, Thaïss F, Guo L. NFκB and Kidney Injury. *Front Immunol.* 2019;10(815):1-12.
38. Feng Q, Liu D, Lu Y, Liu Z. The Interplay of Renin-Angiotensin System and Toll-Like Receptor 4 in the Inflammation of Diabetic Nephropathy. *J Immunol Res.* 2020;2020:1-11.
39. Sharma R, Kinsey GR. Regulatory T cells in acute and chronic kidney diseases. *American journal of physiology Renal physiology.* 2018;314(5):F679-F98.
40. Ortega LM, Fornoni A. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* 2010;2:49-62.
41. Ahuja N, Andres-Hernando A, Altmann C, Bhargava R, Bacalja J, Webb RG, et al. Circulating IL-6 mediates lung injury via CXCL1 production after acute kidney injury in mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2012;303(6):F864-F72.
42. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(4):402-14.

43. Teixeira JP, Ambruso S, Griffin BR, Faubel S. Pulmonary Consequences of Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):3-16.
44. Altmann C, Andres-Hernando A, McMahan RH, Ahuja N, He Z, Rivard CJ, et al. Macrophages mediate lung inflammation in a mouse model of ischemic acute kidney injury. *American journal of physiology Renal physiology.* 2012;302(4):F421-F32.
45. Lie ML, White LE, Santora RJ, Park JM, Rabb H, Hassoun HT. Lung T Lymphocyte Trafficking and Activation during Ischemic Acute Kidney Injury. *J Immunol.* 2012;189(6):2843-51.

## ● Bölüm-7●

# KURŞUN AĞIR METALİNE MARUZ KALMA YOLLARI ve SAĞLIĞA OLAN OLUMSUZ ETKİLERİ

*Necmettin AKTEPE<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Mardin, Türkiye  
e-mail:necmettinaktepe@artuklu.edu.tr





## GİRİŞ

Kurşun dünyanın birçok yerinde yaygın kullanımına sahip, ekolojik sisteme ciddi zarar veren çevresel kirliliğe ve sağlık sorunlarına neden olan zehirli etki-leri de bulunan bir elementtir. Endüstride oldukça sık kullanılan, bu nedenle de-  
vamlı maruz kalmak zorunda olduğumuz bir elementtir. Kurşun biyolojik yararı bulunmayan bir elementtir. Bir tarzda vücuda alınan kurşun belli miktardan iti-baren zehir etkisi yapmakta ve çeşitli sağlık sorunları oluşturabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2000) çalışma alanlarında kurşuna 0.1 mg/m<sup>3</sup>' kadar izin vermektedir. (Seven, 2018)

Kurşun atom numarası 82 olan atom ağırlığı 207.19 g/mol, özgün ağırlığı 11.34 g/cm<sup>3</sup> olan ve Pb (Plumbum) sembolüyle gösterilen, diğer metallerde oldu-ğu gibi ısıyı, elektriği iletebilen, yoğunluğu yüksek parlak bir elementtir. Kurşun nispeten reaktif olmayan bir geçiş elementidir. Çoğu metallerin aksine kurşun, düşük erime noktasına sahip olması, kolaylıkla şekil verilebilmesi, alaşım oluş-turmada ideal bir metal olması ve yumuşaklığı nedeniyle endüstride geniş bir kul-lanım alanı bulmaktadır. Günümüzde kurşun, inşaat ve sıhhi tesisat malzemeleri-nin yapımı, yapı kaplamaları, kablo imalatı, yalıtım malzemesi ve lehim imalatı, nemlenmeye karşı astar boyada, böcek ilaçları, saç boyası ve kozmetik, kauçuk sanayii, cam sanayii, patlamaya karşı motor sanayii gibi geniş bir kullanım ala-nı mevcuttur (Dündar ve Aslan R, 2005). Sanayide çok kullanılması nedeni-y-le insanlarda da kurşuna maruziyet çok yaygın bir sağlık sorunudur. Bu durum gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde büyük sorunlar oluşturmaktadır (Özbolat, 2016). Kurşun metal sülfürik ve fosforik aside direnir, ancak hidroklorik veya nitrik aside direnç göstermez; sonuçta çözünür. Asetik asit gibi organik asitler, oksijenin varlığında kurşunu çözer (Boldyrev, 2018).

Kurşun reaksiyona girmeye pek meraklı bir element değildir, ancak bazı şart-lar dâhilinde suda yavaşça çözülebilecek bir yeteneğe sahiptir. Bu nedenle kurşun nemli ortamlarda kolaylıkla oksitlenir. Kurşun atmosferdeki karbondioksit ile re-aksiyona girerek kuşun karbonat oluşur. Doğada en çok bulunan kurşun, bileşik-leri; sülfür içeren galena (PbS), karbonat içeren serüsit (PbCO<sub>3</sub>) ve sülfat içeren anglesittir (PbSO). Kurşun karbonat kurşuna bir koruma tabakası sağlar. Kurşu-nun endüstride kullanım alanının çok oluşu ve bazı durumlarda çözünürlük gös-termesi bu ağır metale maruziyeti de artırmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başlıca sorun haline gelmektedir. Kurşunun en çok maruz kaldığımız organik formu ise tetraetilkurşun (Pb(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>)'dur. Özellikle çocukların kullandığı oyuncaklardaki maddelerdeki kurşunun tam olarak arındırılmaması onların ma-ruziyetini daha da artırmaktadır. Çocukluk dönemi kurşun maruziyeti gelişmekte olan ülkelerde daha çok görülmektedir. Çocuklarda kurşun maruziyeti yetişkin-

lere oranla daha ciddi sorunlar oluşturabilmektedir (Dündar ve Aslan R, 2005).

Biyolojik olarak vücuda katkısı olmayan, biyokimyasal reaksiyonlarda yer almayan, insan sağlığını tehdit eden bir ağır metal ve nörotoksindir. İnsanlar tarafından binlerce yıldır bilinen ve kullanılan ağır bir metaldir Ayrıca vücuda girdiği zaman depolanmakta ve vücut dışına atılımı zor olmaktadır. Nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, kardiovasküler ve renal sistemler dahil olmak üzere birçok vücut sistemini etkileyen toksik bir maddedir. Maruz kalınan kurşunun cinsi, tane büyüklüğü, emilimin olduğu doku, kişinin fizyolojik özellikleri vücut ortamında çözünme durumu nedeniyle kanda yüksek oranda bulunabilmektedir. Atmosferde de bazı kurşun tanecikleri görülmektedir. Parçacık büyüklüğü taşınmada belirleyicidir. Büyüklüğü 2µm çapından fazla olanlar emisyonu uygundur. Bunlar genellikle kurşun karbonat ve kurşun sülfat şeklindedir. Bunların iri tanecikli olanları ıslak veya kuru birikim şeklinde toprak ve suya karışmaktadır. Topraktaki elementlerle sıkıca birleştiği için asit karakterli toprak hariç diğer toprak cinslerinden yeraltı suyuna karışma oranı oldukça düşüktür. Onun için yeraltı sularından canlılara geçiş oranı oldukça düşüktür. Toprakta buna bu metalik kurşun bitki ve çeşitli canlılara aktararak besin zincirine dâhil olmaktadır (WHO, 2001).

Kurşun, yer kabuğunda düşük seviyelerde, özellikle kurşun sülfat olarak bulunur. Çevresel kurşuna maruziyetin ana sebebi fosil yakıtlar, madencilik, kurşun asit piller, cephanesinin mühimmatı, boyalar, metal ürünler, (lehim ve borular) ve X ışınlarını koruyan cihazların kullanımıdır (Tchounwou vd, 2012). Mesleki kurşun maruziyetinin başlıca sebebi kurşun tozlar, kurşun buharlarının havadan inhalasyon yoluyla alınmasıdır. Kurşun genellikle ağız yoluyla alınır, sindirim sistemi yoluyla emilerek vücuda transfer olur. Bazı durumlarda çözünür inorganik kurşun deri yoluyla da emilerek vücuda girdiği gösterilmiştir (Mohammadyan, vd., 2019). Bağırsaklar yoluyla emilim yaşa bağlı olarak değişmektedir, erişkinlerde emilim oranı % 10 civarında iken bu oran çocuklara % 40'a kadar çıkmaktadır. Vücuda giren kurşunun % 85- 90'ı kanda eritrositlerin zarına bağlanarak, % 1'i serbest ve geri kalanı da serum albüminine bağlı olarak taşınmaktadır. Vücuttan atılma hızı da oldukça yavaştır, kandan yaklaşık 30 günde, kemiklerden ise yaklaşık 27 yıllık bir sürede atılabilmektedir. Uzun süreli kurşuna maruziyet ise ömür boyu depolanmakla sonuçlanmaktadır. Vücutta depolanması parankim ve yumuşak dokular olarak dağılmaktadır. Yetişkin bir insanda depolanan kurşunun % 94'ü diş ve kemik dokudur (Erickson ve Thompson, 2005)

Akü ve pil üretiminde ve geri dönüşümünde çalışanlar, döküm işçileri, kurşunlu kimyasal işçileri, cam işçileri ve radyatör tamircileri birinci derecede kurşuna maruz kalan kişilerdir. İkinci ve orta sıklıkta maruz kalanlar ise; trafikte görevli emniyet mensupları, poligon eğitimcileri, kurşun maden işçileri, plastik işçileri, gazete

basım işçileri, lastik işçileri ve ev tamircileridir. Üçüncü ve daha az sıklıkla maruz kalanlar; yapı işçileri, su tesisatçıları, otomobil tamircileri, inşaat yıkım işçileri, kablo üretim işçileri ve toprak seramik işçileridir (Vijayakumar vd, 2012)

Ağır akut kurşun zehirlenmesinde kan serum düzeyleri 80 µg/dl gibi yüksek ölçülür. Belirtileri genellikle karın ağrısı, eklem ağrıları, kabızlık, libidoda kaybı, iştahsızlık, anemi, böbrek harabiyeti, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve kısa süreli hafıza kaybı, primer motor sinirlerde aksonal dejenerasyona görülebilmektedir (Akbal, vd., 2015). Kronik maruziyette ise kan serum kurşun düzeyi 30-70 µg/dl civarındadır. Hastaların çoğu belirti vermemekle beraber kas ağrıları, halsizlik, sinirlilik, uykusuzluk, iştah kaybı, kısa süreli hafıza kaybı ve konsantrasyon güçlüğü ve gibi bazı belirtiler görülebilmektedir (Rosin, 2009).

Çevre ve halk sağlığı için sorun oluşturan kurşunun canlılara bulaşmasını engellemek için kullanım alanlarının bilinmesi kişilerin bilinçlendirilmesi ve ona göre tedbir alınması gerekmektedir.

## **1. Kurşun Maruziyetinde Muhtemel Kaynaklar**

**1.1. Sigara ve Gıdalar:** Sigara içmeyenler için, günlük kurşun alımına en büyük katkı gıda ve tozun yutulmasından kaynaklanmaktadır. Gıda tüketim maddesi olarak tahıllar ve bakliyat yüksek düzeyde kurşun içerebilir ve baharatlar kurşunla kirlenmiş olabilir. Metal kutularda depo edilen veya piyasaya sürülen kurşun içerikli gıda tüketim maddesi kutularının kullanımı, özellikle asitli yiyecekler veya içecekler söz konusu olduğunda yiyecek veya içeceğin kurşun içeriğini önemli ölçüde artırabilmektedir. Kurşun bulaşmış sularda yetişmiş balık tüketilmesi insanlara geçişi kolaylaştırmaktadır. Metal kutularda alkol ve alkollü içeceklerin muhafazası ve depo edilmesi alkollü içeceklerin asitli olması nedeniyle ve asit ortamda kurşunun daha çabuk eriyebilmesi neticesinde kurşun tüketiciye rahatlıkla geçebilecektir. Kurşun sırlı seramik veya çanak çömlek yemek takımlarından yiyeceklerle taşınması da yine bir maruz kalma kaynağıdır. Sigara içmek kurşun alımını önemli ölçüde artırmaktadır. Emzirme döneminde anne sütünden az miktarda da olsa kurşun atılabilmekte ve bebekte kurşuna maruz kalabilmektedir (Dursun, vd., 2016).

**1.2. Kurşun içeren boyalar:** İnsanlar boyalar içindeki kurşuna dolaylı ya da direkt olarak maruziyeti yaygındır. Kurşun içeren boyayla boyanmış oyuncaklar, mobilyalar, park oyun alanları genellikle kurşunun bulaşma kaynaklarındandır.

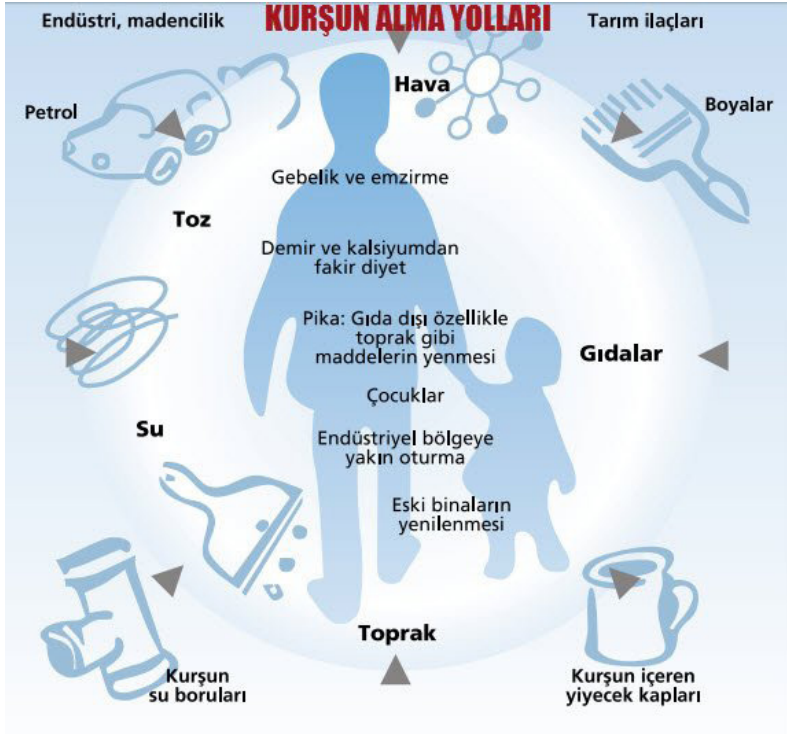
**1.3. Topraktaki kurşun:** Normal şartlarda toprakta kurşun pek bulunmaz. Ancak kurşun içeren boyalarla boyanmış bir evden çıkan veya evin tadilatı esnasında çıkan toz, kurşun bulaşmış toprak, pil, batarya atıkları ile kirlenmiş toprak kurşun kaynaklarındandır.



**1.4. Havada ve Tozda kurşun:** Benzine motor patlamasını önlemek için katılan kurşun havadaki kurşunun en önemli kaynaklarından birisidir ve aynı zamanda trafik yoğunluğuna bağlı olarak kurşun kirliliği de artmaktadır. Havadaki kurşunun çoğu, kütle medyan eşdeğeri çapı 1  $\mu\text{m}$ 'den küçük olan ince parçacıklar şeklindedir. Havadaki kurşunun bir kısmının uzun mesafelerde taşındığını göstermektedir. Kurşun, kuru veya ıslak çökeltme ile atmosferden uzaklaştırılır. Kurşun içeren partiküllerin atmosferde kalma süresi, partikül boyutu, rüzgar akımları, yağış miktarı ve emisyon yüksekliği gibi bir dizi faktöre göre değişir. (WHO, 2019).

Eski evlerde bulunan kurşun içeren boyaların yıpranması, soyulması veya ufalanması, özellikle bazı küçük çocukların parçaları ağızına sokması veya toz yüklü parmakları yalaması çocukların maruz kalmasında rol oynar. Ev boyalarındaki kurşunun çeşitli sebeplerle kurşun tozu oluşturup özellikle zeminde halı, oyuncak ve diğer nesneler üzerinde birikmesi de insanda maruziyet oluşturabilir (Şekil 1). Yine endüstrilerde çalışanların elbiseleri üzerine kurşun içeren tozlar eve getirilebilir ve bu şekilde maruziyet oluşabilir (Hızel ve Şanlı, 2006).

**1.5. Suda kurşun:** Seneler önce kullanılan kurşun borularla şehre taşınan şebeke suları kurşun içermekteydi. DSÖ'ye göre musluk suyunun kurşun düzeyinin 0,01 mg/l'i geçmemesi gerekmektedir (WHO, 2000). 1960'lı yıllarda terkedilen kurşun borular yerini alan bakır alaşımlı boruların bağlantı noktalarında kullanılan metal alaşımlarda yine kurşun bulunmaktadır. Musluk suyunda bulunan kurşun nadiren doğal kaynaklardan çözünmesinin bir sonucudur, ancak temel olarak kurşun borular, kurşun kaplamalı borular ve bağlantı parçaları içeren ev tipi sıhhi tesisat sistemlerinden kaynaklanmaktadır. Yani kurşun bulaşması halen devam etmektedir. Kurşun ile bu şekilde uzun bir süre (örneğin bir gecede) temas eden su daha yüksek konsantrasyona sahip olacaktır (Dündar ve Aslan, 2005). Bu nedenle kurşun konsantrasyonları gün içinde değişebilir ve muslukların kullanımdan önce yıkanması bir kontrol mekanizmasıdır. Eğer evdeki tesisattan şüpheleniliyorsa sıcak su veya soğuk su kullanımı esnasında veya sabahları musluk suyu birkaç dakika boşa akıtılıp temizlenme sağlanmalıdır. Kurşunu en fazla çözen Yumuşak asidik karakterde olan sudur.



**Şekil 1:** Kurşunun vücuda giriş yolları (Centro Laboratuvarı 2014)

**1.6. Mesleki maruziyet:** Yetişkinlerde mesleki olarak kurşuna maruz kalma kurşun zehirlenmesinin ana nedenidir. Kurşun işçileri, radyasyon koruyucu ekipman yapan ve kullanan işçiler kurşuna sürekli maruz kalmaktadırlar. Bu tip işçilerin kurşun zehirlenmesi ihtimali daha yüksektir. Kurşun bazlı bölgede çalışan insanlar, oto tamircileri, boyacılar, seramik işçileri, inşaat işçileri genellikle kurşuna daha sık maruz kalmaktadırlar (Wani, vd., 2015).

**1.7. Ev eşyalarında kurşun:** Eski bazı çanak çömlek seramik kap gibi bazı mutfak eşyalarında kurşun bulunabilmektedir. Bu parçalarda bulunan asidik bir madde, sırta birlikte hareket ederek kurşun salınımını artırabilmektedir. Bu nedenle domates sosu, portakal, domates ve diğer meyve suları ve sirke gibi asitli yiyeceklerin sırlı kaplarda saklanması daha tehlikelidir (Tchounwou, vd., 2012).

**1.8. Giysi ve metal takılar:** Metal bazlı takılar ve giysilerin çeşitli aksesuarları yine kurşuna maruziyet nedenlerindendir. Elbise aksesuarlarında kullanılan çeşitli metaller genellikle kurşun testi yapılmadan uygulanmaktadır. Mum fitilleri, kostüm takıları ve çocuk sırt çantalarının toksik düzeyde kurşun seviyeleri içerdiği görülmüştür (Sanborn, vd., 2002).

**1.9. Oyuncaklar ve okul malzemeleri:** Çocuk oyuncakları ve okul malze-

melerinin bir kısmı kurşun içeren maddeden (örneğin, bazı plastikler veya boyalar) yapılmakta veya boya maddeleri kurşun içerebilmektedir (Şimşek ve Önal, 2019).

#### **1.10. Halk ilaçları ve kozmetikte:**

Bazı kozmetikler, özellikle Orta Doğu, Hindistan ve Asya'dan olanlar da yüksek düzeyde kurşun içerebilir. Örneğin belirli Kohl türlerinde (Kajal, Surma ve Sindoor) yüksek seviyelerde kurşun bildirilmiştir. Bazı geleneksel ilaçlar ve makyaj malzemeleri (örneğin, kohl) kurşun içermektedir. Nemlendiriciler, saç boyaları ve bazı kozmetikler (göz farı, sürme, ruj vb.) kurşun ihtiva edebilmektedir. Tüketiciler bu nedenle yalnızca yasal düzenlemelere tabi ürünleri satın almaya ve kullanmaya özen göstermelidirler. Sürme, kohl (alkohl), kajal, tiro, tozali gibi çeşitli kozmetik ürünler de yüksek oranda kurşun içerir. Kohl'un uygulanması, partiküllerin elden göze ve ağza art arda yutulmasıyla sonuçlanır. Yine bazı Uzakdoğu ülkelerinde üretilen baharatlarda da toksik düzeyde kurşun bildirilmiştir (Debnath, vd., 2019).

### **2. Kurşunun İnsan Sağlığına Etkisi**

Kurşuna maruz kalma kişide çeşitli toksik etkiler oluşturmaktadır. Bu etki hafif düzeydeki klinik belirtiden akut veya kronik çok ciddi zehirlenmelere kadar çeşitli hastalıklar oluşturabilmektedir. İnsanların kurşuna maruz kalması esas olarak sindirim ve solunum yolları yoluyla gerçekleşmektedir. Etkinin durumu, maruziyetin büyüklüğü, kişinin fizyolojik ve psikolojik özellikleri veya kurşuna maruz kalan doku, organ veya sistemin genel durumu gibi faktörlere bağlıdır (Boskabady, vd., 2018). Kurşuna maruziyetin klinik görünüş ve gidişatı yetişkinler ve çocuklar arasında değişiklik göstermektedir. Çünkü organ ve sistem farklı etkilenmektedir. Bunun yanı sıra bazı insanlar kurşun toksisitesine karşı daha hassastır. Bir de kişinin beslenme ve psikolojik yapısı da kliniği etkilemektedir (Çaylak ve Halifeoğlu, 2010).

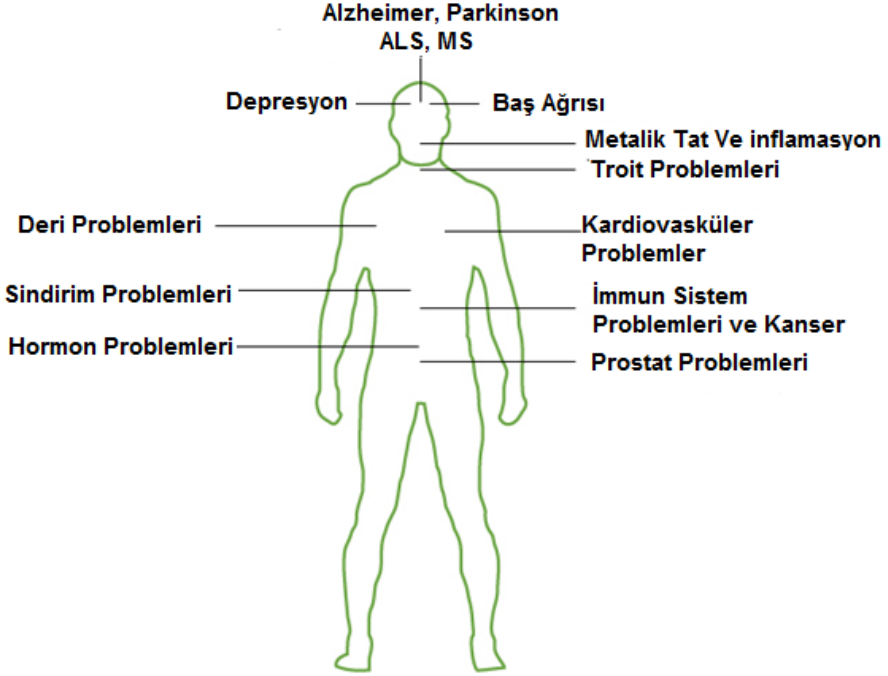
Kurşuna maruz kalma, yetişkinlerdeki birçok sağlık etkisiyle bağlantılıdır. Kandaki kurşun seviyeleri yüksek olan yetişkinlerin çoğu iş yerinde kurşuna maruz kalır. Madencilik, demircilik veya kaynakçılıkla ilgili mesleklerde, bina tadilatı ve yeniden modelleme dâhil inşaat sektörü, metal, mama ve konserve kapları, sırlı porselen ve seramik malzemeler, cam ürünleri, otomobillerde kullanılan kurşun-asit bataryalar, izabe, atış poligonu, araba aküsü imalatı ve imhası, otomobil radyatörü onarımı ve çömlek imalatı veya vitray işlemciliği meslekleri kurşuna maruziyetin belirgin alanlarıdır (Özbolat ve Tuli, 2016).

Kurşuna maruziyetin ana yolu solunum ve mide barsak sistemidir. Benzinde

kullanılan tetraetilkurşun ( $Pb(C_2H_5)_4$ ) deriden de kolaylıkla emilebilmektedir. İn- hale edilen kurşunun aşağı yukarı %35–40'ı akciğerlerde birikir. 1 µm den daha küçük olan kurşun partiküllerinin %37'si alveolar bölgede bulunur ve solunum yolunda biriken kurşunun %50'si de emilime uğrayarak sistemik dolaşıma girer (Levin ve Goldberg, 2000). Gıda ile birlikte alınan kurşunun %5-15'i mide bar- sak mukozası tarafından emilir, kalanı da dışkı ile atılır. Emilim ise, kişinin ya- şına, hamilelik durumuna, demir, çinko, fosfat ve magnezyum gibi elementlerin durumu yani beslenme özelliklerine bağlıdır. Sağlıklı bir kişinin besinlerle gün- de 200 mg kadar kurşun aldığı belirtilmektedir. Ülkemizde, erişkinler besinlerle günde yaklaşık 70 µg kadar kurşun aldığı bildirilmiştir (Fişek ve Piyal, 1991).

Kurşuna maruz kalındıktan sonra vücutta geniş çapta dağılım gösterir ve sül- fhidril ve diğer nükleofilik fonksiyonel gruplara bağlanarak ve oksidatif strese katkıda bulunarak çeşitli biyokimyasal süreçlere müdahale eder (Kasten-Jolly, vd., 2010).

Kurşuna maruziyet derecelendirilmek istenirse şöyle sıralanabilir. 15 µg/ dl'den yüksek kan kurşun seviyeleri, kardiyovasküler etkiler, sinir bozuklukla- rı, azalmış böbrek fonksiyonu ve gecikmiş gebe kalma ve düşük sperm sayısı ve hareketliliği gibi sperm ve meni üzerindeki olumsuz etkiler dahil üreme sorunları ile ilişkilidir. 10 µg/dl'nin altındaki kan kurşun seviyeleri, böbrek fonksiyonunda azalma ve kan basıncında, hipertansiyonda ve merkezi sinir sisteminin dejenera- tif bir bozukluğu olan esansiyel tremor insidansında artışla ilişkilidir. Zehirlen- menin en belirgin özelliği yemek yeme ve yazma esnasında, kollarda veya eller- de oluşan istemsiz titreme hareketleridir (Şekil 2). Ayrıca kan kurşun seviyeleri 5 µg/dl'nin altında olan yetişkinlerin böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceği- ni gösteren kanıtlar da vardır (WHO, 2010). Kurşunun sağlık üzerindeki etkileri herkes için farklı olduğundan, bunları tam olarak anlamak için daha fazla araştır- ma yapılması gerekmektedir.



**Şekil 2:** Kurşunun organlara etkileri (Özbolat, 2016)

### 3. Kurşunun Metabolizması

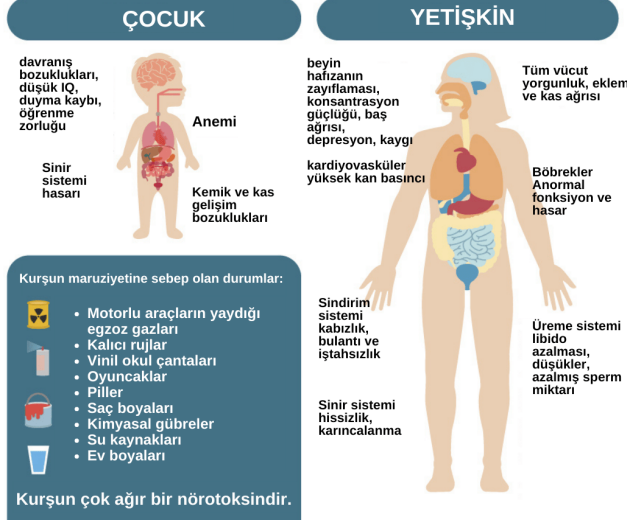
Kurşun vücuda çoğunlukla inhalasyon yoluyla ikinci çoğunlukla da gıda ile ağız yoluyla alınır, çok az miktarda da deriden emilim ile alınır. Solunum yoluyla emilimde kurşunun partikül büyüklüğü önem taşır. Çap büyüklüğü 1  $\mu\text{m}$  den büyük olanlar solunum yolunda mukosiliyer aracılığıyla sindirim sistemine dahil olur. Çap büyüklüğü 0,5-1  $\mu\text{m}$  arasında olanlar ise alveoller aracılığıyla kana geçerler. Kurşunun günlük alım miktarının %40'ı yemek hazırlama aşamasında mutfak gereçlerinden, %16'sı yiyeceklerden geri kalan kısmı ise havada bulunan toz partiküllerinden alınmaktadır (Bellinger, 2004). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) içilebilir musluk suyunda izin verilebilen kurşun miktarının 10  $\mu\text{g/L}$  olarak bildirmiştir. Alınan gıdalarda fosfor ve kalsiyum mineralleri açısından bir eksiklik varsa kurşunun barsaktan emilimi daha hızlı olmaktadır. Besinlerde kalsiyumun yeterli miktarda varlığında kurşunun emilimi on kat kadar azalmaktadır (Campbell ve Osterhoudt, 2000) bu nedenle kurşunla temasta olan veya temas ihtimali yüksek kişilerde kalsiyum takviyesi ya da süt ve süt ürünleri tüketimi önem kazanmaktadır. Yetişkinler yutulan miktarın ortalama % 10-15'ini absorbe ederken, bu miktar bebeklerde, küçük çocuklarda ve hamile kadınlarda % 50'ye

kadar çıkabilmektedir. Bağırsak yoluyla emilim çocuklar için en yaygın yoldur ve diyetle alınan demir, kalsiyum, fosfor veya çinko düşük olduğunda artar. Kurşun fosfatın düşük çözünürlükte olması kalsifiye dokularda birikimine neden olur (Vijayakumar, vd., 2012). Hangi yolla vücuda alınırsa alınsın kurşun vücuda girince ilk eritrositlerdeki hemoglobine bağlanır. Eritrositlere bağlanan kurşun kan yoluyla tüm vücuda iletilir ve organ ve dokulara depo edilir. Kan dolaşımındaki eritrositlerin yaklaşık %93'ü eritrositlere bağlıdır, geri kalan %6'sı serum albüminine diğer geri kalan az bir miktar ise kan plazmasında serbest iyonize şeklinde bulunur. Plazmadaki kurşun konsantrasyonu, beyin, akciğerler, dalak, renal korteks, aort, dişler ve kemikler gibi hedef organlara dağıtım aracı olarak tam kanda olduğundan daha önemlidir. Kurşunun toksik etkisine karşı temel hedef organ kemiktir. Erişkinlerde alınan kurşunun %94'ü çocuklarda ise %73'ü kemiklerde birikip depolanır. Kandan yumuşak dokulara kurşun transferinin kinetiği düşüktür ve yaklaşık 4 ila 6 hafta sürer. Ancak beyinde öyle değildir, kurşun kan-beyin bariyerini yavaş geçer ve yarı ömrü 12 aydan fazladır. Plasenta kurşun geçişinde bir bariyer değildir ve fetüs anneden geçen kurşuna maruz kalır (Şanlı, vd., 2005).

Kandaki kurşunun tahmini yarılanma ömrü 35 gün iken, yumuşak dokuda 40 gün ve kemiklerde 20 ila 30 yıldır (Papanikolaou, vd., 2005). Kemikte metabolik döngü çocuklarda erişkinlere oranla daha fazladır. Yaşlılar kurşunu depolama eğilimindedirler. Kemik yapım hücresi olan osteoblast yapımını inhibe eder. Aynı zamanda vitamin D'nin yapımı için gerekli renal hidroksilaz enzim aktivitesini baskılayarak etkin vit D olan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  i azaltır (Needleman, vd., 2004; Piomelli, vd., 2002). Yani kurşuna patolojik miktarlarda temas hem yetişkinlerde hem de çocuklarda osteoporoz, kemik tümörleri ve rikets gibi ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir (Şekil 3). Kurşunun atılımı idrar yoluyla geri kalan bir kısımda barsak sistemi aracılığıyla. İnsan sütünde de çok düşük yoğunlukta kurşun bulunduğu gösterilmiştir (Rebelo, 2016).

## KURŞUN MARUZİYETİNİN BAZI OLUMSUZ ETKİLERİ

Çocuk ve yetişkinlerde KURŞUN için güvenli bir seviye yoktur. kurşun maruziyeti semptomları bazen görünmese de hasar devam eder. Dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta da kurşunun fetal gelişim sırasında anneden çocuğa geçmesidir.



Şekil 3: Kurşuna maruziyetin bazı olumsuz etkileri (Özbolet, 2016)

Kurşun zehirlenmesi, nadiren de olsa bebeklik çağında görülebilir. Bu dönemde kurşun zehirlenmesine maruz kalan kadınlardan kurşunun rahim içi iletimi gibi alışılmadık kaynaklardan veya bebeklerde kurşun bulaşmış su ile hazırlanan çeşitli müstehzarlar aracılığıyla olabilir. (Papanikolaou, vd., 2005).

### 3.1. Akut Kurşun Zehirlenmesi

Akut kurşun zehirlenmesi nadir görülen bir durumdur. Kayda geçen birçok akut zehirlenme vakası, önemli miktarlarda kurşun aniden kemikten kan dolaşımına salındığında kronik kurşun zehirlenmesinin alevlenmeleri görülebilmektedir. Akut zehirlenme, gastrointestinal toksisite biçimindedir, fakat çocuklarda ensefalopati ile de sonuçlanabilir. Akut ensefalopati kan kurşun konsantrasyonu 80-100 µg/dL olduğunda gelişir (Şanlı, vd., 2005). Akut kurşun zehirlenmesinin belirtileri genel olarak iştahsızlık, disfaji karın ağrısı, metalik tat, kabızlık veya ishal (dışkılar kurşun sülfür nedeniyle siyahımsı olabilir), kusma, hiperaktivite veya uyuşukluk, ataksi, davranış değişiklikleri, konvülsiyonlar ve komadır (Papanikolaou, 2005).

### 3.2. Kronik kurşun zehirlenmesi

Yetişkinlerde, hafif gastrointestinal ve santral sinir sistemi şikâyetleri görülür, bazen sarkık bilek ve nadiren kolik tarzı ağrı olur. Çocuklarda kilo kaybı, halsizlik ve anemi ile zehirlenme kendini gösterir. Çocuklarda ilk belirtiler, sınıftaki davranışları ve sosyal etkileşimi olumsuz yönde etkileyen ince nöropsikolojik eksiklikler olabilir görülebilir. Kronik kurşun zehirlenmesini hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç kısma ayırmak mümkündür.

**A. Hafif Zehirlenme** (Kan kurşun düzeyi; 40 ila 60 mcg / 100 mL): Kas ağrısı, karıncalanma tarzı uyuşma, yorgunluk, sinirlilik, karın ağrısı.

**B. Orta Derecede Zehirlenme;** (Kan kurşun düzeyi; 60 ila 100 mcg / 100 mL): Eklem ağrıları (özellikle gece), kas yorgunluğu, titreme, baş ağrısı, yaygın karın ağrısı, iştahsızlık, metalik tat, kusma, kabızlık, kilo kaybı, hipertansiyon.

**C. Şiddetli Zehirlenme** (Kan kurşun düzeyi 100 mcg / 100 mL'den fazla): Kurşun felci, bilek veya ayak düşmesi, diş etlerinde (Barton'ın çizgisi) kramplarda mavimsi siyah bir kurşun çizgi ve göbek çevresinde hassasiyet. Kolik - aralıklı şiddetli karın krampları. Göbek çevresinde hassasiyet olabilir. (Vijayakumar, vd., 2012).

### 3.3. Kurşunun önemli bazı organlara etkileri:

#### 3.3.1. Kurşun ve sinir sistemi:

Kurşun nörotoksik bir maddedir. Sinir sistemi gelişiminin ilk yıllarında, özellikle öğrenme yolları ve hafıza takviye süreçleri ile ilgili alanlarda kalıcı hasarla sonuçlanabilecek durumlar oluşabilmektedir. Bu nedenle, çocukluk döneminde kurşuna kronik maruziyet, yetişkin çağa kadar devam eden zararlı sonuçlar doğurabilir. Kurşuna yaşamın ilk yıllarında kronik maruziyet, çocuklarda çeşitli bilişsel bozukluklarla da sonuçlanabilmektedir ve hatta sinirsel gelişim ve zekayı etkileyebilmektedir (Souza, vd., 2018). Çocukların erken çocukluk evresi özellikle 2 yaş civarında daha çok etkilenmektedirler ve bu genellikle geri dönüşümsüz olabilmektedir. Kurşunun biliş üzerindeki etkilerinin 10 µg/dL ve üzerindeki kan seviyelerinde ortaya çıktığı uzun zamandır bilinmektedir. Kan kurşun düzeyinde 10 µm/dL'lik bir artış çocukların IQ düzeyinde 2-9 puanlık bir gerileme gözlenmiştir. Çocuklarda 5 µg/dL'nin altındaki kan kurşun seviyeleri, dürtüsellik ve sözlü işlemede, sözel olmayan muhakemede, okumada ve aritmetikte bozulmalarla ve ayrıca bir dizi başarı testinde düşük puanlarla ilişkilidir. Çocukluk çağının ne kadar erken evresinde kurşun maruziyeti olursa çocukların okul başarısı da o kadar olumsuz etkilenmektedir (Needlman ve Gatsonis, 1990). Kan, dentin



veya kemik yoluyla ölçülen kurşun maruziyeti, IQ testleri, okuma ve aritmetik testler, dikkat testleri, kısa süreli hafıza, sözlü ve sözlü olmayan muhakeme gibi eğitimsel başarı sonuçlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir; bu eksiklikler, sosyo-ekonomik durum, çocuğun doğum sırasındaki annenin yaşı, referans bakıcının eğitim düzeyi ve IQ'ya göre ayarlandıktan sonra bile gözlenebilmektedir (Rocha ve Trujillo, 2019). Kurşuna maruz kalma, frontoparietal beyin ağı üzerinde önemli bir etkiye sahip gibi görünmekte, bu da çalışan belleğin performansının bozulmasına ve dikkatin sürdürülebilirliğinin azalmasına neden olmaktadır. Alta yatan potansiyel bir mekanizma kurşunun beyinde, NMDA reseptörü ile etkileşime giren metal iyonlarının toksik etkisinin hipokampusta nöronal hasara neden olduğu söylenebilir. Kurşunun,  $Ca^{+2}$  iyon sinyalizasyon mekanizmasını bozduğu ve hipokampal bölgede  $Ca^{+2}$ 'ye duyarlı yolların düzensizliğine neden olduğu gösterilmiştir (Vlasak, vd., 2019). Yine dil gelişiminin gecikmesi, dikkat eksikliği ve ruhsal bozukluklar kronik kurşun zehirlenmesi açısından değerlendirilmelidir. Kan kurşun seviyesi 25 - 30  $\mu\text{m}/\text{dl}$  dolaylarında kan beyin bariyerini geçebilmekte ve santral sinir sisteminde astrosit ve endotelial hücreleri olumsuz etkilemektedir. Kan kurşun düzeyi yüksek olunca delta aminolevulinik asid dehidrogenaz enzimi inaktive olmakta ve sinirler için oldukça toksik madde olan "delta aminolevulinik asid" birikmekte ve sonunda ensefalopati ve nöropati görülebilmektedir (McKinney, 2003).

Gençlerde ömür boyu biriken kurşun, hayatlarının sonlarında olumsuz bilişsel sonuçlar doğurur. Yaşlı bireylerde, dekalsifikasyon sırasında ortaya çıkan osteoporoz nedeniyle kemikte depolanan kurşun açığa çıkar (Rosin, 2009). Araştırmalar, yaşamın erken dönemlerinde maruz kalmanın, Alzheimer hastalığı şeklinde yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan gizli bilişsel etkiler ürettiğini doğrulamaktadır. Parkinson hastalığı, yaşlanan popülasyonda kurşun maruziyetinden etkilenebilecek başka bir sorundur (Shih, vd., 2006).

### **Kurşunun Böbreğe Etkileri:**

Toksik maddelerin genellikle idrarla atılmasındaki rolü nedeniyle böbrek, kurşun birikiminin etkilediği önemli bölgelerinden biridir. Yaşamın erken dönemlerinde düşük kurşun seviyelerine maruz kalmanın, özellikle glomerüller kapillerlerin hacminde bir artış olarak ortaya çıkan glomerüller hipertrofiye yol açtığı gösterilmiştir. Kurşuna maruz kalma, glomerüller gelişimi bozabilir ve bu da yaşamın ilerleyen dönemlerinde böbrek yetmezliğine neden olabilir (Orr ve Bridges, 2017). Kronik böbrek hastalığı ile ilişkilendirilen birkaç toksik ajandan biri kurşundur. Kurşun maruziyeti nefropati, renal adenokarsinom, ve metabolik kemik defektleri ile ilişkilendirilmiştir. Kurşuna kronik maruziyet, lökosit infiltras-

yonu, interstisyel fibroz ve tübüler atrofi ile karakterize progresif tubulointerstisyel nefrite yol açabilir Kurşunun böbrek hücrelerinde oksidatif strese ve kalsiyum dağılımında değişikliğe neden olduğu bilinmektedir. Kurşun ayrıca tübülleri de etkiler. Akut maruziyet böbrek tübüllerinde çözünen ve amino asit taşınmasında genel kusurlara yol açarak Fanconi sendromuna yol açabildiği gösterilmiştir (Orr ve Bridges, 2017).

### **Kurşun ve Kardiyovasküler sistem**

Çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, kronik kurşuna maruz kalma ile yüksek kan basıncı arasında bir bağlantı bulmuştur. Araştırmada 40-59 yaşları arasındaki 543 erkek incelenmiş ve kan kurşun ile hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı arasında önemli ilişkiler ortaya konmuştur. Genç erişkin sıçanlarda kronik kurşuna maruz kalmanın, artmış kemoreseptör duyarlılığı ile otonomik disfonksiyonu teşvik ettiğini ve bunun kardiyovasküler ve solunum sistemlerine otonomik çıkışta açık bir bozulmaya yol açtığını bildirmiştir (Vaziri, vd., 2008).

### **Kurşunun Kemik Dokuya Etkileri:**

Kronik kurşun alımlarında, kurşun genellikle kemiklerde depolanır ve kemik doku depo organı olarak görev yapmasıyla birlikte kurşunun toksik etkilerine de maruz kalır. Bu maruziyetten kemikler başlıca 2 şekilde etkilenir vetoksik etkiye sebep olabilir. Yapılan deneysel çalışmalarda kurşun maruziyetinin kemiğin mineral dansitesini ve gücünü azalttığı, kondrosit ve osteoblast fonksiyonlarını engellediği ve kemik yapımının azalttığı gösterilmiştir İndirekt etkileri ise kemik mineral metabolizmasında görev alan hormonların sentezinden sorumlu olan endokrin organlar üzerine etki ederek kemik metabolizmasında değişikliğe neden olması ve gastrointestinal sistemden kalsiyum emiliminde azalmaya neden olarak D vitaminin aktifleşmesini önlediği tespit edilmiştir (Akbal, vd., 2015). Kurşunun kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalarda özellikle menapoz sonrası ve yaşlı kadın hastalar değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kronik kurşun maruziyetinin kemik dansitometri ölçümlerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Kronik kurşun maruziyeti üzerine erkekler üzerinde yapılmış çalışma oldukça azdır. Mesleki kurşun maruziyeti olan orta yaşlı erkeklerin osteoporoz risk faktörleri ve kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirilen diğer bir çalışmada kan kurşun düzeyi ile kemik mineral yoğunlukları arasında negatif korelasyon ve kemik yıkım belirteçleri ile pozitif korelasyon tespit edilmiş ve kronik kurşun maruziyetinin kemik yıkımında önemli bir faktör olabileceğine işaret edilmiştir (Akbal vd., 2014).

### **Kurşuna maruziyetin önlenmesi:**

Kurşuna maruziyetin sonucu oluşan akut veya kronik organ hastalıkları önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle kurşuna maruziyeti en az düzeye indirmek gerekir. Hedef sıfır maruziyettir. Bunun için de bireyin bilinçlenmesiyle birlikte toplumun ve sivil toplum kuruluşlarının da görevleri bulunmaktadır. Özellikle şehir şebeke sularının depolanması ve dağıtılması mümkün oldukça kurşun ve diğer ağır metallerin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kullanılan malzemelerin uluslararası standartlara uygunluğu araştırılmalıdır. Evde kullanılan seramik, cam malzeme, antik, otantik tava, tencere, tabak gibi eşyalar dekoratif amaç dışında mutfak malzemesi olarak kullanılmamalıdır. Konserveler için cam malzemeler tercih edilmelidir.

Diyetle alınan gıdalardan ve gıda pişirilen, saklanan kaplardan kurşun bulaşması önlenmelidir. Boyalı ve matbu malzemelerin kurşun açısından güvenli olması sağlanmalıdır. Özellikle benzin gibi yakıtlarda kurşun kullanımı sıfıra indirilmelidir. Bireyler olarak trafiğin yoğun olduğu yerlerde fazla zaman geçirmemelidir. Başlıca risk grubunu teşkil eden çocuklarda kişisel el temizliği, tırnak yeme alışkanlıklarına dikkat edilmelidir. Trafiğin yoğun olduğu bölgelerde oyun ve dinlenme parkı yapılmasına özen gösterilmelidir. Gıdalardan bir tarzda kurşun bulaşma ihtimaline karşı düzenli beslenilmesi ve besinlerde süt ve süt ürünlerine, vitamin ve minerallerle yeterli miktarda yer verilmesi gerekmektedir. Alınan kurşunun vücutta birikip toksikasyonunu önlemek ve etkisizleştirmek için uygun beslenme protokolleri uygulanması gerekir. Örneğin süt ve ürünlerinde bulunan kalsiyum barsaktan kurşun emilimini engellemektedir (Hızel ve Şanlı, 2006).

### **SONUÇ**

Sanayileşme insanlığa büyük nimetler sağlamakla birlikte kurşun gibi ağır metallerle maruziyet gibi ciddi halk sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Ülkemizde kurşun ve diğer ağır metallerin sağlığınıza etkisi ve maruziyetlerin engellenmesi hususunda çalışmalar az ve yetersizdir. Maruziyetin daha çok etkilediği büyüme çağındaki çocuklarda kurşun ve ağır metal düzeylerinin taranması yoğunlaştırılmalı olası olumsuz etkileri hususunda önlemler alınmalıdır. İnsanlarımızın, özellikle mesleki olarak ağır metallerle daha sık karşılaşan kişiler daha çok bilinçlendirilmeli ve bu hususta bilimsel çalışmalar artırılmalıdır.

## REFERANSLAR

1. Akbal A, Reşorlu H, Savaş Y (2015) Ağır Metallerin Kemik Doku Üzerine Toksik Etkileri. *Türk Osteoporoz Dergisi*; 21: 30-3
2. Akbal A, Tutkun E, Yılmaz H. (2014) Lead exposure is a risk for worsening bone mineral density in middle-aged male workers. *Aging Male*, 17:189-93.
3. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics*, (2004); 113: 1016-1022.
4. Boldyrev M. (2018) Lead: properties, history, and applications. *WikiJournal of Science*, , 1(2):7
5. Boskabady M, Marefatib, Farkhondeh T, Shakeric F, Alieh Farshbaf A, Boskabady MH. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. (2018) *Environment International*. 08.013
6. Campbell C, Osterhoudt KE. (2000); Prevention of childhood lead poisoning. *Current Opinion in Pediatrics*. 12: 428-437.
7. Centro Laboratuvarları : (2014).”Kurşun Zehirlenmesi”, *Lab Tests Online*,
8. Debnath B, Singh WS, Manna K (2019). Sources and toxicological effects of lead on human health. *Indian Journal of Medical Specialities*. 10.232.74.27.
9. Dursun A, Yurdakok K, S Yalcin S. S., Tekinalp G., Aykut O, Orhan G., Morgil G. K. (2016). Maternal risk factors associated with lead, mercury and cadmium levels in umbilical cord blood, breast milk and newborn hair. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*; 29 (6):954-61
10. Dünder Y, Aslan R. (2005). Yaşamı Kuşatan Ağır Metal Kurşunun Etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi* 6: 1-5 /
11. Çaylak E, Hakifeoğlu İ. (2010). Kurşunun çocuklardaki antioksidan enzimler üzerine etkileri ve antioksidanların tedavi edici/koruyucu rolü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 53: 159-173.
12. Erickson L, Thompson T. (2005). A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 10: 171-82.
13. Fişek AG, Piyal B. (1991) İşçisağlığı kılavuzu. 3. baskı. Ankara. Türk Tabipleri Birliği Yayını Yorum Basım, 22-7.
14. Hızal S, Şanlı C. (2006). Çocuklarda beslenme ve Kurşun Etkileşimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 49: 333-338.
15. Kasten-Jolly J, Heo Y, Lawrence AD. (2010). Impact of Developmental Lead Exposure on Splenic Factors. *Toxicology and Applied Pharmacology*

- logy. 247(2):105-15.
16. Levin, S.M., Goldberg, M. (2000) Clinical evaluation and management of lead-exposed construction workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 37: 23–43.
  17. McKinney PE (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*. 126(1): 5-19.
  18. Mohammadyan M, Moosazadeh M, Borji A, Khanjani N & Moghadam SR. (2019). Investigation of occupational exposure to lead and its relation with blood lead levels in electrical solderers. *Environmental Monitoring and Assessment*. 4;191(3):126.
  19. Needleman H. 2004. Lead poisoning. *Annu Rev Med*. 55: 209-222.
  20. Needleman HL, Gatsonis CA. 1990. Low level lead exposure and the IQ of children. *JAMA*. 263: 673-678.
  21. Orr SE and Bridges CC. (2017). Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(5): 1039.
  22. Özbolat G, Tuli T. (2016) Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 25(4): 502-521.
  23. Papanikolaou N., Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. (2005); Lead toxicity update. A brief review. *Medical Science Monitor*, 11(10): 329-336.
  24. Piomelli S. (2002); Childhood lead poisoning. *Pediatric Clinics of North America*. 49: 1285-1304.
  25. Rebelo FM, Caldas ED (2016) Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breast fed infants. *Environmental Research*; 151: 671–688.
  26. Rocha A. Trujillo K. (2019) Neurotoxicity of low-level lead exposure: History, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models. *Neurotoxicology*; 73: 58–80.
  27. Rosin A. (2009). The Long-term Consequences of Exposure to Lead. *Israel Medical Association Journal*. 11:689-94.
  28. Sanborn MD, Abelsohn A, Campbell M, Weir E. (2002). Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead exposure. *Canadian Medical Association Journal* 166(10):1287-1292.
  29. Seven T, Can B, Darende BN, Ocak S. (2018). Hava ve Toprakta Ağır Metal Kirliliği. *Ulusal Çevre Bilimleri Araştırma Dergisi*, Sayı 1(2): 91-103.
  30. Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla K, Todd AC, Schwartz BS. (2006) Environmental lead exposure and cognitive functi-

- on in community-dwelling older adults. *Neurology*. 14;67(9): 1556-1562.
31. de Souza LD, de Andrade AS, Dalmolin RJS. (2018) Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. *Critical Reviews in Toxicology*. 48(5): 375-386.
  32. Şanlı C. Hızıl S. Albayrak M. (2005). Kurşun ve Çocuk Sağlığı. *Sürekli Eğitim Tıp Dergisi*. 14;4: 70- 75.
  33. Şimşek HG, Önal AE. (2019). Çevresel Olarak Toksik Bir Ağır Metal Olan Kurşunun Fetüs Sağlığı Üzerindeki Etkileri. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 13(3): 363-370.
  34. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, and Sutton DJ. (2012) Heavy Metals Toxicity and the Environment. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*; 101: 133–164.
  35. Vijayakumar S, Sasikala M, Ramesh R. (2012). Lead Poisoning – An Overveiw. *International Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2(2): 70-82.
  36. Vlasaka T, Jordakieva G, Gnambsc T, Augnere C, Crevennab R, Winker R, Barth A. (2019). Blood lead levels and cognitive functioning: A meta-analysis. *Science of the Total Environment*. 03.052.
  37. Vaziri ND, Gonick HC, (2008) Cardiovascular effects of lead exposure, *Indian Journal of Medical Research*. 128: 426-431.
  38. Wani AL, Ara A, Usmani JA. (2015) Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary Toxicologyol*. 8(2): 55-64.
  39. (WHO 2019). Exposure To Lead: Major Public Health Concern. Preventing Disease Through Healthy Environments. Department of Public Health, Environmental and Social Determinants of Health World Health Organization.
  40. WHO (2000). Air Quality Guidelines-Second Edition. WHO Regional Office for Europe, Denmark;
  41. WHO (2001) Lead. Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, Chapter 6.7
  42. Yapıcı G., Can G., Şahin Ü. (2002). Çocuklarda Aseptomatik Kurşun Zehirlenmeleri, *Cerrahpaşa Medical Journal*. 33(3): 197-204.

## ● Bölüm-8●

# ÇOCUKLARDA AĞRI, ANKSİYETE ve STRES YÖNETİMİNDE YENİ YÖNTEM; SANAL GERÇEKLİK GÖZLÜĞÜ

*Orhan ÇAKIR<sup>1</sup>*

*Belgin YILDIRIM<sup>2</sup>*

12

---

1 İzmir Tınaztepe Üniversitesi, İzmir, Türkiye  
e-mail: orhan.cakir@tinaztepe.edu.tr

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Aydın, Türkiye  
e-mail: byildirim@adu.edu.tr





## 1. GİRİŞ

Ağrı, her kişinin yaşamı boyunca karşılaştığı subjektif bir durumdur. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP)'ne göre ağrı 1979'da "vücudun herhangi bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan ve olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu deneyimi" olarak tanımlanmıştır [1]. Ağrı, farklı sebeplerle, vücudun çeşitli bölgelerinde hissedilen duygu ve duyuların yanında davranışsal tepkilerden oluşan, değişken özelliklere sahip, bireyde ağrıyı azaltan veya ortadan kaldıran uygulamalar yapmaya ve bu konuda yardım almaya yönelten durumdur [2].

Ağrı, bireyden bireye değişen özgün, yaygın ve kompleks bir deneyimdir [3]. Ağrılı hastaların değerlendirilmesinde önemli olan hususlar hastanın anamnezi ve fiziksel muayenesidir. Hastayı değerlendirirken her aşamada; fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörler dikkate alınmalı, bu faktörlerin karşılıklı etkileşime neden olarak ağrının düzeyine etkili olabilecekleri unutulmamalıdır. Bunların yanında destek olarak farklı bazı tanı testleri de istenebilir. Bu hususlar bir araya getirilerek hastaya gerekli tanı ile terapötik yaklaşımlarda bulunulur [4].

Tanı testleri ilk başvurunun yanı sıra hastanede yatan çocuklar içinde en büyük ağrı ve korku kaynaklarından biridir. Aşı uygulamaları, enjeksiyon uygulamaları, kan alma, damar yolu açma, yanık gibi durumlar ağrılı medikal prosedürlerdir. Bu prosedürler, çocuklarda özellikle kronik hastalıkların tanı, tedavi ve izlem süreci için çok sayıda ağrılı deneyime yol açmaktadır. Bu durumlarda oluşan deneyim çocuğun ileri dönemlerdeki hastane süreci, tedavi ve bakım deneyimini doğrudan etkilemektedir [8, 28]. Tanı için gerekli kan alma işleminin yanı sıra, aşı ve enjeksiyon uygulaması gibi ağrılı tıbbi süreçlerde de oluşan korkular çoğu zaman hem çocuk hem de ebeveynler için bu tıbbi süreçlere karşı isteksizliğe neden olmakta ve çocuğun sonraki tedavi ve bakım deneyimini etkilemektedir. Sağlıklı çocuklar için bile belirtilen bu tıbbi süreçler ciddi bir ağrı deneyimine neden olmaktadır. Örneğin çocuklar 6 yaşına gelene kadar 20'den fazla aşı uygulamasına bağlı enjeksiyon uygulaması gerekmektedir. Araştırmalar, çocukların bu medikal prosedürler sırasında hem ağrı hem de anksiyete yaşadığını göstermektedir etkilemektedir [8, 28, 29]. Bu bağlamda değerlendirildiğinde çocuklukta uygulanan ağrılı girişimlerin etkisi bu kadar büyükken çocukluk döneminde hastanelerde uygulanan ağrılı girişimlerden biri olan damar yolu açma işlemi, çocuklar için önemli bir ağrı, anksiyete ve stres kaynağı olduğu için iyi yönetilmelidir [5, 6]. Yapılacak girişim öncesinde oluşabilecek ağrı, anksiyete ve stresi azaltmak için psikolojik olarak iyi hazırlanmış olmak çocuklar için çok önemlidir. Son yıllarda hemşirelik araştırmaları, çocuklarda girişimsel ağrının yönetilmesi ve azaltılmasıyla, anksiyete ve stresi gidermek için non-farmakolojik yöntemlerin kullanılmasıyla,

masına odaklanmıştır [5, 7, 8].

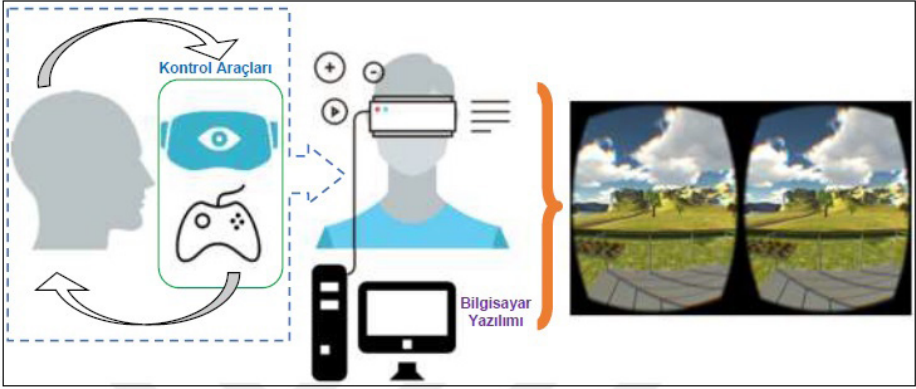
Bireylerin kendilerini sanal bir dünyada olmalarını sağlayan sanal gerçeklik, oldukça yeni bir teknoloji olmasının yanında non-farmakolojik yöntemler içinde yeni bir umut olmuştur. Farklı alanlarda kullanılan bu çoklu duyuşsal teknoloji, farklı alanlarda kullanılmıştır ve son olarak tıbbi prosedürler sırasında ağrı yönetimi için dikkat dağıtma yöntemi içerisinde klinik alanda uygulanmıştır [9]. Sanal gerçeklik kullanımı ile dikkat dağıtmanın, gerçek çevre ile ağrı uyaranlarının olduğu dış dünya ile ilişkili uyarımı bloke ederek ağrı algılamasını etkilediği düşünülmektedir [10].

## **2. SANAL GERÇEKLİK**

### **2.1. Tanım**

Birbirine zıt iki kelime olan sanal (virtual) ve gerçeklik (reality) sözcüklerinden türemiş olan sanal gerçeklik (virtual reality); kullanıcılara, bilgisayar grafikleri kullanılmasıyla, gerçek benzeri bir sanal dünya oluşturmak için tasarlanmış olup, yeni teknoloji ürünü olarak geliştirilmiş bir simülasyondur [11, 12, 13]. Sözcük anlamını incelediğimizde, Türk Dil Kurumu (TDK)'na göre sanal sözcüğü 'gerçekte yeri olmayıp zihinde tasarlanan, mevhum, farazi, tahmini' gibi anlamlara gelmektedir, gerçeklik sözcüğü ise 'gerçek olan, var olan şeylerin tümü, hakikat, şeniyet, realite, reellik' gibi anlamlara gelmektedir [14].

Sanal gerçeklik, gerçek dünyaya ait bir durumu, gelişmiş bir bilgisayar teknolojisi ile insan-bilgisayar etkileşimi ara yüzünden oluşturarak aktarır. Sanal gerçeklik, 3 boyutlu (3D) görüntü desteğiyle, sanal ortamdaki bir kişinin kendini gerçek dünyada düşünerek, kişiye görsel teknolojik bir deneyim ortamı yaşatmaktadır [15, 16]. Sanal gerçeklik yaklaşımının yapısı Şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. Sanal gerçeklik teknolojisi bileşenleri [42]

## 2.2. Sanal Gerçekliğin Geçmişi

Sanal gerçeklik teknolojisi ile diğer bilişim fikirlerinin ortaya çıkmasına yol açan gelişmeleri keşfederek bu gibi teknolojileri anlayabilmek mümkündür [17]. Ray Bradbury tarafından 1950 yılında yayımlanan *The Veldt* adlı hikayede, görüntüleri 3 boyutlu gösterilen ses, koku gibi duyuları da verebilen bir sistem konu edilmiştir. Ray Bradbury bu sıra dışı hikâyesiyle sanal gerçeklik kavramının yaratıcısı olarak kabul edilir [16]. Morton Heiling tarafından 1962 yılında geliştirilen “Sensorama” adlı çok sensörlü simülasyon modern anlamdaki ilk sanal gerçeklik uygulamasıdır. New York şehrinde bir motosiklet deneyimi ile gerçek dünyadaymış gibi simüle edilen bu prototip; içerisinde koku, rüzgar ve şehir gürültüsü de sergileyerek gerçeklik algısını artırmaya çalışmıştır. Ivan Sutherland tarafından, 1968 yılında geliştirilen ve günümüzde kullanılan sanal gerçeklik gözlüklere model olan ve ‘Başa Monte Üç Boyutlu Ekran’ ismi verilen ilk kask örneği sanal gerçekliğin ilk donanımı olarak kabul edilmiştir. Bu kask tavandan asılı şekilde kullanıcılar tarafından başa giyilen, ağır ve ilkel bir sistemdir [17, 18]. Sanal gerçeklik uygulamaları, 1970’li yıllara gelindiğinde ise yoğun olarak askeri amaç için geliştirilmeye başlanmış ve ABD tarafından askerlerin tank kullanımı, helikopter ve uçuş tecrübelerini artırmak amacıyla yüksek düzeyde çevreleyen özelliğe sahip simülasyonlar kullanılmıştır [19]. Sanal gerçeklikle ilgili en ileri ve önemli çalışmalar Amerikan Uzay Ajansı’nda (NASA) yapılmış olup; 1980 yıllarında NASA uzay araçlarının bakımı, tamiri ve montajı gibi konularda, sanal gerçekliği kullanarak uzaktan müdahale etme imkanlarını desteklemiştir [16]. Sanal Gerçeklik tanımını ilk kez 1989’da Jaron Lanier kullanmıştır [20, 21]. Sanal gerçeklik, yıllar içerisinde artan ilginin ve maliyetlerin düşmesinin ardından askeri hedefler haricinde de kullanılmaya başlanmıştır. Eğitimler öncelikli olmak üzere

farklı alanlarda da kullanılmaya başlanan sanal gerçekliğin, 3 boyutlu sanal ortamlardaki gerçeklik algısı düzeyi ile öğrenmenin etkililiği arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir [22].

### 2.3. Sanal Gerçeklik Uygulamalarının Kullanım Alanları

Sanal gerçekliğin pek çok alan da kullanımı mümkün olmakla beraber gündelik hayatımızın birçok alanında yerini almaya başlamıştır. Sanal gerçeklik uygulamalarının sağlık, iletişim, eğitim, eğlence, oyun, mühendislik, pazarlama ve mesleki eğitim gibi birçok alanda kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır [23]. Sanal gerçekliğin hızla gelişmesiyle birlikte bu teknoloji hastalara verilen eğitimlerde de kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle iletişim ve hareket zorluğu yaşayan çocuklar, gerçek hayatlarında ve gündelik yaşamlarında karşılaşılabilecekleri olası sorunları, sanal gerçeklik ortamları yoluyla eğitilerek gerçekleştirebilirler [24]. Sanal gerçeklik teknolojilerine yapılan yatırımlar, özellikle günümüzde stratejik davranıp gelişmişlik yarışına giren ülkeler için öncelik haline gelmiş ve ciddi bütçeler ayrılması normalleşmiştir. Örnek olarak sanal gerçeklik pazarının en önemli oyuncularından biri olan Facebook'un iki milyar dolara satın aldığı Oculus firması gösterilebilir. Firmanın geliştirdiği bilgisayar ve eğlence sektöründe ki kazanımları sadece kask ve gözlük değil, koku, yön, hareket duyularını da uygulamalarının da bulunduğu bir evrim süreci yaşamaktadır [25]. Günümüzde geldiğimiz son nokta olarak sanal gerçeklik uygulamalarının bazıları bilgisayara bağlı olarak çalışmakta iken bazıları ise akıllı telefonlara entegre olarak sanal gerçeklik gözlükleri ile çalıştırılmaktadır [18, 23].

Teknolojiyle iç içe olan alanların başında gelen sağlık hizmetleri de kuşkusuz sanal gerçeklik gibi yeni teknoloji ürünlerinden de çok hızlı bir şekilde etkilenmiştir. Bireyin sağlık hizmeti alması sırasında kullanılan teknolojilerin, hemşire ve hekim gibi sağlık çalışanlarına kolaylık sağladığı aynı zamanda hizmetin verimliliği ve kalitesini de artırdığı saptanmıştır. Dünya üzerinde git gide yaygınlaşan sanal gerçeklik teknolojilerinin klinik açıdan da kullanımı onaylanmıştır. Örneğin kan almak gibi ağrı, anksiyete ve stres oluşturan girişimler çocuklarda sanal gerçeklik gözlüğü kullanımı ile dikkat dağıtıcı olarak kullanılmış ve olumlu sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bunun yanı sıra tıp eğitiminde, cerrahi işlemler eğitiminde, ağrı kontrolünde kullanıldığı ve olumlu sonuçlar verdiği raporlanmıştır [13, 26].

Sanal gerçeklik gözlüğü, hasta bireyin başına takılarak kullanılıp, hazırlanmış olan görüntüleri, içerisindeki lensler aracılığıyla daha net ve büyük olarak izlenmesine imkan sağlayan 3 boyutlu bir teknolojik üründür [*Şekil 2*]. Ayrıca işlem sırasında hastanın mevcut hastanedeki sesleri algılamasını engelleyip, dikka-

ti farklı bir yöne çektiği için rahatlatıcı ve ağrı azaltıcı etkisi vardır. Fakat migren veya epilepsi rahatsızlıkları bulunan çocuklarda, sanal gerçeklik gözlüğü kullanımında az da olsa olumsuz durumlar (baş dönmesi, mide bulantısı vb.) gelişebileceği için çalışmalarda katılım dışı tutulurlar. Sanal gerçeklik gözlüğü kullanımı uygulanan çocuklarda yine de işlem boyunca yan etkiler açısından gözlemlenmelidir [8, 27].



**Şekil 2. Sanal Gerçeklik Gözlüğü**

Alanyazın incelendiğinde sanal gerçeklik gözlüğü son dönemlerde hemşirelik alanında kullanımı da oldukça artmıştır. Araştırmacılar doğum ağrılarında, çocuklarda kan alma işlemi sırasında ağrı, anksiyete, korku ve strese karşı koymak amacıyla kullanmışlardır. Araştırmalar sonunda sanal gerçeklik gözlüğünün ağrının azaltılmasında, anksiyete ve stresin giderilmesinde etkili olduğu saptanmış olsa da bu konuda yapılacak daha fazla araştırmaya gereksinim olduğu söylenebilir [8].

### **3. ÇOCUKLARDA SANAL GERÇEKLİK UYGULAMALARI KULLANIMI**

#### **3.1. Ağrı Yönetiminde Kullanımı**

Çocukların ağrılarının yönetilmesinde farmakolojik yöntemler kadar non-farmakolojik yöntemlerinde önemi ortaya çıkmıştır [8, 28]. Çocuklarda ağrı yönetiminde kullanılan non-farmakolojik yöntemler; fiziksel yöntemler, bilişsel/davranışsal yöntemler ve destekleyici yöntemler olmak üzere üç bölümde toplanabilir. Pozisyon verme, deri uyarısı, dokunma, masaj, sıcak ve soğuk uygulamalar fiziksel yöntem uygulaması olarak gösterilir. Çocukların psikososyal bakım sürecini destekleyici yöntemler oluşturur. Kitap okuma, ailenin işlem sırasında çocuğun yanında bulunmasını sağlama ve video izleme gibi uygulamalar destekleyici yön-

temler olarak uygulanır. Ağrı yönetiminde, ağrının algısal, davranışsal, duyuşsal boyutu görüşüne dayanan bilişsel/davranışsal yöntemler; dikkati başka yöne çekme, gevşeme gibi yöntemleri kapsar. Akut ve kronik ağrı yönetiminde dikkati başka yöne çekme teknikleri verimli şekilde kullanılabilen bilişsel davranışsal yöntemlerdendir. Hastanın dikkatini farklı bir yere odaklayarak ağrı kontrolü ve azaltma etkisi sağlayan dikkati başka yöne çekme yöntemi, son derece başarılı bir hemşirelik girişimidir. Dikkati başka yöne çekme sürecinde etkin olarak kullanılabilen birçok yöntem mevcuttur. Bunlardan bazıları; balon şişirtme, girişimle alakasız şeyler konuşma, müzik dinletme, çizgi film izletme, sanal gerçeklik gözlüğü kullanmadır [8,29].

Sanal gerçekliğin **çocuklarda ağırlı işlemlerde** olumlu sonuçları olan bir girişimsel araç olduğu birçok araştırmada saptanmıştır [30]. Sanal gerçeklik gözlüğünün, ağrı yönetimindeki etkisi; bireyin sahip olduğu sınırlı dikkat kapasitesi ile ilişkilidir. Ağrı dikkat gerektirir, bu dikkatin bir kısmı yönlendirilebiliyorsa (örneğin, sanal gerçeklik gözlüğü ile etkileşime girerek), hasta gelen ağrı sinyallerine daha yavaş tepki verecektir [31, 32, 33]. Sanal gerçeklik gözlüğü ağrı sinyallerini engellemez, ama doğrudan ve dolaylı olarak dikkat, konsantrasyon, ağrı algısı, duygu, hafıza ve diğer duyular aracılığıyla sinyal verme üzerine oynar [31, 32, 33, 34].

Alanyazın incelendiğinde; Gold ve arkadaşları (2006), çocuklarda damar yolu açılması sırasındaki ağrı ile sanal gerçeklik gözlüğü uygulaması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, Gershon ve arkadaşları (2004), çocuk ve adolesan kanser hastalarında invaziv uygulamalar sırasında sanal gerçeklik gözlüğünün ağrı yönetimi ve ağrıyı azaltmada etkili bir oyalama yöntemi olduğunu ve ağrının, fizyolojik belirtisi olan kalp atım hızını azalttığını belirlemişlerdir. Sharar ve arkadaşları (2007), yanık sonrası fizik tedavi sırasında sanal gerçeklik gözlüğünün ağrıya etkisine inceledikleri çalışmalarında önemli ölçüde rahatlama olduğu saptamışlardır. Özdemir (2019), yaptığı çalışmalarında çocuklarda invaziv işlemler esnasında sanal gerçeklik gözlüğünün ağrı yönetiminde etkili olduğu, Kaplan (2020), yaptığı çalışmasında çocuklarda damar yolu açılırken sanal gerçeklik gözlüğü ile video izletilmesinin hissedilen ağrıyı azalttığını saptamıştır.

### **3.2. Anksiyete ve Stres Yönetiminde Kullanımı**

Anksiyete; huzursuzluk, emin olamama, çaresizlik, endişelenme gibi subjektif duyguları ve hızlı soluk alıp verme, kaslarda gerginlik, kalp atımında hızlanma gibi somatik belirtileri içerir. Korku, insanın hayatının sürdürebilmesi için gerekli olup; algılanan bir tehlike, tehdit anında hissedilen gerilim, güçlü bir kaçma veya kavga etme dürtüsü, hızlı kalp atışları, kaslarda gerginlik gibi belirtilerle yaşanan

yoğun bir duygusal uyarılma, heyecan duygusudur [35]. Korku oluşturan objeye çocuğun bakış açısı ile bakılması çocuklarda korku duygusunu anlayabilmeyi sağlar. Çünkü erişkinler için korkutucu olmayan bir durum, çocuklar için korku oluşturabilir. Çocukta korku oluşturan şeyler insani eşya veya farklı bir durum olabilir. Çocuktaki korku hissinin kaybolması için korkulan şeyin gücünün azalması gerekir. Çocuk erişkinliğe doğru ilerledikçe, gerçek olmayan şeylerden korkma azalır [27, 35].

Çocuklarda invaziv işlemler en büyük anksiyete ve korku kaynaklarından birini oluşturur. Oluşan bu korkular hem çocuk ve hem de aile için damar yolu açma, kan alma, sütür atma gibi anksiyete ve korku kaynağı olan işlemlere karşı isteksiz olmasına neden olur. Bu durum çocuğun tedavi ve bakım sürecini olumsuz etkiler. Özellikle uzun süre hastanede tedavi görmek durumunda olan çocukların tanı ve tedavisinde uygulanan ağırlı girişim sayısı çok fazladır. Yapılan çalışmalar, çocukların bu tıbbi işlemler esnasında ağrı, anksiyete, korku ve stres yaşadığını göstermektedir [28, 29].

Amerikan Ağrı Topluluğu (APS) (2001) damar yolu açma gibi minor girişimlerde bile oluşan ağrı ile stresin en alt düzeylerde tutulmasını bildirmektedir [36]. Çocuktaki stres ve anksiyeteyi önlemek için çocuğa yapılacak işlem anlayacağı ölçüde açıklanarak gösterilir. Çocukta beden hasarı, kontrol kaybı ve ölüm korkusu olduğu için, yapılacak olan açıklamalar bu durumları dikkate alarak ve yaşına uygun şekilde yapılmalıdır. Çocukların stres ve anksiyete durumları göz önünde bulundurularak verilecek eğitimler 30 dakika veya daha az süre içinde tamamlanmalıdır [27, 37].

Gündüz ve arkadaşlarının (2016) yapmış olduğu çalışmada çocuklarda hastane korkusu ve hastane korkusunu etkileyen faktörlerin; invaziv işlemler, doktor korkusu ve sık hastane süreci olduğu, bu sonuçlarında çocuğun hastaneden korkmasındaki en önemli faktörler olduğu belirtilmiştir. Kaplan (2020), yaptığı çalışmasında çocuklarda damar yolu açılırken sanal gerçeklik gözlüğü ile video izletilen çocukların daha sakin olduğunu belirlemiştir.

## 4. DÜNYADA VE TÜRKİYEDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 4.1. Yapılan Ulusal Çalışmalar

Alanyazın incelemesi sonucu farklı yaş grubunda olan **çocuklarda** kan alma ve damar yolu açılması gibi girişimsel işlemlerde dikkatin başka yöne çekilmesi yönteminin hissedilen ağrı düzeyini, anksiyeteyi ve stresi azalttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [41].

İnal ve Kelleci (2012) yapmış oldukları 6-12 yaş grubunda dikkati kartlarla



başka yöne çekme çalışmasında, Mutlu (2012) yapmış olduğu 9-12 yaş grubunda venöz kan alma işleminde balon şişirme ve öksürme egzersizleri uygulaması çalışmasında, Canbulat ve arkadaşlarının (2014) yapmış oldukları 7-11 yaş grubu çocuklarda renkli kart ve çiçek dürbünü kullanma çalışmasında çocukların hissettiği ağrının azaldığını tespit etmişlerdir.

Aydın (2018) yapmış olduğu çalışmasında çocuklarda sanal gerçeklik gözlüğü kullanımının kan alma işlemi sırasında oluşan ağrıyı azaltmada etkili olduğunu belirlemiştir.

Gültekin (2019) yapmış olduğu venöz kan alımı sırasında balon şişirme, lastik top sıkma, köpük üfleyerek balon yapma gibi dikkatin başka yöne çekilmesi tekniklerini uyguladığı çalışmasında, bu yöntemlerin çocukların hissettiği ağrının azaltılmasında etkili olduğunu belirlemiştir.

Kaplan (2020) yapmış olduğu çalışmasında çocuklarda damar yolu açılırken sanal gerçeklik gözlüğü uygulaması ile video izletilmesinin çocuklarda damar yolu açılması sırasında hissedilen ağrıyı azalttığı, sakin kalarak dikkatini başka yöne verdiği ve işleme izin verdiği davranışlarını olumlu yönde etkileyerek işleme uyumunu artırdığını belirlemiştir [33, 38, 39].

#### **4.3. Yapılan Uluslararası Çalışmalar**

Lange (2006) yaptığı çalışmada pediatrik acil serviste kan alma, damar yolu açma ve sütür atma işlemi uygulanan 88 çocuğu işlem sırasında film izleme ve sanal gerçeklik gözlüğü kullanma ile kıyaslamıştır. Çalışmanın sonunda sanal gerçeklik uygulanan grubun davranışsal ağrı ve anksiyete skorlarının daha düşük olduğu sonucuna ulaşmış aynı zamanda ebeveyn ve personelin de sanal gerçeklik gözlüğü kullanımını film izletmeye oranla daha etkili bulduğunu belirlemiştir. Sanal gerçeklik gözlüğü kullanılan çocuklarda çevresel uyaranları algılama düzeyi azaldığından dikkati başka yöne çekme kartları uygulanan gruba göre anksiyetenin daha düşük olduğu düşünülmektedir. James ve ark. (2012) damara girme sırasında animasyonlu çizgi film izletmenin ağrı ve anksiyete düzeyine etkisini belirlemek için 3-6 yaş arası 50 çocuğu incelemiş ve çalışma sonucunda hastaneye yatış, invaziv işlemler gibi durumlarda dikkati başka yöne çekme yöntemlerinden çizgi film izletme ve karikatürlerin çocuklardaki ağrı ve anksiyete düzeyini azalttığı sonucuna ulaşmışlardır. Miguez-Navarro (2016) pediatrik acillerde kan alma işlemi uygulanan 3-11 yaş 140 çocuğu iki gruba ayırmıştır. Bir gruba rutin kan alma işlemi uygulamış, diğer gruba ise işlem sırasında video izlettirmiştir. Çalışmanın sonucunda video izletilen grubun anksiyete ve ağrı düzeylerinin daha düşük olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bellieni ve ark. (2006) 7-12 yaş grubunda çizgi film izletme; Caprilli ve ark. (2012) 3-6 yaş grubunda balon köpüğü üfletme



gibi tekniklerle çocukların hissettiği ağrının azaldığını tespit etmişlerdir. Crevatin ve arkadaşları (2016) kan alma işlemi uygulanan yaşları 4-13 arasında olan 200 çocuğu incelemişlerdir. Bir gruba işlem sırasında Angry Birds oyunu oynatmış, diğer gruba ise eğitimli hemşire tarafından kitap okuma, baloncuk patlatma, şarkı söyleme, kukla oyunu oynama gibi uygulamalar yapılmıştır. Çalışma sonucunda her iki grubun da ağrı düzeyinde azalmalar olduğu gözlenmiş olup, dikkati başka yöne çekme yöntemlerinin etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır [27, 40, 41, 42].

## 5. SONUÇ

Çocukluk döneminde yaşanan ağrı, anksiyete ve stresin; davranışlarını, ailesi ile olan iletişimini, beslenme düzenini etkilemenin yanında psikososyal sorunları, bilişsel defisitleri, motor gelişiminde problemler görülmesini de yoğun bir şekilde tetikleyerek etkilediğini biliyoruz. Ayrıca çocuklarda oluşan ağrı deneyiminin gelecekteki hastane başvurularında başvurudan kaçınma, işlemlere karşı olağanüstü tepki gösterme gibi sorunları çeşitlendirdiği görülmüştür. Çocuklarda bu girişimlere bağlı olarak oluşan ağrı, anksiyete ve stres yönetimi için çok sayıda non-farmakolojik yöntem denenmiş ve olumlu etki ile sonuçlanmış olmasına rağmen yaygınlaştırılamamıştır. Etkili olabilen, yeniden kullanılabilir, ucuz ve kolay uygulanabilir, çocuklar tarafından kolay tolere edilebilir nitelikte olması gibi birçok özelliği içinde barındırabilen sanal gerçeklik gözlüğü bu bağlamda kullanılabilir durumdadır.

## REFERANSLAR

1. Merskey, H, Bugduk, N, Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP press;1994
2. Aslan, F.E, Badır, A, Ağrı kontrol gerçeği; hemşirelerin ağrının doğası değerlendirilmesi ve geçirilmesine ilişkin bilgi ve inançları. Ağrı 2005; 17(2), 44-51
3. Speer, K, Chamblee, T, Tidwell, J, An evaluation of instruments for identifying acute pain among hospitalized pediatric patients: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep, 2016; 13(12): 25-36. doi: 10.11124/jbisir-2015-2002.
4. Uyar, M, Akut ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ölçümü. Akut ağrı (Özyalçın NS) Ankara, Güneş Kitapevi 2005;37-58
5. Mutlu B, Balcı, S, Effects of balloon inflation and cough trick methods on easing pain in children during the drawing of venous blood samples: A randomized controlled trial. J Spec Pediatr Nurs, 2015; 20(3): 178-86. doi: 10.1111/jspn.12112.
6. Tüfekci, F.G, Erci, B, AĞRILI İŞLEMLER SIRASINDA EBEVEYNLERİN BULUNMASININ VE BAZI FAKTÖRLERİN ÇOCUKLARIN AĞRI TOLERANSINA ETKİSİ. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2007; 10(2), 30-40.
7. Teksöz, E, Ocakçı, A.F, Çocuk Hemşireliği'nde Sanat Uygulamaları. DEUHYO ED, 2014; 7(2): 119-123.
8. İnal, S, Canbulat, N, Çocuklarda İşlemsel Ağrı Yönetiminde Dikkati Başka Yöne Çekme Yöntemlerinin Kullanımı. Journal of Current Pediatrics/ Guncel Pediatri 13(2):116-21, 2015.
9. Mahrer, N.E, Gold, J.I, The use of virtual reality for pain control: A review. Current Pain and Headache Reports 2009; 13: 100-109.
10. Wismeijer, A.A, Vingerhoets, A.J, The use of virtual reality and audiovisual eyeglass systems as adjunct analgesic techniques: a review of the literature. Annals of Behavioral Medicine 2005; 30: 268-278.
11. Li, A, Montaña, Z, Chen, V.J, Gold, J.I, Virtual reality and pain management: current trends and future directions. Pain Manage. 2011; 1(2):147-157. ISSN 1758-1869.
12. Aktamış, H, Arıcı, V.A, Sanal Gerçeklik Programlarının Astronomi Konularının Öğretiminde Kullanılmasının Akademik Başarı ve Kalıcılığına Etkisi. Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, Cilt 9, Sayı 2, ss.58-70.
13. Dutucu, N, Sanal gerçeklik gözlüğünün kadının algıladığı doğum ağrısı-

- na etkisi. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
14. Türk Dil Kurumu (TDK). <https://sozluk.gov.tr/> Erişim Tarihi: 13.05.2020
  15. Stull, A.T, Anatomy learning in VR: A cognitive investigation (Unpublisheddoctoral dissertation). University of California, USA, 2009.
  16. Ferhat, S, Dijital Dünyanın Gerçekliği, Gerçek Dünyanın Sanallığı Bir Dijital Medya Ürünü Olarak Sanal Gerçeklik. TRT akademi. ISSN 2149-9446 Cilt 01 Sayı 02, Dijital Medya Sayısı. Erişim Tarihi: 13.05.2020 <http://static.dergipark.org.tr/article-download/e313/d3cb/47e2/57bc-34cf95011.pdf?>
  17. Sherman, W.R, Craig, A.B, Understanding Virtual Reality: Interface, Application and Design (Second Edition). U.S.A: Morgan Kaufmann Publishers, Elsevier Science (USA) 2003; p.5-536.
  18. Şahin, Ö.Y, Saltan, H, Alp A.T, Özel, B, Sanatçı, S, Eğitimde Sanal Gerçeklik, Artırılmış Gerçeklik. Sakarya Üniversitesi. Eğitim Fakültesi, Bilgisayar ve Öğretim Teknolojileri Öğretmenliği, 2016. Erişim 26.04.2020. <http://kodyazar.net/wp-content/uploads/2016/05/Makale-1.pdf>.
  19. Lau, K.W, Lee, P.Y, The use of virtual reality for creating unusual environmental stimulation to motivate students to explore creative ideas. Interactive Learning Environments, 2015;23(1), 3-18.
  20. Kurbanoglu, S.S, Sanal Gerçeklik: Gerçek Mi, Değil Mi?. Türk Kütüphaneciliği 10, 1(1996): 21-31. Erişim 02.05.2020 <http://www.tk.org.tr/index.php/TK/article/view/1012>
  21. Chirico, A, Lucidi, F, Laurentiis, M, Milanese, C, Napoli, A, Giordano, A, Virtual Reality in Health System: Beyond Entertainment. A Mini-Review on the Efficacy of VR During Cancer Treatment. Journal of Cellular Physiology. 231: 275–287, DOI: 10.1002/jcp.25117 Erişim 04.05.2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcp.25117>
  22. Minocha, S, Reeves, A.J, Design of learning spaces in 3D virtual worlds: An empirical investigation of Second Life. Learning, Media and Technology, 2010; 35(2), 111-137.
  23. Bulut, A.C, Sönmez, O, Diş hekimliği preklinik eğitimi için sanal gerçeklik ortamında diş modellerinin oluşturulması: Pilot çalışma. Turkish Journal of Clinics and Laboratory, 11(2), 43-49.
  24. Pazar, B, İyigün, E, Hasta Eğitiminde Bilişim Teknolojilerinin Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics, 2016; 2(1):22-6. Erişim Tarihi: 18.04.2020. <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-hasta-egitiminde-bilisim-teknolojilerinin-kullanimi-75127.html>

25. Somyürek, S, Öğrenme sürecinde z kuşağının dikkatini çekme: Artırılmış gerçeklik. Eğitim Teknolojisi Kuram ve Uygulama. 2014; 4(1): 63-80.
26. Demirci, Ş, Sağlık hizmetlerinde sanal gerçeklik teknolojileri. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, ISSN: 2147-7892, Cilt 6, Sayı 1(2018) 35-46.
27. Özdemir, A, 6-12 Yaş Çocuklarda İnvaziv İşlemler (Kan Alma/Damar yolu Açma) Sırasında Dikkati Başka Yöne Çekme Tekniklerinin Anksiyete, Korku Ve Ağrı Yönetimine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak , 2019.
28. Uman, L.S, Birnie, K.A, Noel, M, Parker, J.A, Chambers, C.T, McGrath, P.J, Kisely, S.R, Cochrane Database Syst Rev., 2013;10 (10): doi: 10.1002/14651858.CD005179.pub3.
29. Arts, S.E, Abu-Saad, H.H, Champion, G.D, Crawford, M.R, Fisher, R.J, Juniper, K.H, et al. Age-related response to lidocaine-prilocaine (EMLA) emulsion and effect of music distraction on the pain of intravenous cannulation. Pediatrics 1994;93:797-801.
30. Harris, K, Reid, D, The influence of virtual reality play on children's motivation. Canadian Journal of Occupational Therapy 2005: 72: 21-29.
31. Oakes, L.L, Compact Clinical Guide to Infant and Pain Management: An EvidenceBased Approach for Nurses New York: Springer Publishing Company. 2011. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=368631&lang=tr&site=ehost-live> Erişim tarihi: 12.04.2020
32. Freitas, D.M.D.O, Spadoni, V.S, Is virtual reality useful for pain management in patients who undergo medical procedures? Einstein (Sao Paulo), 2019; 17(2).
33. Kaplan, B, Çocuklarda Damar Yolu Açma İşlemi Sırasında Oluşan Ağrıyı Azaltmada Sanal Gerçeklik Gözlüğünün Etkisi. Doktora Tezi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 2020.
34. Allday, E, For children in pain, virtual reality offers dolphins and hope. San Francisco Chronicle, 2016.
35. Törüner, E.K, Büyükgönenç, L, Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları. Göktuğ Yayıncılık, Amasya, 2013.
36. American Academy of Pediatrics, American Pain Society; The assessment and management of acute pain in infants, children and adolescents. Pediatrics, 108, 793-797, 2001.
37. Ünver, S, Yıldırım, M, Cerrahi Girişim Sürecinde Çocuk Hastaya Yaklaşım. Güncel Pediatri Dergisi. 11:128-33, 2013.

38. Göksu, F, Çocuklarda Venöz Kan Alımı Sırasında Kullanılan Sanal Gerçeklik Gözlüğünün Hissedilen Ağrı Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak, 2020.
39. Aydın, A.İ, Çocuklarda Sanal Gerçeklik Gözlüğü Kullanımının Kan Alma İşlemi Sırasında Oluşan Ağrıyı Azaltmaya Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Bursa, 2018.
40. Lange, B.L, Pain and anxiety associated with minor medical procedures in pediatric clients and their parents: is virtual reality a useful distraction technique. University of South Australia; PhD thesis in progress. 2006.
41. Miguez-Navarro, C, GuerreroMarquez, G, Video distraction system to reduce anxiety and pain in children subjected to venipuncture in pediatric emergencies. *Pediatr Emerg Care Med Open Access*, 1(1):1-8. 2016.
42. Gökoğlu, S, Sanal Gerçeklik Temelli Öğrenme Ortamının Yangın Güvenliğine Yönelik Davranışsal Becerilerin Gelişimine Etkisi.Doktora Tezi. Trabzon Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Trabzon, 2019.



## ● Bölüm-9●

# AQUAPORİN SU KANALLARININ PATO FİZYOLOJİK KOŞULLARDA KARDİYAK SU HOMEOSTAZINDAKİ ROLÜ

*Dr. Öğr. Üyesi Özlem COŞKUN<sup>1</sup>*

*Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZTOPUZ<sup>2</sup>*

---

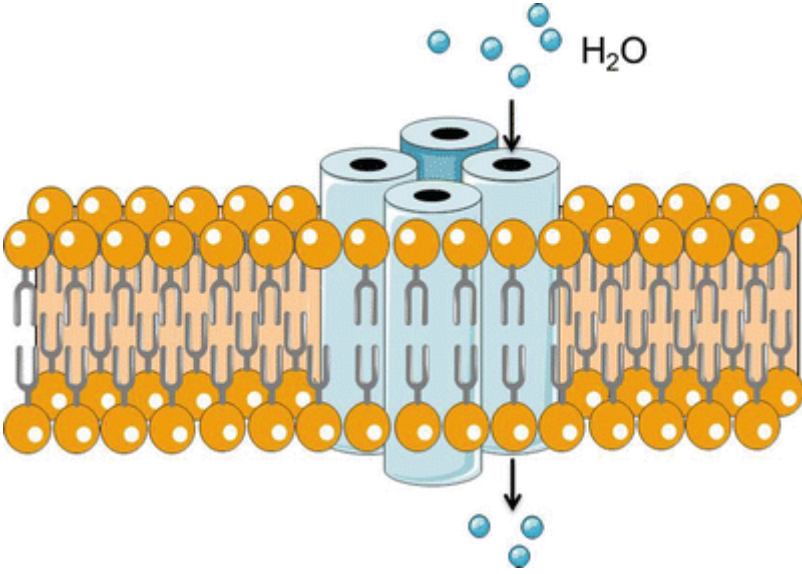
<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı





Su tüm biyolojik sıvıların ana bileşeni olmasına rağmen, hücre membranı boyunca su taşınımının moleküler mekanizması, aquaporin (AQP) su kanalları ailesinin keşfi ile daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. AQP ailesinin su kanalı proteinlerinin keşfi hücre içi su hareketinin moleküler mekanizmalarına yeni bakış açıları sağlamıştır. Membran su geçirgenliğinin uygun bir şekilde düzenlenmesi tüm canlı organizmalar için temel bir gerekliliktir (1,2). AQP'ler birçok organizmada farklı dokularda dağılım gösteren gliserol, gaz ve iyon gibi küçük çözünen moleküllerin taşınmasından sorumlu olan bir su taşıma protein ailesidir. Böbrek, beyin ve göz gibi su taşınmasının işlevsel olarak önemli olduğu organların epitel ve endotelinde eksprese edilirler. Yapısal incelemeler AQP'lerin plazma membranında, her bir monomerin bir su gözeneği oluşturduğu ortak bir tetramerik yapıya sahip olduğunu göstermektedir (Şekil 1) (3).

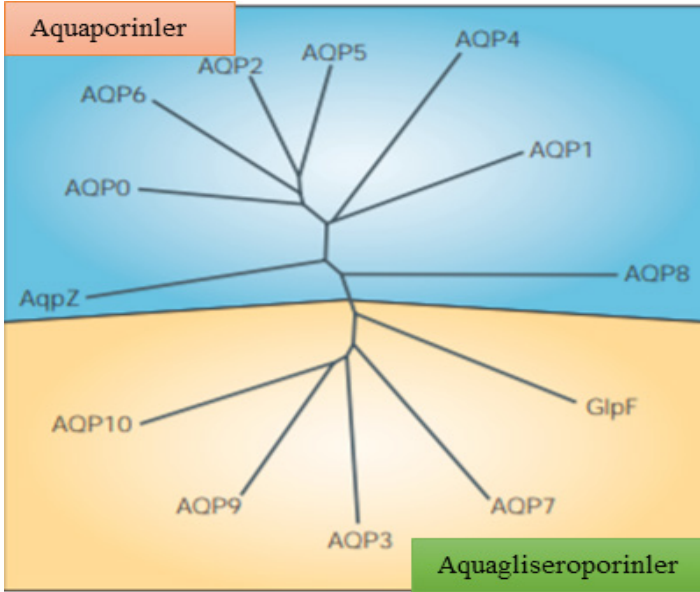


**Şekil 1.** Aquaporinlerin su taşıma karakteristikleri (3)

AQP'ler suyun ozmotik gradyanlar boyunca pasif taşınmasını kolaylaştırırlar. Su, organizma kütlelerinin yaklaşık % 70'ini oluşturur ve bu nedenle AQP'ler hidrofobik çift katman boyunca basit su difüzyonunu sağlayarak birçok farklı fizyolojik ve patolojik süreçte oldukça önem taşır (4,5). Bugüne kadar memelilerde böbrek, beyin, akciğer, sindirim sistemi, göz ve derideki çeşitli önemli biyolojik fonksiyonları düzenleyen AQP-0, AQP-12 genleri tarafından kodlanan 13 farklı AQP tanımlanmıştır (6). AQP-1, AQP-2, AQP-4, AQP-5 veya AQP-8 su için özeldir. AQP-3, AQP-7, AQP-9, AQP-10 gliserol, üre gibi küçük nötr çözünen molekülleri taşıyabilirler. AQP-1, AQP-4 veya AQP-5'in gaz akımı için de geçir-

gen olduğu bulunmuştur (örneğin  $O_2$ ,  $CO_2$  ya da nitrik oksit). Çoğu AQP ozmotik gradyanlara bağlı su taşınmasını sağlamak için plazma membranında bulunurken, süper AQP'ler olarak AQP-11 ve AQP-12, hücre içi su taşınmasını, organel hacmini veya intra-veziküler homeostazı düzenlemek için sitoplazmada eksprese edilirler (Şekil 2) (Tablo 1) (7).

AQP'ler, diyabetten çeşitli ödem formlarına kadar birçok klinik durumların patofizyolojisinde yer alırlar ve su homeostazının değişimi hastalıkların tedavisinde de önemli rol oynarlar. AQP'lerin fizyolojik rolü ilaçların keşfinde yeni stratejilerin geliştirilmesi açısından oldukça önemli olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada AQP'lerin çeşitli hastalıkların tedavisi için heyecan verici yeni farmasötik hedefler olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Özellikle aquagliseroporinler transepitelyal sıvı taşınması, hücre göçü, beyin ödemi ve nöronal-uyarılma, hücre proliferasyonu, adiposit metabolizma, epidermal su tutulması dahil olmak üzere birçok biyolojik fonksiyonda rol oynarlar (8). AQP işlevinin veya ekspresyonunun farmakolojik modülasyonunun ödem, kanser, obezite, beyin hasarı, glokom, konjestif kalp yetmezliği gibi bir çok hastalığın tedavisi için terapötik potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir (9,10,11).



**Şekil 2.** İnsan AQP gen ailesi. Bu filogenetik ağaç, on bir insan aquaporini- nin (AQP-0, AQP-10) yanı sıra *Escherichia coli* aquaporin homologları AqpZ ve GlpF arasındaki ilişkiyi gösterir (6).

**Tablo 1.** Aquaporinler ve temel özellikleri. CHIP28= integral membran proteini; WCH-CD = su toplama kanalı; GLIP= gliserol intrinsic protein; MIWC= civaya duyarlı olmayan su kanalı; AQP2L=AQP2 benzeri; AQPap=aquaporin adipoz; AQPX1 ve AQPX2= aquaporin benzeri yeni bir alt aile; INSSA3= insülin sentezi ile ilişkili -3 (6).

| Gen sembolü        | Sinonim     | Alt aile                        | Geçirgenlik                                             |
|--------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------|
| AQP1               | CHIP28      | Suya özgü kanallar              | H <sub>2</sub> O,CO <sub>2</sub>                        |
| AQP2               | WCH-CD      | Suya özgü kanallar              | H <sub>2</sub> O                                        |
| AQP3               | GLIP        | aquagliseroporinler             | H <sub>2</sub> O,üre, gliserol,NH <sub>3</sub> ,arsenik |
| AQP4               | MIWC        | Suya özgü kanallar              | H <sub>2</sub> O                                        |
| AQP5               | -           | Suya özgü kanallar              | H <sub>2</sub> O                                        |
| AQP6               | AQP2L       | Suya özgü kanallar              | H <sub>2</sub> O,NH <sub>3</sub> , anyonlar             |
| AQP7               | AQPap       | aquagliseroporinler             | H <sub>2</sub> O,üre,gliserol,NH <sub>3</sub> ,arsenik  |
| AQP8               | -           | Suya özgü kanallar              | H <sub>2</sub> O,üre,NH <sub>3</sub>                    |
| AQP9               | -           | aquagliseroporinler             | H <sub>2</sub> O,üre,gliserol,NH <sub>3</sub> ,arsenik  |
| AQP10              | -           | aquagliseroporinler             | H <sub>2</sub> O,üre,gliserol                           |
| AQP11              | AQPX1       | Geleneksel olmayan aquaporinler | H <sub>2</sub> O                                        |
| AQP12A             | AQP12,AQPX2 | Geleneksel olmayan aquaporinler | H <sub>2</sub> O                                        |
| AQP12B             | INSSA3      | Geleneksel olmayan aquaporinler | H <sub>2</sub> O                                        |
| Değiştirilmiş form | AQP0        | Suya özgü kanallar              | H <sub>2</sub> O                                        |

### Aquaporinlerin işlevleri

AQP proteinlerinin fizyolojik ve patolojik fonksiyonları, AQP delesyonu durumunda araştırılmıştır. Normal insan dokularında, AQP'ler beyin suyu homeostazını, ekzokrin bezi sekresyonunu, idrar konsantrasyonunu, cilt nemlendirmesini, yağ metabolizmasını veya nöral sinyal iletimini düzenler. AQP-4 merkezi sinir sisteminde, kan-beyin bariyeri su geçirgenliğinin düzenlenmesinde temel rol oynar, AQP-1 ise beyin omurilik sıvısı salgılanmasını kolaylaştırır. AQP-4 delesyonu beyindeki hücre plazma membranından su geçirgenliğini azaltabilir. Tükürük bezlerinde, AQP-5 ozmotik suyu asiner lümene taşır ve tükürüğün üretimini, viskozitesini veya tonisitesini düzenler. Böbreğin farklı yerlerindeki su dengesini düzenlemede birkaç AQP (AQP-1, AQP-2, AQP-3 veya AQP-4) önemlidir. AQP-1'in delesyonu veya AQP-1'deki fonksiyon mutasyonlarının kaybı, su yoksunluğu ile mücadele sırasında idrarı maksimum düzeyde konsantre etme yeteneğini tehlikeye atabilir. AQP-2, vazopressin (AVP) tarafından düzenlenir ve AQP-2

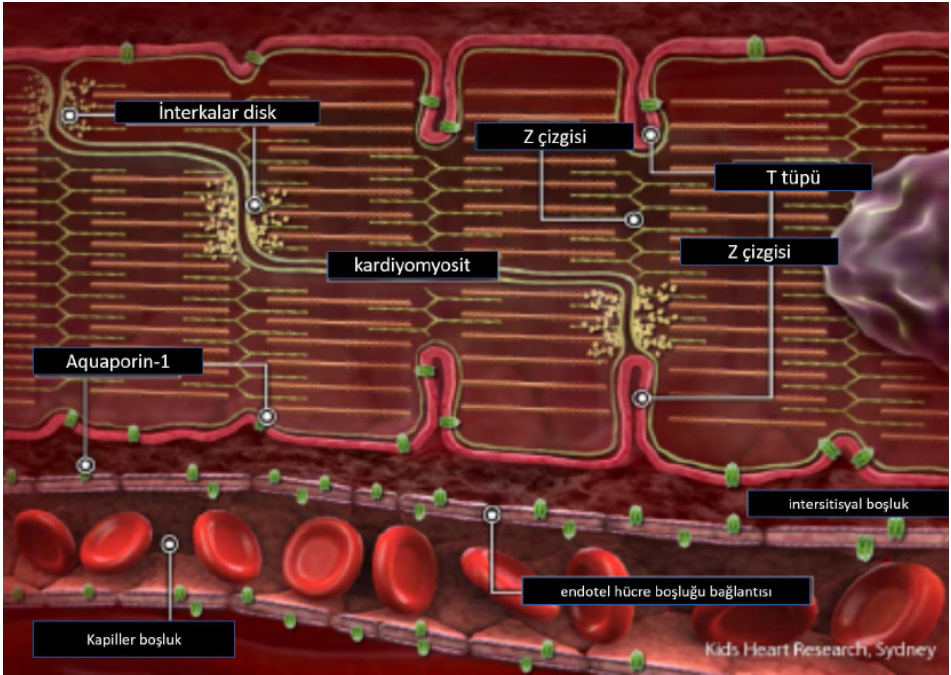
delesyonu, düşük idrar ozmolalitesi ile şiddetli poliüriye yol açar. Normal ciltte, epidermin bazal kat keratinositleri, su ve gliserol taşınmasını ve cilt hidrasyonunu içeren AQP-3'ü eksprese eder. AQP-3'ün delesyonu cilt elastikiyetini ve cilt hidrasyonunu azaltır, stratum korneumun biyosentezini azaltır veya yara iyileşmesini geciktirir. Ayrıca, AQP-7 delesyonu sırasında artan vücut yağ kitlesi, kusurlu gliserol çıkışı ve buna bağlı olarak gliserol ve trigliserid birikimine neden olur, bu mekanizma ile AQP-7'nin adipositlerin yağ metabolizmasını düzenlediği bildirilmiştir. AQP'lerin nöral sinyal transdüksiyonundaki rolü net değildir, ancak astroglia üzerindeki AQP-4 ekspresyonunun, hücre dışı boşluğun hacmini düzenlediği, Kir4.1 K<sup>+</sup> kanallarıyla etkileşime girdiği veya nöral sinyal verme sırasında astroglia'ya su geri alımını dengelediği rapor edilmiştir (12,13).

### **Kalpde Aquaporinlerin Varlığı**

AQP'lerin işlevsel bozukluğu çeşitli hastalıklara yol açar. Özellikle kalpte AQP'ler uygun kardiyak su homeostazı ve enerji dengesi açısından oldukça önemlidirler (14). AQP'lerin işlevi esas olarak beyin, böbrek, salgı bezleri ve iskelet kası, akciğer, sindirim sistemi, göz ve deride incelenirken, normal kalp fonksiyonu ve kardiyak bozukluklardaki rolleri yoğun bir şekilde çalışılmamıştır. AQP'lerin kalpte düzenlenmesinin etkisi, ifade seviyeleri nispeten düşük olduğu için gizemini korumaktadır. İskemi ve hipoksi modeli oluşturulan birçok deneyde bu proteinlerin dar bir aralıkta düzenlendiği belirtilmiştir. Bunun su geçirgenliğinde bir değişikliğe yol açıp açmadığı hala belirsizliğini korumaktadır. Kardiyak AQP-1 çoğunlukla mikrovaskülatürde dağılım gösterir. Başlıca rolü endotel membranı boyunca hücre içi su akışıdır. AQP-4; hem kalp hem de iskelet kasında miyositlerde ifade edilir. Su akışına ek olarak, işlevi kalsiyum sinyaline bağlıdır. İskemi-reperfüzyon hasarında rol oynayabileceği bildirilmiştir. Aquagliseroporinden özellikle AQP-7, kalbe besin iletiminde görev alır. Ayrıca çeşitli zehirlerin toksisitesine aracılık ederler. AQP'ler geçiş yaparak geçirgenliği etkileyemezler, bu nedenle işlevleri, transkripsiyon, translasyon (mikroRNA'lar tarafından), translasyon sonrası modifikasyon, membran trafiği, her yerde bulunma ve müteakip bozulma seviyelerinde ifade değişiklikleri tarafından düzenlenirler. Bununla birlikte, iskemi ve reperfüzyonun neden olduğu miyokardiyal ödem ve yaralanmayı azaltmaya yönelik tedavi için çekici hedefler olduklarını kanıtlayabilirler (Tablo 2) (7).

İlk AQP, yani AQP-1, Agre ve ark., tarafından sıçan kalplerinde tanımlandığından beri, çeşitli hayvan türlerinin (fare, sıçan, koyun ve keçi dahil) ve insan kalp dokusunda bazı AQP alt tipi keşfedilmiştir. Kardiyak AQP varlığı ve ifadesi tür, cinsiyet, gelişim ve yaşlanma gibi çeşitli faktörlere bağlıdır ve veriler ba-

zen türler arasında çelişkili olabilir. Örneğin, 14-16 embriyonik günlerde sıçan kalbinde AQP-1 varlığı yüksektir, ancak ekspresyon seviyesi doğumdan sonra önemli ölçüde azalmış ve hatta doğum sonrası daha da azalmıştır. AQP-1 koyun fetal kalbinin endokardiyumunda çok erken bir aşamada bulunmuştur. Farelerde yaşlanma ile AQP-1 ve AQP-4 seviyelerinin artırdığı belirlenmiştir. Kardiyak AQP1 ekspresyonunun dişi farelerde daha düşük olduğu bulunmuştur (15). Rutkovskiy ve ark., farklı türlerin kalplerinde gerçek zamanlı PCR ile AQP-1,-11'in mRNA ekspresyonunun ekspresyon seviyelerini tespit etmiştir (16).



**Şekil 3.** Şekil AQP-1'in kalpte ifadesi. AQP1, sarkolemma ve t-tübüller dahil olmak üzere kardiyomiyosit ile ilişkili membranlarda da mevcuttur (17).

Sıçanda AQP-1, atriyal ve ventriküler miyositlerin zarında, birincil atriyal miyosit kültürlerinde ve donmuş atriyal ve ventriküler dokunun in situ miyositlerinde bulunmuştur. Bundan sonra yapılan diğer çalışmalarda fare, sıçan ve insan kardiyomiyositlerinde AQP-1 ve AQP-4'ün varlığı doğrulanmıştır. Zhang ve ark. fare kardiyomiyositlerinin sarkomasında bol miktarda AQP-1 ve -6 ekspresyonunu göstermişlerdir (18). İnsan kalbinde, AQP-1, T-tübüllerindeki lokalizasyonu nedeniyle miyokardiyal kontraksiyonun T-tübüllerin su taşınmasından ziyade CO<sub>2</sub> taşıma mekanizmaları aracılığıyla koordinasyonu için önemli olabileceği vurgulanmıştır (Şekil 3) (19). Kardiyak AQP ifadesi, cinsiyet, gelişim ve yaşlan-

ma dahil normal fizyolojik koşullardan etkilenir. Bununla birlikte kardiyak AQP ekspresyonunu ve dolayısıyla kalp (pato) fizyolojisindeki rollerini etkileyebilecek çeşitli patolojiler bilinmektedir (20).

| Anomali                                                    | Etki   | Türler |
|------------------------------------------------------------|--------|--------|
| Miyokard enfarktüsünü takiben miyokardiyal ödem            | AQP4 ↑ | Fare   |
|                                                            | AQP1 ↑ |        |
|                                                            | AQP4 ↑ | Fare   |
|                                                            | AQP6 ↑ |        |
| Kardiyopulmoner bypass ameliyatı sonrası miyokardiyal ödem | AQP1 ↑ | Keçi   |
|                                                            | AQP1 ↑ |        |
|                                                            | AQP4 ↑ | Sıçan  |
| Ciddi yanık sonrası miyokardiyal ödem                      | AQP1 ↑ | Sıçan  |
| Diabetes mellitus                                          | AQP7 ↑ | Fare   |
| Diyet                                                      | AQP7 ↑ | Fare   |
| Aşırı basınçla kardiyak hipertrofi                         | AQP9 ↑ | Sıçan  |
| Egzersiz ve/veya yüksek proteinli diyetler                 | AQP7 ↓ | Sıçan  |
| Su kısıtlaması                                             | AQP1 ↑ | Sıçan  |
| Enfektif endokardit                                        | AQP9 ↑ | İnsan  |

**Tablo 2.** Kalpteki çeşitli anomalilerin AQP ifadesi üzerine etkisi (6).

### AQP'ler ve Kardiyak Elektrofizyoloji

Kalbin pompa işlevi, kulakçık ve ventriküllerdeki koordineli uyarma-kasılma bağlantısına bağlıdır. Uyarma, birbirini takip eden beş aşamadan oluşan kardiyak aksiyon potansiyellerinin sonucudur. Bu fazların her biri sırasında, ya voltaj kapılı  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{2+}$  kanallarından ya da belirli iyon değişim mekanizmalarından taşınan farklı iyonik akımlar etkinleşir. Kardiyak iyon kanallarının işlev bozukluğu etkilenerek potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilere ve ani kardiyak ölüme yol açar (21). Bir iyon kanalı olarak hareket etmenin yanı sıra AQP'ler kardiyak elektrofizyolojiyi dolaylı olarak miyositlerin şişmesi ve/veya büzüşmesi ve sitozol ve hücre dışı sıvının iyonik bileşimindeki sonuçta meydana gelen değişiklikler yoluyla da etkileyebilir. Ek olarak AQP'ler, çeşitli diğer membran proteinleri ile çapraz karışarak veya makromoleküler kompleksler oluşturarak kardiyak elektrofizyoloji üzerinde bir etki uygulayabilir (22). Sonuç olarak, AQP'lerin disfonksiyonu çok çeşitli bozukluklarda rol oynar. AQP'lerin ayrıca kardiyomiyositlerde de belirli bir dağılım gösterir. Ancak bu kanalların normal (elektro) fizyolojik kardiyak fonksiyon için gerekli olup olmadığı yoğun bir şekilde araştırılmamıştır (6).



## **Aquaporinler ve Kalpte Patofizyolojik Koşullar**

AQP'lerin fizyolojik rolünün ampirik kanıtı ve insan patofizyolojisinde önemi hem hayvan modellerinde hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (23). Kalp fonksiyonu büyük ölçüde su dengesine bağlıdır. Su içeriğindeki küçük bir artış bile kasılma kuvvetini bozar. Su dengesi mikro sirkülasyonda kontrol edilir, ancak interstisyel boşluktaki bir miktar sıvı kardiyak lenf tarafından boşaltılır. Miyokardiyal hücreler, plazma membranları boyunca ozmotik gradyan ve hidrostatik basınç altında su taşınmasıyla hacimlerini ayarlayabilirler. Ekstravazasyon sırasında su, endotelial hücreler arasında veya difüzyon, iyon kanalları gibi ortak taşıyıcılar ve AQP'ler aracılığıyla (transselüler olarak) akar (24). AQP'lerin kalpteki potansiyel rolleri yapılan çalışmalarda araştırılmış ve miyokardiyal fonksiyonu detaylandırılmıştır. Kardiyak başlıca rolü, endotel membranları boyunca hücre içi su akışı olan AQP-1'in çoğunlukla mikrovaskülatürde dağıldığı bildirilmiştir (Şekil 3). AQP-4, hem kalp hem de iskelet kasında miyositlerde ifade edildiği, su akışına ek olarak işlevi kalsiyum sinyaline bağlı olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, iskemi-reperfüzyon hasarında da rol oynayabileceği bildirilmiştir. Aquaglisieroller özellikle AQP-7, kalbin beslenmesi görevi görürler. Ayrıca çeşitli zehirlerin toksisitesine aracılık ederler. Bununla birlikte, iskemi ve reperfüzyonun neden olduğu miyokardiyal ödem ve yaralanmayı azaltmaya yönelik tedavi için çekici hedefler olduklarını kanıtlatabilirler (7). İskemi-reperfüzyon hasarının yanı sıra miyokardiyal ödemde aquaporinlerin rol oynadığı bildirilmiştir (25).

Arsenik, milyonlarca insanı etkileyen küresel sağlık sorunlarına yol açabilen doğal olarak oluşan bir metaloiddir. Arsenik toksisitesi, periferik arter hastalığı, felç ve koroner kalp hastalığı dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla karakterizedir. Kalp, arsenik geçirgen AQP'lerden oluşur. Bu nedenle, arseniğin AQP'lerden geçişi, hücre içi arsenik birikiminden ve toksisiteden sorumlu olabilir (26). Kalpteki AQP'lerle ilişkili olarak arseniğin etkisi yalnızca sınırlı ölçüde incelenmiştir. AQP-3, -7 ve -9 arseniği geçirebilir. AQP-9, insan kalbinde yoktur. Şimdiye kadar AQP-7 ve arsenik kardiyotoksitesitesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ek olarak, enjeksiyondan saatler sonra şiddetli bradikardi gösterdiği bildirilmiştir. AQP-9, kalpte değil, karaciğerde bol miktarda bulunur, bu da AQP-9'un karaciğer tarafından arsenik atılımının azalması nedeniyle kalp fonksiyonunu etkilediğini düşündürür (27).

Bipolar bozuklukların tedavisinde yaygın ve etkili bir şekilde kullanılan litium, AQP-2 ekspresyonunun belirgin şekilde aşağı doğru düzenlenmesine neden olduğu bildirilmiştir (28). Lityumun kalp fonksiyonu üzerinde çeşitli yan etkileri vardır. Örneğin, Brugada sendromu ve bradikardiye neden olabilir, ancak bun-

ların AQP işlev bozukluğundan mı yoksa iyon kanalı işlevi üzerinden doğrudan etkilerinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (29).

Aşırı basınçla indüklenen kardiyak hipertrofi esnasında, sıçan kardiyomiyositlerinde AQP-1 ekspresyonun azaldığı, ayrıca, knock-out farelerde kardiyak hipertrofi ve kalp ağırlığı artışı, vahşi tip farelere kıyasla izoproterenol infüzyonu veya enine aort daralması üzerine AQP-7 arttığı bulunmuştur. Ek olarak, kronik kalp yetmezliği (KKY), böbreklerde AQP-2'nin yukarı regülasyonu ile karakterize edilir ve anormal renal su tutulmasına neden olduğu bildirilmiştir (30,31).

Kalbin endokardiyal yüzeyinin enfeksiyonu olan enfektif endokardit, ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. AQP-9, enfektif endokarditi olan hastaların kapak dokusunda ifade edilir ve bu ifade, akut kalp yetmezliğinin gelişimi ile bağlantılıdır. Enfektif endokarditin kesin teşhisi genellikle gözden kaçır veya sadece hastalığın seyrinde geç yapılı ve bu nedenle, AQP-9 ekspresyonunun enfektif endokarditte potansiyel bir prognostik belirteç olabileceği öne sürülür (32,33).

Netti ve ark., 50 günlük sıçanların, su kısıtlamasına yanıt olarak kardiyomiyosit plazma membranlarında kardiyak AQP-1 ekspresyonunda artış sergilediğini göstermiştir. AQP-1 ifadesinde artış ve kardiyomiyosit plazma membranlarındaki kardiyak su homeostazında ciddi değişikliklerin engellendiğini göstermiştir (34).

Duchenne kas distrofisi (DMD), distrofin genindeki mutasyonlara bağlı X'e bağlı bir hastalıktır. DMD'nin konjestif kalp yetmezliğine ve aritmilere yol açtığı ve miyofiberlerdeki AQP-4 ekspresyonunda bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun kardiyomiyositlerde de meydana gelip gelmediği şimdiye kadar bilinmemektedir, ancak AQP-4 işlev bozukluğunun DMD'nin neden olduğu kardiyomiyopati ve aritmilere katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (35).

### **AQP'lerin Miyokardiyal Ödemdeki Rolü**

Ödem yani interstisyel su birikimi dokuda, transkapiller su taşınması lenfatik sistem akışını aştığında meydana gelir ve sonuç olarak azalmış kardiyak lenfatik akış sıklıkla sistolik ventriküler disfonksiyon ve miyokardiyal ödem ile ilişkilidir (36). AQP'lerin kardiyak su homeostazında oynadıkları çok sayıda temel rol, patofizyolojik koşullarda miyokardiyal ödemdeki değişikliklerden kaynaklanır. Miyokardiyal ödem, miyokard enfarktüsü, kardiyak baypas operasyonu veya ileri yanık, kardiyak iskemik hasar dahil patolojik durumlarda ortaya çıkabilir (6). Farelerde miyokard enfarktüsünü takiben su birikimi ve AQP'lerin ekspresyonunu incelediği bir çalışmada miyokard enfarktüsüne yanıt olarak AQP-1, -4 ve -6 değiştiğini buldular. AQP-4 ifadesi, miyokardiyal ödem ve kardiyak disfonksiyon ile aynı zamanda düzenlendiğini tespit ettiler (18). Bununla birlikte keçilerde kar-



diyopulmoner baypas cerrahisi sonrası AQP-1 ekspresyonunun artışı ile birlikte miyokardiyal kas dokusu su içeriğinin arttığı görülmüştür (37).

Miyokardiyal ödem ayrıca iskemi ve reperfüzyon hasarından da kaynaklanır. İskemik hasar 15 dakikadan fazla sürerse hücrel ödeme belirgindir. Organellerin ve özellikle mitokondrinin şişmesi erken bir olaydır ve hücre şişmesinin çoğunu oluşturur. Kalp iskemiye maruz kaldığında, hücre içi laktat birikimine yanıt olarak hücre şişmesi sitotoksik tiptedir (38).

Sonuç olarak AQP'lerin yapısı, düzenlenmesi ve işlevi hakkında daha fazla araştırma yapılması, membran su geçirgenliğinin anlaşılmasında büyük önem taşımaktadır. AQP'lerin, su ve diğer yüksüz çözünen moleküllerin hücre membranı boyunca hızlı hareket etmesi ve hücre hacminde düzenleyici rol oynaması su homeostazının düzenlenmesi açısından önemlidir (39).

AQP'lerin çeşitli membran iyon kanalları ve konneksinler ile sıkı protein-protein etkileşimlerinin yanı sıra  $[Ca^{2+}]$  döngüsü üzerinde etkileri vardır, bunların hepsi uygun kardiyak uyarım için önemlidir. Bu nedenle, büyük olasılıkla AQP'lerin hem uygun kardiyak elektrofizyoloji hem de aritmogenezin önemli belirleyicileri olması, bu hipotezi test etmek için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. AQP'ler, özellikle de aquagliseroporin alt ailesinin bir üyesi olan ve insan kalbinde bol miktarda eksprese edilen AQP-7, kardiyak enerji dengesinde önemli bir role sahip gibi görünmektedir. AQP-7, enerji üretimi için gerekli bir substrat olan gliserol'ün geçişini kolaylaştırıcı görevi görür. Aslında, AQP tiplerinden birinin işlevsizliği durumunda AQP'lerin toplam ekspresyonu artabilir. Yapılan araştırmalar AQP'lerin normal ve patofizyolojik kardiyak fonksiyonda kritik bir rol oynamakta olduğunu, ancak aynı zamanda elektriksel ve mekanik kardiyak işleyişteki tam rollerini aydınlatmak için daha çok araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (6). Kalpte AQP'lerin daha fazla karakterize edilmesi hastalıklarla ilgili süreçler hakkında anlayışı geliştirecek ve terapötik müdahale için fırsatlar sağlayabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS letters* 2003;555:1: 72-78.
2. Gomes D, Agasse A, Thiébaud P, Delrot S, Gerós H, Chaumont F. Aquaporins are multifunctional water and solute transporters highly divergent in living organisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 2009;1788:1213-1228.
3. Geng X, Yang B. Transport Characteristics of Aquaporins. In *Aquaporins* 2017: 51-62.
4. King LS, Yasui M, Agre, P. Aquaporins in health and disease. *Molecular medicine today* 2000: 6: 60-65.
5. Wang Y, Tajkhorshid E. Molecular mechanisms of conduction and selectivity in aquaporin water channels. *The Journal of nutrition* 2007;137:1509S-1515S.
6. Verkerk AO, Lodder EM, Wilders R. Aquaporin Channels in the Heart—Physiology and Pathophysiology. *International journal of molecular sciences* 2019;20:2039.
7. Rutkovskiy A, Valen G, Vaage J. Cardiac aquaporins. *Basic research in cardiology* 2013: 108: 393.
8. Rojek A, Prætorius J, Frøkiaer J, Nielsen S, Fenton RA. A current view of the mammalian aquaglyceroporins. *Annu Rev Physiol* 2008;70:301-327.
9. Tradtrantip L, Jin BJ, Yao X, Anderson MO, Verkman AS. Aquaporin-targeted therapeutics: state-of-the-field. In *Aquaporins* 2017: 39-250
10. Su W, Cao R, Zhang XY, Guan Y. Aquaporins in the kidney: physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2020;318:F193-F203.
11. Frigeri A, Nicchia GP, Svelto M. Aquaporins as targets for drug discovery. *Current pharmaceutical design* 2007;13:2421-2427.
12. Wang J, Feng L, Zhu Z, Zheng M, Wang D, Chen Z, Sun H. Aquaporins as diagnostic and therapeutic targets in cancer: how far we are? *Journal of translational medicine* 2015;13:96.
13. Verkman, A. S. (2005). More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *Journal of cell science*, 118(15), 3225-3232.
14. Tie L, Wang D, Shi Y, Li X. Aquaporins in cardiovascular system. In *Aquaporins* 2017:105-113.
15. Agre P. Aquaporin water channels (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition* 2004;43:4278-4290.
16. Rutkovskiy A, Stensløkken KO, Mariero LH, Skrbic B, Amiry-Moghad-

- dam M, Hillestad V, Dahl CP. Aquaporin-4 in the heart: expression, regulation and functional role in ischemia. *Basic research in cardiology* 2012; 107:280.
17. Egan JR, Butler TL, Au CG, Tan YM, North KN, Winlaw DS. Myocardial water handling and the role of aquaporins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 2006;1758: 1043-1052.
  18. Zhang HZ, Kim MH, Lim JH, Bae HR. Time-dependent expression patterns of cardiac aquaporins following myocardial infarction. *Journal of Korean medical science* 2013;28:402-408.
  19. Miller RT. Aquaporin in the heart—only for water? *Journal of molecular and cellular cardiology* 2004;36:653-654.
  20. Tamma G, Valenti G, Grossini E, Donnini S, Marino A, Marinelli RA, Calamita G. Aquaporin membrane channels in oxidative stress, cell signaling, and aging: recent advances and research trends. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2018:2018.
  21. Amin AS, Tan HL, Wilde AA. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm* 2010;7:117-126.
  22. Kitchen P, Day RE, Salman MM, Conner MT, Bill RM, Conner AC. Beyond water homeostasis: Diverse functional roles of mammalian aquaporins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2015;1850:2410-2421.
  23. King LS, Yasui M. Aquaporins and disease: lessons from mice to humans. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002;13:355-360.
  24. Mehlhorn U, Geissler HJ, Laine GA, Allen SJ. Myocardial fluid balance. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2001;20:1220-1230.
  25. Butler TL, Au CG, Yan, B, Egan JR, Tan YM, Hardeman EC, Winlaw D.S. Cardiac aquaporin expression in humans, rats, and mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2006;291:H705-H713.
  26. Shinkai Y, Sumi D, Toyama T, Kaji T, Kumagai Y. Role of aquaporin 9 in cellular accumulation of arsenic and its cytotoxicity in primary mouse hepatocytes. *Toxicology and applied pharmacology* 2009;237:232-236.
  27. Carbrey JM, Song L, Zhou Y, Yoshinaga M, Rojek A, Wang, Rosen BP. Reduced arsenic clearance and increased toxicity in aquaglyceroporin-9-null mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009;106:15956-15960.
  28. Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS neuroscience & therapeutics* 2012;18:219-226.
  29. Judith Radin M, Yu MJ, Støedkilde L, Lance Miller R, Hoffert JD, Froki-

- aer J, Knepper MA. Aquaporin-2 regulation in health and disease. *Veterinary clinical pathology* 2012;41:455-470.
30. Zheng JS, Dai Y, Li J, Long X, O'Neill L, Li Z, Crow MT. Expression of aquaporin-1 (AQP-1) in rat heart. *The Asia Pacific Heart Journal* 1999;8:36-43.
  31. Xu DL, Martin PY, Ohara M, St John J, Pattison T, Meng X, Schrier R.W. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *The Journal of clinical investigation* 1997;99:1500-1505.
  32. Mylonakis E, Calderwood SB Infective endocarditis in adults. *New England Journal of Medicine* 2001;345:1318-1330.
  33. Thuny F, Textoris J, Amara AB, El Filali A, Capo C, Habib G, Mege JL. The gene expression analysis of blood reveals S100A11 and AQP9 as potential biomarkers of infective endocarditis. *PLoS One* 2012;7:e31490.
  34. Netti VA, Iovane AN, Vatrella MC, Zotta E, Fellet AL, Balaszczuk AM. Effects of nitric oxide system and osmotic stress on Aquaporin-1 in the postnatal heart. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2016;81:225-234.
  35. Wakayama Y, Jimi T, Inoue M, Kojima H, Murahashi M, Kumagai T, Shibuya S. Reduced aquaporin 4 expression in the muscle plasma membrane of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Archives of neurology* 2002;59:431-437.
  36. Henri O, Pouche C, Houssari M, Galas L, Nicol L, Edwards-Lévy F, Schapman D. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction. *Circulation* 2016;133:1484-1497.
  37. Ding FB, Yan YM, Huang JB, Mei J, Zhu J.Q, Liu, H. The involvement of AQP1 in heart oedema induced by global myocardial ischemia. *Cell biochemistry and function* 2013;31:60-64.
  38. Day RE, Kitchen P, Owen DS, Bland C, Marshall L, Conner AC, Conner MT Human aquaporins: regulators of transcellular water flow. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2014;1840:1492-1506.
  39. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A, Nielsen SJ. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *The journal of Physiol* 2002;542:3- 16.

## ● Bölüm-10●

# HEMŞİRELİK BAKIMINDA GÜNCEL BİR UYGULAMA; ROBOTİK HAYVANLARIN KULLANIMI

*Şeyma DEMİRALAY<sup>1</sup>*

*İlkay KESER<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Araştırma Görevlisi, Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul,  
**email:** bsgseyma@gmail.com

<sup>2</sup>Dr. Öğretim Üyesi, Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği AD, Antalya,  
**e mail:** ikeser@akdeniz.edu.tr



*“Özellikle kronik hastalıkların tedavi ve rehabilitasyonunda küçük bir ev hayvanı (pet), hastalar için çoğunlukla mükemmel bir arkadaştır”*

*Flornce Nightingale*

## GİRİŞ

Hemşirelik girişimleri listesinde yer alan hayvan destekli uygulamalar, insan/hayvan etkileşimine dayanmakta ve sağlığı geliştirmek amacıyla destek tedavisi olarak uygulanmaktadır. Hayvan destekli uygulamalar kapsamında canlı hayvanların yanı sıra pelüş ya da robotik hayvanların da kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Bu derleme çalışmasında, robotik hayvanların hemşirelik uygulaması kapsamında hangi durumlarda ve nasıl kullanılabileceği gözden geçirilerek, konu hakkında farkındalık uyandırmak ve robotik hayvanların hemşirelik bakım uygulamaları içinde kullanımını yaygınlaştırmak amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında hayvan destekli uygulamaların yapıldığı çalışmalar taranmış ve robotik hayvanların kullanıldığı çalışmalar gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemşirelik bakımı, Hayvan destekli uygulama, Robotik hayvan

## 1. HEMŞİRELİK BAKIMI VE UYGULAMALARI

Bireylerin sağlığının korunması ve geliştirilmesi hemşirelik mesleğinin birincil amacıdır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)’nün tanımına göre sağlık sadece hastalıklardan korunma değil aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak ele alınmaktadır.<sup>1</sup> Hemşirelik bakımı da bireyleri biyopsikososyal yönden değerlendiren ve standardize edilmiş bakımı kapsayan bir süreçtir. Hemşirelik bakımı, literatürde “bakım”, “bakım verme” ve “hemşirelik uygulaması” kavramları ile de ifade edilmektedir.<sup>2</sup> Hemşirelik bakımında, bireyle ilgilenme, etkili iletişim kurma, bireye bilgi ve değer verme, şefkat ve duyarlılık gösterme, terapötik müdahaleleri uygulama gibi girişimler yer almaktadır.<sup>3</sup>

Hemşirelik bakımının ortaya çıkmasında, hemşireliğin öncüsü olan Flornce Nightingale’in kişilik özellikleri, aldığı eğitimler ve çevresel faktörler etkili olmuştur. Nightingale, sağlığın korunması ve geliştirilmesinde biyopsikososyal bakımı önemsemiştir.<sup>4</sup> Hemşireler, hemşirelik bakımını planlarken ve uygularken rutinleştirilmiş ve görev odaklı bakım vermenin yerine bireyin sağlığını bütüncül değerlendiren, kanıta dayalı veriler sunan, güncel uygulamalara önem vermeli- dir.<sup>2,4</sup> Hemşirelik bakımının planlamasında hemşirelik tanılama sistemleri kullanılır. Bu sınıflama sistemlerinden biri de, hemşirelik bakımı kapsamında, hemşirelerin uygulayabilecekleri girişimleri standardize ederek sınıflandıran Hemşirelik Girişimleri Sınıflaması (Nursing Interventions Classification-NIC)’dır.<sup>5-7</sup>

NIC’de hayvan destekli uygulamalar (HDU) ele alınarak, “Hayvan Yardımlı Terapi” olarak ifade edilmektedir.<sup>8-10.</sup>

## 2. HAYVAN DESTEKLİ UYGULAMALAR (HDU)

HDU’nun kullanımına, dünyada sıklıkla rastlanmasına rağmen bu uygulamaların kullanımı ülkemizde sınırlıdır. HDU, insan-hayvan etkileşimiyle ortaya çıkan, sağlığı olumlu yönde etkileyen, belirti ve bulgularla bireylerin sağlığını korumayı ve geliştirmeyi sağlamaktadır. HDU’nun sağlığı koruması ve geliştirmesi nedeniyle bu uygulamalar uzun yıllardır kullanılmaktadır. Sağlığın korunması ve geliştirilmesinde hayvanların kullanımı daha eski yıllara dayansa da tedavi ve bakımda hayvanların kullanımını gösteren çalışmalar, İngiltere’de York Retreat Hastanesi’nde, ilk kez 1792’de belgelenmiştir. Belgelenen bu çalışma, ruhsal bozukluğu olan bireyler ile çiftlik hayvanlarının etkileşiminin, bireylerin davranışlarını iyileştirmeye etkisini değerlendirmiştir.<sup>11-13</sup> 1800’lü yıllarda; hemşirelik mesleğinin öncülerinden olan Nightingale, hayvanların insanlar üzerindeki bakım ve tedavideki önemini “Özellikle kronik hastalıkların tedavi sürecinde küçük bir ev hayvanı, hastalar için mükemmel bir arkadaştır” sözleriyle vurgulamıştır.<sup>14-16</sup> 1977 yılında ise insan-hayvan etkileşiminde rehberlik veren ve ABD’de tedavi hayvanlarının sertifikasyonundan sorumlu, günümüzdeki en büyük organizasyon olan Delta Birliği (Delta Society) kurulmuştur.<sup>17</sup>

Sağlığın korunması ve geliştirilmesinde amaçlarına göre HDU’nun birçok farklı kullanım alanı vardır. HDU, bireyin sağlığını biyopsikososyal yönden desteklemek ve geliştirmek için sağlık profesyonelleri tarafından uygulanan, yapılandırılmış programlardan oluşmaktadır.<sup>18-20</sup> HDU programları kapsamında canlı, pelüş ya da terapi robotları olarak isimlendirilebilen robotlar kullanılabilmektedir.<sup>21</sup>

## 3. HDU KAPSAMINDA KULLANILABİLEN ROBOTLAR

HDU kapsamında robotların kullanıldığı çalışmalar değerlendirildiğinde uygulama amacına ve grubuna göre farklı robotik hayvanların tercih edildiği görülmektedir. Bu robotlar yavru fok balığı şeklinde olan PARO<sup>18,22-25</sup> sevimli bir köpek tasarımıındaki AIBO,<sup>26-28</sup> yıkanabilir kürke sahip olan kedi JustoCat<sup>29</sup> ve NeCoRo,<sup>30</sup> kafesteki kuş görünümündeki RoboParrot,<sup>31</sup> papağan görünümünde olan ve yarı otonom bir robot olan KiliRo,<sup>19,20</sup> robotik kedi<sup>27,29</sup> tasarımıında ve NAO insansı robotların<sup>18,32</sup> kullanıldığı görülmektedir. Robotik hayvanların kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Bu bağlamda, sağlık profesyonellerinin de katılımıyla robotik hayvan üreticileri, Brown Üniversitesi’nde yürüttükleri “Uygun Maliyetli Robotik Zeka (ARIES)” olarak adlandırılan proje ile robotik hayvanların, bireylerin duygu paylaşımlarını da yapabilmesi ve psikososyal destek ola-



bilmesini desteklemek için bu robotik hayvanları yapay zeka ile akıllı hale getirmeye çalışmaktadır.<sup>33</sup> Bu geliştirme çalışmaları nedeniyle, robotik hayvanların kullanımının gün geçtikçe daha da yaygınlaşacağı düşünülmektedir.<sup>21</sup>



**Kaynak:** Shibata T. Therapeutic seal robot as biofeedback medical device: qualitative and quantitative evaluations of robot therapy in dementia care. *Proceedings of the IEEE* 2012; 100(8): 2527 – 2538. DOI: 10.1109/JPROC.2012.2200559

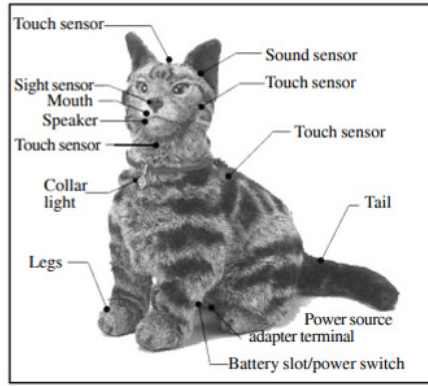
#### **4. HDU KAPSAMINDA ROBOTİK HAYVANLARIN TERCİH EDİLME NEDENLERİ**

Askeri alanlar ve endüstriyel ortamların yanısıra hastaneler, bakım merkezleri, okullar gibi çeşitli alanlarda robotik cihazların kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır.<sup>34,35</sup> HDU kapsamında tercih edilebilen robotik cihazlar/hayvanlar, farklı gruptaki bireylere yönelik tedavi amaçlı kullanılabilmesi için tasarlanmıştır.<sup>33</sup> Bu tasarımları nedeniyle, HDU kapsamında robotik hayvanların kullanımının birçok avantajı olabilmektedir.

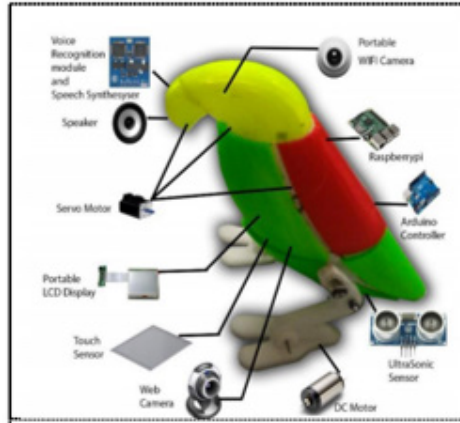
HDU kapsamında robotik hayvanların tercih edilmesini sağlayan çeşitli faktörler vardır. HDU kapsamında kullanılan canlı hayvanın her bireye karşı ilgisinin farklı olması,<sup>21</sup> canlı hayvanlardan insanların korkabilmesi, canlı uygulama hayvanlarının saldırgan olabilmeleri veya çalışmaya uyumda zorlanabilmeleri,<sup>33</sup> bireyde alerjik reaksiyonlara neden olabilmesi<sup>26</sup> ve müdahale sonrası uygulama alanının temizlenme ihtiyacının olabilmesi<sup>33</sup> gibi nedenlerden dolayı canlı hayvan yerine, robotik hayvanlar tercih edilebilmektedir. Öte yandan canlı hayvanların bakım vereni için zaman (bakım verme, oyun, gezdirmе vb) ve finansal (besleme, bakım, veteriner masrafları vb) açıdan maliyetli olmaları da robotik hayvanların tercih edilmesinin bir başka sebebidir.<sup>33</sup> Robotlarda enfeksiyon riskinin düşük düzeyde olması nedeniyle; yoğun bakım ünitelerinde, cerrahi kliniklerde, immun sistemi zayıf olan bireylerin bakımında, çocuk ve yaşlı bireylerin bakım merkezlerinde, aseptik odalarda robotik hayvanlar HDU kapsamında tercih edil-

mekte ve diğer psikososyal tedavilere alternatif olarak kullanılabilir. <sup>26</sup>

HDU kapsamında robotik hayvanların tercih edilmesinin bir başka nedeni ise sensörlerinin sağladığı kolaylık ve avantajlardan kaynaklanmaktadır. Robotik hayvanların sensörlerinin, hasta ile etkileşimi sonucunda hareket, ses gibi çevresel uyarılara yanıt verebilmesi, bakım vericilerin hastayı izlem ve takibini kolaylaştırmaktadır. Bunun yanında, duygusal iletişimi destekleyen tasarımlarının olması, <sup>30</sup> kendisine verilen komutu/görevi gerektiği kadar tekrar edebilmeleri ve bilinen hiçbir yan etkisinin olmaması bu hayvanların, kullanımını kolaylaştırmaktadır. <sup>36</sup>



**Kaynak:** Libin A, Cohen-Mansfield J. Therapeutic robot for nursing home residents with dementia: preliminary inquiry. American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias 2004; 19(2): 111-116



**Kaynak:** Bharatharaj J, Huang L, Al-Jumaily A, Rajesh Elara M, Krägeloh C. Investigating the effects of robot-assisted therapy among children with autism spectrum disorder using bio-markers. Mater. Sci. Eng. 2017; 234: 1-7. doi:10.1088/1757-899X/234/1/012017.

## **5. HDU KAPSAMINDA ROBOTİK HAYVANLARIN KULLANILDIĞI GRUPLAR**

HDU'lar kapsamında robotlar, farklı yaş gruplarında ve gelişim dönemlerinde, sağlıklı/hasta bireylerde, hem fiziksel hem de ruhsal hastalıkların tedavisinde destekleyici bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Literatürde HDU'lar kapsamında robotların kullanıldığı çalışmalar değerlendirildiğinde kullanım amacına göre farklı gruplarda kullanılmasına rağmen daha çok alzheimer/demens tanısı olan<sup>18,30</sup> ya da engelli bireylerde<sup>31,37</sup> çalışıldığı görülmektedir. Robotların HDU kapsamında kullanıldığı çalışmalar, örneklem grupları, yaş ve gelişim dönemlerine göre değerlendirildiğinde ise çocuklarda,<sup>27,31</sup> yaşlı<sup>33,37</sup> ve yetişkin<sup>26</sup> bireylerde kullanıldığı görülmektedir.

## **6. HEMŞİRELİK MÜDAHALESİ OLARAK ROBOTİK HAYVANLARIN KULLANIMI**

Hemşirelik uygulamaları kapsamında çeşitli robotların kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır.<sup>35</sup> Yapılandırılmış HDU uygulama programları, hekim, hemşire, psikolog gibi farklı sağlık profesyonelleri tarafından uygulanmaktadır.<sup>38</sup> NIC'de, HDU kapsamında, bireyin hayvan ile etkileşime geçmesini destekleme, bireyin duygularını ifade etmesini sağlama, etkileşim için güvenli çevre oluşturma gibi girişimler yer almakta ve uygulamaya ilişkin aktiviteler belirtilmektedir.<sup>8,9</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün ruhsal sağlık tanımı ruhsal hastalığın olmaması değil, bu hastalıkların olması durumunda yetenekleri geliştirebilme, stresle baş edebilme, üretkenlik ve topluma katkıda bulunmanın oluşturduğu bir ruhsal iyilik tanımını içermektedir.<sup>39</sup> Bu bağlamda HDU'lar, hemşirelik kapsamında uygulanabilir bir müdahale yöntemidir. HDU kapsamında, Hemşirelik Girişimleri Sınıflamasında (NIC), bağımsız hemşirelik girişimi olarak ele alınan hayvan destekli uygulamalar Tablo 1'de belirtilmiştir.<sup>9</sup>

**Tablo 1.** HDU kapsamında, Hemşirelik Girişimleri Sınıflandırması'nda (NIC), bağımsız hemşirelik girişimi olarak ele alınan hayvan destekli uygulamalar

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hayvan Yardımlı Terapi (Animal-Assisted Therapy)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tanım:</b> <i>Hayvanların şefkat, ilgi, dikkati dağıtma ve gevşeme sağlamak için amaçlı olarak kullanılması</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Aktiviteler:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hastanın hayvanları tedavi edici ajan olarak kabulünü belirleyiniz.</li><li>• Hayvanlara karşı herhangi bir allerjisi olup olmadığını belirleyiniz.</li><li>• Hastaya/aileye bakım ortamında hayvanlarla olmanın amacını ve gerekçesini öğretiniz.</li><li>• Terapi programlarında hayvanların izlenmesi, yetiştirilmesi ve bakımına yönelik standartları sağlayınız.</li><li>• Kurumda sağlık müfettişinin hayvanlarla ilgili kurallarını yerine getiriniz.</li><li>• Hayvanla temas sonucunda ortaya çıkan kaza veya yaralanmaya yönelik uygun tepkilere çerçeve oluşturacak bir protocol oluşturunuz.</li><li>• Hastaya köpek, kedi, at, yılan, kaplumbağa, hamster, kobay (guinea pigs) ve kuş gibi terapi hayvanlarını temin ediniz.</li><li>• Davranışları öngörülemeyen veya şiddete eğilimli hastalar ile hayvan ziyaretleri yapmaktan kaçınınız.</li><li>• Özel koşullardaki hastaların (örn; açık yarası olan, hassas ciltli, çoklu IV kanülleri veya araçları bulunan) hayvan ziyaretlerini yakından izleyiniz.</li><li>• Hastanın terapi hayvanlarını tutma ve okşamasını kolaylaştırınız.</li><li>• Terapi hayvanını tekrarlı şekilde okşamaya cesaretlendiriniz.</li><li>• Hastanın terapi hayvanlarını izlemesini kolaylaştırınız.</li><li>• Hastayı hayvanlara ilişkin duygularını ifade etmeye teşvik ediniz.</li><li>• Hastaya yönelik egzersizi uygun şekilde planlayınız.</li><li>• Hastayı terapi hayvanlarıyla oynamaya teşvik ediniz.</li><li>• Hastanın hayvanları beslemeye/onların günlük bakımını gerçekleştirmeye teşvik ediniz.</li><li>• Hayvanlarla temas eden hasta ve yakınlarının ellerini yıkamasını sağlayınız.</li><li>• Evcil ve diğer hayvanlarla ilgili önceki deneyimlerini hatırlaması ve paylaşması için fırsat sağlayınız.</li></ul> |

**Kaynak:** Bulechek GM, Butcher HK, Dochterman JM, Wagner C. Nursing Interventions Classification (NIC) Çeviren: Erdemir F, Kav S, Akman Yılmaz A. Hemşirelik Girişimleri Sınıflaması (NIC), 6. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul. 2017; s: 202.

Robotik hayvanların kullanıldığı HDU müdahaleleri, huzurevi,<sup>22,24,28,30</sup> sağlık merkezleri,<sup>25</sup> gündüz bakım merkezleri,<sup>18</sup> hastaneler,<sup>27</sup> rehabilitasyon merkezleri<sup>19,20,32,37</sup> ve evler<sup>37</sup> dahil olmak üzere birçok ortamda uygulanabilmektedir. Bu HDU müdahalelerinde, bireylerin robotik hayvan ile teması, onu incelemesi, dokunması, sevmesi, okşaması, onunla oyun oynaması, zaman geçirmesi<sup>25,27,29,32</sup> gibi fiziksel aktivitelerin yanısıra bireylerin robotik hayvana ilişkin duygularını paylaşması<sup>24,26,30,32</sup> gibi aktiviteler uygulanabilmektedir. Bu aktivite programları hem bireysel<sup>28</sup> hem de grup<sup>22,25</sup> görüşmeleri şeklinde yapılabilmektedir. Hemşirelik bakımında HDU kapsamında robotik hayvanların kullanımı değerlendirildiğinde ülkemizde herhangi bir hayvan ile yapılan HDU'nun hemşirelik müdahalesi olarak kullanıldığı bir hemşirelik çalışmasına rastlanmamış, literatürde ise robotik hayvanların kullanıldığı hemşirelik çalışmalarının sınırlı olduğu<sup>18,25,30</sup> görülmüştür.

## **7. HDU KAPSAMINDA ROBOTİK HAYVANLARIN KULLANILDIĞI ÇALIŞMA SONUÇLARI**

Robotlarla yapılan HDU'nun fizyolojik, nörolojik ve psikososyal etkileri olabilmektedir. Robotlarla yapılan HDU çalışmalarında robotların varlığının ve onlarla kurulan etkileşim sonucunda bireylerin arteriyel oksijen saturasyonu (PO<sub>2</sub>) düzeyini artırdığı, ağrı kesici ve psikoaktif ilaç kullanımı ihtiyacını azalttığı, vital bulguları<sup>25</sup> ve stres hormon düzeylerini<sup>22</sup> normal düzeye getirdiğine ilişkin bulgular mevcuttur. Nörolojik belirti ve bulgular değerlendirildiğinde ise, uyarılara verilen tepkilerde,<sup>27,29</sup> öğrenme düzeyinde<sup>20</sup> bilişsel işleyiş düzeyinde<sup>30</sup> ve engelli çocukların motor becerilerinde<sup>32</sup> artış olduğu belirtilmiştir.

Robotlarla yapılan HDU'nun bir başka etkisi de ruh sağlığının korunması/geleştirilmesine yönelik olan psikososyal belirti ve bulgulardır. Robotlarla yapılan HDU çalışmaları sonucunda, bireylerin depresif duygudurumda,<sup>18</sup> ajite davranışlarında,<sup>18,30</sup> stres düzeyinde<sup>19,22</sup> ve yalnızlık duygusunda azalma olduğu,<sup>26,28</sup> yaşam kalitesinde,<sup>18,26,29</sup> iletişim becerilerinde,<sup>26,27,29,30,32</sup> sosyal etkileşim düzeylerinde,<sup>22,24</sup> stresle baş etme düzeylerinde,<sup>22</sup> gülümseme sayısı ve sıklığında<sup>24,32</sup> rahatlama, huzur ve rahatlık hissinde<sup>27,29,32</sup> ise artış olduğu belirtilmektedir. Kanamori ve ark. (2002)'nın, nitel veriler de topladığı çalışmasında bireyler robot ile etkileşime geçmek konusundaki duygu ve düşüncelerini “Evcil hayvan tipi robotla oynarken hiçbir şey düşünmüyorum. Aklımı iyileştiriyor”, “İlk defa depresyondaydım çünkü robotla oynamayı sevmedim. Robotla birkaç kez oynadıktan sonra kendimi iyi hissettim.” şeklinde ifade etmiştir.<sup>26</sup>

Robotlarla yapılan HDU ajitasyon,<sup>18,30</sup> depresyon,<sup>18</sup> stres,<sup>19,22</sup> travma sonrası stres bozuklukları, sosyal izolasyon<sup>19,22,24,26-30,32</sup> gibi birçok psikiyatrik bozuklu-

ğün tedavisinde de destekleyici tedavi olarak kullanılmaktadır. Robotlarla yapılan HDU, sadece motor rehabilitasyona değil, aynı zamanda bilişsel eksikliklerin iyileşmesini sağlamak, psikososyal açıdan desteklemek için psikiyatri, pediatri, cerrahi, geriatri gibi psikiyatrik rehabilitasyonun ve hemşirelik bakımının ön planda olduğu birçok alanda özellikle de çocuklar, yaşlılar, engelliler gibi incinebilir grupların tedavi ve rehabilitasyonunda kullanımına sık rastlanmaktadır.<sup>37</sup> Ülkemizde ise konuyla ilgili deneysel bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte 1 adet tanımlayıcı<sup>40</sup> ve 1 adet sistematik derleme<sup>41</sup> çalışmalarına rastlanmıştır. Yaşlı bireylerin robotlara ilişkin duygu ve düşüncelerini değerlendiren çalışmada, bireyler robotların egzersiz yaptırması, bireyin sağlık durumunu gözlemlemesi, birey ile sohbet etmesi, evin temizliğini, düzenini ve güvenliğini sağlayabilmesi gibi günlük yaşam aktiviteleri konusunda robotların varlığını “çok önemli” olarak değerlendirirken, robotun bireye yabancı dil ve enstrüman çalmayı öğretmesi, şarkı söylemesi, birlikte televizyon izleyebilmesi, bilgisayar oyunları oynaması gibi eğlence içerikli aktivite ve yetenekleri konusunda “az önemli” olarak değerlendirmiştir. Sadece hemşirelerin çalıştığı randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği sistematik derlemede ise, hemşire araştırmacıların sadece iki çalışmada robotik hayvan kullandığı, bu hayvanların NAO ve PARO olduğu, hemşirelerin HDU’lar kapsamında robotik hayvan yerine canlı hayvan kullanmayı daha çok tercih ettiği belirtilmektedir.<sup>41</sup>

## **8. HDU KAPSAMINDA ROBOTİK HAYVANLARIN KULLANILMASINA İLİŞKİN ETİK/YASAL KONULAR**

Günlük hayatımızda her alanda özellikle de sağlık alanında farklı biçimlerde ortaya çıkabilen yasal ve etik konular, günümüzde bireysel ve toplumsal boyutta sık karşılaşılabilen bir olgudur. Yunanca “karakter”, “alışkanlık”, “gelenek”, “töre” anlamına gelen “ethos” sözcüğünden türetilen ‘etik’ sözcüğü, hem bir bilgi alanının, hem de yaşanan gerçek olan ilişkinin, eylemin ve bunlar hakkında ortaya konan bilginin adı olarak tanımlanmaktadır.<sup>42</sup> Etik, evrensel kabul gören kurallardır ve daha çok ahlak konularına odaklanır.<sup>43</sup> Etik kurallar ise bir meslekte uygulamaya rehberlik etmek için etik ilkeleri ve beklentileri açık bir şekilde tanımlayan, mesleki bütünlüğü artıran ve mesleki anlamda mükemmelliğe ulaşılmasını sağlayan zorunluluklardır.<sup>44</sup>

Günümüzde teknolojinin ilerlemesi ile birlikte yapay zeka, akıllı robotlar ve robotik hayvanlar önem kazanmaya başlamıştır. HDU kapsamında yapılan çalışmalar arasında da robotik hayvanların kullanımı yakın gelecekte insanlığın gelişimi üzerinde önemli olacaktır. Bu bağlamda, robotik cihazlarla çalışmanın ve robotik cihazlarla çalışırken robotlarla ne yapılması gerektiği, robotların nasıl

özelliklerinin olması gerektiği, robotlarla çalışmanın hangi riskleri içerdikleri ve bunları nasıl kontrol edebileceğimiz hakkında temel faktörler/sorular son zamanlarda gündeme gelmektedir.<sup>45</sup> Robotlarla çalışmanın başlıca etik konuları; gizlilik, manipülasyon, şeffaflık ve önyargı, insan-robot etkileşimi, meslek profesyonellerinin istihdam ve özerkliğine etkilerini içerir. Bunlara ek olarak, makine etiği ve yapay ahlaki kurumda akıllı robotik cihazların kullanımına ilişkin etik konular ele alınmaktadır.<sup>46</sup>

Teknolojinin ilerlemesiyle, birçok alanda kullanılabilen robotlar, sağlık alanında hastaların bakım, tedavi ve izlem süreçlerinde de kullanılmaya başlanmıştır. Sağlık alanında kullanılabilen robotik cihazlar cerrahi, dahiliye, jinekoloji gibi alanlarda “bakım robotu” olarak kullanılmakla birlikte bireylerin fiziksel ve ruhsal bakımının sağlanmasında da kullanılabilmektedir.<sup>35</sup> Ancak şefkat, merhamet gibi duyguları tam olarak yansıtamaması nedeniyle bazı hastalar, bakım robotlarının yerine insan sağlık profesyonellerinden bakım almayı tercih edebilmektedir.<sup>47</sup> Bu bağlamda, bireylerin biyopsikososyal sağlığına yönelik bakım veren robotların (NAO, PARO, AİBO..vb) bireyler tarafından daha çok benimsendiği belirtilmektedir.<sup>46</sup>

HDU müdahalelerinde dikkat edilmesi gereken önemli etik konular; uygulayıcı eğitimi, hayvan eğitimi, uygulama hayvanının refahının sürdürülmesi, danışanın refahı ve güvenliği olmak üzere, HDU’ya özgü hem danışanın hem de uygulama hayvanının özelliklerine yönelik konulardır.<sup>48</sup> Bu bağlamda, robotik hayvanların kullanıldığı HDU müdahalelerinde ise uygulayıcının yeterliliği/eğitimi, uygulama robotunun özellikleri, danışanların gönüllülüğü olduğu söylenebilir. Bank ve ark. (2008), HDU kapsamında canlı ve robotik hayvanlarla yaptığı karşılaştırma çalışmasında, katılımcıların canlı hayvanlara karşı etik sorumluluklarının olduğunu, ancak robotlara karşı etik sorumluluk hissetmediklerini ifade ettiklerini belirtmiştir.

Hemşirelerin, hemşirelik mesleğinde görevlerini yerine getirirken; zarar vermemeye/yararlılık, özerklik/bireye saygı, mahremiyet ve sır saklama, adalet ve eşitlik etik ilkelerine uymaları gerekir.<sup>44</sup> Hemşirelerin HDU müdahalelerinde de bu ilkelere uyması gerekmektedir. Hemşirelik mesleğinin etik ilkelerine göre HDU müdahalesinde dikkat edilmesi gereken faktörler şekil-1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1:** Hemşirelik mesleğinin etik ilkelerine göre HDU müdahalesinde dikkat edilmesi gereken faktörler

## 9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemşirelik bakım ve tedavisinde, diğer tedavilere destek ek bir tedavi destek yöntemi olan HDU'nun kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Bu uygulamalar kapsamında canlı ve peluş hayvanların yanı sıra evcil hayvan ve insansı robotlar da kullanılabilir. Çalışma sonuçları hayvan destekli uygulamalar kapsamında robotik hayvanlarının kullanımının etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda robotik hayvanların kullanıldığı HDU'nun etkin bir yöntem olduğu söylenebilir. Çocuk, yetişkin, yaşlı, engelli gibi birçok farklı grubun bakım ve tedavisinde önemli rol ve sorumlulukları olan hemşirelerin, robotik hayvanların kullanıldığı HDU müdahalelerini hemşirelik bakımında aktif olarak kullanılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir. Hemşirelerin robotik hayvanların kullanıldığı HDU müdahalelerini uygulayabilmesi için robotik cihazların tanıtımlarına önem verilmesi, hemşirelik müfredatına hemşirelikte inovasyon ve yenilikçi yaklaşımlara ilişkin derslerin eklenmesi, robotik hayvanlar ile yapılan HDU'lar hakkında hemşirelerin uygulama prosedürüne ilişkin bilgilendirilmesi, uygulamaya yönelik eğitimlerin verilmesi, farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarla robotik hayvanlar ile yapılan HDU'ların etkinliğinin desteklenmesi ve bu müdahale yönteminin hemşirelik bakım ve uygulamalarında kullanımının yaygınlaştırılması önerilmektedir.



## KAYNAKLAR

1. WHO remains firmly committed to the principles set out in the preamble to the Constitution. Erişim tarihi: 27.11.2020 URL: <https://www.who.int/about/who-we-are/constitution>
2. Rolfe G. Some further questions on the nature of caring. *International Journal of Nursing Studies* 2009; 46: 143–146.
3. Öner Altıok H, Şengün F, Üstün B. Bakım: kavram analizi. *DEUHYO ED* 2011; 4(3): 137-140.
4. Uluslararası Hemşireler Konseyi (International Council of Nurses-ICN). Hemşireler dünya sağlığında öncü bir ses-Uluslararası hemşire günü-Kaynaklar ve kanıtlar. Editör: Lindsey Williamson, ICN Tasarım: Violaine Bobot, ICN Dizayn: Artifex Creative Webnet Ltd, 2020.
5. Erdoğan S. Standart ve ortak dil kullanmak hemşireliğin geleceği için fırsat mı? *İÜFNHYO Hemşirelik Dergisi* 2003; 50:1– 13.
6. Ay F. Uluslararası alanda kullanılan hemşirelik tanıları ve uygulamaları sınıflandırma sistemleri. *Türkiye Klinikleri Med Sci* 2008; 28: 555–61.
7. Korkmaz Aslan G, Emiroğlu ON. Hemşireliğin görünürlüğünü artırmak için standardize ve kodlu bir sınıflama sisteminin kullanılması, klinik bakım sınıflama sistemi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi* 2012; 69–79.
8. Nursing Interventions Classification (NIC), 4th edition; Intervention Labels & Definitions 1. N=514 Erişim tarihi: 20.09.2020 URL: <http://www.seapaonline.org/uploads/documentacion/Metodolog%C3%ADa%20Enfermera/labeldefinitions-NIC.pdf>.
9. Bulechek GM, Butcher HK, Dochterman JM, Wagner C. Hemşirelik Girişimleri Sınıflaması (NIC). In: Erdemir F, Kav S, Akman Yılmaz A, (Translation Editors). 6th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
10. Matuszek S. Animal-facilitated therapy in various patient populations: systematic literature review. *Holist Nurs Pract* 2010; 24: 187–203.
11. Macauley BL. Animal-assisted therapy for persons with aphasia: A pilot study. *J Rehabil Res Dev* 2006; 43: 357–66.
12. İncazlı SB, Özer S, Yıldırım Y. Rehabilitasyon hemşireliğinde hayvan destekli uygulamalar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016; 5: 88–93.
13. Çakıcı A, Kök M. Animal assisted therapy. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2020; 12(1): 117-130. doi: 10.18863/pgy.526378
14. Jorgenson J. Therapeutic use of companion animals in health care. *Image J Nurs Sch* 1997; 29: 249–54.

15. Ormerod EJ, Edney AT, Foster SJ, Whyham MC. Therapeutic applications of the human-companion animal bond. *Vet Rec* 2005; 157: 689–91.
16. Morrison ML. Health Benefits of Animal-Assisted Interventions. *Complementary Health Practice Review* 2007; 12: 51–62.
17. Delta Society (March 14, 2006). Erişim tarihi: 22.10.2020. URL: <https://philanthropynewsdigest.org/npo-spotlight/delta-society>
18. Valentí Soler M, Agüera-Ortiz L, Olazarán Rodríguez J, Mendoza Rebolledo C, Pérez Muñoz A, Rodríguez Pérez I, et al. Social robots in advanced dementia. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 133.
19. Bharatharaj J, Huang L, Al-Jumaily A, Krägeloh C, Mohan ER. Investigating the effects of Robot-Assisted Therapy among children with autism spectrum disorder using bio-markers. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 2017; 1–7.
20. Bharatharaj J, Huang L, Elara Mohan R, Al-Jumaily A, Krägeloh C. Robot-Assisted Therapy for learning and social interaction of children with autism spectrum disorder. *Robotics* 2017, 6(4): 4-11. doi:10.3390/robotics6010004
21. Kovacs B. Path Planning of Autonomous Service Robots. Thesis booklet. Budapest University of Technology and Economics. Budapest 2017.
22. Wada K, Shibata T. Living with seal robots—its sociopsychological and physiological influences on the elderly at a care house. *IEEE Transactions on Robotics* 2007; 23(5): 972 – 980. DOI: 10.1109/TRO.2007.906261
23. Shibata T. Therapeutic seal robot as biofeedback medical device: qualitative and quantitative evaluations of robot therapy in dementia care. *Proceedings of the IEEE* 2012; 100(8): 2527 – 2538. DOI: 10.1109/JPROC.2012.2200559
24. Takayanagi K, Kirita T, Shibata T. Comparison of verbal and emotional responses of elderly people with mild/moderate dementia and those with severe dementia in responses to seal robot, PARO. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014; 6: 1-5. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00257
- 25.
26. Petersen S, Houston S, Qin H, Tague C, Studley J. The utilization of robotic pets in dementia care. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 55: 569–574. DOI 10.3233/JAD-160703.
- 27.
28. Kanamori M, Suzuki M, Tanaka M. Maintenance and improvement of quality of life among elderly patients using a pet-type robot. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi Japanese Journal of Geriatrics* 2002; 39(2): 214-8. DOI:

10.3143/geriatrics.39.214

29. Kimura R, Abe N, Matsumura N, Horiguch A, Sasaki T, Negishi T, et al. Trial of robot assisted activity using robotic pets in children hospital. *SICE* 2004; 475-480
30. Banks MR, Willoughby LM, Banks WA. Animal-assisted therapy and loneliness in nursing homes: use of robotic versus living dogs. *Journal of the American Medical Directors Association* 2008; 9(3): 173-177.
31. Gustafsson C, Svanberg C, Müllersdorf M. Using a robotic cat in dementia care: a pilot study. *Journal of Gerontological Nursing* 2015; 41(10): 46-56. DOI: 10.3928/00989134-20150806-44
32. Libin A, Cohen-Mansfield J. Therapeutic robocat for nursing home residents with dementia: preliminary inquiry. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2004; 19(2): 111-116
33. Shayan AM, Sarmadi A, Pirastehzad A, Moradi H, Soleiman P. RoboParrot 2.0: A Multi-Purpose Social Robot. 2016 4th International Conference on Robotics and Mechatronics (ICROM)-IEE 2016; DOI: 10.1109/ICRoM.2016.7886775
34. Tapus A, Peca A, Aly A, Pop C, Jisa L, Pintea S, et al. Children with autism social engagement in interaction with Nao, an imitative robot: a series of single case experiments. *Interaction Studies: Social Behaviour and Communication in Biological and Artificial Systems* 2012; 13(3): 315–347.
35. Bates M. Robotic pets: a senior's best friend?. *Digital Object Identifier* 2019; 17-20 10.1109/MPULS.2019.2922565
36. Juang HS, Lum KY. Design and control of a two-wheel self-balancing robot using the arduino microcontroller board. 10th IEEE International Conference on Control and Automation (ICCA) Hangzhou, China, June 12-14, 2013; 634-639.
37. Duoquesne University School Of Nursing. Robotics in Nursing. Erişim tarihi: 03.11.2020 URL: <https://onlinenursing.duq.edu/blog/robotics-in-nursing/>
38. Vaishnavi D, Sundari E, Sangeetha TV, Shrinidhi S, Saravanan P. Design and development of computational intelligence for enhanced adaptive cruise control using arduino. *Applied Mechanics and Materials* 2016; 852: 782-787.
39. Chairs MJ, Silvestro M, Scuola SS, Takanori S, Eugenio G. Rehabilitation and assistive robotics. *TC Spotlight* 2008. DOI 10.1109/MRA.2008.928304.

40. Official Journal of ANA. Unleash the Healing Power of Pet Therapy. Erişim tarihi: 12.09.2020 URL: <https://www.americannursetoday.com/unleash-the-healing-power-ofpet-therapy/>.
41. Ruh Sağlığını Güçlendirme: Kavramlar, Kanıtlar, Uygulamalar (O Taycan ve B Coşkun, Çev). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Ankara, Türkiye; 2020.
42. Baloğlu A, Kaplancalı UT, Kılıç S. Bakıma ihtiyaç duyan yaşlılar için yardımcı sosyal robot araştırması ve analizi. *European Journal of Science and Technology* 2019; (Özel Sayı): 1-8.
43. Demiralay Ş, Keser İ, Çaynak S. Hemşirelik girişimi olarak hayvan destekli uygulamaların kullanımı: sistematik derleme-Using animal supported applications as nursing intervention: systematic review. *J Psychiatric Nurs* 2020; 11(3): 239-250. Doi: 10.14744/phd.2020.82474.
44. Oğuz NY, Tepe H, Büken NÖ, Kucur DK. Biyoetik terimleri sözlüğü. Türkiye Felsefe Kurumu, Ankara. 2005.
45. Yıldırım G, Kadioğlu S. Etik ve tıp etiği temel kavramları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29 (2): 7-12
46. Türk Hemşireler Derneği. Hemşireler için etik ilke ve sorumluluklar 2009. URL: <https://www.thder.org.tr/uploads/files/hemsire-brosur.pdf>
47. European Group on Ethics in Science and New Technologies. Statement on Artificial Intelligence, Robotics and ‘Autonomous’ Systems- Research and Innovation. Brussels; 2018.
48. Stanford Encyclopedia of Philosophy Ethics of Artificial Intelligence and Robotics 2020. URL: <https://plato.stanford.edu/entries/ethics-ai/>
49. Minha L, Sander A, Nena A, Hanwen C, Enzo L, Wijnand I. Caring for vincent: a chatbot for self-compassion. *ACM Press*. 1–13. doi:10.1145/3290605.3300932.
50. Allen K, Colbert I. Ethical and safety considerations for use of animals in a therapeutic setting. *Society for the Advancement of Psychotherapy* 2020. URL: [Zasdfg https://societyforpsychotherapy.org/ethical-safety-considerations-use-animals-therapeutic-setting/](https://societyforpsychotherapy.org/ethical-safety-considerations-use-animals-therapeutic-setting/)

## ● Bölüm-11●

# LİSTERİA MONOCYTOGENES ve GIDALARDA VARLIĞI

*Tahsin Onur KEVENK<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü  
**ORCID:** 0000-0003-2519-8060



## 1. Giriş

*Listeria monocytogenes*, 1926 yılında Murray ve ark. tarafından İngiltere'nin Cambridge kentinde ilk defa rodentlerden izole edilmiş ve konakçılarında monositozis oluşturduğu için etkene *Bacterium monocytogenes* adı verilmiştir (1). Daha sonra etken 1927 yılında Güney Afrika'da vahşi gerbillerden Pirie tarafından izole edilmiş ve İngiliz Lord Lister'in anısına isminin "Listerella" olarak değiştirilmesini önerilmiştir (2). Takip eden yıllarda yapılan klasifikasyon çalışmalarında etken isminin *Listeria monocytogenes* olarak literatüre geçmesi uygun görülmüştür (3). Yapılan çalışmalarda, etkenin invaziv karakterde olduğu ve çiğ, işlem görmemiş et, süt, sebze ve meyve gibi gıdalardan sıkça izole edildiği tespit edilmiş ve önemli gıda patojenleri arasında yer aldığı belirlenmiştir (4).

Listeriozis, *L. monocytogenes* içeren gıdaların tüketilmesi sonucu insanlarda septisemi, ensefalit, menenjit, gebelerde abort ve hatta ölümlere varan ciddi komplikasyonlara sebep olan bir hastalık hali olarak bildirilmiştir. İntraselüler, yani hücre içi bir patojen olarak da nitelendirilen *L. monocytogenes* sağlıklı insanların yanı sıra özellikle yeni doğanlar ve 5 yaşından küçük çocuklar, gebeler, 65 yaşından büyükler ve immun sistemi zayıf kişiler için risk oluşturmaktadır. Listeriozis insanlarda 5 farklı şekilde seyretmekte olup bunlar; akut-septik form, merkezi sinir sistemi (MSS) formu, glandular form, lokal form ve kronik septik form olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Aynı zamanda hastalığın yüksek mortalite oranına sahip olduğu (%20 - 30) göz ardı edilmemesi gereken diğer bir durum olarak belirtilmektedir (5). Hastalığın inkübasyon periyodunun 70 güne kadar çıktığı bildirilmiş olup, genellikle bir hafta ile birkaç hafta arasında olduğu rapor edilmiştir (6).

| Hastalığın Formu     | Başlıca Semptomlar                  |
|----------------------|-------------------------------------|
| Akut - septik form   | Yeni doğan listeriozu               |
| MSS formu            | Meningit, ensefalit, ensefalomyelit |
| Glandular form       | Lenfadenit                          |
| Lokal form           | Deri listeriozu, konjuktivit        |
| Kronik - septik form | Endokardit, apse                    |

**Tablo 1.** Hastalığın formu ve başlıca semptomları.

Günümüzde, *L. monocytogenes* ile mücadelede sıfır tolerans politikası izlenmektedir. Buna göre gıdaların 25 gramında veya mililitresinde etken hiç bulunmamalıdır. (7; 8; 9).

## 2. Klasifikasyonu

Bergey's Manuel of Systematic Bacteriology Second Edition (Vol III)'e göre, *L. monocytogenes* Listeriaceae familyası içerisinde yer alan gram pozitif, spor oluşturmeyen, kapsülsüz, çubukcuk formda bir etken olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu familyanın *L. monocytogenes* dışında 17 türü daha barındırdığı bildirilmiştir. (10; 11). Bu türlerden, *L. monocytogenes*'in hem insanlar hem de hayvanlar, *L. ivanovii*'nin ise yalnızca hayvanlar için patojen olduğu tespit edilmiştir. Bu iki türün yanı sıra Listeriaceae familyası içerisinde *L. innocua*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. marthii* ve *L. grayi* olarak adlandırılmış türler bildirilmiştir (12; 13; 14; 15; 16; 17). Yapılan filogenetik ve biyokimyasal analizler sonucunda *L. grayi* ve *L. murrayi*'nin aynı özelliklere sahip olduğu anlaşılmış ve etkenler *L. grayi* adı altında toplanmıştır (18). Ayrıca en son yapılan DNA-RNA hibridizasyon ve izolasyon çalışmaları ışığında *L. weihenstephanensis*, *L. fleischmannii*, *L. rocourtiae*, *L. booriae*, *L. riparia*, *L. floridensis*, *L. aquatica*, *L. newyorkensis*, *L. cornellensis*, *L. grandensis* ve *L. costaricensis* adında memelilerde kolonize olmayan *Listeria* türleri de belirlenmiş ve Listeriaceae familyası altında klasifiye edilmişlerdir (11; 19; 20).

Yapılan serolojik çalışmalar neticesinde *L. monocytogenes*'in sahip olduğu somatik (O) ve flagellar (H) antijenik yapıları nedeniyle 13 ayrı serotip içerdiği bildirilmiştir. Bunlar; 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4ab, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e ve 7 olarak belirlenmiş olup, Dünya'da meydana gelen gıda kaynaklı listeriozis olgularının %99'una *L. monocytogenes* 4b, 1/2a, 1/2b ve 1/2c serotiplerinin neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca *L. monocytogenes* 4b ve 1/2b serotiplerinin bu dört serotip içinde en çok karşılaşılan serotipler olduğu da rapor edilmiştir (Tablo 2) (21; 22).



| Serotip | O - antijeni         | H - antijeni |
|---------|----------------------|--------------|
| ½a      | I, II                | A, B         |
| ½b      | I, II                | A, B, C      |
| ½c      | I, II                | B, D         |
| 3a      | II, IV               | A, B         |
| 3b      | II, IV               | A, B, C      |
| 3c      | II, IV               | B, D         |
| 4a      | III, V, VII, IX      | A, B, C      |
| 4ab     | III, V, VI, VII, IX  | A, B, C      |
| 4b      | III, V, VI           | A, B, C      |
| 4c      | III, V, VII          | A, B, C      |
| 4d      | III, V, VI, VIII     | A, B, C      |
| 4e      | III, V, VI, VIII, IX | A, B, C      |
| 7       | III, XII, XIII       | A, B, C      |

**Tablo 2.** *L. monocytogenes*'in serotip ve antijen dağılımı.

### 2.1. *Listeria* türlerinin Fiziksel, Biyokimyasal ve Genetik Özellikleri

Listeriaceae soyunda bulunan türlerin tamamı gram pozitif olup, 0,4 - 0,5 µm genişliğinde, 1 - 2 µm uzunluğunda kısa çubukçulardır. Aynı zamanda peritrik flagellaları sayesinde bütün *Listeria* türleri hareketlidir. İn-vitro koşullarda inkübe edildiklerinde, 30°C'nin altında hareketli ancak 35 - 37°C'de hareketsiz oldukları tespit edilmiştir. Hem aerobik hem de fakültatif anaerobik metabolizmaya sahip olan *Listeria*'lar pH 4,3 – 9 gibi geniş bir aralıkta ve <0 - 45°C arasındaki sıcaklıklarda canlılıklarını sürdürebilmektedirler. Buna ek olarak yüksek tuz konsantrasyonlarında (%10) da hayatta kalabildikleri rapor edilmiştir. Katalaz enzimini sentezleyebilme yeteneklerine karşın ve oksidaz testi negatif olan *Listeria* türleri karbonhidrat kaynaklarını gaz oluşturmada fermente edebilme özelliğindedir. Benzer şekilde diğer biyokimyasal özelliklerine bakacak olursak; Metil-red ve Voges-Proskauer testleri pozitif, indol testi ise negatif olarak tespit edilmiştir. Ayrıca *Listeria*'ların eskülini ve hippurati hidrolize ettiği belirlenmiş buna karşın üreyi ise hidrolize edemedikleri tespit edilmiştir (16; 23). *Listeria* türlerinin üreme koşulları Tablo 3'te gösterilmiştir.

|                | Min. - Max. | Optimal |
|----------------|-------------|---------|
| Sıcaklık (°C)  | 0 - 45      | 35 - 37 |
| pH             | 4,3 – 9,6   | 7,0     |
| a <sub>w</sub> | 0,92≤       | 0,97    |

**Tablo 3.** *Listeria*'ların üreme koşulları

Genel koloni morfolojilerini ele aldığımızda, *Listeria* türleri ekimlerini takiben 24 saatlik besi yerlerinde 0,5 - 1,5 mm çapında, yuvarlak, düzgün kenarlı, ortası çökük, yarı saydam, pigmentsiz ve eskülin hidrolizasyonundan dolayı siyah haleli koloniler oluşturmaktadır (24). *Listeria*'ları tür düzeyinde ayırt edebilmek için çeşitli biyokimyasal testler önerilmektedir. Bu testlere örnek olarak; karbonhidrat fermentasyon testleri ve CAMP (Christie Atkins Munch Petersen) fenomeni örnek olarak verilebilir (11). *Listeria* türlerinin biyokimyasal özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

|                  | <i>L. monocytogenes</i> | <i>L. ivanovii</i> | <i>L. innocua</i> | <i>L. welshimeri</i> | <i>L. seeligeri</i> | <i>L. marthii</i> |
|------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| Gram Boyama      | +                       | +                  | +                 | +                    | +                   | +                 |
| Katalaz          | +                       | +                  | +                 | +                    | +                   | +                 |
| Oksidaz          | -                       | -                  | -                 | -                    | -                   | -                 |
| $\beta$ -hemoliz | +                       | ++                 | -                 | -                    | ±                   | -                 |
| Eskülin          | +                       | +                  | +                 | +                    | +                   | +                 |
| D-Mannitol       | -                       | -                  | -                 | -                    | -                   | +                 |
| D-Rhamnose       | +                       | -                  | ±                 | ±                    | -                   | ±                 |
| D-Xylose         | -                       | +                  | -                 | +                    | +                   | -                 |
| CAMP             | <i>S. aureus</i>        | <i>R. equi</i>     | -                 | -                    | <i>S. aureus</i>    | -                 |

**Tablo 4.** *Listeria* türlerinin biyokimyasal özellikleri

*Listeria*'lar, düşük sıcaklıkta, geniş pH aralığında ve yüksek tuz konsantrasyonunda hayatta kalabilen, zorlu çevresel şartlara karşı dirençli bakteriler olarak bilinmektedirler (5). Bu özellik sayesinde gıda işleme ve saklama koşullarında *L. Monocytogenes*'in başka gıda patojenlerine nazaran daha dirençli olduğu belirlenmiştir. Örneğin; yapılan deneysel bir araştırmada kontamine sütlerden üretilen beyaz peynirlerde *L. Monocytogenes*'in 10°C'de, 151 gün hayatta kaldığı ve beyaz peynir üretim koşullarında canlılığını sürdürdüğü belirlenmiş olup bu durumun, *L. monocytogenes*'in yüksek / düşük sıcaklık, uygun olmayan pH, yüksek tuz konsantrasyonu ve ozmotik basınç gibi olumsuz çevre koşullarında korunmak ve bu şartlara uyum sağlayabilmek için sentezlediği birçok stres proteinlerinden ileri geldiği bildirilmiştir (25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 36). Bugüne kadar tanımlanmış stres proteinlerinden bazıları tablo 5'te gösterilmiştir.

| Stres Faktörü                 | Stres Yanıtı                                                                                                                                                 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sıcak Şoku Proteinleri (HSPs) | <i>groESL, dnaK, clpB, clpC, clpE, clpP, htrA</i>                                                                                                            |
| Asit Şoku Proteinleri         | <i>gadD1T1, gadD2T2, gadD3, arcB, arcD, arcC, Imo0038, Imo0040, Imo0041, Imo0042, arcA, argG, argR, atpI, atpB, atpE, atpF, atpH, atpA, atpG, atpD, atpC</i> |
| Osmotik Stres Proteinleri     | <i>betL, gbu, opuC, relA, etc, htrA, kdpE, lisRK, proB, btlA</i>                                                                                             |

**Tablo 5.** *L. monocytogenes*'in çevresel strese karşı savunma mekanizmaları.

*L. monocytogenes*, invaziv özellikte, intrasellüler bir patojen olarak tanımlanmıştır. Birçok araştırma ile etkenin, makrofajlara, epitel hücrelerine, nötrofillere, hepatositlere, fibroblastlara, endotel ve glial hücrelerine invaze olduğu ortaya konulmuştur. Bu virülens faktörlerinin transkripsiyonunun ise *prfA* (Positive Regulatory Factor A) geni tarafından kontrol edildiği tespit edilmiştir (35; 36; 37; 38). *L. Monocytogenes* 'in sahip olduğu virülens faktörleri ve indükledikleri özellikleri Tablo 6'da belirtilmiştir.

| Virulens Faktörleri                             | İndükledikleri Özellikler                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yüzey Proteinleri ve İnternalinler (InlA, InlB) | Konak hücrelerine tutunmak ve penetre olmakta rol oynar.                                                                           |
| Protein p60                                     | Konak hücrelerine invaze olmakta rol oynar.                                                                                        |
| ActA                                            | Konak hücrede üredikten sonra, komşu hücreye sıçramak amacıyla "aktin temelli hücre içi hareket kabiliyeti" özelliğini kazandırır. |
| Listeriolizin O ( <i>hlyA</i> )                 | Ana virulens özelliği olarak tanımlanmış olup, etkene hemolitik ve litik özellikler kazandırır.                                    |
| Fosfolipaz ve Metalloproteaz                    | Etkene fagozomal membranların yapıtaşlarını parçalama özelliği kazandırır                                                          |

**Tablo 6.** *L. Monocytogenes* 'in virülens faktörleri.

### 3. Epidemiyolojisi

Listeriozis hastalığının nedeni olarak bilinen ve ubiquiter yani doğada yaygın olarak bulunan bir mikroorganizma olarak tanımlanmış olan *L. monocytogenes* hem insanlar hem de hayvanlar için patojendir (11). Bugüne kadar etkenin, insan ve ruminantlar başta olmak üzere yaklaşık 37 memeli ve 17 kanatlı türünden izole edildiği bildirilmiştir. İyi kalitede hazırlanmamış, yeteri kadar düşük pH'ya sahip olmayan kontamine silajlar, etkenin çiftlik hayvanlarına başlıca bulaşma yolu olarak gösterilmektedir. Ayrıca uygun olmayan koşullarda, üzerleri açık olarak depolanan silaj ve yem maddelerinin de kuşlar tarafından kontamine edildiği belirlenmiştir. Son yıllarda etkenin bazı kuş türlerinin dışkılarından da izole edildiği bildirilmiştir (36).

Her yaştaki birey için patojen olan *L. monocytogenes* açısından toplumda asıl risk grubu çocuklar, yaşlılar, gebeler ve immun sistemi baskılanmış kişiler tarafından oluşturulmaktadır. Listeriozis, insanlarda akut-septik form, merkezi sinir sistemi (MSS) formu, glandular form, lokal form ve kronik septik form olmak üzere 5 farklı şekilde seyretmekte olup başlıca semptomları arasında mide-bağırsak semptomları, üşüme, yorgunluk, baş ağrısı, eklem ve kas ağrısı bulunmaktadır. Bunlara ek olarak daha ciddi semptomlar arasında sepsisemi, menenjit, ensefalit ve abort gösterilmektedir. Bildirilen vakalar neticesinde ortalama %30 oranında da mortalite listeriozis vakalarında görülebilmektedir (36).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre ABD’de 2014 yılında 675, 2013 yılında 646, 2012 yılında 566, 2011 yılında 621 ve 2010 yılında 568 gıda kaynaklı listeriozis vakası tespit edilmiş olup 4b serotipinin en çok izole edilen serotip olduğu belirlenmiştir (39; 40; 41; 42; 43; 44)

Benzer şekilde *L. monocytogenes*’in nadir de olsa deniz, yüzey ve kaynak sularından izole edildiği bildirilmiş olup daha ziyade endüstriyel ve tarımsal atık sularının etken ile yüksek oranda kontamine olduğu belirlenmiştir (21).

Aynı zamanda etkenin, temiz ve açık sularda yakalan su ürünlerinden nadiren izole edildiği bildirilmiş olmasına rağmen insan yerleşkelerine yakın sularda yakalan veya yetiştirilen su ürünlerinden yüksek oranda izole edildiği rapor edilmiştir (45).

Yapılan çalışmalar neticesinde çiftlik hayvanlarının doğal floralarında *L. monocytogenes*’i taşıyabildiği bildirilmiş ve hijyenik olmayan koşullarda gerçekleştirilen kesim durumlarda etkenin karkası kontamine edebileceği bildirilmiştir (23). Yapılan çalışmaların ışığında sığır karkaslarının ortalama %8 – 10 düzeyinde *L. monocytogenes* ile kontamine olduğu belirlenmiştir (46; 47; 48).

Benzer şekilde *L. monocytogenes* kanatlıların doğal florasında da bulunmakta olup kanatlı kesim işlemi sırasında karkaslar kontamine olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kanatlı karkaslarının ortalama %15 – 20 oranında *L. monocytogenes* ile kontamine olduğu belirlenmiştir (21; 49; 50).

*L. monocytogenes*’in çiğ sütte ortalama %2 ve süt ürünlerinde ise ortalama %2 - 28 arasında bir insidense sahip olduğu bildirilmiştir (51; 52; 53). Geçmişten günümüze özellikle yetersiz ya da hatalı pastörizasyon sonucu üretilen süt ve süt ürünlerinin tüketilmesinden ileri gelen pek çok listeriozis vakası bildirilmiştir (54). Özellikle etkenin intraselüler özellikte olmasından ötürü hatalı yapılan ısıl işlem uygulamalarında hücre içlerine saklanarak hayatta kaldığı düşünülmektedir. Ancak normal şartlar altında  $D_{71,7^{\circ}\text{C}}$  değeri 2,7 – 4,1 saniye olarak rapor edilmiştir (11; 36).

Bilindiği üzere günümüzde yoğun iş hayatı nedeniyle tüketime hazır gıdalar

pratik oluşları bakımından tercih edilmektedir. Bu tip ürünlere ısıtma işlemi görmüş veya ön pişirme yapılmış hayvansal gıdalar, süt ürünleri veya salatalar örnek olarak verilebilir. Tüketime hazır gıdalar işlem gördükten sonra genellikle düşük sıcaklıklarda (4 – 8 °C) depolanmaktadırlar. Ancak uygun olmayan koşullarda hazırlanmaları durumunda etkenin psikrofilik özelliğinden dolayı risk oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda etkenin, salatalardan, mezelerden, sütlü tatlılardan, sandviçlerden, balık, et ve tavuk ürünlerinden izole edildiği bildirilmiştir (55; 56).

#### 4. Bazı Gıda Kaynaklı Listeriozis Vakaları

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2012-2020 yılları arasında ABD’de gerçekleşmiş olan bazı listeriozis vakaları Tablo 7’de gösterilmiştir.

| Yıl  | Sorumlu Gıda         | Etkilenen İnsan | Ölüm |
|------|----------------------|-----------------|------|
| 2012 | Ricotta Peyniri      | 22              | 4    |
| 2013 | Taze Peynir          | 6               | 1    |
| 2014 | Elma Şekeri          | 35              | 7    |
| 2015 | Yeşil Elma           | 35              | 1    |
| 2015 | Dondurma             | 10              | 3    |
| 2015 | Yumuşak Peynir       | 30              | 3    |
| 2016 | Paketlenmiş Salata   | 19              | 1    |
| 2016 | Donmuş Sebze         | 9               | 3    |
| 2016 | Çiğ Süt              | 2               | 1    |
| 2017 | Yumuşak Peynir       | 8               | 2    |
| 2018 | Domuz Ürünü          | 4               | 0    |
| 2018 | Domuz Ürünü          | 4               | 1    |
| 2019 | Haşlanmış Yumurta    | 8               | 1    |
| 2019 | Dilimlenmiş Et Ürünü | 10              | 1    |
| 2020 | Kurutulmuş Mantar    | 36              | 4    |
| 2020 | Fermente Et Ürünü    | 10              | 1    |

**Tablo 7.** 2012-2020 yılları arasındaki bazı listeriozis vakaları.

## Kaynaklar

1. Murray EGD, Webb RA, Swann MBR. A disease of rabbits characterized by a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus *Bacterium monocytogenes*. J Path Bacteriol. 1926;28:407.
2. Pirie JHH. A new disease of veld rodents, "Tiger River Disease," Publ S Afr Inst Med Res. 1927;3:163.
3. Pirie JHH. Listeria: Change of name for a genus of bacteria, Nature. 1940;145: 264.
4. Buchanan RL, Gorris LGM, Hayman MM, Jackson TC, Whiting RC. A review of *Listeria monocytogenes*: An update on outbreaks, virulence, dose-response, ecology, and risk assessments. Food Control. 2017;75(1):1-13.
5. Gandhi M, Chikindas ML. Listeria: A foodborne pathogen that knows how to survive. Int J Food Microbiol. 2007;113:1-15.
6. Raybourne RB, Williams KB, Roberts T. Economic Implications In: Trugo LC, Finglas PM. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition. Academic Press. 2003;2672-2682.
7. Farber JM, Ross WH, Harwig J. Health risk assessment of *Listeria monocytogenes* in Canada. Int J Food Microbiol. 1996;30:145-156.
8. Shank FR, Elliot EL, Wachsmuth IK, Losikoff ME. US position on *Listeria monocytogenes* in foods. Food Control. 1996;7:229-234.
9. EFSA. The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and food-borne outbreaks in the European Union in 2008. The EFSA Journal 2010.
10. De Vos P, Garrity GM, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey FA, Schleifer KH, Whitman WB. Bergey's manual of systematic bacteriology volume three the firmicutes. Second edition. Springer ABD. 2009;244-268.
11. Olaimat AN, Al-Holy MA, Shanbaz HM, Al-Nabulsi AA, Abu Ghoush MH, Osaili TM Ayyash MM, Holley RA. Emergence of Antibiotic Resistance in *Listeria monocytogenes* Isolated from Food Products: A Comprehensive Review. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2018;17:1277-1292.
12. Errebo-Larsen H, Seeliger HPR. A mannitol fermenting *Listeria*: *Listeria grayi* sp. n. Proc. 3rd Int. Symp. Listeriosis, Biltoven, The Netherlands, 1966;35-39.
13. Seeliger HPR. Apathogene *Listeria*: *Listeria innocua* sp. nov. Zentralbl Bakteriell Parasit Infekt Hyg Abt. 1981;249:487.
14. Rocourt J, Grimont F. *Listeria welshimeri* sp. nov. and *Listeria seeligeri* sp. nov. Int J Syst Bacteriol. 1983;3:866-869.

15. Seeliger HPR, Rocourt J, Schrettenbruner A. *Listeria ivanovii*, Int J Syst Bacteriol. 1984;34:336-337.
16. Seeliger HPR, Jones D. *Listeria*. In: Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. vol 2, 9th ed. Baltimore, Sneath PHA, Williams & Wilkins, 1986;1235-1245.
17. Erol İ. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. 1. Baskı, Ankara, Pozitif Matbaacılık, 2007.
18. Rocourt J, Boerlin P, Grimont F, Jacquet C, Piffaretti JC. Assignment of *Listeria grayi* and *Listeria murrayi* to a single species, *Listeria grayi*, with a revised description of *Listeria grayi*. Int J Syst Bacteriol. 1992;42:171-174.
19. Graves LM, Helsel LO, Steigerwalt AG, Morey RE, Dneshvar MI, Roof SE, Orsi RH, Fortes ED, Milillo SE, Bakker HC, Wiedmann M, Swaminathan B, Sauders BD. *Listeria marthii* sp. nov. isolated from natural environment, Finger Lakes Natural Forest. Int J Syst Micr. 2010;60:1280-1288.
20. Leclercq A, Clermont D, Bizet C, Grimont PAD, Mateos ALF, Roche SM, Buchrieser C, Daniel VD, Monnier AL, Leuit M, Allerberger F. *Listeria rocourtiae* sp. nov. Int J Syst Evol Micr. 2010;60:2210-2214.
21. Liu D, Lawrence ML, Wiedmann M, Gorski L, Mandrell RE. *Listeria monocytogenes* subgroups IIIA, IIIB, and IIIC delineate genetically distinct populations with varied virulence potential. J Clin Microbiol. 2006;44:4229-4233.
22. Roberts A, Nightingale K, Jeffers G, Fortes E, Kongo JM, Wiedmann, M. Genetic and phenotypic characterization of *Listeria monocytogenes* lineage III. Microbiology. 2006;152:685-693.
23. Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. Microbiol Rev. 1991;55:476-511.
24. Wagner M, McLauchlin J. Biology In: Liu D. Handbook of *Listeria monocytogenes*. CRC Press. 2008;3-27.
25. Hanawa T, Kai M, Kamiya S, Yamamoto T. Cloning, sequencing, and transcriptional analysis of the *dnaK* heat shock operon of *Listeria monocytogenes*. Cell Stress Chaperones. 2000;5:21-29.
26. Sleator RD, Gahan CGM, O'Driscoll B, Hill C. Analysis of the role of *betL* in contributing to the growth and survival of *Listeria monocytogenes* LO28. Int J Food Microbiol. 2000;60:261-268.
27. Cotter PD, O'Reilly K, Hill C. Role of the glutamate decarboxylase acid resistance system in the survival of *Listeria monocytogenes* LO28 in low pH foods. J Food Prot. 2001;64:1362-1368.

28. Cotter P, Gahan CGM, Hill C. A glutamate decarboxylase system protects *Listeria monocytogenes* in gastric fluid. *Mol Microbiol.* 2001;40:465-475.
29. Sleator RD, Wouters J, Gahan CG, Abee T, Hill C. Analysis of the role of OpuC, an109 osmolyte transport system, in salt tolerance and virulence potential of *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol.* 2001;67:2692-2698.
30. Wemekamp HH, Wouters J, Sleator R, Gahan CG, Hill C, Abee T. Multiple deletions of the osmolyte transporters BetL, Gbu and OpuC of *Listeria monocytogenes* affect virulence and growth at high osmolarity. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68:4710-4716.
31. De Roin MA, Fong SC, Dixon PM, Dickson JS. Survival and recovery of *Listeria monocytogenes* from ready-to-eat meals inoculated with a desiccated and nutritionally depleted dust-like vector. *J Food Prot.* 2003;66:962-969.
32. Sleator RD, Francis GA, O'Beirne D, Gahan CG, Hill C. Betaine and carnitine uptake systems in *Listeria monocytogenes* affect growth and survival in foods and during infection. *J App. Microbiol.* 2003;95:839-846.
33. Chatterjee SS, Hossain H, Otten S, Kuenne C, Kuchmina K, Machata S, Domann E, Chakraborty T. Intracellular gene expression profile of *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun.* 2006;74:1323-1338.
34. Joseph B, Przybilla K, Stühler C, Schaurer K, Slaghuis J, Fuchs TM, Goebel W. Identification of *Listeria monocytogenes* genes contributing to intracellular replication by expression profiling and mutant screening. *J Bacteriol.* 2006;188:556-568.
35. Kuhn M, Goebel W. Pathogenesis of *Listeria monocytogenes*, In Ryser, ET, EH. Marth, *Listeria, Listeriosis and Food Safety*, New York, Marcel Dekker, Inc. 2007;97-130.
36. Matereke LP ve Okoh AI. *Listeria monocytogenes* Virulence, Antimicrobial Resistance and Environmental Persistence: A Review. *Pathogens.* 2020;91-12.
37. Ooi A, Hussain S, Seyedarabi A, Pickersgill RW. Structure of internalin C from *Listeria monocytogenes*. *Acta Cryst.* 2006;62:1287-1293.
38. Kuhn M, Scotti M, Vazquez-Boland JA. Pathogenesis In: Liu D. *Handbook of Listeria monocytogenes*. CRC Press. 2008;97-135.
39. CDC 2020 <https://www.cdc.gov/national-surveillance/pdfs/listeria-annual-summary-2014-508.pdf>
40. CDC 2020 <https://www.cdc.gov/listeria/pdf/listeria-annual-summary-2013-508c.pdf>



41. CDC 2020 <https://www.cdc.gov/listeria/pdf/listeria-annual-summary-2012-508c.pdf>
42. CDC 2020 <https://www.cdc.gov/listeria/pdf/listeria-annual-summary-2011-508c.pdf>
43. CDC 2020 <https://www.cdc.gov/listeria/pdf/listeria-annual-summary-2010-508c.pdf>
44. CDC 2020 <https://www.cdc.gov/listeria/outbreaks/index.html>
45. Hansen CH, Vogel BF, Gram L. Prevalence and survival of *Listeria monocytogenes* in Danish aquatic and fish-processing environments. *J Food Prot.* 2006;69:2113-2122.
46. Yücel N, Çıtak S, Önder M. Prevalence and antibiotic resistance of *Listeria* species in meat products in Ankara Turkey. *Food Microbiol.* 2005;22:241-245.
47. Samadpour M, Barbour W, Nguyen T, Cao M, Buck F, Depavia GA, Mazengia E, Yang F, Alfi D, Lopes M, Stopford JD. Incidence of enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *Escherichia coli* O157, *Salmonella* and *Listeria monocytogenes* in retail fresh ground beef, sprouts and mushrooms. *J Food Prot.* 2006;69:441-443.
48. Çolak H, Hampikyan H, Ulusoy B, Bingöl EB. Presence of *Listeria monocytogenes* in Turkish style fermented sausage (sucuk). *Food Control.* 2007;18:30-32.
49. Bilir Ormancı S, Erol İ, Ayaz ND, İşeri O, Sarıgüzel D. Immunomagnetic separation and PCR detection of *Listeria monocytogenes* in turkey meat and antibiotic resistance of the isolates. *Brit Poultry Sci.* 2008;49(5):560-568.
50. Ayaz ND, Ayaz Y, Kaplan YZ, Kasımoğlu A, Aksoy MH. Rapid detection of *Listeria monocytogenes* in chicken carcass by IMS-PCR. *Ann Microbiol.* 2009;59(4):741-744.
51. Navratilova P, Schlegelova J, Sustackova A, Napravníková E, Lukasova J, Klimova E. Prevalence of *Listeria monocytogenes* in milk, meat and foodstuff of animal origin and the phenotype of antibiotic resistance of isolated strains. *Vet Med Czech.* 2004;7:243-252.
52. Oliver SP, Jayarao BM, Almeida RA. Review: Foodborne pathogens in milk and dairy farm environment: food safety and public health implications. *Foodborne Pathog Dis.* 2005;2:115-129.
53. Jayarao BM, Donaldson SC, Straley BA, Sawant AA, Hegde NV, Brown JL. A survey of foodborne pathogens in bulk tank milk and raw milk consumption among farm families in Pennsylvania. *J Dairy Sci.*

2006;89:2451–2458.

54. Moshtaghi H, Mohamadpour AA. Incidence of *Listeria* spp. in raw milk in Shahrekord, Iran. *Foodborne Pathog Dis.* 2007;4:107-110.
55. Şireli UT, Gücükoğlu A. Prevalence and antibiotic resistance of *Listeria* spp. Isolated from ready to eat foods in Ankara. *Turk J Vet Anim Sci.* 2008;32(2):131-135.

## ● Bölüm-12●

### MİLENYUM VEBASI: ANTİBİYOTİK DİRENCİ

*İsmet ÇELEBİ<sup>2</sup>*



Antibiyotikler, mikroorganizmaları insanlara zarar vermeden öldüren veya mikroorganizmaların çoğalmasını önleyen maddelerdir (Kukula, 2019). Kelime anlamı ile “antibiyotik” terimi, “hayata karşı” demektir. Bu kimyasal maddeler, bakterilerin çoğalmasını önlemekte ve bazen de bakterileri öldürmektedir. Bazı antibiyotikler, sadece kısıtlı sayıda farklı bakteri türü ile savaşılabilecek şekilde geliştirilmiştir. Bunlara “dar spektrumlu antibiyotikler” denir. Bazı antibiyotikler ise daha çok sayıda bakteri türü ile savaşılabilecek şekilde geliştirilmiştir ve bunlara da “geniş spektrumlu antibiyotikler” denir (Gülbandılar ve ark.,2017). Antibiyotikler, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılırlar. Antibiyotiklerin keşfi, insan sağlığı açısından önemli bir dönüm noktası olmuş ve bu ilaçların klinikte kullanılmasını takiben enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite ve morbidite oranları dramatik olarak azalmıştır (Graft, Chalker, Lee, Miralles, 2001; Salm ve ark., 2018; Mason ve ark., 2018).

Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişen hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde hayati rolü olan antibiyotiklerin kullanımının akılcı ilkeler doğrultusunda yürütülmesi esastır (Aydın ve ark.,2017). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), uygun antibiyotik kullanımını “klinik olarak tedavi etkisi maksimum, ilaçla ilgili yan etki ve antimikrobiyal direnç gelişim riski minimum olan antibiyotiklerin maliyet etkin kullanımı” olarak tanımlamaktadır. Akılcı antibiyotik kullanımı, morbidite ve mortalitenin azaltılması ile yaşam kalitesinin yükseltilmesini sağlar (Kenesarı, Özçakır, 2016; WHO Raporu 2015). Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı, direnç gelişimi başta olmak üzere pek çok sağlık sorununa yol açmaktadır (Aydın ve ark.,2017). Yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı direncin artması halk sağlığı için büyük bir sorun haline gelmiştir. Antimikrobiyal ajanların yanlış kullanımı ve aşırı kullanımı, dünya çapında antimikrobiyal direncin gelişimine ve yayılmasına katkıda bulunan ana faktörlerdir (Sakeena, Bennett, 2018). İlaça dirençli organizmaların yükselişi modern tıp için büyük bir sorun oluşturmaktadır. Antimikrobiyal direnç doğal bir olgu olmasına karşın antimikrobiyal maruziyet ile bu durumun şiddeti artmaktadır (Salm ve ark., 2018).

1928’de penisilini keşfeden ve daha sonra bu çalışma için 1945’te Nobel Ödülü’nü alan Alexander Fleming, o zamanki kazanan konuşmasında dünyanın bir gün antibiyotik direnci ile karşı karşıya kalacağını öngördü. Nitekim söz konusu öngörü artık bir gerçeklik haline gelmiştir ve bütün dünya bir “post-antibiyotik dönemin” doğru gitmektedir (Howard, Yakalama, Watson, 2013; Steinberg,2014; Mason ve ark., 2018). DSÖ’ye göre dünya bir ‘antibiyotik sonrası döneme’ doğru gidiyor. Enfeksiyonların yaygınlaşması ve basit yaralanmaların dahi halk sağlığı için önemli bir tehdit haline geleceği tahmin edilmektedir

ve DSÖ ülkeleri bu küresel sorunun üstesinden gelmek için acil kararlar almaya çağırmıştır (WHO Raporu 2015).

Antimikrobiyal direnç gelişiminde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı antimikrobiyal direncin ana nedeni olarak tanımlanmış olsa da; antibiyotiklere dirençli bakterilerin gıda üretim endüstrisinde önemli rezervuar yapma ve hayvan sağlığında antibiyotik kullanımı dahil olmak üzere diğer nedenleri hala mevcuttur (Mason ve ark., 2018). Antibiyotik direnci, hekimlerin antibiyotikleri irrasyonel veya aşırı reçetesi, hastaların reçeteli tedavilerine uymaması, kendi kendine reçete yazma veya reçetesiz antibiyotiğe erişim, tarım ve su ürünleri yetiştiriciliğinde son zamanlarda yaygın terapötik olmayan antibiyotik kullanımı gibi birçok nedenden dolayı artmıştır (Alvares, Domingues, Alonso, 2012; Yezli ve ark., 2019). İlaç tüketimi dağılımı incelendiğinde gelişmiş ülkelerde antibiyotikler en çok kullanılan ilaçlar içerisinde beşinci sırada yer alırken, ülkemizde ilk sıralarda bulunmaktadır (Kenesarı, Özçakır, 2016; WHO Raporu 2015). Antibiyotiklerin uygunsuz ve yaygın kullanımının engellenmesi için Dünya Sağlık Örgütü tarafından akılcı antibiyotik kullanım ilkeleri geliştirilmiş ve bu durum ‘tedavi etkisi en fazla, ilaç yan etkisi ve direnç gelişimi en az olan antibiyotiklerin etkin kullanımı’ olarak tanımlanmıştır (Graft, Chalker, Lee, Miralles, 2001).

Düşük ve orta gelirli ülkelerin popülasyonlarının, nispeten yüksek enfeksiyon prevalansı, antibiyotiklerin tezgah üstü mevcudiyeti, reçete yazanlara yönelik terapötik kılavuzların bulunmaması ve enfeksiyonları tanımlamak için mikrobiyolojik testlere sınırlı erişim göz önüne alındığında daha fazla halk sağlığı riski altında olduğu düşünülmektedir (Sakeena, Bennett, 2018; Mason ve ark., 2018).

Kullanılan tüm antibiyotiklerin tahminen % 20-50’sinde, uygunsuz kullanımı için önemli faktörler, hastaların bilgi, inanç ve antibiyotiklere karşı tutumları ve kullanımları ile hastaların antibiyotik beklentileri ve deneyimlerini içermektedir (Yezli ve ark., 2019; Davey, Pagliari, Hayes, 2002; Mason ve ark., 2018). Son yıllarda, sağlık okuryazarlığı, sağlığın teşviki ve hastalıklarla başa çıkmada kilit bir faktör olarak literatürde önem kazanmıştır. Düşük sağlık okuryazarlığının sağlık sisteminin uygunsuz kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlık okuryazarlığının bilgiden farklı olduğuna dikkat edilmelidir. Sağlık okuryazarlığı, sağlık bilgilerini anlama, eleştirel olarak değerlendirme ve sağlıkla ilgili kararlar verme yeteneğini tanımlar. Sağlık okuryazarlığı hasta-sağlayıcı ilişkisini, öz bakımı ve sağlık sisteminin kullanımını etkiler (Salm ve ark., 2018; Orlow, Wolf, 2007). Güngör ve arkadaşlarının (2019) yapmış olduğu çalışmada katılımcıların %40.5 gibi yüksek bir katılımcının çocuğu hastalandığında doktora gitmeden ilaç (antibiyotik, ateş düşürücü, anti-gribal ilaçlar vb) veriyor olması dikkat çekicidir. Ailelerin bu konuda

daha fazla bilgilendirilmeye ihtiyacı olduğu düşünülmektedir. Genel popülasyonda antibiyotiklerin etki şekli hakkında bilgi Avrupa’da Türkiye’de olduğu kadar yeterlidir. Bunun reçete ve alım rutinleri üzerinde zararlı etkileri olabilir (Salm ve ark., 2018). Eczacılar sağlık ekibinin önemli bir üyesidir ve ilaç kullanımında ve uygun ilaç kullanımı ve sağlık bakımı ile ilgili tavsiyelerde bulunmada önemli bir role sahiptir. Eczacılar, toplumdaki ve hastanedeki tüketicilerle doğrudan temas kurarak ve tüketicilerin uygun antibiyotik kullanımına ilişkin bilincini artırarak antibiyotiklerin anlaşılmasını ve makul kullanımlarını iyileştirmek için iyi bir konumdadırlar. Ancak Sri Lankada yapılan çalışmada eczacılık öğrencilerinin %75’i bir önceki yıl antibiotik kullandığını ve %35’inin kendi kendine antibiyotik kullandığı sonucu bulunmuştur (Sakeena, Bennett, 2018).

Antimikrobiyaller su ürünleri yetiştiriciliğinde esas olarak profilaktik amaçlar ve metaflaktik tedavi için oldukça sık kullanılmaktadır ve su ürünleri yetiştiriciliği için özel olarak tasarlanmış bir antibiyotik olmadığından, veterinerlik tıbbının diğer alanları için geliştirilmiş yetkili ürünler kullanılmaktadır. Bu kullanım şekli, bu ilaçların su ürünleri yetiştiriciliğinde aşırı kullanımı ile birlikte, insan tüketimi için pazarlanan yenilebilir ürünleri kirleten su antimikrobiyal dirençli bakterilerin seçimine yol açmaktadır. Aslında, kara hayvancılığında görülen aynı direnç kalıpları su ürünleri yetiştiriciliğinde bulunmaktadır ve daha iyi düzenleme ve uygulama için tekrarlanan çağrılar tetiklemiştir (Santos, Ramos, 2018).

Antibiyotik direncinin küresel sorununu çözmek, insan sağlığı, hayvan sağlığı ve çevre arasındaki bağlantıları dikkate alan bir “tek sağlık perspektifi” gerektirir (Robinson ve ark., 2016). Bu yaklaşım gereklidir çünkü bakteri ve bakteri genleri genellikle her üç bölme arasında herhangi bir yönde hareket etme yeteneğine sahiptirler. Böyle bir strateji sadece DSÖ’nün Küresel Eylem Planı içinde değil, aynı zamanda bölgesel eylem planlarında, birçok ulusal eylem planında, ilaç endüstrisi ve diğer kuruluşların çalışmalarında. Birçok bakteriyel patojen için bir iletim yolu olarak çevrenin rolü, genellikle yetersiz kanalizasyon altyapısı, su veya organik gübrelerin fekal kontaminasyonu ile ilişkili olarak uzun zamandır bilinmektedir (Larsson ve ark., 2018).

Çevrede antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını daha etkin bir şekilde yönetmek için doldurulması gereken birkaç geniş bilgi boşluğu vardır. Özellikle, acil olarak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulan dört geniş kilit alan vardır:

- 1) Farklı antibiyotik kaynaklarının ve antibiyotiğe dirençli bakterilerin çevreye göreceli katkıları,
- 2) Çevrenin ve özellikle antropojenik girdilerin direncin gelişimi üzerindeki rolü,

3) Çevreden dirençli bakterilere maruz kalmanın neden olduğu genel insan ve hayvan sağlığı etkileri ve

4) Çevresel antibiyotik direncini azaltmak için teknolojik, sosyal, ekonomik ve davranışsal müdahalelerin etkinliği.

Dört sütunu da ele almak antibiyotik direnci ile ilişkili artan zorlukları anlamak ve gelişimini yavaşlatmak için etkili stratejiler uygulamak gereklidir. Bu nedenle araştırmacıları, finansman kuruluşlarını, politika yapıcıları ve diğer ilgili paydaşları bu bilgi boşluklarını doldurmak için gerekli adımları atmaya teşvik ediyoruz. (Larsson ve ark., 2018).



## Kaynakça

1. Dünya Sağlık Örgütü. Antimikrobiyal Direnç Üzerine Küresel Eylem Planı. Dünya Sağlık Örgütü. Cenevre 2015. URL: [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf) . Erişim tarihi: 18 Mar 2019
2. E. Alvarez-Fernandez, J. Dominguez-Rodriguez, R. Capita, C. Alonso-Calleja. Influence of housing systems on microbial load and antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* isolates from eggs produced for human consumption *J Food Protect*, 75 (5) (2012), pp. 847-853
3. Graft-Aikins A, Chalker J, Lee D, Miralles M. Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries: A review. *Management Sciences for Health*. Arlington: VA, World Health Organization, 2001.
4. Gülbandılar, A., Mehtap, O., Öztop, N., & Dönmez, M. (2017). Dumlupınar Üniversitesi Altıntaş Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin antibiyotiklerle tedavi konusunda bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2), 581-585.
5. Güngör, A . (2019). Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı ile İlgili Ebeveynlerin Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* , 13 (3) , 203-207 . DOI: 10.12956/tjpd.2018.363
6. Howard SJ, Yakalama M, Watson J, Davies SC. Antibiyotik direnci: küresel müdahale gerekli. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aralık; 13 (12): 1001–3.
7. Kenesarı, C. K., & Özçakar, N. (2016). Annelerin çocuklarında antibiyotik kullanımına ilişkin yaklaşımları: Kısa bilgilendirme ne kadar etkili?. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 20(1), 16-22.
8. Kukula, O . (2019). Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi* , 11 (3) , 239-243 . DOI: 10.21601/ortadogutipdergisi.482584
9. Larsson, D. J., Andremon, A., Bengtsson-Palme, J., Brandt, K. K., de Roda Husman, A. M., Fagerstedt, P., ... & Kvint, K. (2018). Critical knowledge gaps and research needs related to the environmental dimensions of antibiotic resistance. *Environment international*, 117, 132-138.
10. Mason, T., Trochez, C., Thomas, R. ve ark. Genel halkın bilgi ve farkındalığı ve eczacıların antibiyotik direnci hakkındaki algıları. *BMC Halk Sağlığı* 18, 711 (2018) doi: 10.1186 / s12889-018-5614-3
11. 5614-3
12. P. Davey, C. Pagliari, A. Hayes The patient's role in the spread and control of bacterial resistance to antibiotics *Clin Microbiol Infect*, 8 (Suppl 2)

- (2002), pp. 43-68
13. Paasche-Orlow MK, Wolf MS. The Causal Pathways Linking Health Literacy to Health Outcomes. *Am J Health Behav.* 2007;31: S19– S26. pmid:17931132
  14. Sakeena, M.H.F., Bennett, A.A., Jamshed, S. et al. Investigating knowledge regarding antibiotics and antimicrobial resistance among pharmacy students in Sri Lankan universities. *BMC Infect Dis* 18, 209 (2018) doi:10.1186/s12879-018-3107-8
  15. Salm, F., Ernstring, C., Kuhlmeier, A., Kanzler, M., Gastmeier, P., & Gellert, P. (2018). Antibiotic use, knowledge and health literacy among the general population in Berlin, Germany and its surrounding rural areas. *PloS one*, 13(2), e0193336.
  17. Santos, L., & Ramos, F. (2018). Antimicrobial resistance in aquaculture: current knowledge and alternatives to tackle the problem. *International journal of antimicrobial agents*, 52(2), 135- 143.
  18. Steinberg D. Çiftlik tarımında antibiyotik kullanımını sonlandırma savaşı. *NIH Kaydı, LXVI.* 2014; 16
  19. TP Robinson , DP Bu , J. Carrique-Tas , EM Fevre , M. Gilbert , D. Grace , SI Hay , J. Jiwakanon , M. Kakkar , S. Kariuki , R. Laxminarayan ,
  20. J. Lubroth , U. Magnusson , P. Thi Ngoc , TP Van Boeckel , ME Woolhouse Antibiyotik direnci en önemli One Health sorunudur *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* , 110 ( 2016 ) , s.373 - 380
  21. Terzi G, Gücükoğlu A, Çadırcı Ö, Uyanık T, Alişarlı M. Serotyping and antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes* isolated from ready-to-eat foods in Samsun, Turkey. *TurkJVetAnimSci.* 2015;39(2):211-217.

● Bölüm-13●

**ELEKTROMANYETİK ALANLARIN KAS  
DOKUSUNA ETKİLERİ  
(İSKELET KASI, DÜZ KAS VE KALP KASI)**

*Sevgi GÜNEŞ<sup>1</sup>*

*Naci Ömer ALAYUNT<sup>2</sup>*

1

2

---

1 Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Merkez Kampüsü Güres Caddesi 56100, Siirt/Türkiye, [gunessevgi@yahoo.com](mailto:gunessevgi@yahoo.com), [sevgi.gunes@siirt.edu.tr](mailto:sevgi.gunes@siirt.edu.tr)

2Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Merkez Kampüsü Güres Caddesi 56100, Siirt/Türkiye, [naci.alayunt@siirt.edu.tr](mailto:naci.alayunt@siirt.edu.tr)



## ÖZET

Elektromanyetik alan (EMA) maruziyeti, teknolojinin hayatımızda daha çok yer etmesine paralel olarak günden güne artmaktadır. En çok kullanılan cep telefonu, bilgisayar, tablet, televizyon, saç kurutma makinesi, mikrodalga fırın vb. elektrikli cihazlar ile kablosuz birçok alet EMA oluşturmaktadır. Teknolojideki kullanım oranının artışıyla birlikte insanlar yaşamın başlangıcından sonuna kadar bu çevresel faktör EMA'ya maruz kalmaktadır. Ancak çeşitli bilimsel araştırmalar EMA'nın vücuttaki organ sistemleri olumsuz etkilediğini, birçok rahatsızlıkla ilişkili olabileceğini bildirmektedir. Bu çalışmada, EMA maruziyeti ile ilgili olarak bilim insanlarında yeni araştırmalara kapı açmak, toplumun da bu konuda bilinçlenmesini sağlamak amacıyla EMA'nın kas dokuları üzerine olası biyolojik etkileri ve hücresel etki mekanizmaları literatür araştırılarak derlendi.

**Anahtar kelimeler:** Sinüzoidal düşük frekans, Elektromanyetik alan, Kas, (İskelet kası, kalp kası, Düz Kas)

## ABSTRACT

Many electrical devices and wireless devices such as mobile phones, computers, tablets, televisions, hair dryers, microwaves are used in daily life. These tools emit electric and magnetic field. Therefore, people are exposed to an increasing amount of EMA from the beginning of life to the end. The technology to benefits for human life, but it produce electromagnetic field. However, various scientific studies have reported that EMA adversely affects organ systems in the body and may be associated with many disorders. In this study, the possible biological effects of EMA on muscle tissues and the mechanisms of cellular effect were reviewed by reviewing the literature in order to open the door to new researches about EMA exposure and to raise public awareness on this subject.

**Key words:** Sinusoidal low frequency, Electromagnetic field, Muscle, (Skeletal Muscle, Smooth muscle and Heart Muscle)



## GİRİŞ

### Elektromanyetik Alan

Elektrik akımı taşıyan iletken çevresinde bir manyetik alan oluşur. Manyetik alan hareket halindeki yükler veya akımlardan meydana gelip, B sembolü ile gösterilir ve akım yoğunluğu olarak ifade edilebilir. Manyetik alan bazen de H sembolü ile gösterilir ve  $H=B/\mu$  olarak formülü ile gösterilmektedir (manyetik geçirgenlik,  $\mu=10^{-6}$  gibi sabit bir değerdir). Manyetik alan (B ve H), Tesla (T), Gauss (G) ya da metre başına amper (A/m) şeklinde birimlerle ifade edilmektedir. Örneğin; bir elektrik lambası yandığında, elektrik alanının varlığı yanında, kablodan lambaya akımın geçmesinden kaynaklanan manyetik bir alan da oluşur. Akım lambaya geçmediğinde bile elektrik alan mevcuttur. Elektromanyetik alan (EMA), elektrik ve manyetik alanların birlikte bulunmasıdır. İnsanların günlük yaşamda karşılaştıkları EMA, çok düşük frekanslardan (0-300 Hz) yüksek frekanslara (10 MHz den 300 GHz) kadar değişmektedir.

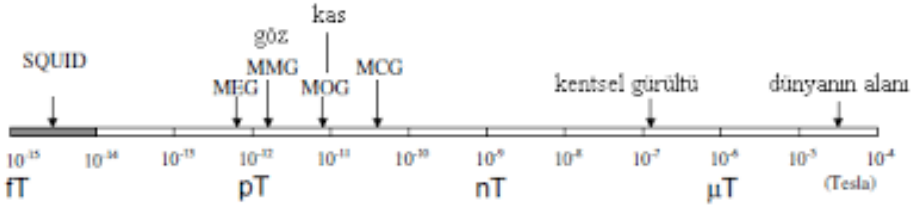
Günlük yaşamda en çok kullanılan cep telefonu, bilgisayar, tablet, televizyon, saç kurutma makinesi, mikrodalga fırın vb. elektrikli cihazlar ile kablosuz birçok alet EMA oluşturan kaynaklar arasında sayılabilir. Teknoloji kullanım oranının artışıyla birlikte insanlar yaşamın başlangıcından sonuna kadar bu çevresel EMA'lara maruz kalmaktadır. Oluşan EMA maruziyetini belirleyen faktörler;

- EMA şiddeti,
- EMA'a olan uzaklık,
- Maruz kalma süresi,
- EMA'nın modülasyonu (sürekli veya pulslu olması) ve
- Frekansı gibi fiziksel özelliklerdir (1).

Birçok biyolojik dokuda olduğu gibi, kas dokusu, gerek dokunun genel makroskopik davranışı gerekse moleküler düzeyde etkileşimi göz önüne alındığında biyofiziksel süreçler göstermektedir (2, 3).

Elektromanyetik alanların kas dokusu üzerine etkilerini incelememizin sebebi insanlarda vücut ağırlığının yaklaşık 2/3 kadarının kas dokusundan oluşmasıdır. Bazı organlarda kas dokusu, deri ve yağ tabakanın hemen altında oluşur, deri ve yağ gibi nispeten ince koruyucular ile sarılmış olması, EM enerjiden etkilenmeyi artırmaktadır (4).

(MEG) Manyetoensefalografi -beyin alanı  
(MCG) Magnetocardiografi - kalp alanı



Şekil 1: İnsana ait bazı biyomanyetik alanların aralığı (5)

İnsan vücudunda, biyoelektrik yüklerinin hareketinden manyetik alan oluşmaktadır. Biot-Savar teorisi hareketli elektrik yüklerinin manyetik alan oluşturmalarıdır. Biyoelektrik oluşan bir yerde manyetik alan da bulunur. Bu nedenle kalp, adale, sinir ve beyin gibi organlar belli bir manyetik alana sahiptir. İnsanı vücudunda haberleşmek için kullanılan manyetik alan sinyalleri birbiriyle uyum içindedir (6).

Kas, kemik, kıkırdak ve bağlar dahil olmak üzere kas-iskelet sistemi dokularının, elektrik ve elektromanyetik alanları içeren biyofiziksel girdiye yanıt verdiği kesin olarak tespit edilmiştir (7).

### Elektromanyetik Alanın İskelet Kasına Etkileri

Steff B. ve ark. tarafından yapılan çalışmada 50 Hz 10 mT EMA'nın akut ve kronik olarak uygulanması sonucu kas dokusunun serbest enerji değişimi incelenmiştir. Musculus gracilis cranialis'de önemli enerji metabolitleri (adenosin trifosfat - ATP, kreatin fosfat, kreatin, laktat, piruvat ve inorganik fosfat) enzimatik ve spektroskopik yöntemlerle analiz edilmiştir. Enerji metabolitlerinin konsantrasyonuna dayanarak ATP hidrolizi ve kreatin yükünün görünen Gibbs serbest enerjisi hesaplanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, bu düşük frekanslı manyetik alanın akut veya kronik uygulanmasının sıçan iskelet kasının önemli enerji metabolit seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı ileri sürülmektedir (8).

Elektrik ve elektromanyetik alanlar, bazı genlerin ekspresyonunu regüle etmektedir (9). Elektromanyetik alana (60 Hz ve 80 mikroT ) maruz bırakılan BALB/c türü farelerde quadriceps kası hsp70 promotörü içeren bir plazmidde lüsisiferaz gen ekspresyonuna bakılmıştır. Yapılan bu çalışma sinüzoidal 60 Hz EMF (7 gün boyunca günde 2 saat uygulama)'nin, fare quadriceps kasında hsp70 promotörünün aktivasyonu ile lüsisiferaz gen ekspresyonunu değiştirebileceğini ileri sürmektedir (10).

Kas iskelet sisteminde yapılan çeşitli araştırmalarda pulslu EMF'lerin antiinf-



lamatuvar etkileri in vitro (11,12,13), in vivo (14,15) ve klinik çalışmalarda (16), incelenmiştir. Manyetik alanların (SMF, ELF-EMF ve RF-EMR) insan, fare ve sıçanlarda birçok hücre türünde ROS seviyelerini artırabileceği ileri sürülmesine rağmen, ELF-EMF'lerin insanlarda birçok hücrede ROS seviyelerini etkilemediği söylenmektedir (17).

Serbest  $Ca^{++}$  konsantrasyonundaki artış biyolojik etkilerin çoğundan sorumlu tutulmaktadır (18). Sarkoplazmik retikulumun elektromanyetik alana (0,4 mT, 50 Hz sinuzoidal) maruziyet sonucunda  $Ca^{2+}$ -ATPaz aktivitesinin azalması ve  $Ca^{2+}$  salınım kanal aktivitesinin artması,  $Ca^{2+}$  dinamik alımının aşağı regülasyonu ve  $Ca^{2+}$  salınımının yukarı regülasyonuna neden olmaktadır (19).

### **Düz Kas Üzerine Etkileri**

Sıçan aortik vasküler düz kas hücre kültürleri (VSMC'ler), farklı sürelerde (10, 20 ve 30 dakika) ve farklı yoğunluklarda (20, 40, 60 mT) düşük frekanslı elektromanyetik alanlara (LF EMF'ler) maruz bırakılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre VSMC'lerin osteopontin, mRNA ve protein ekspresyonlarının ve metalloproteinaz-2 aktivitesinin, doza bağlı olarak inhibe olduğu gösterilmiştir (20).

Genç domuz endometriyum ve miyometriyum dokuları alınıp hücre kültürü oluşturularak, 2 ve 4 saat manyetik alana (8 mT şiddetinde 50 ve 120 Hz frekanslı) maruz bırakılmış. Manyetik alan (50 Hz) ve progesteronun hem varlığında hem de yokluğunda hücre kültürlerinde östradiol-17 $\beta$  ( $E_2$ ) ( $E_2$  ve  $P_4$  (progesteron) eşeysel kanalda ovum ve spermatozoonun taşınması ile ilgili olayları düzenler) salınımı 2 ve 4 saatlik maruziyette istatistiksel olarak önemli artışların olduğu gösterilmiştir. Manyetik alan maruziyeti sonucu endometriyumda CYP19A3 mRNA ekspresyonu azalırken miyometriyumda artmıştır. EMF'nin endometriyum ve myometriyumda sadece 120 Hz'de CYP19A3 değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir.  $P_4$  ve EMF (50 ve 120 Hz) varlığında kuluçkalanmış dilimlerde, 2 ve 4 saat süreçlerinde endometrial ve myometrial  $E_2$  yayınında bir değişiklik gözlenmediği tespit edilmiştir. Elektromanyetik maruziyet durumunda  $P_4$ 'ün potansiyel olarak koruyucu rolü olabileceği gösterilmiştir (21).

Kiray ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, EMA grubundaki hayvanların özellikle düz kas ve endotel hücrelerinde, apoptozis göstergeleri olan kaspas-3 ve kaspas-8 onkogenlerinde immün reaksiyonları gözlenmiştir (22).

### **Kalp Kası Üzerine Etkileri**

Sabit 2 T EMF'a 3 hafta boyunca maruz bırakılan sıçanların EKG'lerinin T dalgalarında artışa neden olduğu saptanmıştır (23). Aynı araştırmacılar macaca maymunlarında benzer sonuçlar olduğunu ileri sürmüşlerdir (24).

Bialy ve ark. yaptıkları çalışmada kardiyomiyosit, endotelial hücreler ve kardiyak fibroblast hücre kültürlerinde 44 dakika boyunca 0.08 Hz ile 195 Hz aralığında harmonikli 4560  $\mu$ T şiddetinde düşük frekanslı elektromanyetik alan (LF-EMF) uygulanmıştır. Verilerine göre, kısa süreli LF-EMF alanların kalp hücrelerini hücre hasardan koruduğu ve iskemi-reperfüzyon sırasında metabolik aktivitelerin korunduğu gösterilmiştir. LDH aktivitesi (hücre hasarının belirteci), aerobik olarak perfüze edilen hücrelere kıyasla endotel ve fibroblast hücrelerinde, muhtemelen hücre membranının artan geçirgenliği ve artan protein salımı nedeniyle önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Çalışma, kısa süreli LF-EMF kürlerinin kalp dokusunun hücrelerini hücre hasardan koruduğunu ve *in vitro* kimyasal iskemi ve reperfüzyon sırasında metabolik aktivitelerini koruduğunu göstermektedir (25).

Manyetik alanlara  $\mu$ T ve mT düzeyinde uzun süreli maruziyetler sonucunda kalp ritmi (HR), kalp ritim değişkenliği (HRV) parametrelerinde değişim olduğu, bunun sonucunda miyokardiyal ölüm insidansında artış olduğu ileri sürülmektedir (26).

Günde 4 saat 2 ay boyunca 50 Hz 3 mT EMA maruz bırakılan erkek Wistar sıçanların kalp dokusunda kaspaz-3 immünoreaktivite sayısının arttığı bildirilmiştir (22,27).

EMA'ya 2 hafta boyunca (40 Hz, 7 mT, 60 dk / gün) maruziyet sonucu kalp dokusunda serbest radikal kaynaklı oksidatif stres olduğu bildirilmiştir (28).

EMA'nın lipid peroksidasyon ürünlerini artırarak oksidatif stresi tetiklediği, selenyum ve l-karnitin serbest radikal düzeylerini azalttığı, antioksidan enzim aktivitesinin artması sonucu sıçan kalplerini koruduğu ileri sürülmektedir (29).

## Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü. Antimikrobiyal Direnç Üzerine Küresel Eylem Planı. Dünya Sağlık Örgütü. Cenevre 2015. URL: [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf). Erişim tarihi: 18 Mar 2019
2. E. Alvarez-Fernandez, J. Dominguez-Rodriguez, R. Capita, C. Alonso-Calleja. Influence of housing systems on microbial load and antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* isolates from eggs produced for human consumption *J Food Protect*, 75 (5) (2012), pp. 847-853
3. Graft-Aikins A, Chalker J, Lee D, Miralles M. Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries: A review. *Management Sciences for Health*. Arlington: VA, World Health Organization, 2001.
4. Gülbandılar, A., Mehtap, O., Öztop, N., & Dönmez, M. (2017). Dumlupınar Üniversitesi Altıntaş Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin antibiyotiklerle tedavi konusunda bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2), 581-585.
5. Güngör, A. (2019). Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı ile İlgili Ebeveynlerin Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 13 (3), 203-207. DOI: 10.12956/tjpd.2018.363
6. Howard SJ, Yakalama M, Watson J, Davies SC. Antibiyotik direnci: küresel müdahale gerekli. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aralık; 13 (12): 1001–3.
7. Kenesarı, C. K., & Özçakar, N. (2016). Annelerin çocuklarında antibiyotik kullanımına ilişkin yaklaşımları: Kısa bilgilendirme ne kadar etkili?. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 20(1), 16-22.
8. Kukula, O. (2019). Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11 (3), 239-243. DOI: 10.21601/ortadogutipdergisi.482584
9. Larsson, D. J., Andremon, A., Bengtsson-Palme, J., Brandt, K. K., de Roda Husman, A. M., Fagerstedt, P., ... & Kvint, K. (2018). Critical knowledge gaps and research needs related to the environmental dimensions of antibiotic resistance. *Environment international*, 117, 132-138.
10. Mason, T., Trochez, C., Thomas, R. ve ark. Genel halkın bilgi ve farkındalığı ve eczacıların antibiyotik direnci hakkındaki algıları. *BMC Halk Sağlığı* 18, 711 (2018) doi: 10.1186 / s12889-018-5614-3
11. 5614-3
12. P. Davey, C. Pagliari, A. Hayes The patient's role in the spread and cont-

- rol of bacterial resistance to antibiotics Clin Microbiol Infect, 8 (Suppl 2) (2002), pp. 43-68
13. Paasche-Orlow MK, Wolf MS. The Causal Pathways Linking Health Literacy to Health Outcomes. Am J Health Behav. 2007;31: S19– S26. pmid:17931132
  14. Sakeena, M.H.F., Bennett, A.A., Jamshed, S. et al. Investigating knowledge regarding antibiotics and antimicrobial resistance among pharmacy students in Sri Lankan universities. BMC Infect Dis 18, 209 (2018) doi:10.1186/s12879-018-3107-8
  15. Salm, F., Ernsting, C., Kuhlmeier, A., Kanzler, M., Gastmeier, P., & Gellert, P. (2018). Antibiotic use, knowledge and health literacy among the general population in Berlin, Germany and its surrounding rural areas. PloS one, 13(2), e0193336.
  17. Santos, L., & Ramos, F. (2018). Antimicrobial resistance in aquaculture: current knowledge and alternatives to tackle the problem. International journal of antimicrobial agents, 52(2), 135- 143.
  18. Steinberg D. Çiftlik tarımında antibiyotik kullanımını sonlandırma savaşı. NIH Kaydı, LXVI. 2014; 16
  19. TP Robinson , DP Bu , J. Carrique-Tas , EM Fevre , M. Gilbert , D. Grace , SI Hay , J. Jiwakanon , M. Kakkar , S. Kariuki , R. Laxminarayan ,
  20. J. Lubroth , U. Magnusson , P. Thi Ngoc , TP Van Boeckel , ME Woolhouse Antibiyotik direnci en önemli One Health sorunudur Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. , 110 ( 2016 ) , s.373 - 380

## ● Bölüm-14●

### B GRUBU VİTAMİNLERİ ve ÖZELLİKLERİ

*Necmettin AKTEPE<sup>1</sup>*

*Ayşe BARAN<sup>2</sup>*

1

2

---

1Mardin Artuklu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Mardin, Türkiye  
necmettinaktepe@artuklu.edu.tr  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2192-9049>

2Mardin Artuklu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Mardin Türkiye  
[ayse.gorgec43@gmail.com](mailto:ayse.gorgec43@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2317-0489>



## GİRİŞ

B Grubu vitaminler vücudumuzun ihtiyacı olan mikrobeseinler sınıfındandır. Bilindiği üzere makro besinler karbonhidrat, lipid ve proteinleri de içeren besin grubudur ve vücudun büyük miktarda alması gereken besin kısmıdır. Bilindiği gibi makro besinler vücudumuzun somatik yapısı ve o yapıyı devam ettiren enerji sağlanması için, mikro besinler ise o vücudun büyüme, gelişme ve çalışması için gerekli enzimleri, hormonları üretmesine ve onların çalışmasına yardımcı, vücutta sentezlenemeyen ve dışardan alınması zorunlu besin maddeleridir. Bunlar int-rauterine hayatta da bebeğin gelişimi için mutlak gerekli olan besinlerdir. Mikro besinlerin sağlık ve hastalıktaki rollerini açıklamak kritik öneme sahiptir, ihtiyaç ve eksiklikleri kişide ciddi sonuçlar oluşturabilmektedir (Derbyshire 2018). Vitaminler ile ilgili çalışmaların çoğu 20. yüzyılın başlarında yoğunlaşmıştır (Chawla ve Kvarnberg 2014) Vitaminler insan vücudu için mikro besinler olarak bilinen önemli eser miktarda gerekli besin maddeleridir. Yetersiz olmaları birtakım metabolik bozuklukları meydana getirmektedir. Vitaminler suda çözünenler (B-vitamin kompleksleri ve C vitamini) ve yağda çözünenler (Vitamin A,D,E ve K) olmak üzere iki kısımda incelenir (Suganthi, 2016).

Bu derlemede, B grubunda bulunan vitaminlerin kaynakları, metabolik aktiviteleri ve yetersiz oldukları durumlarda ortaya çıkan sonuçlar üzerinde durulmuştur.

## B VİTAMİNLERİ

Suda çözünen B Vitaminleri, B1 (Tiamin), B2 (Riboflavin), B3 (Niasin), B5 (Pantotenik asid), B6 (Pridoksin), B7 (Biotin), B9 (Folat), B12 (Kobalamin) dir. (Kennedy 2016), (David vd. 2018).

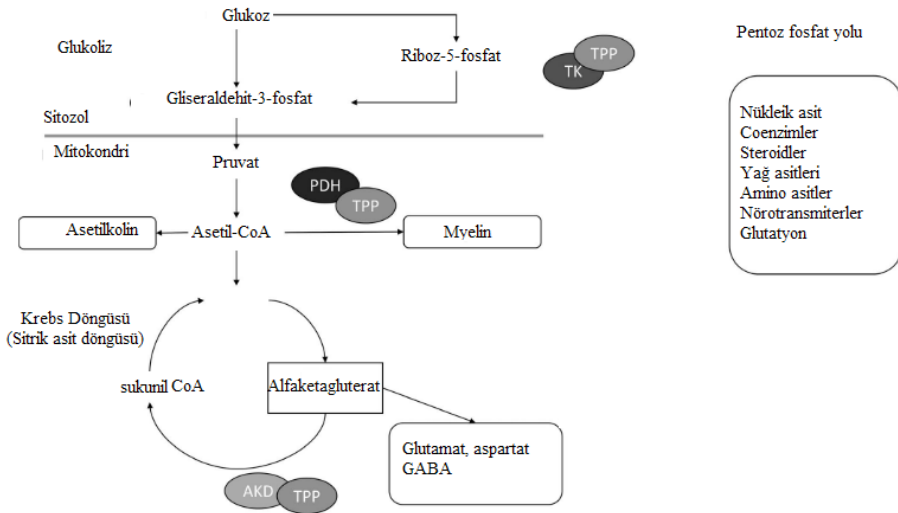
Bu grupta yer alan vitaminler birbirinden çok farklı kimyasal yapıya sahip polar moleküller olmaları nedeniyle suda çözünürler. Vücutta depolanma oranları çok düşük olması sebebiyle de eksikliklerindeki belirtiler çok kısa sürede ortaya çıkabilir. Bu nedenle suda çözünen vitaminlerin (B12 hariç) vücutta günlük alınması gerekir. (Eggersdorfer ve Adam 2012) B vitaminlerinin birçoğu hücressel metabolik yollarda enzimatik reaksiyonlarda koenzimleri oluştururlar. B grubu içinde yer alan vitaminler sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesi için de oldukça önemlidirler (Calderón-Ospina 2020) (Kumar 2017). (Song 2017),

### Tiamin (Vitamin B1);

Tiamin insan vücudunda endojen olarak sentelenemez onun için bu vitaminin neredeyse tamamı besinlerle alınması gerekmektedir. Sadece bazı barsak bakterileri tarafından az miktarda sentezlenebilmektedir. Tiaminin yarı ömrü 1–12 saat gibi kısadır ve vücut depoları sınırlıdır; bu nedenle, doku tiamin seviyelerini korumak için düzenli bir diyet kaynağı gereklidir. (Whitfield vd 2018) Tiamin bir

primidin halkası ve bir tiazolim halkasının metilen köprüsü ile bağlanması ile oluşur (Chawla ve Kvarnberg 2014). Gastrointestinal sistemde emilimi gerçekleşir. Alkol tiamin emilimini negatif yönde etkiler. Vena portal yol ile karaciğere taşınır. Kan beyin bariyerinde tiamin hem aktif hemde pasif yolla taşınır. Suda çözünen Vitamin B1, sinir sistemi fonksiyonları ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Hücresel enerji metabolizmasını da içeren birkaç biyokimyasal olayın önemli komponentidir (Kumar 2017), (Chandrakumar ve Bhardwaj 2019), (Calderón-Ospina 2020). Tiamin pirofosfat, tiaminin aktif formudur ve enerji metabolizmasında yer alan birkaç enzim için bir kofaktör görevi görür. Ökaryotik hücrelerde tiamin, difosfat bağımlı enzimlere hücresel metabolizmanın temel işlemlerinde katılırlar. Tiamin bağımlı enzimler; pruvat, 2-oksogluterat mitokondriyal çoklu enzim kompleksleri ve sitoplazmik transketolas enzimleri bunlardan dır (Kennedy 2016) (Şekil.1).

Tiamin beslenme bozukluklarına bağlı olarak yeterli miktarda alınmadığında bazı hastalıklara sebep olabilmektedir. Kan şekerinin enerjiye dönüşümü için gerekli bir vitamindir. Sindirime yardımcı olur, büyümeyi destekler, sinir sisteminin, kalp ve diğer kas dokularının sağlıklı çalışması için gereklidir. Sinir iltihabı ve ağrı, kas zayıflığı, zayıflamış koordinasyon, ödem ve kalp rahatsızlığı ile karakterize bir hastalık olan beriberi hastalığının önlenmesi için gereklidir. (Calderón-Ospina 2020)



**Şekil. 1.** Vitamin B1 (tiamin) biyokimyasal metabolizmalarda ki rolü, TTP (Tiamin Pro Fosfat) (Alberto vd. 2020)



### **Tiamin Eksikliği:**

Tiamin eksikliği, tiamin açısından zengin gıdalara erişimin yeterli olduğu durumlarda ve sağlıklı bireylerde nadirdir. Diyetlerin tekdüze olduğu ve birincil enerji kaynaklarının nişastalı besinler olan ülkeler, tiamin eksikliği açısından yüksek risk altındadır. Diğer taraftan tiamin antagonistleri içeren gıda tüketimi, örneğin arpa fıstığı veya çay yaprakları ve çiğ balık gibi gıdalardaki tiaminazlar da tiamin eksikliğini tetikleyicileri olarak gösterilmiştir. Bazı bakteriler (örneğin *Clostridium botulinum*) da tiaminaz üretebilmektedir. Kuraklık, çatışma, savaş, kıtlık veya doğal afet nedeniyle yer değiştirmenin yanı sıra şiddetli akut yetersiz beslenme dahil gıda güvensizliğine yol açan koşullar, eksiklik riskini artırmaktadır. Barsak mikrobiyotasının anormal olması, tiamin alımının azalması da da rol oynayan faktörlerdendir. Alkoliklerde yine tiamin açısından risk altındadırlar. (Whitfield vd 2018).

Açık tiamin eksikliği belirtileri, gösterdiği klinik tablolarına göre iki kategoriye ayrılarak incelenmektedir.

(1) Ağırlıklı olarak kardiyovasküler sistemi etkiliyorsa ve ödem eşlik ediyorsa «ıslak» beriberi veya “kuru” beriberi;

(2) Ağırlıklı olarak periferik sinir sistemini etkiliyorsa Wernicke ensefalopatisi veya Wernicke-Korsakoff sendromu.

(3) Diğer önemli şekli ise pediatrik beriberidir; - genellikle infantil beriberi olarak anılır - çok çeşitli spesifik olmayan klinik özellikler ve merkezi sinir sistemi anormallikleri de dahil olmak üzere, esas olarak kalp yetmezliği ile karakterize edilen organ tutulumuna sahiptir. Infantil beriberi bazen akut bulaşıcı hastalık bağlamında ortaya çıkarak teşhisi daha da karmaşık hale getirebilmektedir. (Allen 2006)

Tiaminin intraselüler seviyesinde düşüş meydana gelmesi nörotransmitter sentezi, nükleik asid sentezi, steroid ve yağ asidi sentezlerini olumsuz yönde etkilemektedir (Chandrakumar ve Bhardwaj 2019). Aynı zamanda mitokondri anomali, enerji metabolizmasında bozukluklar, oksidatif stres gibi olaylara da neden olmaktadır. (Ghishan ve Kiela 2017).

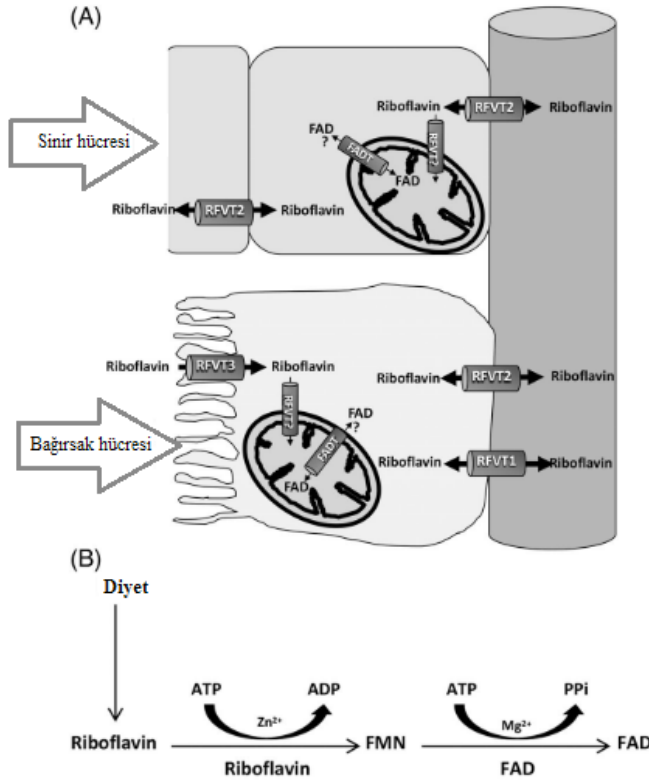
### **Tiamin Kaynakları:**

Tiamin, zenginleştirilmiş ekmek ve tahıllar (tam tahıl), bezelye, fasulye, fındık, esmer pirinç, ciğer, maya, fındık ve et dahil olmak üzere çeşitli gıdalarda bulunur ve cilalı pirinç ve diğer yüksek oranda saflaştırılmış tahıl ürünlerinde bulunmaz. Bazı ülkelerde buğday unu, tahıllar ve bebek mamaları tiamin ile güçlendirilmektedir. Yiyeceklerdeki tiaminlerin bir kısmı pişirme sırasında kaybolur. B1 Vitamini suda çözünen bir vitamin olduğu için vücutta depolanmaz ve fazlası

idrarla atılır. Tiaminin vücutta depolanması minimumdur ve sıkı bir diyet uygulayan bireylerde vücutta tükenme durumu 18 gün içinde ortaya çıkar. Düşük tiamin alımı ile birlikte karbonhidrat açısından zengin bir diyet, tiamin eksikliğini hızlandırabilir. (Fattal-Valevski 2010) Tiamin günlük tüketim miktarları göz önünde bulundurulduğunda yetişkinlerde 0.9-1.2 mg, çocuklarda 0.5-0.6 mg olarak belirtilmektedir. (Kennedy 2016), (Chawla ve Kvarnberg 2014).

### **Riboflavin (vitamin B2)**

İlk kez sütte bulunduğu için laktaflavin olarakta adlandırılmaktadır. Hayvansal organizmalar sentez edemediği halde bazı mikroorganizmalar ve bitkiler tarafından sentezlenebilmektedir. Riboflavin bir izoalloksazin türevidir. İzoalloksazinindeki on numaralı azot riboz şekerinin indirgenmesiyle oluşan ribitole bağlanır. Riboflavinin, ribitol grubunun 5'C atomuna bağlanmasıyla (ester bağıyla) flavin-mononükleotid (FMN) oluşur. FMN'e Adenilat (AMP) bağlanması ile Flavinaadenin-nükleotid (FAD) meydana gelir. Flavoproteinler veya flavoanzimler olarak bilinen indirgenme yükseltgenme enzimlerinin prostetik gruplarıdır ve kofaktör olarak görev alır. Bu enzimler, piruvatın, yağ asitlerinin, aminoasitlerin oksidatif yıkımına ve taşınım olaylarına katılır. Flavin adenin mononükleotid (FMN) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) molekülleri aerobik hücrelerde anahtar rol oynar. Folat, vitamin B12, vitamin B6 ve diğer vitaminlerin metabolizmasında da görev alır. Suda çözünür ve emilimi bağırsaklarda gerçekleşir (Şekil 2.) (Thakur vd. 2017), (Balasubramaniam ve Christodoulou 2019), (Barile vd. 2016).



**Şekil 2.** FAD ve FMN bağırsak ileal hücreleri tarafından riboflavin dönüştürülür. Kan dolaşımına RFVT3 olarak geçer. Riboflavin daha sonra apikal olarak ifade edilen RFVT3 (hRFT2 olarak da bilinir), bazolateral olarak ifade edilen RFVT1 (hRFT1 olarak da bilinir) ve RFVT2 (hRFT3 olarak da bilinir) kan dolaşımına katılırlar. Dolaşımdaki plazma riboflavini, albümine veya immünoglobulinlere bağlı kanda taşınır. Riboflavinin beyne alınan formu RFVT2'dir. Bu dönüşümler Doku ve hücrelerde flavocoenzimler tarafından yapılır (B). Riboflavinin çinko ve magnezyum varlığında FMN ve FAD dönüşümü (Balasubramaniam ve Christodoulou 2019).

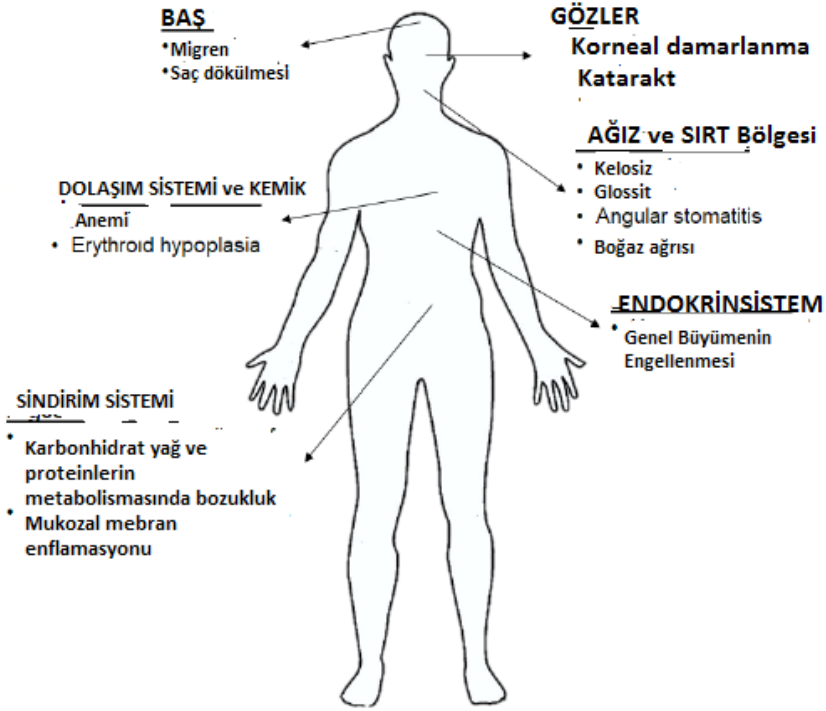
Riboflavin (RF) oksidatif stres, iskemi-reperfüzyon hasarı, diyabet ve anjina pectoris dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarının patogeneğinde önemli bir fonksiyonel role sahiptir. Reperfüzyon oksidatif yaralanmalar, serbest radikaller ve inflamatuvar sitokinlerin artması durumunda iskemiden sonra oluşan doku hasarlarıdır. RF, serbest radikalleri temizleme yeteneği sayesinde oksidatif yaralanmaları hafifletebilir ve böylece yeniden oksijenasyon sağlayarak yaralanmalarını azaltabilir. Yeni kanıtlar, ROS'un iskemi/reperfüzyon hasarının patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. (Tripathi vd 2014) Sıtma hastalığını yapan *plazmodium* parazitleri radikal oksijen türevlerinin (ROS)

oluşumuna sebep olarak eritrositlerin hücre zarına saldırarak hücre bütünlüğünü bozabilMEKTEDİR. RF, methaemoglobin içeriği seviyesini düşürerek, gıda vakuol boyutunu azalttığı ve P. falciparum ile enfekte olmuş eritrositlerde aseksüel parazit büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. (Akompong vd 2000)

RF, immune sistem hücreleri olan nötrofillerin ve makrofajların fagositik aktivitesini aktive eder ve nötrofil ve monositlerin çoğalmasını uyarır. RF konsantrasyonundaki azalma, hücre proliferasyonunun azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. (Araki vd 1995). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda, mitokondriyal disfonksiyona bağlı oksijen metabolizmasındaki azalma, migrenin önlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bunun sebebi ise RF konsantrasyonundaki artış beyin mitokondriyal fonksiyonlarını artırabilmesidir. (El-Hattab 2017) Yapılan başka bir Klinik çalışma, RF'nin migrenden muzdarip çocuk ve ergenlerde etkili ve düşük maliyetli bir profilaktik tedavi olduğunu bildirmiştir. (Condo vd 2009).

### **Riboflavin Eksikliği**

İnsanlarda RF eksikliği C vitaminin eksikliği gibi kesin çizgilerle belirlenmemiştir. En çok Asya ve Afrika'daki gelişmekte olan ülkelerde görülür. Yaşlı yetişkinler, alkolikler ve doğum kontrol hapları alan kadınlar (büyük olasılıkla vücut doğum kontrol hapları kullanırken çok fazla riboflavin ememediği için) riboflavin eksikliğine maruz kalabilirler. En bilinen özellikleri ağız kenarında çatlaklarla karakterize kelozis (cheilozis) halsizlik, yorgunluk,göz bozuklukları, ağız ve dilde enflamasyon ve deri lezyonları şeklindedir. Riboflavin eksikliği, kanser kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak gösterilmiş, dolaşımdaki homosistein konsantrasyonlarının belirlenmesinde oynadığı role odaklanılmıştır. B2 vitamini eksikliği genellikle diğer B kompleks vitaminlerinin eksikliğiyle birlikte ortaya çıkar. Hipo-riboflavinozun en önemli sebebi, yetersiz beslenmedir. En çok gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. (Suwannasom vd 2020). Yapılan bazı araştırmalar, riboflavin eksikliğin demir emilimini değiştirebileceğini ve anemiye ve dolayısıyla yorgunluğa neden olabileceğini göstermiştir. Riboflavin, eritrosit üretimi ve oksijenin hücrelere taşınmasında da rol oynar. Vücuttaki riboflavin miktarının iyileştirilmesi, dolaşımdaki hemoglobin seviyelerini artırabilir ve kırmızı hücre üretimini artırabildiği gösterilmiştir. Kolajen çoğu ciltte ve saçta bulunan bir proteindir, bu nedenle yeterli kollajen seviyesini korumak için riboflavin gereklidir. (Mahabadi vd 2020)



**Şekil: RF eksikliğinin sağlık üzerindeki etkileri (Suwannasom vd 2020)**

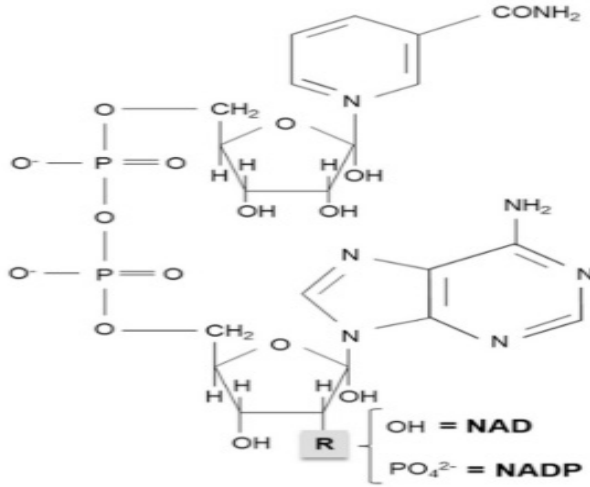
### **Riboflavin Kaynakları:**

Riboflavinden zengin besinler karaciğer, böbrek, kalp gibi hayvansal gıdalar ile badem, mantar, tam tahıllar gibi bitkisel gıdalardır. Yeşil yapraklı bitkilerde, maya, ciğer, böbrek, mantar gibi besinlerde de bulunmaktadır. Riboflavin ışıktan bozulurken pişirmekle bozulmaz. Vitamin B2, günlük çocuklarda 0.5-0.6 mg yetişkinlerde ise 0.9-1.3 mg olarak alınması uygundur. (Kennedy 2016), (Chawla ve Kvarnberg 2014).

### **Niasin (vitamin B3)**

Niasin (veya B3 vitamini), başta enerji metabolizması olmak üzere birçok biyolojik etkiye sahip, suda çözünür bir B vitamin grubu üyesidir. Niasin topluca nikotinamid ve nikotinik asit olarak tanımlanır ve her ikisi de biyoaktif formlar tarafından gerçekleştirilen niasinin vitamin işlevlerini yerine getirir. Niasin proksimal ince bağırsakta taşıyıcı aracılı işlem yoluyla emilir, böbrekler tarafından atılır ve vücutta yetersiz miktarda depolanır. Alkol, kahve ve karbonhidratların aşırı tüketimi, emilimini engeller. Niasin eksikliği şiddetli olduğunda pellagra olarak bilinen klinik bir sendroma neden olur. Niasin eksikliği, yetersiz beslen-

me veya kronik alkolizm durumlarında görüldüğü gibi, niasin veya triptofanın yetersiz alımından kaynaklanır. Mısır ve mısır unuyla beslenmenin hakim olduğu bölgelerde de (Karadeniz Bölgesi gibi) niasin eksikliğine raslanmaktadır. Niasin ve formları (nikotinik asit ve nikotinamid) başlıca karaciğerde metabolize olurlar. (Habibe ve Kellar 2020), (Chawla ve Kvarnberg 2014). Biyolojik olarak aktif olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) koenzimleri (Şekil 3.) oksidatif reaksiyonlarda enerji üretimi için oldukça önemlidir (Gasperi vd. 2019). Multipl skleroz, Parkinson, travmatik beyin hasarı, felç gibi nörolojik hastalıklarda nöroprotektif role sahip olduğu görülmüştür (Giri vd. 2019).



**Şekil 3.** Niasinin koenzim formları (Gasperi vd. 2019).

### Niasin Eksikliği ve Klinik Bulgular

Öncü amino asit olan triptofan eksikliği niasin eksikliğine dolayısıyla pellagraya neden olur. Pellagra, gelişmiş ülkelerde nadir görülür. Pellegranın belirtileri arasında pigmentli deri döküntüsü (kalın, pullu ve koyu pigmentli döküntü olarak tanımlanan dermatit; güneşe, ısıya veya cilde travmaya maruz kalma ile ağırlı cilt kızarması görünümü), gastroenterit (ishal) ve bilişsel gerileme dahil olmak üzere yaygın nörolojik bozukluklar (demans) vardır. Merkezi sinir sistemi tutulumunun bulgusu olarak, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon, mani, kafa karışıklığı (konfüzyon), zihinsel gerileme ve hafıza bozukluğun bulunmaktadır. Kişide optik nöropati, ekstrapiramidal ve serebellar belirtiler gelişebilir. (Calderón-Ospina 2020) (Chawla ve Kvarnberg 2014).

## **Niasin Kaynakları ve Gereksinimi**

Niasin kaynaklar arasında et, karaciğer, balık, hamsi, yer fıstığı ve diğer kabuklu yemişler, tam tahıllar ve tam buğday unu bulunmaktadır. Protein açısından zengin yiyecekler, niasin ihtiyacının önemli bir kısmını karşılayabilir. Bu nedenle, bir bireyin niasin seviyesi, o kişinin diyetteki protein alımının miktarına ve kalitesine bağlıdır. (Kirkland. 2014). Genel olarak, tahıllar triptofan açısından fakir olduğundan niasin ihtiyacını karşılamak için yetersizdirler. İnsan sütü, inek sütünden daha yüksek konsantrasyonda niasin içerir. Gıda kaynaklarının hazırlanmasında ve pişirilmesinde büyük miktarlarda sıvı kullanılırsa önemli miktarlarda niasin kaybedilebilir. (Chawla ve Kvarnberg 2014), (Kennedy 2016).

Niasin erkek ve kadınlarda sırası ile günlük 16 ve 14 mg miktarlarda alınması tavsiye edilmektedir. Günlük alım en fazla 35 mg olmalıdır. Erkeklerin enerji ihtiyaçlarının fazlalığı nedeniyle erkekler kadınlardan % 10 daha fazla ihtiyaç duyarlar. Oral kontroseptif kullanımı niasin ihtiyacını artırmaktadır. Aynı zamanda yetersiz demir, riboflavin veya vitamin B6 durumu triptofanın niasine dönüşümünü azaltmaktadır. Kadınlarda hamilelik ve emzirme sırasında artan enerji kullanımını karşılamak için niasin diyetinde % 10'luk bir artış önerilmektedir. (Gasperi vd 2009)

## **Pantotenik Asid (B5 Vitamini)**

Pantotenik Asid yiyeceklerde yaygın bulunması nedeniyle ismini Yunanca “her yerden” anlamına gelen “panthos” kelimesinden bu adı almıştır. Suda çözünür, kristal ve beyaz renklidir. Pantotenik asit beta-alaninden oluşan suda çözünür bir vitamindir ve esas olarak doğada koenzim A'nın bir bileşeni olarak bağlı formda bulunur. İnsan veya hayvan organizmasında oluşmaz. Yalnızca pantotenik asidin metabolik olarak aktif molekül koenzim A'ya dönüşümü biyosentetik olarak mümkündür. Bunun tersine, çoğu mikroorganizma pantoik asit ve  $\beta$ -alaninden pantotenik asidi sentezleyebilir. PA, hücre fonksiyonu ve enerji üretimi için gerekli olan koenzim A (CoA) sentezi, nörotrans-mitter asetilkolinin sentezi, aromatik aminlerin asetilasyonu ve kolesterol sentezi için gereklidir. (Kelly, 2011). CoA'nın işlevi, asil gruplarını oksidasyonun enzimatik reaksiyonlarında ve yağ asitlerinin, karbonhidratların ve proteinlerin sentezinde önemi büyüktür ve yaklaşık 70 başka enzimatik reaksiyonda rol oynamaktadır. (Webster ve Lim, 2002). (Tahiliani AG 1991).

Pantotenik acid, sağlıklı sinir sistemi ve deri için böbrek üstü bezlerini uyarak kortizonun üretilmesini sağlamaktadır. Diğer bir önemli rolü de yağ asitlerinin sentezi ile ilgili enzimin organik asit taşıyıcı proteinlere katılımıdır. Stresi giderici bir vitamin olarak, depresyon ve anksiyete tedavisinde faydaları gösterilmiştir. Bağır-sakların çalışması, safra, D vitamini ve kırmızı kan hücrelerinin yapımında rol almakta ve cilt yaralarının iyileşmesini hızlandırmaktadır. (Miller vd 2007)

### **Pantotenik Asid (B5 Vitamini) Kaynakları**

Pantotenik asit için son derece iyi diyet kaynakları olarak kabul edilen yiyecekler arasında fıstık ezmesi, karaciğer, karnabahar, böbrek, yer fıstığı, badem, buğday kepeği, peynir ve ıstakoz, sonrasında salatalık, avokado, kuşkonmaz, brokoli, kereviz şalgam, domates, yoğurt, yumurta, tatlı patates, lahana, pazı, biber ve mısırdan bulunmaktadır. Gıdaların dondurulması, konservelenmesi ve pişirilmesi pantotenik asit kaybına neden olur, bu nedenle modern işlenmiş gıda tüketiminde B5 vitamini miktarının düştüğü bildirilmektedir. (Rucker ve Bauerly 2007). (Tahiliani AG 1991)

### **Pantotenik Asid (B5 Vitamini) Eksikliği**

Bağırsaklardaki bakteriler tarafından sentezlenir. Bu nedenle Pantotenik asidin tam eksikliği olağan koşullar altında pek görülmez. Bu genellikle pek çok gıdanın pantotenik asit içermesi nedeniyle. Yapılan hayvan deneysel pantotenik asid eksikliği oluşturmada, erken yetersizlikte, adrenal bez hipertrofiler meydana gelir, özellikle adrenal korteks genişler ve zona retikülaris ve fasikülatadan ketosteroidlerin gittikçe azaldığı görülür. Sonunda strese bağlı olara yanıt verememe ile birlikte adrenal hipofonksiyonu görülür. Geç dönem yetersizlikte adrenal atrofi ve morfolojik hasar meydana gelir. Pantotenik asit, eksiklik indüklendikten sonra yeterince erken sağlanırsa (yani adrenal tükenme meydana gelmeden önce), strese yanıt iyileştirilebilir ve adrenallerde morfolojik değişiklikler tersine çevrilebilir. Adrenal yorgunluk meydana geldikten sonra, pantotenik asit uygulaması artık bu amaçlar için etkili olmamaktadır. (Kelly, 2011).

### **Pridoksin (Vitamin B6)**

Piritsin, bir diğer adıyla B6 vitamini, özellikle protein metabolizmasında çok önemli bir koenzimdir ve birçok nörotransmitterin sentezinde rol alır. Besinler Piridoksamin ve Piridoksal şeklinde de bulunabilir. Aktif şekli Piridoksalfosfat'tır (PLF), kolaylıkla bozulur, bu yüzden güneş ışığından ve bazik ortamlardan uzak tutulmalıdır. İşlenme ve pişirme sırasında da kolaylıkla bozulur. (Bachmann ve Rychlik 2020). PLF amino asitlerin transaminasyonu, dekarboksilasyon reaksiyonları, steroid hormonlarının aktivitesinin modülasyonu ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi dahil olmak üzere sınıflandırılmış tüm enzim aktivitelerinin en az % 4'ünü oluşturan 140'ın üzerinde metabolik reaksiyonda rol oynar. Kolestrolün kalp kası etrafında toplanmasına neden olan kan homosistein yükselmesinin durdurarak kalp sağlığında rol oynar. (Tong 2014)

Felç nöbetleri, diyabet, kalp hastalıkları, varis ve adet öncesi sendromların te-



davisinde faydalı olduğu düşünölmektedir. (Klevay LM. 2004) Her şeyden önce protein metabolizmalarında yaklaşık 60 enzimin koenzimidir. Bu da onu yaşam-sal açıdan önemli kılmaktadır. Amino asit dönüşömlerinde, nükleik asit sentezin-de, ve amino asitlerin ince bağırsaktan kana absorpsiyonunda görev almaktadır. Asetilkolin, GABA, serotonin gibi nörotransmitterler için gereklidir (Chawla ve Kvarnberg 2014). Suda çözünür, Bağırsakta jejunum ve ileum da emilimi ge-reçekleşir. (Dalto 2017). Koenzim olarak 140 yakın fonksiyonda görevi vardır. Önemli görevlerinden biriside nörotransmitter sentezinde (L-DOPA dan dopamin, 5-HTP den serotonin ve glutamatdan (GABA) gamma amino butirik asid, hista-min, serotonin, epinefrin gibi) rol almaktır (Alberto vd. 2020), (Barile vd. 2020). Ayrıca immun sistemin düzenlemesinde de önemli rolü vardır. Yapılan çalışma-lar yetersizliğinde, sistemin çalışmadığı, inflamasyon ve kanser gibi hastalıklara daha kolay maruz kalındığı bildirilmiştir. (Matte 2017).

### **Pridoksin (Vitamin B6) Eksikliği**

Klasik piridoksin eksikliği belirtileri ülserasyon, seboreik dermatit, ağısal ke-lilit, konjunktivit, verertrigo, nöropati, konfüzyon ve uyku hali ile birlikte atrofik glossit ile kendini göstermektedir Piridoksin eksikliği riski taşıyan kişiler ara-sında yaşlılar, alkolikler, böbrek hastaları, karaciğer hastaları, hamile hastalar ve romatoid artritli olanlar, Tip I Diyabet ve HIV yer alır. Piridoksin eksikliği, anti-tüberküloz ilacı, izoniazid ve antiparkinson ilacı, karbidopa veya etilen glikol alı-mıyla indüklenmektedir. Piridoksin eksikliğine ilişkin klinik tabloların tanınması 1950’li yılların başında olmuştur. Birkaç haftalık ya da aylık bebeklerde, durdu-rulamayan epileptik nöbetlerin vitamin B6 ile durduğu gözlenmiş ve araştırma sonucunda bu bebeklerin aldıkları mamadaki vitamin B6 miktarının değerlerinin normalden üçte biri oranında az olduğu tespit edilmiştir. (Dave 2015).

### **Pridoksin (Vitamin B6) Kaynakları**

B6 vitamini, et, balık, kabuklu yemişler ve tam tahıllı ürünler dahil olmak üze-re hayvan ve bitki kaynaklı yiyeceklerde yaygın olarak bulunmaktadır. Muz, avo-kado, patates, ıspanak, bezelye ve yulaf bitkisel pridoksin içeren bitkisel besin-lerdir. Vitamin B6 hayvan ve bitki dokularında yaygındır. Ayrıca intestinal bak-teriler tarafından bir miktar sentezlenir. Hayvan kökenli yiyeceklerden karaciğer, böbrek, beyin, yumurta sarısı, tavuk, balık, süt ve süt ürünleri ve bira mayaları vi-tamin B6 içerirler. (Lheureux 2005). Tavsiye edilen günlük alım miktarları yetiş-kinlerde 1.0-1.3 mg çocuklarda ise 0.5-0.6 mg’dır (Chawla ve Kvarnberg 2014).

### **Biotin (B7 Vitamini)**

Biyotin, suda çözünen temel bir vitamindir. Karbonhidrat metabolizmasında önemli işleve sahiptir ve enerji oluşumuna gerekli vitaminlerden birisidir. Hayvan hücreleri bu mikro besini sentezleyemez, ancak mikroorganizmalar (bazı bakteri ve maya gibi) ve bitki hücreleri biyotini endojen olarak sentezleyebilir. Bağırsak ve böbrek, vitamin giriş ve çıkış süreçlerine katılımları aracılığıyla biyotin vücut homeostazının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Bu nedenle, Biotin ve görevlerini iyi anlayabilmek için bu organların emici epitel hücreleri tarafından biyotin alımına dahil olan mekanizmaların ve bu işlemlerin hücresel ve moleküler seviyelerde nasıl düzenlendiğinin anlaşılmasına büyük önem verilmiştir. (McMahon 2002).

Biyotin molekülü yan zincir olarak bir valerik asit kısmının eklendiği iki halkadan oluşur. Halkalardan biri, vitaminlerin avidine bağlanmasında rol oynayan bir üreido grubu (N-CO-N) içerir; bu, biyotine karşı son derece yüksek bir bağlanma afinitesine sahip yumurta beyazında bulunan bir glikoproteindir. Diğer halka, bir valerik asit kısmının eklendiği bir tetrahidrotiofen grubu içerir. Biotin molekülü sekiz stereoisomerde mevcut olabilirken, D-biyotin izomeri biyolojik olarak aktif olan tek stereoisomerdir. Biotin, 4.5'lik bir pKa'ya sahiptir, bu nedenle fizyolojik pH'larda esas olarak anyonik protondan arındırılmış formda bulunur. (Said 2012).

Yetişkinler için yeterli alım (AI) 30 µg / gün'dür. Biotin, asetil-CoA karboksilazlar (ACC) a ve ACCp, propionil-CoA karboksilaz (PCC), 3-metilkratonil-CoA karboksilaz (MCC) ve piruvat karboksilaz (PC) için bir koenzim görevi görür; biotin, karboksilazlardaki spesifik bir lizin kalıntısının ε-amino grubuna kovalent olarak bağlanır. Biotine bağımlı karboksilazlar, özellikle karbonhidrat metabolizmasındaki genler için yağ asidi biyosentezi, glukoneojenez, trikarboksilik asit döngüsü anaplerozu ve pleiotropik gen regülasyonunda yer alan yolları katalizler. (Zempleni vd 2008).

### **Biyotin Gereksinimleri ve Biotin Eksikliği**

Biotin miktarı yetersiz olduğunda, deri yaraları, iştahsızlık, kas ağrıları, soğukluk gibi belirtiler ortaya çıkar. Fazlalık belirtileri bilinmemektedir. Bakteriyel olarak sentezlenen biyotinin insan kalın bağırsağındaki katkısı konusundaki belirsizlik nedeniyle önerilen günlük biotin miktarı belirlenmemiştir. Bununla birlikte, hem bebekler hem de yetişkinler için güvenli günlük vitamin alımının sırasıyla 35 ug ve 150-300 ug olduğu tahmin edilmektedir (National Research Council 1980) Biotin, birkaç ay boyunca 60 mg / gün'den daha yüksek dozlarda bile nispeten toksik değildir. Son yıllarda biyotin eksikliği ve normal düzeyin altındaki

seviyeler artan sıklıkta rapor edilmiştir. Biotin eksikliği doğuştan biotin metabolizması bozukluğu olan hastalarda, antikonvülsan ilaçlarla uzun süreli tedavi gören hastalarda, uzun süreli parenteral beslenme alan hastalarda, enflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda, alkoliklerin çoğunda, gebelik sırasında, seborik dermatit ve Leiner hastalığı olan hastalarda biotin seviyeleri normal düzeyin altında rapor edilmiştir. (Said 2012).

Çiğ yumurta beyazında bulunan bir glikoprotein olan diyetsetel avidin, diyetsete ki biyotine sıkıca bağlanır ve gastrointestinal sistemde biyotinin emilimini önler. Pişirme, avidini denatüre ederek, biyotin emilimini engelleyemez hale getirir. Biyotin eksikliğinin belirtileri arasında deri döküntüleri, saç dökülmesi ve kırılğan tırnaklar bulunur. Bu nedenle, biotin takviyeleri sıklıkla saç, cilt ve tırnak sağlığı için teşvik edilir. Bununla birlikte, bu iddialar, en iyi ihtimalle, yalnızca birkaç vaka raporu ve küçük çalışmalarla desteklenmektedir. (Mock 2010)

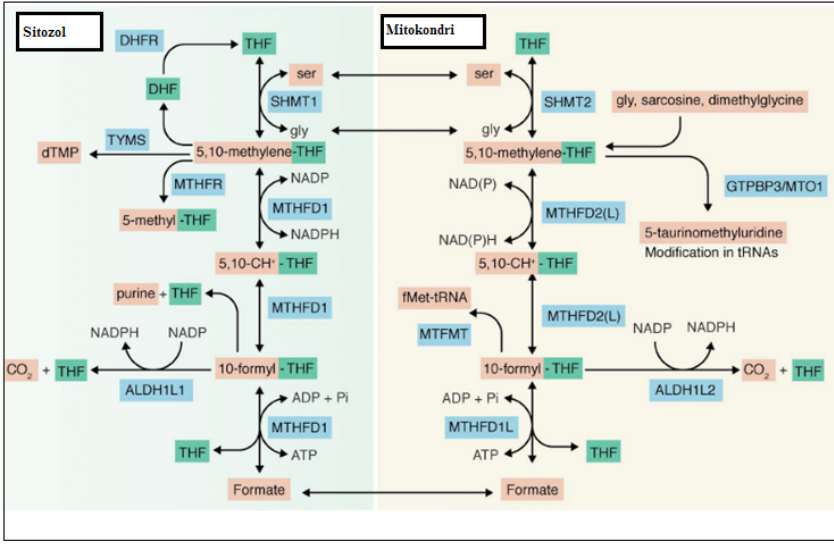
### **Biotin Kaynakları:**

Biotinin ana kaynağı barsak bakterileridir. Biotin, gıda maddelerinde yaygın- dır ancak diğer suda çözünür vitaminlere göre daha düşük bir seviyede bulun- maktadır. En çok biyotin içeren yiyecekler arasında etler, yumurtalar, balıklar, tohumlar, kabuklu yemişler ve bazı sebzelerde (tatlı patates gibi) bulunmaktadır. Yiyeceklerin biyotin içeriği değişebilir; örneğin, bitki çeşitliliği ve mevsimi tahıl tanelerinin biyotin içeriğini etkileyebilir ve belirli işleme teknikleri (örneğin kon- serve) gıdaların biotin içeriğini azaltabilmektedir. (Combs 2010)

### **Folik asit (Vitamin B9)**

Suda çözünen B vitamini ailesinin bir üyesidir sağlık, büyüme ve gelişme için önemlidir (Lee vd. 2018). Folat, koenzim olarak tek karbonlu birimlerin alıcısı ve vericisi olarak anahtar amino asitler ve nükleik asitler için biyosentetik yollara ka- tılımları dahil olmak üzere karbon metabolizmasında çok önemli bir role sahiptir. Bu sayede, birbiriyle ilişkili iki ana metabolik döngüye aracılık eder (1) birincisi DNA döngüsü (timidilat ve pürinlerin sentezi) (2) ikincisi ise metilasyon döngüsü- dür (homosisteinin metiyonine remetilasyonudur). (Moll ve Davis 2017).

Folat metabolizması, purin ve timidin monofosfat (dTMP) biyosentezi, mito- kondriyal protein üretimi, metiyoninin rejenarasyonu gibi biyokimyasal işlemler için oldukça önemlidir. Folatın en önemli metabolik işlevleri; Homosisteinin meti- yonine dönüştürülmesi, Deoksitimidilat monofosfat sentezi ve Bir formil grubunun dahil edildiği pürinlerin De novo sentezidir (Okumura ve Tsukamoto, 2011).



**Şekil 4.** Sitozol ve mitokondri paralelinde tetra hidro folatın (THF) metabolik yolu (Zheng ve Lewis 2016).

### Folik asit (Vitamin B9) Diyetset Kaynakları

Folat hayvansal gıdalarda, et, yumurta, peynir, süt gibi gıdaların taze formlarında yüksek miktarlarda bulunur. Folat, çoğunlukla yeşil sebzelerde, fındıklarda, baklagillerde, çilekte ve portakalda çoğunlukla poliglütamatlar halinde bulunan doğal olarak oluşan B9 vitamini formudur (Kennedy 2016), (Moll ve Davis 2017)

### Folik asit (Vitamin B9) Eksikliği

Folat, hücre içi DNA sentezi, onarımı ve metilasyonunun yanı sıra nükleotid ve amino asit biyosentezi gibi çeşitli hücresel reaksiyonlarda rol oynayan tek karbonlu metabolizma için gereklidir. Bu nedenle folat, çok sayıda biyolojik işlev için kritiktir ve yetersiz folat alımı, özellikle, nöral tüp kusurları, konjenital kalp hastalığı, hamilelikle ilgili komplikasyonlar, çeşitli psikiyatrik hastalıklar, osteoporoz ve kanser dahil olmak üzere çok sayıda olumsuz sağlık koşullarında rol oynamaktadır. Bu nedenle, bu hastalıkların görülme sıklığını azaltmak için yeterli folat alımı gereklidir. Diyetle folat yetersizliği, folat eksikliğine yol açabilir ve bu nedenle makrositik anemi, yüksek plazma homosistein, kardiyovasküler hastalık, doğum kusurları, karsinogenez, kas zayıflığı ve yürüme güçlüğü gibi çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. (Hwang vd 2018) Folat eksikliği hamile kadınlarda, bebeklerde, çocuklarda, ergenlerde ve yaşlı yetişkinlerde yaygındır. Maternal folat eksikliği prematüritede de rol oynadığı ve embriyoların gelişmesinde nöral tüp kusurlarına neden olduğu bildirilmiştir. Hamilelik sırasında ve ha-

mileliğin ilk 12 haftasında folik asit takviyeleri, fetüste nöral tüp defekti insidansını yaklaşık % 70 oranında azaltmaktadır. Yarık damak ve tavşan dudağı görülme sıklıkları da profilaktik folik asit ile azaltılabilir. Folat eksikliği, hematopoietik sistemi etkilemekte ve megaloblastik anemiye neden olabilmektedir. Folat eksikliğinin iyi bilinen nedenleri, baklagil ve yeşil yapraklı sebzelerinden yoksun beslenme, aşırı alkol tüketimi, iltihaplı bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, genetik bozukluklar ve sigara gibi kötü beslenme şekilleridir. (Okumura ve Tsukamoto, 2011). Folat ince bağırsağın proksimal kısmı tarafından emildiğinden, jejunum patolojisi olduğunda folat eksikliğinin ortaya çıkması alışılmadık bir durum değildir. Diğer taraftan folat eksikliği, hiperhomosisteinemi (HHCy) olarak adlandırılan plazma homosistein (Hcy) yükselmesine de sebep olmaktadır. Yüksek Hcy'nin vücuttaki çeşitli organlarda çeşitli hastalıklara yol açan oksidatif stres, iltihaplanma, kas fonksiyonunun bozulması ve matriks bozulmasını tetiklediğini göstermiştir (David vd. 2018).

### **Kobalamin (Vitamin B12)**

Tüm vitaminler içinde en büyük moleküler kütleye (1355.4) ve en karmaşık yapıya sahip olan kobalamin (Cbl), daha çok kırmızı renkli B12 vitamini olarak bilinir. Kobalamin, merkezinde kobalt içeren bir korrinoid molekülden oluşur. Enzim reaksiyonlarında kofaktör olarak biyolojik aktiviteye sahip sadece iki kobalamin formu vardır Bunlar adenozykobalamin (AdoCbl) ve metilkobalamin dir. (MeCbl) (Herzlich ve Herbert 1988) Memeli metabolizmasında, kobalamin sadece iki anahtar enzimatik reaksiyon için gereklidir. İlk reaksiyon sitozolda meydana gelir ve metiyoninin homosisteinden sentezini içerir. Metiyonin sentaz ve onun kofaktörü MeCbl bu reaksiyonu katalize eder. İkinci yol, mitokondride gerçekleşir ve metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya izomerizasyonunu içerir. Kobalaminin sentetik formları siyanocobalamin ve hidrosikobalamindir. (Watanabe 2018).

### **Kobalamin (Vitamin B12) Eksikliği**

Kobalamin (Vit B12) diğer suda çözünen vitaminlerin aksine böbrek ve karaciğer gibi dokularda depolanabilmektedir. Bunun için, kobalamini yeterince besinle alamayanlarda intrinsek faktör sentez eksikliği olanlarda, 5-6 yıl gibi uzun seneler eksiklik belirtileri ve bulguları gözlemlenebilir. Kobalamin yoksunluğunun genel bulgusu pernisiyöz anemidir. Bundan başka ilk olarak beyin ve sinir dokusu etkilenebilir, sinir hücrelerinin fonksiyonları bozulabilir, çeşitli bilişsel ve sinirsel semptomlar görülebilir. Bu belirtiler bazen, yaşlı kişilerde Alzheimer hastalığı ile karıştırılabilir. Kobalamin eksikliği yaşlılarda depresyonuna da sebep olabilmektedir. (Carmel 2012)

Kobalamin eksikliğinin şimdilerde bildiğimizden daha karmaşık olduğu fark edilmektedir. Omuriliğin subakut kombine dejenerasyonundan tutun, ilerleyen megaloblastik anemiye (bazı kişilerde nşrolojik ve psikiyatrik semptomlar, eksikliğin hematolojik belirtilerinden daha baskın olabilmekte), yaşlılarda “subkli-nik” kobalamin eksikliğinin şok sayıda rapor edilmesi bunun potansiyel bir halk sağlığı ve ekonomik sorunu olarak karşımıza çıkmakta ve HIV enfeksiyonu olan-larda kobalamin eksikliğinin rapor edildiğini bilmekteyiz. Bu nedenle, kobala-min eksikliği, nispeten basit bir tanı olarak algılanmaktan çıkmıştır. Daha şnce hematolog ve gastroenterologlarda megaloblastik bir anemi alanını işgal ederken şimdi azalmış serum kobalamin konsantrasyonu veya olası intrinsik faktşr eksik-liği ile şok daha ince bir duruma evrilmiş, nşrolog ve psikiyatristlerin alanına da savrulan değişken durum haline gelmiştir. (Markle 1996)

Nşkleik asit ve eritrosit yapımında şok şnemli rolş vardır, bağırsakta ileum-da emilimi geręekleřir (Ghishan ve Kiela 2017). Yapısında kobalt içeren bir vi-tamindir. Mikroorganizmalar tarafından sentezlenirler ve hayvasal temelli bazı gıdalarda (balık, yumurta, peynir, sşt gibi) bulunurlar. İki şnemli metabolik gř-revi vardır. Metilkobalamin koenzim olarak sitozolde homosisteinin metilasyonu ile metiyonine dşnşşşmüne etki eder. Bundan dolayı B12 eksikliğinde folat aktif forma dşnşşemez. DNA sentezi başırısız olur. Sonuç olarak megaloblastik anemi ortaya çıkar. Mitokondride koenzim olarak succinil koenzim A’nın metilmalonile dşnşşşmşnş sağlar (Moll ve Davis 2017), (Langan vd. 2017), (Capelli vd. 2019), (Duplessis vd. 2017).

### **Kobalamin (Vitamin B12) Diyetisel Kaynakları**

Kobalamin (Vit B12) sentezi şok karmaşıktır ve belirli bir bakterilerin sen-tezlemesiyle sınırlıdır. Yani insanlar ve de hayvanlar bu karmaşık molekşlş sen-tezleyemezler. Hayvanlar, sentezleyici bakteriler tarafından yiyeceklerde sentez-lenmiş besinleri tşketererek kobalamin alabilirler. Hayvan kaynaklı gıdalar, insan beslenmesindeki tek doğal kobalamin kaynağıdır (Watanabe 2018).



## KAYNAKÇA

1. Allen, L.H., B. de Benoist, O. Dary. (2006). Guidelines on food fortification with micronutrients. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data., Geneva.
2. Bachmann T, Rychlik M. (2020) Chemical glucosylation of pyridoxine Carbohydrate Research. Mar;489:107929.
3. Balasubramaniam, Shanti, ve John Christodoulou. (2019). “Disorders of riboflavin metabolism”. Journal of Inherited Metabolic Disease: 608–19.
4. Barile A, Nogués I, di Salvo ML, Bunik V, Contestabile R, Tramonti A. (2020). “Molecular characterization of pyridoxine 5' - phosphate oxidase and its pathogenic forms associated with neonatal epileptic encephalopathy”. Scientific Reports: 1–15.
5. Barile M, Giancaspero TA, Leone P, Galluccio M, Indiveri C. (2016). “Riboflavin transport and metabolism in humans”. Journal of Inherited Metabolic Disease: 545–57.
6. Capelli, Irene vd. 2019. “Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not?” Nutrients. 11(2): 383.
7. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. (2020). “B Vitamins in the nervous system : Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine , pyridoxine , and cobalamin”. CNS Neuroscience & Therapeutics: 5–13.
8. Carmel R. (2012) Subclinical cobalamin deficiency. Current Opinion in Gastroenterology. 28(2):151-8
9. Chandrakumar, Abin, ve Aseem Bhardwaj. (2019). “Review of thiamine deficiency disorders : Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis” Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. 2018 Oct 2;30(2):153-162.
10. Chawla, Jasvinder, ve David Kvarnberg. (2014). 120 Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II Hydrosoluble vitamins. 1. baskı Elsevier B.V.
11. Combs GF, Jr. Biotin. In: Combs GF, Jr., ed. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. Third ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2008:331-4.
12. Dalto DB and Matte J-J. (2017). “Pyridoxine (Vitamin B 6 ) and the Glutathione Peroxidase System; a Link between One-Carbon Metabolism and Antioxidation”. Nutrients. 9(3): 189.: 1–13.
13. Dave HN, Ramsay RE, Khan F, Sabharwal V, Irland M. (2015) Pyridoxine deficiency in adult patients with status epilepticus. 015.08.015
14. Derbyshire E. (2018) Micronutrient Intakes of British Adults Across



- Mid-Life: A Secondary Analysis of the UK National Diet and Nutrition Survey. *Frontiers in Nutrition* 5: 55.
15. Duplessis M, Lapierre H, Ouattara B, Bissonnette N, Pellerin D, Laforest J-P, Girard CL (2017) "Whole-body propionate and glucose metabolism of multiparous dairy cows receiving folic acid and vitamin B 12 supplements". *Journal of Dairy Science* 100(10): 8578–89.
  16. Eggersdorfer and Adam (2012) Vitamins, 1. Introduction. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
  17. El-Hattab AW, Zarante AM, Almannai M, Scaglia F. (2017). Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Molecular Genetics and Metabolism*. 122(3):1-9.
  18. Gasperi V, Sibilano M, Savini I, Catani MV. (2019). "Niasin in the Central Nervous System : An Update of Biological Aspects and Clinical Applications": 1–26.
  19. Ghishan, Fayez K, ve Pawel R Kiela. (2017). "Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease Crohn disease Ulcerative colitis Diet Nutrition Deficiency Supplementation". *Gastroenterology Clinics of NA*.
  20. Giri, Banabihari vd. (2019). "Niasin Ameliorates Neuro-Inflammation in Parkinson ' s Disease via GPR109A". : 1–14.
  21. Kelly GS. (2011) Pantothenic acid. Monograph. *Alternative Medicine Review*. 16(3):263-74.
  22. Habibe MN, Kellar JZ. (2020). "Niasin Toxicity". *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;: 9–13.
  23. Kennedy, David O. (2016). "B Vitamins and the Brain : Mechanisms , Dose and". *Nutrients*. 8(2): 68.
  24. David J.A. Jenkins, J. David Spence, Edward L. Giovannucci, Young-in Kim vd. (2018). "Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment" *Journal of the American College of Cardiology*. 71(22).
  25. Klevay LM. Ischemic heart disease as deficiency disease. (2004) *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-grand)*;50(8):877-84.
  26. Kumar N, MD. (2017). "Nutrients and Neurology". *Continuum (Minneapolis)* 2017 Jun;23(3, Neurology of Systemic Disease):822-861.
  27. Langan, Robert C, Andrew J Goodbred, St Luke, ve Medicine Residency. (2017). "Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management".
  28. Lee, Jae-ho vd. (2018). "Dietary intake of pantothenic acid is associated with cerebral amyloid burden in patients with cognitive impairment".

- Food & Nutrition Research. 62: 10.29219/fnr.v62.1415. 1: 1–6.
29. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. (2005) Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *European Journal of Emergency Medicine*. 12(2):78-85.
  30. Mahabadi N; Bhusal A; Stephen W. Banks SW. Riboflavin Deficiency. StatPearls (Internet) Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 29262062
  31. Markle HV. Cobalamin. *Critictrl Reviews in Clinical LnDornto~S cienws*. (1966) 33(3):247-356
  32. McMahon RJ (2002) Biotin in metabolism and molecular biology. *Annu Rev Nutr* 22:221–239
  33. Miller JW, Rogers LM, and Rucker RB. (2007). Pantothenic Acid. *Present Knowledge in Nutrition, Ninth Edition. Section V: Water-Soluble Vitamins and Related Nutrients*. AG-PPKN-0909 R1 CH25 04-04-06 07:27:58
  34. Mock DM. Biotin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:43-51.
  35. Moll, ve Davis. 2017. “Iron , vitamin B 12 and folate Key points”. *Medicine*: 45-4 198-203.
  36. National Research Council (1980) Recommended dietary allowances. National Academy of Sciences, Washington, DC
  37. Okumura K, Tsukamoto H (2011) Folate in smokers. *Clinica Chimica Acta* 412:521–526
  38. Rucker RB, Bauerly K. (2007) Pantothenic acid. In: Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW, eds. *Handbook of Vitamins*. New York, NY: CRC Press;;:289-305.
  39. Said HM. (2012) Biotin: biochemical, physiological and clinical aspects *Subcellular Biochemistry*.;56:1-19
  40. Song, X. (2017). “Analgesic and Neuroprotective Effects of B Vitamins” *Analgesic and Neuroprotective Effects of B Vitamins. : 255–64*.
  41. Suganthi, GS, V Kannappan, and Venkatachalam S. (2016). “Quantum Mechanical Studies on Free Energy of Solution of some Vitamins and their Correlation with Bioavailability *DJ Journal of Engineering Chemistry and Fuel* doi:10.18831/djchem.org/2016011001
  42. Suwannasom N, Kao I, Pruß A, Georgieva R and Bäumler H. Riboflavin: (2020) The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *International Journal Of Molecular Sciences.*, 21, 950
  43. Tahiliani AG, Beinlich CJ. (1991) Pantothenic acid in health and disease

Vitamins and Hormones;46:165-228.

44. Thakur, Kiran vd. 2017. "Riboflavin and health : A review of recent human research". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57(17): 3650–60.
45. Tong Y. Seizures caused by pyridoxine (vitamin B6) deficiency in adults: A case report and literature review . (2014) *Intractable and Rare Diseases Research*. 3(2):52-6.
46. Watanabe F, Bito T. (2018) Determination of Cobalamin and Related Compounds in Foods. *Journal of AOAC International*. 1;101(5)
47. Webster, N.O. & C.E. Lim. 2002. Nutrient requirements and feeding of finfish for aquaculture. Cabi Publishing, London, 418 pp.
48. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, vd. (2018). Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Annals of The New York Academy of Sciences*. 1430(1):3-43.
49. Zemleni J. Hassan YI, Wijeratne SSK. (2008). Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*:1; 3(6): 715–724.
50. Zheng, Y, ve Lewis LC. (2016.) "Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease". *Journal of Experimental Medicine* : 253–66.



## ● Bölüm-15●

# KİTOSAN ELDESİ METOTLARI ve KARİDES ATIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

*Dr. Öğr. Üyesi Nihat TELLİ<sup>1</sup>*

r

---

<sup>1</sup> Konya Teknik Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Gıda Teknolojisi Programı, 42075, Konya, Türkiye  
**e-mail:**[ntelli@ktun.edu.tr](mailto:ntelli@ktun.edu.tr)



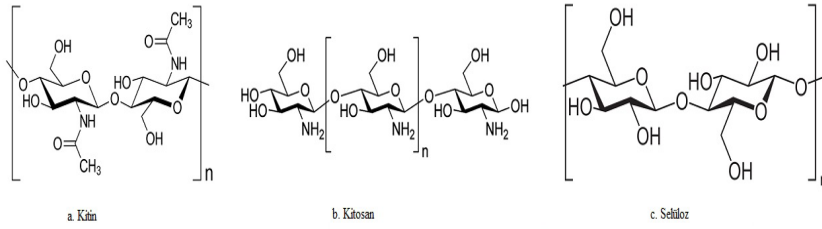
## Giriş

Kitinin 1811 yılında Henri Braconnot tarafından keşfi kitosan eldesi sürecinin ilk gelişmesi olarak kabul edilmektedir. Deasetile edilmiş kitin olarak adlandırılan kitosan ilk kez Charles Rouget tarafından 1859 yılında kitinin potasyum hidroksit ile muamelesi sonrası tespit edilmiştir (1). Kitin birçok canlının (örn., alg, protozoon, böcek, halkalı/yuvarlak solucan, yumuşakçalar, eklembacaklılar, su yosunu, kılıçeneliler ve mantarlar) yapısında bulunan bir polisakkarittir (2). Kitosan, kitinin deasetilasyonu ya da enzimatik hidrolizasyonu yoluyla elde edilen bir üründür (3). Düz zincirli bir kopolimer olan kitosan, farklı orandaki 2-amino-2-deoksi- $\beta$ -D-glukopiranoz ve 2-asetamido-2-deoksi- $\beta$ -D-glukopiranoz moleküllerinin  $\beta$ -(1,4) bağı ile bağlanması sonucu oluşmaktadır. Moleküllerin sayısı ve sırası fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri üzerine etkin rol oynamaktadır (4).

Kitosan, ekolojik açıdan güvenilirliği ve yüksek biyobozunurluluk özellikleriyle günümüzde artan biçimde birçok farklı sektörde değerlendirilmektedir (5). Bu bağlamda; doku mühendisliği, tekstil, kozmetik, ilaç sanayisi, kağıt endüstrisi, tarım ve su ürünleri teknolojisi, fotoğrafçılık ve biyomedikal sektörlerinde kullanımına ilişkin çok sayıda araştırma ve uygulama alanı mevcuttur. Aynı zamanda sahip olduğu biyouyumluluk, biyofonksiyonellik, antibakteriyel ve toksik olmayan özellikleri gıda sanayiinde de sıklıkla kullanılmasına sebep olmuştur (2, 6). Bu çalışma, kitosanın kimyasal yapısı ve özellikleri, elde ediliş metotları ve karides artıklarının değerlendirilmesi konularındaki güncel bilimsel bilgilere genel bir bakış açısı sunmaktadır.

## Kitosanın Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Kitin ve kitosan, doğada selülozdan sonra en yaygın bulunan karbonhidrat polimerlerleridir. Kitosan, kitin ve selüloz arasındaki yapısal farklılık; selülozun ikinci karbon atomuna bağlı hidroksil (-OH), kitosan yapısında amin (-NH<sub>2</sub>) ve kitinde ise asetamid (-NHCOCH<sub>3</sub>) grubunun bağlı bulunmasından (Şekil 1) ileri gelmektedir. Kitosan zincir yapısının polikasyonik nitelikte olmasını sağlayan bu durum kitosanın kullanılabilirlik özelliklerinin ve kimyasal bakımdan etkin modifikasyonunun temel nedenidir (7, 8).



**Şekil 1.** Kitin, kitosan ve selülozun kimyasal yapısı

Kitosan, GRAS (Generally Recognized as Safe) yani genel olarak güvenli kabul edilen maddeler sınıfında yer almakta ve çevre dostu yeşil polimer olarak değerlendirilmektedir. Rastgele dağılmış  $\beta$ -(1-4) D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin birimlerinden oluşması sebebiyle, tek bir molekül yapısına sahip değildir ve farklı molekül ağırlıkları sekanslarla ifade edilmektedir (9).

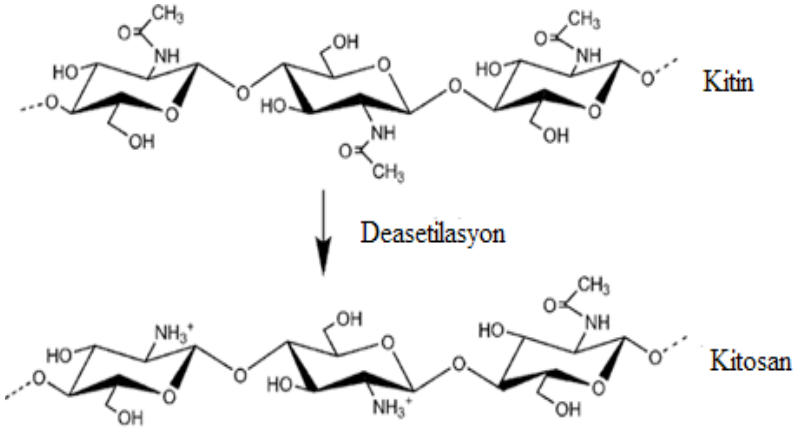
Kitosanın kimyasal özellikleri, çok çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu faktörlerin başında kitin hammaddesi ve kitosanın üretiminde kullanılan metotlar yer almaktadır (10). Kitosanın molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesi (DD) dikkate alınarak, elde edilen ürünler farklı alanlarda kullanılabilir. DD kitin zincirindeki asetil gruplarının yüzde olarak ne kadarının indirgendiğini ifade etmektedir. Bu bakımdan endüstriyel uygulamalar (DD > %75), tarımsal uygulamalar (DD  $\geq$  %85), eczacılık (DD %90-95), kozmetik (DD %78-82) ve gıda alanında (DD %65-90) çeşitli DD düzeylerine sahip kitosan kullanımları bulunmaktadır (11).

Kitosanın aktivitesi; pH ve yük yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Düşük pH'larda kitosan pozitif yüke sahiptir ve kısmi olarak suda çözünmektedir. Nötr pH'daki kitosan ise çözünür nitelikte değildir ve genellikle çözünürlük geçişi pH 6-6,5 aralığında meydana gelmektedir. Bunun aksine kitosan, organik ve sulu çözeltilerde genellikle çözünmez niteliktedir (12).

### Kitosan Eldesi Metotları

Kitosan, kabuklu deniz canlılarının dış iskelet yapılarında, çeşitli mikroorganizmaların hücre duvarlarında ve böceklerde doğal olarak bulunan bir karbonhidrat polimeridir (13). Doğada birçok canlı organizmanın iyi birer azot kaynağı olması sebebiyle, yılda ortalama  $10^{10}$  ton doğrudan kitin üretimi gerçekleşmektedir (12). Kitosan eldesinde kitinin deasetilasyonu işleminde (Şekil 2) yapısındaki asetil grupları uzaklaştırılmaktadır. İşlem sonrası geriye amin grupları kalmakta ve DD bu işlemin verimini ifade etmektedir (14).





**Şekil 2.** Kitinin deasetilasyonu sonrası kitosan oluşumu

Kitosan üretimi temel olarak kimyasal, enzimatik ve mikrobiyolojik yöntemler ile gerçekleştirilmektedir (15). Kimyasal yöntem ile kitosan eldesi, endüstriyel olarak toplu üretimlere uygun olması ve ucuz olması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir (4). Kimyasal yöntemler ile yürütülen deasetilasyon işleminde bazik kimyasallar tercih edilmekte ve sıklıkla NaOH kullanılmaktadır. Bu işlem çoğunlukla derişik NaOH ve yüksek sıcaklık uygulamaları ile yürütülmektedir (16, 17). Diğer bir yöntem olan enzimatik yolla deasetilasyon işleminde kitin-deasetilaz enzimi (18), mikrobiyal yolla deasetilasyon işleminde ise yüksek deasetilaz aktivitesi gösteren mikroorganizma grupları yaygın olarak kullanılmaktadır (19). Kitosan eldesinde yararlanılan bu üç farklı metot temel olarak; demineralizasyon (DM), deproteinizasyon (DP), dekolorizasyon (DK) ve deasetilasyon (DA) işlemlerini kapsamaktadır (20).

### **Kimyasal Yöntemler ile Kitosan Eldesi**

Kimyasal yöntemler ile kitosan üretimi temel olarak dört basamaktan oluşmakta ve DM işlemi üretim aşamasının ilk kademesini teşkil etmektedir. DM, yapıdaki kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat gibi çeşitli minerallerin uzaklaştırılması için sulu asit çözeltileri ile yürütülen bir uygulamadır (21). Bu uygulamada en yaygın tercih edilen asit çözeltisi hidroklorik asittir. Bununla birlikte asetik, nitrik, sülfürik ve formik asit çözeltileri de aynı amaç için kullanılabilir (20).

Kitosan eldesi için gerçekleştirilen bir diğer aşama proteinlerin uzaklaştırıldığı DP aşamasıdır. Bu aşamada genellikle farklı yoğunluklarda KOH ve NaOH çözeltileri ile belirli süre ve sıcaklıklarda muamele işlemi yürütülmektedir. DM ve DP basamakları sonrası renk oluşumuna sebep olan maddelerin uzaklaştırılması

için DK işlemi uygulanmaktadır. DK amacıyla sıklıkla aseton, sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit ve kloroform kullanılmaktadır. Kimyasal yöntemler ile kitosan üretiminin en son aşamasını oluşturan DA ile kitin yapısındaki aminoasetil gruplarına bağlı asetil yapıları uzaklaştırılmakta ve yapı kitosan formuna dönüştürülmektedir. Bu işlem genellikle farklı konsantrasyonlarda KOH ve NaOH kullanılarak yürütülmektedir (21).

Kimyasal yöntemlerle kitosan eldesinin amaçlandığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yen ve ark (22), yengeç kabuklarından kitosan eldesi amacıyla işlem koşullarını sırasıyla; DM: 1 N HCl / oda sıcaklığı / 6 saat; DP: NaOH / 100 °C / 3 saat; DK: %1 potasyum permanganat / 1 saat ve %1 okzalik asit / 1 saat; DA: %40'lık NaOH / 105 °C / 60-90-120 dk. şeklinde uygulamışlardır. Araştırmacılar, farklı DA sürelerinde sırasıyla molekül ağırlıkları 526, 513 ve 483 kDa ve DD %83.3, %88.4 ve %93.3 düzeyinde kitosan eldeleri sağlandığını ifade etmişlerdir. Benzer şekilde Samar ve ark (23) partikül boyutu ve NaOH konsantrasyonuna bağlı olarak, %67,58 ile 95,19 arasında değişen DD düzeyine sahip ürünler elde edildiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar koşulların DM: 2% HCl (1:10) / 30 °C / 12 saat; DP: 4% NaOH (1:10) / 90 °C / 12 saat ve DA: 50% NaOH (1:10) / 1400 W / 10 dk şeklinde yürütüldüğünü ifade etmişlerdir. Marei ve ark (24), karides (*Penaeus monodon*), bal arısı (*Apis mellifera*), böcek (*Calosoma rugosa*) ve çöl çekirgesi (*Schistocerca gregaria*) numuneleri ile DM: 1M HCl (1:15); DP: 1M NaOH (1:15), 8 saat, 100 °C ve DA: 50% NaOH, 8 saat, 100 °C uygulamaları sonrası DD %75-98 aralığında kitosan üretimi gerçekleştirildiğini belirtmişlerdir. Srinivasan ve ark (25), karides kabuklarından (*Penaeus monodon*) kitosan üretimi için işlem koşullarını sırasıyla; DM: 1 M HCl (1:30) / oda sıcaklığı / 75 dk.; DP: 3 M NaOH (1:30) / oda sıcaklığı / 75 dk.; DK: Aseton (1:10) / oda sıcaklığı / % 0.3155 NaOCl (1:10) / 15 dk. ve DA: %50 NaOH, 90 °C / 50 dk. olacak şekilde yürütmüşlerdir. Araştırmacılar ilgili işlem koşullarında %35 kitosan verimi sağlandığını ileri sürmüşlerdir. Kimyasal yöntemle kitosan eldesinde kitosan verimini arttırmak için kombine uygulamaların tercih edildiği metotlarda bulunmaktadır. Bu amaçla El- Knidri ve ark (15), karides atıklarından kitosan üretiminde mikrodalga tekniğinin verim üzerine etkilerini ortaya koymayı hedeflemişlerdir. İşlem koşulları sırasıyla: DM: 3M HCl (1:10) / 75 °C / 2 saat; DP: %10 NaOH (1:10) / 80 °C / 2 saat; DA: 50% NaOH (1:20) / 100 °C / 2.5 saat olacak şekilde yürütülmüştür. Mikrodalga destekli kimyasal yöntemde ise sırasıyla: DM: 3M HCl (1:10), 8 dk. / 500W; DP: 10 NaOH (1:10), 8 dk. / 160-350W ve DA: 50%NaOH (1:20), 8 dk / 350W uygulanmıştır. Araştırmacılar kimyasal yöntem ile %81,50 ve mikrodalga destekli kombine yöntem ile %82,73 deasetilasyon derecesine sahip ürünler elde edildiğini ifade etmişlerdir. Bununla birlikte gelenek-

sel yöntemin uygulanma süresine kıyasla mikrodalga destekli kitosan eldesi ile işlem süresinin belirgin düzeyde azaltıldığı bildirilmiştir.

### **Enzimatik Yöntemler ile Kitosan Eldesi**

Kimyasal yöntemlere alternatif olarak enzimatik işlemler ile yürütülen kitosan eldesi uygulamaları da bulunmaktadır. Enzimatik yöntem ile DP işleminde genellikle tripsin, papain, proteaz, pepsin ve kimotripsin gibi proteolitik aktiviteye sahip enzimler tercih edilmektedir. Bu amaçla, enzimlerin optimum çalıştığı koşullar belirlenirken, proteinlerin de en etkili şekilde ayrımı hedeflenmiştir (26, 27). Enzimatik yolla DA işleminde kitin-deasetilaz enzimi yaygın olarak kullanılmakta ve bu enzim doğrudan kitinin N-asetilglukozamin ünitelerini etkileyerek asetamino bağlarının hidrolizini katalizlemektedir (19).

Bilimsel literatürde enzimatik yöntem ile kitosan üretimine yönelik yapılmış çalışmalar (28, 29) bulunmaktadır. Manni ve ark (28), enzimatik yöntem ile karides atıklarından kitosan eldesi için sırasıyla; 40°C, 3 saat kitosan uygulaması; 1,5 M HCl (1:10); DM: 6 saat, 25°C ve DA: %50 NaOH, 80 °C, 4 saat uygulamalarını yürütmüşlerdir. Çalışma bulguları doğrudan kimyasal yöntem ile kıyaslanarak enzimatik yöntem ile %89,57 DD sağlandığını ve kimyasal yöntem ile bu değer in %77 olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde Pareek ve ark (29), ticari kitinden kitosan eldesinde DA işlemini kitin deasetilaz enzimi (*Penicillium oxalicum*; 24 saat, 50 ° C) ile yürütmüşlerdir. Araştırmacılar, diğer basamaklardaki uygulanan kimyasal yöntem koşullarına bağlı olarak farklı DD düzeylerine sahip ürünler elde edildiğini bildirmişlerdir.

### **Mikrobiyolojik Yöntemler ile Kitosan Eldesi**

Mikrobiyolojik yöntemler ile kitosan üretimi için genellikle DM basamağında laktik asit üreten mikroorganizmalar tercih edilmektedir. *Lactobacillus plantarum* ve *Lactococcus lactis* bu amaç için yaygın kullanılan mikroorganizmalardır. DP işlemi için yüksek proteaz aktivitesine sahip mikroorganizmalar kullanılırken; DA işleminde ise doğrudan kitin deasetilaz aktivitesi önem kazanmaktadır. DA aşamasında genellikle *Rhizopus oryzae*, *Mucor rouxii* gibi yüksek kitin deasetilaz aktivitesi gösteren mikroorganizmaların tercih edildiği bilinmektedir (30, 31).

Sedaghat ve ark (32), karides atıklarından (*Penaeus merguensis*) kitosan eldesinde fermentasyon işleminden yararlanmışlardır. Karides kabuklarının demineralizasyonu ve deproteinizasyonu, *Pseudomonas aeruginosa* bakterisi tarafından, laktik asit fermentasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Kitosan eldesinde kullanılan 3 yöntem arasında (mikrodalga, otoklav ve geleneksel) deasetilasyon bakımından en yüksek verimin otoklav yöntemi ile sağlandığını ifade etmişlerdir.

Kitosan üretiminde mikrobiyolojik ve enzimatik yöntemlerin kombinasyonunun uygulandığı çalışmalara da rastlamak mümkündür. Arancibia ve ark (33), kitosan kaynağını (*Litopenaeus vannamei*) 21 °C’de 36 saat laktik asit ile demineralize ve viskozim / alkalaz enzimleri ile muamele etmişlerdir. Elde edilen kitin, 110 °C’de 4 saat boyunca %40 NaOH çözeltisi ile DA işlemine tabi tutulmuştur. Araştırmacılar protein konsantrisinin, elde edilen kitosan çözeltisine eklenmesi ile antimikrobiyal kapasitede artış sağlandığını ileri sürmüşlerdir.

### Karides Atıklarından Kitosan Eldesi

Karides, günümüzde yaygın olarak üretimi gerçekleştirilen bir balıkçılık endüstrisi ürünüdür. Karides tüketiminde dış kabuk kısmı genellikle biyolojik atık olarak bırakılmaktadır. Karides kabukları kitin ve protein açısından oldukça zengindir (Tablo 1) ve bu kısımlar kitince zengin olması sebebiyle kitosan üretiminde sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle karides kabukları, gıda endüstrisinde atık olarak değerlendirildiğinde kolay ulaşılabilen bir kitin kaynağı olarak kullanılmaktadır (2, 34).

**Tablo 1.** Farklı karides türleri kabuklarının kimyasal kompozisyonu

| Hammadde                        | Protein (%) | Kül (%) | Kitin (%) | Nem (%) | Yağ (%) |
|---------------------------------|-------------|---------|-----------|---------|---------|
| <i>Parapenaeus longirostris</i> | 29.23       | 25.06   | 26.98     | 3.25    | 15.48   |
| <i>Penaeus durarum</i>          | 34.02       | 42.26   | 23.72     | -       | -       |
| <i>Penaeus vannamei</i>         | 36.60       | -       | 29.97     | 4.45    | 6.40    |
| <i>Solenocera melantho</i>      | 16±1.2      | 40±0.6  | 22±0.5    | 5.7±0.2 | -       |

Karides atıklarından kitosan üretimi amacıyla günümüze kadarki süreçte kimyasal, enzimatik ve mikrobiyolojik yöntemler (Tablo 2) kullanılmıştır. Knahafari ve ark (35), *Penaeus semisulcatus* karideslerinden kitosan eldesinde %2 NaOH (1:30) / 90 °C / 2 saat ve %10 Asetik asit (1:40) / 60 °C / 6 saat uygulamaları ile kitosan ekstraksiyon veriminin 410 mg/g düzeyinde olduğunu saptamışlardır. Younes ve ark (36), *Metapenaeus monoceros* karides atıklarında bromelain / alkalaz enzimleri ile enzimatik deproteinizasyon basamağının optimizasyonunu amaçlamışlardır ve en uygun koşulların 7.75 U/mg enzim / substrat oranı, 60 °C sıcaklık ve 6 saatlik inkübasyon süresi olduğunu belirtmişlerdir. Francisco ve ark (37), laktik asit bakteri uygulamaları ve sonrasında %55 NaOH (1:25) / 95° C / 4 saat koşullarında DA işlemini gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar, %26 ile 33 aralığında değişen DD düzeyine sahip ürünler elde edildiğini bildirmişlerdir.

Vilar Junior ve ark (16), DP: 0,3 M NaOH (1:10) / 80 °C / 1 saat; DM: 0,55 M HCl (1:10) / oda sıcaklığı/ 1,5 saat ve DA: %1 sülfürik asit (121 °C/10 dk) + %50 NaOH (100 °C/ 1 saat) koşullarında %81,7 DD düzeyinde ürün üretildiğini ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde Kandile ve ark (17), kimyasal yöntemler ile kitosan üretiminde dört farklı üretim koşulunu karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar en yüksek DD düzeyinin; DM: %4 HCl (1,3 N) (1:14), oda sıcaklığı, 24 saat; DP: %5 NaOH (1,25 N) (1:12), 90 °C, 24 saat ve DA: %70 NaOH (17,5 N) (1:14), oda sıcaklığı, 75 saat koşullarında sağlandığını bildirmişlerdir.

**Tablo 2.** Karides atıklarından kitosan üretimi üzerine yapılmış çalışmalar

| Uygulama                                                        | DD (%) | Kaynak                      |
|-----------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------|
| DP: %5 NaOH                                                     |        |                             |
| DM: 3 HCl                                                       | 78     | Tong ve ark (38).           |
| DK: %0,315 NaOCl                                                |        |                             |
| DA: >%40 NaOH                                                   |        |                             |
| DM: 1 M HCl (1:10) / 1 saat / 75 °C                             |        |                             |
| DP: %3.5 NaOH (1:10) / 2 saat / 65 °C                           | 70-85  | Zaeni ve ark (39).          |
| DK: %0,315 NaOCl / 5 dk                                         |        |                             |
| DA: %50 NaOH + mikrodalga desteği ile                           |        |                             |
| <b>Uygulama 1;</b> DM: 0,73 mol/L HCl; 132,61 dk; oda sıcaklığı | 78.2   | Tokatlı ve Demirdöven (40). |
| DP: 0,95 mol/L NaOH, 75.65 dk, 60,49 °C                         |        |                             |
| DA: %40 NaOH, 120 °C, 5 saat                                    |        |                             |
| <b>Uygulama 2;</b> DM: 0,73 mol/L HCl; 132,61 dk; oda sıcaklığı | 84.95  |                             |
| DP: 0,95 mol/L NaOH, 75.65 dk, 60,49 °C                         |        |                             |
| DA: %30 NaOH, 100 °C, 12 saat                                   |        |                             |

|                                                                  |             |                               |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| <b>Uygulama 1;</b> DM: 1.5 M HCl (1:10), 180 dk, 60 °C           |             |                               |
| DP: 1 M NaOH (1:10), 80 °C, 2 saat                               |             |                               |
| DA: %50 NaOH (1:10), 100 °C, 3 saat                              |             |                               |
| <b>Uygulama 2;</b> +DK: %85 etanol (1:10), oda sıcaklığı, 2 saat |             |                               |
| <b>Uygulama 3;</b> +DK: %85 etanol ve %10 aseton                 |             |                               |
| <b>Uygulama 4;</b> DM: 1.5 M HCl (1:10), 180 dk, 60 °C           |             |                               |
| DP: 1 M NaOH (1:10), 80 °C, 2 saat                               | 80.43-82.02 | Bonfante-Alvarez ve ark (41). |
| DK: %85 etanol                                                   |             |                               |
| DA: %50 NaOH (1:10), 100 °C, 3 saat)                             |             |                               |
| <b>Uygulama 5;</b> DM: 1.5 M HCl (1:10), 180 dk, 60 °C           |             |                               |
| DP: 1 M NaOH (1:10), 80 °C, 2 saat                               |             |                               |
| DK: %85 etanol+ %10 aseton                                       |             |                               |
| DA: %50 NaOH (1:10), 100 °C, 3 saat                              |             |                               |
| DM: 1 N HCl / oda sıcaklığı /6 saat                              |             |                               |
| DP: 1 N NaOH / 90 °C / 6 saat                                    | 89.6        | Sugiyanti ve ark (42).        |
| DA: %50 NaOH / 100 °C / 6 saat                                   |             |                               |
| DM: %2 HCl (1:10) / 30 °C / 12 saat                              |             |                               |
| DP: %4 NaOH (1:10) / 30 °C / 12 saat                             | 93          | Omara ve ark (43).            |
| DA: %50 NaOH (1:25) / 800 W / 10 dk                              |             |                               |
| (Mikrodalga destekli)                                            |             |                               |

## Sonuç

Su ürünleri sektöründeki yengeç, ıstakoz, kerevit ve karides kabuklarına ait yıllık atık miktarının dünya genelinde 1.2 milyon tondan fazla olduğu bilinmektedir. Karides diğer su ürünlerine kıyasla nispeten pahalı bir gıda olmasına karşın üretim ve tüketim oranları dünya genelinde ve ülkemizde de artış gösterme eğilimindedir. Bu eğilimde, özellikle karidesin yoğun olarak tüketildiği Uzakdoğu ülkeleri mutfağına olan talebin artması, avcılık yanında yetiştiricilik yoluyla da karides temininde sağlanan gelişmeler ve insan gıdası olarak daha fazla tercih edilmesi gibi faktörler etkili olmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu Türkiye su ürünleri üretimi verilerine göre; 2017 yılı avcılık ile elde edilen deniz (322.173) ve iç su (32.145) kaynaklı toplam üretim hacmi 354.318 ton olmuştur. Ülkemizde aynı yıl için 4.730 ton karides avlandığı ve yıllık karides ithalat miktarının da yaklaşık 1.500 ton civarında olduğu bildirilmiştir (44).

Karides endüstrisinde, yenilebilir kısımların tüketim öncesi ayrılmasını takiben geriye kalan kabuk gibi artıkların ancak %20 gibi çok az bir kısmı işlenmekte ve ürüne dönüştürülmektedir. Kabukların değerlendirilmeden çevresel kaynaklara atık olarak bırakılması sürdürülebilir sağlıklı çevre koşullarına zarar vermekle birlikte endüstriyel olarak önemli ölçüde potansiyel arz eden bu kısımların yeniden işlenmesinin de önüne geçilmesine neden olmaktadır. Fizikokimyasal yapısı itibariyle birçok sektörde farklı amaçlarla kullanılabilme özelliğinde olan kitosan için bu artıklar önemli bir doğal kaynak niteliği taşımaktadır. Bu bağlamda; gerek dünya genelinde gerekse de ülkemizde ilgili kitin kaynaklarının kimyasal, enzimatik veya mikrobiyolojik yöntemlerle işlenmesiyle önemli ölçüde katma değer oluşturulacağı açıktır. Kitosanın elde edilmesine yönelik yeni metotların geliştirilmesi ve doğal kitin kaynaklarının değerlendirilmesine imkan veren bilimsel çalışmaların günümüzde yoğunluk kazandığı gözlemlenmektedir. Kitosanın oldukça önemli biyoaktif özellikleri yanında çok yönlü bir polimer olarak birçok alanda kullanılabilme olanaklarının artırılmasıyla birlikte atıkların değerlendirilmesi konuları önemini korumaktadır. Ülkemiz sahip olduğu coğrafi konum özellikleri ile yetiştiricilik bakımından önemli bir potansiyele sahip olmasına karşın karides eldesi temelde daha çok avlanma usulüne göre faaliyet göstermektedir. Bilimsel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak endüstriyel üretim hacimlerinin artırılması gerekmektedir. Buradan hareketle; ithalat miktarlarının azaltılması, nitelikli bir gıda olan karides tüketiminin artırılması ve atık niteliğindeki doğal kaynakların işlenmesi yoluyla da ekonomik katma değer oluşturulması hedeflenmelidir.

## Kaynaklar

1. Crini G. Historical review on chitin and chitosan biopolymers. *Environmental Chemistry Letters*. 2019; 17, 1-21.
2. Oktav Bulut M, Elibüyük U. Yengeç Kitininden Kitosan Üretimi. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017; 10(2): 213-19.
3. Elieh-Ali-Komi D, Hamblin RM. Chitin and chitosan and application of versatile biomedical nanomaterials. *Int J Adv Res*. 2016; 4(3): 411-27.
4. Yıldırım Z, Öncül N, Yıldırım M. Kitosan ve antimikrobiyal özellikleri. *Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 2016; 5(1): 19-36.
5. Chawla SP, Kanatt SR, Sharma AK. Chitosan. *Polysaccharides: Bioactivity and Biotechnology*. In: Ramawat KG, Mérillon JM, editors. Switzerland, Springer International Publishing. 2015; p. 219-46.
6. Azuma K, Ifuku S, Osaki T, Okamoto Y, Minami S. Preparation and biomedical applications of chitin and chitosan nanofibers. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2014;10(10): 2891-920.
7. Betchem G, Johnson NAN, Wang Y. The application of chitosan in the control of post-harvest diseases: a review. *Journal of Plant Diseases and Protection*. 2019; 126, 495-507.
8. Tyliszczak B, Drabczyk A, Kudłacik-Kramarczyk S, Sobczak-Kupiec A. Sustainable Production of Chitosan. *Sustainable Production: Novel Trends in Energy, Environment and Material Systems*. In: Królczyk GM, Wzorek M, Król A, Kochan O, Su J, Kacprzyk J, editors. Switzerland: Springer, Cham; 2020. p. 45-60.
9. Fernandes JC, Tiera M, Winnik FM. DNA-Chitosan Nanoparticles for Gene Therapy: Current Knowledge and Future Trends. *Nanotechnologies for the Life Sciences: Biological and Pharmaceutical Nanomaterials*. In: Kumar CSSR, editor. Vol. 2, USA: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2006, p. 68-114.
10. Lizardi-Mendoza J, Argüelles Monal WM, Goycoolea Valencia FM. Chemical characteristics and functional properties of chitosan. *Chitosan in the Preservation of Agricultural Commodities*. In: Bautista-Baños S, Romanazzi G, Jiménez-Aparicio A, editors. San Diego: Oxford Academic Press; 2016. p. 3-31.
11. Mourya VK, Inamdar NN. Chitosan-modifications and applications: opportunities galore. *Reactive and Functional Polymers*. 2008; 68 (6): 1013-51.
12. Jardine A, Sayed S. Chitosan as an advanced healthcare material. *Advan-*



- ced Biomaterials and Biodevices. 2014; 147-182.
13. Gbenebor O, Adeosun S, Lawal G, Jun S, Olaleye S. Acetylation, crystalline and morphological properties of structural polysaccharide from shrimp exoskeleton. *Engineering Science and Technology, an International Journal*. 2017; 20, 1155-65.
  14. Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2004; 100(1): 5-28.
  15. El Knidri H, El Khalfaouy R, Laajeb A, Addaou A, Lahsini A. Eco-friendly extraction and characterization of chitin and chitosan from the shrimp shell waste via microwave irradiation. *Process Safety and Environmental Protection*, 2016; 104, 395-405.
  16. Vilar Junior JC, Ribeaux DR, Alves da Silva CA, Campos-Takaki D, Maria G. Physicochemical and antibacterial properties of chitosan extracted from waste shrimp shells. *International Journal of Microbiology*, 2016; 1-7.
  17. Kandile NG, Zaky HT, Mohamed MI, Nasr AS, Ali YG. Extraction and Characterization of Chitosan from Shrimp Shells. *Open Journal of Organic Polymer Materials*. 2018; 8(03): 33-42.
  18. Zhao Y, Park RD, Muzzarelli RAA. Chitin Deacetylases: Properties and Applications, *Marine Drugs*. 2010; 8 (1): 24-46.
  19. Hamer SN, Cord-Landwehr S, Biarne's X, Planas A, Waegeman H, Morschbacher BM, Kolkenbrock S. Enzymatic production of defined chitosan oligomers with a specific pattern of acetylation using a combination of chitin oligosaccharide deacetylases. *Scientific Reports*. 2015; 5, 8716, 1-9.
  20. Kaur S, Dhillon GS. Recent trends in biological extraction of chitin from marine shell wastes: a review. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2015; 35(1): 44-61.
  21. Fernandez-Kim SO. Physicochemical and functional properties of crawfish chitosan as affected by different processing protocols. Seoul: Seoul National University; 2004.
  22. Yen MT, Yang JH, Mau JL. Physicochemical characterization of chitin and chitosan from crab shells. *Carbohydrate Polymers*. 2009; 75: 15-21.
  23. Samar MM, El-Kalyoubi MH, Khalaf MM, El-Razik MA. Physicochemical, functional, antioxidant and antibacterial properties of chitosan extracted from shrimp wastes by microwave technique. *Annals of Agricultural Sciences*. 2013; 58(1): 33-41.
  24. Marei NH, El-Samie A, Salah T, Saad GR, Elwahy AHM. Isolation and

- characterization of chitosan from different local insects in Egypt. *Int J Biol Macromol*. 2016; 82, 871-77.
25. Srinivasan H, Kanayairam V, Ravichandran R. Chitin and chitosan preparation from shrimp shells *Penaeus monodon* and its human ovarian cancer cell line, PA-1. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018; 107, 662-67.
  26. Raval R, Raval K, Moerschbacher BM. Enzymatic modification of chitosan using chitin deacetylase isolated from *Bacillus cereus*. *Open Access Scientific Reports*. 2013; 2(1): 1-4.
  27. Hamed I, Ozogul F, Regenstein JM. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2016; 48, 40-50.
  28. Manni L, Ghorbel-Bellaaj O, Jellouli K, Younes I, Nasri M. Extraction and characterization of chitin, chitosan, and protein hydrolysates prepared from shrimp waste by treatment with crude protease from *Bacillus cereus* SV1. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2010; 162(2): 345-57.
  29. Pareek N, Vivekanand V, Agarwal P, Saroj S, Singh RP. Bioconversion to chitosan: a two-stage process employing chitin deacetylase from *Penicillium oxalicum* SAE M-51. *Carbohydr Polym*. 2013; 96, 417-25.
  30. Suntornsuk W, Pochanavanich P, Suntornsuk L.. Fungal chitosan production on food processing by-products. *Process Biochemistry*. 2002; 37: 727-29.
  31. Kleekayai T, Suntornsuk W. Production and characterization of chitosan obtained from *Rhizopus oryzae* grown on potato chip processing waste. *World J Microbiol Biotechnol* 2011; 27(5): 1145-54.
  32. Sedaghat F, Yousefzadi M, Toiserkani H, Najafipour S. Bioconversion of shrimp waste *Penaeus merguensis* using lactic acid fermentation: An alternative procedure for chemical extraction of chitin and chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017; 104, 883-88.
  33. Arancibia MY, Alemán A, Calvo MM, López-Caballero ME, Montero P, Gómez-Guillén MC. Antimicrobial and antioxidant chitosan solutions enriched with active shrimp (*Litopenaeus vannamei*) waste materials. *Food Hydrocolloids*. 2014; 35, 710-17.
  34. Jayawardana HBA, Afandi A. The Usage of Chitosan from Shrimp Waste as Natural Preservative for Fish Cilok (Traditional Food in Indonesia). *Indonesian Journal of Science and Education*, 2019; 3(1): 1-9.
  35. Khanafari A, Marandi REZA, Sanatei S. Recovery of chitin and chitosan from shrimp waste by chemical and microbial methods. *Journal of Envi-*

- ronmental Health Science & Engineering. 2008; 5(1): 1-24.
36. Younes I, Ghorbel-Bellaaj O, Nasri R, Chaabouni M, Rinaudo M, Nasri M. Chitin and chitosan preparation from shrimp shells using optimized enzymatic deproteinization. *Process Biochem.* 2012; 47(12): 2032-39.
  37. Francisco FC, Simora RMC, Nuñal SN. Deproteinization and demineralization of shrimp waste using lactic acid bacteria for the production of crude chitin and chitosan. *Aquaculture, Aquarium, Conservation & Legislation.* 2015; 8(1): 107-15.
  38. Tong S, Sophal L, Samoeun B, Buntong B, Kong T, Acedo AL. Chitosan extraction from seafood waste and its potential application in production and postharvest horticulture. In: III Southeast Asia Symposium on Quality Management in Postharvest Systems, 13-15 August 2015; Siem Reap Cambodia.
  39. Zaeni A, Safitri E, Fuadah B, Sudiana IN. Microwave-Assisted Hydrolysis of Chitosan from Shrimp Shell Waste for Glucosamine Hydrochloride Production. In: IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series, May 2017; Indonesia.
  40. Tokatlı K, Demirdoven A. Optimization of chitin and chitosan production from shrimp wastes and characterization. *Journal of Food Processing and Preservation.* 2018; 42(2): 1-13.
  41. Bonfante-Alvarez H, De Avila-Montiel G, Herrera-Barros A, Torrenegra-Alarcon M, Gonzalez-Delgado AD. Evaluation of Five Chitosan Production Routes with Astaxanthin Recovery from Shrimp Exoskeletons. *Chemical Engineering Transactions.* 2018; 70, 1969-74.
  42. Sugiyanti D, Darmadji P, Anggrahini S, Anwar C, Santoso U. Preparation and Characterization of Chitosan from Indonesian Tambak Lorok Shrimp Shell Waste and Crab Shell Waste. *Pakistan J Nutr.* 2018; 17, 446-53.
  43. Omara N, Elsebaie E, Kassab H, Salama A. Production Of Chitosan From Shrimp Shells By Microwave Technique And Its Use In Minced Beef Preservation. *Slovenian Veterinary Research.* 2019; 56: 773-80.
  44. Tarım ve Orman Bakanlığı Su Ürünleri İstatistikleri. Avcılığı En Çok Yapılan Diğer Deniz Ürünleri Üretim Miktarları (ton). Mart, 2019.



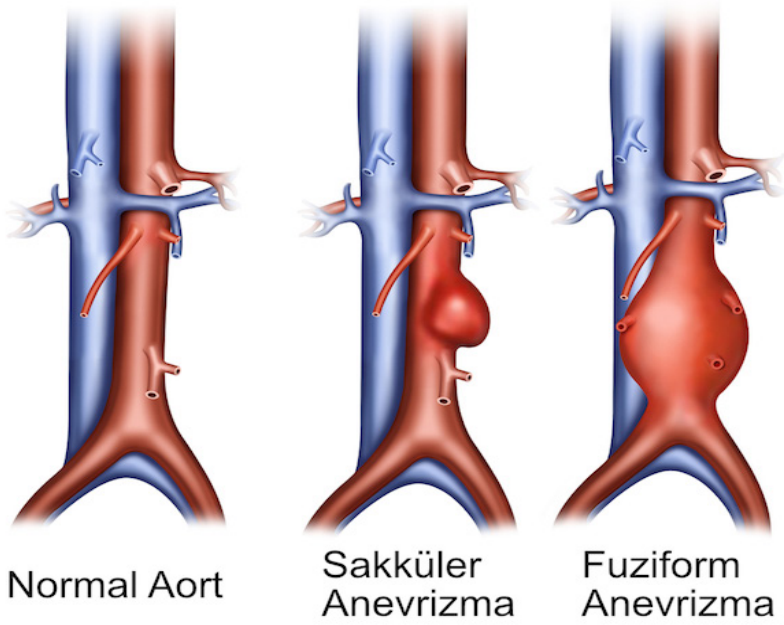
● Bölüm-16●

AORT ANEVİRİZMALARI

*Hüseyin GEMALMAZ*



Anevrizma aortanın herhangi bir bölümünde meydana gelen genişlemeye verilen genel bir isimdir. Her genişlemeye anevrizma denilmemektedir. Aort Anevrizması , aortanın, normal yapısını kaybetmesi sonucu damar duvarının zayıf olduğu alanlarda gelişen hastanın yaşı ve vücut yüzey alanına göre hesaplanan normal aort çapının 1,5 katı ve üzerine çıkması ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Aort anevrizmaları genellikle dejenerasyon zemininde gelişmekte olup diseksiyon, , künt travma, bağ dokusu hastalığı aortit, mikotik enfeksiyon veya konjenital anomaliler gibi birçok dejeneratif veya non spesifik sebeplere bağlı olabilir (1). Anevrizmalar, yerleşim yeri, şekilleri, morfolojileri ve etiyolojilerine göre sınıflandırılabilir. Şekillerine göre sakküler ve fuziform olarak sınıflamak mümkündür(Şekil 1).



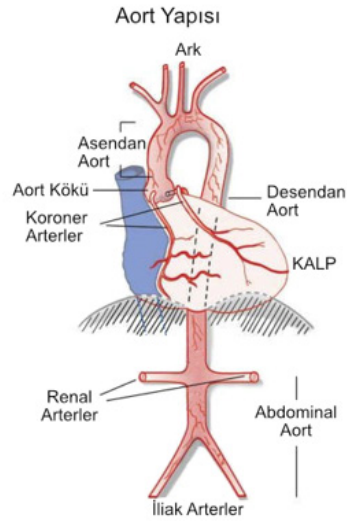
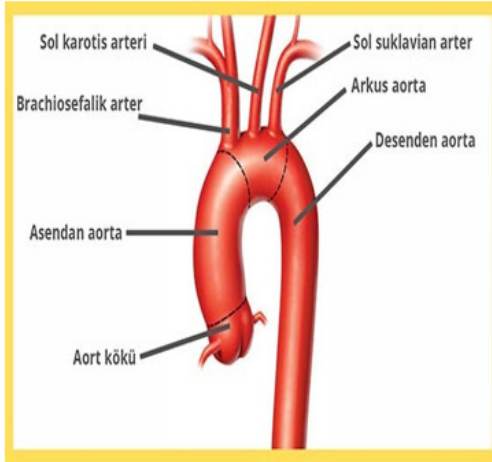
Şekil 1.

Morfolojik olarak gerçek, dissekan ve pseudo olmak üzere üç ana gruba daha ayrılır(2). Anevrizma duvarında aort intimasını içermeyen anevrizmalara yalancı veya pseudo anevrizma terimi kullanılır. Bu anevrizmalar künt yada penetran aort travmaları, daha önce geçirilmiş aort cerrahisi hastalarında anastomoz hatlarında gelişen anevrizmalar veya aort duvarının enfekte olduğu mikotik anevrizmalar şeklinde karşımıza çıkar ve genellikle yalancı anevrizmalar sakküler şekildedir(3). Aort duvarının tüm katlarını içeren anevrizmalara gerçek anevrizmalar denir ve bunlar hem sakküler hem fuziform hemde mixt tipte şekilde karşımıza

çıkabilir. Dissekan anevrizmalar ise genellikle hipertansiyonun tetiklediği aort intimasında meydana gelen yırtık sonucu aortun tunika mediasının ayrılması ve kanın aort duvarının içine dolması ve aort duvarının tabakalarının ayrılması durumudur (4).

Aort anevrizmalarını histopatolojik olarak incelediğimizde 4 farklı sınıflandırma bulunur: 1-Elastik liflerin kaybı (medial dejeneratif hastalık) 2-Düz kas hücrelerinin kaybı (medial nekroz) 3-Ateroskleroz (genelde medial dejeneratif hastalık üzerine eklenir.) 4-Kronik yangısal hücreler (inflamatuar hastalık) şeklindedir. Medial dejeneratif hastalık çoğunlukla yaşlı ve hipertansif hastalarda gözükür.

Klinik olarak en önemli sınıflandırmaya anevrizmaları tutulduğu yere göre yaptığımız sınıflandırmadır. Bunun için aortayı anatomik olarak çeşitli segmentlere ayırırız. Asendan aorta, arkus aorta, desendan aorta, suprarenal abdominal aorta ve infrarenal abdominal aorta şeklinde (Şekil 2). Bu ayırımı özellikle tedavi aşamasında seçeceğimiz yolu ve müdahale şeklimizi belirlemede önemlidir.



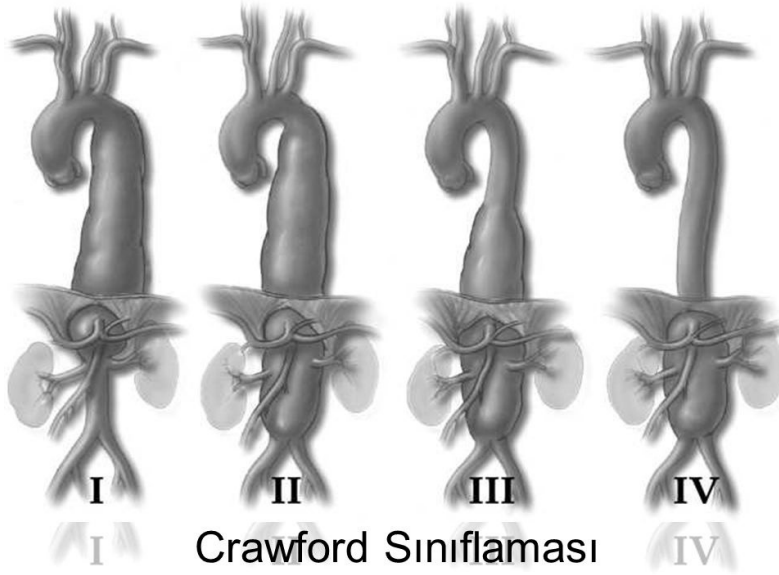
**Şekil 2.** Aort yapı ve segmentleri.

### **Crawford Sınıflandırması**

Aort anevrizmaları Crawford tarafından alt gruplara ayrılmıştır. Tip-I. sol subclavian arterin altından başlayıp renal arterlerin çıkışına kadar, Tip-II. sol subclavian arter altından başlayıp iliak bifurkasyona kadar, Tip-III. orta inen aortada yaklaşık altıncı interkostal aralık hizasından başlayıp iliak bifurkasyona kadar, Tip-IV. supraçölyak abdominal aortada yaklaşık on ikinci torakal vertebra hiza-



sından başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalarıdır (5).(şekil 3.)Abdominal aort anevrizmaları suprarenal ve infrarenal olmak üzere ikiye ayrılır. Suprarenal segment, çölyak arter ile renal arterler arası, infrarenal segment ise renal arterler ile iliak bifurkasyon arasındır.



Şekil 3

## EPİDEMİYOLOJİ

Aort anevrizma ve diseksiyonu tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 10.sıradadır(6).Anevrizma hastalarının en sık ölüm nedeni ise rüptür olmaktadır.Aort anevrizma insidansı 21-36 / 100 000 kişi/yıl olarak görülür(6). 50 yaş üzeri popülasyonda % 3 görülürken 65-74 yaş arasında görülme sıklığı % 3-6'ya ulaşmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla 4 kat yüksek görülmektedir(6).

Türkiye'de ise daha düşük bir görülme sıklığı vardır ve 60-80 yaş aralığında sıklığı %1,5 olarak tespit edilmiştir(7). Yıllar içerisinde tanı konan hasta sayısında artış ülkemizde de dünya ortalamalarına yakın bir vaka sayısı olduğunu göstermektedir.

## ETYOLOJİ

Aort anevrizmaları için birçok etyolojik faktör varken çoğu vakada etyolojik nedeni ortaya koyacak bir neden bulunamamaktadır.İleri yaş,sigara içimi,hipertansiyon,marfan sendromu ve bazı enfeksiyöz ajanların yolaçtığı enfeksiyonlar en sık nedenler olarak görülmektedir(8).Aort anevrizmalarındaki etyolojik ne-

denler aşağıda sıralanmıştır(9).

### **Genetik faktörlerle ilgili hastalıklar**

- Marfan Sendromu
- Turner sendromu
- Ehlers-Danlos sendromu
- Loeys-Dietz sendromu
- Arteriyel tortüozite sendromu
- Anevrizma-osteoartrit sendromu
- Biküspit aort kapak

### **Dejeneratif**

- Ateroskleroz
- Hipertansiyon
- Aortit

### **Enflamatuvar Hastalıklar**

- |                       |                           |
|-----------------------|---------------------------|
| - Takayasu arterit    | - Dev hücreli arterit     |
| - Behçet hastalığı    | - Juvenil romatoid artrit |
| - Ankilozan spondilit | - Reiter sendromu         |
| - Psöriatik artrit    | - Kawasaki hastalığı      |
| - Polikondritler      | - Sarkoidoz               |

### **İnfeksiyöz nedenler**

- Mikotik anevrizmalar
- Sifiliz
- HIV

### **Mekanik**

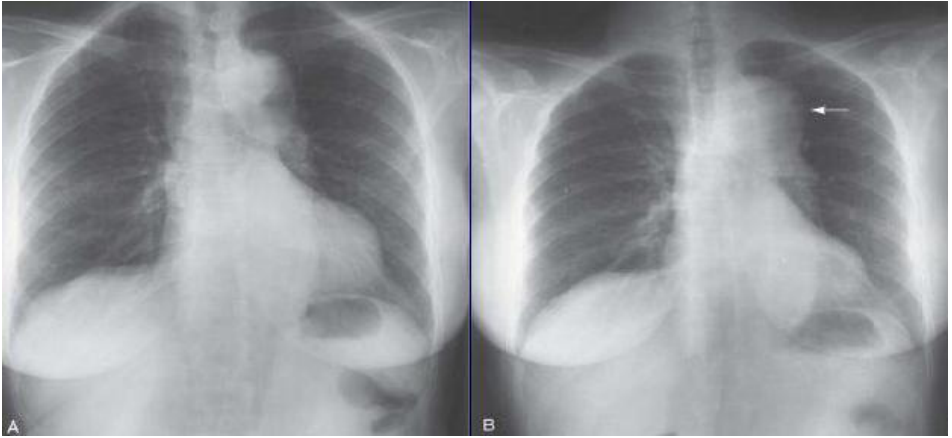
- Travma
- Kronik aortik diseksiyon

### **TANI**

Anevrizma hastalarında çoğu zaman herhangi bir şikayet yoktur. Bunlar genellikle başka hastalıklar nedeniyle yapılan ileri tetkikler esnasında tanı konularak bulunur. Bazende rüptüre olmasına bağlı olarak acil servislere başvurulması sonucunda ortaya çıkar. Az bir grup hasta ise özellikle anevrizmanın genişlemesi sonucunda ortaya çıkma künt göğüs ağrısı şikayetleri ile başvurur. Ağrının yanında etraf dokulara bası sonucunda çeşitli şikayetlerle karşımıza çıkabilirler. Trakea basısı sonucu öküürük nefes darlığı semptomları ,özefagus basısına bağlı olarak disfaji ortaya çıkabilir. Vena kava superior basısı sonucu vena cava superior sendromu bulguları ile karşımıza çıkabilmektedir. Asendan aort anevrizmaları ilerleyen dö-

nemlerinde aort anulus dilatasyonuna neden olduğu için aort yetmezliği bulguları ile karşımıza çıkabilir. Torakal aort anevrizmaları genellikle sessiz seyrederken abdominal aort anevrizma olguları çoğu zaman dispeptik şikayetler ile karşımıza çıkar. Bazende vena cava basısı sonucu alt ekstremitelerde ödem veya asitle karşımıza gelebilir. Esas semptomlar ise genellikle komplikasyonlar sonucunda ortaya çıkar. En önemli komplikasyonu rüptürdür. Diğer komplikasyonları ise diseksiyon ve tromboembolik olaylardır. Rüptür için iki ana kriter takip için önemlidir. Bunlardan birisi anevrizma çapıdır. Anevrizma çapı 5 cm ve altında rüptür riski düşük iken (% 0–12), anevrizma çapı 6 cm ve üzerinde rüptür riski yaklaşık 5 kat artmaktadır(10). Diğer risk faktörü ise anevrizmanın genişleme hızıdır. Anevrizmaların rüptür öncesi genişleme hızı maximum olmaktadır. Bunun için hızlı büyüyen anevrizmaların rüptüre olma ihtimali riski artmaktadır(11).

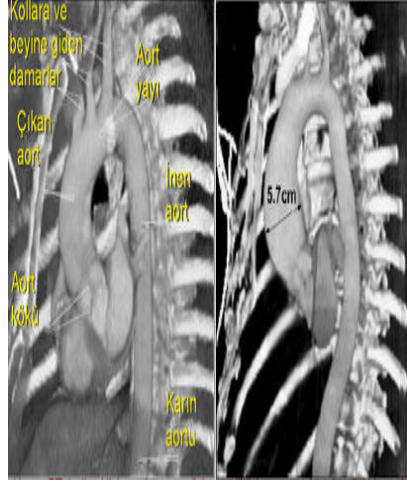
Labaratuvar testi olarak spesifik bir testi yoktur. Akciğer grafisinde aort topuz belirginleşmesi veya üst mediasten genişlemesi aort anevrizması şüphesini aklımıza getirebilir(Şekil 4). Ekokardiyografi özellikle asendan aort anevrizmalarında oldukça yararlı bilgi verebilmektedir. Anulus genişlemesi sonucunda ortaya çıkan aort yetmezliği tespiti veya risk faktörü olan biküspit aorta tespitinde ekokardiyografide tespit edilir. Transözafagial ekokardiyografi ise asendan aort anevrizmasının diseksiyon veya intramural aortik hematomdan ayırt edilmesini sağlayabilir(12).



**Şekil 4:** Akciğer Grafisi

Aort anevrizması tansında altın standart kontrastlı tomografidir. Aort anevrizması boyutunun, genişliğinin ve komplikasyonlarının kesin tanısına izin verir. Küçük boyutta ki anevrizmaların takibi, boyut ve genişleme hızının tespiti bilgisayarlı tomografi ile yapılmaktadır. Aort anevrizmaları genellikle birkaç segmenti tutma eğiliminde olmasından dolayı anevrizma şüphesi ile değerlendirdi-

ğimiz bir hastada torakoabdominal kontrastlı torax tomografisi ile tüm aortu görüntülememiz lazımdır.En önemli dezavantajı ise verilen kontrast maddeye bağlı olarak gelişebilecek alerjik reaksiyonlar ve kontrast nefropatisi gelişme riskidir.



**Şekil 4:** Bilgisayarlı tomografide üç boyutlu görüntüleme

Manyetik rozenans görüntüleme, bilgisayarlı tomografiye benzer bilgiler verebilmekte ve iyonize radyasyon kullanılmaması gibi avantajları vardır. Bu sayede genç hastalarda ve özellikle doğurganlık çağındaki bayan hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Ancak uygulama zorluğu nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir.

## TEDAVİ

Anevrizma hastalıklarının tedavisi acil ve elektif olmak üzere iki bölümde ele alınması uygundur.Genellikle takip edilmeyen,daha öncesinde anevrizma tanısı almamış hastalar rüptür veya akut aort diseksiyonu şeklinde acil servise başvurusu ile karşımıza çıkar.Bu grup hastalar mortalitesi yüksek aciller arasında olup tanı konar konmaz en kısa zamanda operasyona alınarak gerekli cerrahi prosedürün uygulanması gerekmektedir.

Diğer grup ise Komplikasyonları gelişmemiş,tanı almış ve takibimiz altında ki hasta grubudur.Bu hasta grubunda tedavi iki aşamalıdır.Birinci aşama tanı konulduktan anevrizmaya müdahale edilme kararı alınana kadar geçen süreçte ki tedavi,ikinci aşama ise müdahale kararı verilerek uygulanacak girişimin şeklini belirleme ve uygulama sürecidir.

Anevrizma tespit edildikten sonra ilk yapılması gerekenler sigaranın bırakılması,kan basıncı düzenlenmesi,hiperlipidemi ile mücadele ve yaşam şekli değişiklikleridir.Bu tedavi süreci anevrizma büyüme hızının yavaşlatmakta ve rüptür

gibi komplikasyon riskini düşürmektedir. Bu sürecin en önemli aşaması invaziv olmayan tanı yöntemleri ile anevrizma takibinin yapılmasıdır ki bunun için genel olarak bilgisayarlı tomografi tercih edilir.

Asendan aort anevrizmalarında aort kökü çapı  $\geq 55$  mm olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir(13). Marfan sendromlu hastalarda aort kökü maksimum çapı  $\geq 50$  mm ise cerrahiye karar verilir. Fakat aile öyküsünde rüptür, diseksiyon bulunanlar, eşlik eden ciddi aort kapak yetersizliği bulunanlar, gebelik düşünenler ve takipte aort çapında 3 mm/ yıl artış olan Marfan Sendromu vakalarında aort çapı  $> 45$  mm iken operasyon düşünülmelidir (13). Biküspit aort kapak hastalığı, aile öyküsü, sistemik hipertansiyon, aort koarktasyonu, takipte aort çapında  $> 3$  mm /yıl artış olduğu durumlarda maksimal aort çapı  $> 50$  mm olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir (13). Aort kapak cerrahisi yapılacaklarda aort kökünün  $> 4.5$  cm olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir(2).

Arcus, torakal ve abdominal aort anevrizmalarında cerrahi veya endovasküler tedavi için hastanın semptomatik olması gerekli endikasyonu doğurur. Önemli olan semptomatik olmayan hasta grubunda müdahale kararının verilmesidir. Bunun için hayatı tehdit edici özellikte 5,5 cm ve üzeri çapa ulaşan anevrizmalarda tedavi endikasyonu doğar. Temel olarak bunun nedeni elektif operasyonların mortalitesinin acil girişimlere oranla belirgin bir biçimde düşük olmasıdır(13,14).

Aort anevrizmalarında cerrahi tedavinin şekli tutulum yerine göre değişmektedir. Proksimal aortaya sınırlı anevrizmalarda öncelikli tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavide aort kapak etkilenme durumuna göre yapılacak işlem değişir, kapak koruyucu aort kök girişimleri veya Bentall tekniklerinden biri tercih edilebilir(13). Arkus aorta anevrizmalarında esas tedavi yöntemi cerrahidir. Torakal ve abdominal aort anevrizmalarında ise ilk seçenek olarak uygunsa endovasküler yöntemler tercih edilmelidir. Endovasküler stent greft ile anevrizma onarımı (EVAR) öncesinde ayrıntılı değerlendirme gerekir. Proksimal ve distal tutunma bölgesinin uzunluğu (landing zone, en az 2 cm), kalsifikasyon, trombüs, arteriyel dalların çıkması, anevrizmal segmentin uzunluğu, iliyak-femoral arterlerin çap ve açılanmaları dikkate alınmalıdır. EVAR; yaşlı, yüksek riskli ve/veya açık anevrizma tamirinin riskli olduğu durumlarda ve anatomi uygunsa tercih edilmelidir. Marfan sendromu ve diğer elastopatili olgularda girişimsel tedavi yöntemi açık cerrahi olmalıdır(13).

## REFERANSLAR

1. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991;5: 491–499.
2. Solak H. Anevrizmalar. Damar Hastalıkları ve Cerrahisi. Selçuk Üniversitesi yaşatma ve geliştirme vakfı yayınları, 1997; 29-30.
3. Zwiebel WJ, Pellerito JS. Introduction to Vascular Ultrasonography 5th ed. W B Saunders Co. (2005).
4. Büket, S. Aort Cerrahisi, Yüce Basım Yayım, ss, 2003; 259-261
5. Büket S, Engin Ç. Torakoabdominal Aort Anevrizmaları. Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitapevi. İstanbul, 2004; 1633-41
6. Svensson LG, Crawford ES: Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Part III *Curr Probl Surg* 1993;30:1-172.
7. Soysal, M., ve ark., Yaşlı popülasyonda abdominal aort anevrizması sıklığının ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin belirlenmesi. İstanbul tabip odası mec.1995.
8. Baxter BT, McGee GS, Shively VP, et al: Elastin content, cross links and m RNA in normal and aneurysmal human aorta. *J Vasc Surg* 1992;16:192-200
9. Breverman AC. Disease of aorta. Braunwald' s Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10th edition. 2015; 1282-1284.
10. Joyce JW, II JFF, Kincaid QW. Aneurysms of the thoracic aorta: A clinical study with special reference to prognosis. *Circulation* 1964;24:176-181.
11. Hirase Y, Takamiya M. Growth curve of ruptured aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 1998;39:9-13.
12. Schappert T, Sadony V, Schoden F, et al. Diagnosis and therapeutic consequences of intramural aortic hematoma. *J Card Surg* 1994;9: 508.
13. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Kardiol Pol*. 2014;72(12):1169-1252.
14. Adriaensen MEAPM, Bosch JL, Halpern EF, et al: Elective endovascular versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms: A systematic review of short term results. *Radiology* 224:739-747, 2002