

Disiplinlerarası Tıp ve Sağlık Bilimleri Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulama

Editörler

Prof. Dr. Nizami Duran

Doç. Dr. Meriç Eraslan



LIVRE DE LYON

2022

Sağlık Bilimleri

Disiplinlerarası Tıp ve Sağlık Bilimleri Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulama

Editörler

Prof. Dr. Nizami Duran

Doç. Dr. Meriç Eraslan



LIVRE DE LYON

Lyon 2022

Disiplinlerarası Tıp ve Sağlık Bilimleri Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulama

Editörler

Prof. Dr. Nizami Duran

Doç. Dr. Meriç Eraslan



LIVRE DE LYON

Lyon 2022

Disiplinlerarası Tıp ve Sağlık Bilimleri Kavramlar, Araştırmalar ve Uygulama

Editors • Prof. Dr. Nizami Duran • Orcid: 0000-0002-2766-3491

Doç. Dr. Meriç Eraslan • Orcid: 0000-0001-7541-7554

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Mirajul Kayal

First Published • December 2022, Lyon

ISBN: 978-2-38236-485-7

copyright © 2022 by **Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Değerli okur, bu kitap sağlık bilimlerinin pek çok alanında prelinik ve klinik bilgilerin özümsererek sunulduğu, alanınızda kişisel gelişiminize önemli katkılar sağlayabilecek bir kaynak eser niteliğindedir. Kitap sağlık alanında güncel konuları ihtiva etmekte olup, sağlık alanında modern teşhis ve tedavi yaklaşımlarını içermektedir. Kitapta sağlık bilimleri alanlarından; Tıp, Eczacılık, Tıbbi Kimya, Veterinerlik, Sporcu Sağlığı, Beslenme konularında çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu kitabın tıbbın farklı disiplinlerinde öğrenim gören öğrenciler ve eğiticiler için faydalı bir kaynak olduğuna inanıyorum. Bir kılavuz niteliğinde hazırlanmış olan bu kitap kapsadığı konuları genel hatlarıyla özetleyen ve literatür araştırmalarını geniş ölçekte birleştiren bir kaynaktır. Kitap, insan hastalıkları ile ilgili on bir çalışma, eczacılık ve kimya alanında altı çalışma, halk sağlığı alanında dört çalışma ve sporcu sağlığı, beslenme ve veteriner hastalıkları alanında birer çalışma içermektedir. Kitapta ele alınan konular geniş literatür katkılarıyla sunulmuştur. Bu kitap hem lisans hem de lisansüstü öğrencilerinin yararlanması için son derece uygundur. Bu kitabın Tıp, Eczacılık, Veterinerlik gibi sağlık bilimleri alanlarında öğrenim gören öğrenciler ile bu alanlardan mezunların istifade edebileceği son derece faydalı bir eser olacağına inanıyorum.

Bu kitabın hazırlanmasında gerek yazar olarak katkı veren meslektaşlarıma ve gerekse de yayıncı kuruluşa ve yayınevi çalışanlarına içten teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Nizami DURAN
Doç. Dr. Meriç ERASLAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I. AKCİĞER HİDATİK KİSTLERİ <i>Adem GENCER</i>	1
BÖLÜM II. GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI PATOGENEZİ, ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDEKİ SON GELİŞMELER <i>Demet KIVANÇ İZGİ</i>	23
BÖLÜM III. MESANE KANSERİNİN İMMÜNOBİYOLOJİSİ <i>Demet KIVANÇ İZGİ</i>	41
BÖLÜM IV. ONKOLİTİK VİRÜSLER: SARSCOV-2 BİR ADAY OLABİLİR Mİ? <i>Dilek MUZ & Melisa BEYHAN YILMAZ</i>	53
BÖLÜM V. GAMA PROB EŞLİĞİNDE CERRAHİ UYGULAMALAR <i>Feray ARAS</i>	69
BÖLÜM VI. DİYABETİK AYAK <i>Fırat AŞIR</i>	83
BÖLÜM VII. GEBELİĞİN HİPERTANSİF BOZUKLUKLARI <i>Hasan EROĞLU</i>	95
BÖLÜM VIII. GEBELİK VE PRİMER SPONTAN PNÖMOTORAKS <i>İrem ÖZTEN & Melike Güler ÜLKER</i>	107
BÖLÜM IX. İNSAN PAPİLLOMA VİRÜSÜ (HPV) <i>Mehmet Yılmaz & Feyza Nur Hacıbey</i>	123
BÖLÜM X. NÖROPROTEKTİF ETKİLİ ANTİOKSİDANLAR <i>Şule GÜRSOY & Esra DİLEK</i>	143
BÖLÜM XI. VESTİBÜLER NÖRİT <i>Fatih SAVRAN</i>	169
BÖLÜM XII. EVLİ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA EŞ MESLEKLERİNİN TÜKENMİŞLİK İŞ DOYUMU VE ÖRGÜTSEL BAĞLILIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ <i>Taner TUNÇ & Murat ESEN</i>	175
BÖLÜM XIII. HAYVAN DESTEKLİ TERAPİLERDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR <i>Sibel OYMAK YALÇIN & Tuğçe SAYGILI</i>	187

- BÖLÜM XIV.** GÜNCEL YÜKSEK YARGI KARARLARI İŞİĞİNDA
AYDINLATILMIŞ ONAM 219
Nusret AYAZ & Anıl Çağrı KABAL
- BÖLÜM XV.** TÜRKİYE'DE SAĞLIK SİSTEMİ: SOSYOEKONOMİK
FAKTÖRLER VE SAĞLIK HİZMETLERİNE ERİŞİMDE 229
YAŞANAN EŞİTSİZLİKLER
Nadire Gülçin YILDIZ & Kemal AYDIN & Hatice YILDIZ
- BÖLÜM XVI.** AYAHUASCA ÇAYI 239
Hülya ÖZPINAR & Aslı SAYGI
- BÖLÜM XVII.** BİTKİSEL İLAÇ OLARAK PASSİFLORA L. CİNSİNİN
ANALİZİ, FİTOKİMYASI VE FARMAKOLOJİK 257
ÖZELLİKLERİ
Merve NENNİ & Seçil KARAHÜSEYİN
- BÖLÜM XVIII.** GİNKGO BİLOBA L.: ANALİZ YÖNTEMLERİ İLE
KİMYASAL İÇERİĞİNE GENEL BİR BAKIŞ 273
Seçil KARAHÜSEYİN & Merve NENNİ
- BÖLÜM XIX.** D VİTAMİNİNİN FARMAKOLOJİK KULLANIMI VE
HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ 289
Osman KUKULA
- BÖLÜM XX.** MELATONİNİN FARMAKOLOJİK KULLANIMI: SON
ARAŞTIRMALAR 299
Osman KUKULA
- BÖLÜM XXI.** COVID-19 HASTALIĞINI HEDEF ALAN AJANLARIN
TASARIMINDA İLAÇ YENİDEN KONUMLANDIRMA 307
(DRUG REPURPOSING) UYGULAMALARI
Toprak DAĞLI & Cem YAMALI
- BÖLÜM XXII.** SPORDA PSİKOLOJİK İHTİYAÇLAR
VE SAĞLIK 329
*Çağatay DERECELİ & Ebru DERECELİ &
Meriç ERASLAN*
- BÖLÜM XXIII.** BESLENME DURUMUNUN TARANMASI-
YETİŞKİNLERDE KULLANILAN TARAMA ARAÇLARI 337
Cansu ESEN ÖKSÜZ, Gülcan ARUSOĞLU
- BÖLÜM XXIV.** İKLİMSEL DEĞİŞİKLİKLER VE ZOONUZ
HASTALIKLAR 373
Dilek MUZ & Mustafa Necati MUZ

BÖLÜM I

AKCİĞER HİDATİK KİSTLERİ

Lung Hydatid Cysts

Adem GENCER

(Dr. Öğr. Üyesi), Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A.D., Afyonkarahisar, Türkiye

email: dr.ademgencer@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1305-6524

1. Giriş

Pulmoner paraziter enfeksiyonlar endemik bölgelerde sık görülür (1,2). Toplumsal göçler ve immunsupresyon sonucu paraziter enfeksiyonlarda artış görülmektedir (1). Ayrıca kanser tarama tekniklerindeki artış ile tespit edilen pulmoner nodül ve infiltrasyonların ayırıcı tanısında özellikle endemik bölgelerde pulmoner enfestasyonlar da düşünülmelidir (1).

İnsanlarda görülen helmintik enfeksiyonlar nematodlar (yuvarlak solucanlar) ve platy-helminler (yassı solucanlar) olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 1) (1).

Tablo 1: Helmitlerin sınıflandırılması.

Nematodlar (Yuvarlak solucanlar)	Platy-helminler (Yassı solucanlar)
- Ascaris, Ankilostoma, Strongiloides, Diroflarya, Trichinella	Trematodlar (Yapraksı solucanlar) Şistosomiazis - (Kan parazitleri) - Paragonimiazis - (Doku parazitleri)
	Sestodlar (Tenyalar) - Tenyalar - Ekinekoklar

Helmintlerin larval formları (ascariasis, kancalı kurt, strongyloides) veya erişkin formları (dirofilarya, mikrofilarya) yaşam döngüsünün bir evresinde akciğere ulaşarak pulmoner semptomlara yol açar (1). Löffler's sendromu adı verilen hipersensitivite reaksiyonunda wheezing, pulmoner infiltrasyon ve eozinofili görülür (1). Bir tür strongloides türevi olan mammo-monogamus tüm yaşam döngüsünü pulmoner sistemde, özellikle santral havayollarında tamamlar (1).

Kist hidatik dışında pulmoner enfestasyonlarda cerrahinin yeri sınırlıdır (1). Diroflarya gibi nematodlarda ayırıcı tanı amacıyla nodüllere biyopsi yapılabilir (1). Syngamozis, Strongiloides gibi nematodlarda ise bronş obstrüksiyonu nedeniyle bronkoskopik girişimler uygulanabilir (1).

Kist hidatik hastalığının varlığı 2000 yıldır bilinse de ilk kez 1808'de Rudolphy "hidatik" terimini kullanmıştır (2). Türk tarihinde ise ilk kez Osmanlı zamanında 1872 yılında C.R. Katibian tarafından kullanılmıştır³.

E. Granulosus "kist hidatik" nedeni olup insanlarda en sık rastlanan (%90) türdür (3,4). E. Multilokularis ise alveolar ekinekok nedenidir (3). E. Vogeli ise "polikistik ekinekok"a yol açar (3). Diğer ekinekok türleri ise nadiren görülmektedir (3).

Genetik gelişmeler kist hidatik hastalığına yol açan parazitin E. Spp. Olarak adlandırılmasına yol açmıştır (5). Her ne kadar E. Granulosusun tek bir tür olduğu düşünülse de mitokondrial DNA sekansları ile 10 farklı genotip tanımlanmıştır (5). E. Granulosus sensu lato 5 farklı ırka ayrılır (5). E. Granulosus sensu stricto (Koyun), E. Equinus (at), E. Ortleppi (inek), E. Canadensis (deve, domuz), E. Fellidis (aslan). En fazla yayılan genetik tür E. Granulosus sensu stricto'dur (5).

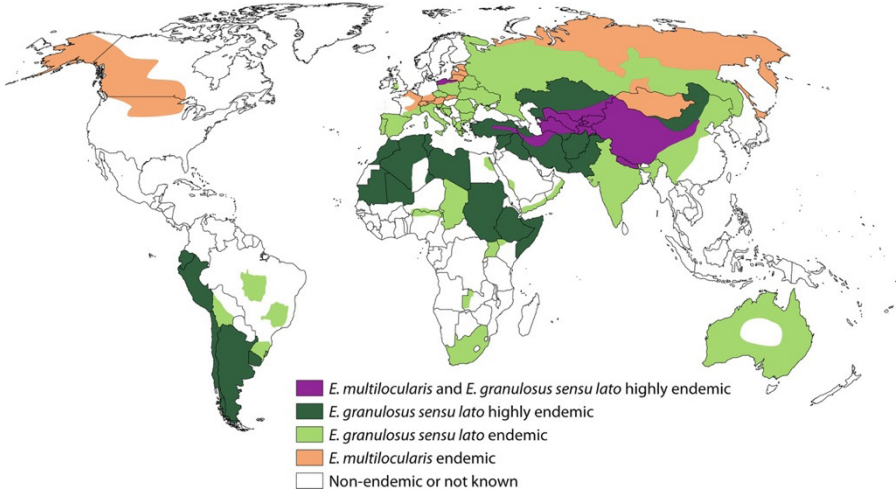
2. Epidemiyoloji

E. Granulosus Güney Amerika, Güneybatı Avrupa, Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu, Orta Asya, Kuzey ve Sahra altı Afrika, Batı Çin ve Rusyada sık olarak görülmektedir (1,2,4-6).

E. Alveolaris Kırgızistan ve Kazakistanda ise E. Granulosus ile birlikte yaygındır (5). Global olarak bildirilen E. Multilokularis vakalarının %90'dan fazla Çin kaynaklı olup bazı bölgelerde insan prevalansı >%3'ün üzerindedir (5). Tibet Platosu gibi bazı bölgelerde ise E. Granulosustan daha yaygındır (5).

Avrupada tilkilerde E. Multilokularis enfestasyonlarının artmasına bağlı olarak Fransa, İsviçre, Almanya ve Avusturyada insanlarda alveoller ekinekok görülme sıklığı artmaktadır (5). Kuzey Amerika ve Kuzeybatı Alaska

ve kuzeybatı Kanada'da ise Çakal enfeksiyonlarının artışına bağlı alveolar ekinokok sayıları artmaktadır (5).



Şekil 1: Kist hidatiğin dünya genelinde dağılımı (5).

Nötropical ekinokok olarak adlandırılan *E. Oligartha* (Arjantin) ve *E. Vogeli* (Brezilya) Güney Amerika'da sınırlıdır (5).

Tibet platosundaki köpek ve tilkilerden pika tavşanlarına geçen *E. Shiquicus* insanlara bulaşmayan yeni bir ekinokok türüdür (5).

Kistik ekinokok için ana risk faktörü köpekler ve besiciliktir (5). Çinde kadınlarda ve çobanlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (3). Kurt, çakal gibi yaban hayvanlarından da geçiş olabilir (5). Güney Afrikada köpeklerin 30 yıl boyunca anti-helmintik preziquantel ile profilaksisi kistik ekinokokun insana geçişi azaltmıştır (5). Ada ülkesi olan Avusturalya'nın Tazmanya ve Yeni Zellanda bölgelerinde kistik ekinokok eliminasyonu sağlandığı deklare edilmiştir (5). Ancak halen Avustralya ana karası ve Tazmanya'da kırsal köpeklerde *E. Granulosus* düşük prevalansta olsa da saptanmaktadır (5). İzlanda da ise eradike edildiği deklare edilmiştir (3).

WHO ekinokok hastalığını 2050 yılında eradike edilmesi planlanan 17 hastalıktan biri olarak kabul etmektedir (5).

Kist hidatik insidansı endemik bölgelerde 200/100k , dünya genelinde 2-3 milyondur (5,6). Kist hidatikte mortalite komplikasyonla artar ve %2-4 oranında izlenir (5). Alveolar ekinokok insidansı ise daha düşük olup 1.2/100k'dır (5). Ancak alveolar ekinokok daha agresif olduğundan tanı sonrası 10-15 yıl içerisinde %90 mortalite oranına sahiptir (5).

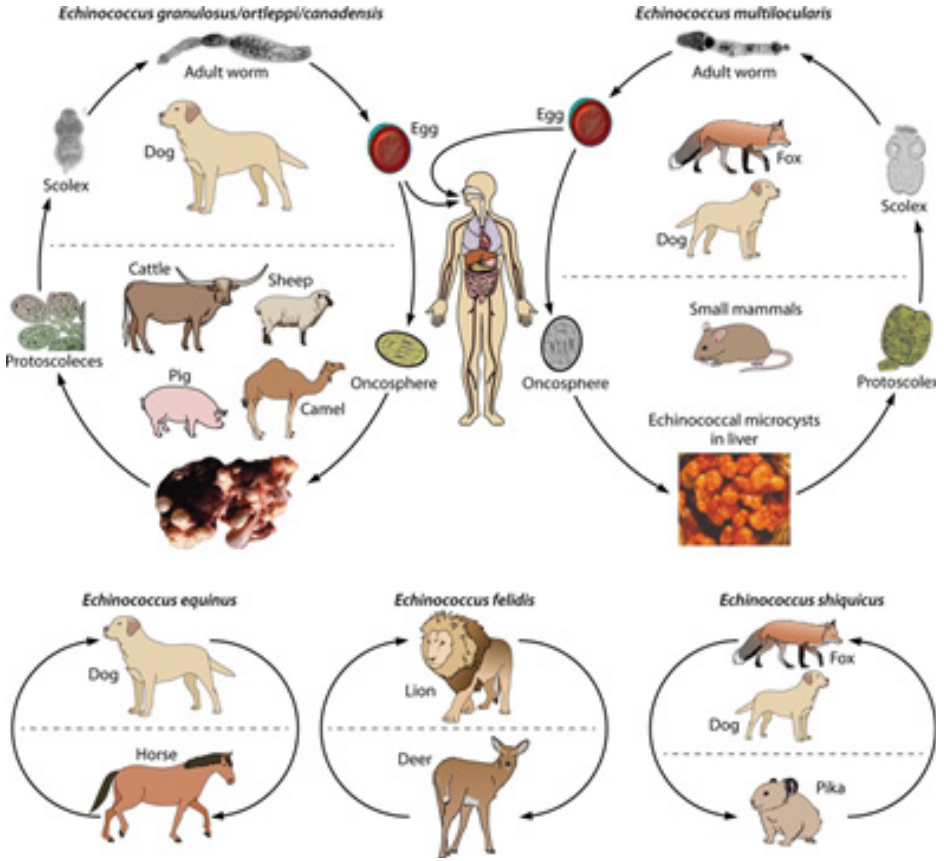
2.1. Yaşam döngüsü

Ekinekokun yaşam döngüsünde iki tür canlı rol oynar (4,5). Carnivor (etobur) olan köpek (kurt, çakal, tilki) ve kedigiller ana konakçı olup erişkin tenyalara ev sahipliği yaparlar (1,4,5). Ara konakçı E. Granulosus için koyun, keçi, at, domuz, deve gibi herbivor (otobur) hayvanlardır (1,4,5). E. Multilokularis için ara konakçı kemirgenler ve lagomorphlardır (pika-tavşanı) (1,4,5).

İnsanlar normal şartlarda ekinokok yaşam döngüsünde yer almazlar ve tesadüfî konaktırlar (1,2,5). Ancak Kenya'nın Turkana bölgesinde görülen E. Granulosus türleri için insanların ara konakçı olduğunu bildiren yayınlarda bulunmaktadır (5).

Erişkin E. Granulosus genellikle 2-7 mm uzunluğunda olup, köpeklerin yani ana konakçının barsağında bulunur (1,3-5). Proglottid adı verilen son kısımda bulunan yüzlerce yumurta dışkı ile ana konakçıdan atılır (1,3-5). Atılan yumurtalar köpeklerin tüyelerine ve çevreye (otlar, bitkiler, sebzeler, su kaynakları, toprak) bulaşır (1,4). Yayılan otobur hayvanların yani ara konakçıların kontamine otları yemesi ile yumurtalar ara konakçıların barsaklarına ulaşır (1,3).

Yumurtaların duodenuma ulaşması ile sindirim enzimlerinin etkisi sonucu embriyolar (oncosphere) açığa çıkar ve konakçının ince barsak duvarını aşarak viseral kapiller yatağa, portal ve lenfatik dolaşıma geçerler (1,3-5). Buradan sıklıkla karaciğere ulaşan embriyolar (oncosphere), larva (metasestod) formunda dokuya yerleşerek içi sıvı dolu kist hidatiği oluştururlar (1,3,5).



Şekil 2: Ekinekokların yaşam döngüsü (5).

Embriyoların (oncosphere) çoğu karaciğer sinüzoidlerine takılarak karaciğere (%65-75) yerleşirler (3,4). Ancak bazı embriyolar (<30 mikron) inferior vena cava aracılığı ile karaciğeri geçerek akciğere (%15-30) ulaşır (3,4). Ayrıca mezenterik lenfatik sistem ve duktus torasikus aracılığı ile karaciğeri bypass ederek akciğere ulaşmakta mümkündür (3,4). Bronş aracılığı ile sekonder yayılım, intra/ekstra torasik lenfatikler aracılığı ile göğüs duvarına yayılımda görülebilir (3). Ayrıca yumurtaların kuru ve rüzgarlı havada inhalasyon yoluyla alınması sonucu direkt akciğere yerleştiği ve pulmoner kist hidatiğe neden olduğu da raporlanmıştır (4).

Metasestod tarafından aseksüel olarak üretilen ve hidatik sıvı içerisinde bulunan protoskoleksler parazitin fertil formudur (5). Ara konakçıların enfekte dokularının köpekler (ana konakçı) tarafından yenmesi ile protoskoleksler ana konakçının barsaklarına ulaşır (1,3). “Safra tuzlarının” etkisi ile köpeklerin (ana

konakçının) barsaklarında evagine olan protoskoleksler, skoleksleri (vantuz ve diken içeren baş) açığa çıkartarak ana konakçının barsağına tutunurlar (5). Köpeklerin barsaklarına tutunan protoskoleksler 4-7 hafta (32-80 gün) içerisinde yumurta üretebilen erişkin forma geçerler ve döngü tamamlanır (1,3).

İnsan ve ara konakçıya bulaşan evre oncosphere (yumurta) evresi, dokuda hastalık oluşturan evre metasesod evresi, ana konakçıda erişkin parazitin geliştiği evre ise protoskoleks evresidir.

E. Multilokülaris ise 1.2 - 3.7 mm uzunluğundadır (3). Yaşam döngüsünde ana konakçı tilki (daha az oranda köpek, kedi, çakal ve kurt), ara konakçı ise küçük kemirgenlerdir (3).

E. Vogeli 5.6 mm uzunluğu ulaşabilir (3). Ana konakçı köpekler, ara konakçı ise kemirgenler olup dokuda multiple kistlere neden olur (3).

E. Oligarthrus ise 2.9 mm uzunluğa ulaşan, vahşi kedilerin ana konakçı, kemirgenlerin ise ara konakçı olduğu insanlarda nadir görülen bir türdür (3).

2.2. İnsana bulaşma

Ekinekok özellikle çocuklarda köpeklerin tüyleri ile temas veya köpek dışkısı ile kontamine olmuş sebzelerin pişirilmeden yenmesi ve kontamine olmuş su kaynakları ile insanlara bulaşır (1,2,4). İnsandan insana bulaş görülmez (1).

Kist hidatik en sık karaciğerde (%65- 70) görülmekle birlikte ikinci sıklıkta akciğerde (%20-25) görülür (2,3,5,6). Çocuklarda en sık görülen organ akciğerdir ^{2,7}. Intratorasik olarak parankim dışında plevral kalite, fissürler, mediasten, vasküler yapılar, kalp, göğüs duvarı ve diyaframda da görülebilir (7). Daha az sıklıkla beyin , dalak, kemik, böbrek ve hemen hemen tüm organlarda görülebilir (6). Ancak tırnak, diş ve saçlarda görüldüğü bildirilmemiştir (7).

Kistler genellikle tek organda, tek odak şeklinde görülür (3,6). Ancak multiple odak ve birden fazla organda eşzamanlı görülen olgularda mevcuttur (6). Asemptomatik kistler karaciğerde daha fazla görülür (3). Asemptomatik olması ve yüksek birliktelik nedeniyle tüm pulmoner hidatik kistli hastalar karaciğer kisti açısından taranmalıdır (3,6).

Alveoller ekinokok lezyonlarının ise neredeyse tümü karaciğerde görülür (5).

3. Kist yapısı

E. Granulosus ve E. Multikolülaris ile ilgili temel fark oluşturdıkları lezyonlardır (5). E. Granulosus kendine özgü kistik yapısı ile kabuk benzeri adventisya oluşturur ve bu yapı kolayca çevre dokudan ayrılabilir (4,5). E.

Multilokulariste ise metastesod; mikroveziküller, konakçı immünitesi ile ilişkili hücreler, fibrozis ve nekrozun birlikte olduğu infiltratif lezyonlar oluşturur (5). Bu lezyonların sınırları belirgin değildir ve eksantirik büyüyerek karaciğere (veya bulunduğu organa) zarar verir (5).

Kisti çevreleyen dokuda oluşan inflamasyon, ödem ve konjesyon nedeniyle gelişen fibrozis konakçıya ait fibröz bir zarf oluşturarak kisti çevreler (2–4). Konakçıya ait bu tabaka adventisya, perikist olarak adlandırılır (1–3).

Ektokist ince beyaz renkli (transparan), asellüler, kolayca rüptüre olabilen, laminer membran tabakadır ve germinatif membran tarafından oluşturulur (1–4). Laminer membran elektrolit, sıvı ve kolloidlerin geçişini sağlayarak kistin büyümesini sağlar (3). Laminer membran genellikle germinal tabakaya yapışıktır ancak adventisya (perikist) tabakasına yapışık değildir ve aradaki potansiyel boşluk nedeniyle cerrahi sırasında kolayca ayrılabilir (3,4).

Germinal membran (endokist) en içteki tabaka olup parazitin canlı bölümüdür (1–4). İç kısmında skoleks (protoskoleks) ve kız veziküller tomurcuklanır (1,3). Kız veziküller içerisinde skoleks içeren yapılar olup kiste multikistik görünüm kazandırır (1). Akciğerde kız vezikül oluşumu karaciğer kistlerine göre daha nadirdir (1). Germinal membrandan kopan veya kız veziküllerin rüptürü sonucu kist sıvısına dökülen skolekslerin oluşturduğu görünüme “hidatik kum” adı verilir (1–3).

Germinal tabaka tarafından oluşturulan kist sıvısı berrak, kokusuz ve sterildir (3,4). pH ve elektrolit düzeyleri konakçı serumu ile aynı olup internal basıncı 21-61 cmH₂O'dur (3). Antijenik yapıda proteinler içermekte olup alerjik reaksiyonlara ve anafilaksiye neden olabilir (1,3,4).

Morfolojik özelliklerine göre hidatik kistler; 1 - Basit kist, 2 - Kız vezikül içeren kistler, 3 - Ölü veya kalsifiye kistler, 4 - Komplike veya perfore kistler olarak sınıflandırılabilir (3).

4. Klinik

Kist hidatik kliniği değişkendir (1). Yavaş büyüme özellikleri nedeniyle genellikle erişkin yaşta tespit edilirler (6). Çin kaynaklı yayınlarda ortalama tanı yaşı 40 olarak belirtilmiştir (4).

Karaciğerdeki kistler 1 cm/yıl büyürler (3). Akciğer kistleri karaciğer kistlerinden 3 kat daha hızlı büyürler (2). Karaciğerdeki kistler parankim destrüksiyonu (nekroz, abse), safra yolları (biliyer obstrüksiyon) ve kan damarlarının (portal hipertansiyon) basısı sonucu semptomatik olabilir (3,5).

Pulmoner kistler komplikasyon gelişmediği sürece asemptomatik kalabilir (1,2,4,6,7). Semptomlar kistin lokalizasyonuna, boyutuna ve intakt olup olmamasına bağlı değişir (1,3). Kist çapının büyümesi (>5 cm) ve bronş basısı ile atipik semptomlar (öksürük, göğüs ağrısı ve dispne) başlar (1,3,5,6).

Kistin rüptürü, sekonder enfeksiyon ve süpürasyon ile daha spesifik semptomlar görülmeye başlar (1,2,6). Orta lob ve linguladaki kistlerin rüptüre olma riski yüksektir (1). Rüptüre kistin bronşa açılması ile kist komponenti ekspektorasyonu (hydato-ptysis - beyaz soğan zarı, ürüm kabuğu şeklinde membran), prodüktif öksürük, hemoptizi, dispne, ateş, göğüs ağrısı veya anafilaktik şok gelişebilir (1,2,4-6). Tüm kist içeriğinin ekspektorasyon ile atılması sonucu spontan iyileşme teorik olarak mümkündür (1). Bunun yanında kist membranının trakeayı tıkaması sonucu asfiksi ve ölüm de görülebilir (3,4).

Kistin plevral aralığa rüptürü sonucunda pnömotoraks, hidro-pnömotoraks yada effüzyon izlenebilir (2,3,7).

Her hangi bir dokudaki kistin rüptüre olması ateş, ürtiker, eozinofili ve anafilaktik şok ile ilişkilidir (5). Rüptür sonucu açığa çıkan Th-2 hücrel immünite yanıtına bağlı spesifik IgE artışı, yüksek IL5 düzeyleri hem alveoller hem de kistik ekinokta görülmektedir (5). Her ne kadar IgE yüksekliği ve muhtemel bazofilik aktivasyon gösterilmiş olsa da, yoğun fibrozis nedeniyle alveolar ekinokta eozinofili ve alerjik reaksiyonlar daha nadirdir (5).

Rüptüre kistler bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yol açabilir (1). Ayrıca akciğer hidatik kistlerinde asit, periferik ödem, kalp yetmezliği ile birlikte kronik pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arter embolisi görülebilir (1-3). Karaciğer kistlerinin bronkobilyer fistülü sonucunda bilipitizis görülen olgular bildirilmiştir (3).

AIDS hastalarında kistik hidatiğin hızlı büyümesi immün supresyonun etkisine bağlanmaktadır (5). Henüz kanıtlanmasa da kanser ve tedavisi ile ilişkili immün defektlerin alveoller ekinokokun progresyonu üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (5). Immünsupresyonun alveolar ekinokok gelişiminde etkili olduğu hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır (5). Transplant hastaları, malign veya kronik inflamatuvar hastalıklar nedeniyle immunsuprese olan hastalarda alveolar ekinokok saptanması ve progresyonu daha siktir (5).

HLA sistemindeki genetik varyasyon alveolar ekinokok lezyonları ile ilişkilidir (5). Dahası ekinokok enfeksiyonu sonucu nadiren immün kompleks aracılı hastalıklar, nefrotik sendroma yol açan glomerülofrit ve sekonder amiloidoz görülebilir (1,5).

5. Tanı

Akciğer kist hidatiklerinin tanısında X-ray, CT ve seroloji en sık kullanılan tekniklerdir (6).

Röntgen sık kullanılmasına karşı tanı için yetersiz kalabilmektedir (7).

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi kist tanısını koymak için çoğu zaman yeterlidir (6,7).

Kist komponentlerinin daha net izlenebilmesi, kist içeriğini ve çevre dokularla ilişkisini daha net göstermesi nedeniyle göğüs duvarı, mediasten, perikard, plevra lokalizasyonlu kistlerde MRI daha faydalıdır (6,7). Ayrıca MRI sağ alt lob bazal yerleşimli kistlerin karaciğer yerleşimli olup olmadığını da göstermektedir (3). Radyasyon dozunun önemli olduğu hasta grubunda ve çocuk hastalarda MRI daha kullanışlıdır (2). MRI ile kistin değerlendirilmesinde sıklıkla T2-ağırlıklı kesitler kullanılmaktadır (2).

USG karaciğer kistlerinde özellikle endemik bölgelerde sık kullanılan pratik bir tetkiktir (5). Ancak USG'nin akciğer kist hidatiğinde kullanımı sınırlıdır. Periferik akciğer kistleri ve göğüs duvarı kistleri ile birlikte çocuk yaş grubundaki kistlerde USG tanıya katkı sağlayabilir (2,7). Özellikle göğüs duvarı kistlerinde görülen "duvar belirtisi - wall sign" kist hidatiğin ultrason bulgularındandır (2). Kardiyak yerleşimli kistlerde ise transtorasik EKO tercih edilen yöntemdir (7).

Kist hidatikten şüphelenilen hastalarda alerjik reaksiyon ve anafaksi riski nedeniyle TTNA veya TBNA önerilmemektedir (3). Ancak atipik kist hidatik olgularında ayırıcı tanı amacıyla yapılan bronkoskopide endobronşial beyaz-sarı renkli, jelatinöz membranların görülmesi kist hidatik için tipiktir (1,3). Ayrıca perfore hidatik kistlerde balgamda skolekslerin görülmesi kist hidatik için tanı koydurucudur (3).

Özellikle karaciğer kistlerinde (alveolar ekinokok) ayırıcı tanı amaçlı çekilen PET/CT incelemelerinde artmış FDG tutulumu izlenmesi metabolik aktivitenin göstergesidir (5). Kistin aktivitesini değerlendirmede PET/CT'nin yanısıra doppler USG, dual-enerji CT, spektral CT ve MRI faydalıdır (5). Akciğerdeki kistlerin metabolik aktivitesi sıklıkla MRI ile değerlendirilir (5).

Kist hidatik hastalarında %10-30 oranında eozinofil görülür (3,6). Bu tabloya lökositoz ve ESR pozitifliği eşlik edebilir ancak nonspesifiktir (3,6).

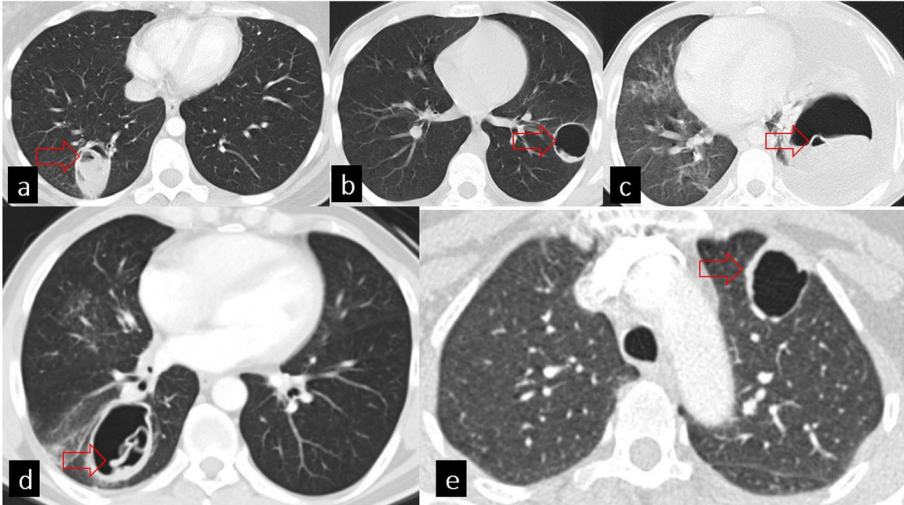
Kist hidatik hastalarında seroloji sıkça kullanılmaktadır (5). Ancak seroloji hem hidatik kist hastalarında, hem de alveolar ekinokokta sadece görüntüleme sonrası tanının doğrulanması ve tedavi takibinde tedavinin etkinliğini belirleme amacıyla kullanılmalıdır (3,5).

5.1. Radyolojik tanı

Pulmoner parankim erişkinde %10-30 oranında tutulurken, çocuklarda ise en sık görülen bölgedir (2,7). Alt loblarda (özellikle sağ alt) %55-70 daha sık görülür (1-4,7). %30 multiple, %20 bilateral olabilir (1,2,7). Akciğerin elastik yapısı ve negatif basınç nedeniyle karaciğere nazaran daha hızlı (karaciğerden 3 kat fazla) büyür ve 1-20 cm arasında değişik boyutlarda olabilir (2,3,7). 10 cm'nin üzerindeki kistler "dev kist" olarak adlandırılır (7). Akciğer elastikiyetinin fazla olması ve immün sistemin gelişmemesi nedeniyle çocuklarda dev kistler daha sık görülür (3,7). Dev kistler genellikle tanı anında asemptomatiktir ve daha sık cerrahi rezeksiyon gerektirir (1).

Pulmoner intakt hidatik kistin radyolojik görüntüsü iyi, keskin sınırlı, yuvarlak yada oval homojen opasitedir (1,2,4,6,7). Santral kistler genellikle yuvarlak görünümdeyken periferik kistler daha oval görünümündedir (7). Periferik kistler daha büyüktür (6). Karaciğerdekinin aksine kalsifikasyon (%0.7) ve kız vezikül oluşumu nadirdir (1-3,6,7). Plevra hidatik kistler bazen kalsifiye olabilir (6).

Tomografide perikist, ekdokist (Laminer membran) ve endokist (germinal tabaka) değişken kalınlıkta tek bir duvar şeklinde görülür (6). Kist duvarı basit pulmoner kistlere göre daha kalındır (4). Kist içeriği ise homojen sıvı dansitesindedir ve düşük HU (3-18 HU) değerine sahiptir (3,6,7). Perfore kistlerde ise fibrozise bağlı HU değeri yüksektir (3). Kist etrafında ise fibrotik değişiklikler nedeniyle dansitede artış izlenir; pnömoni ve karsinom ile karışabilir (2,4).



Şekil 3: Akciğer kist hidatiğinde rüptür belirtileri. a) Cumbo sign b) Mass within cavity sign c) Waterlily sign d) Whirl sign e) Empty cyst sign (7)

Komplike kistler rüptür ve enfekte kistleri içerir (7). Yaş, antihelmintik tedavi, kimyasal reaksiyonlar, kist büyüklüğü ve konakçı immün sistemi %49 olguda kist membranında dejenerasyona ve rüptüre yol açabilir (2,7). Komplike hidatik kistler içerdikleri mukus, enfeksiyon ve hemorajik komponentler nedeniyle intakt kistlere göre daha yüksek HU değerlerine sahiptir (7).

Escudero–Nenerow sign akciğer grafisinde derin inspirasyonda yuvarlak şekilli kistin oval şekle dönmesidir (3). Apikal yerleşimli kistler pancoast tümörüne benzer görüntü verebilir (3).

5.1.1. Kontinue rüptür

Bronş erozyonu sonucu endokist rüptüre olmadan perikist içerisine hava girmesi “kontinue rüptür” olarak adlandırılır (2,4,7). Kist komponentlerinin halen perikist ile çevrili olması ve endokistin sağlam olması nedeniyle ajerjik reaksiyon ve enfeksiyon gelişmez (7). Kontinue rüptür kistin yakın zamanda rüptüre olacağına işaret olarak yorumlanmaktadır (6).

Air crescent - menisküs - moon sign

Bronş erozyonu sonucu perikist ve endokist arasında ince bir hava tabakasının bulunmasıdır (2,4,6,7). Miçetom, rasmussen anevrizması, karsinomalarda da görülebileceğinden dolayı patognomonik değildir (2,6).

Inverse crescent sign

Anterioda hava olmaksızın bronştan gelen havanın posterior kısımda bulunmasıdır (2).

Air bubble - signet ring sign

Perikist ve endokist arasında küçük hava kabarcıklarının bulunmasıdır (2,4,7). Kistin bronş ile ilişkili olduğunun ve enfeksiyonun göstergesidir (7).

5.1.2. Komplet rüptür

Komplet rüptürler ise endokistin rüptüre olmasına bağlı havanın kist içerisine dolmasıdır (4,7). Rüptür kist membranlarının yaş, kimyasallar ve konakçının savunma mekanizması ile dejenerasyonu sonucu gelişir (2). Antihelmintik tedavi ve perkütan aspirasyonda rüptürün diğer nedenleridir (2).

Cumbo - double doom ark - onion peel sign

Endokist ve perikist arasındaki hava miktarının artmasına bağlı olarak endokistin çekilmesi ve yırtılması (2,3,6,7).

Whirl - serpent sign

Kist sıvısının ekspektore edilmesi sonucu geriye kalan kollabe membranların oluşturduğu görüntü (2,6,7).

Waterlily - camelotte sign (nilüfer çiçeği belirtisi)

Endokistin total kollapsı sonucu hava sıvı seviyesi ile birlikte kist sıvısı üzerinde yüzen membranların görünümü (2-4,6,7).

Rising sun - iceberg sign

Endokistin rüptüre olması ile kız veziküllerin tabana çökmesinin oluşturduğu opasitedir (2,6,7).

Mass within cavity sign (inkarsere membran belirtisi)

Kist sıvısının tamamen ekspektorasyonu sonrası boş bir kavite içerisinde çöken solid parçaların oluşturduğu görüntü (2,7).

Empty - dry cyst sign (kuru kist belirtisi)

Kistin tamamen ekspektorasyonu sonucu içi boş, hava ile dolu perikistin görülmesidir (2,4,6,7).

Endokistin rüptürüne ek olarak hidatik kistlerde parankime, ana bronşa ve plevral kaviteye direkt rüptür izlenebilir (7). Parankim rüptürü sonucu kist çevresinde konsolidasyon ve endobronşial uzanım gösteren sentrolabar opasiteler görülebilir (7). Plevral kaviteye rüptür sonucu hidrotoraks ve hidropnömotoraks gelişebilir (2,3,7). Nadiren plevral sıvıda yüzen membranlar görülebilir (2). Hidatik kistlerde intraplevral rüptür olmaksızın reaksiyonel olarak plevral kalınlaşma ve plevral effüzyon izlenebilir (1,2,7). Dekortikasyon ve rezeksiyon gerektirebilir (1).

Enfeksiyon hidatik kistlerin diğer bir komplikasyonudur (2,7). Piyojenik abselerden ayırt edilmesi zordur (2,7). Enfekte kistler intakt kistlere göre daha yüksek HU değerine sahiptir (4,7). Kist duvarının kalınlaşması sonucu oluşan “ring enhancement sign” görülür (2,7). Rüptür belirtileri olan “hava-bubble”, “hava sıvı” seviyeleri” enfekte kistlerde de görülmektedir (2,7). Enfekte kistlerde mediastinal LAP sıklıkla görülür (7).

Kistin kompresyonuna bağlı gelişen atelektazi pnömoni gelişimine yol açar (7). Ayrıca bronşial obstrüksiyon ve distal parankimin destrüksiyonu bronşektazi gelişmesine yol açabilir (7).

5.1.3. Ayrııcı tanı

Pulmoner kistler daha ince duvarlı yapılardır (4). Enfekte hidatik kistler akciğer abseleri ile karışabilmektedir (2,4,6,7). Anti-infektif tedavi sonucu akciğer abselerinde gerileme gözlenirken enfekte kist hidatiklerde radyolojik iyileşme görülmez (4). Ayrıca enfekte hidatik kistlerde artmış dansite maligniteler ile de karışmaya neden olur (4,6,7). Kistin rüptürü sonucu oluşan kaviteler ise tüberküloz, aspergilloma ve nekrotik tümör kaviteleri ile karışabilmektedir (2,4,6,7) Fissürde yerleşen hidatik kistlerde; enkapsüle plevral effüzyon ile ayrımı yapılmalıdır (4). Dev hidatik kistler sıklıkla masif plevral effüzyon ile karışabilir (4). Bazı hastalarda küçük hidatik kistler teratom, timoma gibi kitlelerle karışabilmektedir (4,6,7).

Her ne kadar akciğerde çok nadir görülse de E. Multilokularis tarafından oluşan alveolar ekinekok daha agresif seyirlidir (7). Periferik zonlarda lobuler konturlü düşük dansiteli kitle olarak görülen alveoler ekinekok sıklıkla tümörler ile karışır (7). Kist hidatiğe nazaran çevre dokuları daha fazla invaze eder ve mikrokalsifikasyonlar daha sıktır (7).

5.1.4. Ekstrapulmoner kistler

Akciğer, karaciğer veya dalaktaki kistlerin hematojen yayılımı ile toraks içerisindeki yapılarda hidatik kistler görülebilir (7).

5.1.4.1. Göğüs duvarı

Kemik tutulumu %0.5 - 4 oranında görülür (7). En sık omurga tutulmakla birlikte, sternum ve kaburgalarda tutulabilir (7). Kist hidatiğin kemik tutulumunda perikistik yapının olmaması sonucu agresif progresyon izlenir ve tipik yuvarlak şekil görülmez (7). Zamanla kist kemik dokunun yerini alarak korteksi destrükte eder ve etraf yumuşak dokuya yayılır (7).

Kemik lezyonları iyi tanımlanan, multiloküle, irregüler dallanma gösteren ekspantil litik lezyonlar şeklinde görülür (7). Ekstraosseos kistlerde kalsifikasyon görülebilmekle birlikte intraosseos kistlerde kalsifikasyon nadirdir (7). Tutulan kemikte osteoporoz ve sklerozun olmaması, intervertebral disk aralığında hasarın olmaması ve paraspinal alana yayılım spinal kist hidatiklerin bulguları arasındadır (7). Saf osteolitik lezyonlar patolojik fraktürlere neden olabilarak ağrı ve bulging'e yol açabilir (7).

Ayrııcı tanıda metastaza bağlı osteolitik lezyonlar, nörofibrom, dev hücreli tümörler, kemik kistleri ve tüberküloz düşünülmelidir (7).

5.1.4.2. Yumuşak doku

Genellikle diğer organların uzantısı olarak %0.5 - 4.7 oranında tutulur (7). İzole muskuler tutulum kasların kontraksiyonu ve laktik asit nedeniyle nadirdir (7). Subkutan yumuşak dokuda uniloküler veya kız veziküller içeren multiloküler, kalsifiye olabilen kompleks kistler şeklinde görülebilir (7). Kist rüptürüne bağlı akut inflamasyon ve ödem izlenebilir (7). Ayrıcı tanıda abse, kronik hematoma, sinovial kist, nekrotik yumuşak doku tümörleri ve nekrotik lap'lar yer alır (7).

5.1.4.3. Plevral kavite ve fissürler

Rüptüre hidatik kistler plevraya açılarak plevral effüzyon, hidropnömotoraks, basit veya tansiyon pnömotoraks ve ampiyeme neden olabilirler (7). Genellikle plevral hidatik kist parankime sekonder gelişse de primer olarakta görülebilir (7). Plevral zarlar avasküler olup kist gelişimi kist membranının kalsiyum, klorid, potasyum, üre ve suya karşı geçirgenliği nedeniyle mümkündür (7). Genellikle viseral plevraya ince bir sap ile tutunurlar (7). Subplevral bölgelerde ve fissürde uniloküle veya multiloküle kist şeklinde izlenirler (7). Ayrıcı tanıda ampiyem, plevral kavitenin dermoid kisti, mezotelyoma, sinovial sarkom, bronkojenik kist, lenfoma ve plevral metastazlar düşünülmelidir (7).

5.1.4.4. Diyafram

Nadir görülsede primer ve sekonder olarak gelişebilir (7). Karaciğerin posterior segmentinin diyafram ile direkt ilişkili olması ve peritoneal örtünün olmaması nedeniyle transdiyafragmatik migrasyon görülebilir (7). Transdiyafragmatik migrasyonda kum saati şeklinde ve posteriorde loküle plevral effüzyon şeklinde görülebilir (7). CT görüntülemeye faydalı olsada kist yapısı ve diyafragmatik defektin incelenmesi için MRI gereklidir (7). Sıklıkla kistin çıkartılmasının ardından diyafragmatik tamir gerekir (7).

5.1.4.5. Mediasten

Primer veya sekonder olarak %0-6 oranında görülür (7). Mediastinal kist hidatiklerin %36'sı anterior mediastende, timik bölgede yer alır (7). Uniloküle, multiloküle, komplike ve kalsifik kistler şeklinde görülebilir (7). Ayrıcı tanıda timoma, timik tümörler, teratom ve perikardiyal kist düşünülmelidir (7). Anterior mediastende daha sık görülmesine rağmen kalp ve büyük damarların çevresinde de gelişebilmektedir (7).

5.1.4.6. Kalp

Sıklıkla akciğer kistlerinin hematojen yayılımı veya rüptürü sonucu %0-2 oranında görülür (7). En sık sol ventrikül (%60), interventriküler septum (%10-20), sağ ventrikül ve perikartta izlenir (7). Kardiyak kistlerde transtorasik eko faydalıdır ancak çevre yapılar ile ilişkiyi göstermede yetersizdir (7). CT kalsifikasyonu gösterebilir (7). Internal kist yapısını, çevre ile ilişkisini ve kardiyak fonksiyonları göstermede en etkili tetkik kalp-kapılı MRI'dır (7). Kardiyak kist hidatik özofagus, trakea ve vasküler yapılara bası nedeniyle semptomatik ve ölümcül olabilir (7).

5.1.4.7. Vasküler yapılar

Kist hidatik arter ve venlerde gelişebilir (7). En sık neden kalpteki primer kistin embolizasyonudur (7). Inferior vena kavada ve sağ kardiyak boşluklarda görülebilir (7). CT anjiyografide vasküler lümeni genişleten, yuvarlak kitleler şeklinde izlenebilir (7). MR daha faydalıdır (7). Ayrıcı tanıda intraluminal dolum defektine neden olan tramboemboli ve vasküler sarkomlar düşünülmelidir (7). Yavaş büyüme paterni nedeniyle unrupture vasküler kist hidatikler yıllarca asemptomatik kalabilirler (7). Genişlemeye bağlı öksürük, hemoptizi, nefes darlığı ve göğüs ağrısı semptomları ve rüptüre bağlı anafilaksi hatta ölüm görülebilir (7). Torasik aorta çok nadir tutulmasına rağmen CT'de psödoanevrizma ve duvar erozyonu şeklinde izlenebilir (7).

5.2. Seroloji

Casoni intradermal deri testi ve weinberg kompleman fiksasyon testi düşük spesifite ve sensitivite nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (3,5). Casoni testinde 0.1-0.3 mL koyun hidatik kist sıvısı intradermal enjekte edilerek 5-10 dakika içerisinde gelişen reaksiyona bakılır (4).

Hidatik sıvı içerisinde bulunan antijen B (AgB) ve antijen 5 (Ag5) ekinokokun immün tanısında major antijenik yapılarıdır (5). ELISA yöntemiyle bu antijenlere karşı gelişen IgG antikorları tesbit edilebilir (6). Serum antikor testleri komplike olmuş (rüptüre) veya multiple kistlerde daha iyi sonuç vermektedir (1). Ancak kist cerrahi olarak çıkartılsa da antikorlar postoperatif 4-6 hafta içerisinde yükselir ve takip eden 12-18 ayda düşmeye başlar (3).

Yeni saptanan antijenler (EgTeg, EgAP ve EpC1) kısıtlı çalışmalarda başarılı bulunmuştur (5). Henüz küçük karaciğer kistleri ve akciğerdeki kistler için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip uygun bir antijen tesbit edilememiştir

(5). Metasestodun enkistik yapısı, antikor aracılı hücrel yanıtın aktivasyonunu önlemekte ve tesbit edilebilir düzeyde antikor gelişimini engellemektedir (5).

Alveoler ekinokokta ise seroloji daha güvenilirdir (5). Em2, Em492, EmAp, EmP2, Em10, Em18 tanısıl amaçla kullanılabilir antijenik yapılarıdır (5). Ticari Em2 ELISA testi alveolar ekinokokun klinik tanısında %90 spesifite ve sensitivite ile kullanılmaktadır (3,5). Endemik bölgelerde alveoller ekinokok lezyonu olmayan hastalarda da pozitif olabileceğinden seroloji ilk aşama tanı testi ve toplum taraması için kullanılmamalıdır (5). Ayrıca seroloji immüsuprese alveolar ekinokok hastalarında yanlış negatif sonuç verebilir (5).

5.2.1. Protein biyomarkerlar

Ekinokoklar parazit yüzeyinden ve konakçıdan salınan proteinlerin immün sistemi regüle etmesiyle konakçıda uzun süre yaşamlarını sürdürebilir (5). Hidatik sıvıdaki protein içeriği ve salgın proteinlerin analizi konakçı-kist arasındaki moleküler mekanizmaları anlamamıza yardımcı olabilir (5). Ayrıca bu proteinlerin identifikasyonu takip ve tanısıl amaçlı moleküler biyomarker gelişimine olanak sağlar (5). Bu amaçla pek çok protein araştırılmaktadır (5).

5.2.2. DNA analizi

DNA analiz teknikleri sayesinde ekinokokların diğer sestodlardan ayrımı ve tiplendirme mümkün olmaktadır (5). DNA identifikasyon metodları karaciğerdeki alveolar ekinokok tanısında biyopsi ve ince iğne aspirasyon örneklerinde hali hazırda kullanılmaktadır (5). Ayrıca moleküler tanı yöntemi (LAMP) ile ekinokok yumurtası DNA'sının araştırılması, doğal çevrenin kontamine olup olmadığını tespit etmede ilk basamaktır (5).

6. Tedavi

6.1. Medikal tedavi

Akciğer kist hidatiklerinde altın standart tedavi cerrahidir (1,3,6).

Küçük kistler (<5 cm), cerrahi için kontraendike veya cerrahi kabul etmeyen hastalarda, multiple - dissemine kistlerde, rekürren kistlerde ve intraoperatif hidatik kist kontaminasyonunda ilaç tedavisi endikedir (1,3,6).

6 cm'den büyük rüptür riski olan kistler, inaktif veya kalsifiye kistler, kemik iliği deplesyonu olanlar, özellikle ilk trimesterdaki hamileler içinse ilaç tedavisi kontraendikedir (6).

Kist hidatik tedavisinde kullanılacak olan anti-helmintik ilaç benzamidazol türevleridir (5,6). Mebendazol ve albendazol larval büyümeyi engelleyerek

etki göstermektedir (5,6). Biyoyaralanımının yüksek olması, 11 günde etkinin başlaması ve daha düşük dozlarda, kolay uygulanması nedeniyle albendazol ekinokok hastalarında tercih edilen ilaçtır (1,4–6). Mebendazol ise sadece albendazole karşı ciddi hepatit yan etki gelişen hastalarda tercih edilecek alternatif ilaçtır (5). Albendazol 10-15 mg/kg/gün (2x1) dozunda kullanılır (1,5,6). Tedaviye 3 - 6 ay süresince devam edilmelidir (1,6). Daha önce bilinen aylık kullanım ve 14 günlük ara tedavisinin aksine sürekli kullanım daha etkilidir ve hepatotoksisite riskini arttırmamaktadır (1,6).

Akciğer hidatik kistleri karaciğere nazaran ilaç tedavisine daha duyarlıdır (1). Ayrıca küçük, multiple, ince duvarlı, genç kistler ve kız vezikül içermeyenler ilaç tedavisinden daha fazla fayda görürler (1). Albendazolün ilk 2 ay içerisinde etkili olduğu durumda kistik lezyon 3-6 ay içerisinde küçülerek fibrotik hal alır (1). Çoğu küçük akciğer kisti tedaviden 5-14 ay sonra kendiliğinden kaybolur (1).

Operasyon öncesi albendazol tedavisi özellikle büyük kistlerde kist duvarını incelterek rüptür riskini arttırır (1). Dahası serum ve kist sıvısında yüksek albendazol konsantrasyonuna rağmen kistler canlı kalabilir, ölü kistlerde protoskoleksler canlılığını koruyabilir (1). Bu nedenle postoperatif rekürrensi önlemek için preoperatif albendazol kullanımı sadece rüptüre olmuş kistlerde önerilmektedir (1). Ancak perioperatif albendazol kullanımının cerrahi sırasında plevral disseminasyonu azalttığı da bilinmektedir (4). Antihelmintik tedavi almayan postoperatif hastalarda rekürrens riski yüksek olduğundan postoperatif tüm hastalara 6 ay boyunca albendazol (10 mg/kg/gün) önerilmektedir (1,6).

6.2. Diğer tedaviler

Germinal tabakada bulunan G-protein reseptörleri, serin proteaz, ion kanalları ve nöropeptidler, ve MAPK komponentleri potansiyel ilaç olabilecek proteinlerdir (5). MAPK inhibitörlerinin metasestod ve protoskoleksler üzerindeki ölümcül etkileri araştırılmaktadır (5). Tirozin kiraz inhibitörü nilotinib ve serin treonin kinaz inhibitörü everolimus ile imatinib araştırılan diğer ilaçlardır (5).

Th2 profili, IL5 ve IL10 yüksekliği hem aleveolar hem de kistik ekinokokta görülmektedir (5). Th2 profili ve IL10 düzeyleri kistik ekinokokta tedaviye dirençte etkilidir (5). Ayrıca Th2 ilişkili sitokinler (IL23 ve IL5) alveolar ekinokokun metabolik aktivitesi ile ilişkilidir (5).

Gama knife ve sterotaktik radyoterapi kist hidatik hastalarının tedavisinde denenmiştir (4).

6.3. Cerrahi tedavi

Büyük ve belirgin bası yapan kistler, enfekte kistler ve vital organlara yakın kistler cerrahi olarak çıkartılmalıdır (6). Cerrahide amaç endokistin çıkartılması ile kistin evakuasyonu, kontaminasyonun önlenmesi, bronşial ağzların kapatılması ve rezidual kavitenin ortadan kaldırılmasıdır (1,3,4). Sağlıklı pulmoner parankim mümkün olduğunca korunmalıdır (3,4).

6.3.1. Operasyonun sırası

Multiple kistlerde cerrahi planı büyüklük, rüptür ve disseminasyon riskine göre belirlenir (6,7). Bilateral kistlerde median sternotomi veya iki aşamalı torakotomi uygulanabilir (6). Intakt ve rüptüre kistin varlığında öncelikle intakt kiste müdahale edilmelidir (6). Büyük olan intakt kist önceliklidir (3). Akciğerle birlikte karaciğer ve diğer organlarda eş zamanlı tesbit edilen kistlerde akciğer daima önceliklidir (3). Eş zamanlı akciğer ve karaciğer kubbe kisti olanlarda sağ torakotomi ve phrenicotomi (transdiyafragmatik rezeksiyon) ile tek seansta çıkartılabilir (1,3). Intrakardiyak kistlerde operasyon en kısa zamanda yapılmalı eğer mümkünse median sternotomi esnasında akciğer kistide opere edilmelidir (3).

6.3.2. İnsizyon seçimi

Tercih edilen yöntem sıklıkla posterolateral torakotomidir (1,6). Anterior yerleşimli bilateral kistlerde median sternotomi iyi bir seçenektir (3). Transsternal bilateral anterior thoracotomy anterior veya posterior kistle birlikte intrakardiyak kist varlığında düşünülebilir (3). Genç hastalarda bilateral kistler için aynı seansta bilateral torakotomi uygulanabilir (3). Kum saati görünümündeki (akciğer ve karaciğer) kistlerde torakotomi veya laparotomi tercih edilebilir (3).

Plevral kontaminasyon ve disseminasyon ile bronşial ağzların tam kapatılmaması riski nedeniyle kist hidatik cerrahisinde VATS'ın yerinin sınırlı olduğu düşünülmektedir (1,3,4). Ancak mevcut literatürde temel prensiplere bağlı kalındığı takdirde yüzeysel ve orta büyüklükteki, periferik hidatik kistlerde VATS'ın cerrahi morbiditeyi arttırmaksızın güvenle uygulanabileceğini savunulmaktadır (1,3,6).

6.3.3. Cerrahi teknik

Operasyon tekniği kistin intakt veya rüptüre olması, tek veya çok sayıda olması, unilateral veya bilateral olması, karaciğer kisti ile ilişkisi, akciğer parankim

hasarının varlığına göre değişir (1). Kontralateral akciğerin disseminasyondan korunması için çift lümenli tüp ile entübasyon önerilmektedir (4).

6.3.3.1. Enükleasyon (Ugon metodu)

Kistin intakt germinatif membranı ile çıkartılması - doğurtulmasıdır (6). Küçük, rüptür riski küçük kistler için uygundur (6). Pozitif basınç ile ventilasyon enükleasyona yardımcı olur (1,4,6). Büyük kistlerde rüptür riski nedeniyle uygun değildir (6). Perikistteki bronş ağızlarının kalması nedeniyle hava kaçağı ve açık kavite nedeniyle enfeksiyon görülebilir (6).

6.3.3.2. Kistostomi ve kapitonaj (Barrett metodu)

Kistotomi kist kalitesinin içerisindeki sıvının aspirasyonu ve germinatif membranın dışarı alınmasını ifade eder (Barrett) (6). Büyük kistlerde dekompresyonun sağlanması için enjektör ile kistostomi öncesi kist sıvının azaltılması önerilir (3).

Kapitonaj rezidual kaliteyi azaltarak; enfeksiyon, ampiyem formasyonu ve hava kaçağı riskini azaltırken parankimde şekilsizliğe (atelektaziye) neden olur (1,3,4,6). Kapitonaj sütürlerinin enfekte ve komplike kistlerde laserasyona ve enfeksiyona yol açtığını dolayısıyla kapitonajın gerekmediğini savunanlarda bulunmaktadır (1,3). Dahası kapitonajın postoperatif hava kaçağı ve enfeksiyon açısından fark yaratmadığını belirten yayınlarda bulunmaktadır (1,3). Fissüre ve diyaframatik yüzeye yerleşen kistlerde kapitonaj uygulanmayabilir (3).

6.3.3.3. Kistostomi ve bronşial ağızların kapatılması ile birlikte kapitonaj (Posadas metodu)

Barrett metoduna benzer ancak kapitonaj öncesinde bronşial ağızların tek tek non-absorbable (polipropilen) sütürler ile kapatılmasını içerir (1,6). Enfeksiyon, hava kaçağı, ampiyem formasyonu riskini azaltır (6). Kapitonaja bağlı parankim şekilsizliğine bağlı atelektazi en önemli sorundur (4,6).

6.3.3.4. Kistostomi ve bronşial ağızların kapatılması

Parankim şekilsizliğine neden olan kapitonaj uygulanmaz (6). Artmış hava kaçağı ve enfeksiyon riski söz konusudur (6).

6.3.3.5. Açık aspirasyon (Figuera tekniği)

PAIR yöntemine benzer ancak kız veziküller ve germinal membran aspire edilir (6). Daha invaziv olan bu yöntem artmış hava kaçağı, kavite içinde enfeksiyon ve ampiyem formasyonu ile ilişkilidir (6).

6.3.3.6. Perikistektomi (Perez-Fontana metodu)

Hidatik kistin perikist ile birlikte tümüyle çıkartılmasıdır (6). Perikist parazitin bir parçası olmadığından dolayı hava kaçağı riski artar (3,6). Günümüzde terk edilmiş bir yöntemdir (3).

6.3.3.7. Segmental rezeksiyon

Rüptüre veya küçük hidatik kistlerde uygulanabilir (4,6). Enfeksiyon ve nüksü azaltırken akciğer parankim kaybına ve komplansta azalmaya neden olur (6).

6.3.3.8. Lobektomi

Bir veya daha fazla lobun anatomik rezeksiyonunu ifade eder (6). Lobun %50'den fazlasını tutan, tedaviye cevap vermeyen enfekte kistlerde, multiple unilobar kistlerde; bronşektazi, pulmoner fibrozis, ciddi hemoraji ve destroyed lung gibi sekel durumlarda endikedir (3,6). Ancak literatürde masif hemoptizi haricinde >10 cm'nin (veya %50'nin) üzerindeki kistlerde dahi parankim kalitesinin değerlendirilmesi ve mümkün oldukça parankimin korunması önerilmektedir (1,3).

6.3.3.9. PAIR tekniği

PAIR (Puncture, aspiration, injection and respiration) tekniği karaciğer kist hidatiklerinde sık kullanılır (5). PAIR tekniğinin akciğerde kullanımı bazı sınırlı gruplarda araştırılmış ancak istenen başarı sağlanamamıştır (1,3). Perkütan yöntemler karaciğer kistlerinde başarı ile uygulansa da anafilaksi riski nedeniyle akciğer kistlerinde önerilmemektedir (3).

6.3.3.10. Skolosidal ajanlar

WHO-IWGE protoskolesidal ajan olarak cerrahide %20 hipertonic salin, PAIR'de ise %20 hipertonic salin ve %95 alkol önermektedir (5). Karaciğerde betadin protoskolesidal solüsyon olarak önerilmemektedir (5). Akciğer kist hidatik ameliyatlarında ise yayılımı önlemek amacıyla %20-25 hipertonic salin veya %10 povidon iyot solüsyonu kullanılmaktadır (1,4,6).

6.3.3.11. Nadir durumlar

Plevral kist hidatikte masif hemoptizi gelişebilir (3). Bu durumda acil bronkoskopi ve lobektomi uygulanır (3).

Pulmoner artere migrate olan kist hidatiklerde emboli benzeri semptomlar gelişir (3). Bu durumda tromboendarterektomik girişimler uygulanır (3).

Bilio-branşial fistül kist karaciğer kubbe kistlerinin intratorasik rüptürüne bağlı gelişen bir komplikasyondur (1,3). Bilipitizis görülebilir (3). Cerrahi prensipler aynı olmakla birlikte; intrahepatik kistin evakuasyonu, kist kavitesinin obliterasyonu, akciğerin serbestleştirilmesini ve fistülün diseke edilerek kapatılmasını içerir (1). Karaciğer ve akciğer arasındaki bağlantının kesilmesi elzem olup bu amaçla ERCP, perkütanöz tetkikler ve okreotit kullanılabilir (3). Pulmoner parankim destrüksiyonu sonucu rezeksiyon gerekebilir (1).

7. Takip

Cerrahi sonrası rekürrens %4.6 - 22 arasında görülür (1). Eğer anti-helminetik ilaç verilmezse cerrahi sonrası nüks riski %11'dir (6). Primer etyoloji operasyon esnasında skolekslerin operasyon sahasına dökülmesidir (1). Diğer bir nedense re-enfestasyon veya fark edilmeyen küçük kistlerdir (1). Rekürrent kistlerde ileri yaş ve ko-morbiditesi olanlar haricinde tedavi cerrahidir (1).

Rekürrensin önlenmesi için disseminasyon ve dökülmeyi önleme, uygun postoperatif andazol tedavisi ve re-enfestasyonu önlemek için hasta eğitimi kullanılabilir yöntemlerdir (1).

Hem alveolar hem de kistik ekinokok için takipte ilk 3 ay, ayda bir klinik muayene, KCFT ve X-Ray görülmeli, sonrasında 3 ay arayla takip en az 1 yıl sürdürülmelidir (5,6).

8. Korunma

El hijyeninin sağlanması, sebze ve meyvelerin yenmeden önce yıkanması, başıboş köpeklerin kontrolü, ev kasaplığının önlenmesi, sakatatların köpeklere verilmemesi kist hidatik geçişini önlemede başlıca hususlardır (1,6). Kontrolü sağlamak amacıyla köpeklere praziquantel verilmesi Yeni Zellanda, Tazmania, İzlanda, Kıbrıs, Şili gibi ada ülkeleri haricinde başarısız olmuştur (5).

Ara konakçıların (koyun) EG95 ile aşılması kistik ekinokok geçişini önlemede önemli olup Çin ve Güney Amerika'da uygulanmaktadır (5). Protoskoleks evresi ana konakçının barsaklarında erişkin forma dönüşen evre olup ana konakçı için henüz aşı bulunamamıştır (5). EgM gen ailesi bu amaçla araştırılmaktadır (5).

Kırmızı tilkinin yanında rakun köpekleri ve evcil köpeklerde alveoller ekinokok için ana konakçı olabilirler (5). E. Multilokularis için yemle karıştırılmış preziquantel ve yeme karıştırılmış aşılar yaban hayatından geçiş

için kullanılabilir (5). Çevresel örneklerde (su, toprak, kanalizasyon ve sebze) Ekinokok yumurta DNA'sının tespiti ise yüksek riskli alanları ve insan geçişini belirlemede faydalıdır (5).

Kaynaklar

1. Thapa B, Sapkota R, Kim M, Barnett SA, Sayami P. Surgery for parasitic lung infestations: roles in diagnosis and treatment. *J Thorac Dis.* 2018 Oct;10(S28):S3446–57.

2. Garg MK, Sharma M, Gulati A, Gorski U, Aggarwal AN, Agarwal R, et al. Imaging in pulmonary hydatid cysts. *WJR.* 2016;8(6):581.

3. Toker A, Özkan B, Kaba E. Exotic Infections Requiring Surgical Intervention. In: LoCicero J, Feins RH, Colson YL, Rocco G, editors. *Shields' general thoracic surgery.* 8th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 1099–114.

4. Mao T, Chungda D, Phuntsok L, Benjie T, Dondrup T, Dolma T, et al. Pulmonary echinococcosis in China. *J Thorac Dis.* 2019 Jul;11(7):3146–55.

5. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Mar 20;32(2):e00075-18.

6. Rawat S, Kumar R, Raja J, Singh R, Thingnam SS. Pulmonary hydatid cyst: Review of literature. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(9):2774.

7. Durhan G, Tan AA, Düzgün SA, Akkaya S, Arıyürek OM. Radiological manifestations of thoracic hydatid cysts: pulmonary and extrapulmonary findings. *Insights Imaging.* 2020 Dec;11(1):116.

BÖLÜM II

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI PATOGENEZİ, ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDEKİ SON GELİŞMELER

*Recent advances in the pathogenesis, prevention and
treatment of graft versus host disease*

Demet KIVANÇ İZGİ

*(Arş. Gör.), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana
Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji*

Bölümü e-mail: demet.kivanc@istanbul.edu.tr

ORCID: 0000-0002-2451-5709

1. Giriş

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN), çok sayıda hematolojik malignite ve immün sistem bozuklukları için fonksiyonel bir tedavidir. Allo-HKHN'nin faydalı etkisi, kemik iliği engraftmanını destekleyen ve hazırlık rejiminde hayatta kalan kalıntı kanser hücrelerine karşı graft-versus-tümör (GVT) etkisine aracılık eden donör T hücrelerine bağlıdır. Bununla birlikte, donör T hücre alloreaktivitesinin dezavantajı, insan lökosit antijeni (HLA) doku uyumsuzluğu olan sağlıklı alıcı dokuların saldırısını içeren ve allo-HKHN'den sonra nüks dışı morbidite ve mortalitenin en yaygın nedeni olan graft-versus-host hastalığı (GVHH) olabilir (1-3). GvHH, donör immün hücrelerinin, donör ve konakçı arasındaki doku uyumluluğu farklılıkları nedeniyle konak antijenlerine karşı alloreaktif bir yanıt oluşturması sonucunda ortaya çıkar ve bu da geniş doku hasarına neden olabilir (4). GvHH'de HKHN sırasında hastaya infüze edilen kemik iliği veya periferik kan kök hücre ürünündeki donöre ait immün yetkin T hücrelerinin alıcının doku ve organlarını yabancı (kendinden olmayan) olarak tanınması sonucu meydana gelen immün yanıt, donör T hücrelerini aktive eder ve onlara sitolitik kapasite kazandırır,

ardından aktive olan ve sitolitik kapasite kazanan donör T hücreleri yabancı antijen(ler) taşıyan hücreleri ortadan kaldırmak için alıcı doku ve organlarına saldırır (2).

2. GvHH'nin Sınıflandırılması

GvHH'nin geleneksel olarak akut ve kronik olmak üzere bilinen iki formu varken bu iki hastalık varlığı bazen örtüşebilir. aGVHH, yoğun cilt, gastrointestinal ve karaciğer hasarını içerirken, kronik GVHH, mukozalara ülser tipi yaralar ve akciğerler gibi diğer organlarda yaygın yaralanma ile daha progresif hasarla ilişkilidir (5). Ulusal Sağlık Enstitüleri 2005 ve 2014 yıllarında akut ve kronik GvHH ayrımı ile ilgili yeni uzlaşma kriterleri yayınlamış ve klasik akut GvHH, kalıcı ve/veya tekrarlayan geç başlangıçlı akut GvHH, klasik kronik GvHH ve overlap sendromu olmak üzere GvHH'nin 4 alt sınıfını tanımlamıştır (6,7).

Klasik akut GvHH; Allo-HKHN veya donör lenfosit infüzyonundan (DLI) sonra 100 gün içerisinde ortaya çıkar. Akut GvHH (aGvHH)'nin klinik özelliklerini taşıırken kronik GvHH'nin (kGvHH) tanı ve ayırt edici özellikleri görülmez.

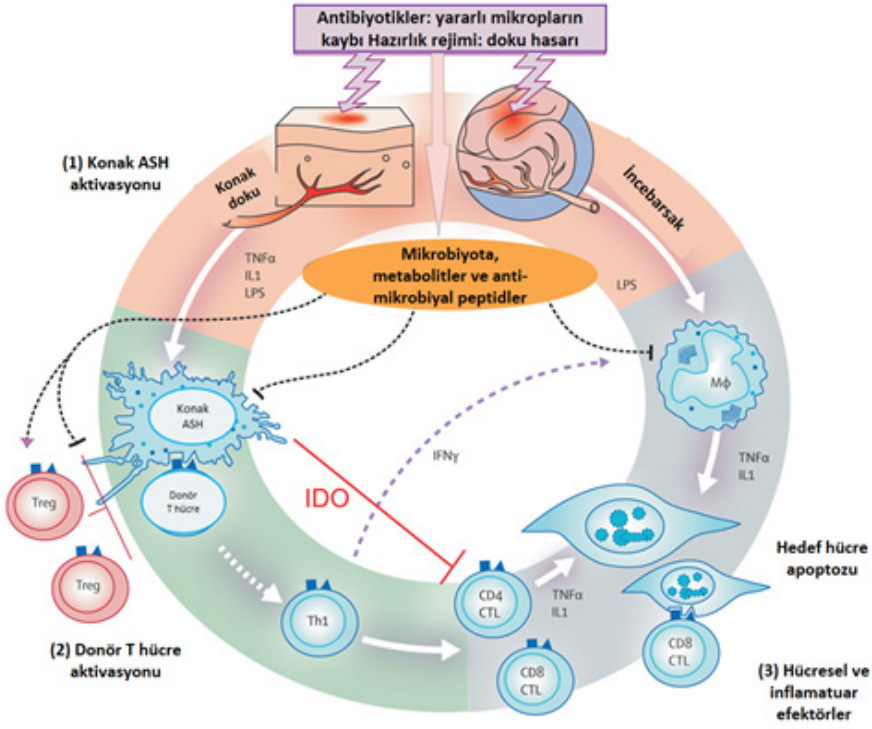
Kalıcı ve / veya tekrarlayan geç başlangıçlı aGvHH; Allo-HKHN veya DLI'dan 100 gün sonra ortaya çıkar. kGvHH'nin tanısal özellikleri görülmezken klasik aGvHH özelliklerini gösterir.

Klasik kGvHH; Allo-HKHN'den sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. aGvHH bulguları yoktur. kGVHH'nin tanı ve ayırt edici özellikleri görülür.

Overlap sendromu; aGvHH ve kGvHH özellikleri bir arada görülebilir.

3. GvHH'nin Patogenezi

aGVHH progresyonu 3 faza ayrılabilir (5);



Şekil 1. akut graft versus host hastalığının patofizyolojisi (8)

Birinci aşamada; HKHN öncesi hastaya uygulanan hazırlık rejimlerinin neden olduğu konakçı doku yaralanmaları, yaralı dokulardan adozin trifosfat gibi hasarla ilişkili moleküler patternlerin (DAMP'ler) (9,10) ve mikrobiyomlardan lipopolisakkarit gibi patojenle ilişkili moleküler patternlerin (PAMP'ler) salınmasına aracılık eder. DAMP'ler ve PAMP'ler, epitelyal yüzeylerde dendritik hücreler, makrofajlar ve konakçının hematopietik olmayan hücreleri gibi alıcı ve/veya donör türevli antijen sunan hücreleri (ASH) aktive ederek bu hücrelerden tümör nekroz faktörü alfa [TNF- α], interlökin 6 [IL-6] gibi çok sayıda proinflammatuar sitokin üretilmesini teşvik eder (11).

Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı, lösin bakımından zengin tekrar ve pirin alanı içeren nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) gibi (12) örüntü tanıma reseptörleri, PAMP'leri ve DAMP'leri tanır (13,14). Dendritik hücrelerin spesifik alt kümeleri (CD103 + DC'ler, CD8a + DC'ler), enflamatuar ortama bağlı olarak GvHH'yi teşvik etme veya iyileştirmede alternatif roller üstlenebilir (15,16).

İkinci aşamada verici T hücreleri önce konağa ait ASH ile (doğrudan antijen sunumu) sonrasında ise donöre ait ASH'ler ile (dolaylı antijen sunumu) etkileşime girerek aktive olurken çeşitli çalışmalarda ASH'ler ile etkileşimin dışında çeşitli MAPK/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar, Aurora kinaz A/Janus kinaz 2 (JAK2) gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri (TF'ler) ve bunların düzenleyicileri ve ayrıca metabolik yollar (glükoliz ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon) da tanımlanmış ve bu yolların da T hücrelerin aktivasyonunda önemli olduğu bildirilmiştir (2,17). Aktive edilmiş donör CD4 + T hücreleri, T-helper 1 (Th1), Th2, Th9, Th17 ve Th22 hücreleri gibi çeşitli alt kümelere farklılaşırken CD8 + T hücreleri sitotoksik T hücrelerine farklılaşır (2).

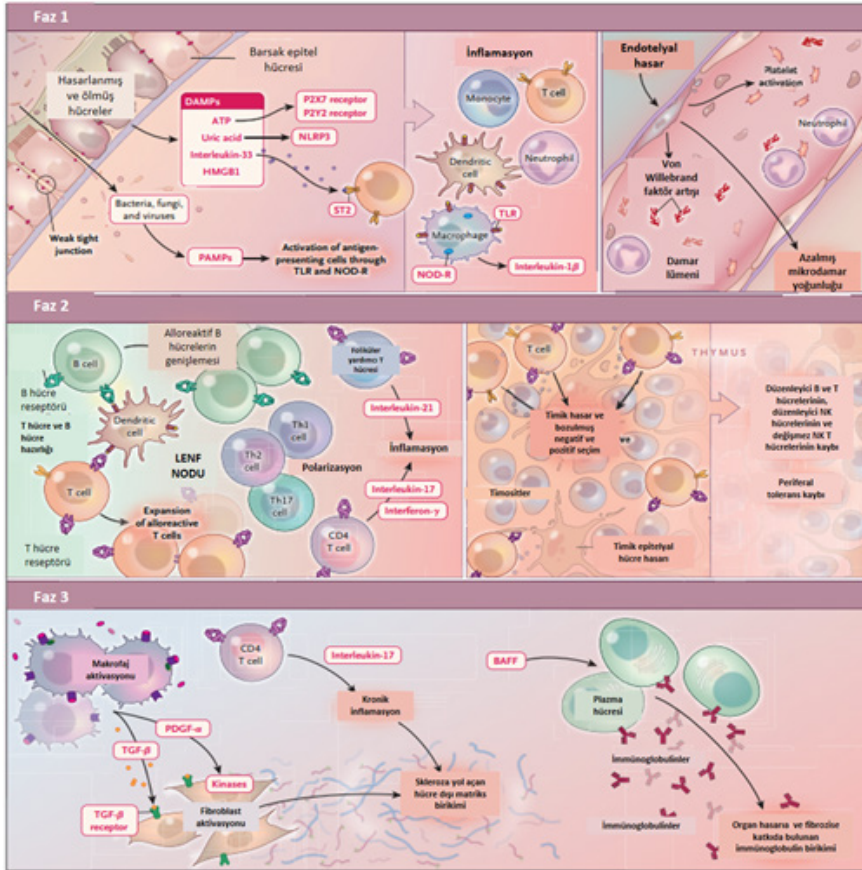
aGvHH gelişiminin son aşamasında; aktive olan T hücre alt grupları kemokinler ve reseptör etkileşimleri yolu ile konakçı dokularına saldırmak için bağırsak, karaciğer, cilt gibi birincil GvHH hedef organlarına göç eder ve buralarda doku hasarına neden olurlar. Bu aşamada, doku hasarının oluşmasında Doğal öldürücü (NK) hücreler ve sitotoksik T hücreleri beraber hareket ederler ve Fas/Fas ligand (FasL) ile perforin/granzim yolunu kullanarak hedef hücreleri lizise uğrattırır. Ayrıca, enflamatuvar sitokinler de sitotoksik T hücreleri ile etkileşime girerek daha fazla doku hasarı ve hedef organda fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkmasını sağlarlar (18,19).

kGVHH'nin patofizyolojisi de 3 faz ile tanımlanabilir (Şekil 2). Birinci fazda, sitotoksik hasar, enfeksiyonlar ve aGvHH'den kaynaklanan doku hasarı, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi hematopoietik olmayan hücrelerin yanı sıra doğal bağışıklık hücrelerini de aktive eder (3). İnterlökin (IL)-33 gibi hasarla ilişkili moleküler patternler ve lipopolisakkarit gibi patojenle ilişkili moleküler patternler dahil olmak üzere inflamatuvar araçlar dolaşıma ve hücre dışı boşluğa salınır. Yapılan çalışmalarda Th17 hücrelerini baskılayan bir IL-12 blokajının, kGvHH'nin cilt, karaciğer ve tükürük bezi belirtilerini azalttığı görülmüş ve bu bulgu bu aşamaya Th17 hücrelerinin de dahil olduğunu düşündürmüştür (3).

kGvHH'nin ikinci fazı adaptif bağışıklık sisteminin aşırı duyarlılığı ve bağışıklık hücresi düzenleyicilerinin azalması ile karakterize edilir. Bu aşamada düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) gibi düzenleyici bağışıklık hücrelerinde bir azalma ile Th1, Th2 ve Th17 hücrelerinde yukarı regülasyon meydana gelir (3).

kGvHH'nin üçüncü fazı, transforme edici faktör- β ve fibroblast aktivasyonuna yol açan trombosit kaynaklı büyüme faktörü üreten aktive makrofajlar tarafından desteklenen anormal doku onarımını içerir. Aktive edilmiş fibroblastlar, hücre dışı matris kolajeni üretir ve büyük ölçüde kolajeni çapraz bağlayarak doku sertliğine katkıda bulunur. Bu süreç, faz II sırasında yukarı regüle edilen Th17 hücreleri tarafından güçlendirilir. kGvHH'deki derin

immünoşpresyon nedeniyle, tekrarlayan enfeksiyonlar kGvHH'li hastaların morbidite ve mortalitesine katkıda bulunan kilit bir faktördür (3).



Şekil 2. kronik graft versus host hastalığının patofizyolojisi (3)

Donör ve konakçı arasındaki HLA eşitsizliğinin derecesi olarak ölçülen genetik benzerlik, GvHH riski ile bağlantılıdır (20) ancak bunun kapsamı belirli lokus uyumsuzluğuna ve greft kaynağına bağlı olabilir (21). Ayrıca, standart donör HLA eşleşmesi nedeniyle, donör minör antijenleri mevcut klinik ortamda daha belirleyici bir rol oynayabilir (22). Ek olarak, otolog HKHN ortamlarında GvHH benzeri bir sendrom da görülebilir, ancak bunun kesin etiyolojik nedeni hala tartışılmaktadır (23).

3.1. GvHH Patogenezinde Hücresel Metabolizmanın Rolü

İmmün hücre metabolizması GvHH'nin patogenezinde önemli bir rol oynar. T hücre farklılaşması, alloreaktif proliferasyonu besleyen glikoliz ile GvHH patogenezinin önemli bir yönüdür. Alloreaktivite, bağışıklık hücrelerinde

sakin bir oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) baskın durumundan ana enerji kaynağı olarak aerobik glikoliz içeren bir anabolik profile metabolik bir kaymaya neden olur. Ek olarak, glutamin ve yağ asidi metabolizması, erken T hücre aktivasyonunda görülen OXPHOS aktivitesini besleyen tri-karboksilik asit (TCA) döngüsü için ara ürünler sağlar (24-27). Artan glikolitik akış, patojenik Th1 ve Th17 hücrelerinin çoğalmasını destekler. Ortaya çıkan yüksek T efektör/Treg oranı, hedef dokularda GvHH patogenezi kolaylaştırır (24,28-30)

Glikoliz, hem T hücrelerinin hem de antijen sunan hücrelerin anabolik aktivitelerini sürdürür. Pro-GvHH metabolizmasının önemli bir özelliği, Th1, Th2 ve Th17 hücre farklılaşmasının yukarı regülasyonu ve Treg'lerin baskılanmasıdır. Yağ asidi oksidasyonu (FAO) ve OXPHOS koruyucu Treg hücrelerini artırırken, glutaminoliz ve yağ asidi sentezi (FAS)'ndeki artış da patojenik hücre alt kümelerini destekler. Glikoliz ve yağ metabolizmasının metabolik inhibitörlerini kullanan klinik öncesi çalışmalar, bu terapötik seçenekleri destekleyen kanıtlar üretmiştir. Glikolitik inhibitörler, FAS inhibitörleri ve FAO promotörleri, patojenik hücre çoğalmasını kısıtlayarak ve bağışıklık düzenleyici alt kümeleri güçlendirerek GvHH'yi iyileştirir. Hayvan çalışmalarında GvHH şiddetini azaltan bu ajanlar tipik olarak patojenik Th17 hücrelerinin baskılanmasının yanı sıra Treg'lerin artmasını da gösterir. Bu nedenle, glikolitik enzim inhibitörleri ve yağ asidi metabolizması modülatörleri gibi metabolik tedaviler, GvHH için umut verici bir terapötik stratejidir (4,31,32).

3.2. GvHH Patogeneğinde Mikrobiyomun Rolü

Normal ve sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası çeşitlidir ve zorunlu anaerobik bakteriler tarafından yönetilmektedir (33,34). Hastaneden taburcu oluncaya kadar birçok HKHN hastası bu çeşitliliği kaybetmekte ve meydana gelen değişiklikler antibiyotik tedavisinden ve GvHH'nin gelişiminden etkilenmektedir (35-37). Sonuçta allo-HKHN; hazırlık rejimi, immün sistem saldırısı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı nedeniyle bağırsak mikrobiyota disbiyozu ile sonuçlanmaktadır (38). 1970'lerde, aGvHH koşullarına maruz kalan mikropsuz fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ilk kez GvHH'yi modüle etmede bağırsak mikroflorasının rolü olabileceği düşünülmüştür (38). Bu tarihten sonra yapılan birçok çalışma, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin, GvHH gelişimindeki farklılıklar ve HKHN'den sonraki diğer sonuçlarla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir (tablo 1) (39).

Bakteri	GvHH/HKHN üzerindeki etkisi	Sonuç	Referans
Clostridium kümesi XIVa/ Blautia	Pozitif	Kemoterapi tedavisi sırasında azaldı	van Vliet MJ, Tissing WJ, Dun CA, et al.. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. Clin Infect Dis. 2009;49(2):262-270
			Zwiehler J, Lassl C, Hippe B, et al.. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. PLoS One. 2011;6(12):e28654
		HKHN hastalarında artan GVHH mortalitesi ile ilişkili düşük nispi bolluk	Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al.. Intestinal blautia is associated with reduced death from graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(8):1373-1383.
		IBD ile ilişkili düşük bolluk	Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al.. Fungal microbiota dysbiosis in IBD [published online ahead of print 3 February 2016]. Gut.
		Farelerde deneysel GVHH'yi iyileştirir	Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, et al.. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. Nat Immunol. 2016;17(5):505-513.

Laktobasil	Pozitif	Farelerde sağkalımı iyileştirir ve deneysel aGVHH'yi azaltır	<p>Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, et al.. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. <i>J Exp Med.</i> 2012;209(5):903-911.</p> <p>Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, et al.. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. <i>Blood.</i> 2004;103(11):4365-4367</p> <p>Ladas EJ, Bhatia M, Chen L, et al.. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2016;51(2):262-266.</p>
Enterokok	Negatif	Kemoterapi tedavisi sırasında artış	<p>van Vliet MJ, Tissing WJ, Dun CA, et al.. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. <i>Clin Infect Dis.</i> 2009;49(2):262-270</p> <p>Zwiehler J, Lassl C, Hippe B, et al.. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. <i>PLoS One.</i> 2011;6(12):e28654</p> <p>Montassier E, Batard E, Massart S, et al.. 16S rRNA gene pyrosequencing reveals shift in patient faecal microbiota during high-dose chemotherapy as conditioning regimen for bone marrow transplantation. <i>Microb Ecol.</i> 2014;67(3):690-699</p>

Buna karşılık mikropsuz koşullar ve antibiyotikler deneysel GvHH'yi hafifletirken (40,41) allo-HKHN hastalarında bakteriyel dekontaminasyonu içeren klinik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (42-44). Daha yakın tarihli çalışmalarda, aGvHH bağırsak iltihabı, genel çeşitlilik kaybı, Lactobacillales'in genişlemesi ve Clostridiales kaybı ile birlikte bağırsak mikrobiyotasındaki büyük değişimlerle ilişkilendirilmiştir (35). Lactobacillales, farelerde önemli bir aGvHH korumasına aracılık etmiş ve allo-HKHN hastalarındaki mikrobiyota paternleri, farelerdekilere yansıtılmıştır.

HKHN sonrası GvHH'nin yokluğunda fareler, mikrobiyota bileşiminde yalnızca hafif değişiklikler sergilerken, murin GvHH, mikrobiyal çeşitlilik kaybı, dysbiosis (bağırsak florasının dengesizliği) dahil olmak üzere bağırsak florasında birçok spesifik değişiklik ile ilişkilidir ve Lactobacillales (Lactobacillus, Enterococcus ve Streptococcus türleri dahil) veya Enterobacteriales (Escherichia, Klebsiella ve Enterobacter türleri dahil) bakteri suşlarının genişlemesi de GvHH üzerinde olumsuz etki yapabilir. Buna ayrıca Clostridiales takımının üyeleri de dahil olmak üzere Firmicutes filumundan zorunlu anaerobik bakteri kaybı eşlik eder (35,45,46). Farelerdeki bu bulguların aksine, insanlarda GvHH ile komplike olmayan allo-HKHN, mikrobiyota bileşimindeki büyük değişikliklerle ilişkilidir (47). Bu tür farkı, allo-HKHN'den sonra hastalarda antibiyotiklerin sık uygulanmasıyla açıklanabilir.

Antibiyotik tedavisi muhtemelen nakil sırasında gözlemlenen mikrobiyota değişikliklerini etkileyen ana faktördür ve yakın zamanda nötropenik ateşi tedavi etmek için kullanılan antibiyotik rejimi seçiminin GvHH insidansını etkilediği gösterilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotikler olan imipenem-silastatin ve piperasilin-tazobaktamın uygulanması, 5 yılda artan GvHH ile ilişkili mortalite ile ilişkilendirilmiştir. 857 allo-HKHN hastası üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, geniş spektrumlu antibiyotikler imipenem-cilastatin ve piperasilin-tazobaktam kullanımının GvHH mortalitesini artırdığını bildirmiş olup benzer bir sonuç, imipenem-silastatin ile tedavi edilen, bağırsak bariyer fonksiyonlarını ve koruyucu mukus tabakasını kaybeden aGvHH farelerinde özetlenmiştir (48). Mikroplar, bağırsak bağırsıklığını etkileyen besinlerden çeşitli metabolitler üretir. Yapılan çalışmalardan üretilen veriler, mikrobiyal metabolitlerin doku onarımı ve bağırsıklık düzenlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (49). Gürer EE ve arkadaşlarının çalışmasında allo-HKHN sonrası mikrobiyota değişikliği gösterilmiştir (50).

Bağırsak çeşitliliği kaybının büyüklüğü, GvHH kaynaklı ölüm, enfeksiyonlar ve HKHN sonrası organ yetmezliği dahil olmak üzere tedaviye

bağlı mortalite (TRM) için bir risk faktörüdür (51). Buna paralel olarak, Weber ve arkadaşları, kommensal bakteriler tarafından üretilen indolden türetilen bir metabolit olan idrardaki idrar 3-indoksil sülfat seviyesinin, bozulmamış bir bağırsak mikrobiyotasının varlığı için bir ölçü olarak kullanılabileceğini ve düşük 3-indoksil sülfat seviyelerinin, HKHN hastalarında daha yüksek TRM oranları ve daha düşük genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (52). Bununla birlikte HKHN uygulanan pediatrik hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, transplantasyondan sonra bağırsak çeşitliliğinin yeniden kazanılmasının genellikle 2 aydan fazla sürdüğünü göstermiştir (53). Bu nedenle, bazı araştırmacılar tarafından, hasta florasını daha iyi koruyabilecek ve bağırsak homeostazını sürdürebilecek alternatif antibiyotik profilaktik stratejileri halen araştırılmaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının GvHH'nin gelişimini nasıl etkilediğini açıklamak için birden fazla mekanizma önerilmiştir. Mikrobiyota, hazırlık rejimi kemoterapisi ve radyoterapi tarafından bozulan bir epitel bariyeri boyunca bakteri akışı veya mikropla ilişkili moleküler modeller (MAMP'ler) yoluyla konakçı hücre iltihabını uyarabilir (54-56). Bu bakteriler ve MAMP'ler daha sonra insan hücreleri üzerindeki patojen ilişkili patern tanıma reseptörleri ile etkileşime girebilir ve GvHH'de etkili olan enflamatuvar hücreleri toplayabilir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası, SCFA bütirat (örneğin, Lachnospiraceae tarafından) gibi metabolitlerin üretimi yoluyla konakçı hücre fizyolojisini etkileyebilir (57). Bütirat, bağırsak epitel hücreleri için birincil enerji kaynağıdır, ancak aynı zamanda inflamatuvar sinyal yollarını da etkiler (58) ve yüksek konsantrasyonlarda bağırsakta yara iyileşmesini hızlandırır (59). Bir murin modelinde, bağırsak mikrobiyotası tarafından yapılan SCFA'ların GvHH'yi zayıflattığı gösterilmiş (60) ve bağırsak dokusundaki düşük bütirat seviyeleri GvHH ile ilişkilendirilmiştir (61). Ayrıca Butiratın GvHH'ye aracılık eden antijenle uyarılan T hücrelerini inhibe etmek için bir histon deasetilaz inhibitörü olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (61-65). Bu veriler, bağırsak bakterileri, metabolitler ve GvHH riski arasında mekanik bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Paneth hücrelerinin kaybı da, insanlarda GvHH riskinin bir belirteçidir (66). Allo-HKHN sırasında paneth hücrelerinin kaybı gibi hastaların gastrointestinal kanallarındaki değişiklikler, bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilir. Benzer şekilde, goblet hücrelerinin kaybı ve bu hücreler tarafından salgılanan ilişkili mukus bariyeri de GvHH'ye bağlanmıştır (67). Kalın bağırsağın mukus tabakası, mikrobiyotayı epitel hücrelerinden uzak tutar ve bu tabakanın kaybı, bağırsaklık hücrelerinin uyarılma fırsatlarını artırabilir. İnce bağırsakta Paneth hücrelerinin kaybı, kalın bağırsakta mukus bariyerinin kaybı

ve hazırlık rejimi kemoradyoterapisi nedeniyle epitel bariyerlerinin bozulması, bağırsakta yoğun bir mikrop güdümlü inflamasyon fırtınası yaratabilir.

Sonuç

Giderek artan sayıda prelinik Allo-HKHN çalışması, GvHH'yi kontrol etmek ve Graft versus Tümör (GVT) etkisini desteklemek için alloreaktif donör T hücreleri yanıtlarını modüle etmede immünmetabolizmanın önemine işaret etmektedir. Metabolik talepleri karşılamak için alloreaktif T-hücreleri, temel metabolik yolları yukarı regüle eder. Hem akut hem de kronik GvHH'de alloreaktif T hücrelerinin metabolik durumu hakkında ayrıntılı bilgi ile, GvHH ve GVT'yi yönlendiren T hücrelerinin metabolik incelenmesi daha uygun hale gelir. Özelleştirilmiş metabolik inhibitörlerle alloreaktif T hücrelerini hedefleyerek, bu durum terapötik olarak kullanılabilir. Ayrıca, alloreaktif T hücrelerini spesifik olarak işaretleyen bir biyoenerjetik profil, yeni bir GvHH biyobelirteç olarak uygulanabilir ve sonuç olarak erken aşamalarda müdahaleyi mümkün kılar. Alloreaktif T hücrelerinin metabolik özgüllükleri hakkında ortaya çıkan veriler, aynı zamanda altta yatan GvHH-patobiyojisini ve geleneksel GvHH tedavilerinde sıklıkla gözlenen komplikasyonları anlamaya da yardımcı olabilir. Hastaların alloreaktif T hücrelerinin derinlemesine biyoenerjetik karakterizasyonu, tedavi kararlarını etkileyebilir. İlaçların etki mekanizmalarına ve T hücrelerinin gerçek metabolik profiline göre seçilmesi, güvenli ve etkili bir tedaviyi hedefleyen daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma yol açabilir.

Ayrıca birçok çalışma, bağırsak mikrobiyotası ile aGvHH'nin patogenezi arasındaki yakın ilişkiyi göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve bileşiminde değişiklikler olarak kendini gösteren mikrobiyota dizbiyosu ve mikrobiyal metabolitlerdeki değişiklikler aGvHH'de belirgindir ve kötü hasta prognozu ile ilişkilidir. Mikrobiyota, bağırsak hemostazını ve bağışıklık tepkisini düzenlemek için doğrudan mikrobiyal yüzey antijenleri veya mikrobiyotadan türetilen metabolitler yoluyla konakçı ile etkileşime girer. Bu nedenle antibiyotikler, prebiyotikler, probiyotikler, postbiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen müdahale stratejileri aGvHH için potansiyel yeni tedavi seçenekleridir.

Kaynakça

1. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in Graft-Versus-Host Disease Biology and Therapy. *Nat Rev Immunol* (2012) 12(6):443–58.

2. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-Versus-Host Disease-Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med* (2017) 377(22):2167–79.

3. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-Versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* (2017) 377(26):2565–79.

4. Mhandire K, Saggu K, Buxbaum NP. Immunometabolic Therapeutic Targets of Graft-versus-Host Disease (GvHD). *Metabolites*. 2021 Oct 27;11(11):736.

5. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550-1561.

6. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-956.

7. Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. 2014 National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: Preface to the series. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015 Mar;21(3):387-388.

8. Ghimire S , Weber D, Mavin E , Wang XN , Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front. Immunol.*, 2017 Sec. Alloimmunity and Transplantation.

9. Wilhelm K, Ganesan J, Müller T, et al.. Graft-versus-host disease is enhanced by extracellular ATP activating P2X7R. *Nat Med*. 2010;16(12):1434-1438.

10. Koehn BH, Saha A, McDonald-Hyman C, et al.. Danger-associated extracellular ATP counters MDSC therapeutic efficacy in acute GVHD. *Blood*. 2019;134(19):1670-1682.

11. Teshima T, Ordemann R, Reddy P, et al.. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med*. 2002;8(6):575-581.

12. Koyama M, Mukhopadhyay P, Schuster IS, et al.. MHC class II antigen presentation by the intestinal epithelium initiates graft-versus-host disease and is influenced by the microbiota. *Immunity*. 2019;51(5):885-898.e7.

13. Taylor PA, Ehrhardt MJ, Lees CJ, et al.. TLR agonists regulate alloresponses and uncover a critical role for donor APCs in allogeneic bone marrow rejection. *Blood*. 2008;112(8):3508-3516.

14. Jankovic D, Ganesan J, Bscheider M, et al.. The Nlrp3 inflammasome regulates acute graft-versus-host disease. *J Exp Med*. 2013;210(10):1899-1910.

15. Koyama M, Cheong M, Markey KA, et al.. Donor colonic CD103+ dendritic cells determine the severity of acute graft-versus-host disease. *J Exp Med.* 2015;212(8):1303-1321
16. Toubai T, Malter C, Tawara I, et al.. Immunization with host-type CD8alpha+ dendritic cells reduces experimental acute GVHD in an IL-10-dependent manner. *Blood.* 2010;115(3):724-735.
17. Hippen KL, Aguilar EG, Rhee SY, Bolivar-Wagers S, Blazar BR. Distinct regulatory and effector T cell metabolic demands during graft-versus-host disease. *Trends Immunol.* 2020;41(1):77-91.
18. Reddy P. Pathophysiology of acute graft versus host disease. *Hematol Oncol* 2003;21(4):149-161.
19. Sung AD, Chao NJ. Acute graft-versus-host disease: Are we close to bringing the bench to the bedside? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(3):285-92).
20. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, et al.. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood.* 2002;99(11):4200-4206.
21. Fernandez-Viña MA, Wang T, Lee SJ, et al.. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2014;123(8):1270-1278.
22. Dickinson AM, Wang XN, Sviland L, et al.. In situ dissection of the graft-versus-host activities of cytotoxic T cells specific for minor histocompatibility antigens. *Nat Med.* 2002;8(4):410-414.
23. Otegbeye F, Gale RP, Lazarus HM. Autologous GVHD? *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(11):1349-1351.
24. Buxbaum N.P., Farthing D.E., Maglakelidze N., Lizak M., Merkle H., Carpenter A.C., Oliver B.U., Kapoor V., Castro E., Swan G.A., et al. In vivo kinetics and nonradioactive imaging of rapidly proliferating cells in graft-versus-host disease. *JCI Insight.* 2017;2:e92851.
25. Gerriets V.A., Rathmell J.C. Metabolic pathways in T cell fate and function. *Trends Immunol.* 2012;33:168–173.
26. Nguyen H.D., Chatterjee S., Haarberg K.M., Wu Y., Bastian D., Heinrichs J., Fu J., Daenthanasanmak A., Schutt S., Shrestha S., et al. Metabolic reprogramming of alloantigen- activated T cells after hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Investig.* 2016;126:1337–1352.

27. Gatza E., Wahl D.R., Oipari A.W., Sundberg T.B., Reddy P., Liu C., Glick G.D., Ferrara J.L. Manipulating the bioenergetics of alloreactive T cells causes their selective apoptosis and arrests graft-versus-host disease. *Sci. Transl. Med.* 2011;3:67ra68).

28. Kumari R., Palaniyandi S., Hildebrandt G.C. Metabolic Reprogramming-A New Era How to Prevent and Treat Graft Versus Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Has Begun. *Front. Pharmacol.* 2020;11:588449

29. Teshima T. Th1 and Th17 join forces for acute GVHD. *Blood.* 2011;118:4765–4767.

30. Hippen K.L., Aguilar E.G., Rhee S.Y., Bolivar-Wagers S., Blazar B.R. Distinct Regulatory and Effector T Cell Metabolic Demands during Graft-Versus-Host Disease. *Trends Immunol.* 2020;41:77–91.

31. Sun F., Wang H.J., Liu Z., Geng S., Wang H.T., Wang X., Li T., Morel L., Wan W., Lu L. Safety and efficacy of metformin in systemic lupus erythematosus: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e210–e216.

32. Piranavan P., Bhamra M., Perl A. Metabolic targets for treatment of autoimmune diseases. *Immunometabolism.* 2020;2:e200012.

33. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al.. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638.

34. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-214.

35. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, et al.. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med.* 2012;209(5):903-911.

36. Holler E, Butzhammer P, Schmid K, et al.. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(5):640-645.

37. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al.. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest.* 2010;120(12):4332-4341.

38. Riwes M, Reddy P. Short Chain Fatty Acids: Postbiotics/metabolites and Graft Versus Host Disease Colitis. *Semin Hematol* (2020) 57(1):1–6.

39. Staffas A, Burgos da Silva M, van den Brink MR. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood*. 2017 Feb 23;129(8):927-933.

40. Miriam J, Jones RW, . Bealmear PM. Mortality and Gross Pathology of Secondary Disease in Germfree Mouse Radiation Chimeras. *Radiat Res* (1971) 45:577–88.

41. van Bekkum JR DW, Heidt PJ, van der Waaji D. Mitigation of Secondary Disease of Allogeneic Mouse Radiation Chimeras by Modification of the Intestinal Microflora. *J Natl Cancer Inst* (1974) 52:401–4.

42. Storb R, Prentice RL, Buckner CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg J, et al.. Graft-Versus-Host Disease and Survival in Patients With Aplastic Anemia Treated by Marrow Grafts From HLA-Identical Siblings. *New Engl J Med* (1983) 308(6):302–7.

43. Vossen JM, Heidt PJ, Berg H, Gerritsen EJA, Hermans J, Dooren LJ. Prevention of Infection and Graft-Versus-Host Disease by Suppression of Intestinal Microflora in Children Treated With Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1990) 9(1):14–23.

44. Petersen FB, Buckner CD, Clift RA, Nelson N, Counts GW, Meyers JD, et al.. Infectious Complications in Patients Undergoing Marrow Transplantation: A Prospective Randomized Study of the Additional Effect of Decontamination and Laminar Air Flow Isolation Among Patients Receiving Prophylactic Systemic Antibiotics. *Scand J Infect Dis* (1987) 19(5):559–67.

45. Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, Shimoji S, Nakamura K, Uryu H, Shimoda S, Iwasaki H, Shimono N, Ayabe T, et al. Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of alpha-defensins. *Blood*. 2012.

46. Heimesaat MM, Nogai A, Bereswill S, Plickert R, Fischer A, Loddenkemper C, Steinhoff U, Tchaptchet S, Thiel E, Freudenberg MA, et al. MyD88/TLR9 mediated immunopathology and gut microbiota dynamics in a novel murine model of intestinal graft-versus-host disease. *Gut*. 2010;59:1079–1087.

47. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, Lee YJ, Dubin KA, Socci ND, Viale A, et al. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2012.

48. Shono Y, Docampo MD, Peled JU, Perobelli SM, Velardi E, Tsai JJ, et al.. Increased GVHD-Related Mortality With Broad-Spectrum Antibiotic Use

After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Human Patients and Mice. *Sci Trans Med* (2016) 8(339):339ra71–ra71.

49. Mohamed FA, Thangavelu G, Rhee SY, Sage PT, O'Connor RS, Rathmell JC, Blazar BR. Recent Metabolic Advances for Preventing and Treating Acute and Chronic Graft Versus Host Disease. *Front Immunol*. 2021 Oct 12;12:757836.

50. Gürer EE, Oguz FS, Besisik SK, Aktas Z, Gulbas Z, Oncul MO, Sezerman U. Gut microbiota effects in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *J Ist Faculty Med* 2022;85(3):296-304.

51. Taur Y, Jenq RR, Perales MA, et al.. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124(7):1174-1182.

52. Weber D, Oefner PJ, Hiergeist A, et al.. Low urinary indoxyl sulfate levels early after transplantation reflect a disrupted microbiome and are associated with poor outcome. *Blood*. 2015;126(14):1723-1728.

53. Biagi E, Zama D, Nastasi C, et al.. Gut microbiota trajectory in pediatric patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(7):992-998.

54. Gerbitz A, et al. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. *Blood*. 2004;103(11):4365–4367. doi: 10.1182/blood-2003-11-3769.

55. Cooke KR, et al. LPS antagonism reduces graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia activity after experimental bone marrow transplantation. *J Clin Invest*. 2001;107(12):1581–1589.

56. Schwab L, et al. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. *Nat Med*. 2014;20(6):648–654.

57. Smith PM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569–573.

58. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3(10):858–876.

59. Ma X, Fan PX, Li LS, Qiao SY, Zhang GL, Li DF. Butyrate promotes the recovering of intestinal wound healing through its positive effect on the tight junctions. *J Anim Sci*. 2012;90(suppl 4):266–268.

60. Gilbert KM, Boger S, Fifer EK. Butyric acid derivative induces allospecific T cell anergy and prevents graft-versus-host disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2003;25(1):13–27.

61. Mathewson ND, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol.* 2016;17(5):505–513.

62. Gilbert KM, Boger SR, Price P, Fifer EK. T cell tolerance induced by histone deacetylase inhibitor is mediated by P21cip1. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2005;27(4):545–564

63. Soderberg LS, Boger S, Fifer EK, Gilbert KM. Macrophage production of inflammatory mediators is potently inhibited by a butyric acid derivative demonstrated to inactivate antigen-stimulated T cells. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(9):1231–1239.

64. Choi SW, et al. Histone deacetylase inhibition regulates inflammation and enhances Tregs after allogeneic hematopoietic cell transplantation in humans. *Blood.* 2015;125(5):815–819.

65. Furusawa Y, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504(7480):446–450.

66. Levine JE, et al. Low Paneth cell numbers at onset of gastrointestinal graft-versus-host disease identify patients at high risk for nonrelapse mortality. *Blood.* 2013;122(8):1505–1509.

67. Ara T, et al. Degree of intestinal goblet-cell loss is associated with severity of GvHD and transplant outcome, and goblet cell growth factor IL-25 mitigates GvHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):S169–S170.

BÖLÜM III

MESANE KANSERİNİN İMMÜNÖBİYOLOJİSİ

Immunobiology of Bladder Cancer

Demet KIVANÇ İZGİ

*(Arş. Gör.), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana
Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji
Bölümü, e-mail: demet.kivanc@istanbul.edu.tr
ORCID: 0000-0002-2451-5709*

1. Giriş

Mesane kanseri, dünya çapında tahminen 500.000 yeni vaka ve 200.000 ölümden sorumludur (1,2). Yaşam boyu mesane kanseri riski erkeklerde yaklaşık %1,1 ve kadınlarda %0,27'dir. Batı toplumlarında, büyük ölçüde kanserojene maruz kalma nedeniyle daha yüksek insidans bildirilmiştir (1).

2. Risk Faktörleri

İleri yaş ve sigara kullanımı mesane kanseri için en büyük risk faktörüdür ve ortalama tanı yaşı 70 ile 84 arasındadır (3). Bu bulgu, tütün dumanı ve daha az sıklıkla benzen kimyasalları ve aromatik aminler gibi kanserojenlere maruz kalmanın yanı sıra DNA'yı onarma yeteneğinde yaşa bağlı bir azalma ile de açıklanmaktadır ve sigara kullanımının yoğunluğu ve süresine bağlı olarak da risk artmaktadır (4). Erkekler, kadınlara göre 3 ila 4 kat daha fazla sıklıkla mesane kanseri teşhisi konmakta ve bu durum yaşam tarzına ve kanserojenlere daha fazla maruz kalmaya bağlanmaktadır ancak prostat büyümesi ve idrar retansiyonu olan erkeklerde karsinojenlerin idrarla atılımının durması da riski artırabilmektedir (4,5). Kadınlarda hematüri genellikle enfeksiyona atfedilmekte, bu da mesane kanseri tanısında gecikmelere ve sonuç olarak kadınlarda kanser ilişkili ve genel sağkalımın daha kötü olmasına neden olabilmektedir (5). Ayrıca kadınlar ve erkekler arasındaki hormon düzeyi (androjen-östrojen) ve

hormon reseptörleri farklılıklarının da mesane kanserinin erkeklerde daha sık görülmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (6-8).

Bakteriyel enfeksiyonlar ve Schistosoma hematobium (özellikle Kuzey Afrika'da yaygın) enfeksiyonları, kronik kalıcı Foley kateterleri ve mesane büyümesi öyküsü gibi kronik enflamatuvar durumlar, ürotelyal maligniteye zemin hazırlayan hücrel proliferasyonda artışa neden olmaktadır (9,10). Prostat, rektum veya serviks kanseri için uygulanan pelvik radyasyon ve alkilleyici bir sitotoksik kemoterapi ajanı olan siklofosamid de mesane kanseri riskini arttıran faktörler arasındadır (11-16).

Mesleki maruziyetler uzun süredir mesane kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir. En büyük risk altındaki meslekler arasında boya, kauçuk, petrol ürünleri işleyen endüstriyel alanlar ve boya işçileri yer alırken, mesane kanserine bağlı ölüm açısından en büyük risk elektrik ve kimyasal işlem işçilerinde görülmektedir (17,18).

Epidemiyolojik çalışmalar ayrıca ürotelyal kanser gelişiminde genetik faktörlerin rolünü de göstermiştir. Mesane kanserli yaklaşık 600 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %14'ünde kalıtsal mesane kanseri riskine yol açabilen germ hattı DNA'sında varyantlar tespit edilmiş ve bu varyantların %83'ünün DNA hasarı onarım genlerinde olduğu bildirilmiştir (19). Bununla birlikte, N-asetiltransferaz 2 (NAT2) ve glutatyon S-transferaz- μ 1 (GSTM1) olmak üzere iki kanserojen detoksifiye edici gendeki polimorfizmler artan risk oluşturmaktadır

3. Evrelendirilmesi

Avrupa ve Kuzey Amerika'da mesane kanserlerinin %90'ından fazlası ürotelyal karsinomdur. Diğer histolojik tipler arasında skuamöz, adenokarsinom, mikropapiller, küçük hücreli ve plazmasitoid bulunur. Şistozomiyaz insidansının yüksek olduğu bölgelerde skuamöz hücreli karsinom daha yaygındır ve mesane kanseri en yüksek insidansa sahip kanser olabilir. Bu tümörler, infiltrasyon derecesini (Tis-T4) tanımlayan Tümör-Nod-Metastaz sistemi (TNM sistemi) kullanılarak evrelendirilir ve hücrel özelliklerine göre derecelendirilir. Günümüzde kullanımda olan iki sınıflandırma sistemi mevcuttur. Teşhis anında mesane kanserlerinin yaklaşık %60'ı kasa invaziv olmayan (evre Ta) düşük dereceli papiller tümörler %20'si ise kasa invaze mesane kanserleridir. Ayrıca epitelyal bazal membranı geçen ancak kasa invaze etmeyen evre T1 tümörler de kasa invaze tümörler gibi çoğunlukla yüksek derecelidir (20).

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri (NMIBC'ler) yaklaşık %50-70 oranlarında nüks edebilmekte, ancak nadiren invazyona ilerlemektedir ve

beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %90 olarak bildirilmiştir (21). Bu hastalar sistoskopi ile izlenmekte ve uzun yıllar boyunca birden fazla rezeksiyon olabilmektedir (22).

Kasa invaze mesane kanserleri (evre T2 ve üstü) için, beş yıllık sağkalım oranının %50'den düşük olduğu ve yaygın metastaz progresyonu ile daha az olumlu prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Sistemik tedavi için yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır (23). Mesane kanseri için iyileştirilmiş tedavi geliştirilmesi, ürotelyal karsinom patogenezi ve moleküler biyolojinin ayrıntılı olarak anlaşılmasını gerektirmektedir.

4. Patogenez

4.1. Mesane kanserinin moleküler patogenezi

Ürotelyal karsinomun oluşumunun altında yatan mekanizmalar çok sayıda ve karmaşık olup, detayları hala tam olarak anlaşılammış ancak birkaç mekanizma açıklığa kavuşturulmuştur. Mesane kanseri gelişimini tanımlamak için invaziv yol ve invaziv olmayan yol olmak üzere iki yol kullanılmaktadır (24). Ürotelyum, normalde her 6 ila 12 ayda bir yenilenen, mesane dokusunu döşeyen bazal hücreler, ara hücreler ve şemsiye hücrelerden oluşan epitel tabakasıdır (25,26). Bu doku kendini yenileme yeteneğine sahip ürotelyal kök hücreler içerir ve bu da onu malign transformasyona karşı çok daha duyarlı hale getirir (25). Kanser, hiperplastik ürotelyumun mesanenin lümenine doğru büyümeye başlamasıyla gelişir. Bu genellikle fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 (FGFR3) ve Harvey sıçan sarkoma viral onkogen (HRAS) dahil olmak üzere birçok proto-onkogendeki genetik değişikliklerin sonucudur (25,27,28). FGFR3'teki mutasyonlar papiller tümörlerin %75'inde tespit edilmişken, HRAS mutasyonları vakaların %30'unda mevcuttur (25). Her iki onkogenin de Ras/MEK/ERK yolunun aktivasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca PI3K, TSC1, PTCH, CDKN2A ve DBC1'deki mutasyonlar hem invaziv hem de invaziv olmayan kanser türlerinde yaygın olarak tespit edilmiştir (29,30).

4.2. Mesane kanseri patogenezinde enflamasyon

Enflamasyon, mesane kanserinde sıklıkla görülür. Üretra ve mesane iltihabı şistozomiyaz gibi enfeksiyonlar enflamasyona neden olur ancak iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH), uzun süreli kalıcı kateter kullanımı ve mesane, böbrek ve üreter taşları dahil olmak üzere bulaşıcı olmayan birkaç neden de enflamasyon oluşumuna katkıda bulunabilir (31-33). Enflamasyon, tümör anjiyogenezini, proliferasyonunu ve hayatta kalmasını destekleyen

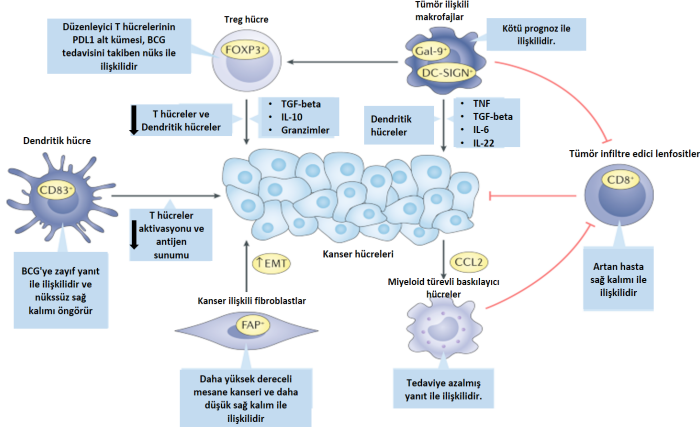
çeşitli pro-tümör sitokinlerinin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Kemokinlerin, proteazların ve kemotaktik olmayan sitokinlerin karmaşık etkileşimi nedeniyle mesane dokusunun normal fonksiyonu bozulur ve bu durum kanser hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalması ile sonuçlanabilir (34). Bununla birlikte doku yapısında meydana gelen değişikliklerin hem lokal yayılım hem de uzak metastazı kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca enflamasyonlu dokularda oksijen türlerinin üretiminin de kanser hücrelerinde mutasyon oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (31-33). Sonuçta, kronik inflamasyonun kanserin gelişimi ve metastazında ciddi bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (25). Fakat, mesane kanserini akut inflamasyona duyarlı hale getiren mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır.

Enflamasyon bölgelerinde nötrofiller ve monosit/makrofajlar; süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve nitrik oksit gibi reaktif oksijen türleri üretir (31). Bu reaktif türler, RNA'ları, proteinleri ve lipitleri değiştirmenin yanı sıra hem çift hem de tek sarmallı DNA'da kırılmalar meydana getirebilir. Nitrik oksit, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) üreten enzim, RNA ürünleri ile birlikte sağlıklı mesane dokusunda bulunmazken ürotelyal hücreli karsinom mesane tümörlerinde tespit edilmiştir. Ek olarak, anjiyogenezde görülen bir etki olan mikrodamar yoğunluğu, iNOS içeren mesane ürotelyal hücreli karsinom tümörlerinde önemli ölçüde artmıştır. İkincil aminler, kanserojen bir bileşik olan N-nitrozaminleri oluşturmak için nitrik oksit ürünleri ile etkileşime girebilmelerinden dolayı N-nitrozaminler, mesane kanseri patogenezinde doğrudan etkili olabilirler (31,35). İnflamasyon sırasında üretilen hidrojen peroksit, ürotelyal hücre tümör oluşumunu destekleyebilir ve tümör hücrelerinin büyümesi ve gelişmesi, kronik inflamasyonun bir sonucu olarak salınan sitokinler tarafından sağlanır.

Mesanenin konak savunması birincil olarak doğal bağışıklık sistemi tarafından gerçekleştirilir. Mesanede bu savunma, epitel yüzey bariyerlerinden, sıkı bağlantılardan, sitokinlerden, fagositlerden, antimikrobiyal moleküllerden, patojenik mikroorganizmaları tanımak için tasarlanmış reseptörlerden ve idrarın üriner sistem yoluyla yoğun boşaltma etkisinden oluşur (36,37). Patojenler ürotelyumu geçtikten sonra, toll benzeri reseptörler (TLR'ler) tarafından tanınır ve bu sayede immün yanıt aktive olur (38). Miyeloid hücreler, fare modellerinde üriner sistemden patojenlerin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, üropatojenlerin, birincil olarak Polimorfonükleer nötrofil lökositlerin etkisini inhibe ederek doğal bağışıklık sistemi yanıtını baskıladığı bilinmektedir (39).

4.3. Mesane kanseri patogeneğinde immün sistem hücreleri

İmmün sistem hücreleri, mesane kanserinin patogeneğinde karşıt roller oynar. Doğal immün sistem hücreleri pro-tümör etkisi üretirken, adaptif immün sistem hücrelerinin anti-tümör etki ortaya çıkardığı düşünülmektedir (40). (Şekil 1).



Şekil 1. Tümör büyümesini ve saldırganlığını modüle etmede kanser hücreleri, stromal hücreler ve bağışıklık hücreleri arasındaki sinyalleşme (41)

4.3.1. Miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDSC'ler)

granülositler, makrofajlar ve dendritik hücrelerin oluşumu için önemli immün progenitörlerdir. MDSC'lerin, anjiyogenezi ve lenfanjiyogenezi desteklemenin yanı sıra tümör hücresi sağkalımını teşvik ederek tümörün metastazda da rol oynadığı bildirilmiştir (42). MDSC'lerin, VEGF, TNF, IL-1β ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) dahil olmak üzere faktörlerin salınması yoluyla anjiyogenezi uyardığı gösterilmiştir (43). Yapılan çalışmalarda, MDSC'lerin, en azından kısmen, lokal inflamasyon nedeniyle, kanserli mesane dokusunun mikroçevresindeki değişikliklere bağlı olarak bir immünosupresif pro-tümör fenotipi geliştirebileceği öne sürülmüştür (44).

4.3.2. Nötrofiller

Nötrofillerin mesane kanseri üzerindeki iki yönlü etkilerinin olduğu görülmektedir. Bir yandan birkaç önemli antikanser fonksiyona hizmet eden kanserli hücreleri hedeflerken bir yandan da aşırı inflamasyonu uyarırlar, habis hücrelere büyüme faktörleri salırlar, matris parçalayıcı enzimler salgırlar ve

aynı zamanda VEGF içeren majör hücrelerdir (45). Tüm bu faktörlerin uzun vadeli etkilerinin kanseri indüklediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda mesane kanserli hastalarının 3 nötrofil proteini olan, insan nötrofil proteini-1, -2 ve -3 (HNP 1-3) düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Üç HNP proteini, lökositlerin toplanmasına yardımcı olan ve metastaza katkıda bulunabilecek proteinler olan a-defensinlerin alt tipleridir. HNP'lerin mesane kanserindeki doğrudan etki mekanizması henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen HNP 1-3'ün dolaylı etkileri, tümör hücresi proliferasyonunun ve potansiyel olarak tümör anjiyogenezinin uyarılmasını içermektedir (46,47).

4.3.3. Makrofajlar

Tümörle ilişkili makrofajların (TAM) mesane karsinomlarında anjiyogenezi teşvik ettiği gösterilmiştir (25,48). Makrofajlar, mevcut sitokinlerin tipine göre M1 ve M2 alt kümelerine ayrılabilir. Enflamatuar koşullar altında, makrofajlar fenotiplerini değiştirir ve reaktif oksijen türleri üreten, TNF- α ve IL-12 dahil olmak üzere sitokinleri salgılayan ve yardımcı T hücreleri (Th) aktive eden daha M1 benzeri veya klasik olarak aktive edilmiş makrofajlar (CD86 + iNOS + TLR2 + MHCII yüksek) haline gelir. Çoğu durumda M1 makrofajları hücre çoğalmasını yavaşlatır ve dokuların zarar görmesine neden olurken, M2 makrofajları hücrelerin çoğalmasını uyarır ve doku onarımına yol açar (49,50). TAM'lar (CD163 +) tümör büyümesini uyarın ve vaskularizasyonu destekleyebilen vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), TNF-a, IL-8, epidermal büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF)'nü de içeren sitokinleri salgılar. Mesanedeki kapsamlı anjiyogenez, yüksek oranda vaskülarize tümörlerin oluşumuyla sonuçlanır (48). M1 makrofajlarının mesanede karsinogenezi teşvik ettiği görülmektedir. Bu, sırasıyla EMT ve bazal membran bozulmasıyla sonuçlanan MMP-9 ekspresyonunun yanı sıra Stat3 yolunun aktivasyonu yoluyla gerçekleşir. M2 makrofajların mikroortamlarına bağlı olarak mesane tümörleri üzerinde değişen etkileri vardır. Hipoksik koşullarda M2 hücreleri, BCG tedavisi yanıtlarını iyileştiren artan VEGF, TNF- α , COX-2, IL-1 β ve MIF üretimini teşvik ederken, alternatif olarak normoksik koşullar altında M2 hücreleri, IL-12, IL-18, IL-1p ve TNF-a sekresyonunu inhibe ederek immünosupresyona neden olur (40).

4.3.4. Dendritik Hücreler

antijen sunun hücreler arasında, antikanser bağışıklığının en etkili indükleyicileri olarak bilinirler (51). Yapılan çalışmalarda mesane kanserli

bireylerin idrarında olgunlaşmamış dendritik hücreler bulunmuş (52) ve bunların ex vivo olarak mesane tümörlerinden buraya göç etmiş olabilecekleri düşünülmüştür. Başka bir teori ise bu durumun tümör hücrelerinin dendritik hücrelerin uyarılması ve olgunlaşma faktörlerinin salınmasını engellemesinin bir sonucu olabileceğini öne sürmektedir. Olgunlaşmamış dendritik hücreler, T hücresi enerjisine neden olan T lenfosit aktivasyonunu başlatma konusunda daha az yetenekli oldukları için, mesane kanseri hastalarında olgunlaşmamış dendritik hücrelerin varlığı tümör gelişiminin desteklenmesiyle sonuçlanır (52). Ayrıca literatürde yer alan bazı çalışmalar dendritik hücreleri uyarma yeteneğine sahip olup mesane kanserinin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı tespit edilen iki sitokin olan, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve TNF- α 'yı karakterize etmiştir (53).

4.3.5. T lenfositler

T-lenfositleri, tümör mikroçevresinde yaygın olarak bulunmakta olup bu hücrelerin mesanede tümör oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (42). T hücresi alt kümeleri, mesane karsinomunda hem tümör destekleyici hem de tümör baskılayıcı roller sergileyebilir. Yapılan çalışmalarda TH 17 hücresi oranlarının, periferik kana göre mesane tümörlerinde yükseldiği (42), T-düzenleyici lenfosit (Treg) seviyelerinin ise azaldığı bildirilmiştir (54). T-lenfositlerinden salınan IL-2, Treg'lerin baskılayıcı yeteneğini azaltmanın yanı sıra Treg hücrelerinin TH 17 hücrelerine dönüşümünü teşvik edebilir. Yapılan çalışmalarda TH 17 hücreleri ve Treg'ler arasındaki dengenin tümör oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (55). Ayrıca tümör dokusunda yüksek Treg seviyelerinin varlığı da kötü prognoz ile ilişkilidir. Satyam ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışma sonucunda TH 1 sitokinlerinin mesane kanserinde baskılandığını, buna karşın TH 2 sitokinlerinin tercihen eksprese edildiği bildirilmiştir (56).

5. Sonuç:

Mesane kanseri üzerine yapılan kapsamlı araştırmalar sonucunda patogeneze katkıda bulunan pek çok faktör tanımlanmış olmasına rağmen, alta yatan hücre ve moleküler mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle inflamasyonun mesane kanseri gelişimi, invazyonu ve metastazında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnflamasyon bölgelerinde oluşan reaktif oksijen türleri bazı genlerdeki mutasyonları indüklemekte böylece proteinleri ve lipitleri değiştirmektedir. Mesane kanserlerinin büyük bir çoğunluğunda

normal ürotelyumun kanserli dokuya farklılaşmasında potansiyel rolleri olduğu düşünülen HRAS ve FGFR3 gibi çeşitli genlerde mutasyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca, epitelyal mezenkimal geçişte yer alan ZEB ve SNAIL gibi transkripsiyon faktörlerinin artan aktivitesi, muhtemelen sağlıklı hücrelerin transformasyonunu ve dolayısıyla mesane kanseri patogenezinde epitelyal plastisiteyi indüklemektedir.

Bağışıklık sisteminin işlevlerinden biri, kanserli hücreleri apoptoz veya fagositoz yoluyla yok etmektir. Fakat bağışıklık hücreleri, salgıladığı bir takım faktörler ve yaptığı girişimlerle tümör hücrelerini yok etmeye çalışırken, genellikle amacı dışında tümör istilasına neden olan çeşitli faktörlerin oluşumunu da teşvik etmekte ve anjiyogenez indüklemektedir. Nötrofiller, monosit/makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücre sayılarının mesane kanserinde yükseldiği bilinmektedir. Fakat nötrofiller ve makrofajlar, aynı zamanda tümör anjiyogenezini ve kanser hücresi çoğalmasında destekleyen faktörleri de salgılayarak mesane kanseri patogenezinde ikili bir rol ortaya koyarlar. T lenfosit alt kümeleri arasındaki denge, normal homeostazın ve dokulardaki ortamın korunmasında kritik öneme sahiptir. Fakat mesane karsinomunda, Treg'lerin TH17 hücrelerine farklılaşmasını sağlayan sitokinlerin etkisi nedeniyle bu denge değişim halindedir. BCG ve sitokin geni değiştirilmiş tümör aşılı, mesane kanserinin tedavisinde bağışıklık sistemi üzerinden etkili olan terapötik modalitelerdir.

6. Kaynakça

1. Richters A, Aben KKH, Kiemeny LALM. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2020;38(8):1895-1904.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34
3. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int.* 2010;105(3):300-308.
4. Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol.* 2009;27(6):653-667.
5. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, et al. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur Urol.* 2016;69(2):300-310.
6. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006;163:236-244.

7. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009;115:68-74.
8. Stenzl A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol* 2010;57:729.
9. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-867.
10. Ishida K, Hsieh MH. Understanding urogenital schistosomiasis-related bladder cancer: an update. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5(Aug):223.
11. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i851.
12. Moschini M, Zaffuto E, Karakiewicz PI, et al. External beam radiotherapy increases the risk of bladder cancer when compared with radical prostatectomy in patients affected by prostate cancer. *Eur Urol*. 2019;75(2):319-328.
13. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013;31(8):1628-1634.
14. Knight A, Askling J, Granath F, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1307-1311.
15. Warschkow R, Güller U, Cerny T, et al. Secondary malignancies after rectal cancer resection with and without radiation therapy: a propensity-adjusted, population-based SEER analysis. *Radiother Oncol*. 2017;123(1):139-146.
16. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(21):1634-1643.
17. Smith N.D., Prasad S.M., Patel A.R., Weiner A.B., Pariser J.J., Razmaria A., Maene C., Schuble T., Pierce B., Steinberg G.D. Bladder Cancer Mortality in the United States: A Geographic and Temporal Analysis of Socioeconomic and Environmental Factors. *J. Urol*. 2016;195:290–296.
18. Cumberbatch M.G., Windsor-Shellard B., Catto J.W. The contemporary landscape of occupational bladder cancer within the United Kingdom: A meta-analysis of risks over the last 80 years. *BJU Int*. 2017;119:100–109.
19. Carlo MI, Ravichandran V, Srinivasan P, et al. Cancer susceptibility mutations in patients with urothelial malignancies. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):406-414.

20. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(1):25-41. doi:10.1038/nrc3817.

21. Prout, G. R. Jr., Barton, B. A., Griffin, P. P. & Friedell, G. H. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J. Urol*. 148, 1413–1419 (1992).

22. Sylvester, R. J. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur. Urol*. 49, 466–477 (2006).

23. Soloway, M. S. Bladder cancer: lack of progress in bladder cancer — what are the obstacles? *Nature Rev. Urol*. 10, 5–6 (2013).

24. Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, et al. FGFR3 and TP53 Gene Mutations Define Two Distinct Pathways in Urothelial Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancer Res*. 2003;63:8108–8112.

25. Van der Horst G, Bos L, van der Pluijm G. Epithelial plasticity, cancer stem cells, and the tumor-supportive stroma in bladder carcinoma. *Mol. cancer Res*. 2012;10(8):995–1009.

26. Chan KS, Espinosa I, Chao M, et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *PNAS*. 2009;106(33):14016–14021.

27. Kompier LC, Lurkin I, van der Aa MNM, van Rhijn BWG, van der Kwast TH, Zwarthoff EC. FGFR3, HRAS, KRAS, NRAS and PIK3CA mutations in bladder cancer and their potential as biomarkers for surveillance and therapy. *PLoS One*. 2010;5(11):e13821,

28. Apolo AB, Milowsky M, Bajorin DF. Clinical states model for biomarkers in bladder cancer. *Futur. Oncol*. 2009;5(7):977–992.

29. Lawrence, M. S. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 499, 214–218 (2013).

30. Alexandrov, L. B. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500, 415–421 (2013).

31. Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. *Urol. Oncol*. 2007;25(3):260–268

32. Stonehill W, Dmochowski R, Patterson A, Cox C. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *J. Urol*. 1996;155:1248–1250

33. Welk B, McIntyre a, Teasell R, Potter P, Loh E. Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. *Spinal Cord*. 2013;51(7):516–521.

34. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*. 2004;431(7007):461–466.
35. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet*. 2009;374:239–249.
36. Underwood Ma, Bevins CL. Defensin-barbed innate immunity: clinical associations in the pediatric population. *Pediatrics*. 2010;125(6):1237–1247.
37. Song J, Abraham SN. Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. *Eur. J. Clin. Invest*. 2008;38(Suppl 2):21–28.
38. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol*. 2014;29(7):1139–1149.
39. Loughman Ja, Hunstad D a. Attenuation of human neutrophil migration and function by uropathogenic bacteria. *Microbes Infect*. 2011;13(6):555–565.
40. Thompson DB, Siref LE, Feloney MP, Hauke RJ, Agrawal DK. Immunological basis in the pathogenesis and treatment of bladder cancer. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(2):265–279. doi:10.1586/1744666X.2015.983082.
41. Tran L, Xiao JF, Agarwal N, Duex JE, Theodorescu D. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(2):104–121
42. Zhu Z, Shen Z, Xu C. Inflammatory pathways as promising targets to increase chemotherapy response in bladder cancer. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:1–11.
43. Bronte V, Gabrilovich D. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Nat. Rev. Immunol*. 2010.
44. Eruslanov E, Neuberger M, Daurkin I, et al. Circulating and tumor-infiltrating myeloid cell subsets in patients with bladder cancer. *Int. J. cancer*. 2012;130(5):1109–1119.
45. Kusumanto YH, Dam Wa, Hospers GaP, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003;6(4):283–287.
46. Gunes M, Gecit I, Pirincci N, et al. Plasma human neutrophil proteins-1, -2, and -3 levels in patients with bladder cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2013;139(2):195–199.
47. Albrethsen J, Bøgebo R, Gammeltoft S, Olsen J, Winther B, Raskov H. Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1–3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study. *BMC Cancer*. 2005;5(1):8.

48. Hanada T, Nakagawa M, Emoto A, Nomura T, Nasu N, Nomura Y. Prognostic value of tumor-associated macrophage count in human bladder cancer. *Int. J. Urol.* 2000;7(7):263–269.

49. Mantovani A, Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(7):1478–1483.

50. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002;23(11):549–555.

51. Nishiyama T, Tachibana M, Horiguchi Y, et al. Immunotherapy of Bladder Cancer Using Autologous Dendritic Cells Pulsed with Human Lymphocyte Antigen-A24-specific Immunotherapy of Bladder Cancer Using Autologous Dendritic Cells Pulsed with Human Lymphocyte Antigen-A24-specific. *Clin. Cancer Res.* 2001;7:23–31.

52. Beatty JD, Islam S, North ME, Knight SC, Ogden CW. Urine dendritic cells: a noninvasive probe for immune activity in bladder cancer? *BJU Int.* 2004;94(9):1377–1383.

53. Shintani Y, Sawada Y, Inagaki T, Kohjimoto Y, Uekado Y, Shinka T. Intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: study of the mechanism of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Int. J. Urol.* 2007;14(2):140–146.

54. Chen T, Wang H, Zhang Z, et al. A novel cellular senescence gene, SENEX, is involved in peripheral regulatory T cells accumulation in aged urinary bladder cancer. *PLoS One.* 2014;9(2):e87774.

55. Reijke TM, Boer EC, Kurth KH, Schamhart DH. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *J. Urol.* 1996;155(2):477–482.

56. Satyam A, Singh P, Badjatia N, Seth A, Sharma A. A disproportion of TH1/TH2 cytokines with predominance of TH2, in urothelial carcinoma of bladder. *Urol. Oncol.* 2011;29(1):58–65

BÖLÜM IV

ONKOLİTİK VIRÜSLER: SARSCOV-2 BİR ADAY OLABİLİR Mİ?

Oncolytic Viruses: SARSCoV-2 be a Candidate?

Dilek MUZ¹ & Melisa BEYHAN YILMAZ²

¹(Doç. Dr.): Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı, e-mail: dilekmuz@nku.edu.tr,
ORCID: 0000-0001-9358-8103

²(Yüksek Lisans): Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Tümör Biyoloji ve İmmünolojisi Anabilim Dalı,
e-mail: mlsa.byhn@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-0769-8742

1. Giriş

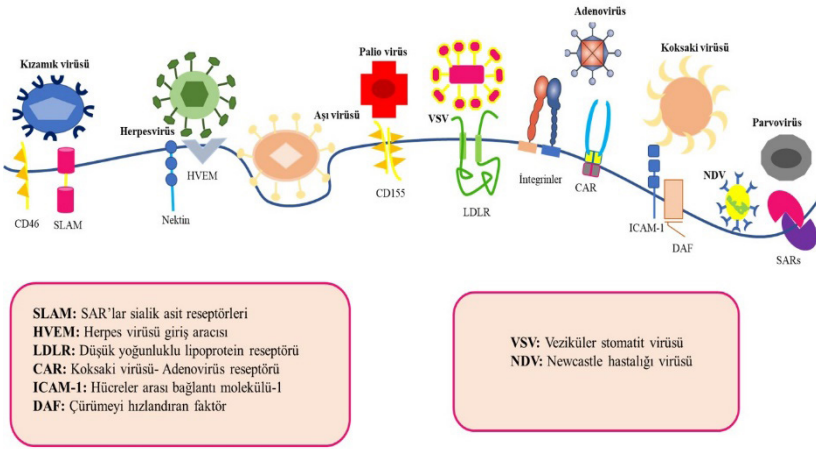
Günümüzde kanser, küresel sağlık sorunu olmaya devam ediyor. Kanser, birden fazla hücresel yolağın rol aldığı karmaşık patofizyolojik mekanizmayla tanımlanır. Bu mekanizmalar çevresel şartlar, epigenetik olaylar ve genetik varyasyonlar arasındaki etkileşimlerin etkisiyle gelişerek, organizmadaki biyolojik süreçlerin anormal işlemesine ve bozulmasına neden olur. Hücre bölünmesini düzenleyen proto-onkogenlerdeki mutasyonlar, onkogenlerin oluşumuna ve kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açar. Tümör hücreleri, antijenlerini maskeleyebilmesi, lenfosit adezyonu için gerekli moleküllerin kaybı, T hücre cevabının oluşmaması, immün yanıtın baskılanması gibi pek çok yolla immün sistem ve immünseleksiyondan kaçarlar. Bu hücreler, hücre onarım ve ölüm mekanizmalarından kurtularak vücudun farklı dokularına metastaz yaparlar. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları vb. epigenetik faktörler de hücrenin kanserleşmesinde rol oynar (1, 2). Birden fazla faktörün kanser oluşumunda rol alması tedaviyi güçleştirir. Kemoterapi, radyoterapi, cerrahi müdahale, hormon tedavisi, sitokin tedavisi, immünoterapi gibi birçok

yöntem kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Onkolitik viroterapi, tümör hücrelerini yok etmek için onkolitik virüslerin kullanıldığı tedavi yöntemi olarak tanımlanır ve günümüzde kanser tedavisinde umut vaat edicidir (3, 4). Onkolitik virüsler, kanser hücrelerinde spesifik çoğalabilen ve enfekte ettiği bu hücreleri yok eden, aynı zamanda bu hücrelerin immün sistem tarafından tanınmasına ve yok edilmesine aracılık eden virüslerdir. Viroterapiye ait ilk klinik çalışmalar 1950’li yıllara aittir. İlk denemelerdeki sonuçlar değişkenlik göstermiş, tedavide başarı oranlarını arttırmak için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmuştur. Son yıllarda moleküler biyolojik ve biyoteknolojik yöntemlerin kullanıldığı laboratuvar temelli hücre hedefli tedavilerde başarı oranları artmaktadır. Virüslerin rekombinant olarak tekrar düzenlenebilir olması, vektör olarak hücrelere hedeflendirilmesi viroterapide avantaj sağlar. Bilimsel çalışmalar sonucunda onkolitik potansiyeli ortaya konulmuş birçok virüs viroterapi için aday gösterilmiştir (5, 6, 7, 8, 9). Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) dünya çapında neden olduğu pandemiyle küresel bir sağlık problemi oluşturdu, bilim insanlarının yoğun ilgisini çekti. Hastalığın insidansını düşürmek için etkili aşı geliştirilmesi amacıyla birçok araştırma yürütüldü. Yapılan bilimsel çalışmalarla *koronavirüs kaynaklı hastalık* (COVID-19) hakkında önemli bilgiler üretildi. Bu çalışmalardan birkaçı SARS-CoV-2’nin kanser hücreleri üzerinde ölümcül bir etkisi olup olmadığına dikkat çekti (10, 11). Virüsün hasta ve iyileşen insanların sağlığı üzerindeki sonuçları hakkında hala çok az şey bilmekle birlikte kanser hastalarının virüs enfeksiyonundaki durumları ilgi çekicidir. Bu yazının amacı COVID-19’a neden olan SARS-CoV-2’nin onkolitik potansiyeli ve etkilerini tartışmaktır.

2. Onkolitik Virüslere Genel Bakış

Onkolitik virüsler, kanserli hücreye karşı etkin immün cevabın oluşumunda birçok adımı hedefleyebildikleri için tümör immünoterapilerinde büyük avantaj sağlar. Bu virüsler, spesifik olarak enfekte ettikleri tümör hücrelerini doğrudan lize eder. **Tümör hücrelerinde antijen sunumuna** sebep olur. T hücrelerinin bu hücreleri tanınmasına aracılık ederler ve antitümör bağışıklığı uyarırlar. Ayrıca virüs enfeksiyonuna bağlı tip I interferon salınımına yol açarlar. Onkolitik virüslerin etki mekanizması kısaca; tümör hücrelerinin yüzeyinde reseptöre tutunarak, hücre içine giriş yapması ile başlar. Bu virüsler tümör hücrelerine CD46, CD54, CD55, CD155, integrinler gibi reseptörler ile giriş yapabilirler (Şekil 1). Hücre içine giriş yapan virüs bu hücre içerisinde replikasyon siklusunu başlatır ve yeni virionlar oluşturur. Virionlar tümör hücrelerini lize eder ve virionların saçılımı sağlanır. Bu saçılım da hastalık etkenlerine eşlik eden

moleküler yapılar (PAMP), ısı şok proteini (HSP), yüksek mobilite grup kutusu-1 (HMGB1) gibi hasarla ilişkili moleküler yapıların (DAMP) serbestleşmesine neden olur (12, 13). Bu moleküllerin organizmada serbestlenmesi doğal öldürücü NK hücreleri ile makrofajların ortama göçünü sağlar. Ortama göç eden NK hücreleri ve makrofajlar burada sitokin salınımına neden olur. Sitokin salınımı dışında, tümörlü hücre lizisinden sonra tümörle ilişkili antijen (TTA) ve tümöre spesifik antijen (TSA) salınımına, antijen sunan hücreler (APC) tarafından CD4⁺ hücrelere sunulmasına neden olur. CD4⁺ hücreler de adaptif bağışıklığı aktive eder ve adaptif bağışıklığın aktive edilmesi CD8⁺ hücrelerin direkt kanserleşmiş hücreleri ortadan kaldırmak için bir araya gelmesi ile sonuçlanır (14, 15, 16).



Şekil 1: Bazı onkolitik virüslerin kanser hücrelerine girişinde kullandığı reseptör moleküller.

Bazı onkolitik virüsler, terapötik özellikte bazı immünmodülatör genleri içerecek şekilde rekombinant olarak tasarlanabilirler. Bu virüsler enfekte tümör hücrelerini eksprese ettikleri moleküller ile değişime uğratabilir veya tümör mikroçevresini tekrar düzenleyebilirler. Onkolitik virüsler ile yapılan çalışma sonuçları, virüsün sitotoksik etki göstermesi ve etkin bir anti-tümöral immün yanıt aktivasyonu için transgenin varlığının gerekli olduğunu gösterir. Özellikle bağışıklık sistemi tarafından tanınmayan tümörlerin onkolitik virüsler tarafından immünojenik hale getirilebilmesi amacıyla virüslere farklı immünomodülatör transgen eklenir (5, 12, 17). *İnsan herpesvirüs tip 1 (Human herpes simplex virus tip 1, HSV-1)* genom yapısı ve onkolitik fonksiyonları yönünden en çok çalışılan virüslere dendir. HSV-1 kökenli çok sayıda tasarlanmış onkolitik virüs bulunur. Granülosit monosit-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) anti-tümöral bağışıklığın

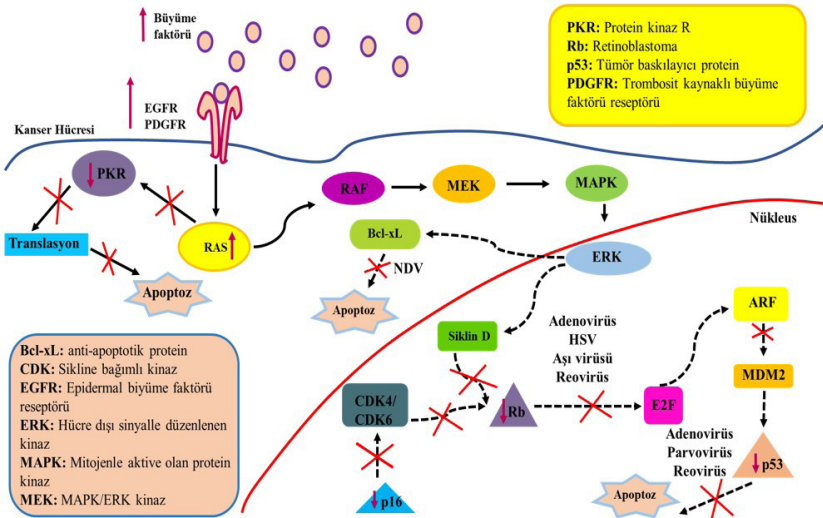
gelişiminde önemli rolü olan bir proteindir. T-VEC (Talimogene laherparepvec, ticari ismi Imlygic), FDA (Food and Drug Administration) ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından metastatik melanom tedavisi için onaylanmış ilk onkolitik virüstür. HSV-1'in bir klinik izolatından geliştirildi. Eski adı "OncovexGM-CSF" olarak bilinen T-VEC, GM-CSF kodlayan bir onkolitik virüs olarak tasarlandı. TVEC tasarımında, viral γ 34,5 ve ICP47 genleri silinerek yerine GM-CSF kodlayıcı dizisi yerleştirildi. Yapılan modifikasyonlar ile virüsün tümör hücrelerindeki litik döngü aktivitesi arttırıldı, aynı zamanda içerdiği anti-tümöral immüniteyi tetikleyen transgen sayesinde de sistemik anti-tümöral bağışıklığın aktivasyonu sağlandı. Pre-klinik çalışmalar, melanoma lezyonlarında bu virüs uygulamasında %28 oranında gerileme olduğunu kaydetti. T-VEC, genetik mühendislik yöntemleri aracılığı ile oluşturulan klinik kullanımı onaylanmış viral bir teröpatik ajan olarak, virüs aracılı gen tedavi yöntemlerinin hastalıkların tedavisindeki etkin olduğunu gösteren iyi bir çalışma örneği oldu. Avrupa Tıp Ajansı onaylı ilk virüs aracılı gen tedavi ilacı olan Glybera'nın 2012 yılında Avrupa'da kullanıma girmesi, T-VEC'in FDA tarafından onaylanması aynı zamanda hastalıkların tedavisi noktasında sunduğu başarılı çözümler ile dünyada virus aracılı tedaviye olan ilginin ve güvenin arttırmasına sebep oldu (18, 19, 20).

3. Kanserde Onkolitik Virüs Tedavisi

Kanserde virüslerin terapötik amaçlı kullanım çalışmaları 19. yüzyıl başları itibariyle başladı. Farklı kanser türlerini tedavi etmek için birden fazla vahşi tip virüs kullanılmış, fakat ilk sonuçlar değişken veya yetersiz olarak nitelendirilmiştir. Onkolitik viroterapide yapılan ilk çalışmalarda birçok vahşi tip virüs kullanıldı. İnsanları enfekte eden *Reovirüs*, çocuk felci virüsü olarak bilinen *Coxsackievirüs*, konakçısı kanatlılar olan *Newcastle hastalığı virüsü*, konakçısı at, sığır ve domuz olan *Veziküler stomatit virüsü* ve konakçısı sıçan olan *Parvovirüs H1* bu virüslerden bazılarıdır (21, 22, 23). Vahşi tip virüslerin çoğunun onkolitik etkinlikleri ve güvenlikleri değişken olarak tanımlanır. Adenovirüsler yan etkileri yönünden daha güvenilir tanımlanırken klinik kullanımındaki başarısı umut vericidir. 1956'da serviks epidermoid karsinomlu 30 kadın hastaya damar içi ve tümör içi vahşi tip adenovirüs uygulaması ile 10 gün içinde, tümörlerde nekroz oluştuğu ve kanserli dokunun sınırlı hale geldiği rapor edildi. Onkolitik viroterapide olması gereken özelliklere dayanarak ilk olarak doğuştan tümör seçiciliği özelliğine sahip olan *Pikonavirüs* olan Rigvir (ECHO-7), 2004 yılında başta Letonya olmak üzere birçok ülkede melanom tedavisinde onaylanan ilk onkolitik viroterapi ürünü oldu. İnsan adenovirüs tip-5'in, E1B geninin delesyonu ile tasarlanan H101/Oncorine 2005 yılında Çin'de

onkolitik viroterapi için onay aldı ve baş boyun kanserleri, nasal karsinomalarda kemoterapi ile birlikte uygulandı (17). İlerleyen yıllarda GM-CSF transgenin kodlayan HSV-1'in tasarlanmasıyla elde edilen T-VEC'in klinik denemelerde faz-III çalışmaları yapıldı ve bu çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edildi. T-VEC'in 2015 yılında FDA tarafından onay almasıyla FDA onaylı ilk onkolitik viroterapi ürünü oldu (18, 19, 20).

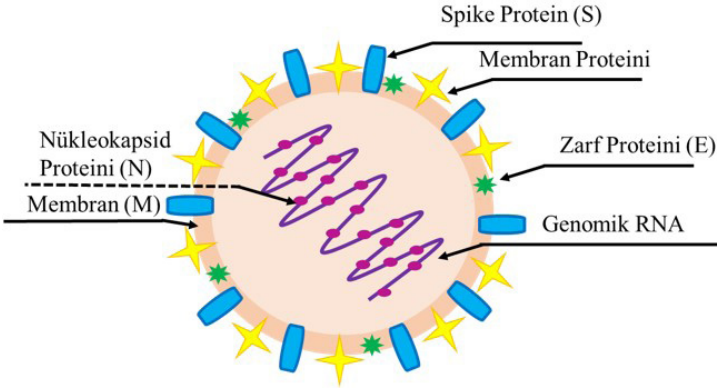
Onkolitik virüslerin önemli özelliklerinden biri tümör mikroçevresini değiştirerek, bağışıklık sistemine uyarı sinyallerini gönderebilmeleri ve böylece tümör hücrelerinin yok edilmesini sağlayabilmeleridir (Şekil 2). Virüs replikasyonu sonucunda bu hücrelerde oluşan virionların dışarı salınımıyla hücre parçalanır. Böylece serbestleşen PAMP, HSP, HMGB1 gibi DAMP'lar NK hücrelerinin ve makrofajların virionların bulunduğu ortama sitokin salgılatmasına neden olur. Virüs enfekte hücreden TTA ve TSA salınımı sonrası APC'ler yardımcı CD4⁺ T hücrelerine bu antijenleri sunar. CD4⁺ hücreler de adaptif bağışıklığı aktive ederek sitotoksik CD8⁺T hücrelerinin direkt olarak kanserleşmiş hücrelere saldırmasına aracılık eder. Aynı zamanda bazı onkolitik virüsler, mutant RAS aktivasyonunu artırarak, seçici replikasyonu kolaylaştırabilen bir yol olan PKR (protein kinaz R)'yi inhibe eder. Bazı onkolitik virüsler ise mutant p53'ü hedefleyebilirler. Bununla birlikte tümör hücrelerindeki Rb (retinoblastoma) ve p16'nın anormal ifadesi veya Bcl-xL'in ifadesinin artması gibi durumlar hücreleri onkolitik virüslere duyarlı hale getirir (Şekil 2) (5, 6, 7, 8, 9, 14, 24).



Şekil 2: Onkolitik virüslerin konak hücrede çoğalması sırasında hücre ölüm mekanizmalarını aktive ettiği yollar.

4. SARS-CoV-2

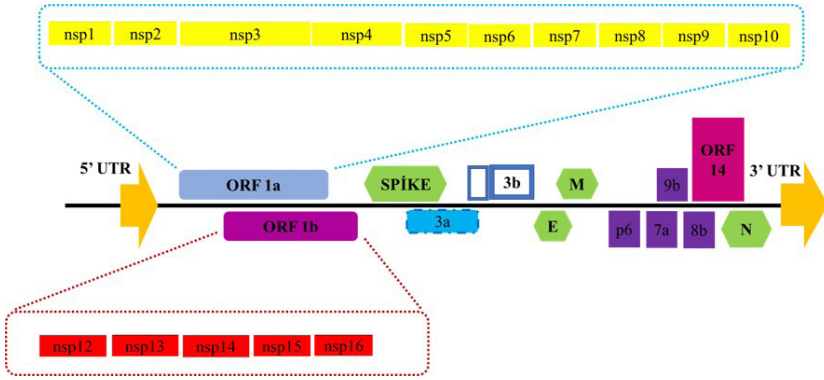
SARS-CoV-2, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde şiddetli akut solunum hastalığı görülen insanlarda tanımlanmıştır. Solunum sistemi enfeksiyonu COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 Wuhan'da ortaya çıkışını izleyen aylarda önce Çin sınırlarında diğer şehirlere, ardından diğer ülkelere hızla yayıldı. Kısa sürede tüm dünyayı etkileyen bir pandemiye sebep oldu ve küresel bir sağlık sorunu haline geldi. SARS-CoV-2, *Coronaviridae* ailesi içerisinde *Betacoronavirus* genusunda sınıflandırılan yaklaşık 50-200 nm çapında 29.9 kB boyutunda bir virüstür. Zarla çevrili virion tek iplikçikli pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir (25, 26, 27). Virüs zar yüzeyinde yer alan S (spike) proteini aracılığıyla konak hücre reseptörüne bağlanır ve bu proteinin virüsün hücre tropizminde önemli rolleri vardır (Şekil 3) (28, 29).



Şekil 3: SARS CoV-2'nin yapısı. Virion tek iplikçikli, pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir. Zar yapısındaki spike (S) proteinleri virüsün konak hücre reseptörüne bağlanmada görevlidir.

S proteini, konak hücreyle etkileşimi sağlayan reseptör bağlama bölgeleri (RBD) içerir. Virüs membran proteini virionu oluşturur, zarı güçlendirir ve nükleokapside bağlanır. Nükleokapsid proteini, genomik RNA'ya bağlanır ve simetrik bir sarmal oluşumuna yardımcı olur. Viral genom 27 farklı proteini kodlayan 14 ORF bölgesi içerir (Şekil 4). Genomun 5' ucunda ORF 1a ve ORF 1b bulunur, bu bölgeler translyasyon sonrası 16 yapısal olmayan proteini kodlar. ORF1a/1b bölgesi replikaz/transkriptaz kompleksini kodlar. Bu kompleks, replikasyonda görev alan enzimleri içerir (papain benzeri proteaz (nsp3), ana proteaz (nsp5), primaz kompleksi (nsp7-8), RNA bağımlı RNA polimeraz (nsp12), helikaz/trifosfataz (nsp13). Genomun 3' ucunda bulunan ORF bölgeleri

ise S proteini, zar proteini, membran proteini ve nükleokapsidi kodlar. Bunun dışında 3' ucunda 8 farklı ikincil (aksesuar) proteinler yer alır (30, 31, 32).



Şekil 4: SARS CoV-2 viral genom yapısı. ORF1a ve ORF1b'i (15 yapısal olmayan proteini kodlayan) açık mavi ve açık mor renkli kutucuklar temsil eder. Spike proteini, zar proteini (E), membran proteini (M) ve nükleokapsid (N) yeşil renkli beşgenler temsil eder. 3' ucunda mor mavi ve lacivert ile gösterilen kutular ise ikincil proteinleri temsil eder.

4.1. Hücreye Giriş ve Viral Replikasyon

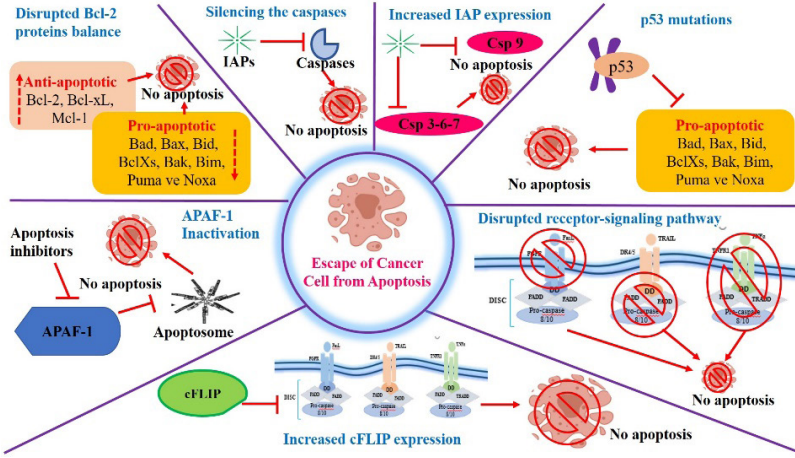
SARS CoV-2, organizmaya girişinden sonra, hedef konak hücreye ulaştığında, bağlanma, hücreye giriş, viral replikasyon, genom transkripsiyonu, protein translasyonu ve hücreden çıkış aşamaları gerçekleşir (33). SARS-CoV-2, insanlarda üst solunum yolu mukozal yüzeyleri kullanarak organizmaya girer. Virüs anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanarak akciğer epitel hücrelerine giriş yapar. ACE-2'ye bağlanan viral S proteini konakçı membranında TMPRSS2 proteini tarafından proteolitik bölünmeye uğrayarak S1 ve S2 alt birimlerine ayrılır. SARS-CoV-2 S proteininin S1 alt biriminin N-terminal ucu reseptör bağlanmasını sağlarken S2 alt biriminin C-terminal ucu füzyon oluşumunu sağlar (34). S proteinin alt birimlerine ayrılmasından sonra viral RNA replikasyonu gerçekleşir (Şekil 5) (26, 35). Aynı zamanda SARS CoV-2'nin S2 alt birimi FP (Füzyon Peptidi) ile HR1 ve HR2'den (heptad tekrar alanları) oluşur. FP konak hücre membranına yerleşir ve bu yerleşme ile birlikte HR1 ve HR2 alanları geri döndürülemez değişikliklere uğrar ve oluşturdukları altı sarmal etkileşime girer bu da virüsün zarı ile konakçı hücre zarını penetrasyon için birbirine yaklaşmasını sağlar (26, 36). Virüs ile hücre zarı birleştikten sonra hücrenin lizozomal yanıtı devreye girer. Hücre virüsü sindirerek yok etmeye

çalışır. Bu endozom içine alınan gRNA'nın zarından arınmasını sağlar ve viral genom serbest kalır. Lizozomun içerdiği enzimler viral genomu parçalamaya yetmediği için gRNA hücre sitoplazmasında serbest hale gelir (37). Virüs RNA'sı çekirdeğe ulaştıktan sonra NF- κ B (Nukleer Faktör Kappa B) ve IRF3 (İnterferon Regülatör Faktör-3) sinyal yolları aktive olur. Bu sinyal yollarının aktivasyonu sonrası konak hücrede enflamatuvar sitokinler ve interferon-1 salınımı için gen ekspresyonu başlar. Sitokin ve interferon-1 salınımı sonrası immün sistemin yanıtı oluşur. Bu yanıt sonrası enfeksiyon immün sistem tarafından baskılanır (38). SARS CoV-2 bu baskılanmadan sitozolik sensör/RNA ubiquitinasyon vb. birçok mekanizmayı kullanarak kaçır ve viral replikasyon gerçekleşmeye başlar. Bu da interferon-1 üretimini artırır ve sonuç olarak akciğerlere nötrofil ve makrofaj kemotaksisi gerçekleşir bu hareketlilik sitokin fırtınasına neden olur.

Virüsün genomik RNA'sının 5'metillenmiş ucu ve 3'poliadenillenmiş ucu bulunur. 5'metillenmiş ucu ORF1a ve ORF1b'nin bulunduğu alandır ve tüm genomun üçte ikisini kapsar. ORF'ler translasyon aşamasında replikaz geninin ribozoma bağlanmasını sağlar. ORF1a ve ORF1b'nin kodlanması pp1a ve pp1ab olarak isimlendirilen iki büyük proteinin sentezine yol açar. Bu proteinler RNA sentezlenmesinde görev alacak yapısal olmayan proteinlere viral proteazlar tarafından parçalanır. Pp1a; nsp1-nsp11 ve pp1ab; nsp11-nsp16'ya parçalanır. Nsp proteinleri, konak hücrenin tepkisini elemine eder ve kıvrımlı zarlar ve kesecikler oluşturarak RNA sentezi için birleşir ve virüs replikasyon-transkripsiyon komplekslerini oluşmasına neden olur. Bu kompleks, RNA'nın sentezini sağlar. Bu proteinlerin bir başka işlevi de RNA replikasyonunda ve transkripsiyonunda mRNA gibi davranıp viral replikasyon ve transkripsiyonu sağlamaktır (Şekil 5) (39, 40, 41).

4.2. Virion Oluşumu ve Serbest Bırakma

Viral RNA'nın replikasyonu gerçekleştikten sonra S, E ve M viral proteinler endoplazmik retikulum (ER) geçer. ER'de işlendikten sonra endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesi'ne (ERGIC) geçer. Bu bölgede membran proteini ile kordineli olarak viral birleşim gerçekleşir. Membran proteinlerinin kendi aralarındaki etkileşim virion zarının iskeletini oluştururken, membran ve spike proteinlerinin etkileşimi ile diğer viral proteinlerin toplanma bölgesini oluşturur. Viral genom nükleokapsid proteinleri ile birleşir ve ERGIC alanındaki yapısal viral proteinler ERGIC zarından tomurcuklanarak pürüzsüz bir vezikül içinde sitoplazmaya geçer, sitoplazmadan da hücre dışına ekzositoz yoluyla taşınır ve serbestleşir (Şekil 5) (31, 36, 42).



Şekil 5: SARS CoV-2'nin replikasyon döngüsü.

5. Kanser ve SARS-CoV-2 Enfeksiyonu

Kanser, COVID-19 için de bireysel bir risk faktörü olarak tanımlanır. SARS CoV-2'nin konak hücre reseptörü ACE-2 ekspresyonu bazı kanser türlerinde (örneğin; pankreas, serviks, böbrek) arttığı, bazı kanser türlerinde (örneğin; prostat, karaciğer, meme) ise sağlıklı hücrelere göre kıyasla azaldığı bildirildi (43, 44). Özellikle böbrek kansinomu, kolon, pankreas, rektum, mide ve akciğer adenokarsinomalarında ACE-2'nin aşırı ekspresyonu tanımlandı. Bununla birlikte, son yıllarda birçok araştırma insan kanserlerinde ACE-2 ekspresyon değişimine, ACE-2 genetik değişimleri ve DNA metilasyonu analizlerine üzerine odaklanmaktadır.

ACE-2, anjiyotensin metabolizmasının renin-anjiyotensin sisteminde önemli bir enzimdir (45). Bu sistem, periferik dolaşımda elektrolit dengesini, vücut sıvı hacmini ve kardiyovasküler kontrolü düzenleyen yaygın olarak bilinen endokrin bir yoldur (46). ACE-2 ekspresyonunun akciğer kanseri dokusunda güçlü bir şekilde yukarı regüle olduğu gösterildi (47). HAT-1, HDAC-2 ve KDM5B gibi farklı epigenetik faktörlerin yukarı regülasyonunun, akciğer hastalıklarında ACE-2 transkripsiyonunu tetiklediği de bildirilmiştir (48). ACE-2 reseptörleri ağız boşluğu enfeksiyonlarında da önemli rol oynayabilirler (49). COVID-19 hastalarında görülen disguzi mekanizmasında özellikle SARS-CoV-2'nin, dil yüzeyinde ve ağız boşluğunda yüksek miktarda ifade edilen ACE-2 reseptörüne bağlanma yeteneği ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, renin-anjiyotensin sistem bileşenleri oral skuamöz hücreli kansinom ile ilişkilendirilmiş ve SARS-CoV-2'nin oral kanserli hastalarda etkili olabileceği

vurgulanmıştır. ACE-2'nin aşırı ekspresyonu, oral skuamöz hücreli karsinomun ilerlemesi ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (50). ACE-2'nin yukarı regüle edilmiş ifadesinin arkasındaki sinyal yolu henüz bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalarda (45, 51), bu ifadenin anti-tümörojenik tepkiye katkı sunabileceği önerilmektedir. ACE-2'nin yüksek ifadesi, akciğer tümörünün büyümesini ve ilerlemesini baskılamak için bir telafi edici mekanizma olabilir. Kanseri teşvik eden transkripsiyon faktörleri, akciğer tümörlerinde yüksek oranda eksprese edilir ve akciğer tümörü ilerlemesinin farklı aşamaları sırasında ACE-2'nin transkripsiyonunu doğrudan uyarabilir.

Son zamanlarda, SARS-CoV2'nin intranasal aşı çalışmalarında, K18-hACE-2 farelerinin akciğer ve böbrek dokularında ACE-2 ekspresyonunu güçlü bir şekilde yukarı regüle edildiği bildirildi (52). K18-hACE-2 fareleri, akciğerlerde, böbreklerde ve diğer dokularda insan ACE-2 reseptörünü eksprese eden deney hayvanlarıdır. Bu nedenle bu fareler, SARS-CoV2'in akciğerlerde ve böbreklerdeki patolojilerinin araştırılmasında kullanılır ve insan benzeri klinik belirtilerini gösterir. Viral inokulasyonu takiben ilk 24 saatte, bu farelerin ciddi oksijen saturasyonu kaybı, kalp hızında düşüş, hipotermi ve %30'a yakın akut ölüm gözlemlendi. Mekanizmayı araştırırken akciğerlerin bronşial epitelinde, glomerüler epitelinde ve bu hayvanların böbrek dokusundaki renal tübül hücrelerde ACE-2'nin güçlü bir şekilde yukarı regülasyonu tespit edildi. Ayrıca, ACE-2'nin yukarı regülasyonu, akciğer ve böbrek paransimi içine giren SARS-CoV2 virüs partiküllerinin sayısı ile pozitif ilişkili bulundu ve ACE-2'nin uyarılmış ekspresyonunun gerçekten de virüsün girişinde rol oynadığını vurgulandı. Bu nedenle, SARS-CoV2'nin hücresel girişi, pulmoner ve renal epitel hücrelerine daha fazla virüs partikül girişini kolaylaştırmak için ACE-2 ekspresyonunu uyaran bir ileri besleme döngüsü aracılığıyla çalışabilir. Ancak SARS-CoV2 enfeksiyonunun ACE-2 ekspresyonunu nasıl tetiklediği açıklamak için yeterli değildir. SARS CoV-2 ile enfekte edilmiş TMPRSS2-KO farelerde ise azalmış enflamatuvar sitokin reaksiyonları gözlemlendi. Bu çalışmalar sonuçlarına göre, TMPRSS2'nin azalması virüsün solunum yollarına yayılmasıyla ilişkilendirildi (53). Yapılan bir başka çalışmada, akciğer adenokarsinomu ve akciğer skuamöz hücreli karsinomda, TMPRSS2'nin SARS CoV-2 ile bu kanser tiplerinde ciddi şekilde azaldığı ACE-2'nin ise arttığı gösterildi. ACE-2 artışı sigara kullanımıyla ilişkilendirilmiş, hastanın sigara içme öyküsü uzunluğu ACE-2 reseptörleri sayısı ile orantılı olduğu belirtilmiş ve bu da SARS CoV-2'ye bu hastaları duyarlı hale getirdiği vurgulanmıştır (54).

Kanserde eksprese edilen bazı sitokinlerin (örneğin; IL-17) SARS CoV-2'yi destekleyebileceği de belirtilmiştir. Akciğerde virüs enfeksiyonunda IL-17 (interlökin 17) salgılanır ve IL-17, IL-6 ile sinerji oluşturarak apoptozu durdurur ve virüsün hücrede replikasyonunun devamını destekler (55, 56). Kanserli hastalarında kemoterapötik tedavinin yan etkileri nedeniyle konak savunması zayıflar. Bu hastalar şiddetli COVID-19 enfeksiyonu için daha yüksek risk taşırlar (57). COVID-19 enfeksiyon şiddetinin artmasının moleküler mekanizması bu hastalarda tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar bu şiddeti ACE-2 ekspresyonunun yüksek olması ile ilişkilendirdi (48). Mevcut mekanizmayı açıklamak için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Önceden akciğer kanseri olan COVID-19 hastalarında ACE-2 ekspresyonunu düzenleyebilecek her iki hastalık için önemli olan ortak transkripsiyon faktörlerinin belirlemek gerekir. Örneğin; STAT3, MEIS1 ve EV-1 gibi retroviral enfeksiyonlar sırasında aktive olan transkripsiyon faktörleri akciğer kanseri patogeneğinde rol oynar. MEIS1, akciğer arter hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü teşvik ederek kronik akciğer hastalığına olası katılımı sağlar (58).

6. Onkolitik Viroterapide SARS-CoV-2

Yapılan çalışmalarda, rekombinant olmayan vahşi tip SARS CoV-2'ye maruz kalmış ve sonrasında iyileşmiş hastalarda sitotoksik ve bellek CD8⁺ T hücre yanıtı yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu sebeple bilim insanları kanser immünoterapisinde SARS CoV-2 epitoplarının CD8⁺ T hücre yanıtını yeniden aktifleştirmek için kullanılabileceğini savunurlar (26, 59). SARS CoV-2 ile enfekte lenfomalı bir hastada yapılan çalışmada; IL-6, IL-2 ve TNF- α (tümör nekroz faktör- α) vb. proinflamatuvar sitokinlerin salınımının arttığı kaydedildi. Bu sonuç, SARS CoV-2 enfeksiyonuna bağlı organizmadaki onkolitik etki ile bağlantılı olabilir (60). SARS CoV-2'ye yakalanan hastalarda diğer virüs enfeksiyonlarına yakalanan hastalara göre T hücre yanıtının daha fazla olduğu kaydedildi. Yüksek seviyedeki T hücre yanıtının oluşturulması tümör immünoterapilerinde önemli bir hedefdir, dolayısıyla bu virüsü avantajlı hale getirebilir. Virüsün doğal enfeksiyonunda reseptör olarak kullandığı ACE-2 molekülünün pek çok kanserde yüksek düzeyde eksprese edilmesi SARS-CoV-2'nin pek çok kanser hücresine hedeflendirilebileceğini akla getirir.

7. Sonuç

Geçmişten günümüze dünyada ölümlerin en büyük sebeplerinden biri kanserdir. Kanser hastalığı için birçok tedavi yöntemi geliştirildi fakat hala tam

olarak bu hastalığı ortadan kaldıracak kesin bir tedavi yöntemi geliştirilemedi. Onkolitik viroterapi, spesifik kanserli hücreyi hedefleyebilmesi, enfekte ettiği hücreyi immün sistem tarafından kolayca ortadan kaldırılmalarını sağlaması yönünden kanser tedavisinde avantajlıdır. Ancak günümüzde onkolitik viroterapinin bağışıklığı baskılanmış hastalardaki güvenilirliği ve başarısı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Onkolitik viroterapinin başarısını ve güvenilir kullanımı arttırmak için bilim insanları biyoteknolojik yöntemleri, gen/genetik mühendisliğini kullanarak rekombinant virüsler oluşturmaktadır. Onkolitik potansiyeli kanıtlanmış vahşi tip virüslerin rekombinant varyantların bilimsel araştırmalarda çokça denenmesi en güvenli ve başarılı seçeneği bulmakta giden yolu kısaltacaktır. SARS CoV-2 doğal enfeksiyonunda yol açtığı etkilerle onkolitik potansiyeli olabileceğini ve kanser immünoterapisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Doğal reseptörü ACE-2'nin pek çok kanserde yüksek ifadesinin olması, viral proteinlerinin immün sisteme güçlü uyarı sinyalleri oluşturmaları, yol açtığı sitotoksik etkilerin güçlü oluşu hedeflenecek kanser hücrelerinin yok edilmesinde avantaj sağlayacaktır. İleride yapılacak araştırmalar ve bilimsel denemelerle güncel ve güvenilir bilgilere ulaşılabilecektir. Bu konuda virüsün onkolitik potansiyelinin sınırlarının ortaya çıkarılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010; 28(10):1057-68.
2. Sharma SV, Lee DY, Li B. ve ark. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell.* 2010; 2;141(1):69-80.
3. Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. *Mol Ther.* 2007; 15:651–659.
4. Toth K, Wasserkort R, Sipos F. ve ark. Detection of methylated septin 9 in tissue and plasma of colorectal patients with neoplasia and the relationship to the amount of circulating cell-free DNA. *PloS one,* 2014;9(12), e115415.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–74.
6. Elde NC, Child SJ, Geballe AP. ve ark. Protein kinase R reveals an evolutionary model for defeating viral mimicry. *Nature.* 2009; 457, 485–489.
7. Adair RA, Roulstone V, Scott KJ. ve ark. Cell carriage, delivery, and selective replication of an oncolytic virus in tumor in patients. *Sci Transl Med.*2012; 4;138:138ra77.

8. Fend L, Yamazaki T, Remy C. ve ark. Immun Checkpoint Blockade, İmmünogenik Chemotherapy or IFN- α Blockade Boost the Local and Abscopal Effects of Oncolytic Virotherapy. *Cancer Res.*2017; 1;77(15):4146-4157.
9. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immünotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14;9:642-662.
10. Hu B, Guo H, Zhou P. ve ark. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19;141–154.
11. Marco C, Massimo C, Alessandro T, Wen-Can J. ve ark. The COVID-19 pandemic, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2020; **57:6**, 365-388.
12. Russell SJ, Peng KW, Bell J. C. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol.* 2012;30:658–70.
13. Maroun J, Muñoz-Alía M, Ammayappan A. ve ark. Designing and building oncolytic viruses. *Future Virol.* 2017; 12(4):193-213.
14. Felt SA, Moerdyk-Schauwecker MJ, Grdzlishvili VZ. Induction of apoptosis in pancreatic cancer cells by vesicular stomatitis virus. *Virology.* 2015; 474, 163–173.
15. Saha S, Mukherjee S, Khan P. ve ark. Aspirin Suppresses the Acquisition of Chemoresistance in Breast Cancer by Disrupting an NF κ B-IL6 Signaling Axis Responsible for the Generation of Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* 2016; 1;76(7):2000-12.
16. Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, ve ark. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18(9):689-706.
17. Alberts P, Tilgasei A, Rasa A. ve ark. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: the Rignvir® story. *Eur J Pharmacol.* 2018; 837:117–26.
18. Andtbacka RHI, Amatruda T, Nemunaitis J. ve ark. Biodistribution, shedding, and transmissibility of the oncolytic virus talimogene laherparepvec in patients with melanoma. *EBioMedicine.* 2019;47:89–97.
19. Santos JM, Havunen R, Hemminki A. Modulation of the tumor microenvironment with an oncolytic adenovirus for effective T-cell therapy and checkpoint inhibition. *Methods Enzymol.* 2020; 635:205–30.
20. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, ve ark. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immünotherapy. *Cell.* 2017;170:1109–19.
21. Danthi P, Guglielmi KM, Kirchner E. ve ark. From touchdown to transcription: the reovirus cell entry pathway. *Curr Top Microbiol İmmünol.* 2010; 343:91-119.

22. Au GG, Beagley LG, Haley ES. ve ark. Oncolysis of malignant human melanoma tumors by coxsackieviruses A13, A15 and A18. *Viol J.*2011; 8:22.

23. Lichty BD, Power AT, Stojdl DF. ve ark. Vesicular stomatitis virus: re-inventing the bullet. *Trends Mol Med.* 2004;10;5:210-216.

24. Kanerva A, Nokisalmi P, Diaconu I. ve ark. Antiviral and antitumor T-cell immunity in patients treated with GM-CSF-coding oncolytic adenovirus. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2734-44.

25. Menachery VD, Graham RL, Baric RS. Jumping species-a mechanism for coronavirus persistence and survival. *Curr Opin Virol.* 2017; 23:1-7.

26. Chen J, Dai L, Barrett L. ve ark. SARS-CoV-2 proteins and anti-COVID-19 drugs induce lytic reactivation of an oncogenic virus. *Commun Biol.* 2020; 4, 682

27. Mackenzie JS, Smith DW. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiol Aust.* 2020; 17:MA20013.

28. Neuman BW, Stein DA, Kroeker AD, ve ark. Inhibition and escape of SARS-CoV treated with antisense morpholino oligomers. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 581:567-71.

29. Barcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, ve ark. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: insights into the structure of the coronavirus. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2009; 106:582-587.

30. Wu A, Peng Y, Huang B. ve ark. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(3):325-328.

31. Siu YL, Teoh KT, Lo J. ve ark. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *J Virol.* 2008; 82(22): 11318-11330.

32. Kim D, Lee JY, Yang JS. ve ark. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell.* 2020; 181(4): 914-921.

33. Parikhani AB, Bazaz M, Bamehr H. ve ark. The Inclusive Review on SARS-CoV-2 Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Potential Management Options. *Curr Microbiol.* 2021; 78(4):1099-1114.

34. Hoffmann M, Kleine-Weber K, Schroeder S, ve ark. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE-2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181;2:271-280.

35. Wang Q, Zhang Y, Wu L. *ve ark.* Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE-2 Cell. 2020; 181;4:894-904.
36. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T. *ve ark.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(10):165878.
37. Tok TT, Tatar G. Structures and functions of coronavirus proteins: molecular modeling of viral nucleoprotein. *Int. J. Virol. Infect. Dis.* 2017; 2(1), 001–007.
38. Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, *ve ark.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 13;34(2).
39. Nakagawa K, Lokugamage KG, Makino S. Viral and Cellular mRNA Translation in Coronavirus-Infected Cells. *Advances in virus research*, 2016; 96, 165–192.
40. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols.* Maier HJBickerton EBritton P (Eds). Springer, NY, USA, 2015; 1282 (1);1–23.
41. Baranov PV, Henderson CM, Anderson CB. *ve ark.* Programmed ribosomal frameshifting in decoding the SARS-CoV genome. *Virology* 2005; 332(2), 498–510.
42. Hogue BG, Machamer CE. Coronavirus structural proteins and virus assembly. *Nidoviruses.* 2008; 179–200.
43. Zhou P, Yang XL, Wang XG. *ve ark.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–273.
44. Jia X, Yin C, Lu S. *ve ark.* Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints.* 2020:2020020315.
45. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE-2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol. Metab.* 2004; 15, 166–169.
46. Fountain J.H, Lappin S.L. *Physiology, Renin Angiotensin System.* StatPearls, Treasure Island (FL), 2020.
47. Zhang L, Han X, Shi Y. Comparative analysis of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 expression in multiple solid tumors and matched non-diseased tissues. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 85, 104428.
48. Pinto, BGG, Oliveira, AER, Singh, Y. *ve ark.* ACE-2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020; 222(4):556-563

49. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, ve ark. High expression of ACE-2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8.

50. Fraga CAC, Farias LC, Jones KM, Paula AMB, Guimarães ALS. Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE-2) as potential targets for malignant epithelial neoplasia: review and bioinformatics analyses focused in oral squamous cell carcinoma. *Protein Pept Lett* 2017;24(9):1–9.

51. Uhal BD, Li X, Piasecki CC, Molina-Molina M. Angiotensin signalling in pulmonary fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012; 44, 465–468.

52. Gottschalk G, Keating JF, Kesler K, Knox K, Roy A, Intranasal administration of ACIS KEPTIDETM prevents SARS-CoV2-induced acute toxicity in K18-hACE-2 humanized mouse model of COVID-19: a mechanistic insight for the prophylactic role of KEPTIDETM in COVID-19. *bioRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.11.13.378257

53. Bao L, Deng W, Huang B, ve ark. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE-2 transgenic mice. *Nature.* 2020; 583(7818):830-833.

54. Kong Q, Xiang Z, Wu Y, ve ark. Analysis of the susceptibility of lung cancer patients to SARS-CoV-2 infection. *Mol Cancer.* 2020; 19;1:80.

55. Xia Y, Jin R, Zhao J, ve ark. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020; 21:e180.

56. Ryzhakov G, Lai CC, Blazek K, ve ark. IL-17 boosts proinflammatory outcome of antiviral response in human cells. *J İmmünol.* 2011; 15;187(10):5357-62.

57. Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The novel coronavirus disease (COVID-19) threat for patients with cardiovascular disease and cancer. *JACC CardioOncol.* 2020; 2, 350–355.

58. Yao MZ, Ge XY, Liu T, ve ark. MEIS1 regulated proliferation and migration of pulmonary artery smooth muscle cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Life Sci.* 2020; 255, 117822.

59. Rosato PC, Wijeyesinghe S, Stolley JM, ve ark. Virus-specific memory T cells populate tumors and can be repurposed for tumor immunotherapy. *Nat. Commun.* 2019; 10:1–567.

60. Pasin F, Mascalchi-Calveri M, Calabrese A, ve ark. Oncolytic effect of SARS-CoV2 in a patient with NK lymphoma. *Acta Biomed .* 2020;91:ahead of print.

BÖLÜM V

GAMA PROB EŞLİĞİNDE CERRAHİ UYGULAMALAR

Surgical Applications with Gama Probe

Feray ARAS

(Dr.), Manisa Celal Bayat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Manisa,
Türkiye

ORCID: 0000-0001-5867-5367

1. Giriş

En geniş anlamıyla kanser, yaklaşık 280 farklı hastalık türünü ifade eder ve hücresel işlev bozukluklarına yol açan genetik ve diğer değişikliklerin sonucudur. (1) Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır; bu nedenle erken teşhis ve cerrahi sonrası değerlendirilmesi büyük bir küresel endişe oluşturmaktadır. 2020 yılında, yaklaşık 10 milyon ölüme neden olan 19 milyondan fazla yeni kanser vakası teşhis edildi. 2040 yılına kadar bu sayıların sırasıyla 29,5 milyon ve 16,4 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. (1)

Kanserin ilk teşhis edildiği evreye göre farklı tedavi yöntemleri mevcuttur. Cerrahi müdahale olasılığı genellikle sağkalım oranlarını artırır, organı hala işlevsel olan hastalarda lokalize tümörler için cerrahi rezeksiyon tercih edilen seçenek olur. (2) Bazı kanserlerin yüksek ölüm oranı, tümör hücrelerinin sayısı ve boyutu, vasküler sistemde kanser varlığı ve kalan pozitif cerrahi sınırlar (PCS) gibi faktörlerden etkilenen cerrahi sonrası uzun vadeli sonuçlarla ilgilidir. (3)

Rezeksiyon sınırı olarak da adlandırılan cerrahi sınır, malignitenin cerrahi olarak çıkarıldığı, görünüşte kanserli olmayan hücrelerin sınırınıdır. Eksize edilen örnek, cerrahi sınırın kanserli hücrelerden arınmış olup olmadığını kontrol etmek için bir patolog tarafından mikroskopik olarak incelenir ve bu sınırlarda kanserli hücreler, yani PCS bulunursa, ameliyatın iyi sonuçlar alması olası değildir ve

hasta muhtemelen, sağlıkları üzerinde artan morbidite veya komplikasyonlarla radyasyon tedavisi gibi başka bir müdahaleye veya adjuvan tedavilere ihtiyaç duyacaktır. PCS varlığı, rezeksiyon ameliyatlarından sonra en önemli sorundur ve kanserin kalıcılığının ve nüksünün ana nedenidir. (3, 4) PCS'lerin bir tümör veya dokunun çıkarılmasını gerektiren tüm kanser türlerinde mevcut olduğuna dikkat edin (özellikle prostat ve böbrek kanserleriyle ilgilidir); bu nedenle, kesin olarak tanımlanması yaygın bir gerekliliktir. (5)

Rezeksiyon marjının sınırlarından çıkarılan ince doku kesitlerine bakan geleneksel yöntemlere ek olarak, PCS'yi gerçek zamanlı olarak değerlendirmek için intraoperatif görüntüleme tekniklerine dayalı yöntemler kullanılır; böylece olumlu bir sonuç olması durumunda aynı müdahale sırasında düzeltme yapılabilir. (6) Ancak bu tekniklerin doğruluğu sınırlıdır, yanlış negatiflere neden olur ve cerrahi sınırdaki kanserin nüksetmesine neden olur. (6)

Cerrahi sınırların sınırlandırılmasını iyileştirmek için alternatif yaklaşımlar önerilmiştir.

Hem cerrahi hem de tedavi rehberliği için intraoperatif araçların kullanımı, cerrahi sırasında mevcut olan kantitatif bilgilerin azalmasıyla ilişkili hataların azaltılmasına izin verdiği için bu açıdan çok önemli hale gelmektedir. Şu anda farklı intraoperatif sayım ve görüntüleme modaliteleri kullanılmaktadır ve her birinin hassasiyete, uzaysal yeteneklere, zamanlama çözünürlüğüne ve gereken görüş alanına (GA) bağlı olarak farklı uygulamaları vardır.

Bu teknikler arasında nükleer tıbbın PCS'nin belirlenmesi için ideal bir aday olduğu kanıtlanmıştır ve özellikle el tipi sayım veya görüntüleme nükleer problemlerinin anahtar araçlar olduğu kanıtlanmıştır. Çünkü bunlar, probu eksizye edilen alan üzerinde yavaşça kaydırarak (genellikle lezyonun ameliyat öncesi görüntülenmesi için bir radyoizleyici enjeksiyonundan sonra) cerrahın radyoaktivitenin varlığını kolayca belirlemesine izin verir. (5-7)

Aşağıda nükleer tıpta kullanılan farklı intraoperatif problemler ve uygulamaları özetlenmiştir.

2. Nükleer Tıp Problemleri

İntraoperatif problemlerin ilk bildirilen kullanımı 1951'e dayanmaktadır ve o zamandan beri, ticari intraoperatif problemler sunan uygulamaların ve üreticilerin sayısı katlanarak artmıştır. (8) Yüksek performanslı ve yüksek hassasiyetli problemlerin evrimi ve gelişimi, yüksek performanslı dedektör teknolojisindeki ilerlemeye ve sintilasyon malzemelerindeki gelişmelere yakından bağlıdır.

İntraoperatif problemler genel olarak, genellikle bir radyoizleyici bileşiminin enjeksiyonundan (veya sonunda solunmasından veya yutulmasından)

kaynaklanan radyasyonun saptanması ve özellikle de sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi için kullanılır. (9) Nükleer tıp problemleri, biyopsi prosedürlerine rehberlik etmek veya cerrahi alanda (SLN veya rezidüel tümör hücreleri) çıkarılması için malignitelerin daha kesin bir şekilde konumlandırılması için tamamlayıcı bir araç olarak kullanılır.

Daha sonra tartışılacağı gibi, problemler beta (β) parçacıklarını (yüzeysel algılama) veya gama (γ) ışınlarını (derin algılama) doğrudan algılamak için tasarlanabilir.(10) Beta emitörler söz konusu olduğunda, pozitron hastanın dokusunda bir yörünge elektronu ile yok olur ve bunun sonucunda iki karşıt 511-keV γ -ışınları yayar (proben tasarımı ve uygulamasına bağlı olarak ya pozitron ya da yok olma radyasyonu tespit edilir), ancak, tekli gama radyoizleyiciler (sintigrafik) durumunda, bir gama parçacığı doğrudan yayılır ve saptanır. (10)

Genel olarak, problemler, tasarımın karmaşıklığına bağlı olarak, sayma veya görüntüleme (yani, gama kameraları) problemleri olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Sayma problemleri, yalnızca algılanan radyasyon hızına karşılık gelen değişken akustik sinyaller sağlar ve elde taşınır olup, probun değerlendirme altındaki yüzey boyunca hızlı hareketlerini sağlar. Ayrıca, sayım problemleri biyolojik sıvılara (örn. kan) maruz bırakılır; bu nedenle, probun başı su geçirmez olmalıdır. Ancak görüntüleme problemleri biyopsiyi yönlendirmek için yararlı olan görüntüler sağlayabilir. Doğru görüntülerin sağlanması genellikle prob dedektörünün giriş yüzüne kolimatörlerin eklenmesini gerektirir. Kolimatörler, çevredeki alanlardan gelen radyasyonun katkısını (gürültü) azaltırken radyasyon emisyon kaynağının belirlenmesine izin verir. Bununla birlikte, kolimatörler hacimli ve ağırdır, bu nedenle görüntüleme problemlerinin hareketi sınırlı ve yavaştır. Ayrıca, kolimatör dahil, toplanan sayım sayısını sınırlar, böylece dedektör verimini düşürür ve hassasiyeti azaltır. (11) Bununla birlikte, görüntüleme problemleri sayım problemlerine göre iki büyük avantaj sunar: (i) özellikle araştırılan alan radyoaktif bileşik biriktirebilecek organlara (yani mesane) yakın olduğunda, akustik sayım problemlerinden daha kesin tümör hücrelerinin saptanmasına izin verir; ve (ii) görüntüler tam rezeksiyonun değerlendirilmesinde yardımcı olur.

3. Nükleer Prob Türleri

Nükleer problemler, algılanacak radyasyon tipine göre γ -ışınları, pozitronlar (e^+), elektronlar (e^-) ve Cherenkov fotonları (Ch) olmak üzere farklı sınıflarda sınıflandırılır.

3.1. Gama (γ) Probları ve Cerrahi Uygulamaları

Ameliyat sırasında (yani cerrahi müdahale sırasında) kullanılan ilk nükleer prob, beyin tümörlerini tanımlamak için kullanıldı ve bir γ -probuydu. İlk ortaya çıkışından bu yana, γ -problarının (görüntüleme sağlandığında γ -kameralar olarak adlandırılır) uygulama alanı katlanarak artmıştır ve birçok üretici halihazırda radyo-guided cerrahi (RGC) için intraoperatif γ -probları sunmaktadır. γ -problarının ana uygulama alanı SLN tespiti ve biyopsi rehberliği olmuştur. 1997 yılında Soluri ve ark. yüksek çözünürlük elde edebilen ilk el tipi γ -probonun patentini aldı. Bu cihaz, sentinel düğümleri saptamak için kullanıldı ve bir CsI(Tl) sintilatörün bir MC-PMT dizisine bağlanmasıyla oluşturuldu. (12) İlk tasarımda bazı düzeltmelerden sonra Soluri ve diğerleri, bir meme kanserli hastada görüntüleme prob kılavuzlu ilk biyopsiyi gerçekleştirdi.

O zamandan beri, en gelişmiş γ -probları, fotodiyotlara veya SiPM'ler gibi yarı iletken dedektörlere bağlı sintilasyon kristallerine dayalı sayım probleiydi. (13) γ -sayma problearı ve genel olarak sayım problearı tasarlanırken göz önünde bulundurulması gereken anahtar parametre, bunların sayım hızı kapasitesi ve kontrastıdır. Lezyona daha yakın yüksek oranlar beklendiğinden, fotosensör seçilirken farklı arka plan koşullarında yüksek aktivite kaynakları kullanılarak testler yapılır.

γ -sayma problearının ana sınırlaması, radyasyonun nereden geldiğini belirleyememeleri, dolayısıyla radyoizleyicinin spesifik olmayan alımına duyarlı olmalarıdır. Bu, özellikle radyoizleyici enjeksiyon noktasının yakınında bulunan veya tümör ve çevresindeki izleyici alımının aktivite oranının küçük olduğu alanlardaki tümörlerin küçük lezyonlarının tespitini zorlaştırır. Konumlandırmadaki bu sınırlamayı hafifletmek için, lezyonun çevresinden gelen gama ışınlarını engellemek için genellikle tungsten parçalarından yapılan yan ve arka koruma kullanılır. Ayrıca, probun algılama verimliliği, görelî açısâl konum ve prob ile araştırılan alan arasındaki görelî mesafeden güçlü bir şekilde etkilenir ve bu da, sırasıyla probun geometrik verimliliğini etkiler (küçük problezyon mesafeleri, maksimum hassasiyet anlamına gelir, ancak daha düşük uzaysal çözüm). (14)

Yüksek performanslı γ -görüntüleme araçlarının (yani problearın) yapımı, vücuttaki radyoizleyici dağılımının 2 boyutlu bir görüntüsünü sağladıkları için bu sınırlamaların üstesinden gelmemizi sağlar. Bu şekilde, tümör sinyalinî arka plandan ayırt etmek, böylece RGC için gerekli olan cihaz sinyal-gürültü oranını (SGO) geliştirmek mümkündür.(14)

Bu bağlamda, γ -kamera geometrik verimliliği, dedektör giriş yüzü ile lezyon arasındaki kısa mesafelerin yanı sıra intraoperatif küçük görüş alanından (GA)

yararlanır. Yanal ekranlama ve arka ekranlama, yeterli GA boyutu sağlamak ve görüntüdeki düşük enerjili gama ışınlarının katkısını azaltmak için uygulanır, bu da daha iyi görüntü kontrastı sağlar. Bununla birlikte, çok küçük GA (<4 cm²) ile ilişkili ana sorunlardan biri, cerrahi alanı verimli bir şekilde değerlendirmek için birden fazla görüntü elde etme ihtiyacı ve çekim tamamlanana kadar probu birkaç dakika tutmanın zorluğudur. Bu sınırlamayı azaltmak için daha büyük GA (>5 cm²) γ -kamaralar geliştirildi ve sabit konumlandırma sağlamak için mekanik parçalar kullanıldı. (15)

γ -kamaraların evrimi ile ilgili olarak, bir γ -kamera kullanan ilk klinik denemenin Scopinaro ve diğerleri tarafından sunulduğu 2000'lerdeydi. Değerlendirme, prob kullanımı nedeniyle SLN biyopsi süresinin azaldığını gösterdi. (16) Daha sonra 2001 yılında, yarı iletken kristallere (ZnCdTe) dayalı γ -kamaralar geliştirilmeye başlandı, ancak büyük sintilatörler ve kolimatörler nedeniyle intraoperatif olarak kullanılamayacak kadar ağırdı ve genellikle mekanik desteğin taşınması gerekiyordu. Bu işleme sınırlamalarının üstesinden gelmek için Soluri ve diğerleri, kolimatör deliklerinin içine sintilasyon kristallerinin yerleştirildiği yeni bir prob tasarımının patentini aldı. (12) Bu tasarım, klinik öncesi alanda (yani küçük hayvanlarla) araştırmalar için bile RGC ve biyopsiye izin veren geleneksel tasarımlardan daha iyi çözünürlük ve hassasiyet sergiledi. 2002 yılında Pitre ve ark. çok kristalli dizinin, bir PSPMT artırma hassasiyetine bağlı sürekli bir düzlemsel kristal (monolitik teknoloji) ile değiştirilmesini önerdi. (16, 17)

Daha yakın zamanlarda, lazer ışını işaretçileri tarafından desteklenen γ -kamaralar kullanılarak önerilmiştir. Probelazer ışın yaklaşımı, cerrahi kesinliği iyileştiren radyonüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (ROLL) ve SLN biyopsisi için intraoperatif olarak zaten kullanılmıştır.(18) Bu teknik, küçük böbrek tümörleri gibi diğer malignitelerin yerleşimini de kapsayacak şekilde genişletilmiştir.(19)

3.2. Beta (β) Probları

Diğerlerinin yanı sıra beyin veya karın bölgeleri gibi incelenen alanın yakınında alıcı organların varlığı nedeniyle γ -radyasyon saptamasına dayalı RGC'nin mümkün olmadığı klinik vakalar vardır.(20) Bu bağlamda, beta radyasyonu (elektronlar ve pozitronlar) dokularda kısa bir menzile (~1 mm) sahip olduğundan, β -probları mükemmel bir alternatif oluşturabilir, böylece yüzeysel radyasyonun tespitine izin verir.

β -Problar kısa bir radyasyon aralığına duyarlıdır, böylece lateral ve arka korumaya ihtiyaç duymadan arka plan γ -radyasyonu problemini önlerken,

tümör lezyonlarını lokalize etmede γ -problardan daha hassas ve kesindir.(21) γ -sayma problemlerinde olduğu gibi, özellikle yüzeysel radyasyon tespit edilirken yüksek oranlar beklendiğinden, β -problarının sayım hızı kapasitesine özel dikkat gösterilmelidir.

Bununla birlikte, β -probların yüksek geometrik verim sağlamak için incelenen dokularla temas halinde olması gerektiğinden, tasarımları kompakt, hafif (<250 g) ve kullanımı kolay olmak gibi bazı teknolojik kısıtlamalar önermektedir. Ayrıca, β -problar duyarlılığın, düşük radyoizleyici alımı olan alanların hızlı bir şekilde saptanmasını (cerrahi uygulamayla uyumlu olması için saniye aralığı) sağlayacak kadar yüksek olması gerekir.(21)

β -probların uzaysal çözünürlüğü ile ilgili olarak, tümör sinyal-gürültü oranını (SGO) iyileştirmek için miktarın sadece birkaç milimetre olması ve çevre alanlardan gelen sinyalin etkisini azaltması gerekir, böylece aynı zamanda tümör-arka plan oranını, görüntü kontrastını iyileştirir ve algılama verimliliğini artırır. Tüm bunları hesaba katmak için, tipik β -prob tasarımları, ~15–25 mm² aktif dedektör alanı ile 8 ila 15 mm arasında çap boyutları sunar.(22) Probların dış yüzü, dedektöre duyarlı alanı dış ışıktan korumak için tipik olarak örtülür. Geleneksel β -probları plastik sintilasyon dedektörlerine dayanıyordu, ancak fotodedektör teknolojisindeki son gelişmeler nedeniyle, mevcut β -problarının çoğu veya geliştirilmekte olan yarı iletken teknolojilerini içeriyor.(23)

3.3. İkili problemler: beta ve gama (β/γ -problar)

Her iki modalitenin özelliklerinden yararlanmak için hibrit ikili problemler (β/γ -sondaları) geliştirilmesi önerilmiştir. Bu ikili problemler genellikle iki dedektör içerir: biri pozitron tespiti ve diğeri gama radyasyonu tespiti için.(24) İkili problemler, tümörleri tanımlamak için γ -duyarlı prob kullanıldığından, intraoperatif FDG lokalizasyonu için özellikle ilgi çekicidir. β -duyarlı olan ise pozitif cerrahi sınırları (PCS) değerlendirmek için kullanılır.(25)

İkili problemlerın çalışma prensibi, hastadan gelen hem pozitron hem de gama partiküllerini tek bir benzersiz dedektör kafasında birleştirilmiş iki farklı dedektör kullanarak algılamaya dayanır. İkinci detektörde (genellikle gama detektöründe) tespit edilen sayım sayısı, birinci detektörde (pozitron duyarlı olan) toplanan sayım sayısından çıkarılır, böylece yüzeyden birkaç milimetre içinde radyoizleyici bileşiminin varlığının bir göstergesi olan tespit edilen pozitronların sayısının bir tahminini sağlar. İkili probu oluşturan dedektörlerin, gama partiküllerini tespit etmede aynı verimliliği göstermediğine dikkat

edilmelidir; bu, ilk dedektörden sayım sayısını çıkarmadan önce, ikincisinin kaydedilen olayları, bu tür parçacıklar için verimlilikteki varyans dikkate alınarak bir ağırlık faktörü uygulanarak düzeltilmelidir.(25)

Rayman ve ark. β - ve γ -optimize edilmiş modlar olmak üzere iki modda çalıştırılabilen iki katı hal dedektöründen oluşan ikili bir β/γ -probu geliştirdi.56 Dedektör tasarımlarında, β - ve γ -optimize edilmiş dedektörlerden gelen sinyaller arasındaki fark, β -optimize edilmiş dedektörden gelen sinyale gama katkısını çıkarmak için kullanılmıştır. Bu çalışmanın en belirleyici bulgusu, ikili tasarımın ikili radyofarmasötik prosedürlerin uygulanmasını mümkün kılabileceğini öne süren bildirilen gama saptama hassasiyetidir. (24)

3.4. Cherenkov ışıldaama problemleri: (CI- problemleri)

Cherenkov ışıldaama problemleri (CI-problemleri), dokularda üretilen Cherenkov veriminin saptanmasına dayanan Cherenkov ışıldaama görüntülemesinin (CIG) optik moleküler modalitesine dayanır.(26)

Radyo izleyiciyi enjekte ettikten sonra, PET sistemlerinin pozitron-elektron yok edilmesinden kaynaklanan gama ışınlarını ölçtüğüne dikkat edin. CIG ise bu yüklü parçacıkların (e^+ veya e^-) doku boyunca ışık hızından daha hızlı hareket ederken ürettiği Cherenkov fotonlarını ölçer.(27) PET görüntülemede ulaşılabilir uzaysal çözünürlüğün pozitron aralığı ile sınırlı olmasına rağmen, CIG durumunda, Cherenkov radyasyonu üretmeden önceki pozitron yolu pozitron aralığından daha küçük olduğundan, uzaysal çözünürlüğün daha iyi olması beklenir. Ayrıca, Cherenkov fotonlarının dalga boyu ağırlıklı olarak elektromanyetik spektrumun morötesi (UV) ve mavi alanlarındadır. Elektromanyetik spektrumun bu bölgesinde, fotonlar biyolojik doku tarafından zayıflatılır; bu nedenle, CIG çok yüzeysel radyasyonun (doku yüzeyinden <3 mm)60 saptanmasıyla sınırlıdır ve çevre dokulardan gelen yüksek enerjili γ -ışınlarını engellemek için yan ve arka koruma kullanılır. (27)

CIG, yüzeysel β -radyoizotopları saptamak için uygun bir araç sağlar.(28) Radyoterapi ve proton tedavisinde dozimetri doğrulaması, in vivo dozimetri, laparoskopi ve endoskopi67 ve RGC'nin izlenmesi için CI-problemlerinin kullanımı zaten bildirilmiştir.(29, 30) Ayrıca, CI problemleri, pozitif cerrahi sınırları (PCS) belirlemenin yanı sıra tümör tanımlaması ve rezeksiyonu için intraoperatif olarak başarıyla kullanılmıştır. CIG'nin ameliyat öncesi SPECT veya PET taraması için enjekte edilenlere herhangi bir ek radyoizleyici uygulanmadan yapılabileceğini belirtmekte fayda var. (29)

4. Nükleer Problemlerin Klinik Uygulamaları

Daha önce açıklananlar gibi yüksek performanslı tıbbi problemler, çoklu klinik uygulamalarla ilgilidir ve farklı patolojilerin kontrolünde anahtar rolü üstlenebilirler.

1951'de bir sayım probu kullanılarak ilk rapor edilen intraoperatif tümör lokalizasyonundan bu yana, nükleer prob performansını artırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.(8) Bir radyo izleyicisi enjekte edildikten sonra RGC intraoperatif sınır değerlendirmesi kullanılarak tümör tanımlaması için nükleer prob kullanmanın uygulanabilirliği zaten kanıtlanmıştır. β - ve CL-probları, PSM ve rezeksiyon için gama problemlerinden daha üstün performans göstermiştir. Bu uygulama için sayım problemleri tercih edilir, çünkü problemler önceden tanımlanmış bir lezyonun kesin lokalizasyonunu doğrulamak için kullanıldığından görüntüye gerek yoktur.(31) Son zamanlarda, sayım problemlerinin diğer görüntüleme modalitelerine tamamlayıcı bir araç olarak kullanılması, gama ışınlarının saptanmasına kıyasla hızlı sayım problemlerinin kullanılması, gerçek zamanlı tümör lokalizasyonunu iyileştirdiği için önerilmiştir.96 Bu bağlamda, ROLL gibi radio-guided protokoller zaten ana hatlarıyla belirtilmiştir.(18)

Nükleer problemlerin görüntülenmesiyle ilgili olarak, SPECT veya PET tarayıcılara kıyasla gelişmiş hassasiyet ve uzaysal çözünürlük, küçük lezyonların daha iyi saptanmasını sağlar. γ -Kameralar, mükemmel uzaysal çözünürlük ve SLN tanımlaması için yüksek özgüllük elde ettikleri için tercih edilen görüntüleme probu türüdür. Son teknoloji görüntüleme problemlerinin gelişmiş hassasiyeti ve uzamsal seçiciliği ile arka plan gürültüsünün olmaması (yerleştirme kolimatör) hastaya enjekte edilen dozun ve dolayısıyla klinik personel tarafından alınan dozun azaltılmasına olanak tanır.(32)

β - problemlerinde olduğu gibi, CI-probları, yüzeysel radyasyonun tespiti ve dolayısıyla RGC'nin daha iyi değerlendirilmesi için özel bir araştırma konusudur. CIG, lenf nodu tespiti, endoskopi uygulamaları ve kutanöz kanser olan gastrointestinal sistem kanserleri gibi yüzeysel kanserlerin tespiti için kullanılır.(33) CI- problemleri kullanılarak yapılan ön çalışmalar, CI-probları tarafından elde edilen duyarlılığın, fotosensörlere bağlı sintilatörlere dayalı sondaların ulaştığından çok daha düşük olmasına rağmen, umut verici sonuçlar olduğunu göstermiştir.

Uygulamalarla ilgili olarak, hem sayma hem de görüntüleme problemlerinin ana kullanımlarından biri, tümörler gibi gizli veya zorlu erişim lezyonlarının lokalizasyonu için bilgi sağlayarak cerrahiye (yani, RGC) tam olarak rehberlik etmektedir.(33)

Nükleer problemler ayrıca klinik değerlendirme için kullanılır, böylece daha az invaziv cerrahi gerçekleştirir ve SLN biyopsisi için klinik rutinde ve ayrıca tümör rezeksiyonu, PCS tanımlaması ve biyopsi rehberliğinde temel olduğu zaten gösterilmiştir.(34)

Yüksek verimli problemler, SLN'nin daha doğru tanımlanmasını sağlayarak hasta prognozunu iyileştirebilir, çünkü bu, çevredeki metastatik alanların tamamen ortadan kaldırılması olasılığını artırır.(35) Ayrıca, nükleer problemlerin kullanımı (hem sayma hem de görüntüleme), vulvar, servikal ve meme kanseri, melanom ve diğer kutanöz maligniteler, ağız boşluğu kanserleri, prostat, baş ve boyun (primer hiperparatiroidi, tiroidektomi, tiroid ca) hastalıkları gibi diğer kanser türlerinin ve genel olarak ürolojik kanserlerin tespiti için umut verici sonuçlar göstermiştir.(36)

Nükleer problemlerin daha önce bahsedilen tüm avantajları ve uygulamaları göz önüne alındığında, bu cihazların kullanılması, örneğin prostat kanseri (PCa) hastalarının değerlendirilmesinde diğer metabolik hastalıkların yanı sıra kanserin daha iyi yönetilmesine izin verebilir. PCa, erkekler arasında en yaygın kanser ölümlerinden biridir.(37) PCa tanımlaması için izlenen düzenli prosedürler, kandaki prostata özgü membran antijeni düzeyinin değerlendirilmesi ve ardından dijital rektal muayenelerin yapılmasıdır. Bundan sonra, PCa'dan şüpheleniliyorsa, PCa'yı doğrulamak için prostatın transrektal biyopsileri yapılır.103 Ancak biyopsiler prostatın rastgele bölümlerinden örnek alır ve bu nedenle, kanserin bulunduğu bölgelerin atlanması mümkündür, bu nedenle yanlış tanıya yol açar. Ayrıca biyopsiler ağrılıdır ve sıklıkla hastaneye yatış gerektirir. Burada, sayım veya görüntüleme nükleer probu kullanarak biyopsilere rehberlik etmek, tanıları güçlendirmenin anahtarı olabilir.(36)

PCa'ya benzer şekilde böbrek kanseri, karaciğer kanserleri (sırasıyla %4,7 ve %8,3 insidans ve ölüm oranları ile en ölümcül kanser türlerinden biridir) veya rezeksiyon veya biyopsi gerektiren tüm kanser türlerinde görülür. (1, 19) Genel olarak, kanser hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı, hastalığın evresi, tümörün çevre dokulara, organlara, bölgesel lenf düğümlerine veya hastanın vücudunun diğer bölümlerine yayılması gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. (1, 19)

Tümör rezeksiyonu sırasında PCS'nin doğru bir şekilde yerleştirilmesi veya biyopsi prosedürlerine rehberlik edilmesiyle hastanın sağkalım oranı ve prognozu iyileştirilebilir. Literatürde çalışmalarda küçük böbrek tümörlerinin gelişmiş yerleşimi ve meme tümörü tanımlaması için ROLL tekniği ile desteklenen γ -görüntüleme problemlerinin kullanımı bildirmektedir.(35, 38) Başka bir çalışmada, radikal prostatektomiye değerlendirmek için—hepsi nükleer problemlerin intraoperatif kullanımı ile ilgili umut verici sonuçlar bildiriyor.(36)

5. SONUÇ

Nükleer tıp ve özellikle moleküler görüntülemenin, örneğin hasta malignite evrelemesi, lezyon tanımlama (yani SLN, tümörler veya diğer maligniteler), lezyonların cerrahi yönetimi, RGC (yani, PCS değerlendirmesi ve biyopsi), belirli bir alana iletilen radyasyon miktarını veya dozu kontrol ederek tedavi izleme optimizasyonu gibi invaziv olmayan klinik uygulamalara yönelik gelişmelere yardımcı alan olduğu gösterilmiştir.

Nükleer tıp problemlerinin, yukarıda bahsedilen uygulamalar ve diğer okült lezyonların kesin konumu için yararlı tıbbi araçlar olduğu kanıtlanmıştır.

Bu derlemede, gelişimi, temel bileşenleri ve mevcut teknoloji harikası nükleer tıp prob teknolojisini vurgulayan çalışmalar sunuldu ve ardından bu prob türlerinin (yani, sayma ve görüntüleme) ve temel performans parametreleri, uzaysal çözünürlük ve spektroskopi yetenekleri sunuldu. Son olarak, derlemede son teknoloji problemler rapor edildi. Bu derlemeyi gözden geçirdikten sonra okuyucu, intraoperatif problemleri tasarlama, seçme ve kullanma konusundaki pratik hususların farkında olmalıdır.

Özetlemek gerekirse, nükleer problemler moleküler görüntülemenin temel bileşenleridir; bu nedenle, araştırmalar “ideal prob” tasarımını araştırmaya devam etmeli ve en son teknolojinin ötesinde yeni görüntüleme problemleri geliştirmek için çaba gösterilmelidir.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.

2. Poon RT. Optimal initial treatment for early hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: transplantation or resection? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):541-7.

3. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241(5):715-22, discussion 22-4.

4. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(1):50-6.

5. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol.* 2014;65(2):303-13.

6. Zaffino P, Moccia S, De Momi E, Spadea MF. A Review on Advances in Intra-operative Imaging for Surgery and Therapy: Imagining the Operating Room of the Future. *Ann Biomed Eng.* 2020;48(8):2171-91.

7. Hall NC, Povoski SP, Zhang J, Knopp MV, Martin EW, Jr. Use of intraoperative nuclear medicine imaging technology: strategy for improved patient management. *Expert Rev Med Devices.* 2013;10(2):149-52.

8. Sweet WH. The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. *N Engl J Med.* 1951;245(23):875-8.

9. Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. *Semin Nucl Med.* 2010;40(4):220-41.

10. Krarup MMK, Fischer BM, Christensen TN. New PET Tracers: Current Knowledge and Perspectives in Lung Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022;52(6):781-96.

11. Islamian JP, Azazrm A, Mahmoudian B, Gharapapagh E. Advances in pinhole and multi-pinhole collimators for single photon emission computed tomography imaging. *World J Nucl Med.* 2015;14(1):3-9.

12. Soluri A, Scafè R, Falcini F, Sala R, Burgio N, Fiorentini G, et al. Mammotome breast cancer biopsy: combined guided with X-ray stereotaxis and imaging probe. *Nuclear Instruments*

Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors

Associated Equipment. 2003;497(1):122-8.

13. Abe A, Takahashi N, Lee J, Oka T, Shizukuishi K, Kikuchi T, et al. Performance evaluation of a hand-held, semiconductor (CdZnTe)-based gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(6):805-11.

14. Gonzalez-Montoro A, Vera-Donoso CD, Konstantinou G, Sopena P, Martinez M, Ortiz JB, et al. Nuclear-medicine probes: Where we are and where we are going. *Med Phys.* 2022;49(7):4372-90.

15. Spadola S, Verdier M-A, Pinot L, Esnault C, Dinu N, Charon Y, et al. Design optimization and performances of an intraoperative positron imaging probe for radioguided cancer surgery. *Journal of Instrumentation.* 2016;11(12):P12019.

16. D'Errico G, Scafè R, Soluri A, Schiaratura A, Mangano AM, David V, et al. One-inch field of view imaging probe for breast cancer sentinel node location. *Nuclear Instruments*

Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors

Associated Equipment. 2003;497(1):105-9.

17. Gonzalez-Montoro A, Gonzalez AJ, Pourashraf S, Miyaoka RS, Bruyndonckx P, Chinn G, et al. Evolution of PET detectors and event positioning algorithms using monolithic scintillation crystals. *IEEE Transactions on Radiation*

Plasma Medical Sciences. 2021;5(3):282-305.

18. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Gunay EC, Yucel E, Duce MN. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):1003-7.

19. Betancourt Hernandez JA, Vera Donoso C, Martinez-Sarmiento M, Monserrat JJ, Bello Jarque P, Boronat Tormo F. Application of the Radio-Guided Occult Lesion Localization Technique for Renal Lumpectomy: From the Laboratory to the Patient. *Clin Nucl Med*. 2017;42(11):e467-e8.

20. Collamati F, Bocci V, Castellucci P, De Simoni M, Fanti S, Faccini R, et al. Radioguided surgery with beta radiation: a novel application with Ga(68). *Sci Rep*. 2018;8(1):16171.

21. Piert M, Burian M, Meisetschlager G, Stein HJ, Ziegler S, Nahrig J, et al. Positron detection for the intraoperative localisation of cancer deposits. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1534-44.

22. Spadola S. Development and evaluation of an intraoperative beta imaging probe for radio-guided solid tumor surgery: Université Paris-Saclay (ComUE); 2016.

23. Franc BL, Mari C, Johnson D, Leong SP. The role of a positron- and high-energy gamma photon probe in intraoperative localization of recurrent melanoma. *Clin Nucl Med*. 2005;30(12):787-91.

24. Raylman RR. Performance of a dual, solid-state intraoperative probe system with ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, and $(^{111})\text{In}$. *J Nucl Med*. 2001;42(2):352-60.

25. Narita H, Kawaida Y, Ooshita T, Itoh T, Tsuchida D, Fukumitsu N, et al. [Evaluation of efficiency of a multi-crystal scintillation camera Digirad 2020tc Imager using a solid-state detectors]. *Kaku Igaku*. 2001;38(4):355-62.

26. Grimm J. *Cerenkov Luminescence Imaging. Imaging and Visualization in The Modern Operating Room*: Springer; 2015. p. 107-20.

27. Ruggiero A, Holland JP, Lewis JS, Grimm J. Cerenkov luminescence imaging of medical isotopes. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1123-30.

28. Walrand S, Flux GD, Konijnenberg MW, Valkema R, Krenning EP, Lhommel R, et al. Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: ^{86}Y or ^{90}Y imaging? *European journal of nuclear medicine molecular imaging*. 2011;38(1):57-68.

29. Hu H, Cao X, Kang F, Wang M, Lin Y, Liu M, et al. Feasibility study of novel endoscopic Cerenkov luminescence imaging system in detecting and quantifying gastrointestinal disease: first human results. *Eur Radiol.* 2015;25(6):1814-22.
30. Liu H, Carpenter CM, Jiang H, Pratz G, Sun C, Buchin MP, et al. Intraoperative imaging of tumors using Cerenkov luminescence endoscopy: a feasibility experimental study. *J Nucl Med.* 2012;53(10):1579-84.
31. Moffatt-Bruce SD, Povoski SP, Sharif S, Hall NC, Ross P, Jr., Johnson MA, et al. A novel approach to positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1355-7.
32. Camillocci ES, Baroni G, Bellini F, Bocci V, Collamati F, Cremonesi M, et al. A novel radioguided surgery technique exploiting beta(-) decays. *Sci Rep.* 2014;4:4401.
33. Tanha K, Pashazadeh AM, Pogue BW. Review of biomedical Cerenkov luminescence imaging applications. *Biomed Opt Express.* 2015;6(8):3053-65.
34. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer.* 2005;41(2):231-7.
35. Motomura K, Noguchi A, Hashizume T, Hasegawa Y, Komoike Y, Inaji H, et al. Usefulness of a solid-state gamma camera for sentinel node identification in patients with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2005;89(1):12-7.
36. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Meinhardt W, Horenblas S. Intraoperative imaging for sentinel node identification in prostate carcinoma: its use in combination with other techniques. *J Nucl Med.* 2011;52(5):741-4.
37. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;2012(45):152-6.
38. Perez-Ardavin J, Sanchez-Gonzalez JV, Martinez-Sarmiento M, Monserrat-Monfort JJ, Garcia-Olaverri J, Boronat-Tormo F, et al. Surgical Treatment of Completely Endophytic Renal Tumor: a Systematic Review. *Curr Urol Rep.* 2019;20(1):3.

BÖLÜM VI

DIYABETİK AYAK

Diabetic Foot

Fırat AŞIR

(Arş. Gör.), Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji ABD, email: firatasir@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6384-9146

1. Giriş

Diabetes mellitus (DM), gerek genetik, gerek çevresel faktörler ve gerekse yaşam tarzında meydana gelen değişikliklerin etkileşiminden kaynaklı olarak insülinin salgılanması, insülin etkisinde ya da ikisinde birden ortaya çıkmış olan defektlerin sebep olduğu hiperglisemiye karakterize olan metabolik bir hastalıktır (1). Diyabet son derece ciddi ve ilerleyici bir hastalıktır. Bununla birlikte hastalık üzerinde kontrol sağlanamadığı durumlarda hem akut hem de kronik komplikasyonlara sebebiyet vererek gerek morbiditeyi gerekse de mortalitesi olumsuz yönde etkiler. Bu durum hastalığın hem birey hem de toplum için son derece ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmasına neden olur (2).

Diyabet hastalığı çağımızın en büyük sağlık sorunlarından bir tanesi olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4). Hastalık dünya çapında sürekli bir artış göstermektedir. Bununla paralel olarak ülkemizde de bahse konu hastalığı görülme sıklığı ile birlikte hastalığa yakalanan kişi sayısı süratle artmaktadır. Hastalık bulaşıcı olmamakla birlikte salgın yapmış olan bu hastalık ülkelerin tümünde daha çok erişkin olan yaş gruplarını etkilemektedir. Hastalık gerek doğrudan gerekse de dolaylı olan etkilerinden kaynaklı olarak sağlık sistemleri ile birlikte toplumsal yaşamı da tehdit eder hale gelmiştir (5-6). Her ne kadar diyabetin farklı toplumlar ve farklı ülkelerde görülme sıklığında farklılıklar görünse de hasta sayısındaki artış, görülme oranında meydana gelen artış ve diyabetten kaynaklanan durumların neden olduğu ölüm sayıları birbirleri ile paralellik göstermektedir (7).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından diyabet tanısı konabilmesi için bireylerde görülmesi gereken bazı kriterler ortaya konmuştur. Tanı konabilmesi için bu kriterlerden birinin görünmesi gerekmektedir. Bu kriterleri sıralayacak olursak; (8). Klinik semptomları ve bulguları diyabeti andıran bireylerde rastlantısal plazma glukozunun (PG) 200 mg/dl'nin üzerinde olması, açlık kan şekerinin mg/dl'nin üzerinde olması ve bu durumun farklı zaman dilimlerinde en az iki kere ölçüm yapılarak tespit edilmiş olması, oral yoldan yapılan 75 gr'lık glukoz yüklemesinin (oral glukoz tolerans testi-OGTT) ardından 2 geçtikten sonra yapılan ölçümde PG değerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve HbA1C \geq %6,5 (glikozillenmiş hemoglobin) şeklinde ölçülmesi olarak sıralanabilir.

Diyabet hastalığını kendi içerisinde tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet (GDM) ve spesifik olarak görülen tipler olmak üzere sınıflandırılır (7).

Çok sık bir şekilde çocukluk yaş grubunda görülen Tip 1 diabetes mellitus (DM), T-hücrelerinin aracılığında beta hücrelerinin devam eden otoimmün ya da otoimmün olmayan sebeplerden kaynaklı olarak yıkılmasının bir sonucu olarak insülojeni ve hipergliseminin gelişmesiyle karakterize olan kronik ve metabolik bir rahatsızlıktır. Beta hücreleri pankreasta yer almaktadır. (9-10). T ve B hücreleri aracılığında, duyarlı kişilerde bağışıklık sistemin normal olmayan aktivasyonunun sonucu olarak ortaya çıkan insulitis tablosudur (11,12). Bahse konu rahatsızlıkta klinik bulgular, bağışıklık sistemi bozukluklarının ortaya çıkmasıyla aylarca hatta yıllarca devam bir prodromal dönemi takip ettikten sonra ortaya çıkmaktadır (13). 7-15 yaş grubu bu hastalığın en çok görüldüğü yaş grubudur. Bununla birlikte söz konusu hastalık herhangi bir yaş grubunda görülebilir (9).

Tip 2 diabetes mellitusu Pankreasta yer alan beta hücrelerinin fonksiyonlarında görülen ilerleyici kayıp, kas dokusu, yağ dokusu, karaciğer gibi organlarda insülin etkilerine karşı direnç ile karakterize olan bir rahatsızlık olarak tanımlama mümkündür (14). Her ne kadar beta hücrelerinin fonksiyonlarının azalması primer bir bozukluk olarak görünse de, patogeneğinde insülin direncinin son derece önemli bir rolü bulunmaktadır. 1997 yılında "American Diabetes Association (ADA)" Tip 2 diyabet tanısı konabilmesi için bazı şartlar ortaya koymuştur. Bunlar; Semptomları olan herhangi bir hastada yapılan kan şekeri ölçümünün olan bir hastada rastgele 200 mg/dL'nin üzerinde olması, Açlık kan şekerinin (AKŞ) 126 mg/dL'nin üzerinde olması, 75 g glikozla uygulanan oral glikoz yükleme testinin iki saat ardından yapılan kan şekeri ölçümünün 200 mg/dL'nin üzerinde olmasıdır. Tanı konabilmesi için bahse konu kriterlerden birinin görünmesi gerekmektedir (15).

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelikle birlikte başlayan veya ilk defa gebelik esnasında tanısı konan ve çeşitli derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanabilir (16). GDM için yapılan bu tanım gebelik öncesi mevcut olan fakat tanımlanmamış ve gebelikle birlikte yapılan ilk muayeneye kadar tespit edilmemiş olan diyabet ihtimalini tamamen dışlamaz. Her ne kadar Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından kullanılan terminoloji aynı olsa da; son zamanlarda başta Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) olmak üzere çeşitlik dernek ve birlikler ilk kez gebelikle birlikte tanılanan fakat kuvvetle muhtemel gebelik öncesi dönemde diyabet hastası olduğu tahmin edilen kadınların, gebelikle alakalı olan insülin direncinden kaynaklı ve geçici olan diyabet hastalığından ayrılması gerektiğini ortaya koymaktadırlar. Yukarıda sözü edilen birlik ve dernekler gebeliğin ikinci evresinde ortaya çıkan diyabet için ‘‘gestasyonel diyabet’’ terimini kullanmaktadırlar. Bununla birlikte insüline karşı direncin az olduğu, gebeliğin ilk zamanlarında ve standart olan gebelik dışı etkenlerle kendini gösteren diyabet hastalığı için ‘‘gebelikte diabetes mellitus’’ terimini kullanmaktadırlar (17,18).

Diyabetin spesifik diğer tiplerini sıralayacak olursak; Beta hücrelerinin fonksiyonlarındaki genetik defektler, İnsülinin etkisi altındaki genetik bozukluklar, pankreatit, neoplazi, vb. ekzokrin pankreas rahatsızlıkları, Cushing sendromu, hipertiroidi ve benzeri endokrinopatik hastalıklar, çeşitli ilaçlar yada ilaç veya kimyasallara bağlı rahatsızlıklar, bazı infeksiyonlar sonucu diyabet oluşması söz konusu olabilmektedir. Bununla birlikte diyabet hastalığının immün aracılıklı olan nadir formlarından söz etmek mümkündür. Bunları Stiffman sendromu, anti-insülin reseptör antikoru şeklinde sıralanabilir. Down sendromu, Turner sendromu Wolfram sendromu gibi sendromları diyabetle ilişki içerisinde olan genetik sendromlar olarak sıralamak mümkündür (19).

Diyabet tanısı almış olan bireylerde ilk yıllarla birlikte çeşitlik komplikasyonlar görülebilmektedir ya da kişiye tanı konduğu zaman bu komplikasyonlar kişide kendini göstermiş ve söz konusu kişi bu komplikasyonlardan etkilenmiştir. Diyabet hastalığına ait olan kronik komplikasyonların ortaya çıkmasında bir çok etken rol oynamaktadır. Bu etkenleri hiperglisemi, şişmanlık, dislipidemi, endotel ve intimada meydana gelen değişiklikler, hiperinsülinemi, insüline karşı geliştirilen direnç olarak sıralanabilir. Sayılan bu etkenlerin dışında diyabete ait olan kronik komplikasyonların gelişmesinde genetik faktörlerin de etkili olduğu araştırmacılar tarafından iddia edilmektedir. Her ne kadar diyabetin komplikasyonları ile alakalı bir çok faktörün etkili olduğu ortaya konmuşsa da bahse konu komplikasyonların

gelişiminde ve prognozundaki en önemli parametrenin glisemik kontrol olduğu söylenebilir. Yapılan araştırmalar Hemogloblin A1c (HbA1c)'nin oranının %1 düşmesinin diyabet kaynaklı komplikasyonların %21 oranında, diyabet kaynaklı meydana gelen ölümlerin %27 oranında, miyokard infarktüsünün %14 oranında, mikrovasküler komplikasyonların %37 oranında azalttığını ortaya koymuştur. Mikrovasküler komplikasyonların diyabet türlerinin her ikisinde de mekanizmaları benzerdir. Makrovasküler komplikasyonlar ise temelinde insülin direnci barındırmaktadır (20,21).

Diyabet hastalığının bir çok komplikasyonu olmakla birlikte bu komplikasyonlardan en önemlilerinden bir tanesi olarak diyabetik ayak ülserlerini saymak yanlış olmayacaktır.

Diyabetik ayak basit ülserlerden amputasyona sebebiyet verebilecek gangrenlere gidebilen son derece önemli morbidite nedenlerinden bir tanesidir. Diyabetik ayağın patogeneğinde nöropati ile birlikte vasküler faktörler ve enfeksiyonlar yer almaktadır. Diyabetik ayak ülserleri Wagner sınıflamasıyla değerlendirilir. Puanlama yapılırken 0; ayakta ülser gelişimi olmayan yüksek riskli hastayı ifade ederken yüzeysel ülserlerin gelişimi 1 olarak ifade edilir. 2 tendonlar veya kemiklere penetre olmuş ülserleri, 3 ise derin abselerle birlikte osteomyeliti ifade eder. Yine bu sınıflamada 4; küçük amputasyon ihtiyacı olan lokalize gangrenleri, 5 ise büyük amputasyonlara ihtiyaç duyan geniş gangrenleri ifade etmektedir (22).

Diyabetik ayak ülserleri morbiditenin artmasına, bireylerin hayat kalitelerinin düşmesine, son derece ciddi tedavi masraflarına ve büyük oranda alt ekstremitelerin amputasyonuna sebebiyet verirler. Non travmatik olan ayak amputasyonlarının yaklaşık olarak %40–60'ı diyabet hastalarına uygulanmaktadır (23). ABD' de hemen her yıl yaklaşık olarak 82000 diyabet kaynaklı olan ekstremitte amputasyonu uygulanmaktadır ve bahse konu amputasyonların büyük bir kısmı yaşlı bireylere uygulanmaktadır. Ayağında ülser bulunan bir diyabet hastasının hastanede yatış süresi neredeyse ayağında ülser bulunmayan bir diyabet hastasına göre az %50 daha fazladır. Diyabetik ayak ülserlerine yaklaşımın düzgün olması, söz konusu ülserlerden kaynaklı enfeksiyonlara bağlı olan morbiditenin, hastaneye yatışların, hastanede yatırılan bireyin kalış süresinin ve majör ekstremitte amputasyonlarının oranlarının azalmasına katkıda bulunmaktadır (24,25).

2. Patofizyoloji

Diyabetik ayağın fizyopatolojisi ile alakalı süreç hiperglisemi ile başlamaktadır. Hiperglisemi biyomoleküler değişikliklerin ortaya çıkmasına,

söz konusu değişiklikler de yara gelişiminin oluşması sırasında etkisi ortaya çıkan mekanizmaların ortaya çıkmasına sebebiyet verir. Güncel literatürde bahse konu mekanizma ile bu mekanizmaların potansiyel patogenetik rolleriyle alakalı bilgiler detaylı olarak yer almaktadır (26). Fizyolojik koşullar altında harap olmuş olan dokuda yara onarımını gerçekleştirmek için gerek fiziksel, gerek mekanik, gerekse biyolojik ve kimyasal olayları başlatmak adına son derece süratli bir şekilde doku faktörleri ile birlikte diğer uyarıcılar salınır. Diyabetlilerde ise bahse konu olan süreç son derece olumsuz etkilenmektedir (27).

Basit bir şekilde diyabetik ayak infeksiyonları, diyabet hastasının inframalleolar bölgesinde ortaya çıkan infeksiyon şeklinde tanımlanabilir (28). Diyabetik ayak ülserleri en sık görülen lezyon olmakla birlikte bunun yanında nekrotizan fasiit, paronşi, septik artrit, apse, sellülit, miyozit, tendinit ile birlikte osteomyelitte görülebilmektedir (29).

Tedavi yaklaşımını belirleyebilmesi adına diyabetik ayak ülserinin neden ortaya çıktığını bilmesi klinisyenler için son derece önemlidir. Klinisyenlerin bir çoğu tarafından diyabetik ayak ülserleri nöropatik, iskemik ya da nöro-iskemik şeklinde sınıflandırılmaktadır (30). Diyabet için geç komplikasyonlar olarak değerlendirilen periferik nöropati ile birlikte periferik arter hastalığı ve söz konusu komplikasyonları barındıran hastalarda ortaya çıkan bası travması ülserlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bunun yanında ülser gelişimine katkıda bulunan durumlar arasında motor ve otonom defisitler sayılabilir. (31,32).

Diyabetik ayak ülserleri arasında görülme sıklığı bakımında nöropatik ülserler ilk sırada yer almaktadır. Bu tarz ülserler ağrı hissi ile birlikte basınç hissi olmayan, ısı hissini yanı sıra derin duyu kaybının olduğu ayakta meydana gelen travmaların sonunda gelişirler. Ayağın intrinsek kaslarında atrofi ile birlikte zayıflığa motor nöropatiye neden olabilmektedir. Bu durumun bir sonucu olarak ayak parmaklarında fleksiyon deformitesi gelişir. Bu deformite de basınç alanlarının ortaya çıkmasına sebebiyet verir (33). Bahse konu bölgelerde meydana gelen nasırlaşmış bölgeler nasırlar nöropatik ayaklar için preülseratif bölgeler olarak kabul edilir. Bu nasırlar zaman içerisinde kalınlaşarak dokuya bası uygulamaya başlar. Aynı zamanda inflamatuvar otoliz gelişmesine ve altında kalan bölgede hematoma oluşmasına sebebiyet verir. Zaman içerisinde nasırın altında kalan bölgede Bu durum nasırın altında kavite oluşur. Böylelikle zamanla söz konusu bölgede ülserler meydana gelir (34).

Genel olarak nöroiskemik ülserler birinci metatarsofalangial eklem medial yüzeyi ile birlikte beşinci metatarsofalangial eklem lateral yüzeyinde, yani daha çok ayakların kenarlarında ortaya çıkarlar. Periferik arter hastalıkları,

diyabetik ayak ülserlerinin sonuçlarını belirleyen en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Perfüzyonun iyi olmadığı dokularda gelişen travma sonrası iskemik ülserlerin ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu dokuların tedavi edilebilmesi için perfüzyonun sağlanması şarttır. Aksi takdirde ülserlerin iyileştirilebilmesi mümkün değildir. Aterosklerozun artması ve anjiyogenezin azalması diyabetik hastalarda iskeminin artmasına neden olur. Bunun yanında eklem hareketlerindeki kısıtlamalar, ayak bakımının düzgün yapılmaması ve ayaklarda var olan deformiteler ayaklarda ülser gelişimine katkıda bulunan risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (35).

Diyabetin ayak komplikasyonlarından en tahrip edici ayak komplikasyonlarından bir tanesi olarak Charcot ayağı ya da nöropatik kemik ve eklem hastalığı olarak isimlendirilen hastalığı saymak mümkündür. Sıcaklık, kırmızı renk, şişlikler, ağrı mevcudiyeti, ayağın medial kemerinde çöküntü ile birlikte ayak altında büyük ülserlerin varlığı, tipik ayak (rocker bottom) deformitesi ile hastaneye başvuran bireylerde Chorcot ayağı düşünülmesi ve kesin tanı için bunun için gerekli yönlendirilmelerin yapılması gerekmektedir. Bu tarz hastaların mutlak olarak diyabetik ayak merkezlerine yönlendirilmelerinin yapılması son derece önem arz etmektedir (36).

3. Mikrobiyolojisi

Diyabetik ayak infeksiyonunun (DAİ) etkenleri değişiklikler gösterebilmektedir. Akut olması, kronik olması, şiddeti gibi faktörler bahse konu infeksiyonun etkenindeki değişikliklerin nedeni olarak gösterilebilir. Örneğin selülitleri olan ve öncesinde antibiyotik kullanımının söz konusu olmadığı bireylerde ortaya çıkan ve yüzeysel olan diyabetik ayak infeksiyonlarından genel olarak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* benzeri aerop Gram-pozitif kokların sorumlu olduğunu söylemek mümkündür. Daha önce antibiyotik tedavisi almış olan, derinleşmiş yaralar ile birlikte kronik infeksiyonlara sahip olan bireylerde ortaya çıkan infeksiyonlar, genel anlamda polimikrobiktir. Kronik hastalıklar veya antibiyotik tedavisinin ardından ortaya çıkan yaralardaki infeksiyonların etyolojik etkenler i içerisinde enterokokların da eklendiği Gram-pozitif etkenlerle birlikte Enterobacteriaceae ailesinin üyesi olan aerop Gram-negatif çomaklarla *Pseudomonas aeruginosa* da vardır (37).

Yerel inflamasyonun şiddetli olduğu, nekrotik alanların olduğu, gangren gelişen veya akıntısı son derece kötü kokulu olan, sistemik bir toksisiteden bahsedilebilecek yaralarda yukarıda sayılan çeşitli etyolojik etkenlere ek

olarak anaerop patojenlerden de söz etmek mümkündür. Bacteroides ile birlikte Clostridium başta gelen anaerop patojen türleri olarak karşımıza çıkmaktadır(37).

Diyabetik hastalarda son derece önemli olan sorunlardan bir tanesi de ayak tırnaklarında ya da ayak parmaklarının arasında ortaya çıkan mantar infeksiyonlarıdır. Bu infeksiyonlara zamanında müdahale edilmesi bakteriler için giriş noktası olması, vücuda girişlerini kolaylaştıran bir etken olmalarından dolayı çok önemlidir. Oral antifungal ilaçlarla birlikte topikal ilaçlar da bahse konu infeksiyonlara karşı önerilmektedir (37).

Literatürde mikrobiyolojik olarak diyabetik ayak infeksiyonlarının profilini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde 1989-2011 yıllarını içerisine alan ve bahse konu rahatsızlığın mikrobiyolojik profilini ortaya koyan bir çalışmada literatürdeki 31 çalışma incelenmiştir. Yapılan incelemenin neticesinde son 5 yıl içerisinde elde edilen verilerin diğer verilerle karşılaştırıldığında S. aureus izolasyon oranının bütün çalışma boyunca %23.8 iken son beş yılda %19.1'e gerilediği görülmüştür. Metisiline direnç oranı ise, söz konusu dönemlerde sırayla%7.8 ile %5.7 olduğu tespit edilmiştir. P. aeruginosa izolasyon oranınınsa çalışma periyodu boyunca %13.7 olduğu, son beş yıllık zaman dilimindeyse bu oranın %14.9'e yükseldiği tespit edilmiştir. Tespit edilen bu oranların Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya ülkeleri ile kıyaslandığında daha yüksek oldukları çalışmayı yapan yazarlar tarafından ortaya konmuştur. Bahse konu çalışmada çalışmanın yapıldığı dönem boyunca arasında Gram-pozitif aerop ile Gramnegatif patojenlerin dağılımındaysa herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır (38).

4. Histopatolojisi

Diyabetik ayak ülserlerinin histopatolojik olarak incelenmesi, söz konusu yaralar için tedavi yöntemleri geliştirilmesi için elzem bir durumdur. Yaranın ve çevre dokusunun yapısal özelliklerinin bilinmesi, klinisyenin yaraya ne şekilde yaklaşacağını anlaması açısından son derece önemlidir.

Diyabetik ayak ülserlerinin histopatolojik olarak incelenmesi için literatürde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bir tanesinde erkek ve kadın hastalara ait olan diyabetik ayaklardaki lezyon dokularının gerek yapısal özellikleri gerekse de hücresel bileşenleri incelenmiştir. Yapılan bu histopatolojik değerlendirmenin sonucunda erkek bireylerden elde edilen diyabetik ayak dokularında ligamenter dokunun içerisinde lökosit sayısının arttığı görülmüş, yoğun bir şekilde lenfositlere ve monositlere rastlanmıştır. Bununla birlikte söz konusu hücrelerin lezyonun tüm taraflarına diffüz olarak yayıldıkları görülmüş, küçük kan damarlarının çevresinde özellikle lokalize

oldukları tespit edilmiştir. Yine bu hastaların kan damarlarının dilate olduğu, konjesyonla birlikte ödem geliştiği tespit edilmiştir. Bağ dokusuna ait kollajen liflerde bölgesel dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı görülmüştür. Diyabetik ayak dokusu incelenen kadın hastalarinsa; kan damarlarının dilate olduğu, konjesyon, subendotelial tabakada dejenerasyon görülmüştür. Bununla birlikte perivasküler alanlarda yoğun inflamasyonla birlikte nekroze olmuş alanlar tespit edilmiştir. Aynı bölgede infiltrasyon geliştiği görülmüştür. Kollojen fibrillerin organizasyonunda değişiklikler ve hyalinizasyon, soliter bir şekilde dağılmış olan inflamatuvar hücreler tespit edilmiştir (39).

Yapılan başka bir çalışmanın sonucunda elde edilen preparatlarda yapılan değerlendirmelerde dermis ve epidermis tabakalarında değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür. Yapılan histopatolojik değerlendirmenin sonucu olarak; dokuda hemoraji ile birlikte konjesyon ve ödem tespit edilmiştir. Ayrıca bu dokularda re-epitelizasyon, yoğun bir inflamasyon ve granülasyon dokusu oluşumu tespit edilmiştir (40).

Diyabetik ayak ülserleri genel olarak geleneksel tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen ve amputasyonla sonuçlanan bir rahatsızlıktır. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda kök hücrelerin ve büyüme faktörlerinin yara iyileşmesine katkıda bulunarak bunu hızlandırabileceğini ortaya koymuştur. Yağ greftlerindeki adipoz kaynaklı olan kök hücrelerin trombositten zengin olan plazma (PRP) ile karıştırılmasının atılmış olan greftin başarı oranını yükseltmesi mümkün olabilir. Yapılan bir çalışmada diyabetik ayak ülserlerinin yağ grefti ve PRP ile tedavi edilmesi sonucu meydana gelen histolojik değişiklikleri ortaya koymayı amaçlamıştır. Söz konusu çalışma ile birlikte diyabetik ayak ülserlerinde yağ greftleri ile PRP'nin neovaskülarizasyonu aynı zamanda greftin başarı oranını arttırdığını ortaya koymuştur (41).

Diyabetik ayak ülserleri ile birlikte Dekübitler de toplumda çeşitli sosyoekonomik problemlere ve son derece önemli klinik sorunlara neden olmaktadır. Her iki rahatsızlığın da çeşitli proksimal etyopatogenik tetikleyicileri mevcuttur. Yapılan bir çalışmada ülserlerin granülasyon dokularının yara iyileştirme ile alakalı olan bir dizi genin transkripsiyonel ekspresyon profili ve histolojik özellikleri karşılaştırılmıştır. Bahse konu çalışmada, diyabetin biyolojik öneminden bağımsız olarak çok sayıda genin ekspresyonunu ciddi oranda azalttığı görülmüştür. Yapılan çalışmada diyabetik granülasyon dokusuna ait hücrelerin, tip 2 diyabet patofizyolojisinde yer alan glikoz metabolizması ile alakalı genlerin ekspresyonu için bir tür “genetik ya da epigenetik baskı” sergilediği tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucu olarak, uzun süren iltihaplanma

ile anormal olan anjiyogeneze ek olarak, diyabetik granülasyon doku hücrelerinin, negatif bir pro-anabolik ve enerji dengesine sebebiyet verebilecek gen ekspresyonu başarısızlıklarından etkilendiği ortaya koymuştur (14).

5. Sonuç

Diyabetes mellitus birçok organı etkileyen bir hastalık olup ayakta diyabet kaynaklı ülserlere neden olmaktadır. Kesin bir tedavi bulunmamakla beraber diyabetik ayak tedavisi için çalışmalar sürmektedir.

Kaynakça

1. Uncu Y, Ersun HG. Aile Hekimliğinde Diabetes Mellitus'a Yaklaşım. In: Bilgel N (ed). Aile Hekimliği, 1. Baskı, Ankara: Medikal Tıp Kitabevi, 2006:479-497
2. Aksoy DY, Gürlek A. Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut: Thiazolidinedionlar. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:123-126
3. IDF Diabetes Atlas Key Findings 2014 [İnternet]. [http:// www.idf.org/diabetesatlas/update-2014](http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014).
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Sixth edition 2013. Online version of IDF Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21:1414-1431. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.9.1414>
6. Wild S, Roglic G, Gren A, Sicree R, King H. Global Prevalance of Diabetes Estimates for the year 2000 and projection for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047- 1053.
7. Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. Okmeydanı Tıp Dergisi, 31, 1-6.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. Diabetes Care 2012;35:11-63.
9. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. P
10. Morales A.E, She J.X, Schatz D.A. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.403-10

11. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221-9

12. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553-78

13. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26

14. Ferranini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in noninsulin dependent diabetes mellitus: Problems and prospects. *Endocr Rev* 1998; 19: 447

15. Erdoğan G. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik. 2. Baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2005.

16. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl.2):S251-60.

17. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82

18. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html

19. Tanrıverdi, M. H., Çelepkolu, T., & Aslanhan, H. (2013). Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. *Journal of Clinical & Experimental Investigations*, 4(4).

20. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:215-38

21. Panzer C, Brieke A, Ruderman N. Prevention of type 2 diabetes and its macrovascular complications: whom, when, and how should we treat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003;10:229-36.

22. ALTUN, B. U. (2010). Poliklinikte diyabet hasta takibi. *Balkan Medical Journal*, 2010(1), 19-25.

23. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22:157-162.

24. Calhoun JH, Cantrell J, Cobos J, et al. Treatment of diabetic foot infections: Wagner classification, therapy, and outcome. *Foot Ankle* 1988; 9:101-106.
25. Armstrong DG, Liswood PJ, Todd WF. 1995 William J. Stickel Bronze Award. Prevalence of mixed infections in the diabetic pedal wound. A retrospective review of 112 infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 1995; 85:533-537
26. Kalkan, Ö. F., Karakeçili, F., & Kalkan, A. (2015). Diyabetik ayağın fizyopatolojisinde diyabetik ayak enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 8(3), 18-24.
27. F. AguilarRebolledo, J. M. Terán Soto, Jorge Escobedo de la Peña. The Pathogenesis of the Diabetic Foot Ulcer: Prevention and Management <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24693.pdf>.
28. Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Deery, H. G., Embil, J. M., Joseph, W. S., Karchmer, A. W., ... & Tan, J. S. (2004). Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases*, 885-910.
29. Dizbay M., (2010): Diyabetik Ayak İnfeksiyonları, *Ankem Derg.* 24: 144-149
30. Edmonds ME. Progress in care of the diabetic foot. *Lancet* 1999; 354:270-272.
31. Bus SA, Yang QX, Wang JH, et al. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care* 2002; 25:1444-1450.
32. Aye M, Masson EA. Dermatological care of the diabetic foot. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:463-474.
33. Katoulis EC, Boulton AJ, Raptis SA. The role of diabetic neuropathy and high plantar pressures in the pathogenesis of foot ulceration. *Horm Metab Res* 1996; 28:159-164
34. Murray HJ, Young MJ, Hollis S, et al. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1996; 13:979-982
35. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care* 2004; 27:942-946
36. Demir, T., AKINCI, B., & Yeşil, S. (2007). Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21(1), 63-70.

37. Saltoğlu, N., Kılıçoğlu, Ö., Baktıroğlu, S., Oşar-Siva, Z., Aktaş, Ş., Altındaş, M., ... & Yılmaz, T. (2015). Diyabetik ayak yarası ve infeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: ulusal uzlaşma raporu.

38. Hatipoğlu, M., Mutluoğlu, M., Uzun, G., Karabacak, E., Turhan, V., & Lipsky, B. A. (2014). The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(6), 871-878.

39. Baloğlu, M., & Özkorkmaz, E. G. (2019). Diyabetik Ayak Yaraları Üzerine İmmunohistokimyasal Bir Çalışma; MMP-2 ve TNF- α Ekspresyonlarının İncelenmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(2), 394-398.

40. Çalık, A. (2021). Diyabetik tavsanlarda yağ doku kaynaklı kök hücre lokal uygulamasının iskemik ve iskemik olmayan yaraların iyileşmesi üzerine etkinliğinin araştırılması: deneysel çalışma.

41. Nolan, GS, Smith, OJ, Heavey, S., Jell, G., & Mosahebi, A. (2022). Diyabetik ayak ülserleri için trombosit açısından zengin plazma ile yağ aşılamanın histolojik analizi - Randomize kontrollü bir çalışma. *Uluslararası yara dergisi*, 19 (2), 389-398.

42. Mendoza-Mari, Y., Valdés-Pérez, C., Rodríguez-Corrales, E., Suárez-Alba, J., García-Ojalvo, A., & Guillén-Nieto, G. (2013). Histological and transcriptional expression differences between diabetic foot and pressure ulcers. *J Diabetes Metab*, 4(8), 296.

BÖLÜM VII

GEBELİĞİN HİPERTANSİF BOZUKLUKLARI

Hypertensive Disorders of Pregnancy

Hasan EROĞLU

(Doç. Dr.) Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

e-mail: drhasaner@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-1180-5299

1. Giriş

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, dünya genelinde tüm gebeliklerin %5 ile %10'unda görülmektedir. (1,2). Hem fetal hemde maternal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasındadır. Bu nedenle erken tanı konulması ve tedavi edilmesi önemlidir. Gebeliğin hipertansif bozuklukları, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tarafından 4 kategoriye ayrılarak sınıflandırılmıştır(2):

- 1) Kronik Hipertansiyon
- 2) Gestasyonel Hipertansiyon
- 3) Kronik Hipertansiyon zemininde gelişen Preeklampsi
- 4) Preeklampsi- Eklampsi

Preeklampsi ve eklampsi potansiyel olarak oldukça tehlikeli olduğu için diğer hipertansif hastalıklardan ayrılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011'den 2015'e kadar, gebeliğe bağlı anne ölümlerinin yüzde 7'sine preeklampsi veya eklampsi neden olmuştur. (3).Hipertansiyon tanısı erken konulup, zamanında tedaviye başlanırsa ve hastalar uygun takip edilirse, hipertansiyona bağlı ölümlerin çoğu önlenebilir kabul edilir (4).

Gebeliğin hipertansif bozukluklarının yönetimi; kan basıncının kontrol edilmesi, fetal büyümenin izlenmesi, preeklampsinin değerlendirilmesi ve

maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi dahil olmak üzere çeşitli bileşenleri kapsar.

Gebeliğin hipertansif bozukluklarının alt tiplerinin tanısal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1: Gebeliğin hipertansif bozukluklarının sınıflandırılması

	Tanı konulan hafta Teşhis Özellikleri	Teşhis Özellikleri
Kronik hipertansiyon	<20 hafta	Gebelikten önce veya gebeliğin ilk 20 haftasında da tanı konulan Hipertansiyon ($\geq 140 / 90$ mm Hg)
Gestasyonel hipertansiyon	> 20 hafta	Proteinüri olmadan sadece hipertansiyon
Preeklampsi	> 20 hafta	Yeni başlangıçlı hipertansiyona ve proteinüri (≥ 300 mg / 24 saat) eşlik etmesi veya proteinüri yokluğunda son organ disfonksiyonu bulgularının olması
Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi	> 20 hafta	Mevcut proteinürisi olan hipertansif bir gebede, proteinürinin veya hipertansiyonun kötüleşmesi. End organ disfonksiyonunun özelliklerinin ortaya çıkması

Hipertansif Bozuklukların Teşhisi

Hipertansiyon tanısı, tek bir ölçüme dayanmamalıdır. Gebelikte hipertansiyon, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanır. Şiddetli hipertansiyon ise, sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olarak tanımlanır (2,5). Kan basıncı çok yüksekse en fazla 15 dakika içinde ölçümler tekrarlanmalı, gerekirse antihipertansif tedavi başlanmalıdır.

1.1. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon preeklampsi riskini beş kat artırır. Bu kadınlar hamilelikleri boyunca daha sık gözetim, seri laboratuvar testleri ve ultrason muayenesi ile takip edilmelidir. Üreme çağındaki kadınlarda kronik hipertansiyon nadir görülür. Bu nedenle preeklampsi vakalarının sadece yüzde 5 ila 10'unu oluşturur (6).

Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için aşağıdakilerden herhangi birisi yeterlidir;

1. Gebelikten önce veya gebeliğin ilk yarısında (20. gebelik haftasından önce) kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg üzerinde olması (molar gebelik veya antifosfolipid sendromu yokken)
2. Gebelik öncesi antihipertansif ilaç kullanımı
3. Doğumdan sonra 12 haftadan daha uzun süre hipertansiyonun devam etmesi

Kronik hipertansiyonun görülme sıklığı, son on yılda obeziteye ve çocuk doğurma yaşının artmasına sekonder artmaktadır.(7)Gebelikte sistemik vazodilatasyon nedeniyle kan basıncında fizyolojik bir düşüş ve buna bağlı antihipertansif ilaç ihtiyacında bir azalma olabilir. Özellikle ikinci trimesterde daha belirgin olan bu fizyolojik kan basıncı düşüklüğü tanısız belirsizlikle sonuçlanabilir. (8)

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, kronik hipertansiyonu olan kadınların sezaryen oranları, plasenta dekolmanı, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi başvuruları ve perinatal mortalite oranları daha fazladır.(9) Risk, hipertansiyonun şiddeti ve son organ hasarının varlığı ile artar (10)

Kronik hipertansiyonu olan hem tedavi edilmemiş hem de tedavi edilen hastalarda, gebelikte kronik hipertansiyon konjenital malformasyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu malformasyonlar antihipertansif ilaçlarla ilişkili görünmemektedir. Bununla birlikte, bilinen fetotoksisiteleri nedeniyle gebelik belirlendikten sonra hem Angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri hem de anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) kesilmelidir (11).

1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Daha önce hipertansiyon öyküsü olmayan bir gebede; gebeliğin 20. haftasından sonra 4-6 saat arayla en az 2 kez ölçülen tansiyon değerlerinin, sistolik kan basıncının ≥ 140 ve / veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve tabloya patolojik proteinüriyle, uç organ disfonksiyonunun eşlik etmemesidir. Yani sadece hipertansiyon olmasıdır.Kesin tanı doğum sonrası 12. haftadan önce kan basıncı değerlerini normale dönmesi ile konulabilir. Doğum sonrası 12 haftayı aşan bir süre devam ederse, tanı, hamileliğin erken döneminde kan basıncında meydana gelen fizyolojik düşüşle maskelenen kronik hipertansiyon olarak revize edilir.

Proteinüri gelişirse yeni tanı preeklampsi olur. Proteinüri olmadan bile, şiddetli hipertansiyon gelişen (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve / veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg) veya şiddetli hastalığın diğer özellikleri (Plt 1,1 mg/

dL olması ya da başka bir renal hastalık yokluğunda serum kreatinin değerlerinin iki kat artması gibi) gelişen kadınlar, şiddetli özelliklere sahip preeklampsili kadınlarla aynı yaklaşımla yönetilir.

Gestasyonel Hipertansiyon ileriki yıllarda kronik hipertansiyon gelişimi açısından bir risk faktörü olarak kabul edilir.

1.3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

Gebelik öncesi antihipertansif ilaç kullanan yada hamilelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce sistolik kan basıncı 140 mm Hg'den yüksek ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mm Hg'den yüksek olan kadınlarda, 20. gebelik haftasından sonra proteinüri, trombositopeni, artmış transaminaz seviyeleri, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, yeni başlayan baş ağrıları veya nörolojik değişiklikler ile gösterilen kan basıncında veya hedef organ tutulumunda ani artış gelişmesidir.

Esansiyel hipertansiyonu olan kadınlarda üçüncü trimesterde, kan basıncında bir artış ve buna bağlı antihipertansif tedavi ihtiyacının ortaya çıkması beklenmedik bir olay değildir; bu nedenle, sadece hipertansiyon preeklampsiyi teşhis etmek için yeterli değildir. Var olan proteinüride ani bir artış veya yeni başlangıçlı proteinüri, yeni end organ disfonksiyonu veya kötüleşen hipertansiyon gelişirse, preeklampsi güvenle teşhis edilebilir

1.4. Preeklampsi-Eklampsi

Daha önce normotansif olan bir hastada, 20. gebelik haftasından sonra gelişen hipertansiyona, proteinürinin eşlik etmesi veya proteinüri olsun veya olmasın hipertansiyona, end organ disfonksiyonu bulgularının eşlik etmesi olarak tanımlanır.

Önceleri proteinüri varlığı tanı için gerekli bir koşuldu. Ancak protein idrarda algılanabilir hale gelmeden önce bazı hastaların ilerlemiş hastalığının olduğu fark edildi. Bu nedenle 2013 yılından beri preeklampsi tanısının artık tek başına proteinüriye bağlı olmadığı, proteinüri olmasa bile hipertansiyonla birlikte trombositopeni yada karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonun iki katına kadar artması, renal hastalık yokluğunda serum kreatinin değerlerinin iki kat artması, yeni başlayan serebral ve görme bozukluklarının olması veya akciğer ödemi olması durumunda preeklampsi tanısı konulabilir (1) Preeklampside alt ekstremite ödemi, normal gebelerde de sık görülmesi nedeniyle tanı kriteri olarak kullanılmaz.

Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye yol açan preeklampsinin birkaç alt tipi mevcuttur. En sık tanımlanan alt tipleri, başlangıç zamanına göre; erken

başlangıçlı (<34 gebelik haftası) ve geç başlangıçlı preeklampsidir (≥34 gebelik haftası). Bunların klinik özellikleri benzer olup gebelik sonuçları farklıdır. Erken başlangıçlı preeklampsi, daha şiddetli plasental bozuklukla ilişkili olduğu için daha kötü maternal/fetal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [12]. Diğer alt tipler arasında “HELLP sendromu” yer alır. Ancak bu farklılıklar hastalık sürecindeki biyolojik çeşitlilikle de açıklanabilir.

Preeklampsi ciddi bulguların olup olmamasına göre sınıflandırılır (Tablo 2). Bunlar en az 4-6 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik 160 mm Hg veya diyastolik 110 mmHg ten yüksek kan basıncı, 1.1’den büyük bir kreatinin veya kreatin değerinin 2 katından fazla bir artış, karaciğer fonksiyon testlerinin iki katına çıkması, üst karın veya epigastrik ağrı, kalıcı veya şiddetli merkezi sinir sistemi semptomları, görsel anormallikler (skotomata, fotofobi, bulanık görme veya geçici körlük [nadir]) pulmoner ödem varlığı ve trombositopenidir. Fetal büyüme geriliği, ligohidroamnios ve şiddetli proteinüri (24 saatlik idrar koleksiyonunda 5 g), preeklampsinin ciddi bir belirteci olarak artık kullanılmamaktadır

İlginç bir şekilde sigara içen hastalar daha **düşük** preeklampsi riskine sahiptir.

Tablo 2. Şiddetli Preeklampsi tanı Kriterleri;
(Aşağıdaki bulgulardan herhangi **birinin var olması** durumu)

Antihipertansif tedavinin başlanmadığı durumda, gebe yatak istirahatinde iken 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg yada diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması durumu;
Trombosit sayısı < 100.000 / mikrol
Karaciğer fonksiyonlarında bozulma (Karaciğer enzimlerinin kan düzeylerinin normalin üst sınırının ≥ 2 katı çıkması), Başka bir tanı ile açıklanamayan kalıcı sağ üst kadran ve/veya epigastrik ağrı olması;
Akciğer ödemi
Yeni başlayan serebral ve görme bozukluklarının olması örneğin: - Analjezikle tedaviye rağmen şiddetli baş ağrısı, Fotopsi,scotom
Progresif böbrek yetmezliği (serum kreatinin > 1.1 mg /dL olması yada başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması);

Eklampsi, preeklampsi bir kadında, tabloya konvüzyonlarında eklenmesidir.

2. İLK DEĞERLENDİRME VE BAKIM

Gebelikte tansiyon yüksekliği saptanan hastalar; tanıyı doğrulamak, şiddeti değerlendirmek, gerekirse tedaviye başlamak ve anne ve fetüsün durumunu

izlemek için hastaneye yatırılmalıdır. Hastaneye yatışı yapılan hastaların kan basıncı takibi, Tam kan sayımı (trombosit sayımı), TİT, kreatinin, ALT, AST ve laktik asit dehidrogenaz (LDH) değerlerine bakılmalıdır. Uygun olduğu şekilde, spot idrar protein/ kreatinin oranı veya 24 saatlik idrar toplanarak total protein miktarına bakılır. Hastalar baş ağrısı, görme bozuklukları ve epigastrik ağrı gibi subjektif bulgular hakkında bilgilendirilmelidir.

Hastanın uzun süredir devam eden bir hipertansiyon öyküsü varsa, hipertansiyonun neden olduğu herhangi bir end organ hasarı kanıtı (örneğin, böbrek yetmezliği) olup olmadığını araştırılmalı. Hastanın EKG'si ve ekokardiyogramı kontrol edilmelidir.

Gebelik haftası eğer 3.trimesterde ise; NST, amniyotik sıvı hacminin ölçülmesi ve tahmin fetal ağırlığın hesaplanması dahil fetal iyilik halinin değerlendirilmesi yapılmalı. Fetüste eğer büyümesi kısıtlaması (FGR) varsa umbilikal arter ve duktus venosus Dopplerde takibe eklenmelidir.

34.Haftanın altındaki gebeliklere, kortikosteroid uygulanmalıdır. Betametazon ve deksametazon, diğer kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında düşük mineralokortikoid aktiviteye sahiptir, hipertansiyonu şiddetlendirmez, şiddetli preeklampsinin şiddetini veya süresini etkilemez ve yenidoğan sonuçları üzerinde iyi bilinen olumlu etkileri vardır (13).

3. PREEKLAMPSİ İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsia, tüm gebeliklerin %3-5'ini etkileyen, gebeliğe özgü multisistem tutulumu olan hipertansif bir hastalıktır. Belirgin özellikleri yüksek kan basıncı (hipertansiyon) ve yaygın uç organ hasarına yol açan endotel disfonksiyonudur. Preeklampsia, dünya çapında maternal mortalite ve morbiditenin (böbrek yetmezliği, karaciğer rüptürü, eklampsia ve felç gibi) önemli sebeplerinden biridir. Tek tedavisinin doğum olduğu preeklampsia ayrıca prematüre, neonatal morbidite ve perinatal mortaliteye de önemli ölçüde katkıda bulunur(13).

Preeklampsia için risk faktörleri;

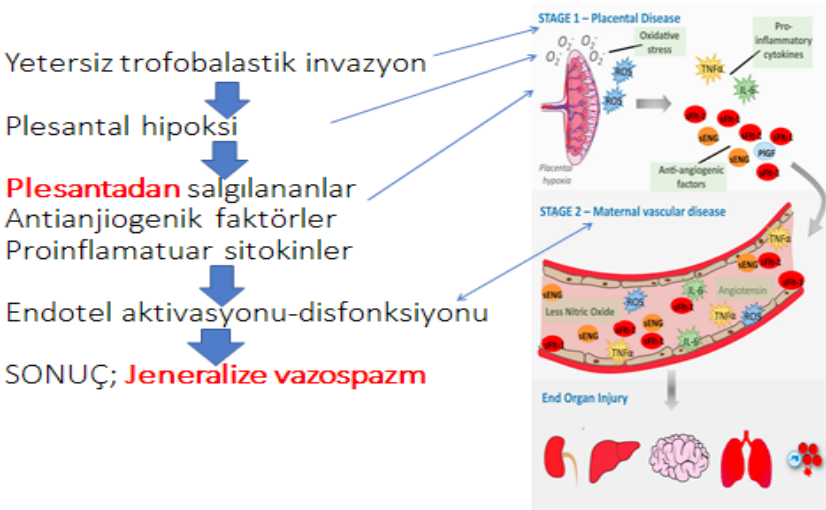
1. Daha önceki gebeliklerde preeklampsia olması; sonraki hamilelikte sekiz kat preeklampsia gelişme riskini artırır
2. Koryon villuslarına ilk kez maruz kalma (Nulliparite)
3. Koryon villuslarına normalden fazla maruz kalma (Çoğul gebelikler)
4. Ailede preeklampsia öyküsü
5. Önceki gebelikte plasental yetmezlik ile ilişkili komplikasyonlar – İntrauterin gelişme geriliği, ölü doğum gibi

6. İleri anne yaşı (≥ 35). İleri yaşlarda ortaya çıkan diyabet ve kronik hipertansiyon gibi ek risk faktörleri, preeklampsi gelişimine yatkınlık oluşturur.
7. Yardımlı üreme teknolojisi kullanımı
8. Gebelikten önce medikal hastalıklar: (Kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, diyabet, antifosfolipid antikor, SLE, gebelik öncesi vücut kitle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$)

3.1. ETYOPATOGENEZ

Preeklampsinin patogenezi uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen tam olarak aydınlatılmamıştır. Preeklampsinin patofizyolojisi muhtemelen hem maternal hem de fetal/plasental faktörleri içerir. **Plasenta** preeklampsinin patogenezinde **merkezi** bir rol oynar. Gebeliğin erken döneminde plasental vaskülitinin gelişimindeki anormallikler plasental yetersiz perfüzyon/

hipoksi/ ile sonuçlanabilir (stage1) ve plasenta bu hipoksiye cevap olarak maternal dolaşıma antianjiyojenik faktörleri salgılayarak maternal sistemik endotel fonksiyonunu değiştirerek sistemik jeneralize vazospazma neden olur (stage2) (Şekil1)(14).



Şekil 1: Preeklampsinin patogenezi: 2 aşamalı bir süreç. İlk aşama plasenta hastalığıdır. Spiral arterlerin YETERSİZ trofoblastik invazyonu vardır. Preeklampsik plasenta daha sonra yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinler (TNF- α ve IL-6 gibi) ve antianjiyojenik faktörler (sFlt-1 ve sEng gibi) salgılar. PIGF'nin plasental salınımı da azalır. Preeklampsinin ikinci aşaması,

maternal damar hastalığı ve endotel disfonksiyonudur. Preeklampitik plasentadan dolaşımdaki çözünür faktörlerin neden olduğu maternal kan damarlarında önemli bir yaralanma vardır. Damarlardaki birçok patolojik değişiklik arasında endotelial nitrik oksit salınımı azalır ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivitesi artarak vazokonstriksiyonu destekler. Bu vasküler yaralanma, klinik hastalıklarda görülen hipertansiyon ve uç organ yaralanmasına neden olur.

Spiral arteriollerinin inkomplet trofoblastik invazyonundan dolayı (myometrial spiral arterlerde invazyon izlenmez), yüksek dirençli küçük çaplı damarlar oluşur. Buda plasenta perfüzyonunun bozulmasına ve hipoksiye neden olur. Yeterli uteroplental kan akışının sağlanamaması, plasentadan antianjiyojenik faktörlerin (sFlt-1 ve sEng) salınımına neden olur.

sFLT1'in aşırı plasental salgılanması, VEGF ve PlGF sinyalleşmesini antagonize ederek **endotelial disfonksiyona** neden olur. Bunun sonucu prostasiklinler, nitrik oksit üretimi azalır ve prokoagülan proteinlerin salınımı, endotelin 1 salınımı artar. sEng TGFβ'nın endotel reseptörüne bağlanmasını engelleyip, **NO üretimini azaltır**. Sonuçta vazopressör yanıt artar.

Preeklampsi riski yüksek olan kadınlara düşük doz aspirin profilaksisi önerilir. Yüksek risk sağlayan kesin kriterler konusunda fikir birliği yoktur. Genellikle American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından da onaylanan yüksek risk kriterleri kullanılmaktadır (15). Bu **yüksek risk faktörlerinden herhangi birine** sahip hamile kadınlarda preeklampsi insidansı en az yüzde 8 dir:

- Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, özellikle erken başlangıçlı ve olumsuz bir sonuç varsa
 - Tip 1 veya 2 şeker hastalığı.
 - Kronik hipertansiyon.
 - Çoğul gebelik.
 - Böbrek hastalığı.
 - Potansiyel vasküler komplikasyonları olan otoimmün hastalık (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus).

Bu risk faktörlerinden birine sahip bayanların, yeni oluşacak gebeliklerinde 100-150 mg/gün Aspirin kullanması önerilmeli. Preeklampsiyi önlemek için düşük doz aspirine gebeliğin ≥ 12 . haftasında ve ideal olarak 16. haftadan önce başlanmalıdır(16).

4. DOĞUMUN ZAMANLAMASI

4.1. Şiddetli Preeklampsi

≥34+0 gebelik haftalarında... doğum önerilir. Doğum hem ciddi maternal komplikasyon riskini hem de büyüme geriliği ve ölüm gibi fetal komplikasyon riskini en aza indirir [16]. Annenin hayatını tehdit eden komplikasyonlar aniden ortaya çıkabilir

Fetus yaşam sınırı altında (<23 ila 24 hafta)... doğum önerilir

24 -34 hafta arasında ise Anne veya fetusun durumunda bozulma varsa doğum önerilir

4.2. Hafif Preeklampsi

≥ 37 gebelik haftalarında..... doğum önerilir

4.3. Kronik Hipertansiyon

ACOG, kronik hipertansiyonu olan hastaların doğumu için aşağıdaki yaklaşımı önermiştir [17] :

- Antihipertansif ilaç kullanmayan hastalar için ≥38+0 ila 39+6 gebelik haftası
- Antihipertansif ilaçla kontrol altına alınan hipertansiyonu olan hastalarda ≥37+0 ila 39+0 hafta
- Kontrol edilmesi zor olan şiddetli hipertansiyonu olan hastalar için 34+0 ila 36+6 hafta arasında doğurtulmalıdır.

Kaynakça

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122: pp. 1122-1131.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational hypertension and preeclampsia. Practice Bulletin No. 222, June 2020
3. Petersen EE, Davis NL, Goodman D, et al: Vital signs: pregnancy-related deaths, United States, 2011—2015, and strategies for prevention, 13 states, 2013—2017. MMWR 68(18):423, 2019
4. Katsuragi S, Tanaka H, Hasegawa J, et al: Analysis of preventability of hypertensive disorder in pregnancy-related maternal death using the nationwide

registration system of maternal deaths in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med* 32(20):3420, 2019

5. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*. 1997 Sep 15;157(6):715-25. PMID: 9307560; PMCID: PMC1228113.

6. Roberts JM, Redman CWG; Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. *Placenta*. 2017 Dec;60:103-109. doi: 10.1016/j.placenta.2017.07.012. Epub 2017 Jul 19.

7. Mammaro A., Carrara S., Cavaliere A., et al: Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenatal Med* 2009; 3: pp. 1-5 4. Folk D.M.: Hypertensive disorders of pregnancy: overview and current recommendations. *J Midwifery Womens Health* 2018; 63: pp. 289-300

8. Folk D.M.: Hypertensive disorders of pregnancy: overview and current recommendations. *J Midwifery Womens Health* 2018; 63: pp. 289-300

9. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Aug;50(2):228-235. doi: 10.1002/uog.17493. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28436175.

10. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Kametas NA. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Mar;218(3):337.e1-337.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.235. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29305253.

11. Bateman B.T., Patorno E., Desai R.J., et. al.: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol* 2017; 129: pp. 174-184.

12. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.019. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23973398.

13. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 21;3(3):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 25;12:CD004454. PMID: 28321847; PMCID: PMC6464568.

14. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1157-S1170.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Practice Advisory: Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. December 2021

16. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021 Sep 28;326(12):1186-1191. doi: 10.1001/jama.2021.14781. PMID: 34581729.

17. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):e26-e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020. PMID: 30575676.

BÖLÜM VIII

GEBELİK VE PRİMER SPONTAN PNÖMOTORAKS

Pregnancy and Spontaneous Pneumothorax

İrem ÖZTEN¹ & Melike Güler ÜLKER²

¹(Uzman Ebe (MSc), Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, e-mail: irem.ozten305@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4365-6168.

²Uzman Doktor, Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniğini,
e-mail: melike.ulker@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-1739-8329.

Giriş

Pnömotoraks, solunum fizyolojisindeki değişikliklerin anneyi ve fetüsü hipoksi belirtilerine karşı duyarlı hale getirebildiği gebelik sırasında nadiren görülen ve hayatı tehdit eden bir durumdur (1).

Gebelik fertilizasyon ile başlayan doğum eylemi ile sonlanan fizyolojik bir olaydır. Gebelik döneminde kadının vücudunda çeşitli fizyolojik ve anatomik değişiklikler meydana gelmektedir.

Primer Spontan Pnömotoraks (PSP) ise alveol harabiyeti ile oluşan hava kistleri bleb ve büllerin rüptürü sonucu oluşur. Genellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde 30 yaşın altındaki gebe kadınlarda, hava kistlerinin rüptürü sonucu plevral boşlukta hava bulunması ile tanımlanan, potansiyel olarak hayatı tehdit eden önemli bir patolojidir (1-3). Kesin insidansı bilinmemekle birlikte gebelikte PSP nadir bir durumdur ve kısmi kollaps, hafif klinik semptomları olan vakalar daha az tahmin edilebilir (4).

Gebelik sırasında hastanın PSP takibi, fetüsün her türlü radyasyona maruz kalmasını en aza indirmelidir. Bu nedenle bilgisayarlı tomografi (BT) taraması referans standart olarak kabul edilmiş olsa da gebenin sağlığı açısından kesinlikle

gerekli görülmedikçe uygulanmamalıdır. Bu durumda abdomen korunmalıdır. Benzer şekilde, göğüs röntgeninin rutin istemi yapılmamalıdır. Aksine, göğüs ultrasonunun hem fetüs için güvenli olduğu hem de göğüs röntgenine kıyasla PSP tanısında daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır (5). Günümüzde çoğu ultrason cihazı portatiftir ve hasta yatağı başında klinisyenlere doğru ve anında tanı sağlamaktadır.

Gebelik sırasında PSP durumunda hastanın yönetimi ile ilgili olarak, birinci basamak tedavi seçenekleri göğüs tüpü drenajı içermektedir (6). Akciğerin ekspansiyon olmaması veya tekrarlayan PSP atakları olması durumunda ‘*Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS)*’ önerilmektedir. Geçmişte yaygın olarak kullanılan plörodezi, skleroterapi, lazer tedavisi, bleb veya plevra rezeksiyonu ve açık torakotomi gibi diğer tedavi seçeneklerinin yerini büyük ölçüde VATS almıştır (7). Özellikle, herhangi bir invaziv terapötik müdahaleden önce, gebeliğin 36. haftası tamamlanmadan önce tokolitik ilaçlar uygulanmamalıdır (8).

Gebelik sırasında başarılı bir şekilde tedavi edilen PSP durumunda vajinal doğum kontrendike değildir; ancak diğer maternal veya fetal endikasyonlar düşünülmelidir. Gebe bir kadının gebelik sırasında oksijen ihtiyacının %20, doğum sırasında oksijen ihtiyacının %50 arttığı dikkate alındığında, solunum kompanseasyonu sağlanamaması ek olarak ciddi fetal hipoksiye neden olabilir (2). Bununla birlikte, hem gebe kadın hem de fetüs için potansiyel olarak ciddi bir durumdur.

Özellikle, doğum sırasında hiperventilasyon ve valsalva manevrasının tekrarlayan PSP riskini arttırdığı düşünülmektedir (2). Bu nedenle obstetrik ekip bu olaya hazırlıklı olmalıdır ve göğüs cerrahı hazır bulunmalıdır. Doğal olarak, maternal solunum sıkıntısı ve/veya fetal hipoksi için acil sezaryen gerektiğinde ameliyathane de önceden bilgilendirilmelidir (8).

1. Gebelik

Kadının ebeveynlik rolüne ilk adımı attığı, fertilizasyonla başlayan doğum eylemi ile son bulan ortalama 280 gün veya 40 hafta süren fizyolojik bir süreçtir. Gebelik süresince anne adayının birçok sisteminde değişiklikler meydana gelmektedir.

Gebelik esnasında ve özellikle 3. trimesterinde insan vücudunun hem anatomi hem de fizyolojisinde pek çok değişiklik meydana gelmektedir. Sistemik etki ortaya çıkaran gebelik hormonları ile birlikte, uterus gebe

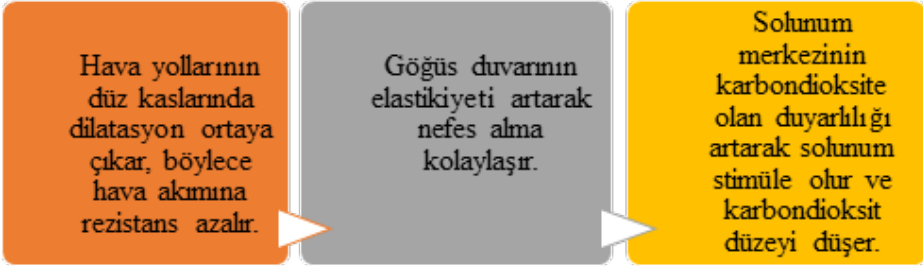
olmayan bir kadından sekiz kat daha büyük hale gelmektedir. Meydana gelen değişiklikler sonucunda; solunum sistemini etkileyen bir dizi adaptasyon oluşmaktadır. Anatomik adaptasyonlar diyaframın yükselmesini, fonksiyonel rezidüel kapasitenin ve ekspiratuvar rezerv hacminin azalması dışında tüm göğüs boyutlarının artmasını içermektedir (8).

1.2. Gebelikte Ventilasyon

Gebelik esnasında, fetüse ait hücre sayısındaki artış nedeniyle kadının oksijen ihtiyacı %15-20 artmaktadır. Fetüs tarafından bu oksijenin büyük bir kısmı kullanılmaktadır. Geriye kalan oksijen ise gebe kadında büyüyen uterus, meme dokusu, artan solunum ve kardiyak talepleri karşılamada kullanılmaktadır. Buna bağlı olarak pulmoner ventilasyon %40 artmaktadır (9).

- Büyüyen uterusun diyaframa yukarı doğru itmesi, göğüs duvarının yanlara doğru genişlemesine neden olmaktadır.
- Böylece diyaframın yukarı itilmesi ile ortaya çıkabilecek intratorasik volüm kaybı dengelenmiş olur.

Şekil 1: Gebelikte görülen anatomik değişiklikler



Şekil 2: Gebelikte progesteronunun solunum üstüne etkisi

- Üst solunum yollarının vaskülaritesi ve kanlanması artmaktadır. Burun, larinks, ve trakeanın kapillerinde ödem ve hiperemi gelişir.
- Gelişen bu konjesyon sonucu nazal ve sinüs tıkanmaları, burun kanaması seste değişiklik kulakta dolgunluk ve ağrı ortaya çıkabilir.

Şekil 3: Gebelikte östrojenin solunum üstüne etkisi

Gebelikte orta derece egzersizle bile progesteronun solunum merkezine yaptığı stimulan etki nedeniyle solunumun derinliğinde artma ve hiperventilasyon ortaya çıkmaktadır. Hiperventilasyon sonucu maternal plazmadaki karbondioksit azalır, böylece fetüsün karbondioksit değerleri de azalmış olur. Bu nedenle gebelikte solunumsal alkoloza yatkınlık görülmektedir (9).

2. Pnömotoraks

Pariyetal plevra ile viseral plevra arasında çeşitli nedenlerle hava toplanması pnömotoraks olarak tanımlanmaktadır. Plevral aralıktaki basınç; göğüs duvarının genişlemeye ve akciğerinde kollabe olmaya eğilimli olması nedeniyle tüm solunum siklusu boyunca negatiftir. Ekspirasyonda -2 ile -5 cm H₂O olan basınç, inspirasyonda -25 ile -30 cm H₂O'ya kadar düşmektedir. Bu basınç akciğerin bazalinden apekse doğru her bir cm'de yaklaşık 0,25 cm H₂O kadar basıncı artmaktadır. Dolayısıyla apikal bölgedeki alveoler yüksek basınç ve gerilim nedeniyle apekste mevcut blebler rüptüre olabilir. Böylece alveollerden pleval boşluğa hava girişine neden olur. Hava akışı pleval boşluktaki basınç eşitlenene kadar ya da pleval boşluğa alveollerden hava kaçacağı durana kadar devam etmektedir (10).

2.1. Primer Spontan Pnömotoraks

Primer spontan pnömotoraks (PSP), travma olmaksızın pleval boşlukta hava bulunması olarak tanımlanmaktadır. PSP nedeni genellikle bleb veya bülün yırtılması olarak kabul edilmektedir (11).

Agrafiotis ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan 87 vaka tespit edilen sistematik bir çalışmada, ortalama anne yaşı 27 (standart sapma [SD] ± 6), ortalama gebelik yaşı 25 hafta (SD ± 11,4) olarak saptanmıştır. Vakaların %37,9'unda altta yatan bir akciğer hastalığı bulunmamaktadır. Olguların çoğunda (%67,4) ilk tedavi olarak göğüs tüpü yerleştirildiği ve %48'inin konservatif tedavi ile düzeldiği; cerrahi tedavi antepartum veya postpartum olarak uygulandığı raporlanmıştır. Vakaların %58,6'sında spontan veya enstrümantal vajinal doğum gerçekleştiği, üç olguda (%3,4) fetal komplikasyon varlığı bildirilmiştir (9).

İngilizce literatürde 100'den az vaka olduğu bildirilmiştir ve klinik yönetime yardımcı olacak tıbbi kılavuzlarda yeterli bilgi mevcut değildir. Literatürde bildirilen olgulara dayanarak obstetrik sonuçlar genellikle olumlu olarak bildirilmiştir ve fetal komplikasyonlar nadir geliştiği raporlanmıştır. Tüm veriler kohort çalışmaları veya ardışık vaka serilerinden ziyade tek vaka raporlarından

kaynaklandığından ve literatürde olumsuz sonuçların rapor edilme olasılığı daha düşük olduğundan, yayın yanlılığı bildirilen sonuçları büyük ölçüde etkileyebilir (2).

2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Primer spontan pnömotoraksın fizyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte, en sık neden olarak apikal bölgedeki subplevral ve apekteki büllerin yani ‘‘amfizem benzeri değişikliklerin’’ olduğu söylenmektedir. Semptomlar genellikle ani ipsilateral göğüs ağrısı ve nefes darlığını içerir (12). Nadir durumlarda, yaşamı tehdit eden bir duruma neden olan tansiyon pnömotoraks gelişebilir. Bu nedenle hem maternal hem de fetal yaşam risk altında olduğundan, gebe kadınlarda PSP’nin doğru ve hızlı teşhisi çok önemlidir.

Bildirilen PSP insidansının 100.000 nüfus başına 7.4-18 erkek ve 1.2-6 kadını etkilediği tahmin edilmektedir. Hastalar tipik olarak uzun ve ince fiziki yapıya sahip bireylerdir. Risk faktörleri ayrıca erkek cinsiyeti ve sigarayı kullanımını içerirken, atmosferik basınç değişiklikleri tetikleyici faktörler olarak kabul edilmektedir (1).

İlk atakta sadece izleme, iğne aspirasyonu, göğüs tüpü uygulaması ile tedavi edilen olgularda, PSP’nin tekrarlama sıklığı 11 meta- analizin derlendiği bir çalışmada %16-52 arasında ve ikinci ataktan sonra ise %67 olarak bildirilmiştir (1). Rekürrensi önlemek için herhangi bir girişimin yapılmadığı PSP olgularında ilk rekürrens 6 ay ile 2 yıl içinde olmaktadır. Rekürren pnömotoraks için bağımsız risk faktörleri; akciğer fibrozisi, zayıf insanlar, genç yaş, 60 yaş ve üzeri, sigara içimi ve artmış boy-en oranıdır (13,14).

2.3. Tanı

Pnömotoraks semptomları ve hikayesi olan olguda, ayakta posteroanterior (PA) grafide, göğüs duvarına yakın bölgede ince viseral plevral hattın görülmesi tanıyı doğrular. PA grafinin ekspiryum fazında çekilmesi küçük pnömotoraksları görmeyi kolaylaştırabilir. Sekonder spontan pnömotoraks (SSP) olgularında akciğer ve göğüs duvarı arasında adezyonların olması nedeniyle akciğer parsiyel olarak sönebilir ve PA grafide lokalize pnömotoraks gibi görülebilir.

Pnömotoraksın varlığında pnömotoraksta viseral plevra göğüs duvarına paralel olarak çöker, halbuki büyük büllerde bu görünüm konkavdır. PA grafide skapula iç kenarının ve bazen cilt kıvrımlarının pnömotoraks hattı gibi görülmesi sık yapılan hatalardandır. Toraks BT’si ile pnömotoraks kesin tanı alır. Özellikle

bül ve pnömotoraks ayırımında ve preoperatif hastanın değerlendirilmesinde yararlıdır.

Pnömotoraksın kesin tanısı göğüs radyografisi ile konulabilir. Gebelik sırasında spontan pnömotoraks, son derece nadir bir klinik durumdur (13). Bu nedenle, gebe bir hastada pnömotorakstan şüphelenildiğinde, fetüsü iyonize radyasyona karşı önemli bir risk altına sokmadan karın korumalı standart göğüs radyografisine devam etmek güvenlidir. Göğüs röntgeni ve BT gibi testlerin standart tanı aracı olarak kullanılmasındaki kısıtlamalar ve gebelikte solunum fizyolojisindeki değişiklikler durumun önemini artırmaktadır (13). Gerekirse, alтта yatan patolojiyi netleştirmek ve cerrahi tedavi endike olduğunda ameliyat planlamasına yardımcı olmak için yararlı bir görüntüleme tekniği olarak korumalı BT taraması da yapılabilir (14).

Gebelik sırasında oksijen talebindeki artış yaklaşık %20'dir, doğum sırasında %50'ye yükselir. Progesteron tarafından solunum merkezinin doğrudan uyarılması nedeniyle dakika ventilasyonu % 30-50 oranında artış göstermektedir (15,16). Büyümüş uterus tarafından diyafram yukarı itilse de subkostal açı % 50 oranında artarak 68°'den 103°'ye ulaşır ve tidal hacimde artış sağlanır (17). Bu karmaşık fizyolojik süreçteki bir bozulma, hamile olmayan kadınlara göre daha kolay hipoksiye neden olur ve bunun fetüs üzerinde istenmeyen etkileri olabilir (16). Bu nedenle gebelik sırasında tespit edilen pnömotoraksın hızlı tedavisi hayati önem taşımaktadır.

Dispne ve göğüs ağrısı, hamilelik sırasında pnömotoraks gelişen hastalarda en sık görülen semptomlardır. Bu semptomlar hamile kadınların %75'ini etkileyen fizyolojik süreçte de görüldüğü için tanı konması güçleşebilmektedir. Gebelikte, kalp hastalıkları da dispne ve göğüs ağrısı ile prezente olduğu için tanı karışıklığına neden olabilir. Tanı konmamış kalp kapak yetmezliği ve atriyal septal defektler gibi konjenital anomaliler gebelik sırasında semptomatik hale gelebilir; miyokard enfarktüsü ve aort diseksiyonu gibi şiddetli akut kardiyak patolojiler de göğüs ağrısı ve dispne ile ortaya çıkabilir. Gebelikte sıklıkla karşılaşılabilen, ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilen pulmoner emboli de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer hastalıktır (18,19). Bu hastalıklara ek olarak, pnömoni, astım atağı ve tüberküloz reaktivasyonu da dispne ve göğüs ağrısı ile ortaya çıkabilir (14). Radyolojik testlerin sınırlı kullanımı durumu karmaşık hale getirmektedir; ancak bu aşamada ayrıntılı bir tıbbi öykü yardımcı olabilir (15,20).

2.4. Tedavi

Pnömotoraksın tedavisi, plevral aralıktan havanın boşaltılması ve rekürrenslerin önlenmesidir. Bunun için pnömotoraksın yüzdesi, şikayetlerin

ciddiyeti, PSP, SPP ya da rekürren pnömotoraks olmasına göre çeşitli tedavi stratejileri uygulanabilir.

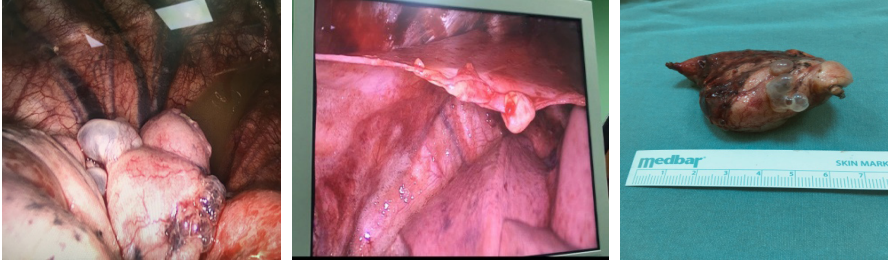
Gebelik sırasında PSP, spesifik tıbbi kılavuzlar olmasa da gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi tedavi planlanabilmektedir. Prognoz genellikle hem anne hem de bebek için iyidir. Toraks ultrasonu SP'li gebe kadınların tanı ve takibi için en iyi yöntem gibi görünmektedir. SP tanılı gebe hastaların çoğu başlangıçta göğüs tüpü ile konservatif olarak tedavi edilmektedir. Tekrarlayan SP atakları veya konservatif tedavinin başarısız olması durumunda VATS kullanılmalıdır.

Gebelerde tekrarlayan pnömotoraks yönetiminde solunum, obstetrik, anesteziyoloji ve kardiyotorasik cerrahi ekibini içeren multidisipliner katılım esastır. Başlangıçta, anne dispneik değilse, fetal distres yoksa ve pnömotoraks küçükse (<2 cm) gebelik sırasında pnömotoraks basit gözlemlerle yönetilebilir. Aksi takdirde aspirasyon yapılabilir. Göğüs tüpü yerleştirilmesi kalıcı hava kaçağı olanlar için önerilir. Göğüs tüpü yerleştirilmesinden sonra akciğer ekspansasyonu tam olmayan, bilateral pnömotoraks, tekrarlayan pnömotoraks veya hemopnömotoraks olan hastalarda torakotomi veya VATS gerekir (21). Cerrahi tedavi için en uygun zaman ikinci trimesterdir. Ayrıca, başarılı gebelikler ve pnömotoraks nüksü olmayan spontan doğumlar bildirilse de konservatif tedavi uygulanan hastalar da bildirildiğinden, nekahat sonrası VATS prosedürü sonraki gebeliklerde pnömotoraksın tekrarlama riskini azaltır (21).

Ayrıca, intrapartum ağrının giderilmesi için nitröz oksit, hasta güvenliğini tehlikeye atabilir ve tansiyon pnömotoraksa neden olabileceği ve alevlendirebileceği için kontrendikedir (22). Önceki verilere göre, optimal doğum şekli genellikle termde veya terme yakın, bölgesel (epidural) anestezi ile elektif yardımlı doğum (forseps veya venöz ekstraksiyonu) olacaktır (21). Enstrümantal doğumlar, doğumun ikinci aşamasını kısaltır ve böylece annenin dışarı atma çabalarını azaltır (23). Benzer şekilde, sezaryen kaçınılmaz ise, pozitif basınçlı ventilasyondan, nitröz oksit kullanımından ve genel anestezi ile ilişkili ekstübasyon sıkıntılarında kaynaklanan artan pnömotoraks riskini önlediğinden spinal anestezi tercih edilir (24).

Pnömotorakslı genç kadınlarda ayırıcı tanıda pulmoner lenfanjiomatozis (LAM) ve tüberküloz (TBC) gibi sekonder nedenler akılda tutulmalıdır. Göğüs BT'si, LAM'lı olgularda bilateral akciğerin hemen hemen tüm alanlarında çok sayıda yuvarlak kistler ile prezente olur. Tüberküloz, radyolojik bulgulardan en sık kaviter lezyon olarak prezente olur, diğer lezyonlar arasında konsolidasyon (%40) ve pulmoner infiltrasyon (%36) en sık görülenleridir. Tanı için, LAM şüphesi varsa kist biyopsisi yapılmalı; tbc için aside dirençli basil balgam yayması dahil bakteriyolojik çalışmalar yapılmalıdır (25-28).

Sonuç olarak, özellikle anamnezi ve tipik semptomları olan gebelerde pnömotoraks düşünölmelidir. Maternal solunum sıkıntısı, fetal hipoksi ve erken doğumun olası komplikasyonlarını önlemek için hızlı radyografik doğrulama gereklidir. Gebelikte spontan pnömotoraksın yönetimi genel popölasyondakine benzerdir. Doğum için en iyi yaklaşım, termde veya terme yakın seçmeli, yardımcı doğum olmalıdır. Sezaryen kesinlikle endike değildir ve sadece obstetrik nedenlerle yapılmalıdır (10).



Şekil 4a-b-c: Pnömotoraks gelişen olguda akciğerin ekspanse olmaması nedeni torakoskopik büllektomi ve plevrektomi operasyonu tarafınca yapılmıştır. İlk şekilde sağ akciğerin apikal bölgesindeki büllöz yapılar görölmektedir. İkinci şekil, pariyetal plevranın serbestlendiği görüntüdür. Şekil 4c ise apikal bölgeye uygulanan wedge rezeksiyonunun piyesidir.

Tablo 1: Nwaejike ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı literatür incelemesinde, gebelikte raporlanmış pnömotoraks olgularının anne yaşı, gestasyon haftası, altta yatan akciğer hastalığı, ilk müdahale, kesin müdahale yöntemi ve doğum şekli belirtilmiştir (29).

	Anne yaşı (Yıl)	Gestasyon (Hafta)	Akciğer Hastalığı	İlk müdahale	Son müdahale	Doğum şekli
Grass, 1957	31	15	Histoplazmozis	Gözlem	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Brantley, 1961	26	31	ÜSYE	Tüp torakostomi	Postpartum torakotomi	Forseps
Jonas, 1964	19	39	-	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Vance, 1968	36	39	ÜSYE	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Forseps
Branton, 1972	26	31	ÜSYE	Tüp torakostomi	Postpartum torakotomi	Forseps
Stewart, 1979	18	34	-	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Freedman, 1982	29	10	Romatizmal ateş	Gözlem	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Farrell, 1983	19	39	Büllöz akciğer	Tüp torakostomi	Postpartum torakotomi	Vajinal doğum
Karson, 1984	20	11	Hiperemezis gravidarum	Gözlem	Rezolüsyon	Forseps
Dhalla and Teskey, 1985	25	4	Büllöz akciğer	Tüp torakostomi	Antepartum torakotomi	Forseps
	26	8	-	Tüp torakostomi	Antepartum torakotomi	Forseps

	28	14	Geçirilmiş pnömotoraks	Gözlem	Antepartum torakotomi	Forseps
Schoenfeld et al, 1986	27	24	Geçirilmiş pnömotoraks	Kayıt yok	Postpartum torakotomi	Kayıt yok
Atkinson, 1987	29	2. trimester	Alfa-1 antitripsin eksikliği	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Forseps
Guerin, 1988	27	37	Astım	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Sezaryen
	31	36	-	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Vajinal doğum
	25	39	ÜSYE	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Temdrup et al, 1989	25	12	-	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Chiner, 1990	27	8	-	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Wennergren et al, 1990	23	30	-	Tüp torakostomi	Postpartum torakotomi	Sezaryen
Brodsky, 1993	28	12	Geçirilmiş pnömotoraks	Tüp torakostomi	Postpartum VATS	Vajinal doğum
Warren et al, 1993	32	12	Lenfanjiomatozis	Tüp torakostomi	Antepartum torakotomi	Vajinal doğum
Schwartz et al, 1994	26	10	Hiperemzis gravidarum	Gözlem	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Giampaglia, 1994	23	32	-	Tüp torakostomi	Postpartum torakotomi	Sezaryen

Levine and Collins, 1996	26	32	Apikal bleb	Tüp torakostomi	Postpartum torakotomi	Vajinal doğum
Van Winter et al, 1996	26	23	Büllöz akciğer	Tüp torakostomi	Antepartum torakotomi	Vajinal doğum
Bernasko et al, 1997	30	15	Apikal bleb- Kokain kullanımı	Tüp torakostomi	Antepartum torakotomi	Vajinal doğum
Chan et al, 1997	27	27	Apikal bleb- Kokain kullanımı	Tüp torakostomi	Antepartum torakotomi	Vajinal doğum
	39	31	Apikal bleb- Kokain kullanımı	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	İndüklenmiş doğum
Dorfler-Grassauer, 1998	28	19	-	Tüp torakostomi	Postpartum VATS	Sezaryen
Reid and Burgin, 2000	29	32	Kistik akciğer	Tüp torakostomi	Antepartum VATS	Vajinal doğum
Cooley et al, 2002	33	16	Büllöz akciğer	Gözlem	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Gorospe et al, 2002	27	38	-	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Wright et al, 2002	35	37	Trofoblastik tümör	Tüp torakostomi	Postpartum VATS	Vajinal doğum
China et al, 2005	32	36	-	Aspirasyon	Rezolüsyon	Vajinal doğum

Nishida et al, 2005	29	20	Apikal bleb	Tüp torakostomi	Antepartum VATS	Vajinal doğum
Wong et al, 2006	34	32	Apikal bleb	Tüp torakostomi	Postpartum torakotomi	Sezaryen
Sills et al, 2006	21	5	Geçirilmiş pnömotoraks	Tüp torakostomi	Antepartum VATS	Vajinal doğum
Lal et al, 2007	26	1. trimester	-	Aspirasyon	Rezolüsyon	Sezaryen
	22	11	-	Aspirasyon	Postpartum VATS	Sezaryen
	27	15	-	Gözlem	Postpartum VATS	Sezaryen
	19	11	-	Aspirasyon	Rezolüsyon	Vakum
	22	11	Astım	Tüp torakostomi	Postpartum VATS	11.hafta abortus
Tanase et al, 2007	25	34	-	Tüp torakostomi	Rezolüsyon	Vajinal doğum
Jain et al, 2009	38	32	-	Tüp torakostomi	Postpartum VATS	Vajinal doğum

*ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu *VATS: Video-destekli torakoskopik cerrahi

3. Sonuç:

Gebelikte, pnömotoraksın hızlı ve doğru teşhisi, dispne ile ilişkili olabileceği ve tansiyon fizyolojisine sekonder olarak ani solunuma yol açabileceği için çok önemlidir (29). Gebelikte pnömotoraks, özellikle spontan pnömotoraks bildiren vakalar çok azdır ve nadiren bahsedilir, çünkü spontan pnömotoraks erkeklere kıyasla kadınlarda nadiren görülür. Prevalansın düşük olması nedeniyle, gebelikte pnömotoraks ve bunun tersi ile ilgili yönetim kılavuzları hala yetersizdir.

Progesteron seviyelerinin artması düz kaslar üzerine etki ederek bronkodilatasyona neden olmaktadır (3). Aynı zamanda progesteron seviyeleri, medulla oblongatadaki solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığını arttırarak etkilemektedir (3). Gebelik ilerledikçe kadının soluduğu ve verdiği hava miktarı ve oksijen tüketimi artış göstermektedir. Bu değişiklikler sebebiyle birçok kadın nefes darlığı hissetmektedir veya öznel bir nefes alma zorluğu hissi bildirmektedir. Genel olarak şikâyetler gebeliğin 3. trimesterinde kötüleşmektedir. Görüldüğü gibi önceden var olan bir solunum rahatsızlığı durumunda veya gebelik sırasında akciğer hastalıkları ortaya çıktığında solunum kompanzasyonunu sağlamak zor olabilir (2). Nefes darlığı, takipne ve göğüs ağrısı gibi pnömotoraks semptomları da gebeliğe ve gebelikle ilgili komplikasyonlara atfedilebilir ve bu da yanlış tanılara yol açabilir. Göğüs röntgeni ve bilgisayarlı tomograf gibi tanısal testlerin kullanımındaki sınırlamalar tedaviyi zorlaştırmaktadır (1).

Sonuç olarak, gebelikte sırasında gerçekleşen pnömotoraks olgularında multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi ve kadın doğum uzmanı ile iş birliği içinde çalışmak gerekmektedir. En uygun takip yöntemi ultrason olduğu radyoloji desteği de önemlidir. Konservatif yöntemlere ve tüp torakostomiye rağmen olumlu sonuç alınmadığında VATS ile operasyon önerilmektedir. Sezaryen gerekliliği olan olgularda genel anestezi prosedürün kaçınmak ve epidural anestezi uygulanması hasta için en güvenli yöntemdir.

Kaynakça

1. Kavurmacı Ö, Akçam Tİ, Kavurmacı SA, Turhan K ve Çağırıcı U. *Pneumothorax: A Rare Entity During Pregnancy. Turkish Thoracic Journal.* 2019;20(3):206-8. PMID:PMC6590274.
2. Georgopapadakos N, Lioumpas D, Mpenakis G, Tsochrinis A, ve Tsarna E. *Primary Spontaneous Pneumothorax in a 32-Week Complicated Pregnancy. Cureus.* 2021;13(5):e15037. PMID:PMC8202786.

3. *Respiratory physiology of pregnancy: physiology masterclass.* LoMauro A, Aliverti A. *Breathe (Sheff)* 2015;11:297–301. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. *Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause.* Noppen M. *Eur Respir Rev.* 2010;19:217–219. [PubMed] [Google Scholar]
5. *Pneumothorax and pregnancy: a systematic review of the current literature and proposal of treatment recommendations.* Agrafiotis AC, Assouad J, Lardinois I, Markou GA. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69:95–100. [PubMed] [Google Scholar]
6. *Management of spontaneous pneumothorax during pregnancy: case report and review of the literature.* VanWinter JT, Nichols FC 3rd, Pairolero PC, Ney JA, Ogburn PL Jr. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:249–252. [PubMed] [Google Scholar]
7. *Moving forward from chest radiography to bedside ultrasonography for the detection of pneumothorax. Time to re-think?* Lioumpas D, Michos T, Kleontas A, et al. *Eur Respir J.* 2020;56:1142. [Google Scholar]
8. *Management of spontaneous pneumothorax: state of the art.* Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, Astoul P. *Eur Respir J.* 2006;28:637–650. [PubMed] [Google Scholar]
9. *Agrafiotis, AC, Assouad, J, Lardinois, I, & Markou, GA. Pneumothorax and Pregnancy: A Systematic Review of the Current Literature and Proposal of Treatment Recommendations. The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2021;69(1):95-100.
10. *Lateef, N, Dawood, M, Sharma, K, Tauseef, A, Munir, MA, & Godbout, E. Recurrent spontaneous pneumothorax in pregnancy - a case report and review of literature. Journal of community hospital internal medicine perspectives* 2018;8(3):115-8. PMID:PMC5998285.
11. *Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax.* 2003;58:39-52.
12. *Guo Y, Xie C, Rodriguez RM, Light RW. Factors related to recurrences of spontaneous pneumothorax. Respiriology.* 2005;10:378-384.
13. *Crapo RO. Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. Clin Obstet Gynecol.* 1996;39:3–16.
14. *Akçay O, Uysal A, Samancılar O, et al. An unusual emergency condition in pregnancy: pneumothorax. Case series and review of the literature. Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:391–4.

15. Bobrowski RA. Pulmonary physiology in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53:285–300. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181e04776.
16. Garg R, Sanjay, Das V, et al. Spontaneous pneumothorax: an unusual complication of pregnancy-a case report and review of literature. *Ann Thorac Med.* 2008;3:104–5.
17. Grewal J, Silversides CK, Colman JM. Pregnancy in women with heart disease: risk assessment and management of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10:117–29. doi: 10.1016/j.hfc.2013.09.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Volpicelli G. Sonographic diagnosis of pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2011;37:224–32.
19. Oalternative for a pregnant woman with pulmonary tuberculosis. *J Radiol Case Rep.* 2015;9:7–13.
20. Sahni G. Chest pain syndromes in pregnancy. *Cardiol Clin.* 2012;30:343–67.
21. Lo Mauro A ve Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: physiology masterclass. *Breathe (Sheff).* 2015;11:297–301.
22. MacDuff A, Arnold A, Harvey J BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(Suppl 2):ii18–31. Van Winter JT, Nichols FC 3rd, Pairolero PC, Ney
23. JA, Ogburn PL Jr. Management of spontaneous pneumothorax during pregnancy: case report and review of the literature. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:249–252.
24. Lioumpas D, Michos T, Kleontas A, et al. Moving forward from chest radiography to bedside ultrasonography for the detection of pneumothorax. Time to re-think *Eur Respir J.* 2020;56:1142.
25. Göğüs Cerrahisi ‘Kırmızı Kitap. (Prof. Dr. Mustafa Yüksel, Prof. Dr. Akin Eraslan Balcı). Nobel Tıp Kitabevleri. 2015. İstanbul. 2. Baskı
26. Baumann MH. Management of primary spontaneous pneumothrox) Pro: blebs do cause primary sponteneous pneumothrox. *J Bronchol.* 2003;9:313-318.
27. Schramel FM, Postmus PE, Vanderscheren RG. Current aspects spontaneous pneumothrox. *Eur Resp J.* 1997;10:1372-9.
28. Grewal J, Silversides CK, Colman JM. Pregnancy in women with heart disease: risk assessment and management of heart failure. *Heart*

Fail Clin. 2014;10:117–29. doi: 10.1016/j.hfc.2013.09.014. [PubMed]
[CrossRef] [Google Scholar]

29. Nwaejike N, Aldam P, Pulimood T, Giles R, Brockelsby J, Fuld J, Hughes J, Coonar A. A case of recurrent spontaneous pneumothorax during pregnancy treated with video assisted thoracoscopic surgery. *BMJ case reports* 2012;2012:bcr0520114282.

BÖLÜM IX

İNSAN PAPILOMA VİRÜSÜ (HPV)

Human Papilloma Virus

Mehmet Yılmaz¹ & Feyza Nur Hacıbey²

¹(Uzm. Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği, drmehmetyilmaz@yandex.com

ORCID: 0000-0002-5780-534X.

²(Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği,

drfnhacibey@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0122-7138

1. Giriş

Human Papilloma Virüs (HPV), papillomavirida ailesinden olup tek konakçısı insandır (1,2). En yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE)'dan biri olan HPV ile bulaş genellikle ilk cinsel ilişkiden hemen sonra olmaktadır. Bu nedenle cinsel olarak aktif insanların büyük kısmının hayatları boyunca en az bir defa HPV ile enfekte olma ihtimallerinin çok yüksek olduğu kabul edilmektedir (3-5).

HPV'nin inkübasyon süresi değişken olup enfeksiyon kaynağının belirlenmesi zordur. Enfeksiyondan sonra genital siğilin ortaya çıkması için tahmini inkübasyon süresi 2 hafta ile 8 ay arasındadır. Bununla birlikte çoğu zaman HPV bulaşı olduktan 2-3 ay sonra genital siğiller görülür (6).

40'tan fazlası genital bölgeyi enfekte edebilen, 200'e yakın HPV enfeksiyonu tanımlanmıştır (7). Onkojenik açıdan yüksek riske sahip HPV enfeksiyonları (Örneğin; HPV tip 16 ve 18) daha çok servikal,penil, vulvar, vajinal, anal ve orofaringeal kanserlere neden olurken, onkojenik açıdan düşük riske sahip HPV enfeksiyonları (Örneğin; HPV tip 6, 11) daha çok genital siğillere ve rekürren respiratuvar papillamatoza sebep olmaktadır.

Onkojenik açıdan yüksek riske sahip olanlar dahil HPV enfeksiyonu çoğu zaman 1 yıl içinde spontan rezolüsyon gösterir. Bir yıldan uzun süre devam eden HPV enfeksiyonları ön planda prekanseröz veya kanseröz lezyonları düşündürmelidir.

Yapılan çalışmalarda sitoloji taraması ile saptanan prekanseröz servikal lezyonların, cinsel aktivite başlangıcından yaklaşık olarak 10 yıl sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu durum HPV'nin latent süresinin uzun olması ile ilişkilendirilmiştir.

Dirençli onkojenik HPV enfeksiyonları varlığı HPV ile ilişkili prekanseröz lezyonların ve kanserlerin gelişimindeki en önemli risk faktörüdür (8).

2. Mikrobiyolojik Özellikleri

HPV küçük, sirküler ve çift sarmallı bir DNA'ya sahiptir. Çapı 50-55 nanometre (nm) olup yapısında zarf bulundurmaz ve kapsitli yapıdadır. HPV'nin yapısında bulundurduğu sirküler genomu sekiz geni (ikisi yapısal protein olan L1 ve L2 dahil olmak üzere) kodlar.

Virüsün replikasyon siklusu epitelin farklılaşmasına bağlıdır. Öncelikle bazal hücreler enfekte olur ve başlangıç aşamasında kopyalama sayısı azdır. İlerleyen aşamalarda hücre döngüsüne de bağlı olarak giderek artan kopyalama eğilimi gösterirler. HPV ile enfekte olan hücre, öncü kök hücreden ayrılır ve epitel hücrelerinin diğer katmanlarına girer. Enfekte olan hücre farklılaşmış tabakalara girdiğinde hücre siklusundan ayrılır. Burada viral gen ifadesinin etkin bir düzenlemesi söz konusudur ve viral DNA replikasyonu gerçekleşmektedir. Virüsün kopya sayısı minimum 1000 kopya/hücreye ulaşır. Yüksek riskli HPV replikasyonunda enfekte hücrelerde büyüme kontrol altına alınamaz ve kanser gelişimi söz konusudur (9).

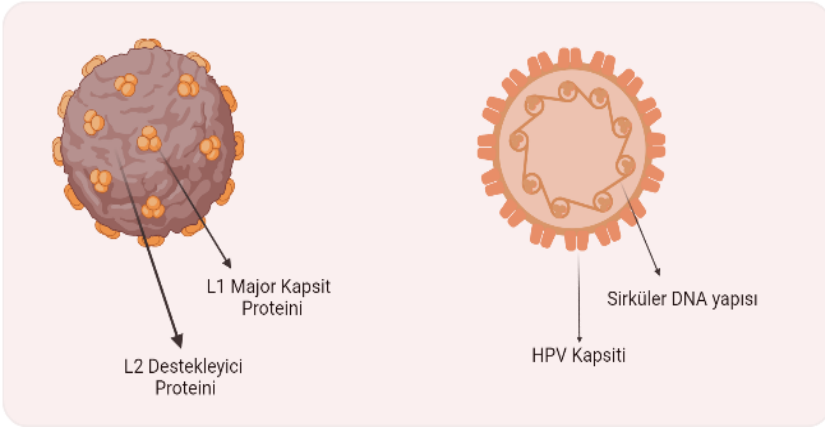
HPV genomunda gen regülasyonu ve hücre transformasyonu ile ilgili altı tanesi erken (E); iki tanesi geç (L) olmak üzere 8 protein kodlanır. Bu proteinler içinde en önemlileri E6 ve E7 olup malignite gelişiminde de aktif rol oynarlar. Bu proteinlerin malignite patogeneziindeki önemleri p53 ve retinoblastoma (Rb) genleriyle olan etkileşimleriyle yakın ilişkilidir.

p53 proteini normal bir hücrede G0/G1'den S fazına geçişte kontrol noktası görevi görür ve büyümeyi düzenler. Bununla birlikte hasarlı kromozoma sahip hücrelerin büyümesini durdurarak DNA tamirine imkan verir. DNA tamiri olmayan hücreleri anormal kabul ederek tümör baskılayıcı protein rolü görür. HPV virüs patogeneziinde, virüsün E6 proteini P53 proteinine bağlanır ve bu proteinin kontrol görevi görmesini engelleyerek kontrolsüz ve DNA tamiri

olmaksızın devam eden siklusa yol açarak kromozomal instabiliteye yol açar. E6-p53 kompleksi bunun yanında tirozin kinaz ailesi üzerinden enfektif hücrelerdeki mitotik aktiviteyi uyararak kontrolsüz çoğalmayı tetikler. E7 proteini, E6 proteininin tersine, vahşi tip p53 barındıran hücreleri apoptoza duyarlı hale getirip mutasyona uğramış p53 içeren hücrelerde ise anti-apoptotik etkiye sebep olur.

Rb proteini DNA hasarı meydana geldiğinde hücrede apoptozisi indükleyerek hücrenin çoğalmasını engeller. Rb proteininin görevlerinden biri, hücre döngüsü ve apoptozda görevli transkripsiyon faktör ailesinin bir üyesi olan E2F proteinini bağlayarak inaktive etmektir. E2F proteini hücre döngüsünün S fazını teşvik eder. HPV virüsünün yapısında bulunan E7 proteini işte bu E2F / Rb protein kompleksi aracılığıyla Rb proteini ile etkileşmektedir. E7 proteini, Rb proteinine bağlanınca, E2F proteini serbest kalır ve hücre siklusunu aktive eden siklin A'ya izin vermiş olur. Buna bağlı olarak E7 proteininin Rb proteini ile etkileşimi, kontrolsüz hücre üremesine yol açarak malign değişimi tetikler.

HPV yapısındaki L1 proteini ise aşıllarda kullanılmakta olup immünojen özelliğe sahiptir. L2 proteini ise, L1 proteininin enfektif etkisini kolaylaştırır (Şekil 1) (10).



Şekil 1. HPV yapısal proteinleri ve genomu

3. Doku Tropizmine Göre HPV Genotipleri ve Kanser Riski

Belirli HPV tipleri vücudun değişik alanlarını enfekte etme ve farklı enfeksiyonlara yol açma özelliğine sahiptirler (Tablo 1).

Kutanöz HPV tipleri: Bazı HPV tipleri kutanöz epitelini etkileyerek Verrüko vulgaris, verrüko plantaris, verrüko plana ve Butcher's wart'a yol açar.

Anogenital HPV tipleri: Bu bölgede en sık penis,vulva ve serviks etkilenmekte ve HPV tipine göre hastalık bulgusu değişmektedir.

- Genital Verrüler (Kondiloma Akuminata): En sık etkenler HPV 6 ve 11 olup sıklıkla benign karakterdedirler.

- Skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve/veya vajen, vulva, serviks, anüs veya penisin kanserleri: En sık etken HPV 16 olmakla birlikte maligniteye yol açan yaklaşık 15 HPV türü bildirilmiştir.

Diğer mukozal yüzeyler: Oral kavitede HPV 16 ile ilişkili skuamöz hücreli kanser gelişebilmektedir. HPV 6 ve 11 özellikle küçük yaşlarda solunum yolları mukozasını enfekte edebilmektedir. HPV genotipleri ile kanser gelişme riski arasındaki ilişki değişken olup aşağıda özetle ele alınmıştır (Tablo 2).

Tablo1. Hastalıklar ve ilişkili HPV tip(ler)i

<i>HASTALIK</i>		<i>Sıklıkla ilişkili HPV tip(ler)i</i>
<i>Kutanöz siğiller</i>	Verrüko vulgaris & verrüko plantaris	1,2,4
	Verrüko plana	3,10
	Butcher's wart	7,2
<i>Bowen hastalığı</i>	Genital	16
	Ekstragenital	2,3,4,16
<i>Epidermodisplazi verrükiformis</i>		2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17
<i>Kondiloma akkümünata</i>		6,11
<i>Skuamöz intraepitelyal lezyonlar*</i>	Düşük grade	16, 31, 6, 11
	Yüksek grade	16, 31, 52, 18
Orofarengeal kanser		16
Anal kanser		16
Respiratuvar papillomatosis		6,11
* Burada bahsedilen tipler serviks, vajen, vulva, anüs ve penisin kanserleri ve intraepitelyal lezyonlarıdır. Diğer skuamöz intraepitelyal lezyonlarla ilişkili yüksek risk tipleri 33, 45 ve 58'dir		

A) Servikal Kanser: Birçok HPV türünün servikal kanser gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir.

- Yüksek Riskli HPV türleri: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68.

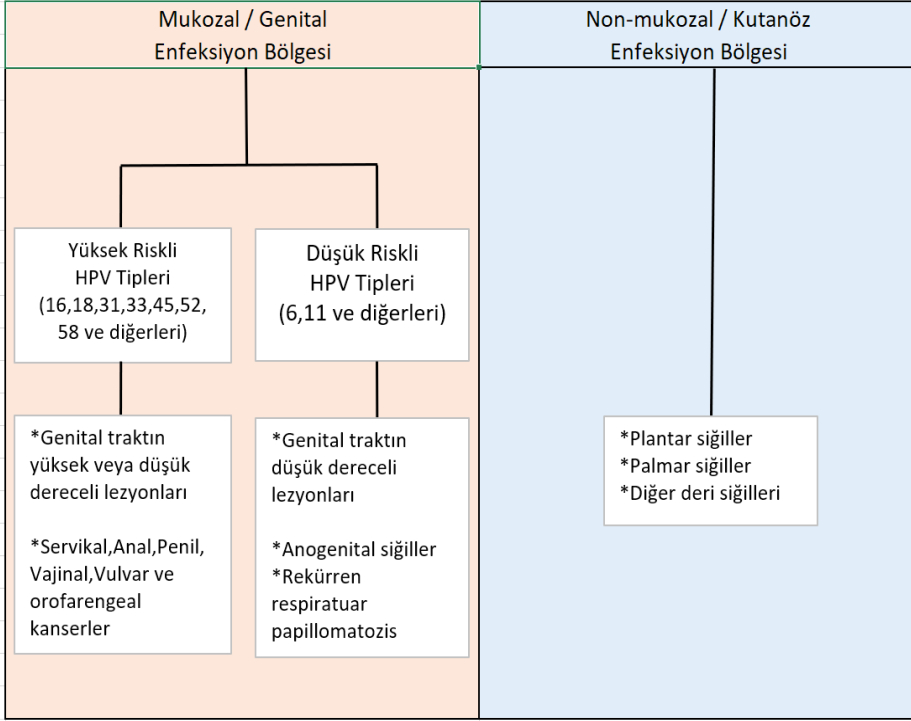
- Düşük Riskli HPV türleri: HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81.

Yukarıda belirtilen HPV tiplerinden en sık izole edilenler HPV 16 ve 18'dir. Tip 16 tek başına vakaların yaklaşık yarısından sorumludur. Bununla birlikte, bu tiplerin sebep olduğu enfeksiyonların tamamı maligniteye ilerlemez (9,11).

B) Baş ve Boyun Kanseri: Son yıllarda yapılan araştırmalarda HPV'nin oral skuamöz hücre kanserleriyle yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle tip 16 olmak üzere onkojenite açısından yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte hastalarda orofarenks ve oral kavite kanserlerinde belirgin risk artışı mevcuttur. Ayrıca, anogenital HPV ile ilişkili kanser riskini artıran cinsel davranışlar, özellikle de HIV birlikteliği, HPV ilişkili orofaringeal skuamoz hücre kanseri riskini de artırır (10,12).

C) Anal Kanseri: HPV'nin anal kanser etkenlerinden biri olduğu ve HIV'in eşlik edip etmemesinin anal kansere sebep olan HPV genotipini etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11,13). AIDS'li hastaların mukozal immunitelerinin zayıf olması HPV replikasyonunun artışı kolaylaştırmakta ve enfektif zemine yol açmaktadır. Anal kanserde de en sık görülen HPV tipi tip 16'dır (14–16).

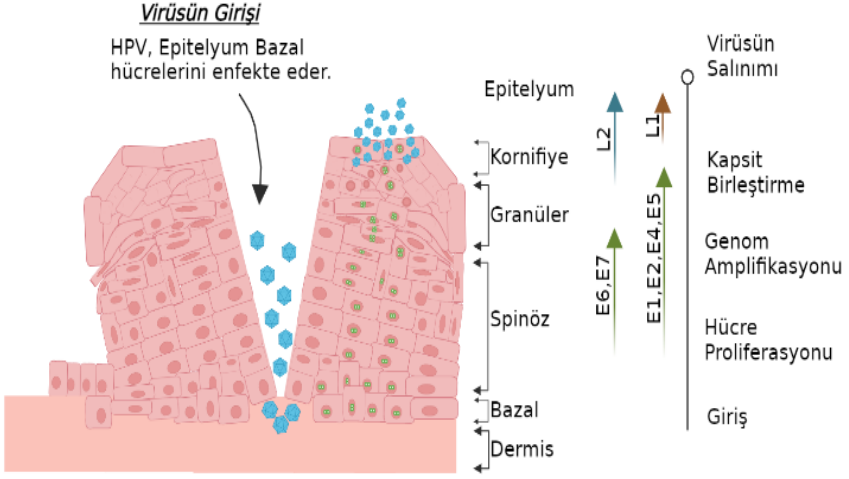
D) Penil Kanseri: Penis kanserinin risk faktörlerinden biri de HPV'dir. Ayrıca yapılan çalışmalarda kondüloma aküminata geçmişi olan erkeklerde penis kanserinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (17).

Tablo 2. HPV Genotipleri ve Tümörlerle İlişkileri

4. Patogenez

HPV enfeksiyonu bazal epitelde oluşur. Epitelin özellikle en alt katmanı olan bazal tabakası virüsün replikasyonu için gereklidir. HPV küçük travmalar yoluyla epilelin bazal tabakasına iner. Daha sonra doku iyileşmesi esnasında, epitel bazal hücrelerinin $\alpha 6\beta 4$ integrin molekülü ile HPV virüsünün yapısındaki L1 kapsit proteini etkileşime girer ve HPV keratinositin içine girmiş olur. Skuamöz bir epitel hücresi HPV ile enfekte olduğunda, HPV DNA'sı, enfekte olmuş hücrelerin nukleusunda kapalı dairesel bir episomi şeklinde replike edilir. Bazal epitel hücrelerin keratinositlere ayrılma sürecinde HPV DNA kopya sayısı giderek artar ve diğer hücrelere aktarılmış olur (18). HPV sitolitik özellik sergilemediğinden ve viremiye sebep olmadığından enfeksiyonu esnasında inflamatuvar cevap gelişmez. Keratinosit hücreleri farklılaşma gösterdikçe HPV yapısındaki E1-E7 genleri ekspresyona uğrar. Daha sonra keratinosit hücresinin stratum korneumdaki terminal farklılaşması esnasında HPV L1-L2 proteinleri eksprese olur ve virüs oluşur. Ardından epitelium tabakasının dış kısmının döküldüğü (desquamasyon) dönemde HPV virüsü de etrafa yayılmış olur (Şekil

2). E7 geninin kodladığı viral proteinler, Rb benzeri proteinlerle etkileşime girerken, E6 geninin kodladığı viral proteinler ise p53 proteiniyle kompleks oluşturup yıkımına yol açar. Bunun sonucunda hücre proliferasyonu artar ve malignite progresyon riskinde artış meydana gelir.



Şekil 2. HPV Patogenezi

5. Bulaşma

HPV’de cinsel yolla, perinatal geçişle, nesnelere yoluyla ve inhaler yolla geçiş bildirilmiştir.

Cinsel Yolla Bulaş: En sık bulaş şeklidir. Vajinal, anal ve oral ilişki ile bulaş olabileceği gibi cinsel ilişki olmaksızın sadece temasta da geçiş bildirilmiştir (18). Cinsel olarak aktif yetişkinlerin çoğu, enfeksiyonlarından habersiz olsalar da hayatlarının bir noktasında HPV enfeksiyonu geçirirler (19). İlk cinsel ilişkiden sonra, yalnızca tek cinsel partnerli kadınların 3 yıl sonra HPV ile enfekte olma ihtimali %46’dır (20). Genital siğillerin bulaştırıcılığı çok fazla olup partnerine HPV bulaştırma ihtimali % 64’tür (21). HPV ile enfekte birinin genital siğillerinin tedavisi bulaştırıcılığı tamamen ortadan kaldırmaz. Ayrıca birine HPV tanısı koymak o bireyin partnerine karşı cinsel sadakatsizliği göstermez (22). Heteroseksüel çiftlerin HPV bulaştırıcılığının incelendiği 5 prospektif çalışmada kadından erkeğe HPV geçme oranı ile erkekten kadına geçme oranı kıyaslanmış ve ilk gruptaki bulaştırıcılığın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3) (23–27). Bu bulguların sonucunda erkeklerde kadınlara göre geçici enfeksiyonların daha

yüksek olduğu; virüs yükünün ise daha az olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca HIV enfeksiyonu varlığı ile CD4 miktarının az olmasının partnerden HPV bulaşma riskini arttırdığı saptanmıştır (26).

Tablo 3. Heteroseksüel çiftlerde HPV bulaşma oranları

Heteroseksüel çift sayısı	Erkekten kadına bulaş oranları	Kadından erkeğe bulaş oranları
25	4.9 / 100 kişide-ay	17.4 / 100 kişide-ay
25	14.5 - 100 / 100 kişide-ay	26.8-187.5 / 100 kişide-ay
137	7.3 / 1000 kişide-ay	12.3 / 1000 kişide-ay
179	3.5 / 100 kişide-ay	4 / 100 kişide-ay
486	1.17 / 100 kişide-ay	2.8 / 100 kişide-ay

Partneri erkek olan erkeklerin incelendiği çalışmalarda penisten anüse HPV geçiş ihtimalinin anüsten penise geçiş ihtimalinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (28). 16 ile 20 yaş aralığındaki partneri erkek olan 200 erkeğin incelendiği bir çalışmada HPV insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların bir yıllık izleminde anüste 48; peniste 10 HPV enfeksiyonu geliştiği gözlenmiştir (29).

Sünetli erkeklerde genital HPV enfeksiyonu belirgin olarak daha düşük oranda görülür (30).

6. HPV ve Yol Açtığı Tümörler

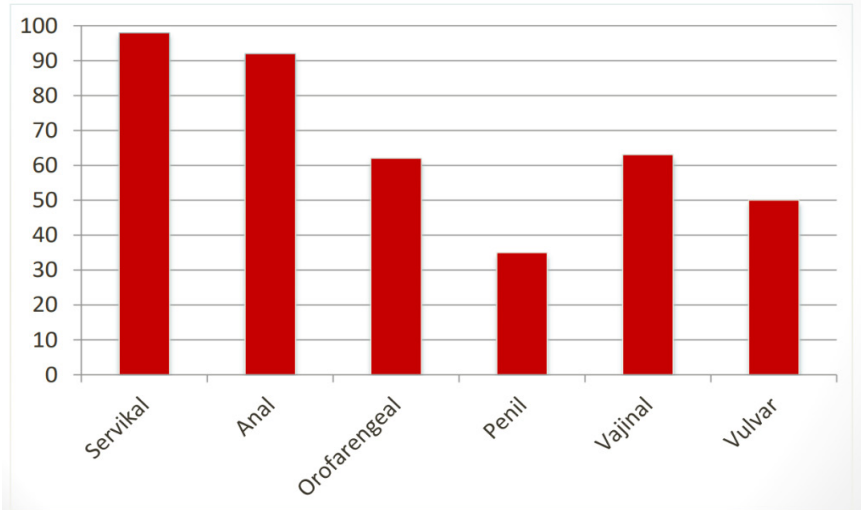
A) Servikal Kanser: Tüm dünyada kadınlarda görülen en sık 4. malignitedir. HPV'nin serviks kanserine yol açtığını gösteren çok fazla çalışma bildirilmiştir. HPV tip 16; tüm vakaların yaklaşık %50'sinde, HPV tip 18 ise yaklaşık %20'sinde etken olarak izole edilmiştir (31,32).

B) Vulvo-Vajinal Kanserler: Serviks kanserinden daha nadir görülürler. Vulvar malignitelerin yaklaşık 1/3 ü; vajinal malignitelerin yaklaşık 2/3'ü HPV ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca HPV ilişkili vulvar malignitelerin daha genç yaşta görüldüğü ve p53 yolağından bağımsız geliştiği bildirilmiştir (33–35).

C) Anal Kanseri: Anal bölgenin prekanseröz lezyonlarıyla malignitelerinin yaklaşık %90'ı HPV tip 16 ve HPV tip 18 ile ilişkilidir. Partneri erkek olan erkeklerde ve HIV varlığı durumunda görülme sıklığı artar.

D) Penil Kanseri: Nadir görülür ve vakaların yaklaşık üçte birinden HPV sorumludur. Bunların da büyük çoğunluğunu tip 16 ve tip 18 oluşturmaktadır. Vulvar kanserlerdeki gibi daha çok genç yaşta görülür ve p53 yolağından bağımsız gelişir.

E) Baş-Boyun Kanseri: Baş boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinomunda HPV önemli bir yer tutar. Özellikle daha genç yaşta görülme eğilimleri vardır ve oral seks ile ilişkilidir. Sıklıkla orofarinks olmakla birlikte tonsil ve larenks kanserleri ile ilişkisi de bildirilmiştir (11,36). HPV ilişkili malignite sıklığı Tablo 4'te özetlenmiştir.



Tablo 4. HPV ile ilişkili maligniteler

F) Genital Dışı Verrüler: Ciltten HPV yayılımı çok kolay olduğundan kutanöz HPV enfeksiyonları çok sık görülmektedir. Genital dışı verrüler hem çocuk hem yetişkin popülasyonda görülebilir. Çocukluk çağında en yüksek görüldüğü yaş grubu 12-16 arası olup yetişkinlerde ortalama %4 oranında görülmektedir (37). Kutanöz verrülerden en sık görüleni yaklaşık yüzde 70 oranla verrüca vulgaris iken 2. en sık görüleni yaklaşık %30-35 ile plantar verrü'dür (38).

G) Genital Verrüler: Özellikle cinsel aktif bireylerde daha sık gözükmetedir. Yaklaşık %90'ından HPV tip 6 ve tip 11 sorumludur.

H) Rekürren Respiratuvar Papillomatozis: Çocuk yaş grubunda görülen en sık benign laringeal tümördür. Sıklıkla etkenler HPV tip 6 ve tip 11'dir. Bulaş sıklıkla bebeğin doğum esnasında enfekte annenin doğum kanalından geçerkenki teması ile olmaktadır.

I) Diğer Cilt Hastalıkları: Bowen hastalığı ve Epidermodisplasia verruciformis bu grupta ele alınabilir. Bowen; hem genital hem de ekstragenital tutulum sergileyebilen yüksek-grade prekanseröz lezyondur. Parmaklarda, avuç içinde, ayakta ve genital bölge mukozasında ortaya çıkabilir.

7. Klinik

HPV enfeksiyonlarının çoğu normal immüniteye sahip bireylerde asemptomatiktir. Hiçbir hastalığa neden olmaz ve yaklaşık üçte ikisi en geç 2 yıl içinde temizlenir (21, 22, 30).

Çok merkezli dizayn edilen prospektif bir çalışmada erkeklerdeki subklinik HPV enfeksiyonunun temizlenmesi için geçen zaman ortalama 7,5 ay iken HPV-16'nın temizlenme süresinin ortalama olarak 12 aydan daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (21).

HPV enfeksiyonunun klinik belirtileri arasında anogenital siğiller, tekrarlayan solunum papillomatozu, servikal kanser öncüleri (servikal intraepitelyal neoplazi) ve servikal, anal, vajinal, vulvar, penil ve orofaringeal kanserler yer alır.

Viral aktivite HPV ile enfekte bireyin immünitesi ile yakından ilişkilidir. Örneğin gebelik döneminde görece immünsuprese bir durum söz konusu olduğundan HPV'de artış görülebilir. Bunun yanısıra HIV'li hastalarda, organ nakilli bireylerde, otoimmün hastalığı olanlarda ve immün yetmezliğe yol açan genetik hastalıklarda genital siğiller daha hızlı büyüyüp dev boyutlara ulaşabilir ve yüksek oranda maligniteye dönüşebilirler. Sigara içenlerde bağışıklık sistemi baskılandığından virüsün temizlenmesi daha da zorlaşmakta ve nüks ihtimali daha da artmaktadır.

Sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere göre genital siğil gelişme ihtimali %27 oranında artış göstermektedir (39). Ayrıca sigara içen hastalarda HPV prevalansı (%48,2) sigara içmeyenlere göre (%37,5) daha yüksek bulunmuştur (31).

Genital siğillerin büyük çoğunluğu benign karakterde olup maligniteye yol açmasalar da hastalarda psikolojik açıdan ciddi problemler yaratabilmektedir (6). Anal bölgedeki kondiloma akuminatanın mukokutanöz bileşkeden daha ileri giderek rektum mukozasına yerleşebileceği akıld tutulmalıdır. Rektumdaki kondiloma akuminatanın prevalansı düşük olup net bir belirtisi olmadığından

çoğu zaman geç tanı almakta ve tedavisi gecikmektedir. Bunun yanında, rektumda görülen skuamöz hücreli karsinom etyolojisinin % 12,2' sinin rektal kondiloma akuminatayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Rektumda kondiloma akuminata gelişiminde ya anal ilişkiyle direkt enfeksiyon yayılımı şeklinde ya da genital bölgedeki siğillerin rektum tarafına sıçraması ile olmaktadır (40).

8. Hpv ile İlişkili Diğer Hastalıklar

Mesane Kondiloma Akümünata: Mesanede intralüminal şüpheli kitlelere yönelik yapılan TUR materyalinin patoloji sonucunun kondiloma akümünata olarak raporlandığı vaka serilerinde bildirilmiştir (41).

Mesane Kanseri, İverted Papillom ile HPV İlişkisi: Üriner sistemin nadir görülen ve çoğu zaman iyi huylu patern sergileyen epitel neoplazmi olarak tanımlanan inverted papillom'una yol açan sebeplerden biri de HPV virüsüdür. İverted papillomun malign transformasyon gösterenlerinde yüksek riskli HPV enfeksiyonu ilişkisi gösterilmiştir (42-44).

Buschke Loewenstein Tümörü (Dev Kondiloma Akuminata): Sıklıkla 50 yaşından sonra görülür. Erkeklerde daha fazla görülmekte olup sıklıkla maligniteye ilerler. Yüksek lokal nüks oranları ve skuamöz hücreli kansere transforme olma ihtimali mevcuttur. En sık görülen bölge penistir. Vakaların büyük kısmında etkenler HPV tip 6 ve 11'dir. Sıklıkla uzak metastaz görülmez ve immüsuprese hastalarda ortaya çıkar. Literatür derlemesinde kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte en etkili tedavinin temiz cerrahi sınırlar ile geniş eksizyon olduğu gözlenmiştir (45,46).

Erkek İnfertilitesiyle HPV Arasındaki İlişki: Semendeki HPV varlığının sperm motilitesini bozduğu saptanmış ve anti-sperm antikorunun varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (47).

Yapılan çalışmalar sperm motilitesinin semendeki HPV'ye bağlı olarak azaldığını göstermektedir (48,49). Ayrıca iki ve daha fazla kez intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapılan ve başarısızlıkla sonuçlanan asemptomatik erkekler incelenmiş ve HPV (+) olgularda daha düşük miktarda kaliteli embriyo elde edilebilmiştir (50).

9. Tanı

HPV, geleneksel standart yöntemler ile kültüre edilemez. Enfeksiyon, alınan örneklerde HPV DNA'nın saptanması ile tanımlanır. HPV tespitine yönelik yapılan testler, hassasiyetleri ve tip özgüllükleri açısından önemli ölçüde

farklılık gösterirler ve numune alma yönteminin yanı sıra anatomik bölgeden de etkilenirler.

HPV tanısı için çoğu zaman inspeksiyon yeterlidir ve genital bölge siğillerinde tedaviye yön vermeyeceğinden tanı amacıyla HPV testi rutinde önerilmemektedir. Bu testler daha çok 30 yaşını geçmiş kadın hastalardaki serviks kanseri taramasında kullanılmaktadır. Alınan numunenin PCR yöntemi ile HPV DNA genotipinin ortaya koyulması en sensitif testtir ve klinik pratikte sıklıkla uygulanmaktadır. HPV RNA testinde ise E6 veya E7 RNA ekspresyonunu araştırılmakta olup duyarlılığı HPV DNA testine benzerdir ve yalancı pozitiflik oranı daha düşüktür. Bir diğer tanı yöntemi p16 belirteç ölçümü iledir. HPV'nin E7 proteini hücresel siklusun işleyişini bozar ve p16'nın ekspresyonu artar. Servikal İnterapitel Neoplazide (CIN) evre ilerledikçe P16 düzeyi artar. Bu ölçüm immatür skuamöz metaplazinin, CIN ile ayırımında kullanılmaktadır.

10. Tedavi ve Yaklaşım

Hastalığın karsinojen etkisini azaltmak ve yayılımını önlemek için erken tedavi büyük önem arz etmektedir. Tedavide podofilin, imikimod, trikloroasetik asit, likit nitrojen, kriyoterapi, lazer terapi, servikal konizasyon ya da cerrahi eksizyon gibi çok çeşitli yöntemler mevcuttur (Tablo 5 ve Tablo 6).

Tablo 5. HPV'de Tedavi Modaliteleri

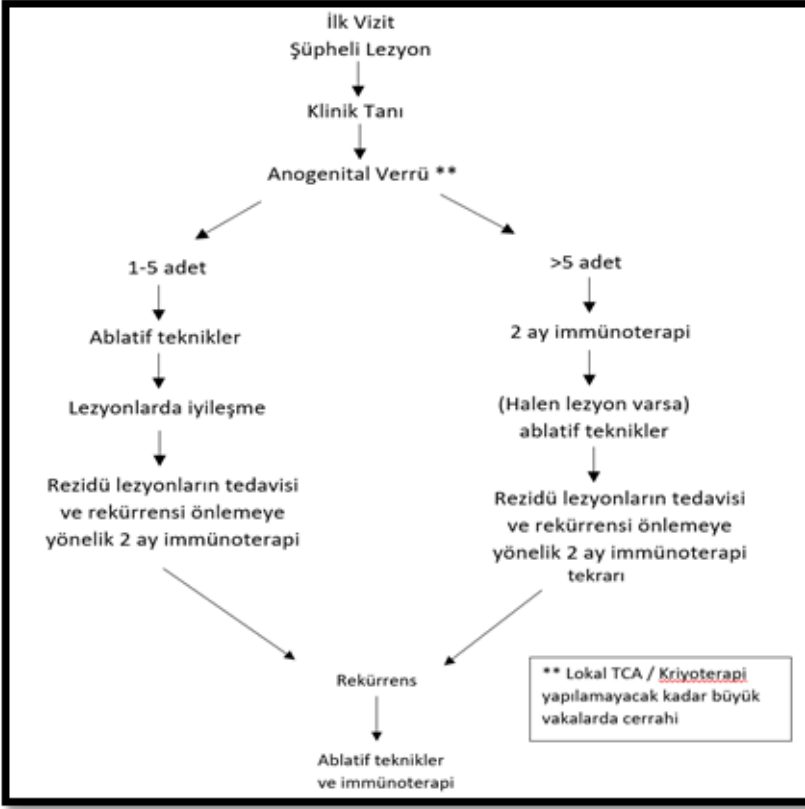
Antiproliferatif/ Antiviral Tedaviler	Destrüksiyon/ Eksizyon Tedavileri	İmmünomodülatör Tedaviler (İmmünoterapi)	Kombinasyon Tedavileri
Podofilin	Kriyoterapi	Topikal	Destrüktif/Eksizyon tedavileri + *İmikimod *Sidofovir **Diğerleri ***
	Topikal Trikloroasetik Asit (TCA) veya Bikloroasetik Asit (BCA)		
Podofilotoksin	Ablatif lazer (CO ₂ , PDL, ErYAG)	IFN-β jel	
Sidofovir	Elektrocerrahi	BCG krem	
5-FU	Fotodinamik tedavi	İntralezyonel	IFN
			Sistemik
			IFN
			Sinekateşin

*** Diğer Kombinasyon tedavileri alttaki tabloda ayrıca belirtilmiştir.

Tablo 6. Diğer Kombinasyon Tedavileri

Kriyoterapi + Sinekateşin/Podofilotoksin/Podofilin
Podofilin + TCA/IL IFN/İmikimod
Sistemik IFN + İzotretinoin
TCA + Kriyoterapi
Lazer + BCG/İmikimod
Kriyoterapi + Podofilin + Sinekateşin
TCA + Kriyoterapi + Podofilin
TCA + Podofilin + İmikimod
TCA + Podofilin + Podofilotoksin

Tedavi sırasında cinsel ilişkiden kaçınılması önerilmektedir. Hastalara yaklaşımda verrünün sayısı ve boyutu önem kazanmaktadır (Şekil 3)



Şekil 3. HPV’de Klinik Yaklaşım ve Tedavi

11. Hpv Aşısı

HPV’ye karşı geliştirilmiş çeşitli aşılar mevcuttur. Bu aşılar, özellikle mukoza salgılarının nötralize edici antikor miktarlarını artırır ve virüsün içeri girmesini engeller. Ergenlik çağındaki kişilerle genç erişkin bireylerin rutin olarak aşılması, HPV ile ilişkili hastalığı azaltmasının yanında HPV enfeksiyon yükünü de belirgin olarak azaltmaktadır. Yapılan araştırmalarda HPV aşısı ile HPV ilişkili hastalıkların %70-90 oranında engellenebildiği gösterilmiştir (51).

Güncel olarak bivalan, kuadrivalan ve 9 valan HPV aşısı olmak üzere 3 çeşit HPV aşısı bulunmaktadır. Bivalan aşı HPV tip 16 ve 18’e karşı koruyucu,

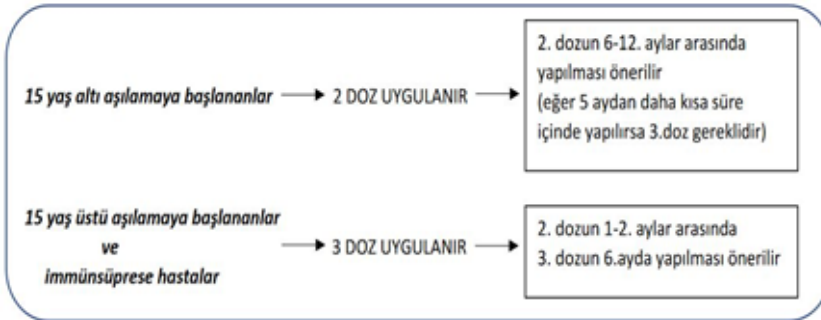
kuadrivalan aşı Tip 6,11,16,18'e karşı korucuyu iken 9 valan aşı ise tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58'e karşı koruyucudur. Oluşan bağışıklık yanıtı uzun süre boyunca koruyuculuk sağlar (52).

HPV aşısındaki antijen, HPV'nin L1 majör kapsit proteini olup rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmektedir. Rekombinant L1 proteinleri, Saccharomyces cerevisiae mayası kullanılarak fermantasyon yoluyla üretilir ve 9 valan HPV aşısı maya proteini içerir.

9 valan HPV aşısı inramüsküler olarak uygulanır ve adjuvan olarak alüminyum içerir. Yapısında antibiyotik ve koruyucu içermez (53).

HPV enfeksiyonları ve HPV ilişkili malignitelerin önlenmesi için 11-12 yaşlarında hem erkek hem de kadınlara HPV aşısı yapılması önerilmektedir. Aşılamaya 9 yaşında bile başlanabilir. Yeterli aşılanma yapılmamış bireylerde 26 yaşına kadar yakalama dozlarının yapılması önerilir. Bu yaştan sonra aşılanmanın halk sağlığına faydası minimum düzeyde olduğundan aşılanma önerilmemektedir.

HPV aşıları, başlama yaşı ve tıbbi durumlara bağlı olarak 2 veya 3 dozluk seriler halinde uygulanır. İmmüsuprese hastalar hariç İlk dozu 15 yaşından küçük iken uygulanan kişiler için 2 dozluk aşılanma önerilir ve 2.doz ilk dozdan 6-12 ay sonra yapılmalıdır (0 , 6-12. ay aşılanma programı). Eğer 2. doz 5 aydan kısa bir zaman dilimi içinde yapılmışsa 3. doz gereklidir. HIV, B Lenfosit eksikliği, transplantasyon öyküsü, otoimmün hastalıklar gibi immüsuprese hastalar ile ilk dozuna 15 yaşından sonra başlanana 3 dozluk aşılanma önerilmektedir. Bu aşılanma programında ilk doz yapıldıktan 1-2 ay sonra 2. doz ve 6 ay sonra 3. doz aşılanma önerilmektedir (0, 1-2 , 6.ay aşılanma programı) (Şekil 4).



Şekil 4. Aşı şeması

Herhangi bir cinsel istismar veya saldırı öyküsü olan çocuklara 9 yaşından itibaren rutin HPV aşısı yapılması önerilir. İdeal olarak aşı, cinsel temas yoluyla HPV'ye herhangi bir maruziyet yaşamadan önce uygulanmalıdır. Aşılanma,

halihazırda bir veya daha fazla HPV türü ile enfekte olmuş cinsel yönden aktif kişilere daha az fayda sağlayacaktır.

HPV aşısından önce uygunluğu değerlendirmek için servikal kanser taraması veya Pap-smear testi gibi herhangi bir teste ihtiyaç yoktur.

HPV aşısı, diğer aşılarla aynı gün, farklı bir enjektörle farklı bir anatomik bölgeye güvenle uygulanabilir. Diğer aşılarla (ör: tetanoz, aselüler boğmaca ve difteri aşısı) aynı anda HPV aşısının uygulanması, HPV aşısına veya diğer aşıya verilen bağışıklık yanıtını etkilemez. HPV aşısına bağlı sistemik yan etki pek nadir olup bazen senkop gelişebildiği bildirilmiştir. Bu yüzden aşılama işlemi oturarak yapılmalı ve sonrasında birey 15 dk gözlemlenmelidir (54, 55).

Aşı yapılanların %98' inden fazlası, aşılama serisini tamamladıktan sonraki bir ay içinde aşı içeriğindeki HPV tiplerine karşı bir antikor yanıtı geliştirir. Bununla birlikte koruma için gereken minimum antikor titresi belirlenmemiştir. Bugüne kadar yapılan izlemlerde aşı etkinliğinin, aşılamadan sonra en az 10 ila 12 yıl boyunca bağışıklıkta azalma olmaksızın %90' ın üzerinde kaldığını göstermiştir (56).

Kaynaklar

1. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013;445(1-2):2-10. doi:10.1016/j.virol.2013.04.023
2. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):215-222. doi:10.1128/CMR.05028-11
3. Chao YS, McCormack S. HPV Self-Sampling for Primary Cervical Cancer Screening: A Review of Diagnostic Test Accuracy and Clinical Evidence – An Update. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 30, 2019.
4. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660-664. doi:10.1097/OLQ.000000000000193
5. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Stern JE, Xi LF, Koutsky LA. Incident Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infections in a Cohort of High-Risk Women Aged 25-65 Years. *J Infect Dis*. 2016;214(5):665-675. doi:10.1093/infdis/jiw074
6. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med*. 2011;53 Suppl 1(Suppl 1):S36-S41. doi:10.1016/j.ypmed.2011.08.002

7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27. doi:10.1016/j.virol.2004.03.033

8. Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005;6(4):204. doi:10.1016/s1470-2045(05)70086-3

9. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015

10. Hasanoglu İ, Güner R. ÜCD Güncelleme Serileri. *Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar-III* (2017);6 (7): 23-32.

11. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-615. doi:10.1016/S1470-2045(12)70137-7

12. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-1956. doi:10.1056/NEJMoa065497

13. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis*. 1998;177(2):361-367. doi:10.1086/514194

14. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(11):796-802. doi:10.1093/jnci/87.11.796

15. Mensah FA, Mehta MR, Lewis JS Jr, Lockhart AC. The Human Papillomavirus Vaccine: Current Perspective and Future Role in Prevention and Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia and Anal Cancer. *Oncologist*. 2016;21(4):453-460. doi:10.1634/theoncologist.2015-0075

16. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(11):796-802. doi:10.1093/jnci/87.11.796

17. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(1):19-24. doi:10.1093/jnci/85.1.19

18. Kero K, Rautava J. HPV Infections in Heterosexual Couples: Mechanisms and Covariates of Virus Transmission. *Acta Cytol.* 2019;63(2):143-147. doi:10.1159/000494710
19. Elissa M, Julianne G, Elizabeth U, Lauri M. Pinkbook | HPV | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html#epidemiology>
20. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 2002;109(1):96-98. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01053.x
21. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(3):245-249.
22. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [published correction appears in *MMWR Recomm Rep.* 2015 Aug 28;64(33):924]. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1-137.
23. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(6):888-894. doi:10.3201/eid1406.070616
24. Widdice L, Ma Y, Jonte J, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. *J Infect Dis.* 2013;207(8):1286-1294. doi:10.1093/infdis/jit018
25. Burchell AN, Coutlée F, Tellier PP, Hanley J, Franco EL. Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. *J Infect Dis.* 2011;204(11):1723-1729. doi:10.1093/infdis/jir644
26. Mbulawa ZZ, Johnson LF, Marais DJ, Coetzee D, Williamson AL. The impact of human immunodeficiency virus on human papillomavirus transmission in heterosexually active couples. *J Infect.* 2013;67(1):51-58. doi:10.1016/j.jinf.2013.03.009
27. Nyitray AG, Lin HY, Fulp WJ, et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1007-1015. doi:10.1093/infdis/jit615
28. Brewer NT, Calo WA. HPV transmission in adolescent men who have sex with men [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2015 Jan;15(1):13]. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):8-9. doi:10.1016/S1473-3099(14)71019-9
29. Zou H, Tabrizi SN, Grulich AE, et al. Site-specific human papillomavirus infection in adolescent men who have sex with men (HYPER): an observational

cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):65-73. doi:10.1016/S1473-3099(14)70994-6

30. Zhu YP, Jia ZW, Dai B, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2017;19(1):125-131. doi:10.4103/1008-682X.175092

31. Tommasino M, Adamczewski JP, Carlotti F, et al. HPV16 E7 protein associates with the protein kinase p33CDK2 and cyclin A. *Oncogene*. 1993;8(1):195-202.

32. Tamarozzi ER, Giuliatti S. Understanding the Role of Intrinsic Disorder of Viral Proteins in the Oncogenicity of Different Types of HPV. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):198. Published 2018 Jan 9. doi:10.3390/ijms19010198

33. Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, Nader L, McCance DJ. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J*. 1996;15(8):1950-1960.

34. Longworth MS, Laimins LA. The binding of histone deacetylases and the integrity of zinc finger-like motifs of the E7 protein are essential for the life cycle of human papillomavirus type 31. *J Virol*. 2004;78(7):3533-3541. doi:10.1128/jvi.78.7.3533-3541.2004

35. Demers GW, Foster SA, Halbert CL, Galloway DA. Growth arrest by induction of p53 in DNA damaged keratinocytes is bypassed by human papillomavirus 16 E7. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(10):4382-4386. doi:10.1073/pnas.91.10.4382

36. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 7(Suppl 7):H1-H31. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.003

37. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(2):259-274. doi:10.1177/10454411000110020801

38. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *Lancet Infect Dis* 2010;10(5):303.

39. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1006-1019. doi:10.1111/jdv.15570

40. Ye Y, Sun XZ, Feng JS. Woman with rectal condyloma acuminatum: a case report. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):6365-6368. Published 2015 Apr 15.

41. Jeje EA, Ogunjimi MA, Alabi TO, Awolola NA, Ojewola RW. Condyloma acuminata of the bladder in benign prostatic obstruction: Case

report and review of literature. *Niger Postgrad Med J.* 2015;22(3):189-193. doi:10.4103/1117-1936.170737

42. Shigehara K, Sasagawa T, Doorbar J, et al. Etiological role of human papillomavirus infection for inverted papilloma of the bladder. *J Med Virol.* 2011;83(2):277-285. doi:10.1002/jmv.21966

43. Chan KW, Wong KY, Srivastava G. Prevalence of six types of human papillomavirus in inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of the bladder: an evaluation by polymerase chain reaction. *J Clin Pathol.* 1997;50(12):1018-1021. doi:10.1136/jcp.50.12.1018

44. Lott S, Wang M, Zhang S, et al. FGFR3 and TP53 mutation analysis in inverted urothelial papilloma: incidence and etiological considerations. *Mod Pathol.* 2009;22(5):627-632. doi:10.1038/modpathol.2009.28

45. Antony FC, Ardern-Jones M, Evans AV, Rosenbaum T, Russell-Jones R. Giant condyloma of Buschke-Loewenstein in association with erythroderma. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(1):46-49. doi:10.1046/j.1365-2230.2003.01167.x

46. Braga JC, Nadal SR, Stiepcich M, Framil VM, Muller H. Buschke-Loewenstein tumor: identification of HPV type 6 and 11. *An Bras Dermatol.* 2012;87(1):131-134. doi:10.1590/s0365-05962012000100018

47. Foresta C, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology.* 2015;3(2):163-173. doi:10.1111/andr.284

48. Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1723-1727. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.11.012

49. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril.* 2010;93(3):802-806. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.10.050

50. Tangal S, Taşçı Y, Pabuççu EG, Çağlar GS, Haliloğlu AH, Yarıbaş K. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. *Turk J Urol.* 2018;45(1):12-16. Published 2018 May 21. doi:10.5152/tud.2018.96393

51. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males [published correction appears in *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1481]. *N Engl J Med.* 2011;364(5):401-411. doi:10.1056/NEJMoa0909537

52. Cox JT, MDPalefsky JM. Human papillomavirus vaccination - UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination>. Erişim Kasım 28, 2022.

53. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(32):698-702. Published 2019 Aug 16. doi:10.15585/mmwr.mm6832a3

54. Ismail SJ, Deeks SL. Human papillomavirus vaccines. *CMAJ.* 2017;189(38):E1212. doi:10.1503/cmaj.150465

55. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf.* 2018;41(4):329-346. doi:10.1007/s40264-017-0625-z

56. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015;372(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1405044

BÖLÜM X

NÖROPROTEKTİF ETKİLİ ANTİOKSİDANLAR

Antioxidants with Neuroprotective Effects

Şule GÜRSOY¹ & Esra DİLEK²

¹(Dr. Öğr. Üyesi), Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,
e-mail: sule.gursoy@erzincan.edu.tr
ORCID: 0000-0001-5236-5974

²(Doç. Dr.), Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,
e-mail: edilek@erzincan.edu.tr
ORCID: 0000-0002-3629-5168

1. Giriş

Nörodejenerasyon, nöronal yapıların ve bunlarla ilişkili işlevlerin ilerleyici kaybını içeren bir süreçtir.(1) Bu sürecin en kötü tarafı, sinir hücrelerinin (nöron) geri dönüşü olmayan işlev kaybına uğramaları hatta ölmeleridir. Medyada veya çevremizde sık sık duyduğumuz ve karşılaştığımız örnekleri, multipl skleroz (MS), Parkinson hastalığı (PH), Lewy cisimcikli demans (LCD), Frontotemporal demans (FTD), Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Huntington koresi (HC), Prion hastalıkları ve Alzheimer hastalığıdır (AH). Bunların hepsi nörodejeneratif hastalıklar (NH) olarak sınıflandırılır.(2) Aralarında en yaygın görülenleri AH ve PH'dir. AH ile ilgili hazırlanan uluslararası bir rapor, bu hastalıktan mustarip hasta sayısının 2050'e kadar 50'den 152 milyona çıkacağını tahmin etmektedir. 'Sessiz tehdit' olarak görülen bu durum hastalar ve aileleri üzerinde önemli sosyal ve ekonomik yükler yaratacaktır.(3)

Alzheimer hastalarındaki mekanik, fiziksel ve biyokimyasal işlevlerde ortaya çıkan bozukluklara bakıldığında oksidatif stres faktörü ciddi tehdit

oluşturmaktadır. Oksidatif stresin azaltılarak hastalığın insidansının önlenebileceği yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur.(4) Hatta ağırlıklı olarak sebze ve meyve tüketimini içeren Akdeniz diyetinin nörodejeneratif hastalıklar için iyileştirici ve önleyici özelliklerinin olduğu belirtilmiştir.(5,6)

Oksidatif stres normal beyin işleyişi için zararlı bir durum olarak kabul edilmektedir. Nöronal yapıların hasar görmesine ve ardından birçok NH'nin gelişmesine neden olan birkaç moleküler yolu tetikleyebilir.(7,8) Beyin, sinyal iletimi için kimyasal olarak çeşitli reaktif türler kullandığı için oksidatif strese karşı hassastır.(9) Metabolik olarak aktif olan beyin fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmek için büyük miktarlarda ATP'ye yüksek bir ihtiyaç duyar. Ek olarak, beyin nispeten düşük bir antioksidan seviyesine, düşük onarım kapasitesine, nöronal hücrelerin çoğalmayan doğasına ve yüksek bir zar yüzeyi / sitoplazma oranına sahiptir. Reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi büyük ölçüde oksidatif fosforilasyon yoluyla gerçekleşir. Artan serbest radikaller, beyindeki pro-oksidan ve antioksidan ajanların dengesizliği ile nörolojik bozukluklarda merkezi bir rol oynar.(10) Aşırı ve anormal ROS seviyeleri ve/veya metallerin aşırı yüklenmesi, hücre savunma mekanizmaları, hücre içi sinyalleşme ve beyindeki antioksidanların fizyolojik fonksiyonları tarafından düzenlenir.

Oksidatif stresi, redoks metallerini ve nöronal hücre ölümünü hedefleyen tek ve/veya kompleks antioksidan bileşikler, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili oksidatif stresle mücadele için tamamlayıcı bir terapötik strateji olarak çoklu prelinik ve klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

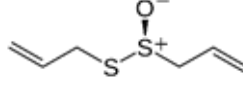
2. Nörodejeneratif Hastalıklarda Antioksidanların Rolü

Antioksidan tedavi, nörodejeneratif hastalarda her zaman tedavi stratejisinin bir parçası olmuştur. Ek olarak, bu ajanların birçoğu in vivo oksidatif mikro ortamın kasıtlı olarak yeniden ayarlanması için düşünülmüştür. Son yıllarda polifenoller, alkaloidler ve saponinler gibi doğal moleküllerin antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir.(11) Khan ve ark.(12) bir flavonoid olan kuarsetinin nöroprotektif etkisini gösteren birkaç çalışma bildirmiştir. Antioksidan özelliğe sahip bu maddenin lipid peroksidasyonunu azaltırken nöronları oksidatif hasardan koruduğu gösterilmiştir. Park ve ark.(13) antioksidan aktiviteye sahip söğüt kabuğunun önemli bir doğal bileşiği olan salisinin iskemik beyin hasarına karşı nöroprotektif potansiyeli olduğunu rapor etmiştir. Son olarak, Liu ve ark. (14) antioksidan gibi davranabilen geniposid'in nöroprotektif etkisini açıklarken olası moleküler mekanizmasını ortaya koymuşlardır. Bunlar ve diğer birçok çalışma, oksidatif stresin NH'lerin gelişiminde rol oynadığını ve antioksidanların

redoks durumunu yeniden ayarlayarak ve ek nöronal hasarı önleyerek bunların tedavisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

Çeşitli antioksidanlar arasından araştırma incelemelerinde en çok uygulama alan on beş antioksidan seçilerek genel bir analizi sunulmuş ve koruyucu etkilerine ilişkin başlıca bulgular gözden geçirilmiştir.

2.1. Alisin

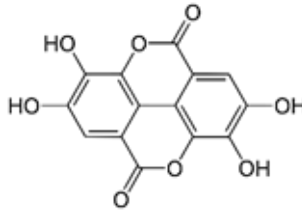


Şekil 1. Alisinin kimyasal yapısı

Sarımsağın en önemli bileşenlerinden biri olan alisin (Şekil 1.), antioksidan ve anti-apoptotik fonksiyonlar gibi birçok tıbbi özelliğe sahiptir. (15,16) Bu özelliklerden bazıları antioksidan, antienflamatuar, nöroprotektif ve antikolinesteraz etkili molekül olarak sayılabilir. Alisin, bazı nörolojik hastalıklarda terapötik potansiyeli nedeniyle fizyolojik olarak aktif bir bileşik olarak test edilmiştir.(17) Mitokondriyal işleyişi iyileştirdiği, böylece hücrel oksidatif stresi düzenleyerek ve apoptozu azaltarak nöronal hücreleri koruduğu gösterilmiştir.(18) Alisinin antioksidan etkiye sahip olduğu ve beyni iskemi hasarından koruduğu da bildirilmektedir.(15)

Alisinin kan-beyin bariyerini kolayca geçme yeteneği ve bilinen nöroprotektif özellikleri, onu nörodejeneratif hastalıklarda kullanma bilirlliğini mümkün kılmaktadır.(19-21) Çalışmalar, alisinin oksidatif hasarla ilgili sinyal yollarını inhibe ederek süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesini arttırdığını ve malondialdehit (MDA) seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Bu antioksidan mekanizmalarla alisin, hafıza ve öğrenme bozukluklarında ve iskemik beyin hasarında yararlı etkiler göstermiştir.(15,18) Bu antioksidan etkiler, alisinin hücre canlılığı üzerindeki olumlu etkilerinin önemli bir nedeni olarak görülebilir.

2.2. Elajik Asit

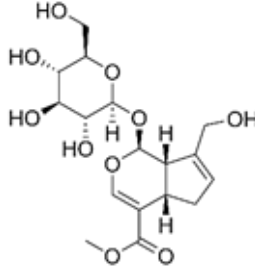


Şekil 2. Elajik asitin kimyasal yapısı

Elajik asit (Şekil 2.) meyvelerde, kabuklu yemişlerde ve sebzelerde bulunan, antiinflamatuvar, antimitojenik, antikanserojenik, antiklastojenik, antioksidan ve serbest radikal süpürücü aktivitesi olan bir gallik asit (polifenol) dimeridir.(22-25) Elajik asit, oksijen ve hidroksil iyonlarının potansiyelini azaltarak *in vivo* ve *in vitro* deneylerde antioksidan özellik göstermiştir.(26-28) Hücre içi antioksidan enzimlerin aktivasyonu ve astrositik hücre ölümü yoluyla kadmiyum kaynaklı nöronal dejenerasyonun tedavisinde etkili olduğu yapılan çalışma ile gösterilmiştir.(29) Başka bir çalışmada, nöronları çevreleyen nöroglial hücrelerden nitrik oksit üretiminin nöronal nörotoksisiteyi indüklediği ve nörodejenerasyonun sitopatolojisini uyardığını gösterilmiştir. Elajik asitin, C6 astrosit hücrelerinde nitrik oksit sentezini engellererek nörodejenerasyonu yavaşlattığı bildirilmiştir.(30)

Elajik asit sadece nöroinflamasyonu baskılar ve beyin dokularında nöronal apoptozu da önemli ölçüde azaltmaktadır.(31) Çalışmalardan da anlaşılacağı üzere farklı hücrel sinyal yollarının düzenlenmesi nörodejeneratif hastalıkların semptomlarını hafifletmektedir.

2.3. Geniposid

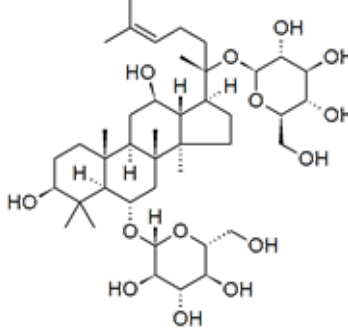


Şekil 3. Geniposidin kimyasal yapısı

Gardenia jasminoides Ellis bitkisinin meyvesinden ekstrakte edilen geniposid (Şekil 3.), bitkilerin çeşitli biyolojik etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen önemli bir iridoid glikozittir ve aglikonu genipindir. Bu bitki, hepatik hastalık, inflamasyon bozuklukları, kontüzyonlar ve beyin bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir Çin bitkisidir.(32-34) Geniposid, Çin tıbbında nöroproteksiyon ajanı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.(35,36) Artan çalışmalar beyin hastalıklarında, özellikle nörodejeneratif bozukluklarda geniposidin nöroprotektif etkisine odaklanmıştır. Hafıza bozukluğundan koruyucu etkisi hayvan davranış deneylerinde gösterilmiştir.(37,38) Geniposid suda çözünür ve oral olarak aktiftir. Uygulanması kolaydır ve alınmasının güvenlidir. Bu özelliklerin bildirildiği bir çalışmada, geniposid ve genipinin

nöroprotektif özelliklerinin olası mekanizmaları açıklanmıştır.(39) Özetle, geleneksel Çin tıbbında kullanılan geniposid, nadir görülen AH ve diğer nörodejenaratif hastalıkların yeni bir tedavisi olarak kullanılabilir.

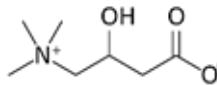
2.4. Ginsenosid



Şekil 4. Ginsenosidin kimyasal yapısı

Ginsenosidler (Şekil 4.), Asya’da çeşitli hastalıkları tedavi etmek ve sağlığı iyileştirmek için yaygın olarak kullanılan, çok çeşitli terapötik ve farmakolojik uygulamalara sahip ginseng bitkisinde bulunan biyolojik olarak aktif maddelerdir. (40-42) Ginsenosidlerin, antioksidan enzimleri artırarak ve bir serbest radikal toplayıcı görevi görerek antioksidan özellik gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.(43-45) Üç ana tipte sınıflandırılmış otuzdan fazla farklı ginsenosid tipi vardır: Panaxadiol, (Rb1,Rb2, Rg3, Rd, Rc, Rg3, Rh2 ve Rs1); panaxatriol (Rg1, Rg2, Re, Rf ve Rh1); ve oleanolik asit tipi (Ro) ginsenositler.(46) Her bir ginsenosidin kendine özgü yapıları nedeniyle farmakolojide farklı etkileri ve farklı mekanizmaları olduğu ileri sürülmektedir.(47) Bunlar arasında en yaygın olarak araştırılan ginsenosidler Rb1, Rd, Rg1 ve Re’dir. Çünkü bu dört bileşik ginseng içinde nispeten kantitatif olarak daha boldur ve merkezi sinir sisteminde, nöral sağkalımı desteklemek, nörit büyümesini hızlandırmak ve nöronları patolojik durumlardan kurtarmak gibi çok çeşitli işlevlere sahiptirler (46,48) Bu etkileriyle ginsenosidlerin nörolojik bozuklukların tedavisinde terapötik potansiyel sunduğunu düşündürmektedir. (49-57)

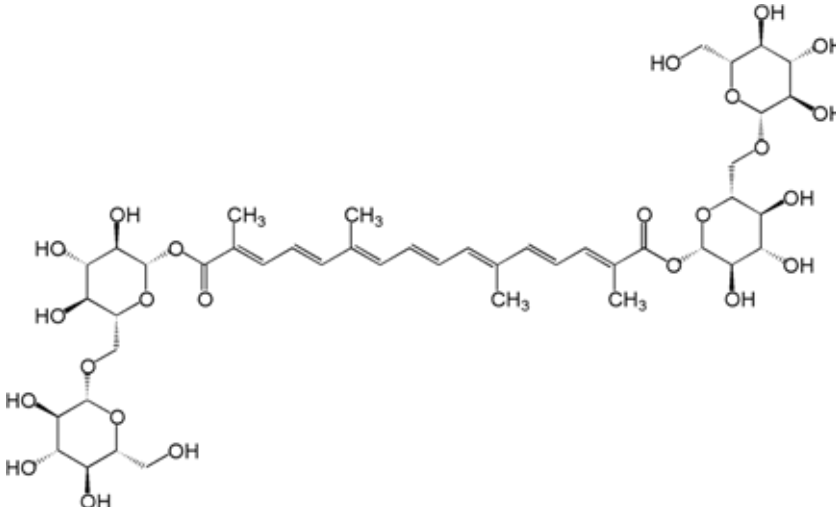
2.5. Karnitin



Şekil 5. Karnitinin kimyasal yapısı

Karnitin (Şekil 5.), diyetten emilen ve böbrek, karaciğer ve beyinde sentezlenen temel bir metabolittir. Yağ asitlerini β -oksidasyona uğramak için mitokondriyal zardan geçirir. Toksik bileşenlerin açıl-l-karnitin esteri olarak atılımını sağlayarak mitokondride birikmesini önleyen antioksidan özellikte bir bileşiktir.(58) Karnitin, birçok nörolojik hastalık ve nörotoksisite için bir tedavi veya koruyucu madde olarak incelenmiştir. Preklinik ve klinik veriler, karnitin veya asetil karnitin artan mitokondriyal solunum, nörotransmitterlerin salınması ve küresel gen ekspresyon değişiklikleri yoluyla hastanın yaşam kalitesini iyileştirebileceği fikrini desteklemektedir. Bu durum karnitin birincil ve ikincil karnitin eksikliğini tedavi etmek için kullanımının ötesinde daha büyük potansiyelinin olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, karnitin veya asetil karnitin merkezi sinir sistemi üzerindeki yararlı etkileri vurgulanarak çeşitli kimyasalların neden olduğu nörotoksisite kaynaklı hasara karşı koruyucu etkileri ortaya koyulmuştur.(59)

2.6. Krosin

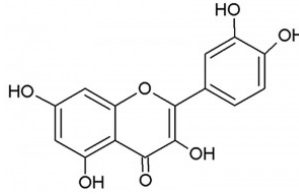


Şekil 6. Krosinin kimyasal yapısı

Krosin (safran) (Şekil 6.) ekstraktının antiinflamatuvar veya antioksidan etkileriyle nöronları nörodejeneratif süreçlere karşı koruyabildiğini birçok çalışmada gösterilmiştir.(60,61) Bir çalışmada farelerin beyin dokusunda krosinin antioksidan enzimleri aktive ettiği ve hipokampusta oksidatif stresi iyileştirdiği gösterilmiştir.(62) Başka bir çalışmada krosinin AH gibi hafıza bozukluğu ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklara karşı antioksidan etkiler gösterdiği bildirilmiştir.(60) Hosseinzadeh ve ark. (63), oksidatif hasarın nöronal kusurlarla yakından ilişkili olduğu ve güçlü bir antioksidan olan krosinin oksidatif stresin

aracılık ettiği serebral iskemiye bağlı bilişsel bozukluğu azaltabileceği sonucuna varmıştır. Soeda ve arkadaşları (64), oksidatif stresin neden olduğu nöronal hücre ölümünün, nötr sfingomiyelinaz aktivasyonunu, seramid üretimini ve c-Jun kinaz fosforilasyonunu önleyerek krosin tarafından azaltıldığını bildirmişlerdir. Khalili ve Hamzeh (65), krosinin oksidatif stresin ayırt edici özelliklerini ve dolayısıyla AH'nın deneysel bir hayvan modelinde nörodejenerasyonu iyileştirebileceğini bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalar gösteriyor ki Krosin, beynin antioksidan savunma sistemini güçlendirerek, oksidatif strese işaret eden belirteçleri iyileştiriyor ve nörodejeneratif hastalıkların gelişimini engellemektedir.(66)

2.7. Kuarsetin

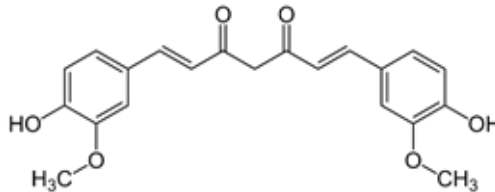


Şekil 7. Kuarsetinin kimyasal yapısı

Bir bitki pigmenti olan kuarsetin (Şekil 7.), güçlü bir antioksidan flavonoid ve daha spesifik olarak bir flavonol olup, çoğunlukla soğan, üzüm, çilek, kiraz, brokoli ve turunçgillerde bulunur. Çeşitli ilaç toksisitelerinin neden olduğu doku hasarına karşı koruyucu yeteneklere sahip olduğu bilinen çok yönlü bir antioksidandır.(67)

Kuarsetin; anti-kanserojen, anti-inflamatuar, anti-enfektif ve psikostimülan ajan olarak hareket ederek insan sağlığı üzerinde sayısız yararlı etkiler göstermiştir. Aynı zamanda da lipid peroksidasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir.(68) Kognitif bozukluk (69), iskemi, travmatik yaralanma (70), parkinson hastalığı (71) ve Huntington köresi hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların hem *in vitro* hem de *in vivo* modellerinde kuarsetinin nöroprotektif etkileri hakkında çeşitli çalışmalar rapor edilmiştir.(72)

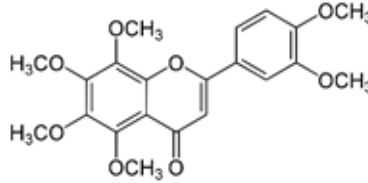
2.8. Kurkumin



Şekil 8. Kurkuminin kimyasal yapısı

Kurkuminoidler (Şekil 8.), zerdeçaldan ekstrakte edilen biyoaktif polifenollerdir ve çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir.(73-77) Ayrıca 1990'da Kunchandy ve Rao, kurkuminin güçlü antioksidan ve serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.(78) Kurkumin hem hidroksil hem de süperoksit radikallerinin etkili bir şekilde yok eder. Birçok çalışmada zerdeçal ve kurkuminoidlerin antioksidan aktiviteleri klinik olarak ortaya konulmuştur. (79-83) Cole ve arkadaşları (84), kurkuminin oksidatif strese karşı nöroprotektif etkiler sergilediğini göstermiştir. Goel ve arkadaşları (85), kurkuminin nörodejeneratif hastalıklarda, örneğin hem PH hem de AH'de yararlı terapötik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kurkuminin AH'de oksidatif hasarı doza bağımlı bir şekilde azalttığı bildirilmiştir.(86) Son olarak, Ishrat ve ark. (87), kurkuminin AH ile ilişkili bilişsel eksikliklere karşı koruyucu bir rolü olduğunu göstermiştir. Tüm bu çalışmaların ışığında kurkuminin oksidatif hasarın meydana geldiği NH'larda yararlı terapötik etkilere sahip olduğu açıkça görülmektedir.

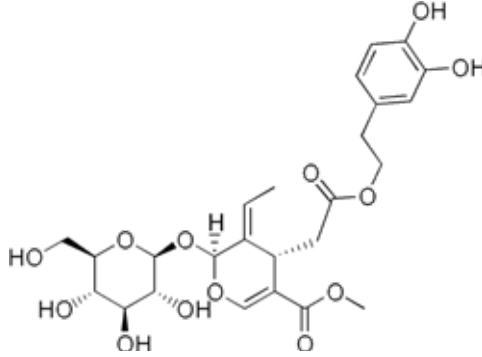
2.9. Nobiletin



Şekil 9. Nobiletinin kimyasal yapısı

Nobiletin (Şekil 9.), narenciye meyvelerinde bulunan toksik olmayan flavonoid sınıfındaki diyet polimetoksiflavonlardandır.(88) Nobiletin üzerine yapılan birçok çalışmada çok işlevli bir farmasötik ajan olduğunu gösterilmektedir. Nobiletinin antioksidasyon özelliği başta olmak üzere nöroproteksiyon, kardiyovasküler koruma, antimetabolik bozukluk, antikanser ve anti-inflamasyon gibi çeşitli farmakolojik aktivitelerini gösterdiği belirtilmiştir.(89) Yapılan bir çalışmada, nobiletinin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve tümör invazyonu, proliferasyonu ve metastazı üzerinde inhibe edici bir etki gösterdiği, SOD ve glutatyon (GSH) aktivitesini artırdığı, ROS oluşumunu inhibe ederek MDA ve H₂O₂ ile indüklenen PC12 hücrelerinin yapımında azalma sağladığı gösterilmiştir.(90) Nobiletinin astım, kolit ve AH tedavisinde cesaret verici bir antioksidan ve antiinflamatuvar ajan olduğu bildirilmiştir.(91,92) Nobiletinin nöroprotektif etkisini gösteren *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar Yarım ve ark. tarafından yapılan bir derlemede özetlenmiştir.(93)

2.10. Oleropin

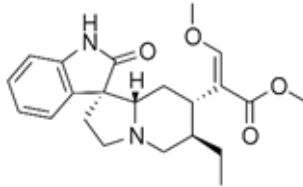


Şekil 10. Oleropinin kimyasal yapısı

Oleropin (Şekil 10.), zeytin (*Olea europaea* L.) ağacının farklı kısımlarında bulunan başlıca biyoaktif bileşendir. Yapraklarında, olgunlaşmamış ve işlenmemiş meyvelerinde daha fazla miktarda bulunur (94,95). Yürütülen birçok klinik ve prelinik çalışma, farklı insan hastalıklarına karşı yararlı rolünü belirlemiştir. Oleropin kardiyoprotektif (96,97), antidiyabetik (98,99), hipolipidemik gibi birçok farmakolojik ve biyolojik etki (100), antiiskemik (101,102), antioksidan (103), antiinflamatuvar (104), antikanser (105), hepatoprotektif (106), nefroprotektif (107) ve nöroprotektif etkiler (108) gösterdiği saptanmıştır.

Oleropinin nöroprotektif rolü için, apoptoz ve otofajinin indüklenmesi, serebral bölgenin antioksidan havuzunu artırma, mikroglia hücrelerini ve astrositleri devre dışı bırakarak proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin gereksiz salınımını azaltma ve böylece nöroinflamasyonun oluşmasını önleme dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar bildirilmiştir. Düzenli oleropin alımı, Alzheimer, Parkinson, inme, depresyon, anksiyete, epilepsi ve diğerleri dahil olmak üzere nöral bozukluk risklerinin azalmasıyla ilişkili görülmektedir.(109)

2.11. Rinkofilin

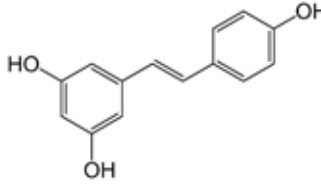


Şekil 11. Rinkofilinin kimyasal yapısı

Rinkofilin (Şekil 11.), Çin'de yetişen şifalı bir bitki (*Uncaria rhynchophylla*)'de bulunan majör bir oksindol alkaloididir.(110) Literatürde

rinkofilinin birçok model sistemde antioksidan özellikler gösterdiğini ortaya çıkaran çalışmalar mevcuttur.(111,112) Ayrıca AH oluşturulan hayvan modellerinde nöroprotektif etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir.(113,114) Rinkofilin, Nrf2/ARE yollarında yer alan A β 1–42 kaynaklı hafıza bozukluğu, oksidatif stres ve apoptoz üzerinde nöroproteksiyon uygulayabildiğini gösteren bir çalışmada ise rinkofilin kaynaklı nöroprotektif etkilerin altında yatan etki mekanizması açıkça belirtilmiştir.(110)

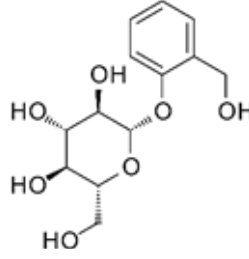
2.12.Resveratrol



Şekil 12. Resveratrolün kimyasal yapısı

Resveratrol (RV) (Şekil 12.), kara üzüm ve türevlerinde bulunan bir polifenoldür. Birincil besin kaynakları arasında böğürtlen, yer fıstığı ve yer fıstığı ürünleri de bulunur. Son zamanlarda resveratrol, terapötik potansiyeli nedeniyle yoğun ilgi görmektedir. Antioksidan, antiinflamasyon, nöroprotektif, anti-kanser ve yaşlanma karşıtı aktivite dâhil olmak üzere çok sayıda sağlık etkisi ile ilişkilendirilmiştir.(115-118) Resveratrolün antioksidan aktivitesi, serbest radikalleri ve iyon bakır, alüminyum ve çinko gibi metalleri temizleme yeteneğinden oluştuğu bildirilmiştir.(119) Bu bağlamda, antioksidan etkisi, çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda da çeşitli mekanizmalarla bildirilmektedir. (120,121) Resveratrolün oksidatif stresi azalttığı ve bellekle ilgili birkaç proteinin ifadesini geliştirdiği gösterilmiştir.(122) Resveratrol bir antioksidan etkiye sahiptir, çünkü nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NADPH+) ve miyeloperoksidaz gibi pro-oksidan proteinleri kodlayan genleri inhibe ederek SOD, katalaz (CAT), tioredoksin (TRX) ve glutasyon peroksidaz (GPX) gibi birkaç antioksidan enzimi kodlayan genlerin ekspresyonunu indükleyerek ROS oluşumunu azaltır.(123,124) Resveratrolün serbest radikalleri temizleyerek, A β 'nin temizlenmesini ve üretimini ve agregasyonunu inhibe ederek, proinflamatuvar faktörlerin üretimini azaltarak, astrositlerin ve mikroglia aktivasyonunu baskılayarak ve nöron hücresi ölümünü azaltarak oksidatif stresi azaltabileceğini açıklamıştır.(125) Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalar (115,126), resveratrolün çeşitli modellerde ve yollarda nöroprotektif bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

2.13. Salisin

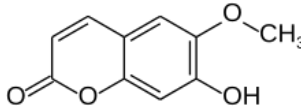


Şekil 13. Salisinin kimyasal yapısı

Asetilsalisilik asidin (aspirin) öncüsü olan salisin (Şekil 13.), ateş, hafif romatizmal şikayetler ve ağrı gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde geleneksel bir ilaç olarak kullanılan söğüt kabuğundaki önemli bir aktif bileşiktir.(127,128) Salisin'in antioksidan (129), antiinflamatuvar (130), anti-kanser (131) ve nörit aşırı büyüme etkileri (132) dahil olmak üzere çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğunu bildirilmiştir. Serebral iskemiyin *in vitro* ve *in vivo* modellerinde iskemik hasara karşı aspirinin nöroprotektif etkilerini gösteren birçok rapor vardır.(133-135)

Geçici iskemi kaynaklı nöron ölüm mekanizmalarını araştırmak ve nöroprotektif ajanları değerlendiren yöntemleri taramak için *in vivo* model olarak yapılan bir çalışmada gerbilin ön beyindeki geçici iskemiye takiben iskemik hasara karşı salisinin nöroprotektif potansiyeli olduğu gösterilmiştir. (136,137)

2.14. Skopoletin



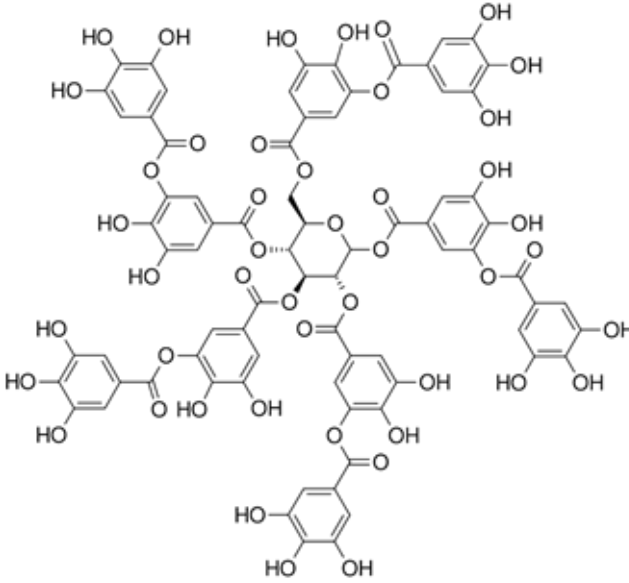
Şekil 14. Skopoletin kimyasal yapısı

Skopoletin (Şekil 14.), bir dizi tıbbi bitki de dahil olmak üzere birçok bitkiden izole edilmiş bir kumarindir. Orta Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde birçok gıdada bulunur. Bu bölgelerde geleneksel tıpta kullanılan bitki türlerinde de görülmektedir.(138) Antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu, ve sinir hücrelerini koruduğu bilinen skopoletin, iltihaplanma, romatizmal ağrılar, cüzzam ve kardiyovasküler ve nöromusküler etkiler gibi sağlık tedavisinde birçok role sahip olduğu yapılan birçok çalışmayla ortaya koyulmuştur.(139-142) Son araştırmalara göre skopoletin, oksidatif stresi

önleyerek nöronal hücrede apoptozu baskılamaktadır.(143) Ayrıca, amiloid-beta plak birikimini hızlandırmada kilit rol oynayabilecek asetilkolinesteraz enzimini (AChE) de inhibe ettiği bildirilmiştir.(144,145)

Skopoletin birincil hipokampal nöronların alkol kaynaklı apoptozunu inhibe edip etmediğini ve skopoletin kaspaz aracılı yolla ilişkili çeşitli faktörleri nasıl düzenlediğini inceleyen bir grup araştırmacı skopoletin nöroprotektif ajan adayını olarak geliştirilmeye değer olduğunu öne sürmektedirler.(146)

2.15. Tannik asit



Şekil 15. Tannik asitin kimyasal yapısı

Suda çözünen bir polifenol olan tannik asit (Şekil 15.), çay, üzüm, kahve ve muz dahil olmak üzere birçok bitkinin kabuğunda ve meyvelerinde bulunan poligalloil glikozlardan veya poligalloil kinik asit esterlerinden oluşur. Tannik asit, antioksidan, antienflamatuar, anti-apoptotik, anti-kanser ve anti-viral etkiler dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir.(147-149) Tannik asit, reaktif serbest radikalleri yakalayıp ve demir ve bakır iyonlarını şelatlayarak antioksidan özellik gösterir.(148)

Epileptik nöbetlerin patogeneğinde oksidatif stres ve inflamasyonun önemli etiyolojik rolünü gösteren önceki bulgulara göre, Tannik asitin kainik asit kaynaklı nöbetleri inhibe edebileceği düşünülmüştür. Tannik asit ile tedavinin,

nöbet gecikmesini önemli ölçüde uzattığı, nöbet süresini ve aktivitesini azalttığı görülmüştür. Bu etki, oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozun azalması ile ilişkilendirilmiştir (150).

3. Sonuç

Bu derlemede, bazı nöroprotektif etkili antioksidanların üzerinde durularak oksidatif strese ve ilgili nörodejeneratif hastalıklara karşı koymak için antioksidan sistemleri hedeflemenin önemi vurgulanmaktadır. Güncel çalışmalar, antioksidanların nörodejeneratif hastalıkların oluş veya görülüş sıklığını önleme potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir. Her bir antioksidan maddenin farklı mekanizmalarla etki ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle bu etkinin antioksidanın serbest radikallere bağlanması yoluyla ya da *in vivo* olarak mevcut olan intrinsik antioksidan savunma sistemlerini güçlendirerek gerçekleştirdiği belirtilmiştir. Fakat genel olarak antioksidanların biyolojik ortamdaki oksidatif stresi değiştirip yeniden ayarlayabildiği, nöroprotektif etkiler ortaya çıkarabildiği ve nörodejeneratif süreçlerin yönetimini olumlu yönde etkilediği söylenebilir. Sonuç olarak, etkili antioksidanların kullanımı, nörodejeneratif hastalıkların yönetimi için terapötik bir strateji olabilir.

Kaynaklar

1. Jacquemont T, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloidosis and neurodegeneration result in distinct structural connectivity patterns in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2017; 55:177-189.
2. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1449-57.
3. Lynch C. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey. *Alzheimers Dement.*, 2020;16(10), e038255.
4. Gönder M, Akbulut G. Güncel Akdeniz Diyeti ve Potansiyel Sağlık Etkileri. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017;2(2), 110-120.
5. Canbolat E, Yardımcı H. Alzheimer hastalığı ve koruyucu besin öğeleri. *DÜ Sağlık Bil Enst Dergisi*, 2016;6(2), 139-145.
6. Yıldırım M, Ateş Özcan B. Alzheimer hastalığı ve beslenme ile ilişkisi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 2020;2(2), 66-73.
7. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov.*, 2004;3, 205-214.

8. Uttara B, Singh A, Zamboni P, Mahajan R. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and down downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol.*, 2009;7, 65-74.
9. Copley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.*, 2018;15, 490-503.
10. Lee KH, Cha M, and Lee BH. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain *Int. J. Mol. Sci.*, 2020;21(19), 7152
11. Sandoval-Avila S, et al. Neuroprotective effects of phytochemicals on dopaminergic neuron cultures. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019;34(2):114-124.
12. Khan H, Ullah H, Aschner M, Cheang WS, Akkol EK. Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2019;10(1):59.
13. Park JH, et al. Neuroprotective Effects of Salicin in a Gerbil Model of Transient Forebrain Ischemia by Attenuating Oxidative Stress and Activating PI3K/Akt/GSK3 Pathway. *Antioxidants (Basel)*, 2021;10(4), 629.
14. Liu W, Li G, Hölscher C, Li L. Neuroprotective effects of geniposide on Alzheimer's disease pathology. *Rev Neurosci*. 2015;26(4):371-83.
15. Kong X, Gong S, Su L, Li C, Kong Y. Neuroprotective effects of allicin on ischemia-reperfusion brain injury. *Oncotarget*. 2017;8(61):104492-507.
16. Guo Y, Liu H, Chen Y, Yan W. The effect of allicin on cell proliferation and apoptosis compared to blank control and cis-platinum in oral tongue squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2020;13:13183-89.
17. Zhu JW, Chen T, Guan J, Liu WB, Liu J. Neuroprotective effects of allicin on spinal cord ischemia-reperfusion injury via improvement of mitochondrial function in rabbits. *Neurochem Int*. 2012;61(5):640-8.
18. Li XH, Li CY, Xiang ZG, Zhong F, Chen ZY, Lu JM. Allicin can reduce neuronal death and ameliorate the spatial memory impairment in Alzheimer's disease models. *Neurosciences (Riyadh)*. 2010;15(4):237-43.
19. Xiang Q, Li XH, Yang B, Fang XX, Jia J, Ren J, et al. Allicin attenuates tunicamycin-induced cognitive deficits in rats via its synaptic plasticity regulatory activity. *Iran J Basic Med Sci*. 2017;20(6):676-82.
20. Zhang H, Wang P, Xue Y, Liu L, Li Z, Liu Y. Allicin ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 mice via Suppressing oxidative stress by Blocking JNK Signaling Pathways. *Tissue Cell*. 2018;50:89-95.
21. Mocayar Maron FJ, Camargo AB, Manucha W. Allicin pharmacology: Common molecular mechanisms against neuroinflammation and cardiovascular diseases. *Life Sci*. 2020;249:117513.
22. Talcott ST, Lee J-H. Ellagic acid and flavonoid antioxidant content of muscadine wine and juice. *J Agric Food Chem* 2002; 50(11): 3186-92.

23. Nantitanon W, Yotsawimonwat S, Okonogi S. Factors influencing antioxidant activities and total phenolic content of guava leaf extract. *Lebensm Wiss Technol* 2010; 43: 1095-103.
24. Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 2000; 48(10): 4581-9.
25. Devipriya N, Sudheer AR, Srinivasan M, Menon VP. Effect of ellagic acid, a plant polyphenol, on fibrotic markers (MMPs and TIMPs) during alcohol-induced hepatotoxicity. *Toxicol Mech Methods* 2007; 17(6): 349-56.
26. Hassoun EA, Walter AC, Alsharif NZ, Stohs SJ. Modulation of TCDD-induced fetotoxicity and oxidative stress in embryonic and placental tissues of C57BL/6J mice by vitamin E succinate and ellagic acid. *Toxicology* 1997; 124(1): 27-37.
27. Hassoun EA, Vodhanel J, Abushaban A. The modulatory effects of ellagic acid and vitamin e succinate on TCDD-induced oxidative stress in different brain regions of rats after subchronic exposure. *J Biochem Mol Toxicol* 2005; 19: 194-4.
28. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, et al. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 2005; 16(6): 360-7.
29. Dorai T, Aggarwal BB. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett* 2004; 215(2): 129-40.
30. Soliman KF, Mazzi EA. In vitro attenuation of nitric oxide production in C6 astrocyte cell culture by various dietary compounds. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 218(4): 390-7
31. Javaid N, Shah MA, Rasul A, Chauhdary Z, Saleem U, Khan H, Ahmed N, Uddin MS, Mathew B, Behl T, Blundell R. Neuroprotective Effects of Ellagic Acid in Alzheimer's Disease: Focus on Underlying Molecular Mechanisms of Therapeutic Potential. *Curr Pharm Des.* 2021;27(34):3591-3601.
32. Wang SW, Lai CY. and Wang CJ. Inhibitory effect of geniposide on aflatoxin B1-induced DNA repair synthesis in primary cultured rat hepatocytes. *Cancer Lett.* 1992;65, 133–137.
33. Chen, QC, Zhang WY, Kim , Lee, IS, Ding Y, Youn UJ, Lee SM, Na M, Min BS, and Bae K. Effects of Gardeniae fructus extract and geniposide on promoting ligament cell proliferation and collagen synthesis. *Phyther. Res.* 2010;24, S1–S5.

34. Wang J, Li PT, Du H, Hou JC, Li WH, Pan YS, and Chen HC. Tong Luo Jiu Nao injection, a traditional Chinese medicinal preparation, inhibits MIP-1 expression in brain microvascular endothelial cells injured by oxygen-glucose deprivation. *J. Ethnopharmacol.* 2012;141, 151–157.

35. Liu J, Zheng X, Yin F, Hu Y, Guo L, Deng X, Chen G, Jiajia J, and Zhang H. Neurotrophic property of geniposide for inducing the neuronal differentiation of PC12 cells. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2006;24, 419–424.

36. Wu RG, Qiu L, Zhang Y, Zhang ZJ, Luo YJ, and Wang YY. Microarray and proteomic characterization of molecular mechanism of geniposide in ischemia reperfusion and computer-automated estimation of the possible drug target network. *Neurosci. Res.* 2009;65, S122.

37. Gao C, Liu Y, Jiang Y, Ding J, and Li L. Geniposide ameliorates learning memory deficits, reduces τ phosphorylation and decreases apoptosis via GSK3 β pathway in streptozotocin-induced Alzheimer rat model. *Brain Pathol.* 2014;24, 261–269.

38. Lv C, Liu X, Liu H, Chen T, and Zhang W. Geniposide attenuates mitochondrial dysfunction and memory deficits in APP/PS1 transgenic mice. *Curr. Alzheimer Res.* 2014;11, 580–587.

39. Meares GP, Mines MA, Beurel E, Eom TY, Song L, Zmijewska AA, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 regulates endoplasmic reticulum (ER) stress-induced CHOP expression in neuronal cells. *Exp Cell Res.* 2011;317(11):1621-8.

40. Lu JM, Yao Q and Chen C: Ginseng compounds: An update on their molecular mechanisms and medical applications. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7: 293-302.

41. Rausch WD, Liu S, Gille G and Radad K: Neuroprotective effects of ginsenosides. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2006;66: 369-375.

42. Ru W, Wang D, Xu Y, He X, Sun YE, Qian L, Zhou X and Qin Y: Chemical constituents and bioactivities of Panax ginseng (C. A. Mey.). *Drug Discov Ther* 2015;9: 23-32.

43. Xie JT, Shao ZH, Hoek TL, Chang WT, Li J, Mehendale S, Wang CZ, Hsu CW, Becker LB, Yin JJ and Yuan CS: Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 2006;532: 201-207.

44. Lim JH, Wen TC, Matsuda S, Tanaka J, Maeda N, Peng H, Aburaya J, Ishihara K and Sakanaka M: Protection of ischemic hippocampal neurons by ginsenoside Rb1, a main ingredient of ginseng root. *Neurosci Res* 1997;28: 191-200.

45. Tian J, Fu F, Geng M, Jiang Y, Yang J, Jiang W, Wang C and Liu K: Neuroprotective effect of 20(S)-ginsenoside Rg3 on cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2005;374: 92-97.
46. Liu ZQ: Chemical insights into ginseng as a resource for natural antioxidants. *Chem Rev* 2012;112: 3329-3355.
47. Murthy HN, Georgiev MI, Kim YS, Jeong CS, Kim SJ, Park SY and Paek KY. Ginsenosides: Prospective for sustainable biotechnological production. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98: 6243-6254.
48. Zhang YF, Fan XJ, Li X, Peng LL, Wang GH, Ke KF and Jiang ZL: Ginsenoside Rg1 protects neurons from hypoxic-ischemic injury possibly by inhibiting Ca²⁺ influx through NMDA receptors and L-type voltage-dependent Ca²⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 2008;586: 90-99.
49. Ni N, Liu Q, Ren H, Wu D, Luo C, Li P, Wan JB and Su H: Ginsenoside Rb1 protects rat neural progenitor cells against oxidative injury. *Molecules* 2014;19: 3012-3024.
50. Chen Z, Lu T, Yue X, Wei N, Jiang Y, Chen M, Ni G, Liu X and Xu G: Neuroprotective effect of ginsenoside Rb1 on glutamate-induced neurotoxicity: With emphasis on autophagy. *Neurosci Lett* 2010;482: 264-268.
51. Luo T, Liu G, Ma H, Lu B, Xu H, Wang Y, Wu J, Ge P and Liang J: Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt pathway contributes to the protection of ginsenoside Rb1 against neuronal death caused by ischemic insults. *Int J Mol Sci* 2014;15: 15426-15442.
52. Liu J, He J, Huang L, Dou L, Wu S and Yuan Q: Neuroprotective effects of ginsenoside Rb1 on hippocampal neuronal injury and neurite outgrowth. *Neural Regen Res* 2014;9: 943-950.
53. Hashimoto R, Yu J, Koizumi H, Ouchi Y and Okabe T: Ginsenoside Rb1 Prevents MPP(+)-Induced Apoptosis in PC12 Cells by Stimulating Estrogen Receptors with Consequent Activation of ERK1/2, Akt and Inhibition of SAPK/JNK, p38 MAPK. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012: 693717.
54. Ye R, Yang Q, Kong X, Han J, Zhang X, Zhang Y, Li P, Liu J, Shi M, Xiong L and Zhao G: Ginsenoside Rd attenuates early oxidative damage and sequential inflammatory response after transient focal ischemia in rats. *Neurochem Int* 2011;58: 391-398,
55. Leung KW, Yung KK, Mak NK, Chan YS, Fan TP and Wong RN: Neuroprotective effects of ginsenoside-Rg1 in primary nigral neurons against rotenone toxicity. *Neuropharmacology* 2007;52: 827-835.

56. Fang F, Chen X, Huang T, Lue LF, Luddy JS and Yan SS: Multi-faced neuroprotective effects of Ginsenoside Rg1 in an Alzheimer mouse model. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822: 286-292.

57. Xu BB, Liu CQ, Gao X, Zhang WQ, Wang SW and Cao YL: Possible mechanisms of the protection of ginsenoside Re against MPTP-induced apoptosis in substantia nigra neurons of Parkinson's disease mouse model. *J Asian Nat Prod Res* 2005;7: 215-224,

58. Sansar DD, Yeşilkaya BY. L-Karnitin Metabolizması ve Beslenme Tedavisi İlişkisi *Bosphorus Med J* 2021;8(1):54–62

59. Latham LE, Wang C, Patterson TA, Slikker W Jr, Liu F. Neuroprotective Effects of Carnitine and Its Potential Application to Ameliorate Neurotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2021;34(5):1208-1222.

60. Abe K, Saito H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytother Res.* 2000;14:149-152.

61. Nam KN, Park Y-M, Jung H-J, et al. Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells. *Eur J Pharmacol.* 2010;648:110-116.

62. Bandegi AR, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Ghadrdoost B. Protective effects of *Crocus sativus* L. extract and Crocin against chronic-stress induced oxidative damage of brain, liver and kidneys in rats. *Adv Pharmaceut Bull.* 2014;4:493-499.

63. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ghaeni FA, Motamedshariaty VS, Mohajeri SA. Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Phytother Res.*2012;26:381-386.

64. Soeda S, Ochiai T, Shimeno H, et al. Pharmacological activities of crocin in saffron. *J Nat Med.* 2007;61:102-111.

65. Khalili M, Hamzeh F. Effects of active constituents of *Crocus sativus* L. crocin on streptozocin-induced model of sporadic Alzheimer's disease in male rats. *Iran Biomed J.* 2010;14:59-65.

66. Naghizadeh B, Mansouri MT, Ghorbanzadeh B, Farbood Y, Sarkaki A. Protective effects of oral crocin against intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory deficit and oxidative stress in rats. *Phytomed.* 2013;20:537-542.

67. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev.* 2016 Jul-Dec;10(20):84-89.

68. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, Liu H, Yin Y. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients* 2016;8, 167.

69. Rishitha N, Muthuraman A. Therapeutic evaluation of solid lipid nanoparticle of quercetin in pentylenetetrazole induced cognitive impairment of zebrafish. *Life Sci.* 2018;199, 80–87.

70. Li X, et al. Protective effects of quercetin on mitochondrial biogenesis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 signaling pathway. *PLoS ONE* 2016;11, e0164237.

71. El-Horany HE, El-latif RNA, ElBatsh MM, Emam MN. Ameliorative effect of quercetin on neurochemical and behavioral deficits in rotenone rat model of Parkinson's disease: Modulating autophagy (quercetin on experimental Parkinson's disease). *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2016;30, 360–369.

72. Sandhir R, Mehrotra A. Quercetin supplementation is effective in improving mitochondrial dysfunctions induced by 3-nitropropionic acid: implications in Huntington's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(3):421-30.

73. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science.* 2017;13(5):965-1005.

74. Ganjali S, Blesso CN, Banach M, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Effects of curcumin on HDL functionality. *Pharmacological Research.* 2017;119:208-218.

75. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2017;85:102-112.

76. Lelli D, Sahebkar A, Johnston TP, Pedone C. Curcumin use in pulmonary diseases: State of the art and future perspectives. *Pharmacological Research.* 2017;115:133-148.

77. Karimian MS, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Curcumin as a natural regulator of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2017;33:55-63.

78. Kunchandy E, Rao MNA. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *Int J Pharm.* 1990;58:237-240.

79. Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, et al. Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Inflammopharmacology.* 2017;25(1):25-31.

80. Sahebkar A, Serban M-C, Ursoniu S, Banach M. Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*. 2015;18:898-909.

81. Panahi Y, Ghanei M, Hajhashemi A, Sahebkar A. Effects of Curcuminoids-Piperine Combination on Systemic Oxidative Stress, Clinical Symptoms and Quality of Life in Subjects with Chronic Pulmonary Complications Due to Sulfur Mustard: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Dietary Supplements*. 2016;13(1):93-105.

82. Panahi Y, Alishiri GH, Parvin S, Sahebkar A. Mitigation of Systemic Oxidative Stress by Curcuminoids in Osteoarthritis: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Dietary Supplements*. 2016;13(2):209-220.

83. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated metaanalysis. *Clinical Nutrition*. 2015;34(6):1101-1108.

84. Cole GM, Teter B, Frautschy SA. Neuroprotective effects of curcumin. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Boston, MA: Springer; 2007:197-212.

85. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol*. 2008;75:787-809.

86. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*. 2001;21:8370-8377.

87. Ishrat T, Hoda MN, Khan MB, et al. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer’s type (SDAT). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:636-647.

88. Yoshigai E, Machida T, Okuyama T, et al. Citrus nobiletin suppresses inducible nitric oxide synthase gene expression in interleukin-1 β -treated hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;439(1):54–59.

89. Huang H, Li L, Shi W, Liu H, Yang J, Yuan X, Wu L. The Multifunctional Effects of Nobiletin and Its Metabolites In Vivo and In Vitro. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:2918796.

90. Lu YH, Su MY, Huang HY, Yuan CG. Protective effects of the citrus flavanones to PC12 cells against cytotoxicity induced by hydrogen peroxide. *Neuroscience Letters*, 2010;484(1), 6-11.

91. Xiong Y, Chen D, Yu C, Lv B, Peng J, Wang J, Lin Y. Citrus nobiletin ameliorates experimental colitis by reducing inflammation and restoring impaired intestinal barrier function. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59:829–842.

92. Wu YQ, Zhou CH, Tao J, Li SN. Antagonistic effects of nobiletin, a polymethoxyflavonoid, on eosinophilic airway inflammation of asthmatic rats and relevant mechanisms. *Life Sci*. 2006;178:2689–2696.

93. Yarım GF, Çenesiz M, Yarım M, Çenesiz S, Kazak F. Nöroprotektif Etkili Bir Flavonoid: Nobiletin. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 2017; 6 (1): 102-107.

94. Imran M, Anjum FM, Ali SW, Iahtisham-Ul-Haq & Suleria HAR. Olive oil phenols: Chemistry, synthesis, metabolism, fate, and their allied health claims. In M. R. Goyal & H. A. R. Suleria (Eds.), *Human health benefits of plant bioactive compounds: Potentials and prospects 2019*(pp. 95–127).Oakville: Apple Academic Press.

95. Santini, SJ, Porcu C, Tarantino G, Amicarelli F, Balsano C. Oleuropein overrides liver damage in steatotic mice. *Journal of Functional Foods*, 2020;65, 103756.

96. Çömez MS, Cellat M, Özkan H, Borazan Y, Aydın T, Gökçek İ, Türk E, Güvenç M, Çakır A, Özsoy ŞY. Protective effect of oleuropein on ketamine-induced cardiotoxicity in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2020;393(9), 1691–1699.

97. Zhao Q, Bai Y, Li C, Yang K, Wei W, Li Z, Pan L, Li X, Zhang X. Oleuropein protects cardiomyocyte against apoptosis via activating the reperfusion injury salvage kinase pathway in vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017;2017, 1–9.

98. Kamıloğlu NN, Yıldız B, Merhan O, Öğün M, Güven A, Erkiliç EE, Mecit T, Şahin P, Hastürk H. Effects of oleuropein on NO, GSH, MDA levels and GSHPx activities in various tissues of streptozotocin-diabetic rats treated with metformin and insulin. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 2019;10(1), 63762.

99. Karabag-Coban F, Hazman O, Bozkurt MF, Ince S. Antioxidant status and anti-inflammatory effects of oleuropein in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. *European Journal of Medicinal Plants*, 2017;4, 1–10.

100. Malliou F, Andreadou I, Gonzalez FJ, Lazou A, Xepapadaki E, Vallianou I, Lambrinidis G, Mikros E, Marselo, M, Skaltsounis A-L. The olive constituent oleuropein, as a PPAR α agonist, markedly reduces serum triglycerides. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2018;59, 17–28

101. Esmailidehaj M, Bajoovand S, Rezvani ME, Sherifidehaj M, Hafezimoghadam Z, Hafizibarjin Z. Effect of oleuropein on myocardial dysfunction and oxidative stress induced by ischemic-reperfusion injury in isolated rat heart. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2016; 7(4): 224–230.

102. Zhang W, Liu X, Li Q. Protective effects of oleuropein against cerebral ischemia/reperfusion by inhibiting neuronal apoptosis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2018;24, 6587.

103. Ivanov M, Vajic U-J, Mihailovic-Stanojevic N, Miloradovic Z, Jovovic D, Grujic-Milanovic J, Karanovic D, Dekansk D. Highly potent antioxidant *Olea europaea* L. leaf extract affects carotid and renal haemodynamics in experimental hypertension: The role of oleuropein. *EXCLI Journal*, 2018;17, 29.

104. Janahmadi Z, Nekoeian AA, Moaref AR, Emamghoreishi M. Oleuropein attenuates the progression of heart failure in rats by antioxidant and antiinflammatory effects. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2017;390(3), 245–252.

105. Przychodzen P, Wyszowska R, Gorzynik-Debicka M, Kostrzewa T, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M. Anticancer potential of oleuropein, the polyphenol of olive oil, with 2-methoxyestradiol, separately or in combination, in human osteosarcoma cells. *Anticancer Research*, 2019;39(3), 1243–1251.

106. Cerig S, Geyikoglu F, Bakir M, Colak S, Sonmez M, Koc K. Hepatoprotective effect of oleuropein against cisplatin-induced liver damage in rat. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 2016;10, 260–267.

107. Geyikoglu F, Emir M, Colak S, Koc K, Turkez H, Bakir M, Hosseinigouzdagani M, Cerig S, Keles ON, Ozek NS. Effect of oleuropein against chemotherapy drug-induced histological changes, oxidative stress, and DNA damages in rat kidney injury. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2017;25(2), 447–459.

108. Benlarbi M, Jemai H, Hajri K, Mbarek S, Amri E, Jebbari M, Hammoun I, Baccouche B, Boudhrioua Mihoubi N, Zemmal A. Neuroprotective effects of oleuropein on retina photoreceptors cells primary culture and olive leaf extract and oleuropein inhibitory effects on aldose reductase in a diabetic model: *Meriones shawi*. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2020;10, 1–8.

109. Butt MS, Tariq U, Ul-Haq L, Naz A, Rizwan M. Neuroprotective effects of oleuropein: Recent developments and contemporary research. *J Food Biochem.* 2021;45:e13967.
110. Jiang P, Chen L, Xu J, Liu W, Feng F, Qu W. Neuroprotective Effects of Rhynchophylline Against A β 1-42-Induced Oxidative Stress, Neurodegeneration, and Memory Impairment Via Nrf2-ARE Activation. *Neurochem Res.* 2021;46(9):2439-2450.
111. Qin QJ, Cui LQ, Li P, Wang YB, Zhang XZ, Guo ML. Rhynchophylline ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through the modulation of mitochondrial mechanisms to mediate myocardial apoptosis. *Mol Med Rep* 2019;19:2581–2590
112. Hao H, Liu L, Pan C, Wang C, Gao Y, Fan J, Han J. Rhynchophylline ameliorates endothelial dysfunction via Src-PI3K/ Akt-eNOS cascade in the cultured intrarenal arteries of spontaneous hypertensive rats. *Front Physiol* 2017;8:928
113. Fujiwara H, et al. Uncaria rhynchophylla, a Chinese medicinal herb, has potent antiaggregation effects on Alzheimer's β -amyloid proteins. *J Neurosci Res* 2006;84:427–433
114. Xu R, Wang J, Xu J, Song X, Huang H, Feng Y, Fu C. Rhynchophylline loaded-mPEG-PLGA nanoparticles coated with Tween-80 for preliminary study in Alzheimer's disease. *Int J Nanomed* 2020;15:1149–1160
115. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):493-506.
116. Malhotra A, Bath S, Elbarbry F. An Organ System Approach to Explore the Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Cytoprotective Actions of Resveratrol. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:803971.
117. Jardim FR, de Rossi FT, Nascimento MX, da Silva Barros RG, Borges PA, Prescilio IC, de Oliveira MR. Resveratrol and Brain Mitochondria: a Review. *Mol Neurobiol.* 2018;55(3):2085-2101.
118. Cosín-Tomás M, Senserrich J, Arumí-Planas M, Alquézar C, Pallàs M, Martín-Requero Á, Suñol C, Kaliman P, Sanfeliu C. Role of Resveratrol and Selenium on Oxidative Stress and Expression of Antioxidant and Anti-Aging Genes in Immortalized Lymphocytes from Alzheimer's Disease Patients. *Nutrients.* 2019; 11(8):1764.
119. Leonard SS, Xia C, Jiang BH, Stinefelt B, Klandorf H, Harris GK, Shi X. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(4):1017-26.

120. Sönmez U, Sönmez A, Erbil G, Tekmen I, Baykara B. Neuroprotective effects of resveratrol against traumatic brain injury in immature rats. *Neurosci Lett.* 2007;420(2):133-7.

121. Venturini CD, Merlo S, Souto AA, Fernandes Mda C, Gomez R, Rhoden CR. Resveratrol and red wine function as antioxidants in the nervous system without cellular proliferative effects during experimental diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(6):434-41.

122. Rege SD, Geetha T, Broderick TL, Babu JR. Resveratrol protects β amyloid-induced oxidative damage and memory associated proteins in H19-7 hippocampal neuronal cells. *Curr Alzheimer Res.* 2015;12(2):147-56.

123. Carrizzo A, Forte M, Damato A, Trimarco V, Salzano F, Bartolo M, Maciag A, Puca AA, Vecchione C. Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases. *Food Chem Toxicol.* 2013;61:215-26.

124. Liu Y, Chen X, Li J. Resveratrol protects against oxidized low-density lipoprotein-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis via inhibition of mitochondrial-derived oxidative stress. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):2457-2464.

125. Ahmed T, Javed S, Javed S, Tariq A, Šamec D, Tejada S, Nabavi SF, Braidy N, Nabavi SM. Resveratrol and Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights. *Mol Neurobiol.* 2017;54(4):2622-2635.

126. Ma T, Tan MS, Yu JT, Tan L. Resveratrol as a therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:350516.

127. Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conradt C. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: A randomized double-blind study. *Am. J. Med.* 2000;109, 9–14.

128. Hedner T, Everts B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. *Clin. Rheumatol.* 1998;17, 17–25.

129. Zhai K-F, et al. Salicin from *Alangium chinense* Ameliorates Rheumatoid Arthritis by Modulating the Nrf2-HO-1-ROS Pathways. *J. Agric. Food Chem.* 2018;66, 6073–6082.

130. Li Y, Wu Q, Deng Y, Lv H, Qiu J, Chi G, Feng HD. Salicin inhibits the LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells and mouse models. *Int. Immunopharmacol.* 2015;26, 286–294.

131. Sabaa M, Elfayoum H.M, Elshazly S, Youns M, Barakat W. Anticancer activity of salicin and fenofibrate . *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2017;390, 1061–1071

132. Wölfle U, Haarhaus B, Kersten A, Fiebich B Hug MJ, Schempp CM. Salicin from Willow Bark can Modulate Neurite Outgrowth in Human Neuroblastoma SH-SY5Y. *Cells Phytother. Res.* 2015;29, 1494–1500.
133. Berger C, Xia F, Schabitz W-R, Schwab S, Grau A. High-dose aspirin is neuroprotective in a rat focal ischemia model. *Brain Res.* 2004;998, 237–242.
134. Li F, Xu D, Hou K, Gou X, Lv N, Fang W, Li Y. Pretreatment of Indobufen and Aspirin and their Combinations with Clopidogrel or Ticagrelor Alleviates Inflammation Mediated Pyroptosis Via Inhibiting NF- κ B/NLRP3 Pathway in Ischemic Stroke. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(4):835-853.
135. Yan BC, et al. Neuroprotective effect of a new synthetic aspirin-decursinol adduct in experimental animal models of ischemic stroke. *PLoS One.* 2013;8(9):e74886.
136. Clifton GL, Taft WC, Blair RE, Choi SC, DeLorenzo RJ. Conditions for pharmacologic evaluation in the gerbil model of forebrain ischemia. *Stroke* 1989;20,1545–1552.
137. Park JH, Ahn JH, Lee TK, Park CW, Kim B, Lee JC, Kim DW, Shin MC, Cho JH, Lee CH, Choi SY, Won MH. Laminarin Pretreatment Provides Neuroprotection against Forebrain Ischemia/Reperfusion Injury by Reducing Oxidative Stress and Neuroinflammation in Aged Gerbils. *Mar Drugs.* 2020;18(4):213.
138. Parra C, Soto E, León G, Salas CO, Heinrich M, Echiburú-Chau C. Nutritional composition, antioxidant activity and isolation of scopoletin from *Senecio nutans*: support of ancestral and new uses, *Natural Product Research,* 2018;32:6, 719-722
139. Carpinella MC, Ferrayoli CG, Palacios SM. Antifungal synergistic effect of scopoletin, a hydroxycoumarin isolated from *Melia azedarach* L. fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2005;53: 2922-2927.
140. Ding Z, Dai Y, Hao H, Pan R, Yao X, Wang Z. Anti-inflammatory effects of scopoletin and underlying mechanisms. *Pharmaceutical Biology.* 2008;46: 854-860.
141. Gnonlonfin GJB, Sanni A, Brimer L. Review scopoletin - a coumarin phytoalexin with medicinal properties. *Critical Reviews in Plant Sciences.* 2012;31: 47-56.
142. Pandy V, Narasingam M, Kunasegaran T, Murugan DD, Mohamed Z. Effect of noni (*Morinda citrifolia* Linn.) fruit and its bioactive principles scopoletin and rutin on rat vas deferens contractility: an ex vivo study. *The Scientific World Journal.* 2014;2014: 1-11.

143. Narasimhan KKS, et al. Amelioration of apoptotic events in the skeletal muscle of intra-nigraly rotenone-infused parkinsonian rats by morinda citrifolia - up-regulation of bcl-2 and blockage of cytochrome c release. *Food & Function*. 2016;7: 922-937.

144. Inestrosa NC, Alvarez A, Pérez CA, Moreno RD, Vicente M, Linker C, Casanueva OI, Soto C, Garrido J. Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid- β -peptides into alzheimer's fibrils: possible role of the peripheral site of the enzyme. *Neuron*. 1996;16: 881-891.

145. Rollinger JM, Hornick A, Langer T, Stuppner H, Prast H. Acetylcholinesterase inhibitory activity of scopolin and scopoletin discovered by virtual screening of natural products. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;47: 6248-6254.

146. Lee J, Cho H-J. Neuroprotective Effects of Scopoletin on Neuro-damage caused by Alcohol in Primary Hippocampal Neurons. *Biomedical Science Letters* 2020;26(2): 57-65

147. Gülçin I, Huyut Z, Elmastas, M, et al. Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry* 2010; 3: 43–53,

148. Tikoo K, Sane MS and Gupta C. Tannic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity and potentiates its anticancer activity: potential role of tannins in cancer chemotherapy. *Toxicology Applied Pharmacology* 2011;251:191–200,

149. Zhang J, Cui L, Han X, et al. Protective effects of tannic acid on acute doxorubicin-induced cardiotoxicity: involvement of suppression in oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 93: 1253–1260.

150. Hasanvand A, Hosseinzadeh A, Saeedavi M, Goudarzi M, Basir Z, Mehrzadi S. Neuroprotective effects of tannic acid against kainic acid-induced seizures in mice. *Hum Exp Toxicol*. 2022;41:9603271221093989.

BÖLÜM XI

VESTİBÜLER NÖRİT

Vestibular Neuritis

Fatih SAVRAN

Kulak Burun Boğaz Uzmanı, İstanbul Sancaktepe Bölge Hastanesi,

e-mail:fatih.savran@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5338-8641

1. Giriş

Vestibüler nöronit veya vestibüler nörit(VN) bulantı, kusma, dengehislik hissi ile giden akut başlayan vertigo ile karakterize bir hastalıktır. Periferik vestibüler hastalıklar arasında 3. (1.Bening pozisyonel paroksizmal vertigo, 2. Meniere) sırada yer alan vestibüler nöronit 30-50 yaş arası sıklıkla görülmektedir. Genel popülasyonda 100.000 de 3.5 oranında görülmektedir(1,2). Genellikle viral bir enfeksiyona sekonder sekizinci sinirin vestibüler dalında oluşan enflamasyonun neden olduğu düşünülmektedir. Vestibüler sinirde ve scarpa ganglionunda herpes virüsün gösterilmesi ve histopatolojik olarak değişikliklerin ortaya konması viral teoriyi desteklemektedir. İskemi veya sinirin demiyelinizasyonu dahil olmak üzere diğer patolojilerin de vestibüler nöronite neden olabileceğini belirtmek önemlidir. Sekizinci kranial sinir, merkezi miyelin miktarında yalnızca optik sinirden sonra ikinci sıradadır. Vestibüler nöronit ne kadarının iskemik olaylara bağlı olabileceği bilinmemektedir(3,4). Birkaç gün süren ancak tüm vestibüler semptomların geçmesi aylar süren kendi kendini sınırlayan iyi huylu vestibüler bir hastalıktır.

Vestibüler labirent süperior ve inferior olarak ikiye ayrılır. Süperior vestibüler labirenti; Anterior semisirküler kanal, horizontal semisirküler kanal, utrikulus ve afferentleri oluştururken, inferior vestibüler labirenti; Posterior semisirküler kanal, sakkül ve afferentleri oluşturur. Vestibüler nöronitte, en sık süperior vestibüler sinir tutulumu görülür. Vestibüler sinirin alt kısmından çok süperior kısmını tutmasının tam nedeni bilinmemektedir. Ancak bu fenomen

anatomik farklılıklar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Süperior vestibüler sinir kanalının inferior kanaldan 7 kat daha uzun olması ve kanal içerisindeki trabeküllerin tutulumu kolaylaştırması ve kanalın daha dar olması nedeniyle olduğu öne sürülmüştür(3). Dolayısıyla 3 tip VN bulunmaktadır. Süperior vestibüler nörit %55-100 oranında, %15-20 oranında total VN ve %3.7-15 oranında inferior VN görülmektedir(5).

2. Klinik

Tipik olarak ani başlayan şiddetli vertigo, bulantı, kusma, yataktan kalkamama ve dengesizlik hissi şikayetleri ile başlar. Sıklıkla geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası ani başlayan vertigo şikayetleri ile acil servise başvurulur. Hastada işitme kaybı yoktur. Kulakta dolgunluk, tinnitus gibi kulak şikayetleri genellikle yoktur. Hastalar ayağa kalktıklarında sendeleme ve düşme tarzında denge kayıpları etkilenen kulak tarafına doğrudur. Aniden başlayıp 1-2 gün içerisinde pik yaparak birkaç hafta içerisinde düzelirler. Bazen semptomlar birkaç ay sürebilir. Hastalar baş hareketleri ile semptomları arttığından dolayı başlarını hareket ettirmek istemezler(5,7).

VN hastalarında sağlam tarafa vuran spontan nistagmus gözlenir. Nistagmusun yönü bakışla değişmez. Lezyon tarafında anormal baş savurma testi(yakalayıcı sakkad) izlenir. Kalorik testte parezi ve etkilenen tarafta azalmış vestibüler kas potansiyelleri vardır. Klinik tablo tipik olarak ilk 3 günde pik yaptıktan sonra git gide azalır. Ancak kronik dengesizlik hissi aylar boyunca devam edebilir. VN atağı sonrası normal kişilerden daha sık olarak olguların %20 sinde benign pozisyonel paroksizmal vertigo (BPPV) ortaya çıkabilir. Bu geçirilen enflamasyon sonucu otokonialarda gevşeme nedeni ortaya çıktığı düşünülmektedir(6,7). VN de nüks nadirdir. %2-11 arasında nüks olduğunu gösteren çalışmalar vardır(8).

3. Tanı

VN tanısı anamnez, yatak başı testler ve klinik bulgular ile konulur. Santral vertigo nedenleri tanı konulmadan önce mutlaka dışlanmalıdır. Tam bir kulak burun boğaz muayenesi, baş boyun muayenesi, kranial sinir incelenmesi, serebellar muayene, diapozon testleri ve tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Kronik otitis media düşünülüyorsa temporal BT ile değerlendirilmelidir. Kranial patoloji varlığı düşünülüyorsa kranial MR ile değerlendirilmelidir.

Bazı intrakranial patolojiler vestibüler nöronit ve BPPV yi taklit edebilir. Spontan nistagmus horizontorotatuar karakterdedir ve hızlı fazi sağlam kulağa

doğru olur. Yani paralitiktir. Baş savurma testi lezyon tarafında pozitifdir ve hasta da yakalayıcı sakkad izlenir. Akut dönem geçtikten sonra yapılan kalorik ve rotasyonel testlerde aynı tarafta azalmış yanıtlar görülür. Fukuda adımlama testi lezyon tarafına doğrudur. Okuler tilt testi lezyon tarafına doğrudur. Etkilenen tarafa doğru başta eğiklik(head tilt reaksiyonu) görülebilir. VEMP testi olguların %15 inde pozitif çıkar. Çünkü VEMP testi ile inferior vestibüler sinir değerlendirilir.

Diğer nörolojik belirti ve semptomlar: dizartri, disfaji, yüzde sarkma, dismetri, motor güçsüzlük, duyu kaybı ve anormal refleksler tipik olarak yoktur. Beynin MRI veya BT görüntüleme ile nörolojik görüntülemesi çoğu durumda endike değildir, ancak inme için risk faktörleri mevcutsa ve semptomlar 48 saat içinde iyileşme göstermiyorsa, periferik bir lezyonun muayene bulguları tutarsız olduğunda yardımcı olabilir(6,7,8). Akut vestibüler nöritli hastaların %70'inde intravenöz gadolinyumdan 4 saat sonra vestibüler sinirde MRG'de ipsilateral kontrast artışının mevcut bulguları ile inflamatuvar bir süreç desteklenmektedir ancak kesin tanı koydurmada endike değildir. Kontrast artışının yoğunluğu, spontan nistagmus yoğunluğu ile pozitif korelasyon gösterebilir. Ayrıca bu etkilenen sinir ve vestibüler çekirdek içinde mikroglia-PET ([18F]GE180-PET) tarafından ortaya çıkarılan tek taraflı mikroglia aktivasyonu ile uyumlu bulgular görülebilmektedir. Vestibüler nöritli hastalarda ilk prelininer mikroglia-PET ölçümlerinde, akut fazda da etkilenen sinir ve vestibüler nükleus boyunca tek taraflı bir aktivasyon bulunurken, akut meniere atağı veya vestibüler serebellar yapılar içinde bir enfarktüs sonrası hastalarda bu aktivasyon görülmemiştir(9). Vestibüler nörit tedavisi destekleyici tedaviler, steroid ve gerektiğinde vestibüler rehabilitasyonu içermektedir. Hasta bulantı ve kusmadan dolayı yeterli sıvı alamıyor ve dehidratasyonu varsa antiemetikler ve beraberinde intravenöz sıvı desteği verilmelidir. Vestibüler nörit tedavisi genellikle antiemetikler (prometazin, metoklopramid), antihistaminikler (difenhidramin, meklizin) ve benzodiazepinler (diazepam, lorazepam) gibi ilaçlarla akut semptomatik tedaviden oluşur. Akut fazın ardından, vestibüler rehabilitasyon gibi diğer tedaviler genellikle tavsiye edilir(8,10). Yukarıdaki antiemetiklerin, antihistaminiklerin ve benzodiazepinlerin kullanımı, bu ilaçlar merkezi telafiyi geciktirebileceğinden ve kronik sorunlara ve tekrarlayan baş dönmesine yol açabileceğinden, üç günden fazla kullanılmamalıdır(10).

İlk 3 gün verilen steroidin hastanede kalış süresini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. VN hastalarında yaptıkları çift kör randomize çalışmada plasebo, antiviral (valasiklovir), steroid (metilprednizolon) tedavisi ve kombine steroid/antiviral tedavisini karşılaştırmışlar. Steroid tedavisinden belirgin fayda

sağlamışlar fakat antiviral tedavinin tek başına ya da kombine kullanımda ek katkı sağlamadığını göstermişler. Viral etioloji hipotezi, antiviral ilaçlardan teorik fayda sağlamıştır; bununla birlikte, valasiklovirin tek başına veya bir glukokortikoid ile birlikte kullanımının etkili olduğu gösterilmemiştir. Başka bir çalışmada tedaviye antiviral eklenmesiyle başarı %75 artmakta ve intratimpanik galasiklovir ile bu başarı %89 a çıkmaktadır(1). Steroid dozu ve kullanım süresi konusunda net bir konsensüs olmamakla birlikte 100 mg/kg yada 50 mg/kg dozlarda kullanılabilir. Genellikle İlk 3 gün 50-100 mg/kg metilprednizolon uygulamasının ardından azalan dozlarla uygulanması da önerilmektedir. Akut faz bitimi hemen sonrasında rehabilitasyon programlarını başlamak gerekmektedir. Santral kompanzasyon ile daha hızlı toparlama süreci olmaktadır(1,7,11). Merkezi kompanzasyonun bir sonucu olarak, vestibüler korteks ve bilateral hipokampusta, denge iyileşmesinin bir fonksiyonu olarak boylamsal olarak potansiyel olarak ölçülebilen ve analiz edilebilen gri madde hacminde önemli bir artış gösterilmiştir(11,12). Santral vestibüler kompanzasyonu iyileştirmek için vestibüler egzersizler ve denge eğitimi kullanılır. Başlangıçta, odak noktası statik stabilizasyondur; daha sonra denge kontrolünü geliştirmek ve baş-göz-vücut hareketleri sırasında bakışları stabilize etmek için dinamik egzersizler yapılır(11). Hiçbir şekilde rehabilitasyona cevap vermeyen, MRG ile VIII. Sinirde ve santral sinir sisteminde herhangi bir patoloji bulunmayan hastalarda en son seçenek olarak vestibüler nörektomi veya labirentektomi önerilebilir.

4. Sonuç

Vestibüler nörit, bir ile iki gün süren vestibüler semptomlarla kendini sınırlayan ve ardından semptomlarda kademeli bir azalma olan bir hastalıktır. Hastalık birkaç günden birkaç haftaya kadar sürer. Semptomlarda erken iyileşmenin esas olarak merkezi kompanzasyona bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle, merkezi kompanzasyona ve uzun süreli iyileşmeye müdahale edebileceğinden, hastanın semptomlarının ilk 48 ila 72 saat içinde ilaçlar semptomatik tedavi durdurulur.

Anahtar Kelimeler: vestibüler nörit, vertigo, head trust, akut vestibüler vertigo

KAYNAKÇA

1. Walter AJ. Vestibular neuritis. *Cmaj*. 2020;192(25):E686. doi:10.1503/cmaj.75014

2. Johns P, Quinn J. Clinical diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo and vestibular neuritis. *Cmaj*. 2020;192(8):E182-E186. doi:10.1503/cmaj.190334
3. Kitamura K. Vestibular neuritis. *Equilib Res*. 2018;77(1):3-10. doi:10.3757/jser.77.3
4. Kerber KA. Acute Vestibular Syndrome. *Semin Neurol*. 2020;40(1):059-066. doi:10.1055/s-0039-3402739
5. Kim JS, Kim HJ. Inferior vestibular neuritis. *J Neurol* 2012;259(8):1553-60
6. Nayak S, He L, Roehm PC. Superior Versus Inferior Vestibular Neuritis: Are There Intrinsic Differences in Infection, Reactivation, or Production of Infectious Particles Between the Vestibular Ganglia? *Otol Neurotol*. 2015 Aug;36(7):1266-74. doi: 10.1097/MAO.0000000000000758. PMID: 25978655.
7. Bo KB, Dal A, Giri A, Vir H, Vestib A. Vestibüler nörit. (14):649-653.
8. Smith T, Rider J, Cen S, Borger J. Vestibular Neuronitis Pathophysiology. 2022:1-6.
9. Bronstein AM, Dieterich M. Long-term clinical outcome in vestibular neuritis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(1):174-180. doi:10.1097/WCO.0000000000000652
10. Muncie HL, Sirmans SM, James E. Dizziness: Approach to evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):154-162.
11. Le TN, Westerberg BD, Lea J. Vestibular neuritis: Recent advances in etiology, diagnostic evaluation, and treatment. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019;82:87-92. doi:10.1159/000490275
12. Hong SK, Kim HJ, Lee HJ. Changes in the gray matter volume during compensation after vestibular neuritis: A longitudinal VBM study. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(5):663-673. doi:10.3233/RNN-140405

BÖLÜM XII

EVLİ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA EŞ MESLEKLERİNİN TÜKENMİŞLİK İŞ DOYUMU VE ÖRGÜTSEL BAĞLILIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ

The Effect of Spousal Professions on Burnout, Job Satisfaction And Organizational Commitment in Married Health Workers

Taner TUNÇ¹ & Murat ESEN²

¹(Doç. Dr.) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat
Fakültesi İstatistik Bölümü, e-posta: ttunc@omu.edu.tr
ORCID:0000-0002-5548-8475

²(Arş. Gör. Dr.) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp
Fakültesi Aile Hekimliği ABD, e-posta: drmuratesen@hotmail.com
ORCID:0000-0003-0974-1449

Giriş

Aile Hekimliği tüm gelişmiş ülkelerde tercih edilen ve farklılıklar olmakla beraber uygulanan birinci basamak sağlık hizmeti veren bir sistemdir. Aile Hekimliği Birimi kendisine kayıtlı hastaların anne karnında ki bebekten ailenin en yaşlı üyesine kadar herkese hizmet verir. Bebek ve yetişkin aşılamaları, gebe izlemleri, kronik hastalık takipleri, kanser taramaları, askerlik muayenesi, evlilik danışmanlığı, aile planlaması, gençlik danışmanlığı, beslenme, ölüm ve defin raporları, köylere gezici hizmet, evde bakım hizmeti, hasta tanı ve tedavisi gibi birçok alanda çalışır ve kendi çözemediği problemlerde de uzman hekimlere yönlendirerek koordinasyon görevi üstlenir. Yani doğumdan ölüme kadar birçok alanda faaliyet gösterirler.

Sağlıkta Dönüşüm Programı çerçevesinde Aile Hekimliği ile ilgili kanun 2004 yılında çıkarılmış ve Eylül 2005 yılında Düzce ilinde uygulanmaya

başlamıştır. Uygulanan iller her yıl artmış ve 13 Aralık 2010 tarihide tüm illerimizde Aile Hekimliğine geçilmiştir. Samsun ilimiz pilot uygulama kapsamında Mart 2007 tarihinde Aile Hekimliği uygulamasına geçmiştir.

İş yükü ve iş stresinin fazla olduğu sağlık çalışanların da özellikle kendisinden hizmet talep eden kişilerin sağlık ve yaşamla ilgili korku ve endişelerinden kaynaklanan streslerini çalışana yansıtması, sağlıkta şiddet, sağlık çalışanlarından yasal olmayan hizmetlerin talebi ve gereksiz yere amirlere (SABİM, BİMER, CİMER, İl Sağlık Müdürlüğü vb) şikayetler ve buna bağlı soruşturmalar gibi sebeplerle iş stresi daha da artmaktadır. Sağlık çalışanlarına açılan davalar, medyanın baskısı ve insanların özel hayatında bile sağlıkçılardan yararlanmaya çalışması sağlık çalışanı üzerinde negatif etkilere sebep olmaktadır.

Tükenmişlik ilk kez Herbert Freudenberger tarafından 1974 yılında uyuşturucu bağımlılarının tedavi edildiği bir sağlık kuruluşunda gönüllü sağlık çalışanlarında görülen üzüntü ve düş kırıklığı, yorgunluk ve iş bırakmayla karakterize olan bir durumu tanımlamak için kullanılmıştır. Freudenberger'e göre "kişilerin güç, enerji ve kaynaklarını aşırı kullanmalarından dolayı ortaya çıkan tükenme" olarak tanımlanmaktadır. (1)

Daha sonra 1976 yılında işyeri psikolojisi alanında çalışmalar yapan sosyal psikolog Christina Maslach tükenmişlik konusunda ilk çalışmayı yapmıştır. Christina Maslach, tükenmişlik konusunda günümüzde en yaygın ve en ayrıntılı tanımlamayı yapan araştırmacıdır. Araştırmalarını 1982 yılında "Bornout: The Cost of Caring" adlı eserinde toplamış ve 1986 yılında Jackson'la beraber veri toplama aracı olarak Maslack Tükenmişlik Ölçeğini geliştirmiştir. (2)

Maslach tükenmişlik modeline göre tükenmişlik duygusal tükenme, duyarsızlaşma, kişisel başarıda azalma hissi olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır.

İş doyumunu veya diğer bir deyişle iş tatmini çalışanların psikolojisini değerlendirme noktasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bilimsel çalışmalarda üretimin artırılmasıyla, çalışanı motive etmeyle, çalışanın iş kazaları, işine gecikmesiyle ve işe devamsızlığı, ruhsal sağlığıyla ve yaşam doyumunu arasında ki ilişkilerini inceleyen iş doyumunu işletmeler için kârlılık, sürdürülebilirlik ve verimlilik açısından oldukça önemlidir. (3)

İş doyumunu ilk kez 1911 yılında Taylor ve Gilbert "minimum stres ve yorgunluk oluşturacak bir metotla fabrikada çalışma" ile ifade edilmiştir. İş doyumunu hakkında 1920'li yıllarda ilk bilimsel çalışmaların Hawthorne araştırmaları ismiyle anılan Elton Mayo ve arkadaşları tarafından yapılan

bir elektrik firmasındaki çalışmasıyla başlamıştır. 1935 yılında Hoppock'un yayınladığı «Job Satisfaction» isimli çalışmasından itibaren iş doyumuna hakkında önemli çalışmalar yapılmıştır. (3,4) Söz konusu araştırmada belirli bir kazancın olması iş doyumuna, olmaması veya eksikliğinin ise doyumsuzluğa sebep olduğunu bildirmektedir.

İş doyumunu için çoğu bilimsel çalışmanın referans olarak verdiği ve Minnesota İş Doyumu Ölçeğinin kısa formunu Türkçeye uyarlayan Oran'ın (1989) çalışmasında iş doyumunu içsel ve dışsal doyum olarak iki alt boyuta ayırmış, Maslow'un ihtiyaçlar hiyerarşisi kuramı ve Herzberg'in hijyen ve motivasyon kuramı üzerinden ele almıştır. (5)

Günümüzde hızlıca artış gösteren rekabet ortamında örgütsel bağlılık kavramı da önem kazanmıştır. Çalışan bireylerin örgüte bağlılıkları kurumun devamlılığı için çok önemlidir. Bir kurumun başarısı, o örgütte çalışanların örgütlerine bağlılıkları ile doğru orantılıdır. Bu sebepledir ki örgütsel bağlılık araştırmacılar ve akademisyenler tarafından birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu kadar araştırma olmasına rağmen örgütsel bağlılık için tek bir tanımlama yapmak imkansızdır. (6)

Allen ve Meyer'e göre tutumsal bağlılık, çalışanın örgütle arasındaki ilişki psikolojik bir durumdur. Meyer ve Allen, örgütsel bağlılığı, "duygusal bağlılık" ve "devamlılık bağlılığı" olarak iki alt boyutlu olarak incelemişlerdir. Fakat, 1990'da "normatif bağlılık" adıyla farklı üçüncü bir boyut eklenmiştir. (6,7,8)

1. Gereç ve Yöntem

1.1. Örneklem Seçimi

Çalışmamızın evreni Samsun ili ve ilçelerinde görev yapan Aile Hekimleri ve Aile Sağlığı Elemanları (ASE)'dir. Çalışmamızın yapıldığı dönemde Samsun ilinde 133 Aile Sağlığı Merkezinde (ASM) toplam 366 Aile Hekimliği Birimi vardır. Ölçüm aracı olarak, 178 aile hekimi ve 190 aile sağlığı elemanı olmak üzere toplam 368 evli sağlık çalışanına Demografik Bilgiler, Maslach Tükenmişlik Ölçeği, Minnesota İş Doyumu Ölçeği ve Meyer-Allen Örgütsel Bağlılık Ölçeğinden oluşan bir form uygulanmıştır. Katılımcılardan yazılı onam belgesi alınmıştır.

2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya temel oluşturan veride öncelikle nicel değişkenlere ait normallik testi için Kolmogorov-Smirnov testi, iki bağımsız grup karşılaştırmalarında

Mann-Whitney U Testi; ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi gibi parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmalarında ise Miller Yöntemi kullanılmıştır.

1.2. Gerekli İzinler

Çalışma için OMÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na dosya hazırlanarak başvurulmuş olup KAİK 2015/425 karar no ile onay alınmıştır. Etik kurul kararı alındıktan sonra Samsun İl Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Aile Hekimliği Eğitim ve Geliştirme Daire Başkanlığı Sağlık Bakanlığı Birinci Basamak Araştırmaları İzin Talepleri Değerlendirme Komisyonu tarafından değerlendirilerek 67350377/E.110 sayılı yazı ile izin talebimiz uygun görülmüştür. Yazı Samsun Sağlık İl Müdürlüğü aracılığıyla bize ve Samsun ili içerisinde ki tüm Aile Hekimliği çalışanlarına tebliğ edilmiştir.

2. Bulgular

Araştırma probleminin çözümü için ölçekler yoluyla toplanan verilerin analizi sonucunda; elde edilen bulgular tablolar halinde verilmiştir. Çalışmaya dahil olan ASE'lerin eş meslekleri ise Doktor, Hemşire/Ebe/Sağlık Memuru (HESM), Öğretmen, Ev Hanımı, Serbest Meslek ve Diğer olarak adlandırılmıştır. Tablo 1'de veriye ait bir kısım demografik bulgular vardır.

Tablo 1: Veriye Ait Demografik Bilgiler

Sağlık Çalışanının	Gruplar	n	%
Cinsiyet	Kadın	219	59,5
	Erkek	149	40,5
Eğitim Düzeyi	Lise	37	10,0
	Yüksek Okul	68	18,5
	Lisans	263	71,5
Görevi	Doktor	178	48,4
	ASE	190	51,6
Eş Mesleği	Doktor	59	13,8
	HESM	62	14,6
	Öğretmen	73	17,1
	Ev Hanımı	31	7,3
	Serbest Meslek	40	9,4
	Diğer	103	24,2

Tablo 1'e göre çalışmada kullanılan veri; % 59,5 kadın, %40,5 erkek; %48,4'ü doktor, %51,6'sı ASE; %71,5'i lisans mezunu;%32,9'unun eşi doktor ve ASE %67,1'inin ise öğretmen, ev hanımı, serbest meslek ile diğer meslek grubuna dahildir. %69.3'ü 36-50 yaş aralığında, %48.4 ü doktor, %51,6 sı ise diğer sağlık çalışanlarından oluşmaktadır. Ayrıca toplam hizmet süreleri 10 yıl ila 30 yıl arasında değişen sağlık çalışanı %72.5 oranındadır. Kullanılan örneklem Samsun'da ASM'lerde çalışan sağlık çalışanlarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Araştırmada örneklemeden elde edilen veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kullanılan ölçeklere ait iç tutarlılık değerleri 0,700-0,909 arasında değişmektedir. Bu ise kullanılan ölçekler yoluyla elde edilen verinin iç tutarlılıklarının önemli ölçüde güvenilir olduğunu göstermektedir. (9) Tükenmişlik düzeyi ve alt boyutlarına ait eş meslek düzeyleri arasındaki farklılık Tablo 2 ile verilmiştir.

Tablo 2:Tükenmişlik Düzeyi Ve Alt Boyutlarına Ait Eş Meslek Düzeyleri Arasındaki Farklılık

Eş Mesleği	n	\bar{X}	p-değeri	IQR	**	
Tükenmişlik	Doktor	59	73,33	0.00*	7.00	b
	HESM	62	68,74			ab
	Öğretmen	73	67,86			a
	Ev Hanımı	31	64,83			a
	Serbest Meslek	40	65,35			a
	Diğer	103	65,99			a
Duygusal Tükenme	Doktor	59	30,69	0.00*	6.375	b
	HESM	62	26,95			ab
	Öğretmen	73	26,01			a
	Ev Hanımı	31	22,93			a
	Serbest Meslek	40	24,20			a
	Diğer	103	25,08			a
Duyarsızlaşma	Doktor	59	11,27	0.00*	3.00	b
	HESM	62	10,29			ab
	Öğretmen	73	9,46			ab
	Ev Hanımı	31	8,96			a
	Serbest Meslek	40	9,35			ab
	Diğer	103	8,63			a

**Farklı harflere sahip gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 2'ye göre, evli sağlık çalışanlarında tükenmişlik puanı açısından eş meslek düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,05$). Ancak Tükenmişlik alt boyutlarından kişisel başarı alt boyutu puanları eş meslek düzeyleri açısından farklılaşmamaktadır ($p>0,05$). Duygusal tükenme ve duyarsızlaşma alt boyutu puanlarında eş meslek düzeylerine göre istatistiksel olarak önemli bir farklılık elde edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre genel tükenmişlik puanları ve alt boyutlardan duygusal tükenme puanları eşi doktor olan sağlık çalışanlarında en yüksek; eşi ev hanımı olan sağlık çalışanlarında ise en düşüktür. Eşi doktor olanların Duyarsızlaşma puanı en yüksek; eşi diğer meslek grubunda olanlarda ise en düşüktür. Eşi ev hanımı olanların Kişisel başarı puanı en yüksek; eşi doktor olanların ise en düşüktür. Tükenmişlik Duygusal Tükenme ve Duyarsızlaşma alt boyutlarının puanlarının yüksek olması ve Kişisel Başarı puanının düşük olması, yüksek seviyede tükenmişliğin bir göstergesidir. (10)

İş Doyumu ve alt boyutlarına ait eş meslek düzeyleri arasındaki farklılık Tablo 3 ile verilmiştir.

Tablo 3: İş Doyumu Ve Alt Boyutları İçin Eş Meslek Düzeyleri Arasındaki Farklılık

	Eş Mesleği	n	\bar{X}	p-değeri	IQR	**
İş Doyumu	Doktor	59	61,7	0.005*	8.87	a
	HESM	62	64,0			ab
	Öğretmen	73	66,0			ab
	Ev Hanımı	31	70,9			b
	Serbest Meslek	40	66,8			ab
	Diğer	103	68,9			b
İçsel Doyum	Doktor	59	39,3	0.009*	5.00	a
	HESM	62	40,6			ab
	Öğretmen	73	42,0			ab
	Ev Hanımı	31	44,5			b
	Serbest Meslek	40	42,0			ab
	Diğer	103	43,4			ab
Dışsal Doyum	Doktor	59	22,3	0.006*	4.50	a
	HESM	62	23,3			ab
	Öğretmen	73	24,0			ab
	Ev Hanımı	31	26,3			b
	Serbest Meslek	40	24,7			ab
	Diğer	103	25,5			ab

* $p<0,05$ **Farklı harflere sahip gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 3'e göre, evli sağlık çalışanlarının iş doyumunu alt boyutları içsel ve dışsal iş doyum puanları açısından eş meslek düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık elde edilmiştir ($p<0.05$). İş doyumunu ve içsel ve dışsal doyum alt boyutlarının puanlarının yüksek olması yüksek seviyede iş doyumunu gösterir. Genel iş doyum düzeyi dışsal ve içsel iş doyum puanlarının derecesi ile doğru orantılıdır. (11)

İş doyumunu bağlamında, içsel ve dışsal iş doyumunu alt boyut puanları eşi ev hanımı olan sağlık çalışanlarında en yüksek; eşi doktor olan sağlık çalışanlarında ise en düşüktür.

Örgütsel Bağlılık düzeyi ve alt boyutlarına ait eş meslek düzeyleri arasındaki farklılık Tablo 4 ile verilmiştir.

Tablo 4: Örgütsel Bağlılık Ve Alt Boyutları İçin Eş Meslek Düzeyleri Arasındaki Farklılık

Eş Mesleği	n	\bar{X}	p-değeri	IQR	**	
Örgütsel Bağlılık	Doktor	59	54,9	0.016*	9.0	a
	HESM	62	56,5			ab
	Öğretmen	73	57,9			ab
	Ev Hanımı	31	58,8			ab
	Serbest Meslek	40	62,8			b
	Diğer	103	60,5			ab
Normatif Bağlılık	Doktor	59	16,9	0.026*	3.8	a
	HESM	62	17,8			ab
	Öğretmen	73	18,5			ab
	Ev Hanımı	31	18,9			ab
	Serbest Meslek	40	19,9			b
	Diğer	103	19,3			ab

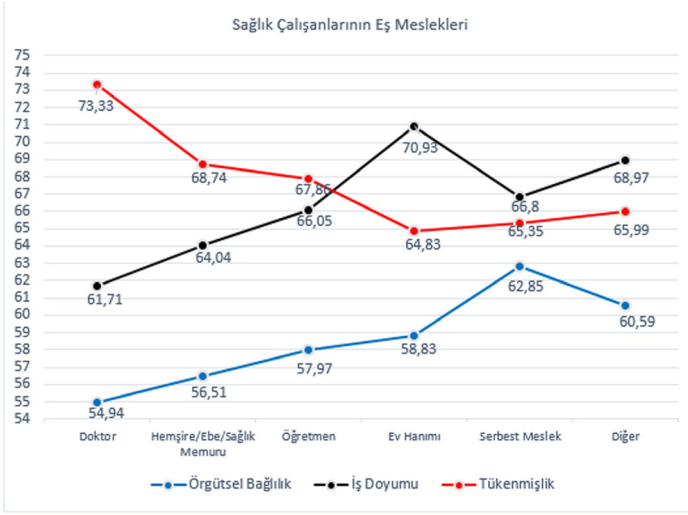
* $p<0,05$ ** Farklı harflere sahip gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 4'e göre; evli sağlık çalışanlarının örgütsel bağlılık alt boyutları; duygusal bağlılık ve devam bağlılığı puanları açısından eş meslek düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$). Ancak normatif bağlılık alt boyutu puanları açısından eş meslek düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık elde edilmiştir ($p<0.05$).

Örgütsel bağlılık ve alt boyutları olan duygusal bağlılık, devam bağlılığı ve normatif bağlılık puanlarının yüksek olması; yüksek düzeyde örgütsel bağlılığı ifade etmektedir.

Toplam örgütsel bağlılık ile duygusal bağlılık, devam bağlılığı ve normatif bağlılık alt boyut puanları; eşi serbest meslek sahibi olan sağlık çalışanlarında en yüksek; eşi doktor olan sağlık çalışanlarında ise en düşüktür.

Sağlık çalışanlarının eş meslek gruplarına göre tükenmişlik toplam puanı, iş doyumu toplam puanı ve örgütsel bağlılık toplam puanına ait grafik Şekil 1 ile verilmiştir.



Şekil 1: Evli Sağlık Çalışanlarının Eş Mesleklerine Göre Tükenmişlik, İş Doyumu ve Örgütsel Bağlılık Puanları

Şekil 1'e göre; evli sağlık çalışanlarından eşi doktor olanların tükenmişlik puanları en yüksek; iş doyumu ve örgütsel bağlılık düzeyleri ise en düşüktür. Yine eşi ev hanımı olanların tükenmişlik puanları en düşük, iş doyumu puanları ise en yüksektir. Eşi serbest ve diğer meslek sahibi olanların ise örgütsel bağlılık düzeylerinin en yüksek olduğu görülmektedir.

3. Sonuç

Tükenmişliğin en önemli boyutu ve başlangıcı olan duygusal tükenme bireysel stres boyutunu temsil etmektedir. (12) Duygusal tükenmenin asıl sebebi iş yükünün yüksek olması, işyerinde çalışanın yaşadığı olumsuz çalışma koşulları ve kişiler arası anlaşmazlıklardır. (13)

Duyarsızlaşma, tükenmişliğin kişiler arası iletişim boyutudur. (13) Bu alt boyutun işaret ettiği en önemli durum kişiler arası ilişkilerde oluşan

bozulmaların, tükenmişliği kişisel bir sorundan ziyade, örgütün tamamını etkileyecek bir durum haline getirmesidir.

Kişisel başarı, tükenmişliğin kişisel gelişme boyutudur. Kişisel başarı hissinin düşüklüğü tükenmişliğin önemli bir parçasıdır. Çoğu zaman duygusal tükenme ve duyarsızlaşmanın neticesi olarak ifade edilmektedir. Kişisel başarının düşüklüğü; kişinin kendisini olumsuz değerlendirme eğilimini ifade eder. (12)

Tükenmişlik hisseden çalışan mesleğinde ilerleyemediğini ve boşa çalıştığını aynı zamanda boşa zaman harcadığını düşünerek suçluluk ve yetersizlik hissetmektedir. Bu durumda kendini çaresiz hisseden çalışan yeteneklerini sorgulamaya başlar ve bu durum kişisel başarıda bir azalmaya sebep olur. (14)

Bütün bu bilgiler değerlendirildiğinde sağlık çalışanlarının yoğun stres altında çalışması, aşırı iş yükü, gerek çalışma arkadaşları gerekse hastalarla yaşanan iletişim sorunları, olumsuz çalışma koşulları gibi sebeplerle tükenmişlikleri artmaktadır. Eşleri doktor olanların tükenmişlik düzeylerinin yüksek olması ise benzer işte ve benzer stres ortamında çalıştıklarından dolayı mevcut tükenmişlikleri üzerinde sinerjik etki sonucunda tükenmişlik düzeyi artırmakta ve buna bağlı olarak iş doyumunu ve örgütsel bağlılık düzeyleri de düşmektedir. Eşi ev hanımı olanlarda ise eşlerinin daha rahat çalışması, strese daha az maruz kalması gibi sebeplerle yine sinerjik etkiyle genel tükenmişlik ve duygusal tükenme düzeyleri en düşük ve kişisel başarı düzeyleri en yüksektir. Duyarsızlaşma alt boyutunda ise eşi ev hanımı ve diğer meslek grubunda olanlarda en düşük düzeydedir.

İş doyumunun içsel doyum alt boyutu, işin kendisi, işin sorumluluğu, başarı, yükselme ve terfiye bağlı görev değişikliği, tanınma veya takdir edilme gibi işin içsel özellikleriyle alakalı doyumla ilgilidir. Dışsal doyum alt boyutu ise çalışma ve astlarla ilişkiler, yönetici, çalışma koşulları, ücret, denetim şekli, işletme politikası ve yönetimi gibi işin çevresiyle ilgilidir. (15)

Eşi ev hanımı olan evli sağlık çalışanlarının düzenli ev hayatlarının olması, eşlerinin kendi sorumluluklarını paylaşabilmeleri gibi nedenler içsel, dışsal ve toplam iş doyumunu düzeylerini yükseltmektedir. Eşi doktor olan evli sağlık çalışanlarında ise eşleri her ikisinde aynı ortam, koşul ve aynı stres altında çalışmaları nedeniyle iş doyumunu düzeyleri en düşüktür.

Duygusal bağlılık ise psikolojik bir bağlılık türüdür. Çalışanların kurumunun bir üyesi olması nedeniyle mutluluğu artıran bireysel ve kurumsal değerlerin uyumlu olması nedeniyle oluşmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçları örgüt

ile ilgili davranışları açıklarken en güçlü örgütsel bağlılık boyutunun duygusal bağlılık olduğunu ifade etmektedir. (16)

Devam bağlılığı, çalışanların örgüt içinde çalıştığı sürece harcadığı emek, zaman, edindiği statü ve kazanılan para gibi kazançlarını örgütten ayrıldığında kaybedebileceği düşünceleriyle oluşan bağlılıktır. (17)

Normatif bağlılık ise ahlaki bir bağlılık türüdür. Örgütte kalmak için hissedilen zorunluluğu ifade eden normatif bağlılık, çalışanın görev, sorumluluk, sadakat ve zorunluluk gibi duygular nedeniyle örgütte kalması ile ilgilidir. (19) Normatif bağlılık düzeyi yüksek olan kişiler, örgütte kalmak veya örgüte bağlılık göstermenin doğru bir davranış olduğunu hissettikleri için örgüt üyeliğini sürdürmektedirler. (18)

Genel olarak, duygusal bağlılık isteğe, devam bağlılığı ihtiyaca, normatif bağlılık ise zorunluluğa ait örgütte kalma güdüsüdür. (20)

Bu bağlamda eşi doktor ve diğer sağlık çalışanı olanlar aynı stres ortamında çalışmaları, aynı derece de ücret, şiddet gibi sorunlara ve aynı düzeyde tükenmişliğe maruz kalmaları nedeniyle örgütlerine olan bağlılık düzeyleri en düşüktür.

Eşleri ev hanımı ve serbest meslek grubunda olanların örgütsel bağlılığının en yüksek olma sebebi eşlerinin işlerinin her an bozulabilme ihtimalinin olması nedeniyle oluşan maddi kaygılar ve sosyal statü kayıpları olma olasılığıdır.

Bütün bu sonuçlardan hareketle eşlerin her ikisi de sağlık meslek grubunda yer alan sağlık çalışanları; benzer ortamlar, benzer sorunlar, benzer kaygılar ve benzer maddi-manevi problemler nedeniyle tükenmişlikleri yükselmekte, iş doyumları ve örgütsel bağlılıkları da buna paralel olarak düşmektedir.

Sonuç olarak; eşi ev hanımı olan sağlık çalışanları, eşlerinin daha az stres altında olması, ev hanımı eşin sadece ev ve kendi sosyal çevresi içinde kalarak meslek hastalıklarından uzak olması, mesleğe dair sorunların sağlık çalışanı tarafında kalması ve eşler arasında ev hayatındaki çatışmalarda yer bulamaması gibi sebepler nedeniyle en düşük tükenmişlik düzeyine ve en yüksek iş doyumunu ve örgütsel bağlılığa sahiptirler.

Kaynakça

1. Freudenberger H. J. (1974). Staff burn-out. Journal of Social Issues, 1974;30(1):159-165.
2. Maslach C. Burnout - the cost of caring. New Jersey: Prentice-Hall. 1982.

3. Günay A. Kabin ekiplerinde iş doyumu ve **tükenmişlik** sendromu. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Eskişehir; 2016.

4. Yazıcıoğlu İ, Sökmen A. Otel işletmelerinin yiyecek-içecek departmanlarında görev yapan işgörenlerin iş tatmin düzeylerinin değerlendirilmesi: Adana'da bir uygulama. Muğla Üniversitesi SBE Dergisi. 2007: (18): 73-95.

5. Kosovoalı P. İş tatmininin örgütsel bağlılığa etkisi: bir vakıf üniversitesi örneği. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. İstanbul; 2017.

6. Emre G. İş tatmini ve örgütsel bağlılık etkileşimi: İstanbul ili lojistik firmaları çalışanları üzerine bir uygulama. Yüksek Lisans tezi. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. İstanbul; 2016.

7. Meyer J. P, Allen N. J, Smith C. A. Commitment to organizations and occupations: Extension and test of a three-component conceptualization, Journal of applied psychology, 1993:78(4): 538.

8. Meyer J. P, Allen N. J, Gellatly I. R. Affective and continuance commitment to the organization: Evaluation of measures and analysis of concurrent and time-lagged relations. Journal Of Applied Psychology, 1990:75(6): 710.

9. Kılıç S. Cronbach'ın alfa güvenirlik katsayısı. Journal of Mood Disorders 2016; 6(1): 47-48.

10. Saçlı Ç. Otel işletmelerinde tükenmişlik sendromu: Konya ili örneği. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Konya; 2011.

11. Aksoy S. Samsun'da çalışan polislerin iş doyumu ve tükenmişlik düzeylerinin yapısal eşitlik modellemesi ve incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Samsun; 2012.

12. Maslach C, Schaufeli W. B, Leiter, M. P. Job burnout. Annual Review Psychology. 2001: (52): 397-422.

13. Maslach C, Goldberg J. Prevention of burnout: New perspectives. Applied and Preventive Psychology. 1998: (7):63-74.

14. Cordes C, L. Dougherty, T. W. ve ark. Patterns of burnout among managers and professionals: a comparison of models. Journal of Organizational Behaviour. 1997; 18(6): 685-701.

15. Weiss D. J, Dawis R. V, England G. W ve ark. Manual for the minnesota satisfaction questionnaire. Minnesota Studies in Vocational Rehabilitation, No. 22, Minneapolis: University of Minnesota; 1967(4).

16. Demirel Y. Örgütsel bağlılık ve üretkenlik karşıtı davranışlar arasındaki ilişkiye kavramsal yaklaşım. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. İstanbul. 2009; 8(15):115-132.

17. Meyer J. P, Allen N. J. Commitment in the workplace, sage, thousand oaks. 1997.

18. Göksel A, Aydın B. Lider üye etkileşimi düzeyinin örgütsel bağlılık üzerine etkisi: görgül bir araştırma. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2012;17(2): 247-271.

19. Çakar D.G, Ceylan A. İş motivasyonunun çalışan bağlılığı ve işten ayrılma eğilimi üzerindeki etkileri. *Doğuş Üniversitesi Dergisi*. 2005;6(1):52-66.

20. Obeng K, Ugboro I. Organizational commitment among public transit employees: An assessment study. *Journal of the Transportation Research Forum*, 2003;57(2): 83-89.

BÖLÜM XIII

HAYVAN DESTEKLİ TERAPİLERDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Current Approaches in Animal Assisted Therapies

Sibel OYMAK YALÇIN¹ & Tuğçe SAYGILI²

¹ (Prof. Dr.) Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

e-mail: cevizci.sibel@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7979-8892

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

e-mail: tugcessaygili@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7459-1219

1. Giriş

İnsan sağlığının geliştirilmesi, sağlıkta yaşam kalitesinin artırılması, 1986'da Kanada'nın Ottawa kentinde yapılan ilk konferansla ve "Ottawa Bildirgesiyle" gündeme gelmiş olup, günümüzde birey ve toplum sağlığını koruyucu, tedavi ve rehabilite edici halk sağlığı çalışmalarının yürütülmesinde önemli bir yapıtaş olmuştur. İnsan sağlığının geliştirilmesi, korunması, tedavi ve rehabilitasyonuna ilişkin yapılan tüm müdahalelerde insancıl bir tedavi, terapi ve bakım ortamına duyulan ihtiyaç artmış; son yirmi yıldır gelişen teknoloji, canlı hareketliliğinde sınırsız artış, iklim değişikliği, küresel ısınma, vektör yaşama alanlarında meydana gelen radikal değişimler, yeni zoonoz hastalıklarda kendini göstermiş ve böylece insan-hayvan etkileşimi son yıllarda "tek sağlık" anlayışıyla yeniden önem kazanmıştır. Bu kapsamda gelişen veteriner halk sağlığı hizmetleri de kırsal-kentsel ve bölgesel farklılıklarla birlikte Dünyada ve Türkiye'de hızlı bir gelişme göstermiştir. Bu hizmetler içinde Hayvan destekli tedavilerin (HDT) Türkiye'de de pek çok ülkede olduğu gibi Veteriner ve Tıp hekimliğinin etik, kanıt dayalı bilimsel çalışmaları kapsamında doğru bir zemine ulaşmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu yazının amacı, hayvan destekli

aktiviteleri ve terapileri farklılıklarıyla birlikte literatür eşliğinde tanımlamak, hayvan destekli tedavilerin etki mekanizmasını, güncel literatür eşliğinde en sık kullanılan uygulama alanlarını açıklamak, HDT sırasında karşılaşılabilecek risklerin kontrolü hakkında öneriler sunmaktır.

2. Hayvan Destekli Tedavilerin Kullanım Alanları ve Etki Mekanizmaları

Çocukların ve zihinsel engeli bulunan bireylerin sosyalleşmesi amacıyla 17.yüzyıldan itibaren hayvanların eşliğinden yararlanılmaktadır. İngiltere’de 1790’da ruh sağlığı sorunları olan bireylerde öz kontrolün öğretilmesi amacıyla tavşanlar ve tavuklar kullanılmıştır. Batı Almanya’da ise epilepsi hastalarının tedavi süreçlerine atlar eşlik etmiştir. İngiltere’de The Retreat York’da ruhsal sağlık sorunları bulunan hastaların tedavisinde çiftlik hayvanları ilk kez kullanılmıştır. McCulloch, Bustad ve Katcher tarafından 1980’de uluslararası bir sivil toplum örgütü olan ‘Delta Birliği’ kurulmuştur. Bu örgütün amacı, insanların sağlığının ve yaşam kalitelerinin hayvanların eşliğinden yararlanılarak geliştirilmesidir. (1,2). Bu terapi türleri, literatürde ‘*Hayvan Destekli Terapi (HDT)*, *Animal-Assisted Therapy (AAT)* ve *Pet Therapy*’ isimleri ile tanımlanmaktadır. HDT, özellikle kronik hastalığı olan bireylerde hastaların tedaviye uyumlarını kolaylaştırmak, yaşam kalitesini desteklemek, ruh sağlığını iyileştirmek amacıyla insan ve hayvan etkileşiminden yararlanılarak destekleyici tedaviler olarak kullanılmaktadır.

Halk sağlığı açısından incelendiğinde HDT ile bireylerin fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hallerinin korunmasında, ayrıca tedavi ve rehabilitasyon amaçlı kullanıldığında da önemli destekleyici rolü olduğu gözlenmiştir. (3-10) Bu terapilerin etki mekanizmasını Ballarini (2003) temel olarak insan-hayvan etkileşimi ile başlayan iyileştirici bağın oyun, fiziksel ve etkili duyuşsal ve psikolojik bazı mekanizmaların kullanılması ile belirli bir süreç sonunda ortaya çıkan çeşitli fiziksel, biyolojik, kimyasal reaksiyonların başlaması olarak tanımlamıştır. (8) Hayvan destekli aktivitelerle çoğunlukla karıştırılabilmektedir. Elbette bir hayvan eşliğinde yaşayan her bireyin birlikte yaşadığı hayvanlarla etkileşimlerinden doğal olarak ortaya çıkan çok sayıda fiziksel, biyolojik ve psikososyal kazanımlar ve faydalar elde ettikleri bir gerçektir. Ancak bu kazanımlar bir hasta, hastalık iyileşmesi, tedavi özelinde olmayıp, neden-sonuç ilişkisini ortaya koyacak kanıta dayalı tıp uygulamaları değildir. Aktivitelerde planlı bir süreç, bir hasta, hastalık, tedavi programı yoktur. Hayvan besleyen, yaşamını bir hayvan eşliğinde sürdüren her birey o hayvanın mizacına ve

refahına uygun bütün aktiviteleri yapabilir (Hayvan eşliğinde yürüyüş, koşma, çeşitli oyunlar, vb). Ancak, hayvan destekli terapiler yalnızca hasta ve hastalık varlığında, hastanın hekiminin onayı ve hastasının ihtiyaçları doğrultusunda planlı, hedefe yönelik uzman bir ekiple ve mutlaka sertifikalı-egitimli HDT uzmanı ve terapiye uygun rehber hayvan eşliğinde yapılabilir. Her hayvan ile hayvan destekli terapi yapılamayacağı gibi her ortamda da gelişigüzel bir hasta ile bir hayvan bir araya getirilerek bu uygulamalar yapılamaz. Hayvan korkusu olan, aynı ortamda bulunamayacak düzeyde kontrollü davranışları olmayan bireylerle herhangi bir terapi hayvanı da aynı ortamda zorla bir araya getirilemez. Bu terapilerde esas insan-hayvan ve tüm çevrenin sağlıklı, güvenli ve refah içinde olmasının sağlanmasıdır. Etik olarak uygun ortam sağlandıktan sonra uzmanlar tarafından hastanın ve terapi hayvanının terapi sürecine dahil olması kararı verilir ve çalışmalara başlanabilir. HDT uygulamalarında aktivitelerden farklı olarak mutlaka bir hasta-hastalık-tıp hekimi-hdt uzmanı-veteriner hekim ilişkisi mevcuttur. Çoğunlukla hekimin hastasında ihtiyaca göre belirlediği iyileşmeler ve kazanımlar doğrultusunda HDT'den yararlanılmaktadır. Hastanın terapiye uygunluğunu, hangi hayvan ile hangi uygulamaların planlanarak tedaviye nasıl başlanacağı ve sürecin takibi bu ekip tarafından yürütülmektedir. Ayrıca gerekli durumlarda hastalığın türüne ve bireyin özelliklerine bağlı olarak fizyoterapist, psikolog, sosyolog, konuşma-davranış terapisti vb. ihtiyaç olunan uzmanların eşliğinden yararlanılmaktadır. (3-10)

Terapilerde hangi fiziksel, biyolojik ve psiko-sosyal hedef iyileşmeler isteniyorsa amaca yönelik olarak farklı etki mekanizmaları ile hazırlanan terapi algoritmaları kullanılmaktadır. Türkiye'de Özkul vd. (2013), Elmacı ve Cevizci (2015), yaptıkları çalışmalarla ilk kez bilimsel bir zeminde kanıt dayalı uygulamalarla hayvan destekli terapileri tanımlamışlar ve dikkat edilmesi gereken noktaları, insan ve hayvan refahını gözetererek nasıl bir bilimsel zeminde ve denetim sistemi içinde uygulanması gerektiğini önermişlerdir. (3,11) Türkiye'de öncelikle bireylerin yanlış inanç, bilgi, tutum ve davranış düzeylerinin iyileştirilmesi amacıyla insan-hayvan etkileşimi, sağlıklı hayvan besleme, hayvan refahı konularında toplumun farklı risk gruplarına uygun eğitimler planlanmalı ve periyodik olarak uygulanmalıdır. Özellikle, gelişigüzel satın alınan ve bir süre sonra sokaklara atılan hayvan sorunu ülkemizde birçok şehirde önemli ve öncelikli bir halk sağlığı sorunudur. Bu sorun, bireylere erken yaşlardan başlayarak sağlıklı ve güvenli hayvan besleme davranışının kazandırılması ve bir hayvanla birlikte yaşamının sorumluluklarının iyi anlatılması ile kalıcı olarak çözülebilir. Bu konuda da Özkul vd. (2013) yaptıkları

çalışmada hayvan sevgisi, hayvan besleme, vejetaryenlik ve hayvanları birey olarak tanımlayabilme gibi faktörlerin bireylerin hayvan hakları konusundaki yaklaşımlarını pozitif yönde etkilediklerini göstermişlerdir. Ayrıca hayvanların bilişsel özellikleri konusunda yapılacak eğitimlerin ve insan-hayvan etkileşiminin artırılmasının da hayvan hakları konusundaki tutumları olumlu yönde değiştirebileceğini bildirmişlerdir. (11)

HDT'nin uygulama alanları arasında, psikolojik-eğitim amaçlı (sosyalleşme yönü zayıf ya da gelişmemiş olan çocuklarda, davranış bozukluklarında, akademik başarısı düşük ve özgüveni zayıf çocuklarda), saldırgan davranışların azaltılmasında (hapishanelerde, mahkumların olduğu akıl hastanelerinde, ıslah evlerinde), psikiyatrik durumlar (hafif veya orta dereceli otizm, yaşlı bireylerde depresyon semptomlarının tedavisinde ve önlenmesinde, anksiyete, nöropsişik gerginlik), tıbbi müdahaleler (hastalıkların iyileşme dönemi, arteriyel hipertansiyon, kardiyopatiler, kronik kas-sinir sistemi hastalıkları, farklı motor bozuklukların tedavisi ve rehabilitasyonu) yer almaktadır.

HDT uygulanan bireylerde anksiyete ve depresyonun azalması, özgüven artışı, iletişim isteğinin artması, kan basıncı düşüşü, iyileşmede gerekli motivasyon artışı, operasyon geçirmiş olan bazı hastalarda ağrı kesicilere duyulan ihtiyacın azalması, diğer hastalar veya hastane personeli ile iletişim kurmada iyileşme ve tedavi süreçlerine uyumun artışı gibi çeşitli kazanımlar gözlenmektedir. Literatüre göre hayvan destekli terapilerde en çok at ve köpek eşliğinden yararlanılmaktadır. Terapötik binicilik ve Hipoterapi olarak da tanımlanan at destekli terapilerin, nöromotor, gelişimsel ve fiziksel engelli bireylerde olumlu fiziksel ve duygusal etkileri olduğu düşünülmektedir. At destekli terapilerden ileri yaştaki bireyler faydalanabilse de çocuklarda ve ergenlerde daha sık tercih edilmektedir ve at destekli terapiler, Otizm Spektrum Bozukluğunda (OSB) adaptif davranışı ve motor hareketleri iyileştirebilmektedir. At destekli fizik tedavi terapileri, Serebral Palsili (SP) çocuklarda fonksiyonel hareketliliği ve dengeyi iyileştirmede etkili olmaktadır. Demans'lı hastalarda hayvanlarla etkileşimin saldırganlık ve kaygı gibi olumsuz duygu durumlar üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ve yaşam kalitesi ile ilişkili becerileri iyileştirdiği, psikiyatrik hastalarda ise motivasyonu ve benlik saygısını artırdığı, davranışsal problemleri iyileştirdiği tespit edilmiştir. HDT'nin ülkemizde de aşağıda belirtilen ruhsal sağlık sorunlarının kronik, nörodejeneratif hastalıkların, yaygın gelişimsel bozuklukların tedavi süreçlerinde özellikle yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde destekleyici olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. (3,5,6,12)

Hayvan destekli terapi türlerinin kullanıldığı hastalıklar:

- Otizm
- Down sendromu
- Rett sendromu
- Depresyon (endojen olmayan)
- Nörotik bozukluk Beyin travması (kramp sendromu olmayan)
- Beyin paralizi (kramp sendromu olmayan)
- Çocuklarda serebral paralizi
- Fobiler, enürezi ve asteni gibi çocukluk dönemi nevrozları
- Çevreye uyum sağlama bozuklukları
- Koma sonrası tedaviye destek
- Şiddetli psikolojik ve kompleks travmalar
- Sefalji
- Kronik yorgunluk sendromu
- Gecikmiş konuşma gelişimi
- Gecikmiş psişik gelişim
- Kronik hastalıkların yönetiminde terapiye uyumun iyileştirilmesi (Kalp-damar hastalıkları, Kanser, Yeti kayıpları, Yaygın gelişimsel bozukluklar, AIDS, Alzheimer, Şizofreni, Konuşma bozuklukları, AIDS, vb.).

3. Hayvan Destekli Terapiler Konusunda Yapılan Çalışmalar

3.1. Ruhsal Sağlık Sorunları

Moretti vd. (2011) tarafından yapılan araştırmada, ruh sağlığı sorunları (demans, psikoz, depresyon vb.) olan ve uzun süre bakım evlerinde yaşayan hastaların depresif belirtilerinin ve bilişsel işlevlerinin iyileştirilmesinde pet terapinin olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir.(13) Kamioka vd. (2014) 1990-2012 yılları arasında Hayvan Destekli Tedavi' ye ilişkin çalışmaları incelemiştir. Literatür taraması sonucunda 11 çalışma varlığı tespit edilmiştir. İncelenen çalışmalarda Hayvan Destekli Tedavi' de kullanılan canlı türleri köpek, kedi, yunus, kuş, inek, tavşan, dağ gelinciği ve gine domuzu olduğu belirlenmiştir. Hayvanları seven insanlarda, depresyon, şizofreni ve alkol/uyuşturucu bağımlılıkları gibi ruhsal ve davranışsal bozukluklar için etkili bir tedavi olabileceği tespit edilmiştir. (14) Allison ve Ramaswamy (2016), cezaevlerindeki yapılmış beş hayvan destekli terapi vaka inceleme çalışmasını değerlendirmiştir. Cezaevlerinde hayvan destekli terapi müdahalelerinin kullanılması, mahkumların daha fazla empati, öz farkındalık, öz değer

geliştirmelerine ve izolasyonu azaltmalarına yardımcı olabileceği, mahkumların fiziksel ve zihinsel sağlığını olumlu yönde etkileyebileceği tespit edilmiştir. Değerlendirilen her çalışmadaki hayvan rolleri incelendiğinde, en çok mahkûm ve terapist arasında daha güçlü bir bağ oluşturan hayvan destekli terapiden ve ayrıca geçmiş deneyimleri ifade etmek, duygu ve korkuları açığa çıkarmak için güvenli, yargılayıcı olmayan bir ortam oluşturduğu belirlenmiştir. Cezaevlerinde hayvan destekli terapi araştırmaları, ceza merkezli kurumlar olarak cezaevlerinin görüşünü değiştirebileceği ve mahkumlar için bir rehabilitasyon ortamı oluşturulabileceği ve mahkumlar serbest bırakıldığında daha olumlu ve umutlu bir geleceğe yatırım yapmaya başlayabileceği vurgulanmıştır. (15) Charry-Sánchez vd. (2018) tarafından yapılan sistematik derlemede depresyon, demans, multiplskleroz, felç, omurilik yaralanması ve şizofreni hastalıklarında HDT' nin etkisini inceleyen çalışmaları analiz etmişlerdir. Bu çalışmalara göre genellikle olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da hayvan destekli terapilerle ilgili kanıtla dayalı veriler elde edilebilmesi ve daha ayrıntılı tartışmalar yapılabilmesi için vaka-kontrol, müdahale gibi karşılaştırmalı bilimsel araştırma tekniklerinin kullanıldığı daha kapsamlı araştırmalara da ihtiyaç vardır. (16) Ambrosi vd. (2019) hastanede yatan 65 yaş ve üstü bireylerde köpek destekli terapinin depresyon ve anksiyete üzerine etkinliğini incelemişlerdir. Köpek destekli terapi, hastanede yatan yaşlılarda depresyon semptomlarını azaltarak, çalışma süresince hasta ile bakım veren bireyler arasındaki sözlü iletişimi, sosyal etkileşimi artırarak kolaylaştırmış ve böylece hasta bireylerde olumlu duygusal tepkilerin gelişmesini sağlamıştır. Bu sonuç, Ballarini'nin hipotezi ve literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumlu olup, insan-hayvan etkileşiminde kilit rolün temelde iyileştirici bağın aktif etkisiyle başladığı düşünülebilir. Ayrıca, köpek ile hasta birey arasında başlayan sözlü olmayan ilk iletişim ve etkileşim terapi süresince yerini sözel ve fiziksel etkileşime bırakarak aynı zamanda bakım veren bireyler, hastanın yakınları ve sağlık personeli ile hasta arasında da sözel ve sosyal iletişimi ve güveni artırmaktadır. Köpek destekli terapilerin, tedavi süreçlerine uyumu artırdığı, hastaların tedavi protokollerini daha iyi anlamasını sağladığı ve böylece tedavi sürecine duyulan güvenin artması ile potansiyel olumlu sonuçları da beraberinde getirdiği gösterilmiştir. (17) Brooks vd. (2018) evcil hayvan sahiplenmenin ruh sağlığına etkilerini incelemişlerdir. On yedi çalışmayı kullanarak yaptıkları incelemede evcil hayvanlarla bir arada olan kişilerin özellikle kriz yönetimlerinin daha iyi olduğunu, ruhsal sağlık durumlarını korumada daha başarılı olduklarını göstermişlerdir. Ancak araştırmacılar yaptıkları bu kapsamlı literatür incelemesinin ev hayvanı beslemenin ruh sağlığı

üzerine olumlu sonuçlar göstermesinin yanı sıra daha önce de vurguladığımız gibi kanıta dayalı karşılaştırmalı ve kapsamlı araştırmalara da ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. (18) Peluso vd. (2018) demansı ve psikiyatrik bozukluğu olan yaşlı kişilerde AAT ile ilgili literatür taraması yapmıştır. İncelenen çalışmalarda, AAT' nin farklı nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar için denendiği, Demans hastalarında hayvanlarla etkileşimin saldırganlık ve kaygı üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ve yaşam kalitesini, ilişki becerilerini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Psikiyatri hastalarında AAT, motivasyonu ve benlik saygısını artırdığı, toplum yanlısı davranışı geliştirdiği ve davranış sorunlarını azalttığı tespit edilmiştir. (19) Klimova vd. (2019) HDT' nin Alzheimer hastalarının tedavi süreçleri üzerine etkisini incelemişlerdir. İncelenen çalışmalara göre HDT farklı derecelerde demans şiddeti olan hastaların özellikle davranışsal ve psikolojik semptomlarını rahatlatarak etkili ve yararlı tedavi sürecini tamamlayıcı bir seçenek olabileceğini belirtmiştir. (20) Hui Gan vd. (2020) evcil hayvan sahibi olan 65 yaş ve üstü 14 yetişkin ile ruh sağlığı kapsamında yaptıkları çalışmada evcil hayvanların bu yaş grubundaki bireylerde sosyal yaşama katılma, yaşamda bir amaç ve anlam duygusu edinme, yalnızlığın azalması ve arkadaşlık edinme konularında fayda sağlayacağını tespit etmiştir. (21) Friedmann vd. (2020) bilişsel ve fiziksel işlev üzerine yapmış oldukları çalışmada evcil hayvan sahibi olan 50 yaş ve üstü 378 kişi ile yaptıkları görüşme sonucunda evcil hayvan sahibi olmanın nedenleri arasında eğlence (%80) ve arkadaşlık (%60) gibi unsurların yüksek oranda yer aldığı tespit edilmiştir. Çalışma yapılan kişilerin %70'i 10 yıldan daha uzun süredir evcil hayvana sahip olduğunu belirtmiştir. Ayrıca evcil hayvana sahip olan bireylerin ve evcil hayvanlara düzenli temasta bulunan bireylerin, evcil hayvana sahip olmayan veya temasta bulunmayan bireylere oranla daha iyi bilişsel durumda olduğu tespit edilmiştir. (22) Hill vd. (2020) tarafından köpek destekli terapi konusunda eğitim almış ergoterapistlerin bu uygulamanın olası yararlarını ve zorluklarını anlamaya yönelik bir çalışma yapılmıştır. Terapistler tarafından eğitim ve uygulama kılavuzlarına duyulan ihtiyacı vurgulanırken HDT 'nin ile artan güven, güvenli ilişki vb. konularda olumlu yönde etki sağladığı belirtilmiştir. (23) Rodríguez-Martínez vd. (2021) çalışmasında HDT ile ilgili 17 adet klinik araştırmayı incelemiş ve farklı nörolojik hastalıklarda HDT' nin çeşitli alanlarda motor ve fiziksel yeteneklerin yanı sıra zihinsel ve davranışsal sağlıkta birçok faydası olduğunu tespit edilmiştir. (24) Veilleux (2021) tarafından yapılan literatür taraması sonucunda, hayvan destekli terapinin uykuyu iyileştirebileceği, yaşlı hastalarda depresyonu azaltacağı ve ruh halini iyileştireceği belirlenmiştir. (25)

3.2. *Yalnızlık*

Günümüzde doğuşta beklenen yaşam süresinin artması genel olarak dünya nüfusunun da yaşlanmasını beraberinde getirmiştir. Elbette bu değişimi ülkeler ve toplumlar farklı demografik ve epidemiyolojik dönüşümler yaşayarak geçirmektedir. Nüfusların yaşlanması, kronik ve nörodejeneratif hastalıklarda da artışı beraberinde getirirse de sağlık sorunlarının bu epidemiyolojik dönüşümü ülkeler ve bölgeler arası farklılıklar göstermektedir. Özellikle Sahra Altı Afrika, Güney Amerika ve Güney Doğu Asya ülkelerinde bulaşıcı hastalıklar, ishal ile seyreden hastalıklar halen yüksek düzeyde olup doğuşta beklenen yaşam süreleri, kronik hastalıkların yüksek seyrettiği Kuzey Amerika, Avrupa ülkelerine ve Japonya'ya göre oldukça düşük düzeydedir. Dünya nüfusunun sağlıklı ve aktif yaş alabilmesi, yaşam kalitesinin korunabilmesi için, erken ölümlerin ve engellilikle geçirilen yaşam yıllarının azaltılması gereklidir. Bu amaçla, sosyal ve psikolojik sağlığın korunması da beden sağlığının korunması gibi önemli olup, özellikle ileri yaşlarda eşini veya yakınlarını kaybeden yalnız yaşamak durumunda olan bireyleri bekleyen kronik sağlık sorunları çok çeşitli olabilmektedir. Yalnızlık gibi duygu durum bozukluklarının ilerleyerek bireyin fiziksel, ruhsal ve sosyal sağlığını bozması önlenmelidir. Özellikle yalnız yaşayan bireylere sağlık durumları bozulmadan önce sunulacak koruyucu, destekleyici hizmetler, bu bireyleri ileri yaşlarda kronik, dejeneratif, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen sağlık sorunlarından daha iyi koruyacaktır. İleri yaşlarda sosyal, ekonomik hastalık yüküne yol açabilen kronik hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklarla mücadele daha zordur. Yalnız yaşayan, kendi öz bakımını başkalarına bağımlı olmadan yapabilen sağlıklı bireylerin kendi yaşam alanına eşlik edebilecek bir hayvanla birlikte yaşamaları onları fiziksel, sosyal ve psikolojik yönlerden destekleyebilir. Özellikle yalnız yaşayan bireyler zamanla aile ve sosyal çevrelerinden uzaklaşma eğiliminde olabilirler. Bu durum, onların giderek asosyal ve yalnız bir yaşamla baş başa kalmalarına, zaman içinde karşılaştıkları başta sağlık olmak üzere pek çok sorunla tek başına mücadele etmelerine de yol açmaktadır. Bir bireyin yaşama ortamına ve mizacına uygun bir ev hayvanıyla birlikte yaşaması bu sorunların pek çoğunu hafifletebildiği gibi bireyi fiziksel, sosyal ve ruhsal açıdan destekleyerek potansiyel sosyalleşme fırsatları da sunabilmektedir. Bir hayvanla birlikte yaşamak ileri yaştaki bireylerin sağlık durumlarının korunmasına katkı sunabilir. Stanley vd. (2014) evde hayvan besleme ve yalnızlık arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada yaş, yaşam durumu (yalnız veya yalnız değil), mutlu ruh hali

ve mevsimlik ikamet yeri gibi değişkenlerin kontrol edildiği bir modelde, bir hayvan ile birlikte yaşayanların evde hayvan beslemeyenlere göre yalnızlık düzeyleri %36 daha az bulunmuştur. Aynı çalışmada yalnız yaşayan ve evde bir hayvan beslemeyen bireylerin yalnızlık düzeyleri ise en yüksek seviyede bulunmuştur. Sonuç olarak, bir hayvanla birlikte yaşamak özellikle yalnız yaşayan ileri yaşta bireylerin yalnızlık duygu durumlarından kaynaklanan pek çok sosyal ve psikolojik sorunlarını hafifletebilir ve refah durumlarını da iyileştirebilir. (26) Amerine ve Hubbard (2016) yapmış oldukları çalışmada HDT alan danışanların, rahatlık ve güvenlik duygusu, motivasyon, benlik saygısı, sosyal davranışlarda olumlu yönde artış gözlemlenirken, davranış sorunlarında azalış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca terapistin bir müşteri ile terapötik bir ilişki geliştirmesi için bir köprü sağladığı belirlenmiştir. Akıl hastalığı olanların tedavisi için HDT' nin faydalarını destekleyen veri miktarının arttığı fakat kullanımını destekleyen kanıta dayalı araştırmalar eksik olduğu, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. (27) Chrusciel vd. (2019) HDT' nin etkililiğini bağımlı yaşlı insanlar için bakımevleri bağlamında değerlendirmiştir. Eğitimli personel tarafından verilebilen hayvan destekli terapinin yaşlıların yalnızlıkla başa çıkmalarına yardımcı olabileceği tespit edilmiştir. (28) Dell vd. (2019) tarafından 3 mahkum ile toplam 24 HDT seansı içeren bir çalışma yapılmıştır. Elde edilen bulgular çerçevesinde mahkumların terapi köpekleriyle olan bağlantıları, kişisel duygularının tanınmasını arttırmış ve davranışlarında olumlu yönde gelişmeler sağladığı tespit edilmiştir. (29) Bir başka çalışmada Hudson vd. (2020) robot evcil hayvanların yaşlı yetişkinlerde yalnızlığı azaltmadaki etkinliğini araştırmıştır. Robot evcil hayvanlar, özellikle yalnız yaşayan, sosyal etkileşimleri ve aktif yaşam biçimi davranışları daha az olan ileri yaştaki bireylerde yalnızlığı hafifletmek için etkili bir çözüm olabileceği önerilmiştir. Robot hayvanlar, oyuncak modeller bazı bakım evlerinde veya bir hayvan besleyebilecek düzeyde yeterli sosyal, ekonomik, sağlık durumu iyi olamayan kişiler için tercih edilebilmektedir. (30) Krause-Parello (2012) hayvan besleyen ileri yaştaki kadınlarda yalnızlık, evcil hayvan bağlanma desteği, insan sosyal desteği ve depresif ruh hali arasındaki ilişkileri araştırmıştır. Elde edilen bulgular neticesinde, yalnızlık, evcil hayvan bağlanma desteği, insan sosyal desteği ve depresif ruh hali arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. İnsan sosyal desteği ile depresif ruh hali arasında bir ilişki bulunamamıştır. Evcil hayvan bağlanma desteği, ancak insan sosyal desteği değil, yalnızlık ve depresif ruh hali arasındaki ilişkiyi etkilemiş ve bu örnekte evcil hayvana bağlanmanın daha büyük bir destek biçimi olarak önemini vurgulamıştır. (31)

Rodrigo-Claverol vd. (2020) bilişsel bozukluğu olan geriatrik bireylerde HDT' nin etkinliğini değerlendirmiştir. İki huzurevinde yaşayan bireylerden birinci gruba 12 haftalık fizyoterapi seansı verilmiş ikinci gruba 12 haftalık fizyoterapi seansına terapi köpeği dahil edilmiştir. Araştırma sonucunda iki grup arasında bilişsel gerilemede anlamlı bir farklılık gözlenmiş ve terapi köpeği ile seans alan hastaların iletişim yönünden daha fazla ilerleme gösterdiği tespit edilmiştir. Hayvan destekli terapilerin farklı derecelerde bilişsel gerileme olan hastalar için tamamlayıcı ve etkili bir tedavi olacağı belirtilmiştir. (32) Tkatch vd. (2021) yalnız yaşayan yaşlı bir grup insana animatronik evcil hayvan seçimi yaparak depresyon düzeylerindeki değişimlerini izlemiştir. Araştırma neticesinde animatronik evcil hayvanların yalnız yaşayan yaşlı yetişkinlerin yalnızlık düzeylerinde düşüş, zihinsel esneklik, dayanıklılık ve yaşam amacında artış sağladığı gözlemlenmiştir. (33) Kretzler vd. (2022) evcil hayvan sahipliği, yalnızlık ve sosyal izolasyon konusunda Ocak 2022' ye kadar olan 24 makale incelemiştir. Elde edilen bulgular çerçevesinde evcil hayvan sahibi olmanın düşük sosyal izolasyon ve düşük yalnızlık seviyelerine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. (34)

3.3. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), anormal iletişim, tekrarlayan ve kısıtlayıcı ilgi alanları ve sosyal işlevsellikte bozulma içeren gelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. OSB, ebeveynlerin üstlendiği roller ve sorumluluklarda dahil olmak üzere aile yaşamı üzerinde yüksek bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. (35). O'Haire (2013) HDT ve OSB üzerine hakemli dergide yayınlanmış 14 makaleyi incelemiştir. İncelemeler sonucunda, OSB'de birden fazla işlevsellik alanındaki sorunların giderilmesinde, sosyal etkileşim ve iletişimin artmasında, problemleri davranışlar ile otistik şiddetin ve stresin azalmasında HDT' nin etkili olduğu tespit edilmiştir. (36) Siewertsen vd. (2015) evcil hayvan terapisinin (öncelikle köpek ve at tercih edilmiş) OSB olan çocuklar üzerindeki etkisini incelemiştir. Terapi sonucunda katılımcıların aileleri arasında yüksek memnuniyet ve çocuklarda terapinin olumlu etkileri gözlemlenmiştir. (37) Gabriels vd. (2015) OSB olan çocuklarda terapötik ata binmenin sosyalleşme, iletişim, uyumsal ve motor davranışlar üzerinde etkili olduğunu tespit etmiştir. (38) Egilson vd. (2017) OSB olan çocuklar ve OSB olmayan çocukların ebeveynleri ile görüşerek bir çalışma yürütmüştür. Elde edilen sonuçlar çerçevesinde ebeveynleri tarafından OSB olan çocukların OSB olmayan çocuklara göre toplumsal faaliyetlere daha az katıldığı tespit

edilmiştir. Topluma katılımı engelleyen etmenler arasında sosyal ve fiziksel çevrenin özelliği ve kaynak kısıtlılığı olduğu belirlenirken, ergoterapistler OSB olan çocukların topluma katılımını kolaylaştırmak için çevresel zorlukları azaltmaya odaklanılması gerektiğini bildirmiştir. (39) Harris ve Williams (2017) tarafından 6-9 yaş arası 26 kişilik OSB olan çocuklar için binicilik terapisine ilişkin araştırma yapılmıştır. Elde edilen bulgular, terapinin OSB olan çocuklar için sosyal işlevselliğin bazı yönlerini iyileştirdiğini göstermiştir. (40) Germone vd. (2019) OSB' li çocukların ve hastanede yatan psikiyatrik tedavi gören gençlerin sosyal etkileşimini iyileştirmede HDT' nin etkisi incelemiştir. Çalışma sonucunda, tedavinin sosyal iletişim davranışlarının önemli derecede iyileştiği hem yetişkinlerle hem akranları ile iletişim kurmada fayda sağladığı ve tedaviyi kolaylaştığı gözlemlenmiştir. (41) Hill vd. (2020) OSB'li çocukların ergoterapi seanslarına katılımını kolaylaştırmanın bir yolu olarak evcil hayvan terapisi kapsamında terapi köpeğini bu uygulamalara dahil etmiştir. Araştırma sonucunda ebeveynler, terapi köpeğinin dahil edilmesinin, çocuklar ve terapistler arasında yakınlık kurulmasını kolaylaştırdığı, seanslarda duygusal güvenlik sağladığını, fakat terapi köpeğinin tek başına dahil edilmesinin, çocuklarının terapiye katılımını kolaylaştırmak için yeterli olmadığını ayrıca terapistin beceri ve niteliklerinin yanı sıra hedefe yönelik terapinin sağlanması çocukların katılımı için gerekli olduğu belirtilmiştir. (42) Wijker vd. (2020) OSB olan 53 yetişkinle depresyon ve anksiyete gibi stresle ilişkili bozukluklar üzerine 10 haftalık bir çalışma yapmıştır. Elde edilen bulgular, HDT' yi, algılanan stresi ve agorafobi semptomlarını azaltmak için ve OSB olan yetişkinlerde sosyal farkındalığı, iletişimi geliştirmek için kullanılabileceği saptanmıştır. (43) London vd. (2020) OSB' li çocuklara HDT seanslarının etkisini analiz etmek için 17 ebeveyn ile görüşme yapmıştır. Elde edilen sonuçlar çerçevesinde ebeveynler köpek varlığının terapiler esnasında çocukların katılımını, eğlenmesini ve motivasyonu artırdığını kolaylaştırdığını dile getirmiştir. Ayrıca bu terapi yönteminin çocukların başkalarıyla ve köpekle olan iletişiminde, davranışlarının düzelmesinde etkili olduğu ebeveynler tarafından belirtilmiştir. (44) Dimolareva ve Dunn (2021) tarafından yapılan çalışmada, OSB olan çocuklar için HDT' nin sosyal etkileşim ve iletişimde aktif kontrol koşullarında kullanılan etkinliklerle karşılaştırılabilir olabilecek küçük iyileştirmeler sunduğunu tespit etmiştir. (45) Peters vd. (2022) tarafından yapılan çalışmada 6-13 yaşları arasında OSB olan yirmi dört genç ile 10 haftalık atla terapinin ergoterapidaki etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, önemli ölçüde iyileştirilmiş hedefe ulaşılmış, sosyal motivasyon ve sınırlılık seviyesinde azalma gözlemlenmiştir. (46) Kemendy vd. (2022) Teröpatik

binicilik (THR) ve farkındalık temelli müdahalelerin (HeartMath-HM) OSB olan ergenlerde stresi azaltma yönündeki etkisini incelemiştir. Rastgele seçilen 27 katılımcı ile 10 haftalık bir çalışma gerçekleştirilmiş ve stres, sosyal tepki ve kalp hızı değişkenleri incelenmiştir. Elde edilen verilerde her iki müdahale türünde de bir seanstan hemen sonra kortizol seviyelerinde düşüş gözlemlenmiş, HM seanslarının kalp hızını düşürmede daha fazla etkili olduğu, THR'nin ise bazı stres faktörlerini azaltmada daha fazla etkili olduğu tespit edilmiştir. (47)

3.4. Stres, Korku ve Ajitasyon gibi Duygu Durumları

Cevizci vd. (2012) tarafından hayvan beslemenin psikolojik stres, düzenli fiziksel egzersiz ve sigara içme ile ilişkisi kapsamında araştırma yapılmıştır. Sonuç olarak, hayvan beslemenin, düzenli olarak fiziksel egzersiz yapma, sigara içmeme gibi sağlıklı yaşama davranışları üzerinde bireylerin bildirdikleri davranış ve tutum değişikliklerine göre olumlu bir etki oluşturduğu, çalışanlar arasında hayvan beslemeyen bireylerin daha stresli olduğu tespit edilmiştir. Urbanski ve Lazenby (2012) tarafından yapılan çalışmada yatan pediatrik kanser hastalarda HDT'lerin fizyolojik ve psikolojik faydalarının gözlemlendiği, ağrıyı azalttığı, yaşamsal belirtileri olumlu etkilediği, korkuyu azalttığı, sosyalleşmeyi arttırdığı tespit edilmiştir. (48) Young (2012) hemşirelik öğrencilerine sınavlardan önce evcil hayvan terapisi uygulamış ve sonuç olarak öğrencilerde sınav kaygısının azaldığı ayrıca performanslarının yükseldiği gözlemlenmiştir. (49) Marcus (2013) Hayvan destekli terapinin literatürdeki birkaç çalışmada, hastaların terapi köpeği ziyaretlerine katıldıktan sonra ağrılarının önemli ölçüde azaldığını ayrıca ağrı ve ağrıyla ilgili semptomların azaldığına dair objektif raporlar olduğu, dost canlısı köpek ziyaretleri alan insanlarda azalan katekolaminleri ve artan endorfinleri ölçen çalışmalarla da bu bulgunun desteklendiğini belirtmiştir. Köpeklerde koku alma yeteneği yoluyla ayna nöron aktivitesi ve hastalık algısı da terapötik karşılaşmalar sırasında köpeklerin insanlarla bağlantı kurmasına yardımcı olmada önemli roller oynayabileceğini belirtmiştir. (50) Calcaterra vd. (2015) HDT programının, kırk çocuğun (3-17 yaş) ameliyattan hemen sonraki döneminde stres ve ağrı üzerindeki etkisini incelemiştir. Elde edilen bulgular neticesinde, hayvan destekli terapi, anestezi sonrası uyanıklık ve aktivitede hızlı iyileşmeyi kolaylaştırdığı, ağrı algısını değiştirdiği ve emosyonel prefrontal tepkileri uyardığı tespit edilmiştir. (51) Matchock (2015), evcil hayvanların sahipleri üzerinde psikolojik ve fizyolojik sağlıklarına etkisi konusunda literatür araştırması yapmış ve inceleme sonucunda evcil hayvan sahipliğinin

kardiyovasküler iyileşme düzeylerinde ve yalnızlık korkusu üzerinde olumlu bir iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. (52) White vd. (2015) HDT'nin meme kanseri hastalarına yönelik danışmanlık sunumunda uygulanabilirliğini incelemiştir. Çalışma neticesinde, HDT'nin sağlık profesyonelleri ile hastalar arasında bilgi paylaşımı ve iletişimin artmasına teşvik ettiği ayrıca kaygı ve sıkıntı duygularını hafiflettiği tespit edilmiştir. (53) Nurenberg vd. (2015) tarafından hastane içi şiddet davranışı olan veya gerilim seviyesi yüksek olan 90 hastaya standartlaştırılmış at destekli psikoterapi (EAP), köpek destekli psikoterapi (CAP) ile on haftalık grup terapisi uygulanmıştır. Sonuç olarak, şiddet riski taşıyan uzun süreli psikiyatri hastaları için bu tedavi yöntemleri etkili olabileceği kanısına varılmıştır. (54) Mims ve Waddell (2016) HDT kapsamında hastaların köpekle bir hafta gibi kısa bir süre etkileşim halinde kalması sonucunda kaygı düzeyinde düşüş ve uyku ilaçlarının kullanımında yarı yarıya azalma sağlandığı tespit edilmiştir. (55) Krause-Parello ve Kolassa (2016) yaşlı bireylerin evcil hayvan terapisi ziyaretinden önce ve sonra kan basıncındaki ve kalp atış hızındaki değişiklikleri incelemiştir. Elde edilen bulgular çerçevesinde, evcil hayvan terapisinin kan basıncını ve kalp atış hızını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. (56) Gilmer vd. (2016) yapmış oldukları çalışmada HDT'nin palyatif bakım hizmetleri alan çocukların acılarını azaltma konusunda umut vaat ettiğini fakat literatürde bu konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamıştır. (57) Chubak vd. (2017) pediatrik onkolojide yatan hastalara hayvan destekli aktivitelerin uygulanabilirliğini değerlendirmiştir. Terapi köpek ziyaretini takiben, hastalarda daha az sıkıntı ve endişe, yorgunluk, korku, üzüntü ve ağrıda önemli azalmalar olduğu tespit edilmiştir. (58) Krause-Parello vd. (2018) ABD'de 25 gazinin hayvan destekli terapi kapsamında terapi köpeklerinin stres göstergesi üzerinde etkisini incelemiştir. Ziyaret öncesi, sonrası ve 30 dakika sonrası veriler toplanarak analiz edilmiş ve gazilerde tükürük kortizol seviyelerinin düştüğü görülmüştür. (59) Silva ve Osório (2018) ayaktan onkolojik tedavi altındaki çocuklar ve bakıcılar için psikolojik, fizyolojik ve yaşam kalitesi göstergelerine dayalı olarak HDT'nin uygulanmasının ve etkinliğinin değerlendirilmesi için müdahale ve güvenlik protokolü önermek üzerine çalışma yapmıştır. Araştırma sonucunda, ağrıda ve streste azalma, depresif semptomlarda iyileşme eğilimi gözlemlenmiştir. Bakım verenlerde anksiyete, zihinsel karışıklık ve gerginlikte iyileşme tespit edilmiştir. Bu nedenle, HDT programı için onkolojik bağlamda kullanılan seçim kriterleri ve bakım protokolleri yeterli ve programın etkili olduğu belirtilmiştir. (60) Ein vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada evcil hayvan terapisinin bireyler üzerinde

stres reaktivitesini azaltmak için etkili bir program olabileceğini belirlemiştir. (61) Altschuler (2018) Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) nda HDT' nin etkisi üzerine çalışma yapmıştır. HDT' nin TSSB semptomlarını iyileştirmede önemli ölçüde etkili olabileceğini, TSSB için köpeklerin yanı sıra birçok farklı hayvanın HDT' den yararlanma potansiyeli olduğu ve HDT 'nin TSSB' si olan hastalarda intiharı önlemede rolü olabileceğini belirtmiştir. (62) Friedman ve Krause-Parello (2018) tarafından yapılan incelemede bu alandaki çalışmaların üç kategoride olduğunu yani evcil hayvan sahiplerini evcil hayvan sahibi olmayanlar ile karşılaştıranlar, hayvanlarla kısa süreli 'tek seferlik' temas edenleri inceleyenler ve hayvan destekli müdahaleleri inceleyenler olarak belirtmiştir. Bu üç kategorideki çalışmalarda sağlık açısından tipik olarak sosyal etkileşimi ve sosyal beceriyi geliştirdiği, kaygı, depresyon ve yalnızlık duygusunda azalmayı sağladığı tespit edilmiştir. (63) Jones vd. (2019) yapmış oldukları çalışmalarında 10-19 yaş arası gençlerin ruh sağlığı tedavilerinde köpeklerin dahil edildiği nicel veya nitel psikososyal ve psikolojik sonuçları bildiren yedi çalışma incelemiştir. Tedavi süreçlerinde (içselleştirme bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, anksiyete, öfke ve dışa yönelim bozuklukları gibi) köpeklerin dahil edilmesi ile beraber olumlu sonuçların elde edildiği, artan katılım ve sosyalleşme davranışlarının arttığı ve yıkıcı davranışların tedavi seansları sonrasında azaldığı tespit edilmiştir. (64) Machova vd. (2019) HDT' nin hemşirelerin stres düzeyi üzerinde etkili olup olmadığını araştırmıştır. Elde edilen bulgular çerçevesinde HDT kapsamında köpekle terapinin en stresli mesleklerden biri olan hemşireleri olumlu yönde etkilediği ve stres düzeyini azalttığı belirlenmiştir. (65) Hinic vd. (2019) tarafından hastanede yatan anksiyete hastası 6-17 yaş arası çocuklar üzerinde evcil hayvan terapisi uygulanmıştır. Evcil hayvan terapisi sayesinde çocukların kaygılarında önemli ölçüde azalma görüldüğü tespit edilmiştir. (66) Yordy vd. (2020) hemşirelere stres ve tükenmişlik ile başa çıkmada HDT' nin etkisi üzerinde bir çalışma yapmıştır. Elde edilen bulgularda, HDT' nin stresi azalttığı ve genel refahı arttırdığı tespit edilmiştir. (67) Quintal ve Reis-Pina (2021) palyatif bakım ünitesine başvuran hastanın HDT kapsamında köpekle terapi sonucunda, hastanın ağrı yönetimine, ıstıraptan kurtulmasına ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde katkı sağladığını tespit etmiştir. (68) Lobato Rincón vd. (2021), köpek destekli bir eğitim programının, şiddetli ve çoklu engelden etkilenen 14 çocukta postural, okülomotor, dilsel ve özerklik boyutları üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan çocuklarda, postural kontrollerini, göz-motor koordinasyonunu, duyu ve hislerini ifade etme, spontane etkileşim,

özerklik ve özgüvenlerini geliştirdiği tespit edilmiştir. (69) Feng vd. (2021) yapmış oldukları çalışmada HDT'nin hastanede yatan çocuk ve gençlerde, özellikle kanser hastalıklarında ağrıyı gidermek, kan basıncını kontrol altına almak için etkili bir uygulama olabileceğini dile getirmiştir. Ayrıca bu konuda daha çok araştırma yapılması konusunda da ihtiyaç olduğunu dile getirmişlerdir.(70) Martin vd. (2021) COVID 19 döneminde evcil köpek sahipleri ile potansiyel evcil köpek sahipleri arasında depresyon, kaygı ve mutluluk düzeylerini belirlemek için yapmış oldukları çalışmada, köpek sahiplerinin potansiyel köpek sahiplerinden önemli ölçüde daha düşük depresyon puanlarına sahip olduğunu, ancak kaygı ve mutluluk puanlarının iki grupta da benzer olduğu, evcil köpek sahiplerinin potansiyel köpek sahiplerine göre evcil hayvanlara karşı tutum ve bağlılık düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. (71) Krouzecky vd. (2022) COVID 19 pandemisi ve Long-Covid sürecinde hayvan sahiplerinin biyopsikososyal refahının nasıl etkilendiği konusunda çalışma yapmıştır. Elde edilen sonuçlarda kantitatif düzeyde, birden fazla yükü karşı karşıya kalan hayvan sahipleri üzerinde ek yükler olduğu, niteliksel sonuçlarda da, evcil hayvanların biyopsikososyal düzeyde yararlı etkilerine olan inancı gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca veriler doğrultusunda, Long-Covid'den etkilendiğinde, bir hayvana bakma yeteneğini etkileyebilecek bir durumun ortaya çıktığı belirtilmiştir. (72)

Hayvan destekli terapilerde sıklıkla köpek ve at eşliğinden yararlanılmaktadır. Bunun en temel nedenlerinden birisi her iki hayvan türünün de mizaç, biyolojik, fiziksel ve psikolojik özelliklerinin bu terapiler için uygun olmasıdır. İkincil önemli nedeni ise, terapi süreçlerinin başlaması ve sürekliliği için gerekli insancıl ortamın sağlanmasına ve hasta-hayvan arasındaki ilk temasla ortaya çıkacak iyileştirici bağ için gerekli zeminin oluşmasına izin veren biyorihtime uygun olmalarıdır.

3.5. At Destekli Terapi

Steiner ve Kertesz (2015) Törepatik biniciliğin OSB olan çocuklar üzerinde etkisini incelemek için 26 öğrenci ile bir çalışma yapmıştır. Yapılan çalışmada yürüme döngüsünde tedavi öncesi ve sonrası farklılık olduğu, at terapisinin çocuklar için ek bir tedavi olarak başarıyla kullanılabileceği bulgusu elde edilmiştir. (73) Anderson ve Meints (2016), at destekli aktiviteler ve terapilerin OSB olan on beş çocuğun/ergenin sosyal işlevleri üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Bu aktivite ve terapiler sayesinde bireylerin empati kurma yeteneğini artırdığı ve uyumsuz davranışları azalttığı fakat

sosyalleşme ve iletişim gibi belirli uyarlanabilir davranışların müdahaleden etkilenmediği görülmüştür. Sonuç olarak, çocuğun tüm davranışını değiştirmese de sosyal işleyişin belirli yönlerini iyileştirebileceği ve ayrıca uyumsuz OSB özelliklerini azaltabileceği düşünülmektedir. (74) Borgi vd. (2016) OSB olan çocuklarda uyum sağlayıcı ve yürütücü işlevleri iyileştirmede at destekli bir terapinin etkisini incelemiştir. Sonuç olarak, sosyal işlevsellikte bir iyileşme ve motor yetenekler üzerinde daha hafif bir etki olduğu tespit edilmiştir. OSB olan çocuklar için tamamlayıcı müdahale stratejileri olarak hayvan destekli müdahale programlarının kullanımına daha fazla destek sağlanması gerektiği düşünülmektedir. (75) Rigby ve Grandjean (2016) at destekli terapi ve aktivitelerle ilgili hakemli makaleleri incelemiştir. Yetişkinlerde ve çeşitli engeli bulunan çocuklarda kaba motor fonksiyonları (yürüme, koşma, atlama vb.), kas simetrisi, duruş, denge gibi fiziksel faydalarda akut ve kalıcı iyileşmelerin olduğu yapılan araştırmalarda tespit edildiği belirtilmiştir. (76) Stergiou vd. (2017) tarafından terapötik binicilik ve Hipoterapilerin nöromotor, gelişimsel ve fiziksel engelli bireylerde olumlu ya da olumsuz fiziksel ve duygusal etkileri üzerine bir literatür taraması yapılmıştır. İncelenen 16 çalışma neticesinde, terapötik binicilik ve Hipoterapinin denge ve kaba motor fonksiyonu üzerinde faydalı etkisine yönelik bir eğilim olduğu tespit edilmiştir. (77) Tan ve Simmonds (2018) OSB tanısı konmuş 3-14 yaş arası altı çocuğun ebeveynleri ile görüşmüştür. At destekli müdahaleler ile çocuklarda çeşitli düzeylerde psikososyal faydalar görüldüğü ebeveynler tarafından belirtilmiştir. (78) Pohl vd. (2018) felç geçirmiş bireyler üzerinde at destekli terapinin etkisini incelemiştir. Araştırma sonucunda bireylerin terapi sayesinde yeni beceriler öğrendiklerini, artan öz yeterlik ve özsaygıyı, denge ve yürümedeki gelişmeleri günlük yaşama aktarabileceklerini dile getirmiştir. (79) Collado-Mateo vd. (2020) ata binmenin kronik ağrı üzerinde etkisini araştırmıştır. Literatür taramasında elde edilen 11 çalışmanın incelenmesinden sonra, bel ağrısı olan hastalarda biniciliğin ağrı düzeylerini önemli derecede azalttığı tespit edilmiştir. (80) Jeon ve Son (2021) Kore’de yatılı bir bakım evinde zihinsel engelli 12 bireyde sosyal etkileşim kaygısı, fobi, kaçınma ve sıkıntıları üzerine 12 hafta süren 60 dakikalık binicilik seansı yapmıştır. Seanslar sonrasında bireylerde sosyal etkileşim kaygısı, fobi, kaçınma ve sıkıntılarında sürekli bir azalma görüldüğü tespit edilmiştir. (81) Zoccante vd. (2021) 7-15 yaşları arasındaki OSB olan on beş çocukta, at destekli aktiviteler ve terapilerin (EAAT), otizm spektrum bozukluğunda adaptif davranışı ve motor işlevi iyileştirmesi konusunda araştırma yapmıştır. EAAT, daha büyük uyumsuz davranış ve koordinasyon ile çocuğun olumlu davranışsal

desteğin artan karmaşıklığına yanıt verme becerilerinde ilerleyici bir gelişme ile ilişkilendirilmiştir ancak, EAAT, ebeveyn sıkıntısını azaltmada etkili olduğunu kanıtlanamamıştır. (82)

3.6. *Serebral Palsi (SP)*

Zadnikar ve Kastrin (2011) tarafından Hipoterapi ve Terapötik ata binmenin (THR) Serebral Palsi'li (SP) çocuklarda postüral kontrol veya denge üzerindeki etkileri üzerine araştırma yapılmıştır. Sonuç olarak, Hipoterapi ve THR sırasında postüral kontrol ve dengenin geliştiği tespit edilmiştir. (83) Whalen ve Case-Smith (2012) yapmış olduğu çalışmada SP'li çocuklarda Hipoterapi veya THR'nin motor beceriler üzerine etkisini incelemiştir. Elde edilen sonuçlara göre SP'li çocuklarda Hipoterapi veya THR'nin kaba motor fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. (84) Matusiak-Wieczorek vd. (2016) 6-12 yaş arası otuz dokuz SP'li çocukta oturma pozisyonunda Hipoterapinin vücut dengesi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Elde edilen bulgular neticesinde, gövde ve baş pozisyonunun kontrolü ve kolların işlevi daha iyi hale gelirken, ayak hareketleri en zayıf işleve sahip olduğu tespit edilmiştir. Hipoterapinin vücudun ayrı ayrı bölümlerinin konumu ve işlevi üzerinde olumlu etkileri olduğu, bu nedenle SP'li çocukların oturma pozisyonunda duruşunu ve dengesini koruma becerisini geliştirmesini mümkün olduğu tespit edilmiştir. (85) Charry-Sánchez vd. (2018) çocuklarda HDT'nin etkinliğini kontrol eden çalışmaların sonuçlarını sentezlemiştir. Down sendromlu ve otizmlili çocukların yönetiminde genel olarak etkili olduğu, SP'li ve ağırlı çocuklarda tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılmasının faydalı olabileceği sonucuna varıldığı görülmüştür. (86) Martin-Valero vd. (2018) SP'li çocuklarda Hipoterapinin faydasına ilişkin 2004-2017 yılları arasında yayınlanan çalışmaları incelemiştir. İncelenen 18 çalışma sonucunda SP'li çocuklarda kaba motor fonksiyonları bağımsız oturma, yürüme hızı, adım uzunluğu, başın postural hizalanması gibi klinik iyileşmeler görülmüş bunun yanı sıra yaşam kalitesi ve günlük yaşan aktivitelerinde olumlu etkiler saptandığı yapılan araştırmalarda belirtilmiştir. (87) Matusiak-Wieczorek vd. (2020) 6-12 yaş arası kırk beş SP'li çocukta Hipoterapinin (atlarla terapi) postür ve vücut fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve Hipoterapi, SP'li çocuklarda oturma pozisyonunda vücut duruşu ve bireysel vücut bölümlerinin işlevi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. (88) Moraes AG PT vd. (2020) tarafından yapılan araştırmada, 5-10 yaş arası toplam on üç çocukla haftada iki kez uygulanan Hipoterapi programının uygulanarak oturma sırasındaki postural denge ölçümleri incelenmiştir. Uygulama süresine göre,

12 Hipoterapi seansından sonra mediolateral ve anteroposterior sallanmada istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu ve tedavi ilerledikçe daha fazla salınım azalmasının meydana geldiği, basınç yer değiştirme hızı değişkeninin merkezindeki değişiklikler 24 seanstan sonra oluşmaya başladığı ve 36 seans Hipoterapi tamamlandığında, postural dengedeki iyileşmelerin devam ettiği doğrulanmıştır. SP' li çocuklarda, özellikle daha fazla sayıda seanstan sonra oturma postural dengesi düzeldiği tespit edilmiştir. (89) Lightsey vd. (2021) tarafından at hareketini içeren fizik tedavi seanslarının, SP'li çocuklarda fonksiyonel hareketliliği ve dengeyi tedavi etmesindeki etkililiği incelenmiştir. Bulgular, seanslar ilerledikçe katılımcıların atın hareketlerine daha aşına hale geldiğini göstermiştir. At ve atlı katılımcı arasındaki artan senkronizasyon, at hareketini kullanan fizik tedavinin, fonksiyonel hareketliliği geliştirmek için uygun bir tedavi aracı olduğu görülmüştür. (90)

Mandra vd. (2019) tarafından 2010-2018 yılları arasında HDT uygulamaları ile ilgili makaleler incelenmiştir. İncelemeler sonucunda çalışmaların %93'ü klinik çalışmalardan oluşmakla birlikte yapılan çalışmalarda HDT'de aracı olarak (%72,09) çoğunlukla köpek kullanıldığı ve ayrıca incelenen popülasyonun %55,81'i yetişkin/yaşlılardan oluştuğu tespit edilmiştir. (91)

4. Sonuç

Hayvan Destekli Aktiviteler (HDA), insan ile hayvan etkileşimi süresince sosyal, motive edici, eğitici ve/veya eğlendirici faydalar sağlayan uygulamalardır. Bir kediyle yaşamak, bir köpekle yaşamak, köpeği ile yürüyüş yapan, ona yemek hazırlayan, yani evcil hayvanlarla birlikte yaşamını devam ettiren ve bunun sorumluluklarını da etik ve ahlak kuralları içinde yerine getiren herkes hayvan destekli aktivite yapabilir. Hayvan Destekli Tedavi (HDT), belirli bir hedefe yönelik olarak uygulanan tedavi prosedürünün ayrılmaz bir parçası olan müdahale programıdır, kişinin fiziksel, ruhsal ve sosyal sağlık sorunlarının iyileştirilmesinde bir destekleyici yöntemdir. Dolayısıyla başta profesyonel olmayan kişilerce hayvan olan her yerde ve her hayvanla gelişigüzel yapılabilecek bir uygulama değildir. Aktivitelerden de en önemli farkı budur. HDT son birkaç yılda tüm dünyada giderek artan bir ilgi görmekte ve uygulamalarında çeşitli zorluklarla karşılaşılan bazı terapilerde yaşam kalitesinin ve sağlığın iyileştirilmesi amacıyla tamamlayıcı ve destekleyici bir yöntem olarak tercih edilmektedir. HDT'nin temel prensibi, insan ve hayvan etkileşiminin sağladığı biyolojik-fiziksel-kimyasal değişimlerle ortaya çıkan psikosomatik etkilere dayanır.

Tıbbi çalışmalara ve saha taramalarına göre HDT'nin insanlar üzerinde rahatlatıcı ve destekleyici etkileri olduğu açıktır. Bu olumlu etkileşim ile bazı hastalıklarda elde edilen iyileşmeler anksiyete ve depresyonda azalma, özgüven artışı, iletişim isteğinin artması, kan basıncı düşüşü, iyileşme için gerekli motivasyon artışı (özellikle kanser gibi kronik hastalıkların uzun süren, meşakkatli tedavi süreçlerine ve soğuk hasta odalarına hastaların uyumunu artırmak için insancıl bir terapi ortamı sağlamak için), operasyon geçirmiş olan bazı hastalarda ağrı kesicilere duyulan ihtiyacın azalması, hasta kişinin diğer hastalarla, yakınlarıyla ve hastane personeli ile iletişim kurmasında iyileşme sağlamak, engelleri olan bireylerin rehabilitasyonuna yardımcı olmak, toplum katılımını artırmak, sosyal yaşamlarına destek olmak, madde bağımlılığı olan çocuklarda terapi süreçlerine destek olmak, şiddet gören çocuk veya yetişkinlerin rehabilitasyonuna katkıda bulunmak. Bütün bu konularda yapılmış çalışmalar mevcut olup, uzman ekiple prosedüre uygun çalışıldığında olumlu sonuçlar elde edildiği kanıtlanmıştır. İnsanların sağlığını iyileştirmeye ve geliştirmeye yönelik olarak kullanılan HDT'nin bazı uygulama alanlarından bahsedecek olursak, psikolojik-eğitim amaçlı (sosyalleşme yönü zayıf ya da gelişmemiş olan çocukların rehabilitasyonunda, davranış bozukluklarının iyileştirilmesinde, akademik başarısı düşük ve kendine güveni az olan çocukların gelişimine destek amaçlı), saldırgan davranışların azaltılması amacıyla (hapishanelerde, mahkumların olduğu akıl hastanelerinde, islahevlerinde), psikiyatrik durumlarda (hafif veya orta dereceli otizm tedavisine, rehabilitasyonuna destek amaçlı, yaygın gelişimsel bozukluklarda, yaşlı bireylerde depresyon semptomlarının tedavisi ve önlenmesinde, anksiyete, nöro-psişik gerginlikte), tıbbi müdahalelere destek amaçlı (hastalıkların iyileşme dönemi, arteryel hipertansiyon, kardiyopatiler, kronik kas-sinir sistemi hastalıkları, farklı motor bozuklukların tedavisi ve rehabilitasyonu) kullanılabilir. HDT'nin insanlara sağladığı faydaları göz önünde tutularak, hayvan destekli tedavi uygulamalarının halk sağlığı açısından her zaman vurgulanan "bireylerin fiziksel, sosyal ve ruhsal tam iyilik halleri ve bu iyilik hallerinin geliştirilmesi" hedefine yönelik olduğu gözlenmektedir. Bununla birlikte, HDT'nin bireysel tedavide olduğu gibi grup terapilerinde de etkili olup olmadığı, tedavi seansına katılacak hayvanın mizaç ve diğer özelliklerinin nasıl olması gerektiği gibi sorular da mevcuttur. Bu sorular Türkiye'de HDT çalışmalarının sayısı ve sonuçları arttıkça yanıt bulacaktır. Programın çeşidine bakılmaksızın tüm hayvanların mizaçları test edilmeli, veteriner hekim tarafından muayeneleri yapılmalı ve hastalarla çalışmaya başlanmadan önce dinleme-öğrenme eğitimi verilmelidir. Türkiye'de hayvan destekli tedavi bir uzmanlık

Hayvan destekli tedavi uygulamasının halk sağlığı açısından her zaman vurgulanan "bireylerin fiziksel, sosyal ve ruhsal tam iyilik halleri ve bu iyilik hallerinin geliştirilmesi" hedefine yönelik olduğu gözlenmektedir. Bununla birlikte, HDT'nin bireysel tedavide olduğu gibi grup terapilerinde de etkili olup olmadığı, tedavi seansına katılacak hayvanın mizaç ve diğer özelliklerinin nasıl olması gerektiği gibi sorular da mevcuttur. Bu sorular Türkiye'de HDT çalışmalarının sayısı ve sonuçları arttıkça yanıt bulacaktır. Programın çeşidine bakılmaksızın tüm hayvanların mizaçları test edilmeli, veteriner hekim tarafından muayeneleri yapılmalı ve hastalarla çalışmaya başlanmadan önce dinleme-öğrenme eğitimi verilmelidir. Türkiye'de hayvan destekli tedavi bir uzmanlık

alanı olarak uygulanmamakta, yalnızca insan ve hayvan etkileşiminin meydana getirdiği olumlu sonuçlara göre kısıtlı hizmetler sunulmaktadır. Türkiye’de yerel, bölgesel ve ulusal projelerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Türkiye, günümüzde dinamik genç bir nüfus yapısına sahip olsa da hızla Batı ülkelerde olduğu gibi demografik dönüşüm sürecini tamamlamakta, nüfus giderek yaşlanmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2013-2075 nüfus projeksiyonuna göre yaşlı nüfus (65 yaş ve üzeri) oranı 2023’ de %10,2’ye (8,6 milyon) yükselecektir. Bu değişim, planlanacak sağlık hizmetleri önceliklerinin yaşlı bakımı, sağlıklı ve aktif yaşlanma süreçlerini destekleyen sağlık ve sosyal hizmet programlarına ve politikalarına doğru kayacağını göstermektedir. Yaşlı sağlığının desteklenmesinde hayvan destekli tedaviler mutlaka düşünülmeli ve yakın gelecekte sağlık ve sosyal hizmetler içinde yer bulmalıdır. Bu sağlık hizmetleri ve bakım ihtiyaçları düşünüldüğünde HDT kılavuzlar eşliğinde ve etik kurallara uygun şekilde uygulandığında insan sağlığının iyileştirilmesine, yaşam kalitesinin artırılmasına ve sağlık durumunun korunmasına yönelik iyi bir tedavi destek seçeneği olacaktır.

Türkiye’de hayvan destekli terapi üzerine yazınsal çalışmalar yapılmaktadır. Fakat bu tedavi türünün uygulanma kısmı oldukça zayıftır. Türkiye’de hayvan destekli terapiler ve aktivitelerin kanıta dayalı bilimsel çalışmalar ve bilgiler eşliğinde sağlam bir yapıya kavuşturulması amacıyla çalışmalar yürüten ekibin başında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalından Prof. Dr. Sibel Oymak Yalçın yer almaktadır. Ekipte ayrıca, Antalya’da Özel Fiziksel Terapi çalışmalarında köpek ve at destekli terapileri profesyonel olarak uygulayan iki fizyoterapist (Dilek Tunçay Elmacı ve Cumhur Elmacı), Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Etiği ve Deontoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Türel Özkul yer almaktadır. Aynı ekip bu konuda Türkiye’de bu çalışma alanının bilimsel sınırlarının kesin olarak tespit edilmesi, kimlerin hangi konularda bu terapilerden yararlanabileceğinin belirlenmesi, hangi hayvan türlerinin eşliğinden terapilerde nasıl yararlanabileceği, insan-hayvan sağlığı, refahı birlikte korunarak nasıl bir bilimsel zeminde sunulacak hizmetlerin de içeriğinin belirlenmesi ve eğitim planlamaları, hayvan destekli terapilerde sertifikalandırma vb. konularda da çalışmalar yürütmektedir.

Literatür bakımından köpekle terapiye göre at destekli terapinin mevcut durumunun kısıtlı olduğu görülmüştür. Daha fazla araştırma yapılması hem bizim yapmış olduğumuz literatür taramasında görülmüş oluş hem de makaleler de özellikle bu duruma dikkat çekildiği tespit edilmiştir.

5. Öneri

Hızlı yaşlanan nüfus yapısı (uzun yaşam süresi vb. etmenler nedeniyle) göz önüne alındığında bu tür alternatif tedaviler sağlık alanındaki tedavi yükünü hafifletme konusunda etkili olacağı ve günümüzde hayvan sahiplenmenin de fazla olduğu dikkate alındığında tedavi kısmında insanların bu alternatif yola çabuk uyum sağlayabilecekleri düşünülmektedir. Hastaneler, rehabilitasyon merkezleri vb. kuruluşlar bu tedavi türüne önem vermesi ve gelişmesi konusunda çalışmalar yapması faydalı olacaktır. Bu tedavi türü geliştirilmesi için tüm sağlık sektörünün organize olarak çalışması önem arz etmektedir. Doktorlar, psikiyatristler, veterinerler, fizyoterapistler vb. sağlık grubu çalışanları bir araya gelerek tüm risk vb. olasılıkları (zoonoz hastalıklar vb.) göz önüne alarak bu tedavi şeklinin gelişmesinde çalışmalar yapabileceği gibi bu konuda bir proje olarak sokağa terk edilen hayvanların hayvan destekli terapiler için eğitilebilmesi büyük bir kazanç olacağı düşünülmektedir.

Eğitim alanında üniversiteler bu tedavi türünde uzman yetiştirmek için sertifika programları ya da lisansüstü bölümleri açılması önerilmektedir. Literatür taramasında hayvan destekli terapilerde at ve köpek kullanımının yoğunlukta olduğu gözlemlenmiştir. Hayvan destekli terapilerde özellikle ülkemizin doğal güzellikleri ve denizlerle çevrili olduğu düşünüldüğünde suda yaşayan hayvanların eğitimi ile büyük bir farkındalık oluşturulabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu tedavi türü geliştirildiğinde sağlık turizmi kapsamında ülkemize gelen sağlık turisti çeşidinde de artış sağlanacağı düşünülmektedir. Sağlık turizmi kapsamında gelen kesimin hem tatil hem sağlık düşüncesinden yola çıkarak Akdeniz ve Ege bölgesinde kurulacak Hayvan Destekli Terapi merkezlerine ilginin yoğun olacağı kaçınılmazdır. Böylelikle ekonomi açısından sağlık turizmi pazarına büyük bir talep oluşacağı düşünülmektedir.

İnsan hayvan etkileşimini arttırmak, insan ve hayvan sağlığını geliştirmek için politikalar geliştirilmeli ve bu ilişkiyi geliştirmeyi teşvik edecek uygulamalar gündeme alınmalıdır. Ayrıca bu konu üzerinde yapılan çalışmalar desteklenmeli ve klinik çalışmalara daha çok ağırlık verilmesi konusunda teşvik programları açılması önerilmektedir.

Kaynakça

1. Kurban, İ. (2021). Hipoterapi. İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi. https://cdn-acikogretim.istanbul.edu.tr/auzefcontent/20_21_Bahar/hiPpoterapi/1/index.html#ek_kaynaklar Erişim Tarihi:09.02.2022.

2. The Retreat York, <https://theretreatyork.org.uk/our-history/> Erişim Tarihi: 10.02.2022.

3. Elmacı DT, Cevizci S. Dog-assisted therapies and activities in rehabilitation of children with cerebral palsy and physical and mental disabilities. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 May 12;12(5):5046-60. doi: 10.3390/ijerph120505046. PMID: 25985307; PMCID: PMC4454953.

4. Cevizci S, Babaoğlu TÜ, Erginöz E, ve ark. İstanbul'un Beşiktaş İlçesinde Özel Bir Firmada Beyaz Yakalı Çalışanlarda Hayvan Beslemenin Psikolojik Stres, Düzenli Fiziksel Egzersiz ve Sigara İçme ile İlişkisi, *Nobel Med*, 2012;8(3), 52-59.

5. Cevizci S, Erginöz E, Baltaş Z. Ruh sağlığının iyileştirilmesinde destek bir tedavi yaklaşımı: Hayvan destekli tedavi. *Nobel Med*, (2009). 5, 4-9.

6. Cevizci S, Erginöz E, Baltaş Z. İnsan sağlığının iyileştirilmesine yönelik hayvan destekli tedaviler. *TAF Prev Med Bull*, 8, (2009b) 263-272.

7. Cevizci S, Şen HM, Güneş F, ve ark. Animal assisted therapy and activities in Alzheimer Disease, in: *Alzheimer's Disease*, Zerr I., Eds., InTech Publishing, Rijeka, 2013;303-325.

8. Ballarini G. Pet therapy. *Animals in human therapy. Acta Biomed*. 2003 Aug;74(2):97-100. English, Italian. PMID: 14509919.

9. Cevizci S, Erginöz E. İnsan sağlığı ile veteriner hekimlik uygulamalarının ilişkisi: "veteriner halk sağlığı". *İstanbul Üniv Vet Fak Derg*, 2008; 34, 49-62.

10. Gagnon J, Bouchard F, Landry M, ve ark. Implementing a hospital-based animal therapy program for children with cancer: a descriptive study. *Can Oncol Nurs J*. 2004 Fall;14(4):217-22. English, French. doi: 10.5737/1181912x144217222. PMID: 15635895.

11. Özkul, T, Sarıbaş T, Uzabacı E, ve ark. Türk Toplumunun Hayvan Hakları Kavramına Yaklaşımının Belirlenmesine Yönelik Bir Araştırma: II. Hayvan Sevgisi, Hayvanları Tanımlama, Hayvan Sahipliği ve Beslenme Alışkanlıklarına Yönelik Tutum Analizi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2013;19(2), 199-202. doi: 10.9775/kvfd.2012.7430

12. Cevizci S. Terapi Köpekleri ve Halk Sağlığı. *Veteriner Hekimlik ve Köpek Eğitimi Çalıştayı*, İstanbul, Türkiye, 21 Mart 2012.

13. Moretti F, De Ronchi D, Bernabei V, ve ark. Pet therapy in elderly patients with mental illness. *Psychogeriatrics*. 2011 Jun;11(2):125-9. doi: 10.1111/j.1479-8301.2010.00329.x. Epub 2010 Sep 14. PMID: 21707862.

14. Kamioka H, Okada S, Tsutani K, ve ark. Effectiveness of animal-assisted therapy: A systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther*

Med. 2014 Apr;22(2):371-90. doi: 10.1016/j.ctim.2013.12.016. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24731910.

15. Allison M, Ramaswamy M. Adapting Animal-Assisted Therapy Trials to Prison-Based Animal Programs. *Public Health Nurs.* 2016 Sep;33(5):472-80. doi: 10.1111/phn.12276. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27302852.

16. Charry-Sánchez JD, Pradilla I, Talero-Gutiérrez C. Animal-assisted therapy in adults: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2018 Aug; 32:169-180. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.06.011. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30057046.

17. Ambrosi C, Zaiontz C, Peragine G, Sarchi S, Bona F. Randomized controlled study on the effectiveness of animal-assisted therapy on depression, anxiety, and illness perception in institutionalized elderly. *Psychogeriatrics.* 2019 Jan;19(1):55-64. doi: 10.1111/psyg.12367. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30221438.

18. Brooks HL, Rushton K, Lovell K, ve ark. The power of support from companion animals for people living with mental health problems: a systematic review and narrative synthesis of the evidence. *BMC Psychiatry.* 2018 Feb 5;18(1):31. doi: 10.1186/s12888-018-1613-2. PMID: 29402247; PMCID: PMC5800290.

19. Peluso S, De Rosa A, De Lucia N, Antenora A, Illario M, Esposito M, De Michele G. Animal-Assisted Therapy in Elderly Patients: Evidence and Controversies in Dementia and Psychiatric Disorders and Future Perspectives in Other Neurological Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2018 May;31(3):149-157. doi: 10.1177/0891988718774634. Epub 2018 May 15. PMID: 29764282.

20. Klimova B, Toman J, Kuca K. Effectiveness of the dog therapy for patients with dementia - a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2019 Sep 6;19(1):276. doi: 10.1186/s12888-019-2245-x. PMID: 31492131; PMCID: PMC6731615.

21. Hui Gan GZ, Hill AM, Yeung P, ve ark. Pet ownership and its influence on mental health in older adults. *Aging Ment Health.* 2020 Oct;24(10):1605-1612. doi: 10.1080/13607863.2019.1633620. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31242754.

22. Friedmann E, Gee NR, Simonsick EM, ve ark. Pet Ownership Patterns and Successful Aging Outcomes in Community Dwelling Older Adults. *Front Vet Sci.* 2020 Jun 25; 7:293. doi: 10.3389/fvets.2020.00293. PMID: 32671105; PMCID: PMC7330097.

23. Hill JR, Ziviani J, Driscoll C. “The connection just happens”: Therapists’ perspectives of canine-assisted occupational therapy for children on the autism spectrum. *Aust Occup Ther J.* 2020 Dec;67(6):550-562. doi: 10.1111/1440-1630.12680. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32510649.

24. Rodríguez-Martínez MDC, De la Plana Maestre A, Armenta-Peinado JA, ve ark. Evidence of Animal-Assisted Therapy in Neurological Diseases in Adults: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 7;18(24):12882. doi: 10.3390/ijerph182412882. PMID: 34948491; PMCID: PMC8701659.

25. Veilleux A. Benefits and challenges of animal-assisted therapy in older adults: a literature review. *Nurs Stand.* 2021 Jan 13;36(1):28-33. doi: 10.7748/ns.2020.e11625. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33345484.

26. Stanley IH, Conwell Y, Bowen C, ve ark. Pet ownership may attenuate loneliness among older adult primary care patients who live alone. *Aging Ment Health.* 2014;18(3):394-9. doi: 10.1080/13607863.2013.837147. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24047314; PMCID: PMC3944143.

27. Amerine JL, Hubbard GB. Using Animal-assisted Therapy to Enrich Psychotherapy. *Adv Mind Body Med.* 2016 Summer;30(3):11-1. PMID: 27541053.

28. Chrusciel J, Letty A, Armaingaud D, Haÿ PÉ, Sanchez S. Impact des interventions assistées d’un animal sur le résident [Impact of animal-assisted interventions on the resident]. *Soins Gerontol.* 2019 Nov-Dec;24(140):12-14. French. doi: 10.1016/j.sger.2019.09.003. PMID: 31806171.

29. Dell C, Chalmers D, Stobbe M, ve ark. Animal-assisted therapy in a Canadian psychiatric prison. *Int J Prison Health.* 2019 Aug 29;15(3):209-231. doi: 10.1108/IJPH-04-2018-0020. Epub 2019 Mar 1. PMID: 31329041.

30. Hudson J, Ungar R, Albright L, ve ark. Robotic Pet Use Among Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2020 Oct 16;75(9):2018-2028. doi: 10.1093/geronb/gbaa119. PMID: 32789476; PMCID: PMC7566965.

31. Krause-Parello CA. Pet ownership and older women: the relationships among loneliness, pet attachment support, human social support, and depressed mood. *Geriatr Nurs.* 2012 May-Jun;33(3):194-203. doi: 10.1016/j.gerinurse.2011.12.005. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22321806.

32. Rodrigo-Claverol M, Malla-Clua B, Marquilles-Bonet C, Sol J, Jové-Naval J, Sole-Pujol M, Ortega-Bravo M. Animal-Assisted Therapy Improves Communication and Mobility among Institutionalized People with Cognitive

Impairment. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 14;17(16):5899. doi: 10.3390/ijerph17165899. PMID: 32823839; PMCID: PMC7459682.

33. Tkatch R, Wu L, MacLeod S, Ungar R, Albright L, Russell D, Murphy J, Schaeffer J, Yeh CS. Reducing loneliness and improving well-being among older adults with animatronic pets. *Aging Ment Health*. 2021 Jul;25(7):1239-1245. doi: 10.1080/13607863.2020.1758906. Epub 2020 May 2. PMID: 32363903.

34. Kretzler B, König HH, Hajek A. Pet ownership, loneliness, and social isolation: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2022 Oct;57(10):1935-1957. doi: 10.1007/s00127-022-02332-9. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35816194; PMCID: PMC9272860.

35. DePape AM, Lindsay S. Parents' experiences of caring for a child with autism spectrum disorder. *Qual Health Res*. 2015 Apr;25(4):569-83. doi: 10.1177/1049732314552455. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25246329.

36. O'Haire ME. Animal-assisted intervention for autism spectrum disorder: a systematic literature review. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jul;43(7):1606-22. doi: 10.1007/s10803-012-1707-5. PMID: 23124442.

37. Siewertsen CM, French ED, Teramoto M. Autism spectrum disorder and pet therapy. *Adv Mind Body Med*. 2015 Spring;29(2):22-5. PMID: 25831431.

38. Gabriels RL, Pan Z, Dechant B, ve ark. Randomized Controlled Trial of Therapeutic Horseback Riding in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Jul;54(7):541-9. doi: 10.1016/j.jaac.2015.04.007. Epub 2015 May 5. PMID: 26088658; PMCID: PMC4475278.

39. Egilson ST, Jakobsdóttir G, Ólafsson K, ve ark. Community participation and environment of children with and without autism spectrum disorder: parent perspectives. *Scand J Occup Ther*. 2017 May;24(3):187-196. doi: 10.1080/11038128.2016.1198419.

40. Harris A, Williams JM. The Impact of a Horse Riding Intervention on the Social Functioning of Children with Autism Spectrum Disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Jul 14;14(7):776. doi: 10.3390/ijerph14070776. PMID: 28708075; PMCID: PMC5551214.

41. Germone MM, Gabriels RL, Guérin NA, ve ark. Animal-assisted activity improves social behaviors in psychiatrically hospitalized youth with autism. *Autism*. 2019 Oct;23(7):1740-1751. doi: 10.1177/1362361319827411. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30818971.

42. Hill J, Ziviani J, Driscoll C, Teoh AL, Chua JM, Cawdell-Smith J. Canine Assisted Occupational Therapy for Children on the Autism Spectrum: A Pilot Randomised Control Trial. *J Autism Dev Disord.* 2020 Nov;50(11):4106-4120. doi: 10.1007/s10803-020-04483-7. PMID: 32266682.

43. Wijker C, Leontjevas R, Spek A, ve ark. Effects of Dog Assisted Therapy for Adults with Autism Spectrum Disorder: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *J Autism Dev Disord.* 2020 Jun;50(6):2153-2163. doi: 10.1007/s10803-019-03971-9. PMID: 30900194; PMCID: PMC7261269.

44. London MD, Mackenzie L, Lovarini M, Dickson C, Alvarez-Campos A. Animal Assisted Therapy for Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Parent perspectives. *J Autism Dev Disord.* 2020 Dec;50(12):4492-4503. doi: 10.1007/s10803-020-04512-5. PMID: 32333302.

45. Dimolareva M, Dunn TJ. Animal-Assisted Interventions for School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* 2021 Jul;51(7):2436-2449. doi: 10.1007/s10803-020-04715-w. PMID: 32990899.

46. Peters BC, Wood W, Hepburn S, Moody EJ. Preliminary Efficacy of Occupational Therapy in an Equine Environment for Youth with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2022 Sep;52(9):4114-4128. doi: 10.1007/s10803-021-05278-0. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34557985.

47. Kemeny B, Burk S, Hutchins D, Gramlich C. Therapeutic Riding or Mindfulness: Comparative Effectiveness of Two Recreational Therapy Interventions for Adolescents with Autism. *J Autism Dev Disord.* 2022 Jun;52(6):2438-2462. doi: 10.1007/s10803-021-05136-z. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34131850; PMCID: PMC8204925.

48. Urbanski BL, Lazenby M. Distress among hospitalized pediatric cancer patients modified by pet-therapy intervention to improve quality of life. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2012 Sep-Oct;29(5):272-82. doi: 10.1177/1043454212455697. PMID: 22907682.

49. Young JS. Pet therapy: dogs de-stress students. *J Christ Nurs.* 2012 Oct-Dec;29(4):217-21. doi: 10.1097/cnj.0b013e31826701a7. PMID: 23082615.

50. Marcus DA. The science behind animal-assisted therapy. *Curr Pain Headache Rep.* 2013 Apr;17(4):322. doi: 10.1007/s11916-013-0322-2. PMID: 23430707.

51. Calcaterra V, Veggiotti P, Palestrini C, ve ark. Post-operative benefits of animal-assisted therapy in pediatric surgery: a randomised study. *PLoS*

One. 2015 Jun 3;10(6):e0125813. doi: 10.1371/journal.pone.0125813. PMID: 26039494; PMCID: PMC4454536.

52. Matchock RL. Pet ownership and physical health. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 Sep;28(5):386-92. doi: 10.1097/YCO.0000000000000183. PMID: 26164613.

53. White JH, Quinn M, Garland S, ve ark. Animal-Assisted Therapy and Counseling Support for Women With Breast Cancer: An Exploration of Patient's Perceptions. *Integr Cancer Ther*. 2015 Sep;14(5):460-7. doi: 10.1177/1534735415580678. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25897045.

54. Nurenberg JR, Schleifer SJ, Shaffer TM, ve ark. Animal-assisted therapy with chronic psychiatric inpatients: equine-assisted psychotherapy and aggressive behavior. *Psychiatr Serv*. 2015 Jan 1;66(1):80-6. doi: 10.1176/appi.ps.201300524. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25269512.

55. Mims D, Waddell R. Animal Assisted Therapy and Trauma Survivors. *J Evid Inf Soc Work*. 2016 Sep-Oct;13(5):452-7. doi: 10.1080/23761407.2016.1166841. Epub 2016 May 21. PMID: 27210487.

56. Krause-Parello CA, Kolassa J. Pet Therapy: Enhancing Social and Cardiovascular Wellness in Community Dwelling Older Adults. *J Community Health Nurs*. 2016;33(1):1-10. doi: 10.1080/07370016.2016.1120587. PMID: 26813050.

57. Gilmer MJ, Baudino MN, Tielsch Goddard A, ve ark. Animal-Assisted Therapy in Pediatric Palliative Care. *Nurs Clin North Am*. 2016 Sep;51(3):381-95. doi: 10.1016/j.cnur.2016.05.007. PMID: 27497015.

58. Chubak J, Hawkes R, Dudzik C, ve ark. Pilot Study of Therapy Dog Visits for Inpatient Youth With Cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2017 Sep/Oct;34(5):331-341. doi: 10.1177/1043454217712983. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28614971; PMCID: PMC6711573.

59. Krause-Parello CA, Levy C, Holman E, ve ark. Effects of VA Facility Dog on Hospitalized Veterans Seen by a Palliative Care Psychologist: An Innovative Approach to Impacting Stress Indicators. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018 Jan;35(1):5-14. doi: 10.1177/1049909116675571. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895150.

60. Silva NB, Osório FL. Impact of an animal-assisted therapy programme on physiological and psychosocial variables of paediatric oncology patients. *PLoS One*. 2018 Apr 4;13(4):e0194731. doi: 10.1371/journal.pone.0194731. PMID: 29617398; PMCID: PMC5884536.

61. Ein N, Li L, Vickers K. The effect of pet therapy on the physiological and subjective stress response: A meta-analysis. *Stress Health*. 2018 Oct;34(4):477-489. doi: 10.1002/smi.2812. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29882342.

62. Altschuler EL. Animal-Assisted Therapy for Post-traumatic Stress Disorder: Lessons from “Case Reports” in Media Stories. *Mil Med*. 2018 Jan 1;183(1-2):11-13. doi: 10.1093/milmed/usx073. PMID: 29401355.

63. Friedman E, Krause-Parello CA. Companion animals and human health: benefits, challenges, and the road ahead for human-animal interaction. *Rev Sci Tech*. 2018 Apr;37(1):71-82. doi: 10.20506/rst.37.1.2741. PMID: 30209428.

64. Jones MG, Rice SM, Cotton SM. Incorporating animal-assisted therapy in mental health treatments for adolescents: A systematic review of canine assisted psychotherapy. *PLoS One*. 2019 Jan 17;14(1):e0210761. doi: 10.1371/journal.pone.0210761. PMID: 30653587; PMCID: PMC6336278.

65. Machová K, Součková M, Procházková R, ve ark. Canine-Assisted Therapy Improves Well-Being in Nurses. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 30;16(19):3670. doi: 10.3390/ijerph16193670. PMID: 31574899; PMCID: PMC6801790.

66. Hinic K, Kowalski MO, Holtzman K, ve ark. The Effect of a Pet Therapy and Comparison Intervention on Anxiety in Hospitalized Children. *J Pediatr Nurs*. 2019 May-Jun; 46:55-61. doi: 10.1016/j.pedn.2019.03.003. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30852256.

67. Yordy M, Brandon A, Harmon L. Animal-assisted therapy: Promoting a healthy work environment. *Nurs Manage*. 2020 Apr;51(4):24-30. doi: 10.1097/01.NUMA.0000657248.63754.fc. PMID: 32221125.

68. Quintal V, Reis-Pina P. Animal-Assisted Therapy in Palliative Care. *Acta Med Port*. 2021 Oct 1;34(10):690-692. doi: 10.20344/amp.13164. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32955417.

69. Lobato Rincón LL, Rivera Martín B, Medina Sánchez MÁ, ve ark. Effects of Dog-Assisted Education on Physical and Communicative Skills in Children with Severe and Multiple Disabilities: A Pilot Study. *Animals (Basel)*. 2021 Jun 10;11(6):1741. doi: 10.3390/ani11061741. PMID: 34200895; PMCID: PMC8230480.

70. Feng Y, Lin Y, Zhang N, ve ark. Effects of Animal-Assisted Therapy on Hospitalized Children and Teenagers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr Nurs*. 2021 Sep-Oct; 60:11-23. doi: 10.1016/j.pedn.2021.01.020. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33582447.

71. Martin F, Bachert KE, Snow L, ve ark. Depression, anxiety, and happiness in dog owners and potential dog owners during the COVID-19 pandemic in the United States. *PLoS One*. 2021 Dec 15;16(12):e0260676. doi: 10.1371/journal.pone.0260676. PMID: 34910761; PMCID: PMC8673598.

72. Krouzecky C, Aden J, Hametner K, ve ark. Fantastic Beasts and Why It Is Necessary to Understand Our Relationship-Animal Companionship under Challenging Circumstances Using the Example of Long-Covid. *Animals (Basel)*. 2022 Jul 25;12(15):1892. doi: 10.3390/ani12151892. PMID: 35892542; PMCID: PMC9330774.

73. Steiner H, Kertesz Z. Effects of therapeutic horse riding on gait cycle parameters and some aspects of behavior of children with autism. *Acta Physiol Hung*. 2015 Sep;102(3):324-35. doi: 10.1556/036.102.2015.3.10. PMID: 26551748.

74. Anderson S, Meints K. Brief Report: The Effects of Equine-Assisted Activities on the Social Functioning in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Oct;46(10):3344-52. doi: 10.1007/s10803-016-2869-3. PMID: 27457363; PMCID: PMC5040734.

75. Borgi M, Loliva D, Cerino S, ve ark. Effectiveness of a Standardized Equine-Assisted Therapy Program for Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jan;46(1):1-9. doi: 10.1007/s10803-015-2530-6. PMID: 26210515.

76. Rigby BR, Grandjean PW. The Efficacy of Equine-Assisted Activities and Therapies on Improving Physical Function. *J Altern Complement Med*. 2016 Jan;22(1):9-24. doi: 10.1089/acm.2015.0171. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26654868.

77. Stergiou A, Tzoufi M, Ntzani E, ve ark. Therapeutic Effects of Horseback Riding Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017 Oct;96(10):717-725. doi: 10.1097/PHM.0000000000000726. PMID: 28252520.

78. Tan VX, Simmonds JG. Parent Perceptions of Psychosocial Outcomes of Equine-Assisted Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018 Mar;48(3):759-769. doi: 10.1007/s10803-017-3399-3. PMID: 29196865.

79. Pohl P, Carlsson G, Bunketorp Käll L, ve ark. A qualitative exploration of post-acute stroke participants' experiences of a multimodal intervention incorporating horseback riding. *PLoS One*. 2018 Sep 20;13(9):e0203933. doi: 10.1371/journal.pone.0203933. PMID: 30235246; PMCID: PMC6147507.

80. Collado-Mateo D, Lavín-Pérez AM, Fuentes García JP, ve ark. Effects of Equine-Assisted Therapies or Horse-Riding Simulators on Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 31;56(9):444. doi: 10.3390/medicina56090444. PMID: 32878327; PMCID: PMC7557603.

81. Jeon BJ, Son SM. Social interaction changes in people with intellectual disabilities through the application of equine-assisted intervention in Korea. *Am J Transl Res*. 2021 Apr 15;13(4):3573-3581. PMID: 34017538; PMCID: PMC8129379.

82. Zoccante L, Marconi M, Ciceri ML, ve ark. Effectiveness of Equine-Assisted Activities and Therapies for Improving Adaptive Behavior and Motor Function in Autism Spectrum Disorder. *J Clin Med*. 2021 Apr 16;10(8):1726. doi: 10.3390/jcm10081726. PMID: 33923582; PMCID: PMC8073280.

83. Zadnikar M, Kastrin A. Effects of hippotherapy and therapeutic horseback riding on postural control or balance in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Aug;53(8):684-91. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03951.x. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21729249.

84. Whalen CN, Case-Smith J. Therapeutic effects of horseback riding therapy on gross motor function in children with cerebral palsy: a systematic review. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2012 Aug;32(3):229-42. doi: 10.3109/01942638.2011.619251. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22122355.

85. Matusiak-Wieczorek E, Małachowska-Sobieska M, Synder M. Influence of Hippotherapy on Body Balance in the Sitting Position Among Children with Cerebral Palsy. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2016 Mar 23;18(2):165-175. doi: 10.5604/15093492.1205024. PMID: 28155825.

86. Charry-Sánchez JD, Pradilla I, Talero-Gutiérrez C. Effectiveness of Animal-Assisted Therapy in the Pediatric Population: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies. *J Dev Behav Pediatr*. 2018 Sep;39(7):580-590. doi: 10.1097/DBP.0000000000000594. PMID: 29994814.

87. Martín-Valero R, Vega-Ballón J, Perez-Cabezas V. Benefits of hippotherapy in children with cerebral palsy: A narrative review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Nov;22(6):1150-1160. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.07.002. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30017618.

88. Matusiak-Wieczorek E, Dziankowska-Zaborszczyk E, Synder M, ve ark. The Influence of Hippotherapy on the Body Posture in a Sitting Position among Children with Cerebral Palsy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 19;17(18):6846. doi: 10.3390/ijerph17186846. PMID: 32961681; PMCID: PMC7558765.

89. Moraes AG PT, MSc, Copetti F PhD, Ângelo VR BS, Chiavoloni L BS, de David AC PhD. Hippotherapy on postural balance in the sitting position of children with cerebral palsy - Longitudinal study. *Physiother Theory Pract.* 2020 Feb;36(2):259-266. doi: 10.1080/09593985.2018.1484534. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29889590.

90. Lightsey P, Lee Y, Krenek N, ve ark. Physical therapy treatments incorporating equine movement: a pilot study exploring interactions between children with cerebral palsy and the horse. *J Neuroeng Rehabil.* 2021 Sep 6;18(1):132. doi: 10.1186/s12984-021-00929-w. PMID: 34488800; PMCID: PMC8422664.

91. Mandrá PP, Moretti TCDF, Avezum LA, Kuroishi RCS. Animal assisted therapy: systematic review of literature. *Codas.* 2019 Jun 27;31(3):e20180243. Portuguese, English. Doi: 10.1590/2317-1782/20182018243. PMID: 31271584.

BÖLÜM XIV

GÜNCEL YÜKSEK YARGI KARARLARI IŞIĞINDA AYDINLATILMIŞ ONAM

Informed Consent in The Light of Current Supreme Court Decisions

Nusret AYAZ¹ & Anıl Çağrı KABAL²

¹ (Dr. Öğr. Üyesi) Malatya Turgut Özal Üniversitesi
Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Malatya,
Türkiye. E-mail: nusretayaz@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9302-2820

² (Uzm. Dr.) T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu
Malatya Grup Başkanlığı, Malatya, Türkiye.
E-mail: anilcagri.kabal@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4819-9093

1. Giriş

A nayasamızın 17. Maddesinde “Tıbbî zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbî deneylere tâbi tutulamaz” olarak belirtildiği üzere vücut dokunulmazlığı temel bir insan hakkıdır. Tüm tıbbi müdahaleler vücut dokunulmazlığı ilkesinden 1219 Sayılı Tababet ve Şuabatı San’atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun ile yetkilendirilen hekimler tarafından yapılması şartı ile istisna tutulmuştur. (1,2) Hastanın kendi üzerinde uygulanacak tüm tıbbi müdahaleler konusunda bilgilendirilmesi ve yapılacak işlemler yönünden rızasının alınması gerekliliği bu istisnanın olmazsa olmaz ön şartıdır. (3) Bu husus 1219 Sayılı Tababet ve Şuabatı San’atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun’un 70. Maddesinde “tabipler, dış tabipleri ve dişçiler yapacakları her nevi ameliye için hastanın, hasta küçük veya tahtı hacirde ise veli veya vasisinin evveleminde muvafakatini alırlar” şeklinde ifade edilmiştir. Tıp biliminde akıl almaz hızla yaşanan gelişme ve ilerlemeler neticesinde hekimler tarafından

uygulanan tedavi ve tanı yöntemlerinin çok çeşitli olması ve riskler barındırması sebebiyle hastaların kendilerine uygulanacak her türlü tıbbi müdahale konusunda alternatifleriyle birlikte bilgilendirilmesi ve rızasının alınması elzem hale gelmiştir. Bu durum güncel hukukumuzda “Aydınlatılmış Onam” olarak tanımlanmaktadır. (3,4)

Hasta rızasının alınması gerekliliği T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Hasta Hakları Yönetmeliği 24. Maddesine göre “Tıbbi müdahalelerde hastanın rızası gerekir. Hasta küçük veya mahcur ise velisinden veya vasisinden izin alınır” şeklinde ifade edilmiştir. Yönetmeliğin 31. Maddesinde ise rızanın varlığından söz edebilmek için “Rıza alınırken hastanın veya kanuni temsilcisinin tıbbi müdahalenin konusu ve sonuçları hakkında bilgilendirilip aydınlatılması” şartının arandığı görülmektedir. Hastaya yapılan aydınlatmanın geçerlilik şartları yönetmeliğin 18. Maddesinde “Bilgi, mümkün olduğunca sade şekilde, tereddüt ve şüpheye yer verilmeden, hastanın sosyal ve kültürel düzeyine uygun olarak anlayabileceği şekilde verilir” olarak ifade edilmiştir. (5)

Türk Tabipler Birliği tarafından yayınlanan “Hekimlik Meslek Etiği Kuralları” 26. Maddesine göre ise aydınlatılmış onam kavramı “Hekim hastasını, hastanın sağlık durumu ve konulan tanı, önerilen tedavi yönteminin türü, başarı şansı ve süresi, tedavi yönteminin hastanın sağlığı için taşıdığı riskler, verilen ilaçların kullanılışı ve olası yan etkileri, hastanın önerilen tedaviyi kabul etmemesi durumunda hastalığın yaratacağı sonuçlar, olası tedavi seçenekleri ve riskleri konularında aydınlatır” şeklinde tanımlanmıştır. Aydınlatılmış onamın geçerlilik şartı da 26. Maddenin alt bendinde “Yapılacak aydınlatma hastanın kültürel, toplumsal ve ruhsal durumuna özen gösteren bir uygunlukta olması gerektiği, bilgiler hasta tarafından anlaşılabilir biçimde verilmesi, hastanın dışında bilgilendirilecek kişileri, hastanın kendisinin belirlemesi gerektiği, sağlıkla ilgili her türlü girişim, kişinin özgür ve aydınlatılmış onamı ile yapılabileceği, alınan onam, baskı, tehdit, eksik aydınlatma ya da kandırma yoluyla alındıysa geçersiz olacağı” şeklinde ortaya konmuştur. (6)

Aydınlatılmış onamın kabul edilebilir olması için ilgili yönetmelik ve kanunlarda net olarak ortaya konan usul ve esaslar dışında yaygın hukuk kurallarınca temellenen bazı hususlarda mevcuttur. (7) Öncelikle aydınlatılmış onamın tanı, tedavi ve tıbbi müdahaleyi yapacak hekim tarafından bizzat yapılması gerekmektedir. (8) Aydınlatmanın hukuki fiil ve rıza ehliyeti olan hastanın kendisine yapılması sonrasında rızasının alınması gerekmektedir. Hukuki fiil ve rıza ehliyeti olan hastanın yazılı olarak izin vermesi halinde aydınlatma hastanın yakınına da yapılmalı onun da rızası alınmalıdır. (9)

Hastanın on sekiz yaşının altında olduğu durumlarda mevcut sağlık sorununu anlayabilecek durumda olan çocuklar söz konusu ise aydınlatma hem küçüğe hem de yasal vasisine yapılmalı sonrasında hem hastanın kendisinden hem de yasal vasisinden onam alınması gerekmektedir. Tıbbi durumu anlayamayacak durumda olan çocuklar için hem aydınlatma yapılması hem de onam alınması yasal vasi ile yapılmalıdır. (10) Benzer durum yaş olarak yetişkin kabul edilen lakin hukuki fiil ve rıza ehliyeti olmayan hastalar içinde söz konusudur. Bu hallerde aydınlatma ve sonrasında onam alınması yasal vasi ile yapılır hali hazırda yasal vasi yoksa gecikmesinde sakınca olmayan hallerde yasal vasi atanması için ilgili mahkemeye başvurulması gerekmektedir. (11)

Aydınlatılmış onamın aranmayacağı hallerde pek tabii mevcuttur. Bunlardan ilki acil ve ivedi tıbbi haller olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanın kendinden ve yakınından rızasının alınmasının mümkün olmadığı veya rıza alınması işlemlerinin sebebiyet verdiği gecikmeye tahammülün olmadığı, acil ve yaşamı tehdit eden durumlarda aydınlatılmış onam şartı ortadan kalkmaktadır. (4,12) Hasta Hakları Yönetmeliği 24. Madde de “Hastanın rızasının alınmadığı hayati tehlikesinin bulunduğu ve bilincinin kapalı olduğu acil durumlar ile hastanın bir organının kaybına veya fonksiyonunu ifa edemez hale gelmesine yol açacak durumun varlığı halinde, hastaya tıbbi müdahalede bulunmak rızaya bağlı değildir. Bu durumda hastaya gerekli tıbbi müdahale yapılarak durum kayıt altına alınır” şeklinde ifade edilmiştir. (5) Bu durum hukuk doktrininde varsayılan rıza olarak ifade edilmektedir. (13) Halk sağlığını tehdit eden salgın hastalıklar ve bunlara yönelik tedbirler açısından kamunun üstün yararı ilkesi de aydınlatılmış onamın aranmayacağı hallerden biridir. (14) Aydınlatılmış onamın aranmayacağı bir diğer hal kamu ve kendi sağlığı açısından tehlikeler barındıran akıl hastalarının tedavi, gözlem ve tedbir amacıyla alıkonulması gerektiren hallerdir. (15) Son olarak Türk Ceza Kanunu 32/1, 57/7, 191/2, 227/8 ve 287/7 maddelerinde tanımlanan tedavi ve koruma amaçlı güvenlik tedbirleri de aydınlatılmış onamın aranmayacağı hallere örnek olarak verilebilir. (16)

2. Yüksek Yargı Kararlarında Örnekler

Yüksek yargı (Danıştay ve Yargıtay) temyiz kararları incelendiğinde tıbbi uygulama hatası kapsamında yapılan yargılamalarda hekimlerin gerçekleştirdiği tıbbi müdahale ve tedavilerden kaynaklanan hatalar kadar aydınlatılmış onamın varlığına ve usulüne uygun olarak yapılmasına da büyük önem verildiği görülmektedir. Yüksek yargı kararlarında hekime gerçekleştirdiği tıbbi uygulama ve tedaviler sebebiyle kusur verilmediği, lakin aydınlatılmış onamın yokluğu

veya usulüne uygun olarak alınmaması nedeniyle kusur verildiği davalar tespit edilmiştir. (17,18)

Aydınlatılmış onama dair esas ve usuller ilgili kanunun ve yönetmeliklerde özellikle hastanın, yasal vasisinin ve hastanın izni halinde yakınının mevcut durumu net olarak anlayabileceği şekilde yapılması yönünden net ifadeler içermektedir. (19) Lakin aydınlatılmış onamın usulüne dair şekil şartının öngörüldüğü durumlar dışında (Hasta Hakları Yönetmeliği 18. Madde 3. Bent, 20., 25., 29. ve 34. Madde gibi) net bir şekil şartı tanımlanmamıştır. (5) Yargıtay 3. Hukuk Dairesi 2021/165 Esas 2021/10553 Karar sayılı temyiz kararındaki “aydınlatılmış onamda, ispat külfetinin hekim ya da hastanede olduğu gözetilerek” ifadesi yüksek yargı içtihatlarında aydınlatılmış onamın yapıldığına dair ispat yükümlüğünün hekimlere ve hastane idaresine yüklediğini göstermektedir. (3,17) Yargıtay 13. Hukuk Dairesi’nin 2015/32882 Esas 2016/24003 Karar sayılı temyiz kararındaki “Bu sebeple yazılı ve hastanın kendi el yazısı ile aydınlatılmış onamının aldığına dair ifadesi olan aydınlatılmış onam formları ispat yükümlülüğü açısından önemlidir. Dosyaya ibraz edilen onam formu matbu olup, davalı tarafın, davacıyı bu konuda bilgilendirdiği ve gerekli açıklamaları yaparak uyardığı hususu ve davacının yeterli derecede aydınlatılıp aydınlatılmadığı, operasyonun komplikasyonlarının bilinmesi halinde dahi bu operasyona davacının rıza gösterip göstermeyeceğinin tespit edilemediği” ifadesi hastanın, yasal vasisinin ve hastanın izni halinde yakınının sözel ve ayrıntılı olarak anlayabileceği şekilde aydınlatılması yapılmadan matbu aydınlatılmış onam formları ile alınan rızaların da yüksek yargı içtihatlarına göre hekimler için ispat yükümlülüğünü sağlamakta bazı hallerde yeterli olmayacağını ortaya koymaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında tanı, tedavi ve cerrahi operasyonlar başta olmak tüm tıbbi müdahalelerde hekimlerin hastayı, yasal vasisini ve hastanın izni halinde yakınına muhatapın mevcut durumu net bir olarak durumu anlayabileceği şekilde öncelikle sözel olarak aydınlatması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Sözel aydınlatmada ifade edilen tüm cümlelerin mümkün olduğunca bire bir yazılı hale getirilmesi sonrası hastanın, yasal vasisinin ve hastanın izni halinde yakınının imzaları ile resmi olarak kayıt altına alınması elzemdir.

Kozmetik ve estetik amaçlı yapılan tıbbi müdahaleler dışındaki tüm tıbbi müdahaleler hukuki olarak vekâlet sözleşmesi kapsamında değerlendirilmektedir. Vekâlet sözleşmesi kapsamında değerlendirilen tıbbi müdahalelerde başarı ve şifa garantisi aranmaz. (20) Kozmetik ve estetik amaçlı yapılan tıbbi müdahaleler ise hukuki olarak eser sözleşmesi kapsamında değerlendirilmektedir. Eser sözleşmesi kapsamında yapılan tıbbi müdahalelerde

işlem öncesi vaade dilenin sonucun başarılı şekilde ortaya konması şartı aranır. (21) Aydınlatılmış onamla ilgili yukarıda bahsedilen usul ve esaslar hukuki olarak vekâlet sözleşmesi kapsamına giren tanı, tedavi ve tıbbi müdahaleler için ortaya konulmuştur. Ortaya konulan bu bilgiler kozmetik ve estetik amaçlı tıbbi müdahaleler içinde geçerlidir. Lakin vaadedilen sonucun ortaya konması şartı aranan kozmetik ve estetik tıbbi müdahalelerde dikkat edilmesi gereken ekstra birkaç ayrıntı daha vardır. Yargıtay 15. Hukuk Dairesi 2018/5523 Esas 2019/801 Karar sayılı temyiz kararındaki “davacıdan alınan aydınlatılmış onam formuna eklenen -Kaşlarımdaki asimetrinin kısmen düzeltilebileceği bana anlatıldı Ayrıca kaşlarımda fazla kaldırılmasını istemiyorum- şeklinde ifade edilen kısım, iş sahibi tarafından yazılıp paraf edilmemiştir. Bu haliyle aydınlatmanın yeterli olduğundan söz edilemez” ifadesi vaadedilen sonucun ortaya konmadığı iddiası ile hastanın ilgili hekim hakkında açtığı hukuk davasında hekimin aydınlatılmış onam alırken vaadedilen sonuç olarak hastaya sunduğu görünümü ispatlamasında sorunlar ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenle estetik ve kozmetik tıbbi müdahale yapan hekimlerin normal tıbbi müdahalelerde alınan aydınlatılmış onam prosedüründen farklı olarak hastaya vaadedilen görünümün ispatı açısından hasta ile müdahale öncesi yapılan görüşmelerde vaadedilen görünüme dair şablonlarında hasta tarafından yazılı ve aydınlatılmış olarak onaylanması gerekmektedir. Estetik ve kozmetik müdahaleler öncesi yapılan görüşmelerin ve onam aydınlatması işlemlerinin hastanın da rızası dahilinde video kaydı altına alınmasını ek olarak tavsiye edebiliriz.

Tüm major tanı, tedavi ve tıbbi müdahalelerde yukarıda belirtildiği üzere usulüne uygun olarak aydınlatılmış onamın alması gerektiği aşikârdır. (7,22) Lakin kan-idrar örneği alma, ultrasonografi ve direk grafi çekilmesi gibi az riskli ve herkes tarafından bilindiği varsayılan işlemler öncesi zaman ve emek kaybına neden olmamak için aydınlatılmış onam şartı aranmamaktadır. İntramusküler enjeksiyon ve damar yolu açma gibi işlemlerin de herkes tarafından olası riskleri ve amacı bilinen minimal invaziv tedavi uygulama yöntemi olarak görülmekteydi hatta T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 10.06.2019 tarih ve 2019/11 sayılı genelgesinde sözel olarak aydınlatmanın yeterli olacağına dair ifadeler içermekteydi. (23) Lakin günümüzde herkes tarafından olası riskleri bilindiği varsayılan minör işlemlerden (intramusküler enjeksiyon ve damar yolu açma gibi) önce aydınlatılmış onam alınmaması sebebiyle ortaya çıkabilecek zararlar sonrası hekimler ve yardımcı sağlık personelleri ceza ve hukuk davaları ile karşı karşıya kalabilmektedir. Danıştay 10. Dairesi'nin 2020/6703 Esas ve 2021/1933 Karar sayılı temyiz kararında geçen “davacının enjeksiyon öncesi enjeksiyonun

komplikasyonları hakkında bilgilendirilerek rızasının alındığına ilişkin aydınlatılmış onam belgesinin olmadığı, dolayısıyla enjeksiyon uygulaması öncesi komplikasyonlar hakkında bilgilendirme yapılarak onam alınmamış olmasının davacıda, sağlık hizmetinin gerektiği gibi yürütülmediği konusunda endişe ve üzüntüye yol açtığı” ifadeleri ile manevi tazminata hükmedilmesi kararının onandığı görülmüştür. Yargıtay 13. Hukuk Dairesi’nin 2015/11729 Esas ve 2016/9861 Karar sayılı temyiz kararında geçen “davacının yapılan enjektör öncesi, enjektörün komplikasyonları konusunda bilgilendirildiğine ilişkin aydınlatılmış onam düzenlendiği davalı tarafça ispat edilememiştir. Vekil özenle davranma zorunda olup, en hafif kusurundan bile sorumludur. O nedenle davalı hastanenin meslek alanı içinde olan bütün kusurları, hafifte olsa sorumluluğun unsuru olarak kabul edilmelidir” ifadeleri ile manevi tazminata hükmedilmemesi kararının bozulduğu görülmüştür. Yukarıda belirtilen bu karar bize tamamıyla doğru endikasyonda ve doğru şekilde uygulanan intramusküler enjeksiyon sonrası yazılı ve imzalı aydınlatılmış onam belgesi alınmadığından sebeple doğan zararlar yönünden hekimlere ve yardımcı sağlık personellerine manevi tazminat cezasına hükmedildiği göstermektedir. (24) Yüksek yargı kararlarında ortaya çıkan bu durum sonrası T.C. Sağlık Bakanlığı Hukuk Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nün Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne göndermiş olduğu 18.03.2020 tarihli yazıdaki; “yargı kararlarında yapılan tıbbi uygulamanın sonuçları ve olası komplikasyonları hakkında hastanın rızasının alındığının ispatlanamaması ve Bakanlıkça dosyaya belge sunulmaması sebebiyle manevi tazminat taleplerinin kısmen kabul edilmeye başlandığı belirtilmesi üzerine, yargı kararları esas alınarak enjeksiyon ve damar yolu açma gibi küçük tıbbi ameliyeler de dâhil bütün tıbbi işlemler için ilgililerin bilgilendirilmiş yazılı onamlarının alınmasının ispat bakımından uygun olacağı” ifadeleri ile oluşabilecek cezai ve hukuki yaptırımlardan korunmak amacıyla tavsiye kararı ortaya konmuştur. (24) Bu durum bize yakın gelecekte düzgün bir şekilde yapılan kan-idrar örneği alma, ultrasonografi ve direk grafi çekilmesi gibi az riskli ve herkes tarafından bilindiği varsayılan işlemler öncesi bile yazılı aydınlatılmış onam alınmaması ve zarar doğması halinde hekimler ve yardımcı sağlık personellerinin hukuk ve ceza davaları ile karşı karşıya kalabileceklerini göstermektedir. Lakin saygı değer yüksek yargı mensubu hâkimlerimizin gözardı ettikleri durumsa Türkiye sağlık sistemindeki inanılmaz iş yükünde bu durumun sürdürülebilir olmadığıdır. Tüm bu bilgiler ışığında tavsiyemiz herkes tarafından olası riskleri, hangi amaçla ve neden uygulandığı bilinen minimal invaziv tanı ve tedavi işlemlerinde dahi öncelikle sözel aydınlatma yapılması sonrasında bu ifadelerin yazılı hale getirildiği aydınlatılmış onamın alınmasıdır.

Son olarak aydınlatılmış onam konusunda değineceğimiz konu hekim tarafından önerilen ve hasta tarafında kabul edilmeyen tanı ve tedavi işlemlerine yönelik hastanın reddine dair aydınlatılmış onamın yazılı olarak alınmasının gerekip gerekmediği hususudur. (25) Bu husus güncel olarak yüksek yargı kararlarında sık rastlanan down sendromuna yönelik 2’li ve 3’lü tarama testi sonucu hekim tarafından önerilen amniosentez ile tanı işleminin hasta tarafından reddedilmesi sonrası aydınlatılmış onamın yazılı olarak alınıp alınması üzerinden örneklenecektir. Ankara 1. Asliye Hukuk Mahkemesi’nde görülen davada “xx.xx.2012 tarihli muayene kaydında tarama testi, A/S ve ayrıntılı USG kaydı bulunduğu, aynı tarihli kayıta üçlü tarama testinin sonucu olan 1/51 oranı notunun olduğu, tarama testinde down sendromlu çocuk olma riskinin 1/51 oranında yüksek çıktığı bilgisinin doktor tarafından bilinmesine rağmen, doktorun bu hususta hastayı aydınlattığına ve hastanın A/S testinin yapılmasını reddettiğine ilişkin hiçbir kaydın bulunmadığı, bu nedenle doktorun %100 kusurlu olduğunun kabulü ile” hekim yönünden tazminat kararı verildiği görülmüştür. Ankara Bölge Adliye Mahkemesi 23. Hukuk Dairesi’nin 2017/712 Esas 2018/1211 Karar sayılı kararında; “ doktorun hastayı A/S testi hususunda aydınlattığına dair davacının imzasını taşıyan yazılı onam alınmasına gerek bulunmadığı, zira sigortalı doktorun kendisinin yapamayacağı bir işlemle ilgili davacıdan imzalı, yazılı onam almasının beklenemeyeceği, doktorun gebeliğin haftasına uygun olarak gerekli tarama testlerini, A/S ve USG tetkiklerini istediği, sonuç olarak doktorun tıbbî kötü uygulamasının bulunmadığı ve A/S testi hususunda davacının aydınlatıldığını ispatlandığı gerekçesiyle ilk derece mahkemesi kararının kaldırılmasına” yönelik hüküm kurulduğu görülmüştür. Yargıtay 11. Hukuk Dairesinin 2018/5309 Esas 2019/7607 Karar sayılı temyiz kararındaki “bebeğin down sendromlu olup olmadığının tespiti için kesin tanı yöntemlerine başvurulması gerekmekte, ancak bu yöntemler de düşük gibi riskleri beraberinde getirmektedir. Bu durumda hekim, üçlü tarama testi sonucunda elde edilen sonucu, kesin tanı için başvurulabilecek yöntemleri, bu yöntemlerin risklerini, yukarıda açıklanan mevzuat hükümleri gereğince ve usulünce anneye açıklamalı, onu aydınlatmalıdır. Aydınlatma yükümlülüğünün yerine getirildiğini ispat yükü ise hekimdedir. Davanın reddine karar verilmesi doğru olmamış, hükmün bu nedenle temyiz eden davacılar yararına bozulması gerekmektedir” şeklinde ifade edilen gerekçe sonrası bozma kararı verildiği görülmüştür. Ankara Bölge Adliye Mahkemesi 23. Hukuk Dairesince bozma kararına direnme kararı vermiştir. Bunun üzerine Yargıtay Hukuk Genel Kurulu’nun 2020/11-592 Esas 2022/356 Karar sayısı ve oy çokluğu ile verdiği kesin karara göre; “hekimin gebeliğin haftasına uygun olarak gerekli tarama

testlerini, amniosentez ve ayrıntılı USG gibi tetkikleri önerdiği, davacıyı amniosentez ve down sendromu hususunda aydınlattığı, davacının kendi iradesi gereğince amniosentez testini ve ayrıntılı USG'yi yaptırmadığının anlaşıldığı buna göre amniosentez hususunda aydınlatıldığına dair imzasını taşıyan yazılı onam alınmasına gerek olmadığı” ifadeleri ile Yargıtay 11. Hukuk Dairesinin 2018/5309 Esas 2019/7607 Karar numaralı bozma kararının yerinde olmadığına Ankara Bölge Adliye Mahkemesi 23. Hukuk Dairesinin direnme kararının onandığı görülmüştür.

3. Sonuç

Yargıtay Hukuk Genel Kurulunca verilen bu karar hastaya önerilen tanı ve tedavi işleminin reddine dair ayrıca yazılı aydınlatılmış onam alınmasına gerek olmadığı, tıbbi duruma yönelik tutulan protokol defterleri, epikriz vb. diğer tıbbi evrakların aydınlatılmış onama yönelik ispat yükümlüğünü karşıladığını göstermektedir.

Kaynakça

1. 1219 Sayılı Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun. T.C. Resmî Gazete, sayı: 863, 14 Nisan 1928.
2. T.C. Anayasası 17. Madde T.C. Resmî Gazete, sayı: 17863 (Mükerrer) , 18 Kasım 1982.
3. Hakeri H. Tıp Hukuku. 9. Baskı. Türkiye: Seçkin Yayınları; 2015.
4. Duysak M. Hekimin tıbbi uygulama hatalarından doğan cezai sorumluluğu. Ankara Barosu Hukuk Gündemi Derg. 2009;3(5):25–38.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Hasta Hakları Yönetmeliği. T.C. Resmî Gazete, sayı: 23420, 1 Ağustos 1998. Son Değişiklik 16 Ocak 2019 [Internet]. T.C. Resmi Gazete. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4847&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>. Erişim Tarihi 10 Ekim 2022.
6. Türk Tabipler Birliği Merkez Konseyi. Hekimlik Meslek Etiği Kuralları [Internet]. Türk Tabipler Birliği Resmi Web Sitesi. https://www.ttb.org.tr/yayin_goster.php?Guid=0ec78cec-9474-11e7-914a-a458ccf77150. Erişim Tarihi 10 Ekim 2022.
7. Subaşı İ. Hekimin Aydınlatma Yükümlülüğü: Aydınlatılmış Onam, Tazminat Sorumluluğu. 1. Baskı. Türkiye: Seçkin Yayıncılık; 2016.

8. Özdemir H. Özel Hukukta Teşhis ve Tedavi Sözleşmesi. 1. Baskı. Türkiye: Yetkin Yayıncılık; 2004.
9. Sert G. Hasta Hakları Uluslararası Bildirgeler ve Tıp Etiği Çerçevesinde. 1. Baskı. Türkiye: Babil Yayınları; 2004.
10. Gemici HB, Göksoy ÖE, Doğan A, Doğan M, Arıca V. Çocuklarda aydınlatılmış onamda güncel yaklaşımlar. J Clin Exp Investig. 2014;5(3):496–503.
11. Ekmekçi PE, Arda B. Yaşlılık ve etik sorunlar; sağlık hakkı, özerkliğe saygı ilkesi ve aydınlatılmış onam. Türkiye Klin J Med Ethics. 2015;23(2):65–72.
12. Özaslan A, Kolusayın Ö. Hekimin Yasal Sorumlulukları. Adli Tıp Ders Kitabı. 1st ed. Türkiye: İstanbul Üniversitesi Yayınları Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 2011.
13. Çilingiroğlu C. Tıbbi Müdahaleye Rıza. 1. Baskı. Türkiye: Filiz Kitabevi; 1993.
14. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu T.C. Resmî Gazete, sayı: 1489, 24 Nisan 1930. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.3.1593>. Erişim Tarihi 10 Ekim 2022.
15. Türk Medeni Kanunu. T.C. Resmî Gazete, sayı: 24607, 8 Aralık 2001. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.3.1593>. Erişim Tarihi 10 Ekim 2022.
16. Türk Ceza Kanunu. T.C. Resmî Gazete, sayı: 25611, 12 Ekim 2004. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=5237&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>. Erişim Tarihi 10 Ekim 2022.
17. Celbiş O, Keser H, Börk T, Öner BS. Yüksek Yargı Kararlarında Tıbbi Uygulama Hataları. 1st ed. Türkiye: Akademisyen Yayınları; 2018.
18. Mat E, Yıldız G, Kale A, Mat TY. Yargıtay kararları ışığında jinekolojik vakalarda aydınlatılmış onam. Tıp Hukuku Derg. 2021;10(19):119–42.
19. Kurt MG. Tıbbi müdahalelerde aydınlatılmış onam. Türkiye Barolar Birliği Derg. 2020;2020(146):187–218.
20. Polat O, Pakiş I. Tıbbi uygulama hatalarında hekim sorumluluğu. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2011;(3):119–25.
21. Arıncı A, Usta S. Estetik amaçlı tıbbi müdahalelerde hekimin hukuki sorumlulukları ve eser sözleşmesi. Turkish J Plast Surg. 2016;25(2):84–93.
22. Güler Z. İnsan Hakları Açısından Aydınlatılmış Onam. 1. Baskı. Türkiye: Seçkin Yayınları; 2021. 51–57 p.

23. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2019/11 Sayılı Enjeksiyon Uygulamaları Hakkında Genelge. T.C. <https://shgmhastahakdb.saglik.gov.tr/TR-55483/201911-sayili-enjeksiyon-uygulamaları-hakkında-genelge.html>. Erişim tarihi 10 Ekim 2022.

24. Kaya K, Deniz B, Özese TA. Yargıtay kararları ışığında enjeksiyon nöropatisine bakış: kesitsel araştırma. Türkiye Klin Adli Tıp ve Adli Bilim Derg. 2021;18(3):226–33.

25. Ersoy B, Özcan M, Balcı Y, Ünüvar Ü. Tedaviyi ret kararı sonrası ölüm olgusundan yola çıkarak etik ve hukuki sorunların tartışılması. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Derg. 2021;8(3):222–6.

BÖLÜM XV

TÜRKİYE’DE SAĞLIK SİSTEMİ: SOSYOEKONOMİK FAKTÖRLER VE SAĞLIK HİZMETLERİNE ERİŞİMDE YAŞANAN EŞİTSİZLİKLER

Health System in Turkey: Socioeconomic Factors and Inequalities in Access to Health Services

Nadire Gülçin YILDIZ¹ & Kemal AYDIN² & Hatice YILDIZ³

*¹(Doç. Dr.) İstanbul Medipol Üniversitesi Eğitim
Fakültesi Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık ABD,
İstanbul-Türkiye; ngyildiz@medipol.edu.tr;
ORCID: 0000-0002-5852-9658*

*²(Prof. Dr.) Amasya Üniversitesi, İktisadi ve İdari Bilimler
Fakültesi, Amasya-Türkiye; kemal.aydin111@gmail.com;
Orcid ID: 0000-0002-2013-7085*

*³(Dr.) İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, İstanbul-Türkiye; hyildizci@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0730-3827*

1. Giriş

Bu kitap bölümünün amacı, sosyo-ekonomik faktörlerin Türkiye’de karşılanamayan sağlık ihtiyaçları ve bu karşılanamayan sağlık ihtiyaçlarının neden olduğu sağlık hizmetlerinde görülen eşitsizlikler üzerinde etkilerini belirlemektir. Bu faktörler, bireylerin karşılanamayan sağlık ihtiyaçlarını etkileyen yaş, gelir, cinsiyet, medeni durum, eğitim, vatandaşlık, sağlık güvencesine sahip olma, çalışma durumu, genel sağlık durumu, fiziksel ağrı durumu ve depresyon gibi bağımsız değişkenleri içerir. Karşılanamayan bu

sağlık ihtiyaçlarına hastaların sosyo-ekonomik durumları, sağlık kurumlarının fiziki imkanları, sağlık kurumlarındaki personel sayısı, randevu yoğunluğu ve hastanın fiziksel lokasyonu gibi engeller oluşturabilmekte / neden olmaktadır. Dezavantajlı gruplarda yer alan hane halkı, sağlık hizmetlerine erişimdeki bu eşitsizliklerden en çok etkilenen gruplar arasında yer almaktadır. İlgili alanlarda çalışan araştırmacı ve politika yapıcılarının sağlık kalitesini değerlendirmelerine yardımcı olan bazı göstergelerden faydalanmak mevcut kararlara ışık tutabilir. Bu sistematik literatür taramasında araştırmacı, politika yapıcı ve sağlık yöneticilerine kanıta dayalı kararlar verebilmeleri için mevcut durumun literatür ekseninde analiz edilmesi amaçlanmaktadır.

2. Türkiye’de Sağlık Sistemi: Sosyoekonomik Faktörler ve Sağlıkta Eşitsizlik hakkında Mevcut Literatür

TÜİK, Çocuk İstatistikleri, 2020 verileri, Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) sonuçları, Türkiye’nin toplam nüfusunun %27,2’ye karşılık gelen 0-17 yaş arası 22.750.657 çocuk olmak üzere 83.614.362 olduğunu göstermektedir (1). Türkiye nüfusunun sosyo-demografik özellikleri ile bilhassa risk altındaki nüfusun ihtiyaçlarını karşılamak ve sosyo-ekonomik eşitsizlikleri gidermek için sağlık sisteminde süregelen bir dönüşümü gerektiren köklü değişikliklere ihtiyaç duyulmaktadır. Türkiye’nin bu konuda yakın tarihteki önemli deneyimleri, kararlı bir liderlikle orta gelirli ülkelerin evrensel sağlık kapsamına erişebileceğini örneğin, nüfus sağlığı, finansal risk koruması ve kullanıcı memnuniyeti odaklı sağlık sistemi hedeflerini iyileştirebileceğini gösterse de (2), sağlık sisteminin sürdürülebilirliği zorlaşmıştır (3). Artan enflasyon oranları sonucu Türkiye’de yükselen fiyatlar istatistik otoritelerine göre, son 20 yılın en yüksek düzeyine çıktığı ifade edilmektedir. Bu durum koronavirüs-2019 (COVID-19) salgını ile yoğunlaşan ekonomik krizin bölgedeki diğer sosyal ve ekonomik sorunları da olumsuz yönde etkilediği açıktır. Söz gelimi, enflasyon oranının Mart 2022’ye kadar %61 olduğu bildirilse de bu oranın tahminlerin çok altında olduğu beyan edilmekte, resmi olmayan rakamların enflasyonu %140 oranında gösterdiği belirtilmektedir. Sonuç olarak, Türkiye’de sıradan bir vatandaş günlük temel geçim ihtiyaçlarını karşılaması zorlaştığından, genel anlamda korkunç finansal bir tablo ile ortaya çıkabilmektedir. Ne yazık ki Türk lirası, Uluslararası İmar ve Kalkınma Bankası: Dünya Bankası 2022 verilerine göre dünyanın en kötü performans gösteren para birimlerinden biri haline gelmiştir (4). Hane halkı gelir oranları arasındaki iyileşmeler, enflasyon oranlarının yarattığı açığı kapatmada yetersiz kalmakta ve bu da sonuç olarak

sağlık sistemine erişimde yaşanan farklılıkları da derinleştirmektedir. Özetle, sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizlikler toplumsal boyutta daha büyük eşitsizlikler yaratmaktadır. Öyle ki, bu eşitsizliklerin önümüzdeki yıllarda daha da derinleşebileceği öngörülmektedir.

Türkiye'de sağlık sistemi bağlamında, hane halkı sağlık durumları değerlendirildiğinde sağlık konusunda gözlemlenen eşitsizliklerin sosyoekonomik faktörlerle ilişkili olduğu gözükmemektedir. Sağlık durumları hakkında kendi bildirdikleri beyanlar esas alındığında, ülkemizde en düşük gelir gruplarında yer alan ve eğitim düzeyi en düşük olan bireylerin sağlık durumları açısından en kötü durumda yer alan kesimi temsil ettiği rapor edilmiştir (5). 2003-2008 yılları arasında sosyo-ekonomik açıdan sağlıkta yaşanan bunun gibi eşitsizlikler azalırken, gelir ve eğitim durumu gibi değişkenlere bağlı olarak sağlık durumları açısından farklılıkların hiçbir şekilde kapanmadığı gözlemlenmiştir. Mesela, doğunun daha yoksul kesimleri ile batının daha gelişmiş kesimleri arasında sağlık durumları açısından eşitsizlikler göze çarpmaktadır. Sağlık hizmeti göstergelerinde dikkati çeken (örneğin, kadın-doğum polikliniklerine yansıyan yeni doğan ölüm oranları gibi istatistikler) eşitsizlikler kırsal kesimlerden gelen ve eğitim düzeyleri düşük anneler için daha dikkat çekicidir (6).

Ülkemiz 2002'li yıllarda karşılanamayan ihtiyaçlar sonucu yeterince etkili olmayan sağlık hizmetleri hakkında halkın memnuniyetsiz tutumları ile karşı karşıya kaldı. Türkiye'nin Sağlıkta Dönüşüm Programı ile, bebek ölüm hızında (yani, 1.000 canlı doğumda 26,1) belgelendiği üzere, çeşitli kültürel ve sosyo-ekonomik gruplardan gelen ailelerin eşit erişime ulaşamadığı eski sağlık sistemi tamamen reform edilmiştir. Sağlıkta Dönüşüm Programı ile hükümet, sağlık hizmetlerindeki eşitsizlikleri gidermek ve herkes için eşit erişimi teşvik etmek için tüm Türk vatandaşlarının erişimine izin veren evrensel sağlık hizmetleri (universal healthcare services) sunmayı amaçlamıştır. Dünya Bankası 2003 ve 2014 verilerine göre, sağlık altyapısı iyileştirilmiş ve sağlık tesislerinin kapasiteleri, (örneğin kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için özel bakım sağlamaya yönelik olarak) yeniden düzenlenmiştir (7, 8).

Türkiye Ülke Değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa Bölge Ofisi (11), Türkiye'nin artan bir bulaşıcı olmayan hastalık (BOH - noncommunicable disease NCD) yükü ile karşı karşıya olduğunu belirtmektedir. Sağlıkta Dönüşüm Programı ile Türkiye'de, dikkate değer bir şekilde sağlık sisteminde köklü değişiklikler yaşadı. Bu değişiklikler, sağlık sigortası oranlarında hızlı bir artışa, sağlık hizmetlerine erişimde iyileşmelere ve sağlık hizmetlerine

erişimde bölgesel eşitsizliklerin azalmasına yol açarak; bebek, çocuk ve anne ölümleri üzerindeki etkisini göstermiştir (9, 6, 10). Sağlık Bakanlığı, büyük bir sağlık reformu gerçekleştirdikten sonra, sorunların nasıl belirleneceği ve başarıların nasıl değerlendirileceği konusunda DSÖ ile istişarede bulundu, böylece daha fazla ilerleme kaydetmek için BOH sonuçlarında ilerleme sağlandı (11). Bu çalışmalar sonucunda, Türkiye’de sağlık hizmetlerinde refah, eğitim düzeyi, cinsiyet ve yerleşim yeri ile ilgili eşitsizliklere dikkat çekilmiştir (11). 2011 yılında Türkiye’nin Gini katsayısı 0,41 olup, bu Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Teşkilatı’na (OECD) göre geniş bir gelir eşitsizliğine işaret ediyordu. O dönemlerde Türkiye gelir eşitsizliği azalan iki OECD ülkesi arasında yer almaktaydı ve sağlık hizmetlerine erişime ilişkin koşulları bugünkü kadar iyimser de değildi (4).

Türkiye’de Sağlıkta Dönüşüm Programının başarısını sürdürmek için, sağlık sistemine yönelik potansiyel tehditleri ele almak zorunludur (2). 2003 yılında Türkiye, sağlıktaki eşitsizliklerin üstesinden gelmek ve tüm vatandaşların sağlık hizmetlerine erişimini finansal risklere ve ekonomik istikrarsızlığa karşı güvence altına almak amacıyla iddialı bir sağlık reformu programı başlattı. 10 yıllık bir süre içerisinde evrensel sağlık kapsamı (health coverage) ve sağlık sonuçlarında (health outcome) belirgin revizyonlar elde edildiğinde, politika geliştirme, düzenleme, finans ve hizmet sunumuyla ilgili birim ve rolleri ayırttırdı. Sağlık Bakanlığı politika ve strateji geliştirmeye odaklanırken; halk sağlığı ve kişisel sağlık hizmetlerinin sunumu diğer kuruluşlar tarafından denetlenmesi şeklinde düzenlendi. Bu durum, prensip olarak, kişinin sağlık hizmetine erişim hakkının garantiye alınması, şeffaflık ve duyarlı karar almaya ilişkin prosedürlere yönelik daha büyük ihtiyaç ve taleplere yansıyan hesap verebilirliği artırmıştır. Sağlık sistemine kurumsal müdahaleleri uygulamak için sistem düzeyinde çabalar gereklidir. Sağlık sistemleri, her bir ülkenin kendi yasal kural ve düzenlemeleri arasında önemli farklılıklara sahip olurken; ancak yönetim, finansman düzenlemeleri ve sağlık hizmeti sunumu, sağlık sistemlerinin ana özellikleri olarak bilinir (13). Belki de en büyük faktör, sağlık hizmetlerinin nasıl yetkilendirildiği ve sübvansede edildiğidir. Hizmet başına ücret sistemleri (13), doktorların kayıtlı kişilere bakım sağlamak için sabit bir ücrete sahip olduğu kişi başı ödeme yöntemlerinden daha fazla sayıda temasa, uzman sevkine ve teşhise sahiptir (14). Bununla birlikte, kişi başı ödeme sisteminin istenmeyen sonuçları da olabilir ve doktorları en etkili sağlık hizmetlerinden ziyade en verimli hizmeti sunmaya teşvik edebilir (15) (Ulusal Sağlık Hizmeti, 2020). Sağlık sistemlerindeki zorluklar, özellikle karmaşık sağlık koşullarında

çeşitli tedavi alternatiflerine erişimi kapsar. Performansa göre ve kalite odaklı (contingency payments) ödeme sistemi, her ne kadar bu sorunları çözmek için tasarlanmış sistemler olsa da hem doktorların adil bir şekilde emeklerinin karşılığını alarak hem de tedavi süreçlerinde yaşanan zorluklara cevap verdiği düşünülmemektedir.

Yoksulluk, sadece ruh sağlığını (16) değil, aynı zamanda fiziksel sağlığı da (17) olumsuz etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Yoksulluğun bağımsız bir değişken olarak medeni durumla etkileşim halinde olduğu görülmektedir (18, 19). 2018 yılında en az bir (veya daha fazla) çocuğu olan bekar ebeveynler için yoksulluk oranı %17,1'dir (18). 2018 yılında Türkiye'de yaşayan en az bir (veya daha fazla) çocuğu olan bekar ebeveynlerin oranı %8,9'dur. Dikkatli bir şekilde incelendiğinde, hanelerin %1,9'u en az bir çocuklu bekar babalardan oluşmaktadır ve %7'si en az bir çocuğu olan bekar annelerden oluşmaktadır (18). Ayrıca, han halkını ilgilendiren sosyal bir değişken olarak boşanma da çocuklarda yoksulluğu etkilemektedir. Doğum (göçmenlerin doğum oranları dahil) ve ölüm oranları, aile yapısı, evlilik istatistikleri, sağlık sorunları, barınma durumu ve göç oranları gibi sosyo-demografik özelliklere daha yakından bakmak önemlidir. Kırsal bölgelerden büyük kent ve metropollere, doğu bölgelerinden batıya doğru ve uluslararası boyutta (örneğin Suriye ve Ukrayna'dan) yaşanan göçler düşünüldüğünde bu durumun yine sosyal bir değişken olarak sağlık hizmetlerine erişimi etkilediği ve yoksulluk ile etkileşim halinde olduğu görülmektedir.

3. Sonuç

Hane halkı yaşam koşulları, ekonomik durum ve nüfus özellikleri değişmekte olup, sağlık kurumlarının işleyişinde yapısal değişiklik ve reformlara gereksinim kaçınılmaz gözükmektedir. Bu değişikliklerin Türk sağlık sistemi için en iyi şekilde gerçekleşmesi arzu edilirken, güneydeki savaş, terörizm ve COVID-19'un etkisi gibi çok sayıda olumsuz koşulla karşı karşıya kalan sistemi yeniden değerlendirmek çok önemlidir. Türkiye'de Sağlıkta Dönüşüm Programı 2003 yılında uygulanmaya başlandığı için önemli bir dönüşüm yaşarken, politikacılar için önemli bir tartışma konusu haline geldi. Yılmaz (2017), "The Politics of Healthcare Reform in Turkey" adlı kitabında, toplum halk sağlığı politikalarının hedefleri doğrultusundaki sağlık girişimlerinin, temel vatandaşlık hakkının bir parçası olarak gerçekleştirilmesi gerektiğini beyan etmiştir (20). Göçle ilgili demografik değişkenler ve Türkiye'nin toplam çocuk nüfusu (%27,2) Türkiye'de Odaklı Sağlık Yaklaşımı (Trauma Informed Care) Sağlık Sistemini

vurgulamaktadır. Evrensel Sağlık Hizmetleri, özellikle COVID-19 pandemi sürecinde Türkiye'nin bu son sağlık krizini yönetim şekli ile kanıtlanmış; 2013 yılında gerçekleşen Türkiye'de Sağlıkta Dönüşüm programının çok önemli bir temel reform olduğunu göstermiştir. Bu tür doğal afetler siyasi istikrarsızlıklara sahip, yüksek düzeyde kronik yoksulluğun (günde 1,90 \$'dan az) (21) (Dünya Bankası, 2018) hâkim olduğu ciddi sosyo-ekonomik sonuçlara neden olmakta, düşük ve orta gelirli ülkelerde (low and middle-income nations LMICs) yaşayan haneleri orantısız bir şekilde etkileyip maalesef daha da yoksullaştırmaktadır. Yoksulluk sağlık ve eğitim dahil olmak üzere temel insan ihtiyaçlarının karşılanmasını da olumsuz yönde etkilemektedir (22). Ayrıca koronavirüs-2019 (COVID-19) salgını sürecinde, viral enfeksiyonlar ile artan yoksulluk (iş kaybı, çalışmama, hanede ölüm gibi nedenlerle) ve sosyoekonomik istikrarsızlık ile ruh sağlığı sorunlarını da beraberinde getirmiştir (23).

Ekonomik kriz sürecinde toplumlarda işsizlik ve yoksulluk artmakta; bunun bir sonucu olarak hane halkının gelir düzeylerini etkileyen kamu kaynakları da azalmaktadır (24, 25, 26, 27). Kriz sırasında hane halkı gelirlerindeki bu düşüş, sağlık hizmetleri ihtiyaçlarının karşılanmasını daha çok zorlaştırmaktadır. Hane halkı üyelerinin işsiz olması, işveren kapsamında sahip olunan sağlık sigortasının kaybedilmesine neden olarak, kişilerin bireysel olarak sağlık hizmetlerine harcama yapmasına ya da sağlık ile ilgili ihtiyaçlarını ertelemelerine zorlamaktadır (28) (Sağlıklı Kamu Politikası- Healthy Public Policy 2011). Ekonomik krizler sırasında işsizliğin artması, temel ihtiyaçların (örneğin, beslenme, barınma gibi) karşılanmasında kullanılan finansal birikim ve tasarrufları, sosyal güven ve istikrarı zayıflatmaktadır (28) (Sağlıklı Kamu Politikası- Healthy Public Policy 2011). Ekonomik krizler zamanla kronik ruhsal ve fiziksel hastalık riskini de artırmaktadır (17). Yoksulluk ile kamu kaynakları küçülürken, artan düşük gelir ve / veya işsizlik nedeniyle sağlık sistemleri için sıkıntılı bir ortam oluşmakta bu da aileleri maddi açıdan zor durumda bırakmaktadır (27).

Kriz dönemleri sağlık dahil birçok alanda harcamalarda kesintiye neden olmaktadır (29, 27). Ekonomik krizlerin sağlık üzerindeki etkilerine dair kanıtlar genel olarak çocuklar, anneler, yaşlılar, hastalar ve yoksullar gibi savunmasız bireylerin sağlığının daha yüksek düzeyde olumsuz etkileneceğini ortaya koymaktadır (30, 31, 32). Ekonomik krizler, kısıtlı imkânları ve krizin etkilerinden korunma kapasitelerinin düşük olması nedeniyle yoksullar üzerinde daha fazla etkiye sahiptir (32). Kaynakların yetersiz olduğu yoksul ülkelerde, krizlerin sağlık üzerinde önemli olumsuz etkileri ise kaçınılmazdır

(29). Ekonomik krizlerin sağlık hizmetlerine erişim üzerindeki etkilerine ilişkin önceki çalışmalar, bu etkinin ekonominin gelişmişlik düzeyiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Etki yüksek gelirli ülkelerde olumlu iken, düşük gelirli ülkelerde genellikle olumsuzdur) (33). Öte yandan, başka diğer çalışmalarda, finansal krizlerin etkilerini azaltmak için spor yapmak; alkol ve sigara kullanımı ile sağlıksız gıda alımını azaltmak ve daha az araba kullanmak gibi sağlığı dolaylı olarak destekleyici davranışları artırıcı yönde olumlu etkilerden de bahsedilmektedir (34, 35, 36, 37).

Toplumun beliren ihtiyaçlarını karşılamak için, Türk Sağlık Sisteminde yapılan değişimler sistematik ve sürdürülebilir olmalıdır. Sağlık hizmetlerinin nasıl iyileştirileceği ve yönetilmesi gerektiği konusunda farklı ülkelerin birbirlerinden (özellikle gelişmekte olan ülkelerin sosyoekonomik olarak daha gelişmiş ülkelerden) öğrenebilecekleri çok şey var. Atun (2015), orta gelirden yüksek gelire geçiş sürecinde, Türkiye'nin ekonomik hareketliliğinde sağlık sisteminin önemli bir rol oynadığı; ancak yaşam bilimlerini endüstrisinin, üniversitelerin ve sağlık sisteminin henüz kanıt dayalı araştırmalar yapmak için iş birliği içinde çalışabilme safhasına gelmediğini ifade etmektedir (2). Genel olarak, sağlık kurumları sistemsel boyutta birbirine entegre olarak uyumlu çıktılar elde etmek için birbirleriyle iş birliği içinde çalışmalıdır (38, 39). Öyle ki bu yapısal çerçeve, kendisini döngüsel olarak hem toplumsal (makro) düzeyde, hem örgütsel (mezo) düzeyde hem de bireysel karar verme (mikro) düzeylerinde ortaya koymalıdır. Özetle dönüşüm esas, sürdürülebilirlik ise zaruridir.

Kaynakça

1. Turkish Statistical Institute (TurkStat). Statistics on Child, 2020 (press release) (2021). <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Statistics-on-Child-2020-37228>
2. Atun, R. International Health Care Systems: Transforming Turkey's health system — Lessons for universal coverage. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373(14), p. 1285-1289.
3. Çıraklı, Ü. & Yıldırım, H. H. The Impacts of Economic Crisis on The Public Health in Turkey: An ARDL Bounds Testing Approach. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2019; 22(2), 259-280.
4. World Bank. *World Development Indicators*. Washington, DC. 2022.
5. Sozmen, K., Baydur, H., Simsek, H., Unal, B. (2012). Decomposing socioeconomic inequalities in self-assessed health in Turkey. *Int J Equity Health*. 2012; 11, 73. doi:10.1186/1475-9276-11-73

6. Atun, R., Aydın, S., Chakraborty, S., Sümer, S., Aran, M., Gürol, I., Nazlıoğlu, S., Özgülcü, S., Aydoğan, U., Ayar, B., Dilmen, U., & Akdağ, R. Universal health coverage in Turkey: Enhancement of equity. *Lancet*. 2013; 382(9886):65-99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61051-X

7. Dünya Bankası. *Turkey: Reforming the Health Sector for Improved Access and Efficiency*. Washington, DC. 2003.

8. Dünya Bankası. *World Development Indicators*. Washington, DC. 2014.

9. Akdağ, P.D. Turkey Health Transformation Program: Evaluation Report (2003–2010). Ankara: Turkish Ministry of Health. 2011.

10. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı Değerlendirme Raporu (2003-2011) 2012. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/SDPturk.pdf>

11. Dünya Sağlık Örgütü -The Regional Office for Europe of the World Health Organization. Turkey Country Assessment: Better non-communicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems 2014 (Melitta Jakab, Loraine Hawkins, Belinda Loring, Juan Tello, Toker Ergüder, Mehmet Kontas).

12. Traeger, A.C., Buchbinder, R., Elshaug, A.G., Croft, P.R., & Maher, C.G. Care for low back pain: can health systems deliver? *Bull World Health Organ*. 2019; 97, 423–33.

13. Gosden, T., Forland, F., Kristiansen, I.S., Sutton, M., Leese, B., Giuffrida, A., & Sergison, M., Pedersen, L. Capitation, salary, fee-for-service and mixed systems of payment: effects on the behaviour of primary care physicians. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; CD002215.

14. Main, C.J., Shaw, W. S., Nicholas, M.K., & Linton, S.J. System-level efforts to address pain-related workplace challenges. *PAIN*, 2022; 163(8), p. 1425-1431 doi: 10.1097/j.pain.0000000000002548

15. Ulusal Sağlık Hizmeti -National Health Service, Health Education England (2020). First contact practitioners and advanced practitioners in primary care (musculoskeletal): a roadmap to practice. London: Health Education England.

16. Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*. 1998; 14(4), 245–258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)

17. Ifanti, A. A., Argyriou, A. A., Kalofonou, F. H., and Kalofonos, H. P. Financial Crisis and Austerity Measures in Greece: Their Impact on Health Promotion Policies and Public Health Care. *Health Policy*. 2013; *113*(1-2), 8–12.
18. TurkStat, Statistics on Family, Retrieved from <https://data.tuik.gov.tr/> 2019.
19. Turkish Statistical Institute (TurkStat). Statistics on Family, 2020 (press release). 2021. Retrieved from <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Statistics-on-Family-2020-37251>
20. Yılmaz, V. *The politics of health care reform in Turkey*. New York: Palgrave Macmillan. 2017.
21. Dünya Bankası. World Bank Country and Lending Groups. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>. Google Scholar. 2018.
22. Guha-Sapir, D., Hoyois, P. and Below, R. Annual Disaster Statistical Review 2013: The Numbers and Trends. Brussels, Belgium: CRED. Google Scholar. 2014.
23. Purgato, M., Singh, R., Acarturk, C., & Cuijpers, P. Moving beyond a ‘one-size-fits-all’ rationale in global mental health: prospects of a precision psychology paradigm. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021; *30*:e63. doi: 10.1017/S2045796021000500.
24. Fukuda-Parr S. The Human Impact of the Financial Crisis on Poor and Disempowered People and Countries. UN General Assembly: Interactive Panel on the Global Financial Crisis. 2008.
25. Labonte R. The Global Financial Crisis and Health: Scaling up Our Effort. *Canadian Journal of Public Health*. 2009; *100*(3), 173-75.
26. Kaplan, G. A. Economic Crises: Some Thoughts on Why, When and Where They (might) Matter for Health – A Tale of Three Countries. *Social Science & Medicine*. 2012; *74*(5), 643-646.
27. Thomas, S., Keegan, C., Barry, S., Layte R., Jowett, M. and Normand, C. A Framework for Assessing Health System Resilience in an Economic Crisis: Ireland as A Test Case. *BMC Health Services Research*. 2013; *13*(1), 450.
28. HPC (Healthy Public Policy). Social Environments and Health. Concept Paper. Alberta Health Services, Edmonton. 2011.
29. Ruckert, A. & Labonté, R. The Global Financial Crisis and Health Equity: Toward a Conceptual Framework. *Critical Public Health*. 2012; 10.1080/09581596.2012.685053.

30. WFPHA (World Federation of Public Health Associations). Minimizing the Health Impacts of the Global Financial Crisis. *Journal of Public Health Policy*. 2009; 30(2), 243–247.

31. Dünya Sağlık Örgütü -World Health Organization. Briefing Note for the Ministry of Health on Health and Crisis. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. 2009.

32. Otter-Robe I. and Podpiera, A. M. The Social Impact of Financial Crisis: Evidence from the Global Financial Crisis. World Bank Policy Working Paper 6703. 2013.

33. Kim, N. and Serra-Garcia, M. Economic Crisis, Health, and Education in Jamaica. Paper for UNDP's Regional Bureau for Latin America and the Caribbean Project: The Effects of the Economic Crisis on the Well-Being of Households in Latin America and the Caribbean. 2010.

34. Ruhm C. J. Are Recessions Good for Your Health? *The Quarterly Journal of Economics*. 2000; 115(2), 617-650.

35. Ruhm C. J. Good Times Make You Sick. *Journal of Health Economics*. 2003; 22(4), 637–658.

36. Gerdtham U. G. and Ruhm C. J. Deaths Rises in Good Economic Times: Evidence from the OECD. *Economics and Human Biology*. 2006; 4(3), 298–316.

37. Karanikolos M., Mladovsky P., Cylus J., Thomson S., Basu S., Stuckler D., Mackenbach J. P. and McKee M. Financial Crisis, Austerity, and Health in Europe. *Lancet*. 2013; 381(9874), 1323-1331.

38. Montuori A. Systems approach. In: Runco MA, Pritzker SR, editors. *Encyclopedia of Creativity*. Vol. 2. 2nd ed. San Diego: Academic Press, p. 414–21. 2011

39. Kristman, V., Shaw, W., Boot, C., Delclos, G., Sullivan, M., Ehrhart, M. Researching complex & multi-level factors affecting disability and prolonged work absence. *J Occup Rehabil*. 2016; 26, 399–416.

BÖLÜM XVI

AYAHUASCA ÇAYI

AYAHUASCA TEA

Hülya ÖZPINAR¹ & Aslı SAYGI²

¹(Dr. Öğr. Üyesi), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Botanik Anabilim Dalı
e mail: hulya1177@yahoo.com.tr
ORCID: 0000-0001-8154-0874

²(Eczacı), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
e mail: aslisaygi97@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2979-4409

1. Giriş

Ayahuasca, Amazon yerlileri tarafından *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton asmasının kabuk ve saplarının farklı bitki türleriyle birlikte kaynatılmasıyla hazırlanan içeceğin (Quechua) adıdır. *B. caapi* temel alınarak hazırlanan tüm içecekler, kültürden kültüre değişiklik göstererek genel bir isim olan Ayahuasca adını almıştır. Örneğin yerel olarak; Kolombiyalı Putumayo' nun Taítalarında adı yagé iken; Ekvador Shuar' ında ise ismi natemadır. Benzer şekilde yüzlerce farklı isme sahiptir. (1)

2. Ayahuasca

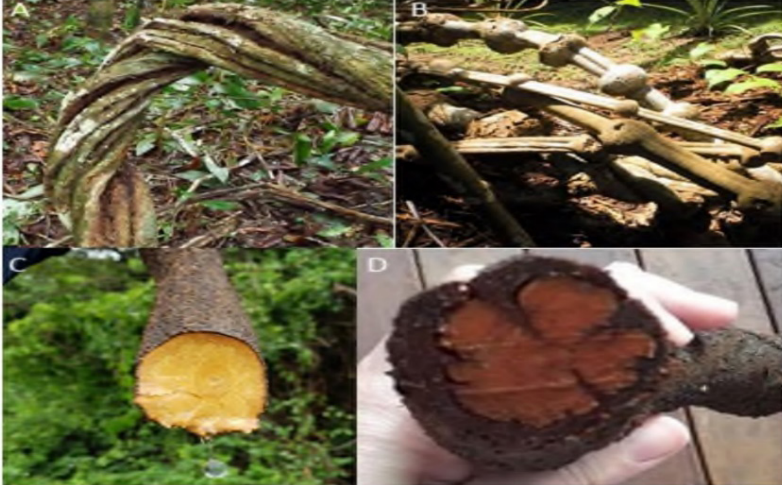
Amazon havzasında Ayahuasca kullanımının kökeni; kesin olarak bilinmemektedir. Uygulanma şeklinin nasıl ortaya çıktığı da belirsizdir. Ancak bilinen en önemli şey, Ayahuasca' nın 19. yüzyılın ortalarında Batılı etnografların dikkatini çektiği ve bu zamana kadar, Amazon Havzası' ndaki sayısız yerli kabile arasında yıllardır yaygın olarak kullanılmasıdır. (2)

Ayahuasca çayı hazırlamak için; *B. caapi*' yle beraber kullanılan bitkiler içerisinde en yaygın olarak *Psychotria* cinsi ve cins içerisinde özellikle

Psychotria viridis türü yer almaktadır. *P. viridis*' in yaprakları psikoaktif etki için gerekli olan alkaloidleri içermektedir. *B. caapi*'nin kabuğu, güçlü Monoamin oksidaz-A (MAOA) inhibitörleri olan β -karbolin alkaloidleri içerirken diğer tür olan *P. viridis* veya bu cinsin farklı türlerinin yaprakları, güçlü ancak kısa etkili halüsinojenik ajan olan N,N-dimetiltriptamin (DMT) barındırmaktadır. DMT, kendi başına alındığında oral olarak aktif değildir ancak β -karbolinler gibi periferik bir MAO inhibitörü varlığında oral olarak alındığında aktif hale gelebilmektedirler. Bu etkileşim, Ayahuasca'nın psikoaktif etkisinin temelini oluşturmaktadır. (3)

Kuzeybatı Amazon'da, özellikle Kolombiya Putumayo ve Ekvador'da, *Banisteriopsis* ile aynı aileden bir orman lianası (sarmaşığı) olan *Diplopterys cabrerana*'nın yaprakları, *Psychotria*'nin yaprakları yerine çaya eklenmektedir. *Diplopterys cabrerana* türünde bulunan alkaloidler, *Psychotria viridis* türünde yer alan alkaloidlere benzerdir ve farmakolojik olarak benzer etkiler göstermektedir. Peru'da, hazırlanan çaya büyü, tıbbi veya dini amaçlara göre kullanımına bağlı olarak, *Psychotria* veya *Diplopterys* türlerine ek olarak farklı bitki türleri eklenmektedir. Yaygın olarak eklenen bitki türleri (preparatın sabit bir bileşeni olan *Psychotria* dışında), tütün (*Nicotiana* sp.), *Brugmansia* sp. ve *Brunfelsia* sp. dahil olmak üzere çeşitli Solanaceae familyasına ait cinslerdir. Bu cinslerin hem merkezi hem de periferik, adrenerjik ve kolinerjik sinir iletimi üzerinde etkileri olan nikotin, skopolamin ve atropin gibi alkaloidleri içerdiği bilinmektedir. (2)

Antik çağlardan beri Amazon ormanlarında yaşayan çok sayıda yerli kabile; tıbbi, sosyal, dini ve sanatsal yaşamlarında önemli yere sahip olan psikoaktif içecek olan Ayahuasca'yı kullanmıştır. Şamanlar Ayahuasca'yı insanın ruhsal dünyaya karşı olan algısını açmak için aracı olarak görmüşler ve bu çayı, büyü, kehanet, hastalıkların teşhisi gibi farklı amaçlar için kullanmışlardır. Bununla birlikte bu bitkiyi kullanan yerliler, bitkinin tesirleriyle beraber oluşan etkilerle oldukça önemli bilgilere ulaştıklarını ve kendilerine ve evrene dair gerçekleri bu şekilde kavradıklarını belirtmektedirler. (3)



Şekil 1: *B. caapi* örnekleri, Ayahuasca kullanan yerel halk tarafından tanımlanan özelliklere göre dört ana grupta sınıflandırılmıştır: (A) tucunacá; (B) caupuri (şişkin düğümlerle karakterize); (C) taze amarelinho; (D) amarelinhonun hasatından birkaç gün sonraki hali. (4)

3. Ayahuasca'nın Hazırlanışı ve Ritüeli

Ayahuasca'nın farklı kültürlere göre değişen hazırlanma şekilleri vardır. Bunlardan biri Güney Amerika yerli kabilelerinden biri olan Tukano kabilesi tarafından hazırlanan ve yajé olarak adlandırılan, güneydeki diğer kabilelerden farklı olarak kaynatılarak değil de; soğuk suda eritilerek hazırlanan içkidir. Sarmaşığın kısa parçaları, yapraklarla veya diğer malzemelerle karıştırılmadan önce tahta bir havanda yumuşatılmakta ve üzerine soğuk su ilave edilip sıvı elekten geçirilerek özel bir seramik kaba alınmaktadır. Bu içki, törendeki kullanımından iki veya üç saat önce hazırlanmakta ve daha sonra grup tarafından küçük bardaklara konularak içilmektedir. Kullanılan içme kapları 70 cm³ hacindedir ve 6 veya 7 adet olmak üzere içecekler yaklaşık birer saatlik aralıklarla tüketilmektedir. (5)

Ayahuasca'nın hazırlanmasında genel olarak kullanılan aşamalardan ilki kesilen *B. caapi* asmalarının sapları temizlenip ezildikten sonra *Psychotria viridis* yapraklarıyla beraber kazana konulmasıdır. Karışım, üzerine su konularak saatlerce şamanın kontrolünde kaynatılmaktadır. Bunlara ek olarak; farklı bitki türleri de karışımın içerisine ilave edilebilmektedir. *B. caapi* ve *P. viridis* bir araya geldiğinde birbirlerini tamamlayarak psikoaktif bileşikler ortaya çıkarmaktadırlar. (6)

Kaynatılarak hazırlanan karışım, çamurumsu bir sıvıdır ve yutulduğu zaman midede sıcaklık hissi vererek, kişide sağlık ve mutluluk hissi uyandırdığı bildirilmiştir. Ardından düşsel etkiler başlamaktadır. Karışımı kullanan kişilerde kusma veya ishal gerçekleşebilir. Ancak bu durum, Amazon halkı tarafından arınma olarak adlandırılmakta ve bu şekilde fiziksel hastalığa yol açabilecek ruhsal zehirlerin serbest bırakılarak iyileşildiğine inanılmaktadır. Karışım uygulanacak olan kişilere bir dizi reçete ve yasaklar listesi verilmekte ve bunlara uyulması istenmektedir. (7) Ayahuasca' nın kullanıldığı törenler, iki nedenden dolayı her zaman geceleri yapılır:

1) *Banisteriopsis caapi*' deki alkaloidler ışığa karşı duyarlılığa neden olur. *B. caapi*' nin etkisi altındayken mum ışığı ve hatta ay ışığı bile şamanın gözlerini tahriş edebilir.

2) Şifa şamanları, aynı anda çalışan büyücü şamanların gücüne karşı koymak için alacakaranlıktan birkaç saat sonra işlerine başlarlar.

Törenlerde psikoaktif içecek olan Ayahuasca'nın yanı sıra, alkol ve tobacco (tsaank) sigaraları da içerler. Sigara dumanının, törene katılanların kötü ruhlardan korunmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Halüsinojenin etkileri, tükettikten 10 ila 20 dakika sonra başlamakta ve ilk başta hızlı nefes alıp vermeye neden olmaktadır. Şaman genellikle aynı anda şarkı söylemeye veya ilahi söylemeye başlamaktadır. Törenler 3 ila 6 saat veya halüsinojenin etkileri azalana kadar sürmektedir. (8)



A



B

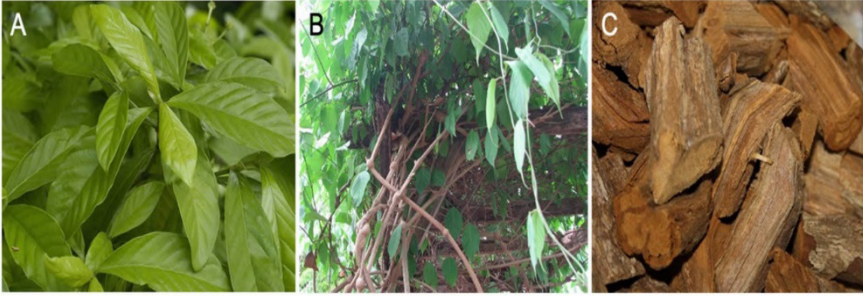


C

Şekil 2: A: Ayahuasca' nın kaynatılması (9) B: *B. caapi* kabukları ve *P. viridis* yapraklarının kazan içerisine konularak hazırlanması (10) C: Ayahuasca' nın demlenmesi (9)

4. *B. caapi* ve *P. viridis* Türlerinin Kimyasal İçeriği

Ayahuasca'nın temel bileşenlerinden birini oluşturan *B. caapi* türünün içerdiği alkaloidler; harmin, tetrahidroharmin (THH) ve az miktarda da harmalin olarak bilinmektedir. Bitkinin yapısındaki alkaloidler genel olarak "beta-karbolinler" olarak adlandırılırlar. Bu beta-karbolinler çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptirler. Örneğin; insanlarda monoamin-oksidad (MAO) enziminin A alt tipinin aktivitesini geri dönüşümlü olarak bloke edebilmektedirler. *P. viridis*'in yapraklarında yüksek miktarlarda halüsinojenik etkili N, N-dimetiltriptamin (DMT) bulunmaktadır. (11)



Şekil 3: A: *Psychotria viridis*; B ve C: *Banisteriopsis caapi* (12)

4.1. Bileşenlerin Vücutta Dağılımı

DMT, intraperitoneal uygulamanın ardından vücutta hızla dağılmakta, karaciğer ve böbreklerde uygulamadan 5 dakika sonra ve beyinde 10 dakika sonra maksimum konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Ardından 30-70 dakikalık bir süre içinde ise tüm dokulardan temizlendiği tespit edilmiştir. (13)

Hem harmalin hem de harminin, yüksek konsantrasyonlarda karaciğerde, böbrekte, dalakta ve akciğerde birikime uğramadan vücutta geniş çapta dağıldığı gözlemlenmiştir. Beyinde, belirli konsantrasyonlarda sadece harmalin tespit edilmiştir, bu durum harmalinin kan-beyin bariyerini geçme yeteneği olduğunu düşündürmektedir. (14)

4.2. Bileşenlerin Metabolizması

Oral uygulamayla vücuda alınan DMT, MAO-A enzimlerinin aracılık ettiği oksidatif deaminasyona uğrayarak inaktif metabolit olan 3-indol-asetik aside (3-IAA) dönüşmektedir. (15,16) Bu durum karışımı tüketenlerin idrarından alınan örneklerde DMT'nin neden görülmediğini açıklamaktadır. (17, 18) Plazmadaki MAO-A sadece birincil aminleri deaminasyona uğratabilmektedir. (19) Bu nedenle parenteral uygulanan DMT, merkezi sinir sistemine ulaşarak

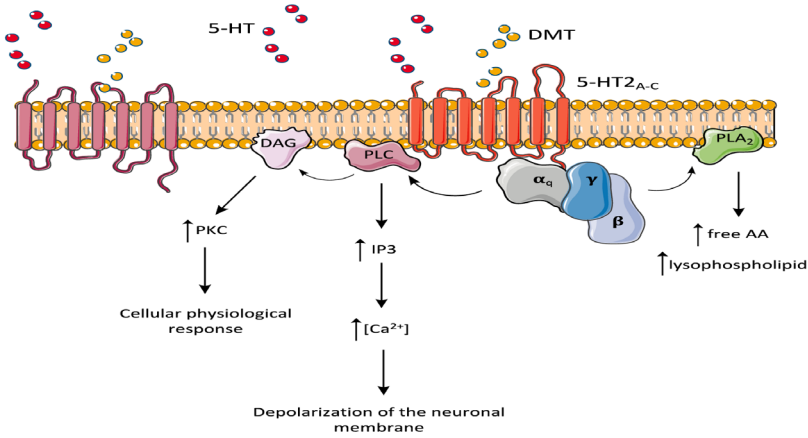
psikotropik etkileri indükleyebilir. (12). DMT, parenteral uygulamadan sonra hızla beyne ulaşır ve burada MAO-A tarafından hızla metabolize edilmektedir. (2) Sigara veya enjeksiyon yoluyla bir uygulamadan sonra halüsinojenik etkiler bu nedenle hızlı başlayıp kısa sürmektedir. (17) DMT' nin metabolizasyonu sırasında eser miktarda triptamin ve tetrahidro- β -karbolinler oluşmaktadır. (21)

β -karbolin alkaloidleri olan harmin, harmalin ve daha az miktardaki THH, MAO'yu geri dönüşümlü olarak inhibe eder. (22) Ayahuasca'nın kullanımıyla birlikte MAO-A inhibisyonu, DMT'nin deaminasyonunun azalmasına ve alternatif metabolik yollara geçişe neden olur. (16)

CYP450 kompleksi, karaciğerde aktif olan β -karbolin alkaloidlerinin metabolize edilmesinden sorumludur. (23) Harmalin CYP1A1, CYP1A2 ve CYP2D6 enzimleri tarafından harmalole metabolize edilirken, harmin bu izoformlar ile CYP2C9 ve CYP2C19 tarafından harmole metabolize edilir. (24) Harmalin ve harminin CYP450 enzimi aracılığıyla hidrosillendiği bildirilmiştir. Harmalol ve harmol, glukuronik ve/veya sülfat konjugatları olarak atılan ve insanlarda glukuronidlerin baskın olduğu bildirilen Faz II metabolizması yoluyla metabolize edilmektedir. (25)

4.3. Bileşenlerin Farmakodinamik Özellikleri

DMT, serotonin reseptörlerinin agonistleri olarak hareket ederek beyindeki serotonin düzeylerinin artmasına neden olur. (26) DMT'nin çeşitli nöroreseptörlere afinitesi vardır; DMT'nin serotonerjik reseptörlerden 5-HT reseptörünün 1A, 1B, 1D, 2A, 2B, 2C tipleri dahil olmak üzere (12); 5-HT_{2A} reseptörlerine afinitesi oldukça yüksektir. (27) Bu reseptörün, G proteinine bağlı reseptörler ailesinin bir üyesidir (28) ve ligand bağımlı stimülasyonu bir dizi hücre içi sinyal yolunun aktivasyonuna yol açar (Şekil 19). (29)



Şekil 4: 5-HT_{2A-C} reseptörlerinin N,N-dimetiltriptamin(DMT) aktivasyonundan sonra ana hücre içi sinyal yolları. (IP₃, hücre içi veziküllerden kalsiyum salınımına yol açarak nöronal membranın depolarizasyonuna neden olurken, DAG membrana bağlı kalır ve sonuçta hücresel fizyolojik yanıtın aracılığından sorumlu olan ikinci bir haberci olan protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder.) (12)

DMT, pre-sinaptik 5-HT_{1A} reseptörünün bir agonistidir. (29) Bu reseptör, serotonerjik nöronların soma ve dendritlerinde bol miktarda bulunan G proteinlerine bağlıdır. (11) 5-HT_{2A/2C}'nin aksine, bu reseptör nörotransmisyonunda inhibitör olarak yer alır ve aktivasyonunun ardından diğer beyin bölgelerinde 5-HT salınımının azalmasına yol açar. (30) Bu reseptörlerin desensitizasyonu, kronik antidepresan kullanımıyla oluşabilir ve bu da nöronlarda 5-HT'nin normal aktivitesinin yenilenmesine neden olur. (31) Bu nedenle, Ayahuasca'nın bildirilen anksiyolitik ve antidepresan özelliklerinin 5-HT_{1A} reseptörlerine karşı agonist etki göstermesiyle de ilişkili olduğu düşünülmektedir. (32)

DMT ve 5-HT_{1D/6/7} reseptörleri arasındaki etkileşimle ilgili çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte, bu etkileşimle Ayahuasca'nın bazı davranışsal ve terapötik etkilerini değerlendirmenin oldukça önemli olduğu düşünülmektedir çünkü öğrenme, hafıza, nöroplastisite 5-HT_{1D/6/7} reseptörleri ile ilişkilendirilmiştir. (33, 34)

DMT, Ayahuasca'nın psikotropik özelliklerinden sorumlu ana alkaloid olarak kabul edilse de, β-karbolinler de psikoaktiftir ve eğer yeterli miktarda iseler, kullanan bireylerde davranışsal etkilere doğrudan katkıda bulunabilirler. (35) Merkezi sinir sisteminde amin yapıları nörotransmitter seviyelerinin

modülasyonu metabolizmalarını inhibe ederek veya spesifik reseptörlerle doğrudan etkileşime girerek psikolojik ve fizyolojik etkilere neden olabilirler. (36) β -karbolinlerden harmin ve harmalin, MAO-A'yı reversibl ve seçici olarak inhibe ederken; THH ise 5-HT'nin geri alımını inhibe etmektedir. (37) Ayrıca MAO-A üzerindeki etkisinin oldukça zayıf olduğu veya hiç etki göstermediği bildirilmektedir. (38)

DMT olmadan, β -karbolinlerin uygulanmasından sonra da halüsinojenik etkiler bildirilmiştir, bu da 5-HT_{2A} veya 5-HT_{2C} reseptörlerine doğrudan bağlanmalarının bir sonucu olabilir. (35)

5. Ayahuasca'nın Psikolojik ve Fizyolojik Etkileri:

Ayahuasca'nın olumlu ve olumsuz etkileri önemli ölçüde doz, katılımcıların beklentileri, eğilimleri ve kullanımının gerçekleştiği ortama bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. (39) DMT'nin insanlarda doza bağımlı etkilerinin görüldüğü, yüksek dozlarda görsel halüsinasyonların baskın olduğu, uyarıcı etkilerin ise çoğunlukla düşük dozlarda ortaya çıktığı düşünülmektedir. (40)

Akut olarak Ayahuasca kullanımından sonra yoğun algısal ve bilişsel değişiklikler, somatik etkiler, artan duygusal ve olumlu ruh hali gibi psikoaktif etkiler hızla hissedilir ve maksimum 4 ila 6 saat içinde kaybolur. (15, 41) Bu aynı zamanda sağlıklı bireyler tarafından tüketildiğinde tolere edilebilen orta ve geçici kardiyovasküler, otonomik, nöroendokrin ve immünolojik etkilere neden olmaktadır. (12)

Kjellgren ve ark. (2009), tarafından düzenlenen bir deney ortamında; farklı bireylerde Ayahuasca tüketimini takiben davranışsal olarak meydana gelen değişiklikler incelenmiştir. İçecek alındıktan 30 dakika sonra algılardaki değişiklikler, görme alanının titreşmesi ve kullanıcıların kendilerini savunmasız hissetmeleri gibi duygu durumları kaydedilmiştir. Bunu takiben bulantı veya kusmanın eşlik edebileceği paranoya ve korku duyguları yaşanmıştır. Daha sonra katılımcılar genellikle evrenle bir olma, barış ve coşku duyguları ile karakterize edilen manevi bir dünyayla temastan bahseder ve onlara ruhani varlıkları tarafından dersler verildiğini iddia etmektedirler. Son aşamada kullanıcılarda yorgunluk ve deri renginde solma tespit edilmiştir. (24) Katılımcılar bu deneyimler sırasında hala konuşabilir, çevrelerinin farkında olsalar da zaman algılarında değişiklikler olduğu kaydedilmiştir. (15, 39, 42)

Ayahuasca'nın etkileri, şizofreni ataklarına benzemekle birlikte; bu bitkisel preparatın veya DMT'nin psikotik bir krize neden olup olmadığı hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalar; şizofrenik ataklar sırasında bireylerin idrarında ve

kanında yüksek düzeyde endojen DMT bulunduğunu bildirirken; bazıları ise şizofrenik hastalar ile normal bireyler arasında DMT düzeylerinde anlamlı bir fark bulamamıştır (43). Ek olarak, Ayahuasca / DMT sağlıklı bireylerde görsel halüsinasyonlar oluştururken, şizofreni hastalarında ise işitsel halüsinasyonlar daha baskın olarak gözlemlenmektedir (30). Ayahuasca' yı devamlı tüketen bireylerle yapılan vaka çalışmalarında, bu halüsinojenik bitkisel karışımın, nadir görülen yan etkiler oluşturduğu ve bu içeceğin tüketiminin; psikopatolojik veya nöropsikolojik eksikliklerle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. (39, 44)

Kısa süreli duygusal sıkıntı durumu, Ayahuasca kullanımının psikolojik bir sonucu olabilmektedir. Uzun süreli psikoz gelişimi ise nadir olarak görülürken, çoğunlukla diğer ilaçlarla beraber eşzamanlı kullanımı, kişisel veya ailede psikoz/psikotik olmayan bipolar bozukluk öyküsü ve devam eden psikotik veya manik semptomatolojiden sonra bireylerde gözlemlenebilmektedir. Kontrollü klinik ortamlarda, Ayahuasca kullanılmadan önce uzun vadeli psikolojik olumsuz etkilere neden olabilecek faktörler taranmakta, bu şekilde kullanım son derece güvenli hale getirilmektedir. (45) Bununla birlikte, Ayahuasca' nın klinik ortam veya tören ritüelleri dışında uygulandığında, beklenmeyen ciddi ve olumsuz psikolojik reaksiyonların tetiklenebileceği bilinmelidir. (46)

Yapılan bir çalışmada, Ayahuasca' nın nöroendokrin, kardiyovasküler, otonomik ve subjektif etkileri değerlendirilmiştir. Kullanıcılarda; midriyazis, taşikardi, kan basıncında ve rektal sıcaklıkta artmanın yanı sıra serotonerjik uyarılardan etkilenen β -endorfin, kortikotropin, kortizol ve prolaktin değerlerinin kanda yüksek olarak seyrettiği tespit edilmiştir. (47)

Tremorün, β - karbolinlerin serotonin bağlayıcı reseptörlerle etkileşimlerinden kaynaklanan fizyolojik bir etki olabileceği düşünülmektedir. (48) Harmin endojen bir tremorijenik olarak kabul edilir, tremor hastalarında harmin seviyesi yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. (49)



Şekil 5: Ayahuasca'nın farmakokinetik ve farmakodinamik yönleri. (12)

6. Ayahuasca'nın Toksikolojik Etkileri

Ayahuasca kontrolsüz tüketildiği takdirde, kullanıcıların karar verme yetilerinde tehlikeli bir durumun ortaya çıkmasına neden olabilir. (29) Süper güçlere veya uçuş yeteneklerine sahip olduğuna inanan kullanıcılar, yüksek binalardan atlamak gibi olağan dışı eylemlere başvurabilirken yine farklı bir etki olarak uzun süre boyunca güneşe bakılması sonucu göz hasarı gelişebilmektedir. (50)

MAO inhibisyonu nedeniyle, Ayahuasca ve antidepresanlar gibi seçici 5-HT geri alım inhibitörleri (SSRI' lar) birlikte kullanıldığında ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. (51) Bu kombinasyon sinapslarda 5-HT birikmesine yol açtığından, 5-HT sendromu olarak bilinen potansiyel olarak ölümcül bir durumla sonuçlanabilmektedir. (12)

Ayahuasca'nın kullanımından kaynaklanan yan etkiler arasında; genellikle kusma ve ishal bildirilmektedir (30). Bu yan etkilerin nedeni olarak; vagus sinir merkezinin aşırı uyarımına bağlı 5-HT ve bağırsağın periferik stimülasyonu gösterilebilir (38). Ancak Sanches ve ark. (2016), tarafından yapılan bir araştırmada; depresif hastalarda, emetik etki ciddi bir rahatsızlık nedeni olarak değerlendirilmemiştir. (52) Bulantı ve bitkinlik de genellikle yan etkiler arasında

kaydedilmiştir, ancak bu etkilerin tümü geçici olarak kabul edilmiş ve yalnızca bir veya iki gün boyunca devam ettiği gözlemlenmiştir. (53)

Yapılan farklı bir çalışmada Ayahuasca'nın toksisitesi araştırılmış ve ölümcül dozun (15.1 mg/kg' ye DMT karşılık gelen doz) dini törenlerde yaygın olarak kullanılan dozdan 50 kat daha yüksek bir doz olduğu tespit edilmiştir. (54)

Ayahuasca'nın normal dozlarda tüketildiğinde, sadece serotonerjik reaksiyonlar gösterdiği belirlenmiştir (39). Diğer maddelerle beraber kullanımı hariç, doğrudan Ayahuasca kullanımına bağlı herhangi bir ölüm raporu bulunmamaktadır. (24)

Literatürde Ayahuasca / DMT / harmala alkaloidlerine bağlı olarak sadece iki ölüm vakası bildirilmiştir. Bunlardan ilki tütün yapraklarıyla karıştırılmış *B.caapi*' yi tüketen 71 yaşında diyabet tanılı bir kadın hastayken; diğeryse harmala alkaloidleri ve triptamin içeren bitki özleri tüketen 25 yaşında bir erkek hastadır. (55) Yapılan otopsi çalışmalarında her iki bireyinde anatomik ölüm nedeni saptanamamıştır. (12)

Düzenli Ayahuasca çayı kullanan bireylerle yapılan bir yıl süreli bir çalışmada, uzun süreli Ayahuasca kullanımının psikolojik uyumsuzluğa, zihinsel sağlık veya bilişsel bozulmaya neden olabileceğine dair hiçbir kanıt kaydedilmemiştir. Dini törenlerin bir parçası olarak bu zihin değiştiren maddeleri yaşam boyu kullanan populasyonlarda bilişsel işlevlerde azalma ya da zihinsel sağlık sorunlarının artmasına neden olabilecek bir ilişki saptanamamıştır. (56)

β -karbolinlerin kullanımıyla ilişkili zehirlenme vaka raporları, *P. harmala* tohumlarının 50-150 gr arasında değişen veya bilinmeyen konsantrasyonlarda ağızdan alınmasıyla ilgilidir. (12) Tohumların %3' ünü oluşturan ve Ayahuasca' da düşük miktarlarda bulunan harmalinin toksisitesi, yüksek dozlarda tüketildiğinde titreme, konvülsiyon, solunum felci, hipotermi, merkezi sinir sistemi depresyonu, görme sorunu, deliryum, koordinasyon kaybı, felç ve bazen halüsinasyonlara neden olan harminden iki kat daha yüksektir. (57) Toksik etkiler genellikle alımdan 3-4 saat sonra ortaya çıkmakta; bulantı ve kusma septomlarını takiben bunu mental durum değişikliği ve diğer nörolojik belirtiler izlemektedir. (12) Oliveira ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir çalışmaya göre ilk olarak, gebeliğin 6-20. günlerinde normal kullanılan dozdan 10 kat daha yüksek dozlarda (14 mL/kg Ayahuasca) Ayahuasca tüketimine bağlı olarak; gebe sıçanlarda toksik etkilerin olduğu bildirilmiştir. Bu hayvanlar da, hepatotoksitenin bir göstergesi olarak karaciğer ağırlığının artmasıyla birlikte besin tüketiminde ve kilo alımında azalma gözlemlenmiştir. Fetal düzeydeki

etkilerin arasında ise visseral ve iskelet malformasyonları ile vücut ağırlığının azalması sayılabilir. (58)

7. SONUÇ

Ayahuasca, Amazon yerlileri tarafından *B. caapi* asmasının kabuk ve saplarının farklı bitki türleriyle birlikte kaynatılmasıyla hazırlanan içeceğin (Quechua) adıdır. Quechua’ da “ruhların şarabı” anlamına gelen; *B. caapi* temel alınarak hazırlanan tüm içecekler, kültürden kültüre değişiklik göstererek genel bir isim olan Ayahuasca adını almıştır. Bu içecek; farklı toplumlarda farklı isimlerle de anıldığına da rastlanılmıştır. (1) Ayrıca bu içeceğin içerisine dahil olan bitki türleri de farklılık göstermektedir. Ancak *B. caapi* türü ile birlikte en çok kullanılan *Psychotria viridis* Ruiz & Pav. türüdür.

Ayahuasca’nın temel bileşenlerinden birini oluşturan *B. caapi* türünün içerdiği beta-karbolinler; çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptirler. Örneğin; insanlarda monoamin-oksidad (MAO) enziminin A alt tipinin aktivitesini geri dönüşümlü olarak bloke edebilmektedirler. *P. viridis*’ in yapraklarında ise yüksek miktarlarda halüsinojenik etkili N, N-dimetiltriptamin (DMT) bulunmaktadır. (11)

Yapılan son çalışmalara göre bu alkaloidlerin MAO inhibitör etki göstermesi ve serotonin geri alım inhibisyon mekanizmasıyla beraber Parkinson hastalığının tedavisi için potansiyel bir terapötik değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu içekteki etken maddelerin büyük bir kısmı saptanarak; klinik araştırmalarla birlikte insanlar üzerindeki çalışmalarla desteklenip, bu farklı etken maddeler gelecekte ve günümüzde nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli bir kaynak teşkil edebilir.

Kaynakça

1. Sánchez C, Bouso J. C. Ayahuasca: From the Amazon to the global village. Amsterdam, Netherlands: Transnational Institute; 2015.
2. McKenna D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & therapeutics*. 2004; 102(2): 111-129.
3. Şahin N. Ayahuasca: Ruhların Sarmaşığı. Şırnak Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi. 2021;(27): 234-259.

4. Santos B. W. L., Oliveira R. C. D., Sonsin-Oliveira J., Fagg C. W., Barbosa J. B. F. & Caldas E. D. Biodiversity of β -Carboline Profile of *Banisteriopsis caapi* and Ayahuasca, a Plant and a Brew with Neuropharmacological Potential. *Plants*. 2020; 9(7): 870.
5. Reichel-Dolmatoff, G. Notes on the cultural extent of the use of yajé (*Banisteriopsis caapi*) among the Indians of the Vaupés. Colombia; 1970
6. Sayın Ü. Psikoaktif Bitkiler Psikoaktif Bitkilerin Tarihi Ve Farklı Bilinç Hallerinin Psikofarmakolojisi. Türkiye: Tantra Akademi; 2016: 103-157.
7. Chevalier JM, Civilization and the Stolen Gift: Capital, Kin, and Cult in. Eastern Peru: University of Toronto Press; 1982.
8. Bennett B C. Hallucinogenic plants of the Shuar and related indigenous groups in Amazonian Ecuador and Peru. *Brittonia*. 1992;44(4): 483-493.
9. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aya-cooking.jpg>. Erişim tarihi 02 Aralık 2022.
10. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ayahuasca_and_chacrana_cocinando.jpg. Erişim Tarihi 01. Aralık 2022.
11. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M. ve ark. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Research Bulletin*. 2016; 126: 89-101.
12. Brito-da-Costa A M, Dias-da-Silva D, Gomes N G, Dinis-Oliveira R J., & Madureira-Carvalho Á. Toxicokinetics and toxicodynamics of Ayahuasca alkaloids N, N-Dimethyltryptamine (DMT), harmine, harmaline and tetrahydroharmine: clinical and forensic impact. *Pharmaceuticals*. 2020; 13(11): 334.
13. Sitaram B R, Lockett L., Talomsin R, Blackman G , & McLeod, W R. In vivo metabolism of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine and N, N-dimethyltryptamine in the rat. *Biochemical Pharmacology*. 1987; 36(9): 1509-1512.
14. Wang Y, Wang H, Zhang L. Subchronic toxicity and concomitant toxicokinetics of long-term oral administration of total alkaloid extracts from seeds of *Peganum harmala* Linn: A 28-day study in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019; 238: 111866.
15. Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte, A, & Barbanoj M J. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003; 306(1): 73-83.

16. Riba J, McIlhenny E H, Valle M, Bouso J C, & Barker S A Metabolism and disposition of N, N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Testing And Analysis*. 2012; 4(7-8): 610-616.

17. Szara S T. Dimethyltryptamin: Its metabolism in man; the relation of its psychotic effect to the serotonin metabolism. *Experientia*. 1956; 12(11): 441-442.

18. Kaplan J, Mandel L R, Stillman R. ve ark. Blood and urine levels of N, N-dimethyltryptamine following administration of psychoactive dosages to human subjects. *Psychopharmacologia*. 1974; 38(3): 239-245.

19. McEwen Jr C M, & Sober A. J. Rabbit Serum Monoamine Oxidase: II. Determinants Of Substrate Specificity. *Journal of Biological Chemistry*. 1967; 242(13), 3068-3078.

20. Barker S A, Monti J A & Christian S T. N, N-dimethyltryptamine: an endogenous hallucinogen. *International review of neurobiology*. 1981; 22: 83-110.

21. Barker S A, Monti J A & Christian S T Metabolism of the hallucinogen N, N-dimethyltryptamine in rat brain homogenates. *Biochemical Pharmacology*. 1980; 29(7): 1049-1057.

22. Simão A Y, Gonçalves J, Duarte A P, Barroso M, Cristóvão A C & Gallardo E. Toxicological aspects and determination of the main components of ayahuasca: a critical review. *Medicines*. 2019; 6(4): 106.

23. Miksys S, Rao Y, Hoffmann E, Mash D C, & Tyndale R. F. Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. *Journal of neurochemistry*. 2002; 82(6): 1376-1387.

24. Hamill J, Hallak J, Dursun S M & Baker G. Ayahuasca: psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness. *Current Neuropharmacology*. 2019; 17(2): 108-128.

25. Zhao T, Zheng S S, Zhang B F, ve ark.. Metabolic pathways of the psychotropic-carboline alkaloids, harmaline and harmine, by liquid chromatography/mass spectrometry and NMR spectroscopy. *Food Chemistry*. 2012; 134(2):1096-1105.

26. Randić M & Padjen A. Effect of N, N-dimethyltryptamine and D-lysergic acid diethylamide on the release of 5-hydroxyindoles in rat forebrain. *Nature*. 1971; 230(5295): 532-533.

27. McKenna D J, Repke B., Lo L & Peroutka S J Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuropharmacology*. 1990; 29(3): 193-198.

28. Nichols D E. Hallucinogens. *Pharmacology & therapeutics*. 2004;101(2):131-181.
29. Nichols D E. Psychedelics. *Pharmacological reviews*. 2016; 68(2): 264-355.
30. Cameron L P & Olson D E. Dark classics in chemical neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chemical Neuroscience*. 2018; 9(10): 2344-2357.
31. Mann J J. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21(2): 99-105.
32. Dos Santos, R G Osório, F L Crippa, J A S & Hallak J E. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. *Brazilian Journal of Psychiatry*. (2016b);38: 65-72.
33. Karila D, Freret T, Bouet V, Boulouard M, Dallemagne P & Rochais C. Therapeutic Potential of 5-HT₆ Receptor Agonists: Miniperspective. *Journal Of Medicinal Chemistry*. 2015; 58(20): 7901-7912.
34. Speranz L, Labus J, Volpicelli F, ve ark. Serotonin 5-HT₇ receptor increases the density of dendritic spines and facilitates synaptogenesis in forebrain neurons. *Journal of Neurochemistry*. 2017; 141(5): 647-661.
35. Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzino G & Ferrara S D A case of β -carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. *Forensic Science International*. 2008; 179(2-3): e37-e43.
36. Hamsa T & Kuttan G Harmine inhibits tumour specific neo-vessel formation by regulating VEGF, MMP, TIMP and pro-inflammatory mediators both in vivo and in vitro. *European journal of pharmacology*. 2010; 649(1-3): 64-73.
37. Buckholtz N S & Boggan W O Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by β -carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity. *Biochemical Pharmacology*. 1977;26(21):1991-1996.
38. Callaway J C, McKenna D J, Grob C S, ve ark.(1999). Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology*. 1999; 65(3): 243-256.
39. Gable, R. S. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*. 2007; 102(1): 24-34.
40. Strassman R J, Qualls, C R, Uhlenhuth E H & Kellner R. Dose-response study of N, N-dimethyltryptamine in humans: II. Subjective effects

and preliminary results of a new rating scale. *Archives of general psychiatry*. 1994; 51(2): 98-108.

41. Dos Santos R G, Balthazar F M, Bouso J C & Hallak J E. The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *Journal of Psychopharmacology*. (2016a);30(12): 1230-1247.

42. Kjellgren A, Eriksson A & Norlander T. Experiences of encounters with ayahuasca“the vine of the soul”.*Journal of psychoactive drugs*. 2009; 41(4): 309-315.

43. Checkley S A, Murray R M, Oon M C H, Rodnight R & Birley J L T. A longitudinal study of urinary excretion of N, N,-dimethyltryptamine in psychotic patients. *The British Journal of Psychiatry*. 1980; 137(3): 236-239.

44. Barbosa P C R, Mizumoto S, Bogenschutz M P & Strassman R J Health status of ayahuasca users. *Drug testing and analysis*. 2012; 4(7-8): 601-609.

45. Dos Santos R G, Bouso J C & Hallak J E. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2017; 7(4): 141-157.

46. De Rios M D. Interview with Guillermo Arrévalo, a shipibo urban shaman, by Roger Rumrill. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2005; 37(2): 203-207.

47. Strassman R J & Qualls C R (1994). Dose-response study of N, N-dimethyltryptamine in humans: I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Archives of general psychiatry*. 1994; 51(2): 85-97.

48. Airaksinen M M, Lecklin A, Saano V, Tuomisto L & Gynther J. Tremorigenic effect and inhibition of tryptamine and serotonin receptor binding by β -carbolines. *Pharmacology & Toxicology*.1987;60(1): 5-8.

49. Louis E D, Zheng W, Jurewicz E C, Watner D, Chen J, Factor-Litvak, P & Parides M (2002). Elevation of blood β -carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology*. 2002;59(12):1940-1944.

50. Reynolds P C & Jindrich E J. A mescaline associated fatality. *Journal of analytical toxicology*. 1985; 9(4): 183-184.

51. Callaway J C & Grob C S Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1998; 30(4): 367-369.

52. Sanches R F, de Lima Osório F, Dos Santos R G, ve ark. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a Spect study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2016; 36(1): 77-81.

53. Halpern J H, Sherwood A R, Passie T, Blackwell C & Rutenber A J. Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. *Medical Science Monitor*. 2008;14(8):15-22.
54. Pic-Taylor A, da Motta L G, de Moraes J A, ve ark. Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. *Behavioural processes*. 2015; 118: 102-110.
55. Warren R J. Fatal nicotine intoxication resulting from the ingestion of “ayahuasca”. *Journal of Analytical Toxicology*. 2004; 28(4): 287.
56. Krebs T S & Johansen P Ø. Psychedelics and mental health: a population study. *PloS one*. 2013; 8(8): e63972.
57. Moshiri M, Etemad L, Javidi S & Alizadeh A. *Peganum harmala* intoxication, a case report. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2013; 3(3): 288.
58. Oliveira C D R, Moreira C Q, de Sá L R M, de Souza Spinosa H & Yonamine M. Maternal and developmental toxicity of ayahuasca in Wistar rats. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2010; 89(3): 207-212.

BÖLÜM XVII

BİTKİSEL İLAÇ OLARAK *PASSIFLORA* L. CİNSİNİN ANALİZİ, FİTOKİMYASI VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Analysis, Phytochemistry and Pharmacological Properties of Passiflora L. Genus As Herbal Drug

Merve NENNİ¹ & Seçil KARAHÜSEYİN²

¹ (Dr. Öğr. Üyesi), Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Analitik Kimya Anabilim Dalı, Adana, Türkiye,
e-mail: mnenni@cu.edu.tr & merve.ecz@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3165-1060

² (Araş. Gör. Dr.), Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye,
e-mail: skarahuseyin@cu.edu.tr & secilkarahuseyin88@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3515-2974

1. Giriş

Passiflora L. cinsinin türleri yaygın bir şekilde “çarkıfelek” olarak bilinmektedir. Bununla birlikte lezzetli meyveleri, farmasötik özellikleri ve süs olarak kullanılan çiçekleri ile tanınmaktadır. *Passiflora* cinsinin çok sayıda türleri bulunmaktadır. Ancak buna rağmen, çok azı ticari değere sahiptir (1).

2. Botanik Özellikleri

Passifloraceae familyası; 18 cins, 600’den fazla tür içerir (2). Passifloraceae familyasının en büyüğü olan *Passiflora* cinsi yaklaşık 520 tür içerir (3). *Passiflora* cinsine ait ilk veriler, 1553 yılında Güney Amerika’da (4) Pedro Cieza de León tarafından raporlanmıştır. *Passiflora* kelimesi Latince “*Passio*” kelimesinden gelmektedir. Çünkü 1574 yılına gelindiğinde İspanyol

bir botanikçi olan Nicolás Monardes, İspanyol “conquistadores” çiçeklerini “Mesih’in tutkusu”nun sembolü olarak tanımlamıştır (*Passiflora* çiçeklerinin İsa’nın Tutkusunu simgelediğini öne sürmüştür.) (1,5,6). Linnaeus (1753) *Passiflora* cinsini, “acı çeken çiçek” anlamına gelen Latince ‘flos passionis’ten almıştır. Linnaeus’un 22-24 adet *Passiflora* türünü tanımladığı yayınlarından bu yana (4), 500’den fazla yeni tür tanımlanmıştır (3) ve sayıları artmaya devam etmektedir (1,7-9).

Passiflora çiçekleri çoğunlukla arılar, sinek kuşları ve yarasalar tarafından tozlanır (10), ancak yaban arıları, kelebekler ve güveler gibi diğer tozlayıcı türler de tozlaştırmada kaydedilmiştir (11). *Heliconiini* kabilesinden kelebeklerin tırtılları sadece *Passiflora* yapraklarıyla beslenmektedir (11).

Passiflora türleri oldukça çeşitli bir morfoloji sergilemektedirler ve çarkıfelekler genellikle sarmaşık bitkileridir (1). *Passiflora* türlerinin bir çoğu da sarmaşık yapıda olup, Orta veya Güney Amerika’da bulunurken, bazı türleri Kuzey Amerika, Güneydoğu Asya ve Avustralya’da gözlemlenmiştir (12). *Passiflora edulis* Sims (Çarkıfelek meyvesi veya mor granadilla) ve *Passiflora laurifolia* L. dahil olmak üzere birkaç tür, yenilebilir meyveleri için yaygın olarak yetiştirilirken, diğerleri de kendi özel ve egzotik çiçekleri için süs bitkisi olarak dünyanın daha sıcak bölgelerinde veya seralarda açık havada yetiştirilir (13). *Passiflora*’nın birkaç türü, geleneksel tıbbi bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır. Kökeni Kuzey Amerika olan *Passiflora incarnata* L., çağdaş Batı fitoterapisinde kullanılan en yaygın türdür. Genelde İngilizce adıyla ‘*maypop*’ olarak bilinen bu türün anavatanı Amerika Birleşik Devletleri’nin güneydoğusundadır, ancak aynı zamanda Avrupa, Asya, Afrika ve Avustralya’da da hem süs bitkisi hem de tıbbi bitki olarak yetiştirilmektedir (6).

Passiflora bitkisi çeşitli farmakolojik özellikler sergiler ve karmaşık bir fitokimyaya sahiptir. *Passiflora incarnata*’nın varsayılan klinik etkinliği, çeşitli hastalıkların tedavisi için değerlendirilmiştir, ancak klinik uygulamada şu anda en yaygın kullanım, anksiyete ve uyku bozukluklarının tedavisidir (14).

British Herbal Pharmacopoeia (1983), United States Homoeopathic Pharmacopoeia (1981), Homeopathic Pharmacopoeia of India (1974), Pharmacopoeia Helvetica (1987), Homeopathie (1981), Pharmacopoe Francaise (1965) ve Mısır, Fransa, Almanya ve İsviçre Farmakopeleri ve de Materia Medica yalnızca bir türün monograflarını içerir. Bu bitki ayrıca British Herbal Compendium (1992), European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) Monographs (1997), Deutsches Arzneibuch (DAB) 1997, Deutsches Homöopathisches Arzneibuch (DHAB, 1978), Bundesanzeiger (Banz)’de de

tanımlanmıştır. Bu tür *P. incarnata* Linn'dir. Bu tür aynı zamanda *Maypop*, *Maracuja*, *Passion Vine*, *Çarkifelek*, *Zahril Aalaam* ve *Prempushpi* gibi diğer yaygın isimlerle de bilinir. Bununla birlikte, Brezilya Farmakopesi'nde, *Passiflora alata* Dryand., *P. incarnata* yerine Passion çiçeği olarak rapor edilmiştir (Farmacopeia Brasileira, 1959). 1569 yılında Peru'da keşfedilen *Passiflora incarnata*, 1840 yılında Mississippi'den Dr. L. Phares tarafından tıbbı tanımlanmıştır (6).

3. Analiz Yöntemleri, Kimyasal Bileşenleri ve Farmakolojik Özellikleri

Cinsin içeriğinde alkaloidler, fenoller, glikozil flavonoidler ve siyanojenik bileşiklerin olduğu bilinmektedir. Genel bir kaynak taraması yapıldığında, *Passiflora incarnata* ve *Passiflora edulis* hakkında diğer türlere göre çok daha fazla verilerin, vaka raporlarının bulunduğu saptanmıştır (6).

Fenolik bileşiklerin tanımlanması için farklı yöntemler bulunmaktadır. Kolorimetrik teknikler, fenolik bileşiklerin bir numunede olup olmadığının saptanması (nitel analiz) için önemli yöntemlerdendir. Bununla birlikte kromatografik teknikler, fenolik bileşiklerin hem birbirlerinden ayrılmasında hem de miktarının belirlenmesinde (nicel analizinde) sıklıkla kullanılan tekniklerdir (15).

Bazı durumlarda, fenolik bileşiklerin kimyasal karakterizasyonu ile ilgili çalışmalarda, bu bileşikleri tanımlamak için çalışmanın amacına bağlı olarak birden fazla teknik kullanılabilir. Bir örnek vermek gerekirse; bileşiğin aynı anda tanımlanması ve miktarının belirlenmesi önemli olabilmektedir ve bununla birlikte, kütle spektrometresi (MS) gibi elementel bileşimlerinden başlayarak kimyasal yapının aydınlatılmasına olanak sağlayan ek yöntemler de olabilmektedir (16). Sistemik bir inceleme yaparak fenolik bileşiklerin tanımlanması için benimsenen ana teknikler: ultraviyole dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-UV), dizi diyot dedektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-DAD), MS ile kombine yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-MS), tandem MS ile kombine yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-MS/MS), yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC), ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (UHPLC ya da UPLC), ince tabaka kromatografisi (TLC), nükleer manyetik rezonans (NMR), kapiler elektroforezdir (CE) (15).

HPLC, ayırma işleminde tüm analitik teknikler arasında en yaygın kullanılan tekniktir. HPLC'nin duyarlılığı, kantitatif analizler için kolay uygulanabilirliği,

uçucu olmayan veya ısıya duyarlı türlerin ayırım analizinde ve ayrıca endüstri, ilaç gibi birçok alanda ilgi gören bileşiklere geniş çapta uygulanabilirliği, bu yöntemin popüleritesinin uzun yıllar devam edeceğini göstermektedir (17).

Dedektörler söz konusu olduğunda, fenolik bileşiklerin saptanması için en sık kullanılan ve geniş bir dalga boyu spektrumunda tarama yapabilen DAD dedektörüdür (18).

MS, bitkisel bir matrikste bulunan fenolik bileşiklerin doğrulanması için iyi bir tekniktir. Genellikle çok pahalı olan, diğer dedektörlere kıyasla daha düşük saptanabilme sınırına (Limit of Detection, LOD) sahip olan ve elüe olan bileşiklerin farklı kütle/yük oranları (m/z) ile saptanmasına yardımcı olarak standartlara olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır (19).

HPLC-UV tekniği aynı zamanda fenolik bileşiklerin tanımlanmasına ve kantifikasyonuna izin vermektedir. Fakat, UV diğer dedektörlerden daha az duyarlıdır (20).

Passiflora edulis, fenolik profili açısından en çok analiz edilen *Passiflora* türüdür. Tablo 1’de *P. edulis* ve *P. incarnata* bitkilerinin çeşitli kısımlarının farklı çözücüler aracılığıyla, çeşitli yöntemlerle ekstraksiyonu yapılarak HPLC temelli yöntemlerle fenolik bileşik analizi gerçekleştirilmiştir. Fenolik bileşiklerin analizinde çoğunlukla MS ile flavonoidler tanımlanırken, HPLC-DAD ile fenolik asitler ve stilbenler tanımlamak için kullanılmıştır.

Birçok *Passiflora* türü için fenolik bileşiklerin bileşimleri ile ilgili olarak halihazırda farklı birçok bileşen bulunmuş olmasına rağmen, Tablo 1’de birçok çalışmanın aynı yapıları, aynı anda tanımladığı saptanmaktadır. Literatürlerde yer alan kromatogramlar incelendiğinde, birkaç bileşiğin tanımlanamadığını görmek mümkündür. Bu durumun MS veya NMR yerine HPLC-DAD/UV kullanımından kaynaklı olması bu senaryoyu açıklayabilir. Bu gibi nedenlerle, *Passiflora* bitkisinin fenolik bileşik profilinin tam olarak aydınlatılmadığı açıktır. *Passiflora* bitkisine ait henüz tanımlanmamış yapıların keşfedilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (15).

Tıbbi amaçlar için standardize bitkisel ilaçlar, hastalığı iyileştirme ve hatta önleme potansiyeline sahiptir. Son zamanlarda, sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle bitkisel ilaca olan ilgi artmış ve artmaya devam etmektedir. Bitkisel ilaçların artan kullanımı, tüketicilerin kendilerini zararsız ve güvenli hissettiklerini göstermektedir. Bitkisel ilaçlar çoğunlukla menopoz semptomları, astım, uykusuzluk ve hatta kanser gibi yaygın rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanılır. “Tutku çiçeği” olarak da anılan *Passiflora incarnata* L. meyvesi ve çiçeği tanenler, kumarin alkaloidler, flavonoidler, tirozin ve glisin gibi

bileşenleri içerir (21). Bu nedenle, *Passiflora incarnata* L. ekstresi Avrupa ve Güney Amerika'da kaygı, eretizm, nevralsi ve uykusuzluk için kullanılmaktadır. *Passiflora incarnata* L. ekstresi uykusuzluk, sinirlilik ve çeşitli kanserler için çeşitli klinik deneylerde test edilmiştir (22).

3.1. *İnsomnia (Uykusuzluk) hastalığı*

Uykusuzluk/uyku bozukluğu, uykuya dalmakta veya uykuyu sürdürmekte güçlükle karakterize edilen bir uyku bozukluğu belirtisidir. Uykunun miktarı veya kalitesi ile ilgili sorunlar başlıca semptomlardır. Kronik uykusuzluk, baş ağrıları, depresyon, anksiyete bozuklukları ise diğer semptomlardır (22). Geleneksel olarak *Passiflora incarnata* L. uykusuzluğu tedavi etmek için kullanılan bir bitkidir. Birkaç çalışma, uykusuzluk tedavisi için *Passiflora incarnata* L. türünün klinik olarak ilgili faydalarını göstermiştir. Ngan ve Russell yaptığı çalışmada çift-kör temelli, plasebo kontrollü bir araştırmadır. 18-35 yaş arası katılımcılar yedi gün boyunca *Passiflora incarnata* L. ile yapılmış bir bardak çay içmişler ve bir uyku günlüğü yazmışlardır. Çalışmadan elde edilen verilere göre *Passiflora incarnata* L.'nin uyku kalitesi üzerinde potansiyel bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir (23).

3.2. *Sedasyon*

Modern toplumlarda yaşayan kişiler, fiziksel çalışmaya göre daha yüksek oranda zihinsel çalışmaya sahiptir. Yani zihinsel stres önemli ölçüde artmaktadır. Zaman ilerledikçe, kronik stres, kaygı, ajitasyon ve sinirlilik gibi çeşitli psikolojik durumlara, hatta fiziksel rahatsızlıklara sebep olabilir. *Passiflora incarnata* L. türünün yatıştırıcı olarak uzun bir kullanım geçmişi bulunmaktadır ve dünyanın dört bir yanındaki insanlar kaygı tedavisinde bu türü kullanmaktadır (24). *Passiflora incarnata* L. kullanılarak yapılan sedasyon araştırmaları farelerde tarif edilmiştir. Nassiri-Asl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, fareler gruplara ayrılmıştır. Farelere önce pentilentetrazol (PTZ; 90 mg/kg) verilmiştir. Sonra gruplara göre bir gruba yaprak, çiçek ve meyvelerden hazırlanan *Passiflora incarnata* L. ekstresi, iki gruba diazepam verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre *Passiflora incarnata* L. ekstresi ile PTZ modeli inhibe edilmiştir ve bu etkinin doza bağlı bir şekilde arttığı görülmüştür (25).

3.3. *Menopoz*

Kadınlar yaşlandıkça, östrojen üretimi düştüğü için yumurtalık fonksiyonu zayıflar ve menopoz semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca

menopoz sonrası kadınlar, cinsel benlik kavramıyla ilişkili psikolojik sağlıklarına bağlı olarak artan depresyon, kaygı ve strese sahip olabilir (26). Menopozdaki kadınların birçoğu kaşıntılı sırt ağrısı, gece terlemeleri, ciltte kaşıntı, osteoporoz, sıcak basması, zihinsel kaygı gibi semptomlardan muzdariptir. Faham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Hypericum perforatum* ve *Passiflora incarnata* L.'nin menopoz semptomları üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır ve bunun için bitki ekstrelerinin ticari formülasyonları gruplara uygulanmıştır. Elde edilen verilere göre *Passiflora incarnata* L.'nin üçüncü haftadan altıncı haftaya kadar anlamlı olarak semptomları azalttığı saptanmıştır. Bu çalışma, ilgili bitkisel ilaçların hormon tedavisine alternatif olarak kullanılabilirliğini öne sürmektedir. Vazomotor semptomlar, uykusuzluk, depresyon, öfke, baş ağrıları gibi erken menopoz semptomlarını tedavi etmek için kullanılabilirler (27).

3.4. Antienflamatuvar ve Antioksidan Aktivitesi

Bitkisel ilaçlar; antialerjik, antioksidan, antienflamatuvar, antiviral, antiproliferatif ve antikanser özelliklerine sahiptir. Çoğu antioksidan, meyve ve bitkilerde bulunur; örneğin çarkıfelek meyvelerinin (*Passiflora incarnata* L. meyveleri) birçok antioksidanları içerdiği bilinmektedir. *Passiflora incarnata* L., antioksidan ve antienflamatuvar maddeler için potansiyel bir kaynak olarak kullanılabilir, ancak farmasötik bileşimi belirlemek için gelecekte daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (28).

3.5. *Passiflora incarnata* L.'nin Toksisitesi

Bitkisel ilaçların klinik kullanımına olan ilgi tüm dünyada önemli ölçüde artan bir eğilimdedir. Tıbbi bitkisel ilaçlar, çeşitli anksiyete bozukluklarının tedavisinde potansiyel bir role sahiptir ve terapötik ajanlar olarak etkinlik göstermiştir. Çoğu bitkisel ilaç; diyabet, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli hastalıklarda kullanılan polifenolik bileşikler, flavonoidler (örn. flavonol) nedeniyle antioksidan aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, *Passiflora incarnata* L.'nin uzun vadede kullanımı konusunda detaylı çalışmalar kaynaklarda yer almamaktadır, bu nedenle uzun süreli kullanımıyla oluşabilecek toksisitesi ile ilgili artan bir endişe vardır (22).

Passiflora ekstresi kurutulmuş yapraklardan, saplardan ve çiçeklerden hazırlanır. Ekstrenin ana bileşenleri flavonoidlerdir (örneğin, viteksin, isoviteksin, apigenin, luteolin, isoorientin, şaftozid, izoşaftozid ve svertisin) (29). *Passiflora*; harman alkaloidleri içerir, ancak çoğu ticari müstahzardaki miktarı sorgulanmaktadır (30,31). Uzun yıllar boyunca, *Passiflora* yatıştırıcı,

hipnotik, antispazmodik, antinöraljik ve hipotansif etkisi için kullanılmıştır ve şimdi sinirsel huzursuzluk, taşikardi, anksiyete ve uykusuzluğu tedavi etmek için önerilmektedir (29).

Bitkisel ilaçlar giderek daha popülerleşen bir tedavi biçimidir (32). ABD’de bitkisel tedavilerin yıllık satışı bir milyar doları aşmaktadır ve her yıl bu oran artmaktadır (33). Yetişkinlerin yaklaşık yüzde yirmisi bitkisel ilaçları kullandıklarını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, standardizasyon ve ruhsatlandırma mekanizmalarının eksikliği nedeniyle, doğal ilaçlar içerik, kalite ve güvenlik açısından büyük farklılıklar göstermektedir (33). Doğal ve yan etkilerden arınmış olarak tanıtılmalarına rağmen, bitkisel ilaçlar ciddi toksisiteye sahip olabilmektedirler (32,33). Bitkisel ilaçların terapötik bir ürün olarak satılabilmesi için ruhsat verilmeden önce güvenlik ve etkinlik değerlendirmesinden geçmesi gerekip gerekmediği konusunda tartışmalar olmuştur. Bu nedenle, bitkisel ürünlerin etkinliği ve toksisitesi hakkındaki bilgilerin tanınması ve raporlanması önemlidir (32,33).

34 yaşında bir kadın hasta, *Passiflora incarnata* L. içeren bitkisel bir ilacın terapötik dozlarda (Üreticiye göre 1 tablet, 500 mg aktif bileşene eşdeğer bir *Passiflora incarnata* L. ekstresi içermektedir. Terapötik doz günde 3 kez 500–1000 mg’dır.) kendi kendine uygulanmasını takiben şiddetli mide bulantısı, kusma, uyuşukluk, uzamış QTc (Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının bitişi arasındaki süre QT aralığıdır. Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun ne kadar sürdüğünü gösterir. QTc, kalp atış hızı dakikada 60 atış olduğunda QT aralığını hesaplar.) ve sürekli olmayan ventriküler taşikardi atakları geliştirmiştir. Bitkisel ilaç kullanımı ile semptomlar arasındaki belirgin zamansal ilişki, herhangi bir gastrointestinal veya kardiyovasküler yandaş hastalığın olmaması, bu hastalık için başka bir nedenin olmaması ve tedavi kesildikten sonra iyileşme, korelasyonun nedenselliğini desteklemektedir. Hastanın yaşadığı rahatsızlık, *Passiflora incarnata*’da bulunan harman alkaloidlerine sekonder olmuş olabilir (34).

Tablo 1. *Passiflora edulis* ve *Passiflora incarnata* L. Bitkilerinin Farklı Kısımlarının Fenolik Bileşik Analizleri

Bitki Türleri	Bitkinin Kullanılan Kısımları	Ekstraksiyon Yöntemi	Kullanılan Çözücü	Kullanılan Cihaz	Fenolik Bileşikler	Kaynak
<i>Passiflora edulis</i>	Taze kabuksuz meyve	Sıvı-sıvı ekstraksiyon	Etil asetat -metanol	Ters Faz HPLC-DAD	Flavonoidler; kateşin, epikateşin, epigallokateşin gallat, epikateşin gallat, prosiyanidin a2, prosiyanidin b1, prosiyanidin b2, kempferol, 3-glukozit, mirsetin, rutin, kersetin, hesperidin, naringenin, Stilbenler; trans-resveratrol, cis-resveratrol, Fenolik Asitler; gallik asit, kafeik asit, p-kumarik asit, klorojenik asit, sirinjik asit, trans-kaftarik asit	(35)
	Meyve suyu köpüğü	-	-	Ters Faz HPLC-DAD	Fenolik Asitler; kafeik asit, kateşin hidrat, klorojenik asit, kumerik asit, transferülük asit, 4-hidroksibenzoik asit, sirinjik asit, sinapik asit, vanilik asit	(36)
	Taze kabuksuz meyve	Homojenizasyon ve filtrasyon	Metanol	HPLC-DAD-MS/MS	Fenolik Asitler; kafeik asit, kumarik asit, sirinjik asit, Flavonoidler; 3-ramnosid, apigenin, homoorientin, kemferol, kersetin	(37)
	Meyve kabuğu	Metanol ekstraksiyonu	Metanol ve etanol	HPLC-DAD, HPLC-MS	Flavonoidler; izoorientin, izoviteksin	(38)

Meyve kabuğu	Metanol ekstraksiyonu	Metanol	UPLC-ESI-MS	Flavonoidler; epikateşin gallat, epikateşin, epigallokateşin, gallat	(39)
Meyve kabuğu	Karanlıkta perkolasyon	Asitli metanol	HPLC-UV-ESI-MS	Flavonoidler; siyanidin	(40)
Meyve kabuğu	Metanol ekstraksiyonu	-	HPTLC	Flavonoidler; izoorientin	(41)
Meyve kabuğu	-	-	HPTLC; HPLC-DAD	Flavonoidler; izoorientin	(42)
Tohum	Sıvı ekstraksiyonu	Etanol	HPLC-DAD	Stilben; piketannol	(43)
Tohum	-	Etanol	HPLC-DAD	Stilbenler; piketannol, skirpusin	(44)
Tohum	Sıvı ekstraksiyonu	Etanol	HPLC-MS	Stilbenler; piketannol, resveratrol	(45)
Tohum	Filtrasyon ve vakum	Metanol	HPLC-DAD	Fenolik Asitler; kafeik asit, klorojenik asit, ferulik asit, gallik asit, rosmarinik asit, Flavonoidler; kersetin	(46)
Tohum	Sıvı ekstraksiyonu	Etanol	HPLC-MS	Stilbenler; piketannol, skirpusin B	(47)
Yaprak	İnfüzyon	Su	UPLC-ESI-MS/MS	Flavonoidler; izoorientin	(48)
Yaprak	İnfüzyon	Su	HPLC-DAD; HPLC-ESI-MS/MS	Flavonoidler; izoorientin, izoviteksin, viteksin	(49)

	Yaprak	Perkolayon	Etanol	HPLC-DAD	Flavanoidler; 6-C-kinovosit luteolin, 6-C-fukosid luteolin, izoorientin izoviteksin, lusenin, visenin	(50)
	Yaprak ve kabuk	Metanol ekstraksiyonu	Metanol	HPLC-DAD; UPLC-MS	Flavanoidler; homoorientin, viteksin, izoviteksin, orientin	(51)
	Yaprak ve kabuk	İnfüzyon	Su	HPLC-DAD; HPLC-ESI-MS	Flavanoidler; 6.8-di-glikosil krisin, ramnodes viteksin, izoeorin, izoviteksin, orientin, spinosin, svertisin, viyana-2, viteksin	(52)
	Toprak üstü	Perkolayon	Etanol	HPLC	Flavanoidler; izoeorin	(53)
	Meyve	İnfüzyon	Su	HPLC-DAD-ESI-MS _n ; HPLC-DAD	Flavanoidler; kafeik asit-O-hekzosid-O-ramnozid, kafeik asit-O-hekzosit türevi, kafeik asit türevi, kafeoilşikimik asit, kafeoilglukarik asit, 3,5-O-dikaffeoilkinik asit, kumarik asit-O-diheksosid, p-kumarik asit, kumarik asit türevi, sinamik asit-O-ksilosilheksosid, ferulik asit, kinik asit, orientin, biochanin A-O-ramnozid apigenin-O-ramnozid, apigenin-O-pentosit, viteksin, izorhamnetin-O-diheksosid, rutin, izorhamnetin-O-ramnozid, izorhamnetin-O-pentozit, hesperidin, neohesperidin	(54)

<i>Passiflora incarnata</i> L.	Toprak üstü ekstresi	-	Etanol	HPLC-UV	Flavanoidler; izoviteksin, viteksin, rutozid, hiperozit, luteolin, kemferol, kemferitrin, orientin, izoorientin.	(55)
	Toprak üstü	Sıvı ekstraksiyonu	Etanol	HPLC-UV	Flavanoidler; apigenin, orientin, viteksin, ramnozid	(56)
	Tüm bitki	-	Etanol	HPLC-DAD	Flavanoidler; orientin, izorientin, şaftosid, viteksin	(57)
	Yapraklar, dallar ve gövde	Somikasyon	Etanol	HPLC-DAD; HPLC-MS	Flavanoidler; izoşaftosid, izoviteksin, şaftosid, svertisin, viteksin	(13)

Kaynakça

1. Yockteng R, d'Eeckenbrugge GC, Souza-Chies TT. *Passiflora*. Wild crop relatives: Genomic and breeding resources. Springer; 2011:129-171.
2. Vanderplank J. *Passion flowers and passion fruit*. Cassell Publishers Limited; 1991.
3. MacDougal J, Feuillet C. *Systematics*. Timber Press: Portland, OR, USA; 2004. p. 27-31.
4. Linnaeus Cv. *Species plantarum*, vol II. Stockholm, Sweden. 1753
5. Kinghorn G. Passion, stigma, and STI. *Sexually transmitted infections*. 2001;77(5):370-375.
6. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: a review update. *Journal of ethnopharmacology*. 2004;94(1):1-23.
7. Coppens D'Eeckenbrugge G, Barney VE, Moller Jorgensen P, Mc Dougal JM. *Passiflora tarminiana*, a new cultivated species of *Passiflora* subgenus *Tacsonia* (Passifloraceae). 2001;
8. Cervi AC. A new species of *Passiflora* (Passifloraceae) from Minas Gerais, Brazil. *Brittonia*. 2006;58(4):385-387.
9. Milward de Azevedo MA. Three new species of *Passiflora* subgenus *Decaloba* (Passifloraceae) from Brazil. *Brittonia*. 2008;60(4):310-317.
10. Kay E. Observations on the pollination of *Passiflora penduliflora*. *Biotropica*. 2001:709-713.
11. MacDougal JM. Revision Of *Passiflora* L. Section *Pseudodysosmia* (Harms) Killip Emend. J. Macdougall, The Hooked Trichome Group (Passifloraceae)(Flavonoids, Pollination, Mexico). 1985; 2417-2417.
12. Ulmer T, MacDougal JM. *Passiflora*: passionflowers of the world. Timber Press (OR); 2004.
13. Wohlmuth H, Penman KG, Pearson T, Lehmann RP. Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biological and Pharmaceutical bulletin*. 2010;33(6):1015-1018.
14. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013/12/12/ 2013;150(3):791-804.
15. Gadioli IL, da Cunha MdSB, de Carvalho MVO, Costa AM, Pineli LdLdO. A systematic review on phenolic compounds in *Passiflora* plants: Exploring biodiversity for food, nutrition, and popular medicine. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2018;58(5):785-807.

16. Ignat I, Volf I, Popa VI. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food chemistry*. 2011;126(4):1821-1835.
17. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. Principles of instrumental analysis. Cengage learning; 2017.
18. Mezadri T, Villaño D, Fernández-Pachón M, García-Parrilla M, Troncoso A. Antioxidant compounds and antioxidant activity in acerola (*Malpighia emarginata* DC.) fruits and derivatives. *Journal of Food Composition and analysis*. 2008;21(4):282-290.
19. McCallum JL, Yang R, Young JC, Strommer JN, Tsao R. Improved high performance liquid chromatographic separation of anthocyanin compounds from grapes using a novel mixed-mode ion-exchange reversed-phase column. *Journal of Chromatography A*. 2007;1148(1):38-45.
20. Ligor M, Buszewski B. Thin layer chromatographic techniques (TLC, OPTLC) for determination of biological activated compounds from herb extracts. *Journal of liquid chromatography & related technologies*. 2007;30(17):2617-2628.
21. Moerman DE. Native american ethnobotany. Timber press; 1998.
22. Kim M, Lim H-S, Lee H-H, Kim T-H. Role identification of *Passiflora Incarnata* Linnaeus: a mini review. *Journal of menopausal medicine*. 2017;23(3):156-159.
23. Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytotherapy Research*. 2011;25(8):1153-1159.
24. Dhawan K, Kumar R, Kumar S, Sharma A. Correct identification of *Passiflora incarnata* Linn., a promising herbal anxiolytic and sedative. *Journal of medicinal food*. 2001;4(3):137-144.
25. Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC complementary and alternative medicine*. 2007;7(1):1-6.
26. Heidari M, Ghodusi M, Rafei H. Sexual self-concept and its relationship to depression, stress and anxiety in postmenopausal women. *Journal of menopausal medicine*. 2017;23(1):42-48.
27. Fahami F, Asali Z, Aslani A, Fathizadeh N. A comparative study on the effects of *Hypericum Perforatum* and passion flower on the menopausal

symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. Iranian journal of nursing and midwifery research. 2011;15(4)

28. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutrition reviews. 2012;70(5):257-265.

29. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines. A guide for health-care professionals. The pharmaceutical press; 1996.

30. Rehwald A, Sticher O, Meier B. Trace analysis of harman alkaloids in *Passiflora incarnata* by reversed-phase high performance liquid chromatography. Phytochemical Analysis. 1995;6(2):96-100.

31. Lohdefink J, Kating H. Harmane alkaloids of *passiflora* species. Plant Med. 1974;

32. Zink T, Chaffin J. Herbal 'health' products: what family physicians need to know. American family physician. 1998;58(5):1133.

33. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. The American journal of medicine. 1998;104(2):170-178.

34. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. 2000/01/01 2000;38(1):63-66. doi:10.1081/CLT-100100919

35. Barbosa Santos T, De Araujo F, Neto A, ve ark. Phytochemical compounds and antioxidant activity of the pulp of two brazilian passion fruit species: *Passiflora cincinnata* Mast. and *Passiflora edulis* Sims. International Journal of Fruit Science. 2021;21(1):255-269.

36. Samyot D, Deka SC, Das AB. Physicochemical and phytochemical properties of foam mat dried passion fruit (*Passiflora edulis* Sims) powder and comparison with fruit pulp. Journal of food science and technology. 2021;58(2):787-796.

37. Konta EM, Almeida MR, Amaral CLd, ve ark. Evaluation of the antihypertensive properties of yellow passion fruit pulp (*Passiflora edulis* Sims f. *flavicarpa* Deg.) in spontaneously hypertensive rats. Phytotherapy Research. 2014;28(1):28-32.

38. Zeraik M, Yariwake J. Quantification of isoorientin and total flavonoids in *Passiflora edulis* fruit pulp by HPLC-UV/DAD. Microchemical Journal. 2010;96(1):86-91.

39. Morais DR, Rotta EM, Sargi SC, ve ark. Antioxidant activity, phenolics and UPLC-ESI (-)-MS of extracts from different tropical fruits parts and processed peels. Food Research International. 2015;77:392-399.

40. Jiménez AM, Sierra CA, Rodríguez-Pulido FJ, ve ark. Physicochemical characterisation of gulupa (*Passiflora edulis* Sims. fo *edulis*) fruit from Colombia during the ripening. *Food Research International*. 2011;44(7):1912-1918.
41. Zeraik ML, Yariwake JH, Wauters J-N, Tits M, Angenot L. Analysis of passion fruit rinds (*Passiflora edulis*): isoorientin quantification by HPTLC and evaluation of antioxidant (radical scavenging) capacity. *Química Nova*. 2012;35:541-545.
42. Zeraik M, Wauters J, Angenot L, Yariwake J. Quantification of isoorientin in *Passiflora edulis* rinds by HPTLC-densitometry and HPLC/DAD methods and evaluation of radical scavenging capacity of the extracts. *Planta Medica*. 2013;79(13):PJ52.
43. Uchida-Maruki H, Inagaki H, Ito R, ve ark. Piceatannol lowers the blood glucose level in diabetic mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;38(4):629-633.
44. Kawakami S, Kinoshita Y, Maruki-Uchida H, ve ark. Piceatannol and its metabolite, isorhapontigenin, induce SIRT1 expression in THP-1 human monocytic cell line. *Nutrients*. 2014;6(11):4794-4804.
45. Matsui Y, Sugiyama K, Kamei M, ve ark. Extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) seed containing high amounts of piceatannol inhibits melanogenesis and promotes collagen synthesis. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(20):11112-11118.
46. Lourith N, Kanlayavattanakul M. Antioxidant activities and phenolics of *Passiflora edulis* seed recovered from juice production residue. *Journal of Oleo Science*. 2013;62(4):235-240.
47. Sano S, Sugiyama K, Ito T, Katano Y, Ishihata A. Identification of the strong vasorelaxing substance scirpusin B, a dimer of piceatannol, from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011;59(11):6209-6213.
48. Cazarin CBB, da Silva JK, Colomeu TC, ve ark. Intake of *Passiflora edulis* leaf extract improves antioxidant and anti-inflammatory status in rats with 2, 4, 6-trinitrobenzenesulphonic acid induced colitis. *Journal of Functional Foods*. 2015;17:575-586.
49. da Silva JK, Cazarin CBB, Colomeu TC, ve ark. Antioxidant activity of aqueous extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) leaves: in vitro and in vivo study. *Food research international*. 2013;53(2):882-890.
50. Li H, Zhou P, Yang Q, ve ark. Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis* 'edulis' and *Passiflora edulis* 'flavicarpa'. *Journal of ethnopharmacology*. 2011;133(3):1085-1090.

51. Vieira GP. Compostos fenólicos, capacidade antioxidante e alcaloides em folhas e frutos (pericarpo, polpa e sementes) de *Passifloras* spp. Universidade de São Paulo; 2013.

52. Zucolotto SM, Fagundes C, Reginatto FH, ve ark. Analysis of C-glycosyl flavonoids from South American *Passiflora* species by HPLC-DAD and HPLC-MS. *Phytochemical analysis*. 2012;23(3):232-239.

53. Deng J, Zhou Y, Bai M, Li H, Li L. Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;128(1):148-153.

54. Spínola V, Pinto J, Castilho PC. Identification and quantification of phenolic compounds of selected fruits from Madeira Island by HPLC-DAD-ESI-MSn and screening for their antioxidant activity. *Food chemistry*. 2015;173:14-30.

55. Guseinov M, Bobkova N, Svistunov A, ve ark. Flavonoids in *Passiflora incarnata* L. dry extract of russian origin. *Pharmacognosy Journal*. 2019;11(5)

56. Goel RK, Gawande D, Lagunin A, ve ark. Revealing medicinal plants that are useful for the comprehensive management of epilepsy and associated comorbidities through in silico mining of their phytochemical diversity. *Planta Medica*. 2015;81(06):495-506.

57. Rizea GD, Popescu M, Ionescu D, Mihele D, Manea S. Comparative determinations of antioxidant free radical scavenging polyphenols in certain natural products by HPLC methods and UV-Vis spectrophotometry. *system*. 2012;21:27.

BÖLÜM XVIII

GINKGO BİLOBA L.: ANALİZ YÖNTEMLERİ İLE KİMYASAL İÇERİĞİNE GENEL BİR BAKIŞ

Ginkgo biloba L.: An Overview of Analysis Methods and Its Chemical Content

Seçil KARAHÜSEYİN¹ & Merve NENİNİ²

¹(Arş. Gör. Dr.), Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi Anabilim Dalı,

e-mail: skarahuseyin@cu.edu.tr & secilkarahuseyin88@gmail.com

ORCID:0000-0002-3515-2974

²(Dr. Öğr. Üyesi), Çukurova Üniversitesi,

Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı,

e-mail: mnenni@cu.edu.tr & merve.ecz@gmail.com

ORCID:0000-0003-3165-1060

1. Giriş

G*inkgo biloba* L. (Maidenhair tree, Ginkgo ya da Mabet ağacı), Ginkgoaceae familyasında yaşayan tek dioik türdür. Bu tür, güneydoğu Çin'de küçük doğal popülasyonlarda oluşmasına rağmen Çin'in diğer bölgelerinde ve dünyanın dört bir tarafında kültür olarak yetiştirilmektedir (1). *Ginkgo* türünün morfolojisi geçmişten günümüze korunmuştur ve bu yüzden dikkate değer bir genetik stabilite sergilemektedir. *Ginkgo* türü, büyük bir genom, abiyotik ve biyotik stres, dioik üreme dahil olmak üzere stres faktörlerine karşı yüksek tolerans ile karakterize edilmektedir. Strese karşı yüksek toleransı, yalnızca bu ağacın yaşayan bir fosil olmasıyla değil, aynı zamanda Hiroşima atom bombası patlamasının, 1-2 km uzağında gerçekleşmesine rağmen mucizevi bir şekilde sağ kalıp iyileşmesiyle de kanıtlanmıştır. Bahçecilikte, dişi ağaçların ürettiği meyvelerden gelen hoş olmayan koku nedeniyle ağırlıklı olarak erkek

ağaçları kullanılmaktadır. Ginkgo tohumlarının hoş olmayan kokusu tamamen olgunlaştıklarında gelişir ve sarkotestada lokalize, iki uçucubileşik olan bütanoik ve heksanoik asitlerden kaynaklanmaktadır (2). Tür, diğeyAsya ve Avrupa ülkelerine, esas olarak süs ve yeşillendirme amaçlıolarak tanıtılmıştır (3). Bugün, genellikle 200 yıldan daha eski olan ginkgo ağaçlarıbirçokAvrupa şehrinde süs bitkisi olarak bulunmaktadır (4).

Bu bitki çöleski, yaprak dökeneuzun boylu, güçlüyelpaze şeklinde ve düzensiz loblu yaprakları olan, 40 metre yüksekliğekadar büyüyen bir türdür. “*Biloba*” tür adı, ağacıyapraklarının iki ayrı lobunu ifade eder ve cins adı *Ginkgo*, ağacı Japonca adının fonetik bir çevirisidir *G. biloba*, bitkiler aleminde açıklananılandırılmıştır ve bu bitki genellikle “yaşayan fosil” olarak adlandırılır çünkü evrimsel olarak en eski tohumlu bitkilerden biridir (5)

GelenekselÇinTıbbında, yapraklar ve meyveler MS 1280 yılından 1368 yılına kadar uzanan belgelenmiş kullanımı ve Yuan Hanedanlığı kadar erken bir tarihte bahsedilen ginkgo yemişlerinin kullanımı ile birkaç yüzyıldır kullanılmaktadır (6). 500 yılı aşkın süredir, astım, öksürükve mesane enfeksiyonlarını iyileştirme dahil olmak üzere fındıklarına çeşitlibbi özelliklerleatfedilirken, yaprakları esas olarak cilt enfeksiyonlarını ve pulmoner disfonksiyonunu tedavi etmek için kullanılmıştır (5,7). ÇinTıbbında çokiyi kullanılmasına rağmen200 milyon yıllık bu bitki türünün gerçekteğerancak 40 yıl öncөнlaşmıştır. *Ginkgo*'nun en iyi bilinen özellikleri1965 yılında Almanya'da geliştirilen standartlaştırılmış bir ekstrakt formülasyonunun ticari satışıyla bilişsel şikayetler üzerindeki yararlı etkileridir. Ancak, EGb761 adı altında ticari kullanımı sadece 1974 yılında Fransa'da iken, şimdi dünya çapında kullanılmaktadır (7). Tıbbi özellikleriniyanı sıra ginkgo meyveleri, özellikledüğünlere diğekutlamalar içinreçellerin hazırlanmasında kullanılır. Kavrulmuş tohumlar; Japonya, ÇinMalezya ve Kore gibi birçokDoğuAsya ülkesinde lezzetli olduğundan yenmektedir (4).

Ginkgo biloba, canlı organizmalara çeşitli sağlık yararları sağladığı düşünülen ve onu kimyasal olarak çeşitlendirilmiş bir bitki yapan, bol miktarda biyoaktif bileşen içeren, eski bir bitki türüdür. *G. biloba*'nın antikanser, antidemans, antidiyabetik, antiobezite, antilipidemik, antimikrobiyal, antioksidan, antilipid peroksidasyon, antiplatelet, antienflamatuvar, hepatoprotektif, antidepresan, antiaging, immünomodülatör, antihipertansif dahil olmak üzere çeşitli tıbbi ve farmakolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Nöroprotektif etkilere sahiptir ve tardif diskinezi gibi nörolojik, kardiyovasküler ve solunum hastalıklarını tedavi etmek için sıklıkla kullanılır (5).

G. biloba, Çin’de ve dünyanın diğer bölgelerinde 2000 yılı aşkın bir süredir şifalı bitki olarak geleneksel yolla kullanılmaktadır ve şu anda Avrupa, Asya, Arjantin, Kuzey Amerika ve Yeni Zelanda’da yetiştirilmektedir (8). Bu bitkiye odaklanan geniş kapsamlı araştırmalarda, astım, tüberküloz, cilt problemleri, mide rahatsızlığı, bronşit, işitme kaybı, sinirlilik, arteriyoskleroz, trombüs oluşumu, iskemik kalp hastalığı ve *diabetes mellitus* tedavisi gibi umut verici terapötik faydalar sağladığını göstermiştir (9). *G. biloba* ekstresinin üzüm çekirdeği kabuğu ekstreleri, kersetin, yeşil çay, resveratrol ve yabanmersini ekstreleriyle birleştirilmesinin hipertansif bireylerde diyastolik kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (8). Antihipertansif etkilere ek olarak, *G. biloba* (GB) ekstresinin EGb 761’in antioksidan özellikler gösterdiği görülmektedir (10,11). EGb 761’in reaktif nitrojen türleri ve reaktif oksijen türleri tarafından üretilen serbest radikalleri temizleme yeteneği, bu ekstrenin tıbbi etkilerine önemli bir katkı sağlar. EGb 761, diğer bitki ekstreleri ile birleştirildiğinde, antioksidan kapasiteleri genellikle sinerjik olarak artar. Bu bitkide tanımlanan ümit verici kimyasal bileşikler arasında flavonoidler (kersetin, kemferol ve izoramnetin), terpenoidler (bilobalid ve ginkgolid), bioflavonoidler (ginkgetin, skiadopitisin ve izoginkgetin) ve organik asitler (ginkgolik asit) bulunur. Sonuç olarak, *G. biloba* yaprağı ekstresi, kardiyovasküler ve nörolojik bozuklukları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır ve en yaygın kullanılan geleneksel şifalı bitkilerden biridir (5,12).

Son yıllarda, bitkisel ilaçların etkinliğini ve güvenliğini inceleyen klinik çalışmalar ve bunların altında yatan farmakolojik işlevlerin araştırılması büyük ilgi görmüştür. Bununla birlikte, etkinlik ve güvenlik de dahil olmak üzere bitkisel ilaçların biyofarmasötik özelliklerinin profilini çıkaran çalışmalar daha az yaygındır. Genellikle tanımlanmış sentetik ilaçlar ve diyet takviyeleri için oluşturulmuş bitki bazlı tıbbi ürünlerin aynı etki, saflık ve biyolojik içerik standartlarını karşılaması beklenir (5,13).

2. Analiz Yöntemleri

2.1. Kolayerir Çözücüler

Derin ötektik solvanlar (DÖS), biyoaktif bileşiklerin ekstraksiyonu için yeşil çözücüler olarak kabul edilir. Cao ve ark. poliprenil asetatların hidrofobik çözücüler tarafından ekstrakte edilebileceğini göstermişlerdir. Ekstraksiyon çözücüsü MCO olarak adlandırılan hidrofobik bir üçlü, DÖS’ler ile optimal bir sıcaklıkta (60,95 °C) karıştırılarak ekstraksiyon veriminin %84,11 kadar

yüksek olduğunu göstermişlerdir. DÖS'lerin, *G. biloba* yapraklarından yüksek ekstraksiyon verimleriyle (trilaktonlar için %99,37; beş aromatik asit için %78,41 – %93,69) terpen trilaktonları ve aromatik asitleri çıkarmak için de uygulanabilirliği kanıtlanmıştır (14,15).

2.2. İyonik Sıvılarla Ekstraksiyon

G. biloba yapraklarından elde edilen flavonoidleri ve terpen trilaktonları çıkarmak için iyonik sıvılar kullanılmıştır. Onda ve ark. %0,14'lük bir ekstraksiyon verimi sağlayan 80 °C'de metanol ekstraksiyonu ile birleştirilmiş bir iyonik sıvı kullanarak bilobalid ekstraksiyonu için bir protokol geliştirmiştir. Bu ekstraksiyon veriminin, ekstraksiyon solventi olarak metanol kullanılarak elde edilenden yaklaşık bir buçuk kat daha yüksek olduğu görülmüştür (15,16).

2.3. Grafen Oksit (GO) Destekli Ekstraksiyon

Gong ve ark. *G. biloba* yapraklarından grafen oksit destekli etanol ekstraksiyonu kullanarak flavonoidler elde etmişlerdir. Ekstraksiyon verimi (%82,63), etanol geri akış ekstraksiyonundan (%5,60) daha yüksek çıkmıştır. Ekstraksiyon mekanizmasının araştırılması, GO'nun selüloz yapısını bozabileceğini ve flavonoidlerin süzülmesini hızlandırabileceğini ortaya çıkarmıştır (17).

2.4. Poliprenollerin Gümüş İyonları İçeren Adsorbanlarla Ayrılması

Gümüş iyon kromatografisinin çift bağ içeren bileşikleri seçici olarak adsorbe edebildiği bilinmektedir. Zhang ve ark. poliprenoller *G. biloba* yapraklarından ayırmak için gümüş iyonu malzemeleri içeren iki tür işlevselleştirilmiş nano-silika (AgTCM ve AgTCN) sentezlemişlerdir. AgTCN, ısı ve ışığa maruz kalmaya karşı olağanüstü kararlılık sergilemiştir. AgTCN kromatografisi, geleneksel silika jel kromatografisi ile karşılaştırıldığında poliprenoller için oldukça yüksek bir geri kazanım göstermiştir (18).

2.5. Makro Gözenekli Reçine ile Zenginleştirme ve Saflaştırma

Zhang ve ark. Donghong Chemical Co., Ltd., Xuzhou, Jiangsu, Çin'den satın alınan D101, D201, AB-8, HPD400, D301 ve D311 dahil olmak üzere altı farklı makro gözenekli reçine kullanarak toplam *Ginkgo* flavonoid O-glikozitlerin zenginleştirilmesini ve saflaştırılmasını değerlendirmişlerdir. Reçineler arasında AB-8 reçinesinin en iyi performansı sergilediği bulunmuştur. Ayrıca, üç ana

Ginkgo flavonoit O-glikozidin geri kazanımlarının %60,90 - %93,78 arasında olduğu gözlenmiştir (19). Zhu ve ark. flavonoitlerin ve laktonların izolasyonu ve zenginleştirilmesi için sürekli kromatografi yöntemi geliştirmişlerdir. Sürekli kromatografi sistemi beş işlemde oluşmaktadır: Yükleme, yıkama, desorbsiyon, yenileme ve dengeleme. *G. biloba* ekstresini izole etmek ve zenginleştirmek için altı tip makro gözenekli reçineden seçilen ADS-17 reçinesi kullanılmıştır. İzolasyon ve saflaştırmadan sonra flavonoitlerin ve laktonların içeriği 10-12 kat artmış, flavonoitler için %91,26 ve laktonlar için %81,21'lik bir geri kazanım verimi elde edilmiştir (20).

2.6. Ultrason Destekli Enzimatik Ekstraksiyon

Su ekstraksiyonu ve organik solvent ekstraksiyonu, tıbbi bitkilerin bileşenlerini ekstre etmek için en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Bazı araştırmacılar, *G. biloba* yapraklarından polisakkaritleri veya poliprenolü çıkarmak için enzimolize dayalı bir ultrason ekstraksiyon prosedürü kullanmışlardır (21). Hücre duvarlarını parçalamak ve bileşenlerin bitki hücrelerinden salınmasını hızlandırmak için enzimler kullanılmıştır. Örneğin, Zhang ve ark. bir enzim solüsyonu elde etmek için üç enzimi; selüloz, pektinaz ve tripsini 2:2:1 oranında karıştırmışlardır. Bununla birlikte enzimler, bileşiklerin orijinal kimyasal yapılarını değiştirerek ekstraktın biyoaktivitesini etkileyebilmektedir. Zhang ve ark., enzimoliz bazlı ultrason ekstraksiyonu ile elde edilen poliprenolün antioksidan aktivitelerini değerlendirmişler, ancak enzimin diğer aktiviteler üzerindeki etkisini araştırmamışlardır (22).

2.7. Mekanik Destekli Ekstraksiyon

Ding ve ark. mekanik destekli etanol ekstraksiyonu, etanol ekstraksiyonu ve alkalın su ekstraksiyonu yöntemlerini kullanarak *G. biloba* yapraklarından polifenollerin ekstraksiyon verimliliğini karşılaştırmışlardır (23). Mekanik destekli etanol ekstraksiyonu kullanılarak elde edilen polifenollerin ekstraksiyon verimi, geleneksel etanol geri akış ekstraksiyonu ile elde edilenden daha yüksek, ancak alkali su ekstraksiyonu ile elde edilenden daha düşük olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, bu üç yöntemle elde edilen ekstraktların antioksidan aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Mekanik destekli etanol ekstraksiyonu ve etanol ekstraksiyonu yöntemleriyle elde edilen ekstreden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu söylenebilir. Bu sonuç, bazı polifenollerin alkali sudaki kararsızlığından kaynaklanıyor olabilir (23).

2.8. Farklı Dedektörlerle Sıvı Kromatografisi

Kantitatif analiz için genellikle farklı dedektörlerle sıvı kromatografisi (LC) kullanılmaktadır. Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-MS) yalnızca kantitatif analiz için kullanılmaz, aynı zamanda karışımdan biyoaktif bileşiklerin taranabilmesi için biyoaktivite testi ile birleştirilebilir. Kantitatif analiz için diğer analitik teknolojilerin uygulandığı da gösterilmiştir.

Farklı bölgelerden alınan *G. biloba* yaprak (GBY) numunelerinde yedi flavonol glikozit ve dört bisflavonoid dahil olmak üzere 11 flavonoidi aynı anda belirlemek için yüksek performanslı bir sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi geliştirilmiştir (24). GBY'deki 11 flavonoid içeriğinin örneklerin toplandığı on bölge arasında belirgin bir şekilde farklılık gösterdiği bulunmuştur. Yedi flavonol glikozidin toplam içeriği, Jinzhou'dan (Liaoning eyaleti) GBY'de 3,6 mg/g, Pizhou (Jiangsu eyaleti) ve Tancheng'den (Shandong eyaleti) gelenlerde 3,0 mg/g ve diğerlerinde 2,1-2,9 mg/g olarak saptanmıştır. Dört bisflavonoidin toplam içeriği, Jinzhou (Liaoning eyaleti) ve Tancheng'den (Shandong eyaleti) GBY'de 3,9-4,0 mg/g ve diğer bölgelerden gelenlerde ise 2,9-3,6 mg/g'dır. Jiang ve ark. yüksek performanslı sıvı kromatografisi- evaporatif ışık saçılım detektörü (HPLC-ELSD) kullanarak GBY'den gelen polisakkarit bileşimini analiz etmiş ve bunun ramnoz, fruktoz, arabinoz, mannoz, glikoz ve galaktozdan oluştuğunu bulmuşlardır (15). Altı monosakkarit arasında glikoz (8,37 mg/g) ve arabinoz (8,05 mg/g) içerikleri diğerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Monosakkarit içeriklerinde; GBY'lerin 17 farklı bölgeden olmasına rağmen, belirgin bir bölgesel özellik saptanmamıştır. Ding ve ark. Çin'deki yöntemlerle GBY'deki toplam flavonol glikozitler ve terpen trilaktonların içeriğini belirlemişlerdir (25). Toplam flavonol glikozitler ve terpen trilaktonların içeriğinin ağaç yaşının artmasıyla azaldığını bulmuşlardır. Flavonol glikozitlerin içeriği, mayıs ayında toplanan GBY'de en yüksek ve terpen trilaktonların içeriği, ağustostan eylüle kadar toplanan GBY'de en yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Jiangsu eyaleti, Pizhou'dan toplanan GBY'nin kalitesi, toplam flavonol glikozitler ve terpenoid lakton içerikleri nispeten yüksek olduğundan daha iyi sonuç vermiştir. GBY'deki biflavonların içeriği de ağaç yaşının artmasıyla azalmıştır (26). Yao ve ark. farklı bölgelerden ve farklı toplama sürelerinden GBY'de HPLC ile 6-hidroksikinurenik asit içeriğini belirlemişlerdir. Farklı zamanlarda toplanan GBY'lerdeki 6-hidroksikinurenik asit içeriğinin değişme eğiliminin, farklı bölgeler arasında değiştiği bulunmuştur (27).

Geleneksel Çin tıbbının çok indeksli bileşenlerinin kantitatif analizi genellikle yeterli miktarda kimyasal referans maddesi gerektirir; ancak birçok

referans maddenin elde edilmesi zordur. Bu sorunu çözmek için, 2011'de tek işaretleyici ile çoklu bileşenlerin kantitatif analiz (QAMS) yöntemi ortaya çıkarılmıştır (28).

Shan ve ark. eş zamanlı olarak GBY'deki majör flavonol glikozitleri ve bunların QAMS yöntemiyle preparasyonlarını belirlemişlerdir (29). Aynı şekilde, Wang ve ark., GB ekstresindeki ginkgolik asit türevlerini belirlemek için bir işaretleyici bileşik olarak 13:0 ginkgolik asit kullanmışlardır (30).

Kütle spektrometresi (MS), yüksek seçicilik ve yüksek hassasiyet avantajlarına sahiptir. Ayrıca, karmaşık numune matrislerindeki bileşiklerin kimyasal yapılarıyla ilgili bilgi sağlayabilir. Bu nedenle MS, HPLC için ideal dedektör olarak kabul edilir. LC-MS, GBY'nin bileşenlerini analiz etmek için güçlü bir araçtır. GBY'de terpen trilaktonların belirlenmesinde flavonoidlerin kirliliğini azaltmak için, farmakopede karmaşık bir numune hazırlama protokolü benimsenmiştir. Bu nedenle flavonoidleri ve terpen trilaktonları aynı anda belirlemek zordur. Bununla birlikte, bu iki tür bileşen, LC-MS kullanılarak aynı anda belirlenebilir. Zhao ve ark., 17 flavonol glikozit, 5 terpenoid, 4 fenol ve 7 karboksilik asit dahil olmak üzere kuadropol kütle spektrometresi ile birleştirilmiş ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile GB ekstresindeki 33 kimyasal bileşenin eş zamanlı kantitatif analizini gerçekleştirmişlerdir (15). Wang ve ark., GBY'de üç flavonol glikozit, dört terpen lakton ve dört biflavonoid dahil olmak üzere 11 bileşenin eş zamanlı tayini için etkili ve duyarlı ultra-performanslı sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi (UPLC-MS/MS) ile analitik bir yöntem geliştirmişlerdir (31). Wang ve ark. EGb 761'de flavonoidlerin, terpen laktonların ve ginkgolik asitlerin tayini için bir UPLC-MS/MS yöntemi geliştirmişlerdir (32).

Gingkolik asitler, GB ekstresi ve müstahzarları ile sınırlı toksik bileşiklerdir. Sun ve ark., GB ekstrelerinde ve müstahzarlarında ginkgolik asitlerin belirlenmesi için hızlı ve duyarlı bir UPLC-MS/MS yöntemi geliştirmişlerdir (33). Du ve ark. GB ekstresinde eser miktardaki ginkgolik asitleri belirlemek için çevrimiçi zenginleştirme yöntemiyle (on-line enrichment method) iki boyutlu bir sıvı kromatografisi (2D-LC) geliştirmişlerdir (34).

Ji ve ark., GB ekstresinin kimyasal bileşenlerini analiz etmek için dizi diyot dedektörü (DAD) ve kuadropol uçuş zamanlı kütle spektrometresi (QTOF-MS) ile birleştirilmiş bir çevrim dışı (off-line) hidrofilik etkileşim \times ters fazlı iki boyutlu sıvı kromatografisi (HILIC \times RP 2D-LC) sistemi kurmuşlardır. Sonuç olarak, GB ekstresinde 125 bileşik tespit edilmiştir. Bunların arasında 104'ü karakterize edilmiştir (35). Shuxuening enjeksiyonu (SXNI), *Ginkgo biloba*

ekstresinden yapılır ve koroner kalp hastalığı, stenokardi ve serebral vazospazmı iyileştirmek için kullanılır. Bununla birlikte, mevcut kalite kontrol standardına göre flavonoidler ve terpen trilaktonlar, SXNI'nın kuru ağırlığının yalnızca yaklaşık %30'unu oluşturur. Bu nedenle, ilaç güvenliğini sağlamak için SXNI'nın kimyasal bileşiminin sistematik olarak araştırılması gerekir. Yu ve ark. nükleer manyetik rezonans (NMR) ve ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi-hibrit kuadropol-orbitrap kütle spektrometrisi (UHPLC-Q-Orbitrap (MS) kombinasyonu ile 133 bileşiği (73 flavonoid, 5 biflavon, 14 terpen trilakton, 6 proantosiyanidin, 6 yağ asidi, 5 yağ amidi, 12 organik asit, 1 amino asit, 3 yardımcı madde, 2 sakkarit ve diğer bileşikler) içeren toplam 133 bileşik) tanımlamışlardır ve SXNI'de toksik bileşenlerin bulunmadığını saptamışlardır (36).

Cao ve ark. LC-QTOF-MS kullanarak biyolojik numuneleri analiz etmişler ve intragastrik uygulamadan sonra GB ekstresinin metabolitlerini saptamak için sıçanlara GB ekstresi süspansiyonu şeklinde verilerek bağırsak mukozal metabolit kılavuzlu saptama (Intestinal Mucosal Metabolites-guided Detection, IMMD) adlı bir strateji sunmuşlardır. IMMD stratejisi, bitkisel ilaç bileşenlerinin dolaşım sistemine girmeden önce bağırsak mukozasında nispeten yüksek konsantrasyonlar sunduğu varsayımına dayanmaktadır. Veriye bağlı edinim (Data-dependent acquisition mode, DDA) stratejisine kıyasla IMMD stratejisi ile daha fazla metabolit tespit edilebilmektedir (37).

Guo ve ark., GB ekstresinden gelen antioksidanları çevrimiçi taramak için kolon öncesi 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) yöntemiyle birleştirilmiş bir 2D-UHPLC oluşturarak, bu yöntemle 25 bileşiğin radikal yakalama kapasitesine sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu bileşikler flavonoid aglikonlar ve bunların glikozitleri olarak tanımlanmıştır (38).

Ding ve ark., alzheimer hastalığının tedavisi için GB ekstresinin etkili bileşenlerinin on-line HPLC-Biyokimyasal Dedeksiyon Sistemleri (HPLC-BCD) yöntemini geliştirmişlerdir. Sırasıyla HPLC-UV-DPPH/ABTS ve HPLC-UV-AchE yöntemleri kullanılarak toplam 14 güçlü antioksidan bileşik ve üç asetilkolinesteraz (AchE) inhibitörü tanımlanmıştır. Üçüncü inhibitörünün yapıları, ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi doğrusal iyon tuzağı-orbitrap hibrit kütle spektrometrisi (UPLC-LTQ/orbitrap MS) kullanılarak tanımlanmıştır (15).

Parmak izi teknolojisi, tıbbi bitkilerin kalite kontrolünde ve bunların hazırlanmasında önemli bir role sahiptir. Ma ve ark., yüksek performanslı sıvı kromatografisi-foto dizi diyot-buharlaştırılmalı ışık saçan detektörü (HPLC-

PDA-ELSD) kullanarak bir parmak izi yöntemi geliştirmişlerdir. Parmak izi kromatogramında MS ve NMR ile 29 bileşik tanımlanmıştır. Bu 29 bileşik, 13 flavonol glikozit, 9 biginkgozit, 5 terpen trilakton, 1 fenolik asit ve 1 lignan içermektedir (39). Ayrıca, He ve ark., GB ekstrelerinin flavonoidleri ve organik asitleri için karakteristik bir HPLC parmak izi oluşturmuş ve LC-MS ile on ortak pik belirlemişlerdir (15).

2.9. Gerçek Zamanlı Kütle Spektrometrisinde Doğrudan Analiz (DART-MS)

DART-MS teknolojisi, hızlı analiz avantajları ve karmaşık ön işlemin olmaması nedeniyle son zamanlarda artan ilgiyi çekmektedir. Zhong ve ark., *G. biloba* taneleri ve yapraklarındaki ginkgolik asitlerin hızlı tespiti için bir DART-MS yöntemini geliştirmişlerdir. Bu yöntemin alt tayin sınırı 0,5 mg/L'dir. Bu yöntemle elde edilen sonuçlar, termokemoliz gaz kromatografisi ile elde edilenlerle karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, GBY ve bununla ilgili müstahzarlarda ginkgolik asitlerin yüksek verimli tespiti için alternatif bir araç olabileceği kanısına varılmıştır (40).

2.10. Süperkritik Sıvı Kromatografisi (SFC)

Mobil faz olarak süperkritik sıvı kullanan süperkritik sıvı kromatografisi (SFC), ayırma ve analiz için mobil fazın çözebilme yeteneğine bağlıdır. SFC, sadece gaz kromatografisinde buharlaşması zor olan uçucu olmayan numuneleri analiz etmekle kalmaz, aynı zamanda yüksek performanslı sıvı kromatografisinden daha yüksek verimliliğe ve daha kısa analiz süresine sahiptir. Ginkgolik asitlerin ve terpen laktonların polariteleri arasındaki belirgin farklılıklar nedeniyle, bunların bir HPLC yöntemi kullanılarak aynı anda belirlenmesi zordur. Wang ve ark., *Ginkgo* bitki materyallerinde ve ticari diyet takviyelerinde ginkgolik asitlerin ve terpen laktonların eş zamanlı kantitatif analizi için süperkritik sıvı kromatografisi-foto dizi diyot detektörü-kütle spektrometresi (SFC-PDA-MS) kullanmışlardır (41).

2.11. Kapiler Elektroferez (CE)

Ma ve ark., SXNI enjeksiyonundan antioksidanların çevrimiçi taranması için bir 2,2'-azinobis-(3-etilbenziazolin-6-sülfonat)-kapiler elektroferez- dizi diyot dedektörü (ABTS⁺-CE-DAD) yöntemi geliştirmişlerdir. Dokuz flavonoid başlıca antioksidanlar olarak tanımlanmış ve 20 mM fosfat (pH 7,0), 5 mM

β -siklodekstrin (β -CD), 40 mM sodyum dodesil sülfat (SDS) ve %7,5 asetonitril (ACN) içeren bir tampon kullanılarak kantitatif olarak analiz edilmiştir. Yöntemde dokuz flavonoidin LOD ve LOQ'su sırasıyla 0,04-0,12 μ g/mL ve 0,1-0,4 μ g/mL arasında bulunmuştur. CE, kısa analiz süresi düşük reaktif ve numune tüketimi avantajlarına sahiptir. Böylece CE, çevrimiçi biyoaktif bileşen taraması için HPLC yöntemine ek olarak sunulabilir (42).

2.12. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

NMR yalnızca bileşikleri tanımlamak için değil, aynı zamanda ham ekstrelerde tekli veya çoklu hedeflerin kantitatif analizini yapmak için de kullanılabilir. NMR kullanılarak, kararsız taban çizgisi, referans madde eksikliği ve numune hazırlama sürecindeki zorluklar gibi sorunlardan kaçınılabilir. Liang ve ark. kantitatif ¹H NMR kullanarak GB ekstresindeki terpen trilakton bileşiklerini kantitatif olarak analiz ederek HPLC analizi ile elde edilenlerle karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmişlerdir (43).

2.13. Spektroskopi

Numune tespiti için spektral analiz teknolojisi hızlıdır, kullanışlıdır ve karmaşık numune ön işleme gerektirmez. Kalibrasyon numunesinin spektral bilgisi ile numunedeki bileşen miktarı arasında matematiksel bir model kurmak için çok değişkenli istatistiksel bir yöntem kullanılarak, aynı anda çok bileşenli hızlı analiz yapılabilir. Zhang ve ark., UV, yakın kızılötesi (NIR) ve çok kaynaklı bileşik spektral bilgilere dayalı olarak GBY'de flavonoidlerin ve laktonların kantitatif analiz modellerini oluşturmak için kısmi en küçük kareler regresyonunu (Partial Least Square Regression, PLSR) kullanmışlardır (15). Li ve ark., *G. biloba*'nın kolon kromatografisinde elüsyonun bittiğini göstermek için GÖR-NIR spektroskopisi geliştirmişlerdir (15).

3. Kimyasal İçeriği

G. biloba'dan çok çeşitli terapötik aktivitelerle çeşitli kimyasal bileşikler türetilmiştir. Son yıllarda, yeni terpenoidler ve lignanlar da dahil olmak üzere yeni kimyasal bileşikler, aşağıdaki bölümlerde açıklandığı gibi *G. biloba*'da tanımlanmıştır.

3.1. Flavonoidler

LC-MS, *G. biloba*'da bulunan çeşitli flavonoidleri tanımlamak ve ayırmak için kullanılmıştır. Bugüne kadar, kemferol 3-O- α -l-[6000-p-kumaroil(β -

d)-glikopiranosil(1,2)-ramnopiranozitol-7-O-β-d-glikopiranozitol ve *G. biloba* yapraklarının n-BuOH ekstresinde tanımlanan izoramnetin 3-O-α-l-[6000-p-kumaroil(α-d)-glikopiranosil(1,2)-ramnopiranozitol]dahil olmak üzere 110 flavonoid tanımlanmıştır. Bu flavonoidler, diğer altı flavonol glikozit ile bağlandıklarında antioksidan özellikler sergilerler: kersetin 3-O-β-D-glikopiranozitol, kersetin 3-O-β-rutinositol, kersetin 3-O-α-L-[6'''-p-kumaroil-(β-D)-glikopiranosil-(1,2)-ramnopiranozitol], kemferol 3-O-α-L-[6'''-p-kumaroil-(β-D)-glikopiranosil-(1,2)-ramnopiranozitol], kersetin 3-O-β-D-glikopiranosil-(1-2)-α-L-ramnopiranozitol ve kersetin 3-O-α-L-[6'''-p-kumaroil-(β-D)-glikopiranosil-(1,2)-ramnopiranozitol]-7-O-β-D-glikopiranozitol. Flavonoidler yedi gruba ayrılabilir: flavanoller, izoflavonlar, flavonlar, biflavonlar, flavan-3-oller, flavonoller ve biginkgozitoler. Ma ve ark. ilk olarak 2016 yılında biginkgozitolerden dokuz tanesini izolasyonla ayırarak tanımlamışlardır (44).

3.2. Proantosiyanidinler

Prodelfinidin ve prosiyanidin, *G. biloba*'da 85: 15 oranında tanımlanan iki proantosiyanidindir. Prodelfinidin bir epigallokateşin polimeridir, prosiyanidin ise epikateşinden oluşur (5,15).

3.3. Poliprenoller

G. biloba'da tanımlanan aktif bileşenlerden olan poliprenoller, 14-24 izopentenil uzun zincirlerden oluşur ve insanlar dahil memelilerde bulunabilen S-politerpen alkol (dolikoller) ile benzer bir yapıya sahiptir (45).

3.4. Polisakkaritler

Okta ve ark. *G. biloba*'da bulunan polisakkaritlerin kimyasal yapılarını incelemiş ve bunların glikoz, ramnoz, mannoz, arabinoz ve galaktozdan oluştuğunu keşfetmişlerdir (46).

3.5. Lignanlar

Lignanlar, 2015 yılında *G. biloba* köklerinde ve 2018 yılında *G. biloba* tohumlarında tanımlanmıştır. *G. biloba*'dan elde edilen lignanlar antioksidan özellikler göstermektedir (47). 2018'de GB ekstresinde lignanlar da keşfedilmiştir. Pinorezinol, 0,012–0,020 mg/mL diglikozit ve 1,05–1,87 mg/mL toplam lignan glikozit içerir. Beş lignan, Shu ve arkadaşları tarafından *G. biloba*'dan izole edilmiştir (5,15).

3.6. Karboksilik Asitler

G. biloba'da tanımlanan karboksilik asitler arasında ferulik asit, p-kumarik asit, protokatekuik asit, kafeik asit, p-hidroksibenzoik asit, m-hidroksibenzoik asit, vanilik asit, izovanilik asit, gallik asit ve sinapik asit bulunmaktadır (48). Fenolik asitlerin, GBY'deki serbest form haricinde, glikozidik veya kovalent bağlar oluşturduğu gösterilmiştir (15).

3.7. Alkilfenoller ve Alkilfenolik Asitler

Alkilfenoller beş gruba ayrılabilir: kardol, kardanol, a-hidroksikardanol, uruşiyol, izouruşiyol ve alkilfenolik asitler. Ginkgolik asitlerin toksik olduğu bilinmesine rağmen, potansiyel farmakolojik etkiler gösterdikleri de bildirilmiştir (49).

3.8. Terpenoidler

Ginkgolidlerden Q, P, N, M, L, K, J, C, B ve A olarak bilinen on diterpenoid lakton keşfedilmiştir. Yakın zamana kadar bilobalidin *G. biloba*'daki tek seskiterpen lakton olduğu düşünülüyordu, ancak Dong ve ark. 2020'de yeni bir bilobalid izomeri duyurmuştur. *G. biloba* ayrıca, Shu ve ark. tarafından keşfedilen üç nor-seskiterpenoid dahil olmak üzere nor-terpenoidler de içerir (5,15).

3.9. Diğer Bileşenler

Toksik bileşen 4'-O-metilpiridoksin (MPN) ilk olarak *G. biloba* tohumlarında keşfedilmiş ve Klein ve ark. tarafından izole edilmiştir. *G. biloba* esansiyel yağı, %42,11 seskiterpen içeren 68 bileşik içerir (5,15).

Kaynakça

1. Tang CQ ve ark. Evidence for the persistence of wild Ginkgo biloba (Ginkgoaceae) populations in the Dalou Mountains, southwestern China. *Am. J. Bot.* 2012;99(8):1408–1414.
2. Parliment TH. Characterization of the Putrid Aroma Compounds of Ginkgo biloba Fruits. In: *Fruit Flavours*. USA: ACS;1995:276–279.
3. Aziz TA ve ark. The efficacy and safety of Ginkgo biloba extract as an adjuvant in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:735.

4. Šamec D ve ark. Biflavonoids: Important Contributions to the Health Benefits of Ginkgo (Ginkgo biloba L.). *Plants* 2022;11(10).

5. Noor-E-Tabassum ve ark. Ginkgo biloba: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2022.

6. Goh LM, Barlow PJ. Antioxidant capacity in Ginkgo biloba. *Int. Food Res. J.* 2002;35(9):815–820.

7. Barbalho SM ve ark. Ginkgo biloba in the Aging Process: A Narrative Review. *Antioxidants.* 2022;11(3).

8. Singh B ve ark. Biology and chemistry of Ginkgo biloba. *Fitoterapia.* 2008, 79(6):401–418.

9. Zhao Q, Gao C, Cui Z. Ginkgolide A reduces inflammatory response in high-glucose-stimulated human umbilical vein endothelial cells through STAT3-mediated pathway. *Int. Immunopharmacol.*, 2015;25(2):242–248.

10. Sarikçioglu SB, Öner G, Tercan E. Antioxidant effect of EGb 761 on hydrogen peroxide-induced lipoperoxidation of G-6-PD deficient erythrocytes. *Phytother. Res.*, 2004, 18(10):837–840.

11. He YT ve ark. Ginkgo biloba attenuates oxidative DNA damage of human umbilical vein endothelial cells induced by intermittent high glucose. *Pharmazie.* 2014;69(3):203–207.

12. Vellas B ve ark. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer’s disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):851–859.

13. Kressmann S ve ark. Influence of pharmaceutical quality on the bioavailability of active components from Ginkgo biloba preparations. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010;54(11):1507–1514.

14. Cao J ve ark. Tailor-Made Deep Eutectic Solvents for Simultaneous Extraction of Five Aromatic Acids from Ginkgo biloba Leaves. *Molecules.* 2018;23(12):3214.

15. Liu L ve ark. Advances in the chemical constituents and chemical analysis of Ginkgo biloba leaf, extract, and phytopharmaceuticals. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2021;193:113704.

16. Onda S ve ark. Ionic liquid-mediated extraction of bilobalide from Ginkgo biloba leaves. *Chem. Lett.* 2015;44(11):1461–1463.

17. Gong Q ve ark. Graphene oxide-assisted ethanol reflux extraction of total flavonoids from Ginkgo biloba leaves: study of kinetics and mechanism. *Chem. Pap.* 2020;74(3):971–984.

18. Zhang CW ve ark. Separation of polyprenols from Ginkgo biloba leaves by a nano silica-based adsorbent containing silver ions. *J. Chromatogr. A*. 2019;1590:58–64.

19. Zhang L ve ark. Enrichment and purification of total ginkgo flavonoid o-glycosides from Ginkgo biloba extract with macroporous resin and evaluation of anti-inflammation activities in vitro. *Molecules*. 2018;23(5):1167.

20. Zhu J ve ark. Isolation and enrichment of Ginkgo biloba extract by a continuous chromatography system. *J. Sep. Sci*. 2018;41(11):2432–2440.

21. Zhang L ve ark. PEG-based ultrasound-assisted enzymatic extraction of polysaccharides from Ginkgo biloba leaves. *Int. J. Biol. Macromol*. 2015;80:644–650.

22. Zhang CW ve ark. Enzymolysis-based ultrasound extraction and antioxidant activities of polyprenol lipids from Ginkgo biloba leaves. *Process Biochem*. 2016;51(3):444–451.

23. Li- D ve ark. Mechanically assisted extraction and antioxidant activity in vitro of polyphenols from Ginkgo biloba leaves. *Nat. Prod. Res*. 2019;31(7):1147–1154.

24. Lv JL ve ark. Simultaneous determination of eleven components in Ginkgo biloba leaves by high performance liquid chromatography method. *Zhong Yao Cai*. 2017;42(5):931–935.

25. Ding YH ve ark. Establishment of fingerprint of Ginkgo biloba leaves and study on its quality evaluation. *Zhong Cao Yao*. 2015;46(6):901–905.

26. YU D ve ark. Determination of Biflavones in Ginkgo biloba Leaves of Different Ages by UPLC-TQ-MS. *Chin J Exp Trad Med Form*. 2019:145–149.

27. Yao JB ve ark. Seasonal Variability of Genistein and 6-Hydroxykynurenic Acid Contents in Ginkgo biloba Leaves from Different Areas of China. *Nat. Prod. Commun*. 2017;12(8):1241–1244.

28. Zhu C ve ark. Quantitative analysis of multi-components by single marker—a rational method for the internal quality of Chinese herbal medicine. *Integr. Med. Res*. 2017;6(1):1–11.

29. Lin S ve ark. Development and Validation of an Analytical Method for the Determination of Flavonol Glycosides in Ginkgo Leaves and ShuXueNing Injections by a Single Marker. *J. Chromatogr. Sci*. 2016;54(6):1041–1049.

30. Wang R ve ark. HPLC quantification of all five ginkgolic acid derivatives in Ginkgo biloba extracts using 13:0 ginkgolic acid as a single marker compound. *Planta Med*. 2015;81(1):71–78.

31. Wang LT ve ark. A sensitive and selective multiple reaction monitoring mass spectrometry method for simultaneous quantification of flavonol glycoside, terpene lactones, and biflavonoids in Ginkgo biloba leaves. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2019;170:335–340.
32. Wang Y ve ark. Rapid and Sensitive Determination of Major Active Ingredients and Toxic Components in Ginkgo Biloba Leaves Extract (EGb 761) by a Validated UPLC–MS–MS Method. *J. Chromatogr. Sci.* 2017;55(4):459–464.
33. Sun J ve ark. Determination of ginkgolic acids in the ginkgo biloba extract and its preparations by ultra high performance liquid chromatography–triple quadrupole mass spectrometry. *Chin. J. Chromatogr.* 2016;34(2):184–188.
34. Du XD ve ark. Determination of ginkgolic acids in Ginkgo biloba extract using two-dimensional liquid chromatography with online enrichment. *Fen Xi Ce Shi Xue Bao.* 2018;37:682–688.
35. Ji S ve ark. Separation and characterization of chemical constituents in Ginkgo biloba extract by off-line hydrophilic interaction \times reversed-phase two-dimensional liquid chromatography coupled with quadrupole-time of flight mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017;146:68–78.
36. Yu S ve ark. Integrated liquid chromatography-mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectra for the comprehensive characterization of various components in the Shuxuening injection. *J. Chromatogr. A.* 2019;1599:125–135.
37. Cao G ve ark. Intestinal mucosal metabolites-guided detection of trace-level ginkgo biloba extract metabolome. *J. Chromatogr. A.* 2019;1608:460417.
38. Guo RZ ve ark. A strategy for screening antioxidants in Ginkgo biloba extract by comprehensive two-dimensional ultra high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* 2015;1422:147–154.
39. Ma GL ve ark. Simultaneous identification of characteristic components in HPLC-PDA-ELSD fingerprint profile of ginkgo biloba leaves extract. *Nat. Prod. Commun.* 2019;14(6).
40. Huang Z ve ark. Rapid determination of ginkgolic acids in Ginkgo biloba kernels and leaves by direct analysis in real time-mass spectrometry. *J. Sep. Sci.* 2017;40(24):4857–4864.
41. Wang M ve ark. Concurrent supercritical fluid chromatographic analysis of terpene lactones and ginkgolic acids in Ginkgo biloba extracts and dietary supplements. *Anal. Bioanal. Chem.* 2016;408(17):4649–4660.

42. Ma H ve ark. A powerful on line ABTS+–CE-DAD method to screen and quantify major antioxidants for quality control of Shuxuening Injection. *Sci. Rep.* 2018;8(1):1–10.

43. Liang T ve ark. Quantification of terpene trilactones in Ginkgo biloba with a 1H NMR method. *J. Nat. Med.* 2018;72(3):793–797.

44. Al Mahmud Z ve ark. Evaluation of analgesic, anti-inflammatory, thrombolytic and hepatoprotective activities of roots of *Premna esculenta* (Roxb). *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016;27(1):63–70.

45. Wang Y ve ark. Ginkgo biloba extract mitigates liver fibrosis and apoptosis by regulating p38 MAPK, NF- κ B/I κ B α , and Bcl-2/Bax signaling. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6303.

46. Okhti Z, Basil D. Phytochemical structure and Biological Effect of Ginkgo biloba leaves:A review. *Int. J. Pharm. Res.* 2021;13(02).

47. Shan S jun ve ark. Elucidation of micromolecular phenylpropanoid and lignan glycosides as the main antioxidants of Ginkgo seeds. *Ind Crops Prod.* 2018;112:830–838.

48. Yesmin S ve ark. Membrane stabilization as a mechanism of the anti-inflammatory activity of ethanolic root extract of Choi (*Piper chaba*). *Clin. Phytoscience.* 2020;6(1):1–10.

49. Zhang Y ve ark. Ginkgo biloba extract inhibits astrocytic lipocalin-2 expression and alleviates neuroinflammatory injury via the JAK2/STAT3 pathway after ischemic brain stroke. *Front. Pharmacol.* 2018;9(MAY):518.

BÖLÜM XIX

D VİTAMİNİNİN FARMAKOLOJİK KULLANIMI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Pharmacological Use of Vitamin D and Its Relationship with Diseases

Osman KUKULA¹

¹(Dr. Öğr. Üyesi), Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun,
e-mail: okukula@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-5503-2462

1. Giriş

D vitamini, mineral ve kemik metabolizması için gerekli bir vitamindir (1). Diyetle yeterli miktarda alınması önemlidir. Yetersiz alımı çeşitli sağlık sorunlarına neden olur. Bağırsak tarafından kalsiyum ve fosfat emilimi üzerinde uyarıcı etkisi vardır, kemik metabolizması üzerinde düzenleyicidir (1). D vitamini; bundan başka arteriyel kan basıncı düzenleyici etkisi, kardiyovasküler komplikasyonlarını önleyici etkisi, immünolojik cevapların düzenlenmesi, insülin üretiminin düzenlenmesi, diyabete karşı korunma, bazı kanserlere karşı koruma gibi birbirinden farklı etkilere sahiptir (1).

D vitamini, kalsiyum homeostazını kontrol ettiği ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin cevabını düzenlediği için hem hücrel metabolizma hem de bağışıklık için önemlidir (2). D vitamini ilaç olarak verildiğinde, klinik olarak fayda elde etmek için D3 vitamini ile kişiselleştirilmiş takviye gerekir (2).

D vitaminini metabolize eden enzimler ve D vitamini reseptörleri; T hücreleri, B hücreleri ve monositler gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinde bulunur (3). Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler; özellikle otoimmünite ile ilgili olarak, D vitamininin bağışıklık fonksiyonu üzerindeki faydalı etkilerine işaret etmektedir (3).

D vitamini, farmakolojik tedavi yönünden farklı hastalıklarla ilgili olarak araştırılmaktadır. Elimizdeki son deliller; tutarlı bir şekilde depresyon hastalarında normalin altında bir D vitamini düzeyi gözleendiğini ileri sürerken, D vitamini yetersizliğinin depresyonun nedensel bir faktörü mü yoksa depresif davranışa ikincil mi olduğuna ilişkin sonuçlar çelişkilidir (4).

Li X. ve arkadaşlarının çalışmasında; D vitamini desteği, serum 25 hidroksi vitamin D'yi arttırmaktadır ve insülin direncini etkili bir şekilde azaltmaktadır (5). Bu etki, özellikle D vitamini yüksek dozlarda ve kısa bir süre için verildiğinde, obez olmayan, D vitamini eksikliği olan, hastalarda daha belirgin olmaktadır (5).

Palacios C. ve arkadaşlarının çalışmasında ise; hamilelik sırasında D vitamini takviyesinin olumsuz gebelik sonuçları riskini azaltabileceği öne sürülmektedir (6). Gebe kadınlara D vitamini takviyesi yapmanın; plasebo/kontrol ile karşılaştırıldığında termde önemli ölçüde daha yüksek 25 hidroksi D vitamini seviyelerine neden olduğu, ancak sonuçların tutarsız olduğu ifade edilmektedir (6). Kalsiyumlu veya kalsiyumsuz D vitamini takviyesinin, daha düşük preeklampsi riski ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir, ancak bunu doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (6).

Pittas AG. ve arkadaşlarının çalışmasında da; son yıllarda D vitamininin tip 2 diyabet için bir risk belirleyicisi olarak ortaya çıktığı ve D vitamini takviyesinin diyabet riskini azaltmak için potansiyel bir önleyici olarak görüldüğü belirtilmektedir (7). Son zamanlarda, prediyabetlilerde D vitamini desteğinin diyabetin önlenmesi üzerindeki etkisi üzerine bazı çalışmalar rapor edilmiştir (7). Bu çalışma ile de elde edilen sonuçlar, D vitamininin diyabet riskini modüle etmede bir rolü olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalardan elde edilen delillerle uyumludur (7).

D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerinde işlevi bulunmaktadır, bunun yanı sıra bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkileriyle de uzun zamandır bilinmektedir (8). D vitamini eksikliği durumu, multiple skleroz ve birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (8). Epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen verilere bakıldığında; D vitamini eksikliği ile multiple skleroz gelişimi arasında bir ilişkinin bulunduğu görülmektedir, D vitamini eksikliği durumunda multiple skleroz teşhisi konduktan sonra hastalığın daha fazla relaps ve daha hızlı ilerleme ile ilişkili olduğunu göstermektedir (8). Ancak multiple skleroz hastalarına D vitamininin ilaç olarak verilmesi için yeterli delil bulunmadığı belirtilmektedir (8).

D vitamininin farklı sistemik etkileri bulunmaktadır. Çocuklarda şiddetli D vitamini eksikliği bulunması kusurlu diş mineralizasyonuna neden olarak,

dentin ve mine kusurlarına yol açabilmektedir (9). Bu da diş çürüğünün başlama ve ilerleme riskini artırabilmektedir (9). Ayrıca D vitamini eksikliği daha yüksek periodontit ve dişeti iltihabı prevalansı ile ilişkilendirilmektedir (9). Takviye yoluyla D vitamini verilmesi periodontitin başarılı tedavisine katkıda bulunabilir (9). D vitamini ayrıca bazı ağız kanserleri, bazı ağız patolojileri ile bağlantılı olabilir (9).

D vitamininin insan vücudunda öncelikle kemik sağlığının korunmasındaki rolü önemlidir. D vitamini ve kalsiyum biyolojik işlev olarak birbirinden farklıdır, bu nedenle dışardan verilme durumunda ihtiyacı, güvenliği ve etkinliği D vitamini ve kalsiyum için ayrı ayrı değerlendirilmelidir (10). D vitamini eksikliği genellikle düşük güneş ışığına maruz kalmanın bir sonucu olarak meydana gelmektedir (10). Hipokalsemiden korunmak için güçlü anti-rezorptif ilaçların kullanımından önce şiddetli D vitamini eksikliğini (<25 nmol/L) düzeltilmesi gerekmektedir(10). Kalsiyum desteği; gastrointestinal yan etkilere, özellikle kabızlığa neden olmaktadır, böbrek taşı ve muhtemelen kalp krizi riskini yaklaşık %20 oranında artırmaktadır (10). Düşük doz D vitamini güvenlidir, ancak >4000 IU/gün dozları düşme ve kırıkla daha çok ilişkilendirilmektedir (10).

Sporcular ve onlarla ilişkili kişiler; serum 25 hidroksi D vitamini konsantrasyonlarını 40 ng/mL'nin üzerinde tutarak daha iyi atletik performans, daha iyi sağlık için katkı sağlamış olurlar, daha düşük COVID-19 riskine maruz kalırlar (11). D vitamini desteği, atletik performansı iyileştirmekte ve COVID-19 riskini ve sonuçlarını azaltmaktadır (11).

D vitamini, kalsiyum, fosfor metabolizmasında ve iskelet mineralizasyonunda önemli bir rol oynar (12). Cildin güneş ultraviyole B radyasyonuna maruz kalması; D vitamininin ana kaynağını oluşturmaktadır, diyetle alımda D vitamininin yalnızca küçük bir kısmı elde edilmektedir (12). Güneş ışığı ile deride D vitamini üretimi, insanlarda D vitamini kaynağının en az %80'ini oluşturur (12). Eksikliğinde çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalazi meydana gelir (12). D vitamini ayrıca otoimmün ve inflamatuvar bozukluklar, kardiyovasküler risk, metabolik sendrom ve malignite ile ilişkisinin ortaya çıkan delilleri nedeniyle son zamanlarda çok fazla merak uyandırmıştır (12). D3 vitamininin derideki sentezi; enlem, mevsim, çevresel faktörler, cilt pigmentasyonu, güneş kremi kullanımı gibi bir dizi faktörden etkilenmektedir (12).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda diğer çocuklara göre önemli ölçüde daha düşük D vitamini seviyeleri bildirilmiştir (13). Ayrıca, D vitamini eksikliğini otizm spektrum bozukluğunun şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (13). Teorik olarak D vitamini, anti-inflamatuvar özellikleri

aracılığıyla, nörotrofin üretimini uyararak, nöbet riskini azaltarak, glutasyon ve serotonin seviyelerini düzenleyerek otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda nörogelişimi etkileyebilir (13). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda, D vitamini eksikliği veya yetersizliği görülmesinin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (13). Genel olarak, iyileştirilmiş D vitamini durumunun otizm spektrum bozukluğunun şiddetini önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir (13). Çocuğun D vitaminine başlama yaşı, tedavinin etkinliğini belirleyen muhtemel bir faktör olarak belirlenmiştir (13).

D vitamininin dozu fazla verilerek özellikle çocuklar açısından zehirlenme riski ya da yüksek doz alıma bağlı belirtiler gözlemlenebilir. D vitamini preparatlarının artan miktarlarda kullanımı, D vitamini toksisitesi oluşumu için bir potansiyel barındırmaktadır (14). Bebekler üzerinde yapılan son çalışmalarda; önerilen üst aralıkta veya daha yüksek dozlarda D vitamini verildiğinde, kan düzeylerinin izlenmesine yönelik olarak potansiyel bir ihtiyacı artırmaktadır (14).

Derinin epidermis tabakası, güneş ışığının etkisiyle D vitamini sentezinin doğal bir kaynağıdır (15). Son zamanlarda, sedef hastalığı da dahil olmak üzere farklı cilt hastalıklarının patogenezinde D vitamininin rolü olduğu bildirilmiştir (15). D vitamini, keratinositlerin proliferasyonu ve olgunlaşmasındaki rolü nedeniyle psöriazis hastalığının tedavisinde önemli bir lokal tedavi seçeneği haline gelmiştir (15).

D vitamini, diabetes mellitus için koruyucu bir bileşik olarak önerilmektedir (16). D vitamininin bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi ile ilişkili çeşitli mekanizmalardaki rolü, otoimmün diyabetin patogenezinde D vitamininin rolünü desteklemektedir (16). Yeterli seviyede D vitamini düzeyinin tip 1 diyabet gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu öne süren epidemiyolojik deliller ve gözlemsel çalışmalar da bunu desteklemektedir (16).

D vitamini vücudumuzun ihtiyaç duyduğu önemli besinlerdendir. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemik sağlığının düzenlenmesinde önemli rol oynar (17). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, D vitamini ile birçok hastalık arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (17). D vitamininin son çalışmalarda immünomodülatör bir hormon gibi davrandığı gösterilmiştir (17). Otoimmün tiroid hastalıklarında bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (17). Diyabet, astım ve romatoid artrit gibi inflamasyon ve bağışıklık sistemi düzensizliği olan çeşitli kronik durumlarda D vitamini eksikliği bildirilmektedir (18). Bu durum bizi bağışıklık fonksiyonunun modülasyonunda D vitamininin kritik bir rolü olduğunu düşündürmektedir (18).

T ve B hücreleri, makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri D vitamini reseptörünü ve 1-alfa hidroksilazı eksprese eder (19). İn vitro çalışmalarda D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksi D vitamininin anti-inflamatuar etkisi olduğu gösterilmiştir (19).

D vitamininin immün aracılı hastalıkların oluşumu ve sonucu üzerinde etkili olabilecek özellikte ve aynı zamanda immünomodülatör, anti-inflamatuar, anti-oksidan ve anti-fibrotik etkilere sahiptir (20). D vitamini eksikliği otoimmün hepatitle ilişkili bulunmuştur (20).

D vitamininin bağışıklık hücrelerinde, testosteronu östrojene dönüştüren ve östrojen seviyesinde azalmaya neden olan aromataz ekspresyonunu aşağı regüle ettiği gösterilmiştir (21). Bu durum D vitamininin kadınlarda, en azından doğurganlık çağında, erkeklere göre daha yüksek koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir (21).

D vitamini eksikliği ile çok farklı hastalıklar meydana gelebilmektedir. D vitamini eksikliği ile gebelerde preeklampsi, nörolojik bozukluklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, çocukluk çağında daha fazla diş çürükleri, tip 2 diyabet, periodontit, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve kanserler gibi farklı akut ve kronik hastalıklarla ilişkisi bulunmaktadır (22). D vitamini eksikliği tüm dünyada küresel bir sağlık problemi haline gelmiştir (22).

D vitamini; kalsiyum regülasyonunda kilit düzeyde rol oynamaktadır, kollajen matriksinin mineralizasyonuna yardımcıdır ve kemik büyümesinde önemli bir destek sağlar (23). Bunlardan başka D vitamininin anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkinlikleri bulunur (23).

Elimizde bulunan bazı çalışmalarda; D vitamini ile multiple skleroz oluşumu arasında bir bağ olduğu öne sürülmektedir, yine yakın zamanlarda yapılan birkaç büyük genetik çalışmada D vitamini metabolizmasındaki bazı anormalliklerle multiple skleroz arasında kuvvetli bir bağ bulunduğu ileri sürülmektedir (24).

Lips P. ve arkadaşlarının çalışmasında, D vitamini düzeyinin gerek insülin salınımı gerekse insülin direnci ve tip 2 diyabet ile bağlantılı olduğu belirtilmektedir (25). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, 1,25-dihidroksi D3 vitamini, insülin salınımını pankreasa etki ederek uyarmaktadır (25). D vitamini eksikliği ile insülin direnci arasında nasıl bir ilişki olabilir diye düşündüğümüzde; D vitamini eksikliği inflammatuar olayları artırabilmektedir, bunun sonucu olarak da inflamasyon yoluyla gelişebilir diye düşünülebilir (25). D vitamini ile bağlantılı olan genlerin genetik polimorfizmleri, glikoz düzeylerini bozabilir ve tip 2 diyabet oluşumu için zemin hazırlayabilir (25).

Yine aynı çalışmada, yazarlar bazı epidemiyolojik çalışmalardaki verilerin bize serum 25-hidroksi D3 vitamini düzeyinin normalden düşük olmasıyla tip 2 diyabet için artan bir risk olduğunu ifade etmektedirler (25). Bu belki kısmen yağ kütlesinin artması ile izah edilebilir (25).

Kaviani M. ve arkadaşlarının çalışmasında 50.000 IU/2 hafta D vitamini desteği ile sekiz haftalık bir tedavi verilmesiyle, hafif-orta derecede depresyonu olan deneklerde 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonunu artırmıştır ve depresyon şiddetini de önemli ölçüde iyileştirmiştir (26).

İrritabl barsak sendromunda etkili olabileceği de belirtilmektedir (27).

D vitamini kemik sağlığının korunmasında önemli olan bir vitamindir (28). İskelet kasının büyümesinde de rolü bulunmaktadır (28). Bağışıklık sistemi, inflamasyonun düzenlenmesi ve kalp damar sistemine ait işlevleri de önemlidir (28). Yine sporcularda bağışıklık ve kas-iskelet sistemi üzerine, performans, oluşabilecek yaralanmalara olumlu etkileri söz konusu olabilir (28).

D vitamini ve kanser arasında henüz yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma yoktur ancak elimizdeki veriler D vitamini ve kanser arasında bir koruyuculuk olduğunu göstermektedir (29). Buna ilaveten kanser ölüm oranını azaltmada rolü olabileceği belirtilmektedir (29). Bu sonuçların toparlanabilmesi açısından uygun dozu bulmak, hangi kanser türleri için faydalı olduğunu araştırmak gerekmektedir (29).

Carlberg C. ve arkadaşlarının çalışmasında, D vitamininin bağışıklık sisteminin yolaklarında düzenleyici rolü bulunmaktadır (30). D vitamini; tümör hücrelerinin çoğalmasını, farklılaşmasını kontrol etmektedir ve bu nedenle anti-kanser etkisi vardır (30).

D vitamini; Mycobacterium tuberculosis'in oluşturduğu tüberküloza karşı bağışıklıkta, hastalığın aktive olmasında ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (31). D vitamini eksikliği, tüberküloz enfeksiyonunda bir risk faktörü olduğu delillendirilmiştir (31).

Kolekalsiferol veya kalsifediol ile D vitamini desteği verilmesi genç postmenopozal kadınlarda ve yaşlı kadınlarda bazı metabolik parametreleri ve klinik sonuçları iyileştirebilir (32). Çalışmalar, kalsifediolün diğer D vitamini destek formlarına göre daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir (32).

Hamilelikte yeteri kadar D vitamini alınmasının gerek fetüs gerekse anne sağlığı açısından olumlu etkileri bulunur (33). D vitamininin metabolik, immünomodülatör ve anti-inflamatuar etkileri burada önem kazanmaktadır (33). D vitamini düzeyi düşüklüğünün akut ve kronik hastalıklar üzerinde etkileri olabilmektedir (33). Hamilelerde, emziren kadınlarda, çocuklarda ve gençlerde D vitamini düzeyinin düşük olması riski daha fazladır (33).

D vitamini bazı metabolik parametrelerde düzelme, oksidatif strese azalma, glikoz ve lipid metabolizmasında iyileşme yapabilir (34). Oksidatif DNA hasarını azaltabilir (34).

D vitamini desteği verilmesi, solunum yolu enfeksiyonlarının gelişimi açısından yararlı olabilir (35). Sepsis ve kritik durumdaki hastalarda sonuçları daha iyi hale getirebilir (35). COVID-19 bulaşıcılığı ve hastalığın seyri açısından da faydalı olabileceğine dair giderek artan veri bulunmaktadır (35).

2. Sonuç

D vitamini vücuttaki farklı organları ve farklı sistemleri etkilemektedir, hakkında yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı etkileri kuvvetle delillendirilmiş olmasına rağmen bazı etkileri deneme aşamasındadır. Yine de konunun aydınlatılabilmesi adına çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Kaynakça

1. Urena-Torres P, Souberbielle JC. Pharmacologic role of vitamin D natural products. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 Mar;12(2):278–85.
2. Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients*. 2019 Mar 21;11(3):E676.
3. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013 May 7;5(7):2502–21.
4. Geng C, Shaikh AS, Han W, Chen D, Guo Y, Jiang P. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(4):689–94.
5. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Mar 19;10(3):E375.
6. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Nov;164:148–55.
7. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, Dawson-Hughes B. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):dgaa594.
8. Boltjes R, Knippenberg S, Gerlach O, Hupperts R, Damoiseaux J. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: an expert opinion based on the review of current evidence. *Expert Rev Neurother*. 2021 Jun;21(6):715–25.

9. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):E1471.

10. Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients*. 2020 Apr 7;12(4):E1011.

11. Grant WB, Lahore H, Rockwell MS. The Benefits of Vitamin D Supplementation for Athletes: Better Performance and Reduced Risk of COVID-19. *Nutrients*. 2020 Dec 4;12(12):E3741.

12. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child*. 2016 Feb;101(2):190–2.

13. Kittana M, Ahmadani A, Stojanovska L, Attlee A. The Role of Vitamin D Supplementation in Children with Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Dec 22;14(1):26.

14. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1132–41.

15. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):195–205.

16. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161–76.

17. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Front Immunol*. 2021;12:574967.

18. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018 Nov 3;10(11):E1656.

19. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021 Nov 3;11(11):1624.

20. Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2019 Feb;64(2):324–44.

21. Dupuis ML, Pagano MT, Pierdominici M, Ortona E. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ*. 2021 Jan 12;12(1):12.

22. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153–65.

23. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep;18(9):102350.
24. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 May;14:35–45.
25. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Oct;173:280–5.
26. Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, Yaghmaei P, Neyestani TR. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *J Affect Disord.* 2020 May 15;269:28–35.
27. El Amrousy D, Hassan S, El Ashry H, Yousef M, Hodeib H. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 2018 Apr;24(2):109–14.
28. de la Puente Yagüe M, Collado Yurrita L, Ciudad Cabañas MJ, Cuadrado Cenzual MA. Role of Vitamin D in Athletes and Their Performance: Current Concepts and New Trends. *Nutrients.* 2020 Feb 23;12(2):E579.
29. Kim H, Giovannucci E. Vitamin D Status and Cancer Incidence, Survival, and Mortality. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:39–52.
30. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol.* 2022 Feb;196:114735.
31. Turnbull ER, Drobniewski F. Vitamin D supplementation: a comprehensive review on supplementation for tuberculosis prophylaxis. *Expert Rev Respir Med.* 2015 Jun;9(3):269–75.
32. López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P. Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2020 Apr;23(2):123–9.
33. Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaya SS. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. *Ter Arkh.* 2018 Nov 22;90(10):115–27.
34. Wenclewska S, Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Bunk M, Śliwińska A. Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 13;20(12):E2891.
35. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2021 May;27(5):484–93.

BÖLÜM XX

MELATONİNİN FARMAKOLOJİK KULLANIMI: SON ARAŞTIRMALAR

Pharmacological Use of Melatonin: Recent Research

Osman KUKULA¹

*¹(Dr. Öğr. Üyesi), Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun,
e-mail: okukula@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-5503-2462*

1. Giriş

Melatonin, epifiz bezi aracılığı ile üretilen ve sadece gece salgılanan endojen bir hormondur (1). Eksojen olarak da melatonin ilaç şeklinde verilmektedir; bu durumda iyi tolere edilmektedir ve belirgin derecede kısa ya da uzun vadede olumsuz etkileri bulunmamaktadır (1). Melatoninin sirkadiyen ritmi yani uyku düzeninin senkronizasyonunu sağladığı ve uykunun başlangıcını, kalitesini ve süresini iyileştirdiği gösterilmiştir (1). Melatonin, uyku bozukluğu durumunda şu an var olan tedavilere kıyasla önemli derecede daha az yan etki göstermesi ile alternatif bir tedavi imkanı sunmaktadır (1).

Melatoninin antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri vardır (2). Melatonin, uykuyu düzenler ve kasları oksidatif hasara karşı korur (2). Bu nedenle doğal bir destek olarak kullanılmaktadır (2). Yoğun egzersiz yapılması antioksidan dengesini olumsuz etkilerken, melatonin kullanımında antioksidanlar güçlenmektedir (2).

Delpino FM. ve arkadaşlarının çalışmasında, melatoninin obezite tedavisi için kullanılabileceği belirtilmektedir (3). Araştırmacılar bu çalışmanın sonucunda melatonin desteği verildiğinde, kilo kaybı meydana geldiğini ve obezite tedavisi için iyi sonuçlar alınabileceğini ifade etmektedirler (3).

Genario R. ve arkadaşlarının çalışmasında ise melatoninin lipid metabolizmasının düzenlenmesinde, beyaz yağ dokusunun aktivitesinin düzenlenmesinde ve glisemik homeostazda rolü bulunmaktadır (4). Melatonin, kahverengi yağ dokusunun aktivitesinde ve hacminde artış oluşturmaktadır (4). Yağlanmanın azalması ve dolayısıyla obezitenin azalmasında bir rolü var gibi görünmektedir (4).

Son deliller, melatonin salgılanmasının multiple skleroz hastalarında düzensiz olduğunu göstermektedir (5). Melatoninin sadece uyku uyanıklık ritmi değil, farklı rolleri de vardır (5). Örneğin antinosiseptif etki, antidepresan etki, anksiyolitik etki, immünomodülatör etkiyi sayabiliriz (5). Melatonin salgılanmasındaki düzensizlik, farklı sistemik hastalıklarla ilişkili olabilir (5). Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve multiple skleroz gibi farklı otoimmün hastalıkları buna örnek verebiliriz (5). Psikiyatrik bazı hastalıklarda örneğin şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk, narkolepsi ve obsesif-kompulsif bozuklukta melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur (6).

Melatonin, farmakolojik tedavi yönünden farklı hastalıklarla ilgili olarak araştırılmaktadır. Melatoninin antioksidan özellikleri vardır, bitkilerde de fitomelatonin olarak bulunmuştur (7). Yaşlanmada ve patolojik süreçlerde olumlu etkileri bulunmaktadır (7). İçeriğinde melatonin ve fitomelatonin bulunan gıdalar sağlık açısından yararlı olabilirler (7).

Bir çalışmada ratlarda; melatoninin oral olarak verilmesi, nöroinflamasyonu ve depresyon benzeri davranışları azaltmıştır (8). Yine aynı çalışmada, bağırsak mikrobiyotasını yeniden şekillendirmek için katkıda bulunmuştur (8). İnflamatuar süreçleri ve karaciğerdeki metabolik bozuklukları iyileştirmiştir (8).

Pek çok çalışmada, melatoninin farklı kanser türleri üzerinde tümör karşıtı aktivite gösterdiği bulunmuştur (9). Meme kanserinde östrojene bağlı hücre sinyallerini bozabilir; bunun sonucunda da östrojenle stimüle edilen hücrelerin azalmasına sebep olur, ilave olarak belirgin olarak nöro-immünomodülatör etkisi tariflenmiştir (9). Ayrıca klinik çalışmalarda görülmektedir ki; melatonin sentezinde sirkadiyen ritmin bozulması, özellikle gece vardiyasında çalışma meme kanseri için risk artışı meydana getirmektedir (9). Bu nedenle melatoninin oral formlarının destek olarak alınması, geceleri daha seçici bir şekilde ışık kullanımı ile uygun ışık/karanlık maruziyeti, yüksek riskli kadınlar için fayda sağlayabilir (9).

Melatonin verilmesinin diyabet ve obezitede karaciğer fonksiyonunu koruduğu bulunmuştur (10). Karaciğere ve mitokondriyal yapı ve fonksiyonuna verilen hasarı güçlü bir şekilde azaltabilir (10). Randomize kontrollü bir

çalışmada melatonin, insülin direncini ve duyarlılığını düzeltmiştir (11). Melatonin, insülin direnci bulunan metabolik bozukluklarda yardımcı tedavi olarak önerilmektedir (11).

Melatonin vücutta farklı sistemleri ya da olayları etkilemektedir. Bunlar arasında sirkadiyen ritim, bağışıklık sistemi ve nöroendokrin fonksiyonlar ve kardiyovasküler fonksiyonlar sayılabilir (12). Melatonin salınım düzeyi, aynı zamanda yaşlanmanın biyolojik sürecini de yansıtmaktadır (12). Yaşlanma süreci çok karmaşık ve çok faktörlü olan bir süreçtir (12). Melatonin düzeyi yaş arttıkça büyük ölçüde düşer ve düzeyinin düşmesi yaşa bağlı olarak çeşitli hastalıklarla bağlantılıdır (12). Oksidatif hasar ve mitokondriyal disfonksiyon, yaşlanma süreci ile bağlantılı olaylardır (12). Mitokondrilerle başlatılan radikal reaksiyonlar ve oluşan serbest radikaller yaşlılık sürecini meydana getirmektedir (12). Melatonin bu süreçte olumlu etkilere sahiptir, oksidatif strese karşı etkilidir (12). COVID-19'da da ölüm oranları, melatonin düzeyinin düştüğü kronik hastalıklarda ve yaş arttıkça yükselmektedir (12). Bu sebeple COVID-19 tedavisinde, yaşlılara melatonin desteği verilmesi yararlı olabilir (12).

Postmenopozal dönemde kadınlarda psikosomatik bozukluklar görülebilmektedir (13). Östrojen üretiminin azalması burada ana sebep gibi görünmektedir (13). Postmenopozal dönemde melatonin düzeyinde oluşacak bir azalmanın da bu durumu artırabileceği açıktır (13). Bu dönemde kadınlara melatonin verilmesinin psikosomatik bozukluklara karşı olumlu etkileri vardır, melatonin desteği yardımcı bir tedavi olarak önerilebilir (13).

Nörodejeneratif hastalıklarda nöronlarda hasar oluşmaktadır; motor, duysal ve bilişsel sistemlerdeki nöronlarda hasar oluşumu meydana gelir, kronik ve ilerleyicidir (14). Serbest radikaller birikir (14). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, melatoninin oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı güçlü etkinliği gösterilmiştir (14). Melatoninin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve Amiyotrofik Lateral Skleroz üzerinde koruyucu etkileri bulunmaktadır (14). Bu hastalıklarda melatonin desteğinin klinik olarak ne kadar etkili olabileceğinin test edilebilmesi için ek araştırmalar gerekmektedir (14).

Klinik çalışmalardan kazandığımız verilere bakıldığında melatonin desteği verilmesi; Alzheimer hastalığında uyku durumuna olumlu etki göstermektedir, bilişsel bozukluktaki ilerlemeyi yavaşlatmaktadır (15). Antioksidan ve anti-amiloid özellikleriyle melatonin; nöronal hücreleri toksisiteden efektif bir şekilde korur, amiloid fibril oluşmasını da durdurur (15). Ayrıca kolinerjik sistemi korur, anti-inflamatuar özellik gösterir (15).

Kas-iskelet sisteminde intervertebral disk dejenerasyonu, yaşla birlikte meydana gelmektedir (16). Yaşlılarda oluşan kronik bel ağrısının ana sebebi olarak kabul edilmektedir (16). İntervertebral disk dejenerasyonunda; yaşlanma, mekanik aşırı yüklenme ve beslenme yetersizliği gibi çeşitli sebepler bulunmaktadır (16). İn vivo çalışmalarda; dışardan melatonin desteği verilmesi ile intervertebral diskler yapısal bütünlüğünü koruyabilir, dejenerasyon gelişimi engellenebilir, serbest radikalleri temizleyebilir, proinflatuar faktörlerin salınımını engelleyebilir ve apoptotik yolları bloke edebilir (16). Melatonin desteği verilmesi, intervertebral disk dejenerasyonunda faydalı olabilir (16).

Preklinik ve klinik çalışmalarda melatonin desteği verilmesi, Parkinson hastalığında faydalı bir tedavi olarak görünmektedir (17). Melatonin; Parkinson hastalığında otofaji, apoptoz, inflamasyon, oksidatif stres ve dopamin kaybı ile ilişkili olarak bazı yolların inhibisyonuna neden olur, ilaveten melatonin bazı motor olmayan semptomları iyileştirir (17).

Melatonin, anabolik ve anti-rezortif etkisiyle kemikler üzerinde etkili olabilir (18). Melatoninin gece pik yaptığı seviyelerde yaşa bağlı olarak azalma görülmektedir; buna bağlı olarak da yaşlı popülasyonunda kemik erimesine ve kaybına sebebiyet verebilir (18). Kemiklerde melatonin, antioksidan görevi görerek oksidatif stresi azaltır (18). Ayrıca insan mezenkimal kök hücrelerinin osteoblastik hücrelere farklılaşmasına yardımcı olarak kemik oluşumunu geliştirir (18). Melatonin kemik metabolizması üzerinde düzenleyici etki göstermektedir; ilaveten osteoblastogenezin hızlanması, osteoklastogenezin inhibisyonu ve olgun osteoklastlarda apoptozu indüklediği bildirilmiştir (19).

Bazı araştırmacılar, melatoninin tinnitusun subjektif belirtilerini azaltabileceğini belirtmişlerdir (20). İlave olarak gentamisin, amikasin gibi ototoksik ilaçlara karşı protektif özellikleri olabilir (20). Melatoninin gösterdiği antioksidan özelliğin, tinnitusun azaltılması için faydalı olabileceği öne sürülmektedir (20).

Melatonin; gastrointestinal sistemde endojen salgılanan asit, pepsin ve eksojen olarak maruz kalınan anti-inflatuar ilaçlar ve stress gibi faktörlere karşı etkin bir şekilde protektiftir (21). Akut özofagus enfeksiyonlarına karşı melatoninin koruyucu olduğu gösterilmiştir (21).

Yaşlılık sürecinde melatonin seviyelerinde azalmaya bağlı olarak, yaşam kalitesinde bozulmalar olabilir (22). Melatonin desteği verilmesinin yaşlılarda çeşitli faydaları vardır; kanser bulgularında azalma, sağkalım sürelerinde uzama, yaşam kalitesinde artma sağlar ve bazı fizyolojik fonksiyonları düzenler (22).

Randomize kontrollü bir çalışmada; melatonin desteği verilmesinin, yaşlı hastalarda deliryum görülme sıklığını azaltmada hatırı sayılır bir önleyici etkisi olduğu görülmüştür (23).

Gebe farelerde yapılan bir çalışmada; melatonin maternal diyabeti bulunan fare embriyolarında nöral tüp defekti oranını azaltmıştır (24). Anensefali, ensefalosel ve spina bifida gibi nöral tüp defekti görülme sıklığını düşürmüştür (24).

Melatonin; doğuştan oluşan ve kazanılmış bağışıklığı düzenlemektedir, antioksidan özellikleri enfeksiyona yatkınlığın azalması ile bağlantılıdır (25). Bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi yoluyla enfeksiyon oluşma eğiliminde azalma sağlayabilir (25).

Yapılan bir çalışmada; ameliyat öncesi oral 6 mg. melatonin veya 2 g. C vitamini verilmesi plasebo ile karşılaştırıldığında, ağrı skorlarında azalmaya, toplam morfin tüketiminde azalmaya ve ek analjezikte azalmaya neden olmuştur, bulantı ve kusma görülmesi azalmıştır (26).

Melatoninin oogenez üzerinde, oosit olgunlaşmasında, embriyo gelişiminde ve polikistik over sendromunda oosit koruyucu olarak etkileri bazı araştırmalarda ortaya çıkmaktadır (27). Polikistik over sendromunda melatonin siklusunda bozulmalar görülebilmektedir (27).

Melatonin, uyku ilaçları şeklinde ve reçetesiz olarak satılmaktadır. Bu durum bazı suistimallere neden olabilmektedir. İntoksikasyon durumunda bazen semptom göstermemekte, bazen de solunum depresyonu gibi ciddi belirtilere neden olabilmektedir (28). Hipotermi ve taşikardi de yapabilmektedir. İntihar amacı ile kullanımı söz konusu olabilmektedir (28). Acil servislere bu nedenle başvuru olduğunda, hasta semptom göstermese dahi izlenmelidir (28).

Melatoninin iyonize radyasyona bağlı olarak meydana gelen akut böbrek hasarında olumlu etkileri gözlenmiştir (29). Ratlarda yapılan başka bir çalışmada da iskemi-reperfüzyon hasarı oluşan böbreklerde, fonksiyon bozukluklarını düzeltmiştir (30). Aynı çalışmada; serumda yüksek seviyelerde bulunan ürik asit, kreatinin alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri, verilen melatonin ile olumlu olarak etkilenmiş, seviyelerinde artış olmuştur (30).

Kanser tedavisi için sisplatin kullanılmaktadır (31). Sisplatin böbrek hasarı yapabilmektedir (31). Bir çalışmada oluşan böbrek hasarı melatonin ile azaltılabilmektedir (31). Melatoninin oksidatif stresin azaltması ile böbrek hasarının azalabileceği düşünülmektedir (31).

2. Sonuç

Melatoninle ilgili olarak vücudun farklı organlarını ve farklı sistemlerini etkilemektedir, hakkında yapılan çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Araştırılan etkilerinden bazıları kuvvetle delillendirilmiş olmasına rağmen bazı etkileri deneme aşamasındadır. Konuyla ilgili olarak detaylı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Kaynakça

1. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res.* 2017 Jun;39(6):559–65.
2. Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci JPS.* 2021 Sep 1;71(1):27.
3. Delpino FM, Figueiredo LM. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2021 Dec;91–92:111399.
4. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res.* 2021 Jan;163:105254.
5. Skarlis C, Anagnostouli M. The role of melatonin in Multiple Sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2020 Apr;41(4):769–81.
6. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar.* 2013 Jun 1;5(2):179–203.
7. Bonomini F, Borsani E, Favero G, Rodella LF, Rezzani R. Dietary Melatonin Supplementation Could Be a Promising Preventing/Therapeutic Approach for a Variety of Liver Diseases. *Nutrients.* 2018 Aug 21;10(9):E1135.
8. Lv WJ, Liu C, Yu LZ, Zhou JH, Li Y, Xiong Y, et al. Melatonin Alleviates Neuroinflammation and Metabolic Disorder in DSS-Induced Depression Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1241894.
9. Kubatka P, Zubor P, Busselberg D, Kwon TK, Adamek M, Petrovic D, et al. Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Feb;122:133–43.
10. Zhou H, Du W, Li Y, Shi C, Hu N, Ma S, et al. Effects of melatonin on fatty liver disease: The role of NR4A1/DNA-PKcs/p53 pathway, mitochondrial fission, and mitophagy. *J Pineal Res.* 2018 Jan;64(1).

11. Li Y, Xu Z. Effects of Melatonin Supplementation on Insulin Levels and Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2021 Sep;53(9):616–24.
12. Öztürk G, Akbulut KG, Güney Ş. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci.* 2020 Oct 22;50(6):1504–12.
13. Chojnacki C, Kaczka A, Gasiorowska A, Fichna J, Chojnacki J, Brzozowski T. The effect of long-term melatonin supplementation on psychosomatic disorders in postmenopausal women. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2018 Apr;69(2).
14. Polimeni G, Esposito E, Bevelacqua V, Guarneri C, Cuzzocrea S. Role of melatonin supplementation in neurodegenerative disorders. *Front Biosci Landmark Ed.* 2014 Jan 1;19(3):429–46.
15. Lin L, Huang QX, Yang SS, Chu J, Wang JZ, Tian Q. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2013 Jul 12;14(7):14575–93.
16. Cheng Z, Xiang Q, Wang J, Zhang Y. The potential role of melatonin in retarding intervertebral disc ageing and degeneration: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2021 Sep;70:101394.
17. Tamtaji OR, Reiter RJ, Alipoor R, Dadgostar E, Kouchaki E, Asemi Z. Melatonin and Parkinson Disease: Current Status and Future Perspectives for Molecular Mechanisms. *Cell Mol Neurobiol.* 2020 Jan;40(1):15–23.
18. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Melatonin and the skeleton. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2013 Dec;24(12):2919–27.
19. MacDonald IJ, Tsai HC, Chang AC, Huang CC, Yang SF, Tang CH. Melatonin Inhibits Osteoclastogenesis and Osteolytic Bone Metastasis: Implications for Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 30;22(17):9435.
20. Merrick L, Youssef D, Tanner M, Peiris AN. Does melatonin have therapeutic use in tinnitus? *South Med J.* 2014 Jun;107(6):362–6.
21. Majka J, Wierdak M, Brzozowska I, Magierowski M, Szlachcic A, Wojcik D, et al. Melatonin in Prevention of the Sequence from Reflux Esophagitis to Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Experimental and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 13;19(7):E2033.
22. Ginzac A, Dubois S, Hager MO, Kwiatkowski F, Passildas J, Biau J, et al. Quality of life for older patients with cancer: a review of the evidence supporting melatonin use. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Dec;32(12):2459–68.

23. Chen S, Shi L, Liang F, Xu L, Desislava D, Wu Q, et al. Exogenous Melatonin for Delirium Prevention: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mol Neurobiol*. 2016 Aug;53(6):4046–53.

24. Liu S, Guo Y, Yuan Q, Pan Y, Wang L, Liu Q, et al. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy. *J Pineal Res*. 2015 Nov;59(4):508–17.

25. Pivonello C, Negri M, Patalano R, Amatrudo F, Montò T, Liccardi A, et al. The role of melatonin in the molecular mechanisms underlying metaflammation and infections in obesity: A narrative review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2022 Mar;23(3):e13390.

26. Laflı Tunay D, Türkeün İlginel M, Ünlügenç H, Tunay M, Karacaer F, Biricik E. Comparison of the effects of preoperative melatonin or vitamin C administration on postoperative analgesia. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020 Feb 5;20(1):117–24.

27. Yücel GN, Kaplanoğlu GT, Seymen CM. Karanlığın Mucizesi: Melatonin ve Ovaryum Etkileşimi. *Dicle Tıp Derg*. 2018 Mar 17;45(1):85–92.

28. Gül M, Dikmetaş C, Cander B, Önal MA, DüNDAR ZD, Harmankaya A. Melatonin Poisoning: A Case Report. *J Emerg Med Case Rep*. 2012 Oct 1;3(4):132–3.

29. Özen A, Taştekin E, Cakina S, Parlar S, Kurkcu N, Sut N, et al. İyonizer Radyasyonun Neden Olduğu Akut Renal Hasara Karşı Melatonin ve Amifostinin Koruyucu Etkilerinin Karşılaştırılması. *Uluslar Klin Araştırmalar Derg*. 2016 Jul 12;1(2):67–70.

30. Nisari M. İskemi/Reperfüzyon Hasarı Oluşturulan Ratlarda Melatoninin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Sağlık Bilim Derg*. 2018 Dec 25;27(3):217–20.

31. Yağmurca M, Baş O, Şahin Ö, Nacar A, Yüksel Ş, Narcı A. Ratlarda Sisplatin İle İndüklenmiş Böbrek Hasarına Karşı Melatonin ve Gingko Bilobanın Koruyucu Etkileri. *Kocatepe Tıp Derg*. 2007 Aug 1;8(2):29–34.

BÖLÜM XXI

COVID-19 HASTALIĞINI HEDEF ALAN AJANLARIN TASARIMINDA İLAÇ YENİDEN KONUMLANDIRMA (DRUG REPURPOSING) UYGULAMALARI*

Drug Repurposing Applications in the Design of Agents Targeting COVID-19 Disease

Toprak DAĞLI¹ & Cem YAMALI²

¹Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Adana, Türkiye toprakdagli01@gmail.com ,
ORCID: 0000-0003-3073-1448

²(Doç. Dr.) Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Adana, Türkiye c.yamali@yahoo.com , cyamali@cu.edu.tr
ORCID: 0000-0002-4833-7900

Son yıllarda yaşanan COVID-19 pandemisi tüm dünyanın güncel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. İlk olarak 2019 yılında Çin’de ortaya çıkmış ve bulaşıcı doğası nedeniyle neredeyse tüm dünya ülkelerine yayılmıştır. Yeni bir ilacın geliştirilmesinin uzun yıllar sürmesi, maliyetli olması ve faz çalışmalarında yaşanabilecek olumsuzluklar nedeniyle, hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesinde, konvansiyonel ilaç geliştirme yöntemlerine alternatif olarak bilgisayar tabanlı ilaç tasarım yaklaşımlarından biri olan ilaç yeniden konumlandırma çalışmaları COVID-19 araştırmalarında popüler bir çalışma alanı olmuştur.

Bu çalışma kapsamında, COVID-19’a karşı araştırılan ilaç veya potansiyel ilaç adaylarının, ilaç yeniden konumlandırma ve moleküler doking çalışmaları,

* ‘Bu çalışma COVID-19 pandemisi sürecinde hayatını kaybeden bütün canlılara ithaf edilmiştir.’

viral proteinleri hedefleyen yeni aktif molekülerin sentezi gibi yeni çalışmalar derlenmiştir. Farklı farmakolojik etkilere sahip ilaçların moleküler doking skorlarında umut vaat eden sonuçlar elde edilmesine rağmen, genelde klinik çalışmalarda aynı etki görülmemiştir. *In siliko* çalışmalar sonucunda tespit edilen ilaç veya ilaç adayları ile ilgili araştırmalar devam etmekte olup, elde edilecek sonuçlar gelecekte yaşanabilecek viral enfeksiyonların önleminde değerli olacaktır.

1. Giriş

2019 yılında Çin’de nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının bildirilmeye başlanmasıyla Ocak 2020’de bu vakaların nedeninin koronavirüs (CoV) şiddetli akut solunum sendromu CoV-2 (SARS-CoV-2) olduğu belirlenmiştir. Virüsün dünya çapında yayılması nedeniyle Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel salgın ilan edilmiştir (1). 2019 yılında başlayan ve tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisi ile 26 Kasım 2022 tarihine kadar toplam 645,542,241 vaka görülmüş ve 6.635.058 ölümlerle sonuçlanmıştır. Türkiye’de ise 17,005,537 vaka görülmüş ve 101,400 ölümlerle sonuçlanmıştır (2).

SARS-CoV-2’nin neden olduğu yüksek ölüm oranları ve virüsün yayılma hızı göz önüne alındığında bu hastalığa karşı hızlı bir şekilde ilaç geliştirilmesi önem arz etmiştir. Bu kapsamda yapılan *in silico* çalışmalar son yıllarda dikkat çekmiştir. Bir ilacın geliştirilmesi klinik öncesi çalışmalar ve faz çalışmalarını kapsayan uzun bir süreçtir. Ayrıca, faz çalışmalarında yaşanabilecek başarısızlıklar nedeniyle geleneksel yöntem ile ilaç geliştirme etkinliği sınırlıdır. Mevcut ruhsatlı ilaçlara yeni endikasyon tanımlama olarak bilinen ilaç yeniden konumlandırma yöntemi ise ilaç keşfi sürecinde kullanılan faydalı bir uygulamadır (3, 4). Onaylanmış ilaçların etkinliği, güvenliliği, toksisitesi, klinik etkileri, farmakolojisi ve formülasyonları bilindiğinden, bu ilaçların yeniden konumlandırma kapsamında çalışılması hızlıdır. İlacın pazara ulaşma süresini ve maliyetini azaltır. İlaç yeniden konumlandırmanın bazı zorlukları da bulunmaktadır: i) Yeni tanımlanan endikasyonu tedavi etmek için gereken doz orijinal endikasyona uygulanan dozdan farklı olabilir. ii) Yeni ve spesifik hastalıklarda mevcut ilaçların yeni formülasyonlarının hazırlanması söz konusu olabilir. iii) Patent hakları sorunları ortaya çıkabilir (5).

İlaç yeniden konumlandırma stratejisi ile yapılan araştırmalar tüm dünyayı etkileyen küresel bir salgın olarak kabul edilen COVID-19 gibi viral kökenli hastalıkların tedavisine yönelik ilaç geliştirme çalışmalarına önemli katkılar sağlamıştır.

2. Tarihçe

Koronavirüs ilk kez tavuklarda solunum sistemi enfeksiyonuna yol açtıktan sonra tanımlanmıştır (6). 2012 yılında Suudi Arabistan’da akut pönamoni tanısı konan bir hastada MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromu) ortaya çıkmıştır. 2019 yılında ise Çin’in Wuhan kentinde ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve solunum problemi semptomlarıyla kendini gösteren atipik pnömoni vakaları görülmüştür. Yetişkinlerde soğuk algınlığı gibi hafif semptomlarla ilerlerken; çocuklarda ve yaşlılarda daha şiddetli semptomlar görülmüştür. Bu virüsün evrim süreci, koronavirüsün stabil bir virüs olmadığını ve öldürücü hale gelmek için adapte olabildiğini göstermiştir (7).

3. Koronavirüsün Genel Özellikleri ve Hedef Proteinleri

Koronavirüsler, Nidovirales takımının, Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Orthocoronavirinae alt ailesi alfakoronavirüs (α CoV), betakoronavirüs (β CoV), deltakoronavirüs (δ CoV) ve gamakoronavirüs (γ CoV) adından 4 cins korona virüs içermektedir. α CoV ve β CoV cinslerinin insanları enfekte ettiği bilinmektedir. Koronavirüsler birçok memeli hayvanda hastalığa neden olmaktadır. Genom büyüklüğü bakımından bilinen en büyük RNA virüsüdür. Görünüş bakımından bir taca benzetildiği için latince taç anlamına gelen corona adı verilmiştir. Koronavirüsler 65-125 nm çapında olup tek sarmallı RNA içermektedirler. Koronavirüsler sahip oldukları RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) geni sayesinde konak genomuna entegre olmadan çoğabilmektedirler (8-10).

Koronavirüsler, dört ana yapısal proteine ve beş yapısal olmayan proteine sahiptirler. Yapısal proteinler spike (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleri, yapısal olmayan proteinler ise 3C benzeri proteaz (3CLpro), papain benzeri proteaz (PLpro), hemaglütinin esterase (HE), NTPaz/sarmal ve NSP15 proteinlerdir (11). Bu proteinler virüsün yaşam döngüsünde önemli görevlere sahip olup, ilaç molekülleri içinde hedef yapıları oluştururlar.

4. COVID-19 Tedavisinde Uygulanan Yaklaşımlar

COVID-19’a karşı öncelikli olarak antiviral ilaçlar kullanılmıştır. İlk klinik denemeler, ilaçların SARS-CoV-2’ye karşı antiviral etkileri olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu ilaçların etkinlik ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla klinik deney yapılmıştır (12). COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar, bu ilaçlarla ilgili çalışmalar ve diğer tedavi yolları ile ilgili genel bilgiler aşağıda sunulmuştur.

Lopinavir/ritonavir (kaletra): Kaletra, her ikisi de Gag-Pol poliproteinlerinin bölünmesini bloke edebilen ve retroviral enfeksiyonu spesifik olarak inhibe etmek için enfeksiyöz olmayan virüs partikülleri oluşturabilen iki tür proteaz inhibitörü lopinavir ve ritonavirden oluşur (13). *In vitro* deneyler, lopinavir ve ritonavirin SARS-CoV ve MERS-CoV düzeylerini azaltabileceğini göstermiştir (14). Ayrıca, COVID-19 teşhisi konan 40 hastada lopinavir/ritonavir tabletleri kullandıktan sonra 29 vakada lopinavir/ritonavir ile ilgili olarak yüksek trigliserit, bulantı ve ishal gibi advers reaksiyonlar görülmüştür (15). Bu nedenle, bu ilacın güvenliğe ile ilgili daha ileri klinik denemelerin yapılması gerektiği çalışmalarda vurgulanmıştır.

Ribavirin: Geniş spektrumlu bir antiviral ilaç olan ribavirin, monofosfat, difosfat ve trifosfat türevlerini üretmek için kırmızı kan hücrelerinde fosforile edilir. Ribavirin monofosfat, hücresel guanilat sentezini inhibe edebilen, hücresel guanilat trifosfatı azaltabilen ve viral nükleik asit sentezini bloke edebilen güçlü bir inozin monofosfat dehidrojenaz inhibitörüdür. Ribavirin trifosfat, influenza virüsünün RNA polimerazını inhibe ederek virüs replikasyonuna müdahale eder (16). Ribavirinin farklı hücre tiplerinde SARS-CoV replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (17). Ancak, ribavirin ile tedavi edilen 110 SARS-CoV hastasında hastaların hemolitik anemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gelişmiştir (16).

Klorokin: Klorokin, 70 yılı aşkın süredir sıtma ve romatoid artrit tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Klorokin, plazmodium DNA'sının replikasyonuna ve transkripsiyonuna müdahale ettiği bildirilmiştir. Klorokin ayrıca antiviral etkileri sinerjistik olarak artırabilen immünomodülatör aktiviteye sahiptir (18, 19). Ancak, bazı klinik çalışmaların sonuçları COVID-19'un klorokin veya hidrosiklorokin ile tedavisinin yetersiz olduğunu göstermiştir. Randomize ve kontrollü bir çalışmada, hidrosiklorokinin hafif ve orta dereceli COVID-19 hastalarında terapötik etkisinin yetersiz olduğu, aksine ishal gibi advers olayların hidrosiklorokin aldıktan sonra daha fazla olduğu bildirilmiştir (20).

Arbidol: Arbidol, hedef hücrelerin viral zarfı ile hücre zarı arasındaki füzyonu inhibe ederek virüsün hedef hücrelere girmesini engeller (21). Bazı çalışmalar, arbidolün SARS-CoV ve MERS-CoV gibi RNA virüslerini ve filovirüsü inhibe ettiğini bildirmiştir (22, 23). 2020 yılında COVID-19 tedavisinde arbidolün etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır (12).

Favipiravir: Favipiravir, RNA polimeraz aktivitesini inhibe eden RNA polimeraz inhibitörüdür. Favipiravir, Çin'de COVID-19 üzerinde potansiyel iyileştirici etkisi olan ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesi ve kontrolünde önemli bir rol oynayan ilaçtır (12).

Remdesivir: Remdesivirin *in vitro* koşullarda anti-filovirüs etkisi ve hayvan deneylerinde RNA'ya bağlı RNA sentetazı inhibe ederek anti-koronavirüs etki gösterdiği bildirilmiştir (24, 25). Araştırmacılar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ilk COVID-19 hastasının remdesivir tedavisi gördükten sonra iyileştiğini bildirmiştir (26). Çinli bilim adamları tarafından yürütülen bir klinik çalışmada ise remdesivirin plasebo grubuna kıyasla şiddetli COVID-19 hastalarında iyileşmeyi hızlandırmadığı veya ölüm oranını azaltmadığı ortaya konulmuştur (18, 19, 24).

Biyolojik ürünler: COVID-19'un küresel salgın durumuna geçmesiyle birçok ülke COVID-19'un tedavisi için biyolojik ürünler geliştirmeye başlamıştır. Biyolojik ürünler bağışıklık sistemini antiviral etkinlik sağlayan bağışıklık maddelerini üretmesi için uyarır. COVID-19'un tedavisini araştıran ilk ülkelerden biri olan Çin, SARS-CoV-2'ye karşı biyolojik ürünler geliştirmiştir (12).

Aşılar: Aşı tedavisi, enfeksiyonu önlemek veya hastalıkların şiddetini azaltmak için kullanılabilen etkili bir yöntemdir (27). Aşılar, morbidite ve mortalite oranlarını azaltabilmeleri nedeniyle çeşitli bulaşıcı hastalıkları önlemede en başarılı yaklaşım olarak bildirilmiştir (28, 29). Tarihsel olarak, araştırmacıların koronavirüs aşısını geliştirmede karşılaştığı çeşitli zorluklar olmuştur. Ancak, yoğun araştırmalar sonucunda Türkiye-Turkovac, İngiltere-Astra Zeneca, ABD-Moderna, Almanya-BionTech, Rusya-Gamaleya (sputnik V) ve Çin-Sinovac aşıları kullanıma sunulmuştur (30).

Kök hücreler: Kök hücre tedavisinin bağışıklık sistemini düzenleyerek akciğerlerde akut inflamasyonun ilerlemesini engelleyerek solunumla ilgili olumsuz semptomları giderebileceği bildirilmiştir (31). Kök hücre tedavisinin COVID-19'a karşı belirli avantajlar sunma potansiyeli olmasına rağmen güvenliğini ve etkinliğini desteklemek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (12).

Konvalesan plazma (CP): Plazma tedavisi pandemik influenza gibi bulaşıcı hastalık salgınlarında son yıllarda yaygın olarak kullanılmıştır. İyileşmiş hastaların plazma, serum veya immüoglobulinin ekstrakte edilerek hastaların tedavisinde kullanılmasıdır (32-34). CP tedavisi, spesifik tedavilerin yokluğunda COVID-19 hastalarının mortalitesini azaltmak için kullanılmıştır (35).

4.1. Komorbiditeli COVID-19 Hastalarına Uygulanan Tedavi Stratejileri

Komorbiditeleri olan COVID-19 ile enfekte hastaların diğerlerine göre daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (36). Diyabet ve hipertansiyon hastalarının SARSCoV-2 enfeksiyonuna daha yatkın olduğu bildirilmiştir (37). Hastalığın şiddetinin yaşlı popülasyonda yüksek olduğu görülmüştür (38).

Diyabet: Diyabet, COVID-19'un seyrini kötüleştiren ve ölüme yol açan en yaygın komorbiditelerden biridir (39). Anjiyotensin 2 (ACE2) reseptörlerine, özellikle pankreas beta hücrelerine bağlanan koronavirüs, hızlı metabolik bozulmaya yol açabilen sitokin fırtınasına ek olarak akut insülin salgılama kapasitesinin kaybına yol açar. Bu durum diyabetik ketoasidoz veya hiperglisemik hiperosmolar sendromun gelişmesine yol açmıştır (40). Daha önceki raporlar, klorokin veya hidroklorokin uygulamasının özellikle insülin veya sülfonilüre alan hastalarda insülin sekresyonu ve yıkımı üzerindeki etkileri nedeniyle hipoglisemiye yol açabileceğini ortaya koymuştur (41). Ayrıca, lopinavir ve ritonavir gibi COVID-19 için önerilen antiviral ilaçların hiperglisemiye neden olduğu bildirilmiştir (42).

Hipertansiyon: Hipertansiyon, COVID-19 hastalarında en sık görülen komorbiditelerden biridir (38). ACE2 inhibitörlerinin hipertansif hastalarda ve ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda kullanımının COVID-19'un şiddetini artırdığı da bildirilmiştir(43)

Obezite: Obez hastalarda COVID-19'un ölüme yol açabileceği bildirilmiştir (44, 45). Düşük moleküler ağırlıklı heparinin ölüm oranını azalttığı bildirilmiştir (20). COVID-19'lu obez hastalar için statinler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve ACE2 blokerleri gibi diğer tedavi seçeneklerinin kullanımına ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur (46).

Kardiyovasküler sistem hastalıkları: Kardiyovasküler hastalık tanılı COVID-19 hastalarının ölüm riski altında olduğu bildirilmiştir (47, 48). Atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği COVID-19 ile etkilenen hastalarda gözlenen ölümün başlıca nedenleri olarak bildirilmiştir (49, 50). Venöz tromboembolik komplikasyonlar için düşük molekül ağırlıklı heparin ile antikoagülasyon tedavisinin mortalite riskini azalttığı bulunmuştur. Antiplatelet ve antikoagülan ajanlarla tedavi edilen COVID-19 hastalarının remdesivir, lopinavir/ritonavir gibi antiviral tedavilere ve tocilizumab gibi biyolojik ilaçlara karşı önemli ilaç-ilaç etkileşimleri gösterebildiği bildirilmiştir (51).

5. In Silico İlaç Tasarımının Önemi

Son yıllarda yeni ilaç araştırmaları bilgisayar tabanlı ilaç tasarım yaklaşımlarını içeren gelişmiş bir sürece dönüşmüştür. Bu kapsamda gerçekleştirilen *in silico* çalışmalar son yıllarda dikkat çekmiş olup, COVID-19 araştırmalarında da protein-ligand etkileşimlerini aydınlatmak amacıyla moleküler doking çalışmaları kullanılmıştır (52, 53). Moleküler modelleme çalışmaları sonucunda tasarlanan ilaç moleküllerine losartan, eprosartan,

kaptopril, dorzolamide, saquinavir, zanamivir, oseltamivir, aliskiren, boseprevir, rupintrivir gibi bazı ilaçlar örnek olarak verilebilir (54).

İlaç yeniden konumlandırma yaklaşımı, ilaç keşif sürecini hızlandıran önemli bir yaklaşımdır (55, 56). FDA onaylı ilaçların *in vitro* ve *in vivo* tarama verileri, kimyasal optimizasyonu, toksisite çalışmaları, büyük ölçekli üretimi, formülasyon geliştirme ve farmakokinetik profillerinin mevcudiyeti nedeniyle, ilaç yeniden konumlandırma ile bu kritik süreçler atlanabileceğinden ilaç geliştirme döngüsünün süresi azaltılmış olur (57, 58). Bu nedenlerden dolayı ilacı yeniden konumlandırmanın ana avantajları ilacın kliniğe ulaşma süresinin azaltılması ve keşif sürecinin maliyetini düşürmesidir (58). Ancak, ilaç yeniden konumlandırma ile etkili ilaç bulunsa dahi doz rejiminin ayarlanması ve uygun formülasyonun seçimi gibi bazı zorluklar da vardır (5).

6. İlaç Yeniden Konumlandırma Çalışmaları

Bhumi Shah ve ark. COVID-19'a karşı etkili olabilecek günümüzde kullanılan 61 antiviral ilacın moleküler doking çalışmalarını gerçekleştirmiş ve 37 molekülün COVID-19'un protein yapısıyla etkileşime girdiğini bildirmişlerdir (59). 37 aktif molekülün PDB ID: 5R7Y, 5R7Z, 5R80, 5R81 ve 5R82 kodlu farklı protein yapıları ile bağlanma etkileşimleri incelenmiştir. Docking skoları -9.147 ile -6.330 kJ/mol arasında değişmektedir. -6.5 veya daha düşük doking puanına sahip bileşikler, COVID-19'un inhibisyonu için umut vaat eden ajanlar olarak kabul edilmiştir. Bu 37 molekülden lopinavir, asunaprevir, remdesivir, CGP42112A, indinavir, ritonavir, ABT450, metisazone ve galidesivir'in >2 protein yapısıyla etkileşime girdiği bildirilmiştir. Tüm bileşikler arasında anti-HIV ilacı lopinavir $-6,5$ 'ten daha düşük bir doking skoru ile COVID-19'un tüm protein yapılarına bağlandığı görülmüştür. Ayrıca, indinavir ve ritonavir COVID 19'un 5 protein yapısından 4'ünde umut verici sonuçlar göstermiştir. İlginç bir şekilde, tüm HIV proteaz inhibitörleri *in siliko* yerleştirme çalışmalarında ön plana çıkmıştır (59). HIV proteaz inhibitörlerinin bazıları COVID-19 enfeksiyonu için test edilmiştir. Lopinavir, ritonavirden daha güçlü HIV proteaz inhibitörü olup, *in vivo* olarak zayıf biyoyararlanım göstermiştir. Bu nedenle bu 2 ilacın bir kombinasyonu MERS-CoV ve SARSCoV'a karşı test edilmiştir. Bu ilaçların *in siliko*, *in vitro* ve hayvan modellerinde etkili olduğu bulunmuştur; ancak COVID-19 hastalarının klinik çalışmalarında etkinlik sağlamada başarısız bulunmuştur (60, 61). Remdesivir RNA'ya bağımlı RNA polimerazları (RdRp) inhibe etmektedir. Polimerizasyon sürecinde ATP'yi değiştirerek RNA sentezini sonlandırabilir ve bu nedenle zincir sonlandırıcı ilaç olarak bilinir.

Remdesivirin insan korona virüsleri SARS-CoV, MERS-CoV ve SARSCoV-2 suşlarını inhibe ettiği bildirilmiştir (62, 63). Lopinavir'in PDB ID: 5R81 pottein yapısı ile bağlanma etkileşimleri araştırılmıştır. Lopinavir, COVID-19'un tüm protein yapıları ile etkileşime girmiştir. Lopinavir'in hidroksil grubu üzerinden Glu166 amino asidi ile hidrojen bağı oluşturarak etkileşime girdiği görülmüştür. Ayrıca, Hie41 amino asidi ile tetrahidro pirimidin halkasının -NH- grubu arasında hidrojen bağı etkileşimi gözlenmiştir. Hie41 ve fenil halkası arasında da pi-pi etkileşimi görülmüştür. Önemli etkileşimler göstermesine rağmen klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmamıştır (59).

Remdesivir'in PDB ID:5R82 ile bağlanma etkileşimleri de aydınlatılmıştır. Remdesivir'in hidroksil grubunun Glu166 ile hidrojen bağı etkileşimi oluşturduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, diğer hidroksil grupları Asn142 ile etkileşmiştir. Siyano grubunun azot atomu üzerinden de Asn142 ile etkileşime girmiştir. Remdesivir fenil grubu aracılığıyla da Hie41 ile pi-pi etkileşimine girmiştir. Sonuçlara göre, Remdesivir, COVID-19 enzimlerine karşı bağlanma afinitesinden sorumlu olan 5-siyano-3,4-dihidroksitetrahidrofuran halkasının SARS CoV2'ye karşı gözlenen olumlu klinik aktivitenin nedeni olabileceği bildirilmiştir (59). Metisazon, PDB ID:5R80 proteini ile Lopinavir benzeri bağlanma etkileşimleri göstermiştir. Metisazonun -OH grubunun Glu166 ile -NH₂ grubunun ise Thr190 amino hidrojen bağı etkileşimlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, indol halkası üzerinden de Hie41 ile pi-pi etkileşimi yapmıştır (59). HIV proteaz inhibitörleri, COVID-19'un potansiyel tedavilerinden biri olarak önerilmiştir. Bu çalışmada lopinavir, asunaprevir, indinavir ve ritonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri COVID-19 proteinleri ile dikkate değer bağlanma etkileşimleri göstermiştir. Viral RNA polimeraz üzerinde etkili olan remdesivir ayrıca *in siliko* araştırmada da iyi aktivite göstermiştir. Bunlarla birlikte metisazon ve paritaprevir gibi yeni moleküller de COVID-19 inhibitörleri olarak bu çalışma kapsamında önerilmiştir (59).

Chidambaram ve ark. doğal ürünlerin antiinflamatuvar, immünomodülatör, antioksidan ve antiviral özellikleri nedeniyle COVID-19'a karşı etkili olabileceğini önermişlerdir. Bu amaçla kumarin ve analoglarının SARS koronavirus proteini PDB ID:5N5O'ya karşı etkinliğini araştırmışlardır (64). Kumarin analoglarının proteaz inhibitörlerinin etkilerini incelemek için standart hidroksiklorokin ile karşılaştırılmış ve doking skorları -7.8 ile -5.6 kcal/mol arasında elde edilmiştir. Todda-kumakinon ve α -ketoamid bileşikler SARS koronavirusunun ana proteazına karşı diğer bileşiklere kıyasla -7.8 kcal/mol bağlanma enerjisiyle güçlü etkileşim kabiliyeti göstermiştir. Bileşiklerin atılım,

emilim, dağılım, metabolizma (ADME) özellikleri incelendiğinde, ketoamid hariç, test edilen tüm bileşiklerin Lipinski'nin "5 Kuralı"nın 0 ihlal ile geçerek ilaç benzer olduğu da bildirilmiştir (64).

Vardhan ve ark. SARS-CoV-2'nin beş terapötik proteini olan 3CLpro (ana proteaz), PLpro (papain benzeri proteaz), SGp-RBD (spike glikoprotein-reseptör bağlanma alanı), RdRp (RNA'ya bağlı RNA polimeraz) ve ACE2 (anjyiotensin dönüştürücü enzim 2)'nin potansiyel inhibitörlerini araştırmak üzere limonoid ve triterpenoid benzeri yapıya sahip fitokimyasallar üzerinde araştırma yapmışlardır (65). En önemli fitokimyasal SARS-CoV-2'nin beş hedefin hepsinin aktif bölgesine bağlanan glisirik asit olarak bildirilmiştir. Rapor edilen moleküler doking skorlarına göre limonoidlerin ve triterpenoidlerin SARSCoV-2 proteinlerine karşı potansiyel ilaç adayı olduğu bildirmiştir (65).

Hosseini ve ark. SARS-CoV-2 potansiyel inhibitörlerini araştırmak için 5881 adet ilacın üç boyutlu yapılarını ZINC veri tabanından elde ettikten sonra, bu bileşiklerin moleküler doking çalışmasını SARS-CoV-2 ana proteazı olan PDB ID:6LU7 kodlu proteine karşı gerçekleştirmiştir. Elde edilen sonuçlara göre simeprevir ve pironaridinin SARS-CoV-2 ana proteaz ile moleküler etkileşimleri daha detaylı araştırılmıştır. Moleküler dinamik (MD) sonuçları doking sonuçlarıyla uyumlu olup, her iki ligand belirlenen süre boyunca uygun etkileşimlerle birlikte uygun stabiliteyi göstermiştir. Pironaridin, hem sıtmaya hem de EBOV'a karşı etkinliği nedeniyle COVID-19 tedavisi için potansiyel bir ilaç adayı olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, simeprevir hem farmakokinetik özellikleri hem de virüsün farklı proteinleri için farklı yazılımlar tarafından potansiyel bir inhibitör olarak tanımlanması nedeniyle dikkat çekmiştir (66).

Parvez ve ark. ilaç yeniden konumlandırma ve moleküler doking yaklaşımı kullanılarak SARS-CoV-2'nin RNA polimerazını hedefleyen potansiyel inhibitörler üzerine çalışmışlardır. RNA'ya bağımlı RNA polimerazın (RdRp) SARS-CoV-2 replikasyonunda çok önemli bir rol oynadığı ve dolayısıyla potansiyel bir ilaç hedefi olabileceğini bildirmişlerdir (67). PDB ID:6M71 kodlu RdRp enzimine karşı inhibitör aktiviteye sahip 44 adet ilaç adayı kapsamlı literatür çalışması ile seçilmiştir. RNA polimeraz inhibitörlerinin SARS-CoV-2'nin RdRp'si ile etkileşimi için gerekli olan farmakofor özelliklerinin modellenmesi yapılmıştır. ZINC veri tabanından taranan bileşiklerin ADME özellikleri de araştırılmıştır. Bu çalışma, rifabutin, rifapentine, fidaksomisin ve ivermektin'in SARS-CoV-2'nin RdRp'si ile etkileşime sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, SARSCoV-2'nin RdRp'si ile etkileşime giren farmakofor

özelliklerine sahip iki bileşiği de (ZINC09128258 ve ZINC09883305) enzimin potansiyel inhibitörleri olarak bildirilmiştir (67).

Kavitha ve ark. SARS-CoV-2 ana proteaz (Mpro) inhibitörünün keşfi için ZINC veri tabanında bulunan toplam 1000 proteaz inhibitörü benzeri bileşiği moleküler doking çalışması ile taranmış ve bağlanma afinitesine göre değerlendirmişlerdir. Doking çalışmaları, fizikokimyasal hesaplamalar, ADME/Tox tahminleri ve MD çalışmalarına göre ZINC000621278586 ve ZINC000621285995 bileşiklerinin lopinavir ve nelfinavir gibi mevcut proteaz inhibitörlerinden daha iyi bağlanma özelliklerine ve daha az toksisiteye sahip güçlü SARS-CoV-2 Mpro inhibitörleri olduğunu bildirmiştir. Bu moleküllerin antiviral özellikleri daha önce bildirilmemiştir (68).

Hosseini ve ark. FDA onaylı 1615 adet ilacın moleküler doking ve sanal taramasını gerçekleştirmiştir. Doking analizlerinin doğruluğunu belirlemek ve Mpro, PLpro, RdRp proteinleri ile ligandların etkileşimlerini tahmin etmek için üç farklı sanal tarama aracı kullanmışlardır (53). SARS-CoV-2 Mpro'yu inhibe eden potansiyel ligand adayları kısmi yan etkilere sahip olan antiemetik, antifungal, anti epileptik, antibiyotik, antidepresan ve antihistaminik ilaçlardır. Bu ilaçların Glide, Autodock Vina, rDock doking skorları sırasıyla rolapitant (-7.83 kcal/mol, -7.2 kcal/mol, -84.90 kcal/mol), ondansetron (-7.182 kcal/mol, -6.9 kcal/mol -52.53 kcal/mol), vartiooksetin (-7.13 kcal/mol, -6.9 kcal/mol, -83.87 kcal/mol), fluvastatin (-7.096 kcal/mol, -7.1 kcal/mol, -84.21 kcal/mol) azelastin (-6.989 kcal/mol, -8.3 kcal/mol, -62.13 kcal/mol) gafiloksasin (-6.984 kcal/mol, -7.2 kcal/mol, -73.24 kcal/mol). Mpro inhibitörü tüm yapılar, Thr26, Phe140, Gly143, Glu166 ve Gln189 ile hidrojen bağı etkileşimleri göstermiştir. Rolapitant, Mpro'nun Gln189 kalıntıları ile hidrojen bağı ve His41, Met165 ve Glu166A ile hidrofobik etkileşimler oluşturarak umut verici Mpro inhibitör adayı olarak bildirilmiştir. Labetalol, levomefolik asit, ramelteon, modafinil, ketoprofen, pralatreksatin SARS-CoV-2 PLpro ile etkileşen potansiyel ligand adayları olduğu bildirilmiştir (53). SARS-CoV-2 RdRp proteinini hedef alan potansiyel ligand adayı olarak ise folinik asit belirlenmiştir. Ayrıca, SARSCoV-2 ilaçları olarak önerilen remdesivir, lopinavir, ritonavir, klorokin ve hidrosiklorokin Mpro, PLpro ve RdRp proteinleriyle olan etkileşimleri de moleküler doking ile araştırılmış ve elde edilen dikkat çekici sonuçları bildirmişlerdir (53).

Alghamdi ve ark. protein veri bankasından elde ettikleri PDB ID:6XQB (RdRp), 6VSB (spike glikoprotein) ve 6LU7 (Mpro) kodlu proteinlere karşı sentetik bazlı benazepril, kaptopril, silazapril, enalapril, lisinopril, moeksipril,

perindopril, kinapril, ramipril ve trandolapril; hayvansal kaynaklı teprotid ve bitkisel kaynaklı allisinin afinitelerini moleküler doking ile araştırmıştır. Ayrıca, bu inhibitörlerin biyoyararlanımını araştırmak için beyin ve gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonunu, dağılımını, metabolizmasını, atılımını ve toksisitesini içeren ADMET analizini de gerçekleştirmiştir (52). Moeksiprilin RdRp ile en yüksek bağlanma afinitesine sahip ligand olup Lys551 ve Asp618'in aktif bölgeleri ve Trp617, Tyr619, Lys621, Ser682, Glu811, Lys621, Tyr619, Trp617, Ser682 ve Glu811 gibi diğer önemli kalıntılarla -9.68 kcal/mol doking skoru ile hidrojen bağı etkileşimleri yapmıştır (52). ADME parametreleri, fizyokimyasal ve farmakokinetik özellikleri, ilaç benzerliği gibi özellikleri hesaplamak için web tabanlı erişilebilir bir araç olan SwissADME kullanılmıştır (69). Moleküler doking sonuçları, Lipinski'nin 5 kuralı ve ADMET gibi değerlendirmelerin sonucunda trandolapril, benazepril ve moeksipril'in kanserojen ve toksik olmayan bileşikler olduğu bildirilmiştir. Bileşiklerin hedef proteinlerin aktif bölgelerine karşı önemli bağlanma afiniteleri göstermesi nedeniyle COVID-19 tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olabileceği bildirilmiştir(52).

Shahabadi ve ark. FDA onaylı ilaçlar olan setilistat, abirateron, diiodohidroksikinolin, beksaroten, remdesivir ve hidrosiklorokin COVID-19 ana proteaz ve ACE2 reseptörü üzerindeki inhibitör aktivitesini *in siliko* karşılaştırmalı bir yaklaşımla incelemişlerdir. Moleküler doking çalışmalarında PDB ID:6LU7 ve 6LZG kodlu protein yapıları kullanılmıştır (70). Moleküler doking çalışmaları setilistat, abirateron, diiodohidroksikinolin ve beksarotenin bağlanma enerjilerinin COVID-19 tedavisinde kullanılan hidrosiklorokin ilacından daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, setilistat ve beksaroten ilaçlarının, ACE2 reseptörü ve ana SARS-CoV-2 proteazları ile remdesivirden daha yüksek afiniteye ve etkileşime sahip olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçların güçlü ve umut verici anti-COVID-19 adayı olarak *in vivo* olarak test edilebilir olduğu da bildirilmiştir (70).

Anwaar ve ark. SARS-CoV-2'ye karşı yeniden konumlandırma çalışmaları kapsamında 2440 adet FDA onaylı ve 8168 adet araştırma ilacının ilaç-protein bağlanma afinitelerini tahmin etmek için DeepDTA adı verilen derin öğrenme tabanlı bir İlaç-Hedef Etkileşimi (DTI) modelini kullanmıştır (71). SARS-CoV-2 viral proteininin toplam tahmini ve/veya deneysel olarak kanıtlanmış aktif bölgesine karşı seçilen 168 ilaç için doking simülasyonu yapılmıştır. Anidulafungin, velpatasvir, glekaprevir, rifapentin, flavin adenin dinükleotid (FAD), terlipressin ve selineksor dahil olmak üzere 16 ilaç SARS-CoV-2 viral proteinlerine karşı önerilmiştir. 5 bileşiğin (rifapentin, Velpatasvir, glekaprevir,

anidulafungin ve FAD disodyum) SARS-CoV-2 PLpro üzerindeki inhibitör aktivitesi de ölçülmüştür. PLpro aktivitesi ve bağlanma afiniteleri yüksek olan ilaçlar rifapentin ($IC_{50} = 15.18 \mu M$) ve FAD disodyum ($IC_{50} = 12.39 \mu M$) olarak belirlenmiştir. Moleküler doking çalışmaları sonucunda rifapentin, glekaprevir ve FAD disodyumun PLpro proteinine karşı daha iyi bağlanma afinitesi göstermiştir. 3CL-Pro proteinine karşı ise prokain, penisilin G, enasidenib ve edoksaban ilaçlarının güçlü etkileşimler yaptığı bildirilmiştir. Bir antiviral ilaç olan elbasvirinin ise RdRp ile güçlü bağlanma gösterdiği bildirilmiştir. FAD, desmopressin, glekaprevir ve rifabutın ise en düşük bağlanma afiniteleriyle viral helikaz proteinini inhibe etmiştir. Ekinokandin antifungal sınıfının bir üyesi olan anidulafungin, SARS-CoV-2'ye karşı umut verici bir aday olarak görünmektedir. İlginç bir şekilde, Anidulafunginin SARS-CoV-2 virüsüne karşı $4.64 \mu mol IC_{50}$ değeri ile güçlü *in vitro* antiviral aktivite sergilediği de bildirilmiştir. SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel antiviral aktivitesi ve mantar enfeksiyonlarına karşı kanıtlanmış antifungal aktivitesi ile anidulafungin umut verici bir aday olarak bildirilmiştir (71).

Mevcut ilaçlarla ilgili yeniden konumlandırma çalışmalarına ilave olarak yeni sentetik ilaç adayları ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Lee ve ark. potansiyel SARS-CoV-2 ve MERS-CoV inhibitörleri olarak 2-aminokinazolin-4(3H)-on türevlerinin tasarlamış, sentezlemiş ve biyolojik değerlendirmesini yapmışlardır (72). 9g ve 11e bileşikleri yeni ilaç adayları olarak kabul edilmiştir. İki öncü bileşiğin düşük sitotoksiteleri ve düşük hERG bağlanma afiniteleri olduğu görülmüştür. 2-Aminokinazolinon türevlerinin koronavirüslere karşı umut verici yeni bir ajan olabileceği bildirilmiştir.

Obakachi ve ark. SARS-CoV 2 girişini önlemek için viral spike protein ile konakçı hücre reseptörü arasındaki etkileşimi engelleyebilecek potansiyel inhibitörler olarak yeni pirazol türevlerini sentezlemişlerdir. SARS-CoV-2 S-glikoprotein (PDB: 6LZG) ve hACE2'nin (PDB: 1R4I) X-ışını kristal yapıları, protein veri bankasından elde edilmiştir. Moleküler doking ve MD simülasyonu yapılmıştır. *In siliko* çalışmalar sonucunda bağlanma serbest enerjisi sonuçlarına göre 7i ve 8f nolu bileşikler SARS-CoV-2 S-gp ve hACE-2'ye yüksek afinite göstermiştir. Ayrıca, MD analizine göre inhibitörlerin bağlanmasıyla iki proteinin stabil olduğu ve proteinlerin yapısal bütünlüğünün korunduğu bildirilmiştir. Çalışma ayrıca lider bileşiklerin standart ilaçlarla benzer farmakokinetik ve fizikokimyasal özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur (73).

Seliem ve ark. SARS-CoV-2'de etkili olabilecek yeni kinolin-triazol hibritlerini tasarlamış ve PDB:6LU7 kodlu SARS-CoV-2 ana proteaz (Mpro)

proteinine karşı etkileşimlerini araştırmışlardır. Bileşiklerden 10g ve SARS-CoV-2'ye etkili ajanlar olarak bildirilmiştir. Bu bileşikler, klorokin and hidrosiklorokin gibi Mpro proteininin Glu166 amino asidi ile triazol halkası üzerinden hidrojen bağ etkileşimi göstermiştir(74).

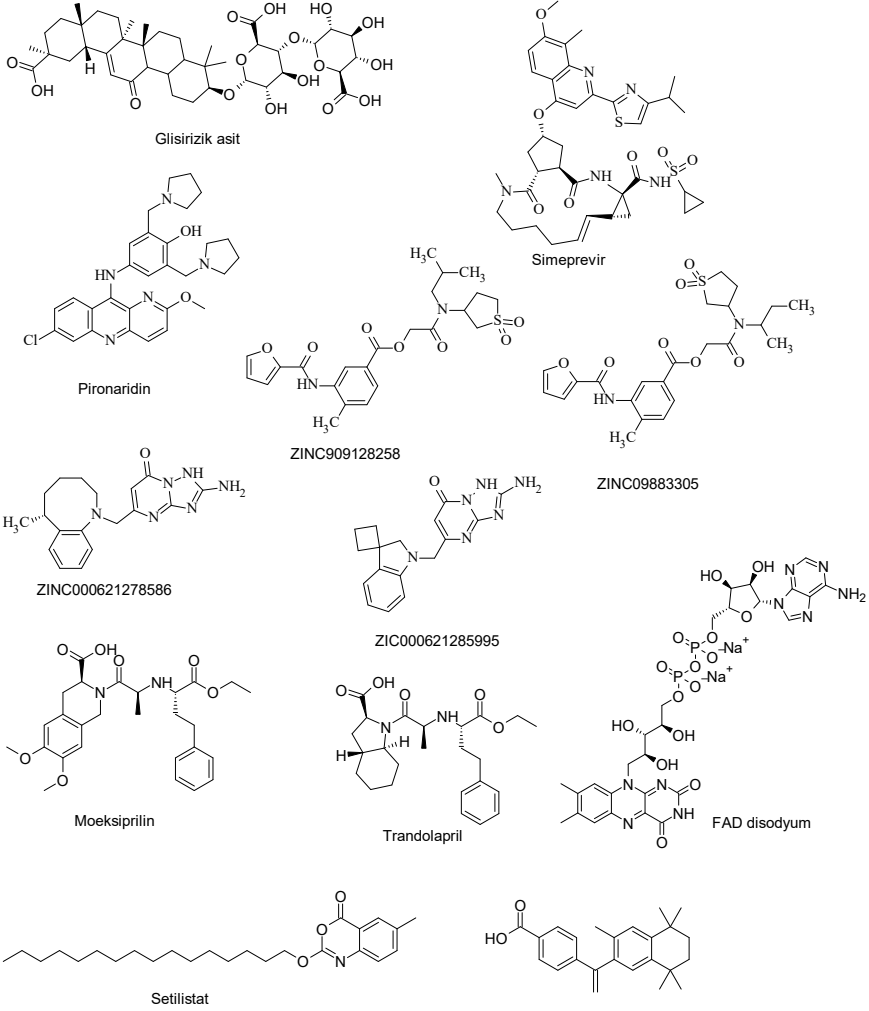
7. Sonuç

2019 Aralık ayından bugüne kadar COVID-19 pandemisi sırasında SARS-CoV-2' nin de birçok varyantı ortaya çıkmıştır. Bu varyantlardan bazılarının salgın süresini uzatabileceği, bulaşıcılığı artırabileceği veya aşuların etkisini azaltabileceği görülmüştür. 26 Kasım 2022 tarihine kadar tüm dünyada toplam 645,542,241 vaka görülmüş ve 6,635,058 vaka ise ölümlerle sonuçlanmıştır. Türkiye'de ise 17,005,537 vaka görülmüş ve 101,400 ölümlerle sonuçlanmıştır (2). Yapılan çalışmalar sonucunda dikkat çeken bazı ilaçların ve etkili moleküllerin kimyasal formülleri figür 1-3'de sunulmuştur. Anti-HIV etkili ilaçlardan lopinavir, rotinavir, asunaprevir, indinavir ilaçlarının etkili olabileceği bildirilmiştir. Antiviral ilaç olan remdesivir çoğu çalışmada iyi sonuçlar vermiş ve SARS-CoV, MERS-CoV ve SARSCoV-2 suşlarına karşı inhibe edici özelliğinden dolayı COVID-19 tedavisinde en çok çalışılan ilaç olmuştur. Antibiyotik sınıfı rifabutin, rifapentine, fidaksomisin ilaçlarının SARS-CoV-2'nin RdRp'si ile etkileşime sahip olduğu görülmüş ve COVID-19 için etkili ilaçlar olabileceği bildirilmiştir. ZINC000621278586 ve ZINC000621285995 bileşiklerinin ise lopinavir ve nelfinavir gibi mevcut proteaz inhibitörlerinden daha iyi bağlanma özelliklerine ve daha az toksisiteye sahip SARS-CoV-2 Mpro inhibitörleri olduğu görülmüştür. Fitokimyasal bir ilaç olan glisirizik asit SARS-CoV-2'nin beş protein hedefinin hepsiyle bağlanarak *in siliko* etki göstermiştir.

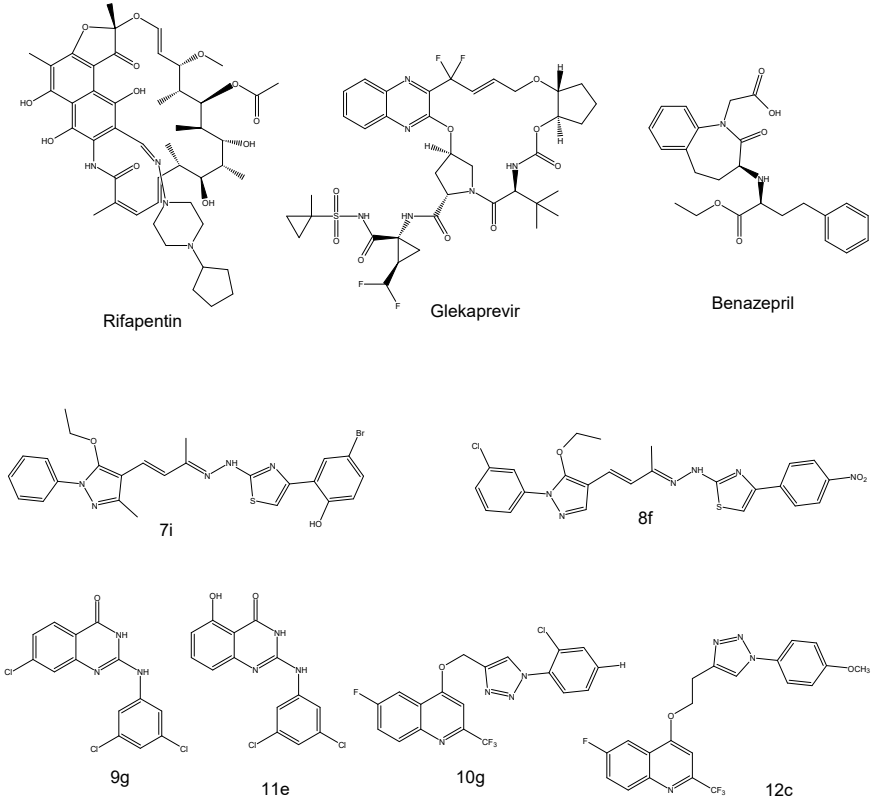
Tüm ilaçlar arasında klorokin ve remdesivir, SARS-CoV-2'ye karşı en çok umut vadeden ilaçlar olarak kabul edilmekle beraber bazı klinik çalışmaların sonuçları COVID-19 tedavisi için yetersiz olduğunu göstermiştir. Moleküler doking skorlarından iyi sonuç alınması etkili ilaçların bulunması için yeterli değildir. Aday olarak belirlenen tüm bu bileşiklerin daha fazla klinik çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Aşı tedavisinin enfeksiyonu önlemek veya hastalıkların şiddetini azaltmak için kullanılan etkili bir yöntem olduğu bilinmektedir. Yoğun araştırmalar sonucunda Türkiye-Turkovac, İngiltere-Astra Zeneca, ABD-Moderna, Almanya-BionTech, Rusya-Gamaleya (Sputnik V) ve Çin-Sinovac gibi aşularını salgında kullanıma sunmuştur.

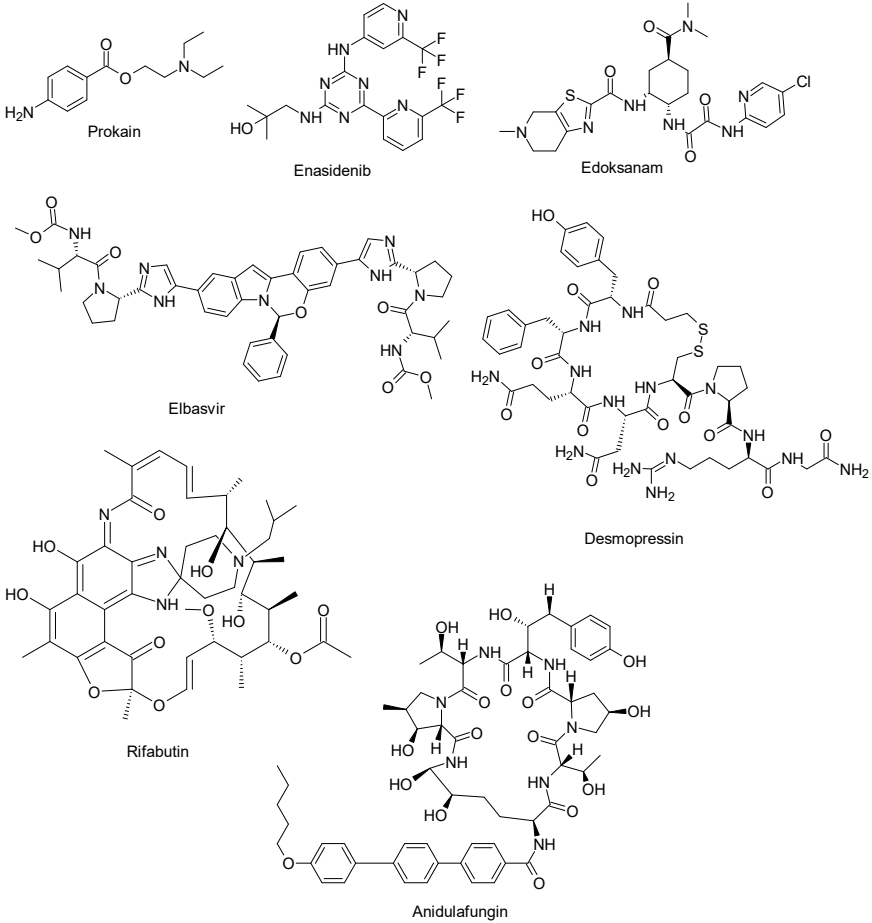
COVID-19 pandemisi sürecinde uygulanan tedavi protokolleri göz önünde bulundurulduğunda, aşı uygulamasının COVID-19 salgınının sağlık, ekonomik ve sosyal açıdan yaşanan olumsuz etkilerini azalttığı görülmüştür.



Figür 1. COVID-19 araştırmalarında ön plana çıkan moleküller-1



Figür 2. COVID-19 araştırmalarında ön plana çıkan moleküller-2



Figür 3. COVID-19 araştırmalarında ön plana çıkan moleküller-3

Not: Bu alışma, Toprak Dağlı'nın danışmanı Doç. Dr. Cem Yamalı rehberliğinde 2022 yılında hazırladığı mezuniyet projesi dersi raporunun bir bölümü olarak hazırlanmıştır.

Kaynaklar

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr. 2020;63:119-124.
2. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. 22.03.2022.
3. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? Nature. 2016;534:314-316.

4. Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, et al. Drug repositioning: a brief overview. *J Pharm Pharmacol.* 2020;72:1145-1151.
5. Oprea TI, Bauman JE, Bologna CG, et al. Drug Repurposing from an Academic Perspective. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2011;8:61-69.
6. Fabricant J. The early history of infectious bronchitis. *Avian Dis.* 1998;42:648-650.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733.
8. Hui DS. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-266.
9. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(3):105924
10. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio.* 2012;3(6):e00473-12.
11. Yadav M, Dhagat S, Eswari JS. Emerging strategies on in silico drug development against COVID-19: challenges and opportunities. *Eur J Pharm Sci.* 2020;155:105522.
12. Pan X, Dong L, Yang L, et al. Potential drugs for the treatment of the novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in China. *Virus Res.* 2020;286:198057.
13. van der Laan LE, Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, et al. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of lopinavir-ritonavir administered with first- and second-line antituberculosis drugs in HIV-infected children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(2):e00420-17.
14. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59:252-256.
15. Liang J, Zheng T, Wang QB, et al. Safety analysis of lopinavir/ritonavir tablets in 40 hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Chinese J Hosp Pharm* 2020;40(10):1086-1088.
16. Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, et al. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1139-1142.
17. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, et al. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;326:905-908.

18. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-271.

19. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569-1578.

20. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *BMJ.* 2020;14;369:m1849.

21. Teissier E, Zandomeneghi G, Loquet A, et al. Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol. *PLoS One.* 2011;6:e15874.

22. Jie X, Hongmei Y, Ping F, et al. Beneficial effect of Arbidol in the management of COVID-19 infection. *Aging (Albany NY).* 2021;13(7):9253-9264.

23. Hulseberg CE, Feneant L, Szymanska-de Wijs KM, et al. Arbidol and other low-molecular-weight drugs that inhibit lassa and ebola viruses. *J Virol.* 2019; 93(8):e02185-18.

24. Kokic G, Hillen HS, Tegunov D, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun.* 2021;12, 279.

25. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:327-347.

26. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382:929-936.

27. Wang HR, Wang, X. Advances in research of novel coronavirus related drugs and biological products. *Acta Pharm Sin.* 2020;12:349-354.

28. Andre FE. The future of vaccines, immunisation concepts and practice. *Vaccine.* 2001;19:2206-2209.

29. Zhang C, Maruggi G, Shan H, et al. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:594.

30. Yavuz E. COVID-19 Aşıları. *Türk Aile Hek Derg* 2020; 24 (4): 227-234. 2020.

31. Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections. *Int J Infect Dis.* 2015;40:71-74.

32. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East

respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015;4:709.

33. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:44-46.

34. Leider JP, Bruncker PA, Ness PM. Convalescent transfusion for pandemic influenza: preparing blood banks for a new plasma product? *Transfusion*. 2010;50:1384-1398.

35. Bai WD, Cai W, Chen SF, et al. The present situation and prospect of convalescent plasma treatment: taking novel coronavirus pneumonia for example. *Chin J Virol*. 2020;36(3):502-507.

36. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:e21.

37. Gracia-Ramos AE. Is the ACE2 overexpression a risk factor for COVID-19 Infection? *Arch Med Res*. 2020;51:345-346.

38. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95.

39. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):782-792.

40. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637.

41. Unubol M, Ayhan M, Guney E. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:46-47.

42. Paengsai N, Jourdain G, Salvadori N, et al. Recommended first-line antiretroviral therapy regimens and risk of diabetes mellitus in HIV-infected adults in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofz298.

43. Cure E, Cumhur Cure, M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clin Res Rev*. 2020;14(4):349-350.

44. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63:1500-1515.

45. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: A two-center, retrospective study. *Diabetes Care*.2020;43:1382-1391.

46. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21:e13128.

47. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, et al. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723.

48. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:531-538.

49. Gawalko M, Kaplon-Cieslicka A, Hohl M, et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100631.

50. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:1069-1076.

51. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2950-2973.

52. Alghamdi HA, Attique SA, Yan W, et al. Repurposing the inhibitors of COVID-19 key proteins through molecular docking approach. *Process Biochem*. 2021;110:216-222.

53. Hosseini M, Chen W, Xiao D, et al. Computational molecular docking and virtual screening revealed promising SARS-CoV-2 drugs. *Precis Clin Med*. 2021;4:1-16.

54. Talele TT, Khedkar SA, Rigby AC. Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic. *Curr Top Med Chem*. 2010;10:127-141.

55. Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br J Pharmacol*. 2018;175:168-180.

56. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18:41-58.

57. Parvathaneni V, Kulkarni NS, Muth A, et al. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug Discov Today*. 2019;24:2076-2085.

58. Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M, et al. A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. *Eur J Med Chem.* 2020;195:112275.

59. Shah B, Modi P, Sagar SR. In silico studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach. *Life Sci.* 2020;252:117652.

60. Cao B, Yeming W, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-1799.

61. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104786.

62. Elfiky AA. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci.* 2020;253:117592.

63. Zhang L, Zhou R. Structural basis of the potential binding mechanism of remdesivir to SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *J Phys Chem B.* 2020;124:6955-6962.

64. Chidambaram SK, Ali D, Alarifi S, et al. In silico molecular docking: Evaluation of coumarin based derivatives against SARS-CoV-2. *J Infect Public Health.* 2020;13:1671-1677.

65. Vardhan S, Sahoo SK. In silico ADMET and molecular docking study on searching potential inhibitors from limonoids and triterpenoids for COVID-19. *Comput Biol Med.* 2020;124:103936.

66. Hosseini FS, Amanlou M. Anti-HCV and anti-malaria agent, potential candidates to repurpose for coronavirus infection: Virtual screening, molecular docking, and molecular dynamics simulation study. *Life Sci.* 2020;258:118205.

67. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, et al. Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. *Int J Biol Macromol.* 2020;163:1787-1797.

68. Kavitha K, Sivakumar S, Ramesh B. 1,2,4 triazolo[1,5-a] pyrimidin-7-ones as novel SARS-CoV-2 Main protease inhibitors: In silico screening and molecular dynamics simulation of potential COVID-19 drug candidates. *Biophys Chem.* 2020;267:106478.

69. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017;7:42717.

70. Shahabadi N, Zendeheheshm S, Mahdavi M, et al. Inhibitory activity of FDA-approved drugs cetilistat, abiraterone, diiodohydroxyquinoline, bexarotene, remdesivir, and hydroxychloroquine on COVID-19 main protease and human ACE2 receptor: A comparative in silico approach. *Inform Med Unlocked*. 2021;26:100745.

71. Anwaar MU, Adnan F, Abro A, et al. Combined deep learning and molecular docking simulations approach identifies potentially effective FDA approved drugs for repurposing against SARS-CoV-2. *Comput Biol Med*. 2022;141:105049.

72. Lee JY, Shin YS, Jeon S, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-aminoquinazolin-4(3*H*)-one derivatives as potential SARS-CoV-2 and MERS-CoV treatments. *Bioorg Med Chem Lett*. 2021;39:127885.

73. Obakachi VA, Kushwaha ND, Kushwaha B, et al. Design and synthesis of pyrazolone-based compounds as potent blockers of SARS-CoV-2 viral entry into the host cells. *J Mol Struct*. 2021;1241:130665.

74. Seliem IA, Panda SS, Girgis AS, et al. New quinoline-triazole conjugates: Synthesis, and antiviral properties against SARS-CoV-2. *Bioorganic chemistry*. 2021;114:105117.

BÖLÜM XXII

SPORDA PSİKOLOJİK İHTİYAÇLAR VE SAĞLIK

Psychological Needs and Health in Sports

Çağatay DERECELİ¹ & Ebru DERECELİ² & Meriç ERASLAN³

¹(Doç. Dr.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Spor Bilimleri

Fakültesi cdereceli@adu.edu.tr

ORCID: 000-003-2771-200

²(Öğr. Gör.), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Spor

Bilimleri Fakültesi ederceli@adu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-7021-1001

³(Doç. Dr.), Akdeniz Üniversitesi Eğitim Fakültesi

mericeraslan@hotmail.com

ORCID: 000-0001-7541-7554

Giriş

Temel psikolojik ihtiyaçlar, kelime grubunun da ifade ettiği gibi temelde yatan özelliklerdir. Daha açık bir ifade ile açıklamak gerekirse; insanların doğuştan getirdiği, var olmasında önem arz eden özelliklerdir diyebiliriz. Araştırmacılara göre üç ana psikolojik ihtiyaç vardır ve bu psikolojik ihtiyaçlar bireyin gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. Eğer bu ihtiyaçlar doyum düzeyine ulaşamaz ise sağlıklı bir birey gelişiminden bahsedilmesi zor olacaktır.

Deci ve Ryan (16) bu durumu şu şekilde örneklendirmişlerdir; nasıl bir bitki su ve hava olmadan gelişemiyorsa insanda üç temel ihtiyaç olmadan gelişemeyecektir. Peki bu üç temel ihtiyaç nedir?

1. Özerklik,
2. Yeterlik,
3. İlişkide olma hali.

Üç temel psikolojik gereklilik olarak maddelediğimiz özerklik, yeterlik ve ilişkide olma hali öz belirleme kuramının (ÖBK) ana başlıklarıdır. Bu ihtiyaçlar, özerklik, yeterlik ve ilişki hali doğuştan getirilmiştir ancak sosyal çevre ile olan ilişkiden de etkilenecek, bireyin süren yaşamının farklı alan ve zamanlarında bilinçli ya da bilinçsiz bir şekilde gidermeye çalıştığı ihtiyaçlar olarak görülebilir. Bahsi geçen ihtiyaçlar, sosyal çevre tarafından yeterli seviyede desteklendiğinde gelişmeye pozitif yönde etki edebileceği gibi, yine sosyal çevre tarafından engellenerek gelişimin gerilemesi gibi negatif etkilere de yol açabilir. Kişi, sosyal çevre tarafından ne kadar çok olumlu etkilenirse iyi oluş hali de doğru orantılı olarak o kadar artmaktadır. Dolayısıyla kişinin öznel iyi oluş düzeyi zihinsel ve fiziksel sağlığıyla doğru orantılıdır ve yaşam kalitesini yükseltecek etki gücüne sahiptir. Buradan hareketle öznel iyi oluş nedir?

Öznel İyi Hal/Oluş

Kişinin yaşatışına dair sahip olduğu tüm duygu ve düşünceler (Türkdoğan, 2010) olarak genel bir tanımla ifade edilirken psikoloji literatüründe bu kavram karşımıza ‘mutluluk’ olarak çıkmaktadır. Öznel iyi oluş hali daha geniş olarak açıklanacak olursa; kişilerin çeşitli duygular karşısındaki tepkilerini, memnun olduğu durumları ve yaşam doyumunu şeklinde ifade edilebilir (6-17). Özet olarak; kişi hayatı boyunca yaşadığı tüm durumları kendi özelinde olumlu ya da olumsuz olarak değerlendirmektedir, bu değerlendirme ya da karşılaştırma durumuna öznel iyi oluş denilmektedir.

Öznel iyi oluş hali yaşam içerisinde birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu durum zaten beklenen bir durumdur. Öznel iyi oluşun etkilendiği faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz;

- Yaşamdan alınan doyum
- Günlük yaşam sırasında ortaya çıkan problemler ya da engeller
- Maddi yeterlilik düzeyi
- Hayatın bireyin karşısına çıkardığı çeşitli durumlar ya da akışı
- Kişinin hedefleri ve amaçları
- Sağlık problemleri
- Duygusal beklentiler ya da yaşantılar vb. (12).

Yani, öznel iyi oluş hali kişinin elinde olan ya da olmayan her türlü durumdan etkilenebilmektedir. Burada önemli olan nokta bireyin yaşantısı üzerinden yaptığı karşılaştırmalar sonunda zihinsel sağlığını korumayı ya da iyi oluş halini korumayı veya korumaya ihtiyaç olup olmadığı kararını verip, yaşam stratejilerini belirlemektir. Böylece istemsiz durumlar karşısında problem

çözmeye dönük daha başarılı olabilir ve iyi oluş halini sürdürebilir. Zaten bireyin iyi oluş halini sürdürebilmesi için temel psikolojik ihtiyaçlarını gidermiş düzeyde olması gerekmektedir.

“Temel psikolojik ihtiyaçları yeterince doyuma ulaşan kişilerin iyi olma düzeyleri yüksek olmakta, öznel iyi olma hali yükselen kişilerin ise olumlu duyguları ve yaşam doyumu artmakta, olumsuz duyguları azalmaktadır” (4).

Özerklik

Kavram anlamı bireyin kendi davranışlarına kendinin karar vermesi olarak karşımıza çıkan ‘özerklik’ üzerine birçok tanım mevcuttur. Deci ve Ryan (5)’e göre “bireyin kendi davranışını belirlemesi, düzenlemesi ve kendini yönetmesidir”. Guardia ve Patrick (2008) için ise özerklik, “kişinin kendi için kural gördüğü bir davranışı, yine kendi iradesi ile seçip başlatması ve sonlandırması” olarak karşımıza çıkmaktadır. Özerklik kendi içinde davranışsal, duygusal ve değerler bağlamında olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

- Duygusal Özerklik: “kişinin hem çevresi hem de kendi fikirleriyle ayakları üzerinde nasıl ve ne kadar durabileceği veya ne düzeyde durabileceğidir.”

- Davranışsal Özerklik: “kişinin yaşamında yeni olan bir durum karşısında nasıl karar vereceği, verdiği kararı nasıl uygulayacağı ve süreci üzerinde durmaktadır.”

- Değerler Bağlamında Özerklik: “bireyin yaşadığı sosyo-kültürel çevrenin değerlerini herhangi bir zorlama ya da baskı olmadan kendi değer kriterleriyle nasıl ve ne düzeyde ilişkilendirmesiyle alakalıdır” (17).

Harici etkenlerin ya da başkalarının tesiri ile değil de kendi özgür seçimleri yaptığı için özerklik ihtiyacı doyurulan kişiler yaşamında tam anlamıyla fonksiyonda bulunmakta, yaşama dahil olmaktadır. Sonuç olarak özerklik bireyin hayatında toplumsal değerleri göz önünde bulundurarak kendi kararlarını alma ve uygulama ya da uygulamama üzerine söz sahibi olmasıdır.

Yeterlik

Kazanılmış bir yetenek değil; daha çok eylemde hissedilen bir etkililik ve güven duygusudur. Ayrıca yeterlik, kabiliyet ve seviyenin gelişmesi için gerekli denemelerde bulunmaya öncülük eder (5). “Yeterlik ihtiyacı, yaşam ile baş etmede, amaçları gerçekleştirmede ve yükümlülükleri yerine getirmede kişinin yeterli seviyede olduğunu hissetmesidir” (21). “Yeterlik ihtiyacının karşılık bulamaması durumunda kişi kendini yetersiz, başarısız ve çaresiz hissetmekte ve bundan dolayı bireyin harekete geçme yetilerini zayıflamaktadır” (20).

İlişkili Olma

İlişkili olma; “başkalarına bağlı hissetme, başkalarına değer verme, onlar tarafından önemsenme, diğer insanlara ve içinde bulunulan topluluğa ait olma duygusu” anlamına gelmektedir (1-14). İlişkili olma ihtiyacı; duyarlık, sıcaklık ve duygusal kabulü kapsamaktadır (22). İlişkili olma ihtiyacı özerklik ihtiyacının karşıtıymış gibi görünse de bu iki ihtiyacın karşılanma süreçleri iç içedir. Bu noktada kişilerin ilişkili olma gereksinimlerini karşılamak için izledikleri yaptıkları davranışlar ve izledikleri yollar önemlidir. İnsanlar ile ilişkili olmak adına karşı tarafın taleplerini düşündüğü şekilde davranmak ilişkili olma ihtiyacını karşılamamaktadır (15). Bahsi geçen talebin karşılık bulabilmesi için bireyin diğer insanların hayatlarında önemli bir yere sahip olduğunu hissetmesi, onlarla bireysel konularla ilgili olarak doğrudan iletişim kurması, ortak etkinliklerde bulunması, diğerleri tarafından anlaşılması ve takdir görmesi sosyalleşebileceği arkadaş çevresinin olması gerekmektedir. Bu durumda kişiler kendilerini başkalarından soyutlamalarına neden olan içe dönük ve güvensiz duygulardan uzaklaşmaktadırlar (13).

Tüm bunlarla birlikte son zamanlarda yapılan temel psikolojik ihtiyaçlar ile ilgili olan belirleyici çalışmalarda kişinin yalnızca üç temel psikolojik ihtiyacı olmadığını yani sadece “özerklik, yeterlik ve ilişkide olma hali ile iyi olma düzeyinin belirlenemeyeceğini bunlara ek olarak özerklik engellenmesi, yeterlik engellenmesi ve ilişki engellenmesi” (3) düzeylerinin üzerinde de durulmasının önem arz ettiği düşünülmektedir. Bu durum bireyde çok yönden engelleme hissi doğuracağı için psikolojik iyi oluş ve dahası psikolojik sağlığıyla doğrudan ilişkili olacaktır. Sürekli olarak kalabalık gruplar karşısında performans sergilerken ya da içlerinde bulunarak hayatını idame ettiren sporcular içinde bu önemli bir konudur.

Spor kişinin fiziksel, duyuşsal, zihinsel ve sosyal yönden gelişmesine fayda sağlamaktır. Çağımızda sporun optimal düzeyde performans gösterisine dönüşmesi sporcuların ağır bedensel ve mental zorlanmalar ile karşı karşıya kalmasına neden olmuştur (11). Sporunun performans seviyesi yaşam doyum düzeyi ve psikolojik sağlığı doğrudan etkilemektedir. Nasıl motivasyonu yüksek bir sporcu bireysel performans rekorunu yakalıyorsa ya da herhangi bir durumdan kötü etkilenen bir sporcu içsel sorunları aşamadığı için kendini performans sırasında istediği şekilde temsil edemiyorsa temel seviyede psikolojik ihtiyaçlar doyum durumunda da aynı şeyleri yaşayacaktır.

Psikolojik Sağlık

Psikolojik sağlığın yaşamdan haz almayı, hayal kırıklığı ve üzüntüden kurtulmayı sağlayan duygusal esnekliği ifade ettiği söylenebilir. Zihinsel sağlık, kişilerin fiziksel sağlığını ve refahını etkileyen çeşitli tecrübeler veya koşullar içermektedir. Mental sağlık, bireyin kendisi ve diğer insanlar hakkında düşünme ve hissetme şeklimini, güven duygusunu ve hayatını kontrol etme yeteneğini tanımlamaktadır. Zihinsel sağlık problemleri, bireylerin günlük yaşamın bir parçası olarak yaşadığı kaygılardan ciddi uzun vadeli problemlere kadar değişiklik gösterebilmektedir (8).

Bireysel, sosyal, psikolojik, biyolojik değişkenler ve çalışma koşulları için akıl sağlığı eksikliği durumunda, ruh sağlığı ve zihinsel sağlık problemleri meydana gelebilmektedir. Başka bir deyişle, kişilerin yaşadığı güvensizlik, umutsuzluk, hızlı meydana gelen değişiklikler, işsizliğin artması, gelirlerin düşüklüğü, sınırlı eğitim, cinsiyet ayrımcılığı, sağlıksız yaşam tarzı, örgütsel birtakım engeller ve stresli çalışma koşulları gibi faktörler zihinsel sağlık problemlerine yol açmaktadır. Zihinsel sağlık problemleri değişen yaşam şartları sebebiyle modern çağın sorunlarıdır. Günümüzde zihinsel sağlık sorunları, bireylerin hem sosyal yaşamında hem iş yaşamında performansını ve etkileşimlerini etkileyerek sosyal sorunları da artırmaktadır (9).

Bugün gelinen noktadan genel pencereden bakıldığında; bu çalışmaların, “modern insanın kendi yaşam biçimini gözden geçirerek, daha iyi ve sağlıklı nasıl yaşayabileceği konusunda kendisine bir çözüm ve cevap bulma çabasının ürünü olarak” görmek de mümkündür. Bu arayış ve isteğin içerisinde yer alan psikolojik sağlık kavramı ise, insanın bir bütün olduğunu ve bu bütün içinde iyiliğini korumak, sürdürmek ve geliştirmek için kendi sorumluluğunu taşıdığı bir yaşam stilini vurgulamaktadır (7).

Bireysel psikolojiye göre mental sağlık kişinin istediği amaçlara ulaşma yolunda herhangi bir mutsuzluk ya da engelleme yaşamaması ve amacınının gerçekleşmesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Buradan hareketle temel psikolojik ihtiyaçlarını (özerklik, yeterlik, ilişkide olma) doyum seviyesinde yaşayan bireylerin psikolojik sağlık sorunları yaşamadığı ya da görece daha az yaşayacağı fikri ortaya çıkmaktadır.

Sonuç

Literatür taraması sonucunda temel psikolojik ihtiyaçlar ve zihinsel sağlığın birbiriyle ilişkili olduğu metin içerisinde üzerinde durularak aktarılmaya

çalışılmıştır. Sporcu bireyler açısından baktığımızda, önce kendine sonra topluma ve dahası spor paydaşlarına, rakiplerine, antrenörüne, hakeme gibi birçok kişiye ve kitleye kendini performansı yoluyla kanıtlamaya çalışan bireylerin zihinsel sağlık düzeylerinin önemli olduğu anlaşılmaktadır. Ruhsal karmaşalar yaşayan bireylerin bulunduğu andan uzaklaşma, odaklanma problemi yaşama, iletişim kopukluğu çekme, yaşam amacının (19) kalmaması gibi durumlar sıklıkla karşılaşılan problemlerdir ve özellikle zihin ve bedeni bütün olarak ilerletmek zorunda olan sporcular için bu durum kariyer engeli riski taşımaktadır. Sporcu bir bireyin kendi kararlarını verip uygulayabilmesi, aldığı kararları uygulama konusunda yeterli hissine sahip olması ve çevresinde bulunan her bireyle hatta kendiyile dahi olumlu iletişim (3) ve aidiyet duygusuna sahip olması gerekmektedir. Son dönemlerde sporcuların fiziksel sağlıklarıyla birlikte psikolojik sağlıklarının da önem arz ettiği yapılan çoğu bilimsel araştırmalarla desteklenmiş aynı zamanda spor kulüplerinde sporculara psikolojik danışmanlık ve destek birimleri oluşturulmuş sporcular ile bireysel iletişim ve grup iletişimi kurularak sporcuların motivasyonlarının yüksek tutulması sağlanmaya çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bowlby, J. (1977). The making and breaking of affectional bonds: I. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. *The British journal of psychiatry*, 130(3), 201-210.
2. Bülbül, A. & Akyol, G. (2021). Sporda Psikolojik İhtiyaçlar Durum Ölçeği (SPİDÖ): Türkçe Uyarlaması, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Spor Bilimleri Dergisi*, 31 (4) , 163-173. DOI: 10.17644/sbd.782132
3. Bülbül, A., & Akyol, G. (2020). The Effect of Self-Talk on Athletes. *African Educational Research Journal*, 8(3), 640-648..
4. Çankaya, Z. C. (2009). Özerklik Desteği, Temel Psikolojik İhtiyaçların Doyumu Ve Öznel İyi Olma: Öz-Belirleme Kuramı. *Deci EL, Ryan RM. 2002, Handbook of self-determination research. (Eds.), Rochester, NY: University of Rochester Press.*
5. Deci E, Ryan RM. 1987, The support of autonomy and the control of behavior. *Journal Of Personality And Social Psychology*, 53(6), pp. 1024-1037.
6. Diener, E., Suh, E. M., Lucas, R. E., & Smith, H. L. (1999). Subjective well-being: Three decades of progress. *Psychological bulletin*, 125(2), 276.
7. Göcen, G. (2013). Pozitif Psikoloji Düzleminde Psikolojik İyi Olma ve Dini Yönelim İlişkisi: Yetişkinler Üzerine Bir Araştırma. *Toplum Bilimleri Dergisi*. 7 (13) : 97-130.

8. IBEC (2012). Mental Health And Wellbeing: A Line Manager's Guide. www.ibec.ie (Erişim Tarihi: 28.08.2022).

9. Kanten, Pelin & Ülker, Funda (2014). The Effects Of Mental Health Problems Of Nurses And Doctors On Their Professional Commitment And Work Engagement Levels. *Mediterranean Journal Of Social Sciences*, 5(19), 476-493.

10. La Guardia, J. G., & Patrick, H. (2008). Self-determination theory as a fundamental theory of close relationships. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, 49(3), 201.

11. Ölçücü, B., Şerife, Ö.z.e.n., & Altınkök, M. (2014). Spor eğitiminde tokat ilinde voleybol takımlarında oynayan voleybolcuların voleybola başlama nedenleri ve beklentileri. *Uluslararası Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*, 2014(3), 57-70.

12. Rask, K., Åstedt-Kurki, P., & Laippala, P. (2002). Adolescent subjective well-being and realized values. *Journal of advanced nursing*, 38(3), 254-263.

13. Reis, H. T., Sheldon, K. M., Gable, S. L., Roscoe, J., & Ryan, R. M. (2018). Daily well-being: The role of autonomy, competence, and relatedness. In *Relationships, well-being and behaviour* (pp. 317-349). Routledge.

14. Ryan, R. M. (1995). Psychological needs and the facilitation of integrative processes. *Journal of Personality*, 63, 397-427.

15. Ryan, R. M. & Deci, E. L. (2017). *Self-determination theory: Basic psychological needs in motivation, development, and wellness*. New York: Guilford Publishing.

16. Ryan, R. M., & Deci, E. L. (2000). Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *American psychologist*, 55(1), 68.

17. Şeker, R. (2017). Elit sporcularda hedef yöneliminin, temel psikolojik ihtiyaçlar ile başarısızlık korkusu üzerine etkisi. Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Doktora Tezi. Çorum.

18. Türkdoğan, T. 2010, Üniversite öğrencilerinde temel ihtiyaçlarının karşılama düzeyinin öznel iyi oluş düzeyini yordamadaki rolü.

Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, Pamukkale Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Denizli.

19. Ünlü, Ç. , Akyol, G. & Bülbül, A. (2021). Hayatın Anlam ve Amacı: Spor Yöneticiliği Bölümü Öğrencileri ile İlişkilendirilmesi . *Spor Eğitim Dergisi* , 5 (1) , 38-51 .

20. Vansteenkiste, M., Ryan, R. M. & Soenens, B. (2020). Basic psychological needtheory: Advancements, critical themes, and future directions.

Motivation and Emotion, 44 (1), 1-31. <https://doi.org/10.1007/s11031-019-09818-1>(Erişim :02.09.2022)

21. Çankaya Z. C, Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi 2009, 4 (31), 23-31 Özerklik Desteği, Temel Psikolojik İhtiyaçların Doyumu Ve Öznel İyi Olma: Öz-Belirleme Kuramı

22. IM Anderson, Journal Of Affective Disorders 58 (1), 19-36, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Versus Tricyclic Antidepressants: A Meta-Analysis Of Efficacy And Tolerability

BÖLÜM XXIII

BESLENME DURUMUNUN TARANMASI- YETİŞKİNLERDE KULLANILAN TARAMA ARAÇLARI

Nutritional Status Screening - Adult Screening Tools

Cansu ESEN ÖKSÜZ¹, Gülcan ARUSOĞLU²

¹ (Diyetisyen) Kırklareli Üniversitesi,
e-mail: canssuesen@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6583-3917

² (Doç. Dr.) Kırklareli Üniversitesi,
e-mail: arusoglugulcan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9676-0025

1. Giriş

Yetersiz beslenme (malnütrisyon), 19 yaş ve üzeri yetişkinler için yaygın bir beslenme sorunudur. (1, 2) Yetersiz beslenme sorunu olan tüm bireylerin beslenme uzmanlarına doğrudan erişimi olmadığından malnütrisyona sahip olabilecek ya da malnütrisyon riski altında olan bireyleri belirleyebilmek adına tarama, sağlık bakım merkezlerinde kabul veya kabul sürecinin önemli bir parçasıdır. (1, 3) Tarama sonucu elde edilen puana dayalı olarak hastalar ya da danışanlar beslenme durumunun detaylı değerlendirilmesi için beslenme uzmanlarına yönlendirilmektedir. (1) Malnütrisyon riskinin doğru tanımlanmasını sağlamak için kullanıldıkları hasta popülasyonunda tarama araçlarının valide edilmesi önemlidir. Tek bir sağlık hizmeti ortamında farklı popülasyonlar için farklı tarama araçları kullanmak gerçekçi olmasa da, belirli popülasyonlardaki geçerlilik çalışmaları, klinisyenlerin kullanılan aracın çok çeşitli koşullarda iyi performans gösterdiğinden emin olmalarına yardımcı olabilmektedir. (4)

Yetişkinlerde malnütrisyon prevelansının saptanması, gösterilmesi ve malnütrisyonun saptanmasında kullanılan farklı kriterlerin birlikte kullanımı ile çeşitli tarama araçları geliştirilmiştir. Bu bölümde 16 beslenme tarama aracından bahsedilecektir.

2. Beslenme Durumu Tarama Araçları

2.1. Maastricht İndeks (Maastricht Index-MI)

1985 yılında Hollanda'da Maastricht Üniversitesinde çalışan Jong ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Maastricht İndeksi (MI), parenteral nütrisyon (PN) için seçilen 50 hastada objektif nütrisyon indeksleri ile elektif minör cerrahi prosedürler için başvuran 38 kontrol hastasındaki aynı indeksler karşılaştırılarak geliştirilmiştir. Değerlendirmede; albümin, prealbumin (PAB), toplam lenfosit sayısı (TLC) ve ideal kilo yüzdesinin kombinasyonunun, yetersiz beslenen seçilmiş bir grup ile yetersiz beslenmediği bildirilen bir kontrol grubunu ayırt etmede beslenme testlerinin en yararlı kombinasyonu olduğu belirtilmiştir. Bu kombinasyon ile hastalar %93 duyarlılık ve %94 özgüllük şeklinde sınıflandırılmıştır. (5) Fakat indeks sağlıklı deneklerde doğrulanmamıştır. Tablo 1' de MI'nin formülü verilmiştir. (5)

Tablo 1. Maastricht İndeks

$$\text{Maastricht İndeks} = 20.68 - (0.24 * \text{serum albumin, g/L}) - (19.21 * \text{serum transtiretin/ prealbumin, g/L}) - (1.86 * \text{Lenfosit, } 10\%/L) - (0.04 * \text{ideal ağırlık yüzdesi})$$

≤ 0: yetersiz beslenmemiş

> 0: yetersiz beslenmiş

2.2. Mini Nütrisyonel Değerlendirme (Mini Nutritional Assessment-MNA)

Yaşlılıkta, morbidite ve mortalitenin prognozu beslenme durumundan büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu durum malnütrisyonun erken bir aşamada saptanmasını gerekli kılmaktadır. Bu sebepten yola çıkılarak 1994 yılında 3 ayrı merkez arasında ortak bir araştırma programı kapsamında Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA) geliştirilmiş ve çapraz doğrulanması yapılmıştır. (6, 7) MNA, birinci basamak hekimlerinin kullanabileceği bir tarama aracı olmasının yanı sıra yaşlı hastaların, özellikle de zayıf ve hasta yaşlıların bakımıyla ilgilenen sağlık profesyonelleri tarafından evde, hastanelerde veya bakım evlerinde kolay kullanım için tasarlanmıştır. 10 dakikadan daha kısa sürede tamamlanabilen basit ölçümler ve 18 maddelik kısa sorulardan oluşmaktadır. (8)

MNA puanlama sisteminde duyarlılık %96, özgülük %98 ve tahmin değeri %97 olarak bulunmuştur. (8) MNA'nın sonuçları, beslenme parametrelerinin her biri ile yüksek düzeyde ilişkilidir. Ancak bu parametrelerin pratikte önemli sınırlamaları olabilmektedir. Örneğin, yaşlı bir hasta, kalça kırığı veya bunama gibi altta yatan bir hastalık nedeniyle yemek alımı azalmışsa, yüksek vücut kütle indeksine (BMI) sahip olsa bile malnütre olabilir. Öte yandan, bir kişi düşük BMI ile yetersiz beslenme olmadan zayıf olabilir. Albümin seviyeleri de spesifik değildir ve altta yatan bir inflamatuvar süreç nedeniyle düşük olabilir. (8) Tablo 2'de MNA değerlendirme testi gösterilmiştir. (8)

Tablo 2. MNA Formu

Mini Nütrisyonel Değerlendirme	
I. Tarama	
A. İştahsızlık, sindirim sorunları, çiğneme veya yutma güçlüğü nedeniyle son üç ayda gıda alımı azaldı mı? 0 = şiddetli iştah kaybı	1 = orta derecede iştah kaybı
	2 = iştah kaybı yok
B. Son üç ayda kilo kaybı durumu 0 = 3 kg'dan fazla kilo kaybı	1 = bilmiyor
	2 = 1 ila 3 kg arasında ağırlık kaybı
	3 = kilo kaybı yok
C. Hareketlilik 0 = yatağa veya sandalyeye bağlı	1 = yaktan/sandalyeden kalkabilir ama dışarı çıkamaz
	2 = evden dışarı çıkar
D. Son üç ayda psikolojik stres veya akut hastalık geçirdi mi?	0 = evet 2 = hayır
E. Nöropsikolojik sorunlar 0 = şiddetli bunama veya depresyon	1 = hafif bunama
	2 = psikolojik sorun yok
F. Vücut Kütle İndeksi (BMI) (kg)/(boyun metre cinsinden karesi)	0 = BMI 19'dan az (19 dahil değil)
	1 = BMI 19 ila 21'den az (21 dahil değil)
	2 = BMI 21'den 23'e kadar (23 dahil değil)
	3 = BMI 23 veya üzeri
II. Değerlendirme	
G. Bağımsız yaşıyor (bakımevinde/hastanede değil) 1=Evet 0= Hayır	
H. Günde 3 adetten fazla reçeteli ilaç alma 0= Evet 1= Hayır	
I. Bası yarası ya da deri ülseri var 0= Evet 1= Hayır	
J.Hasta günde kaç öğün yemek yiyor? 0= 1 Öğün 1= 2 Öğün 2= 3 öğün	

K. Protein alımı için seçilen besinler

- Günde en az 1 porsiyon süt ürünü tüketiyor Evet Hayır
- Haftada 2 veya daha fazla porsiyon kurubaklagil veya yumurta tüketiyor Evet Hayır
- Her gün et, balık ve beyaz et tüketiyor Evet Hayır

0.0= Eğer evet sayısı 0 veya 1 ise

0.5=Eğer evet sayısı 2 ise

1= Eğer evet sayısı 3 ise

L. Her gün 2 veya daha fazla porsiyon meyve veya sebze tüketiyor mu?

0= Hayır 1= Evet

M. Her gün kaç bardak sıvı (su, meyve suyu, çay, kahve, süt vb.) tüketiyor

0.0= 3 bardaktan az

0.5= 3-5 bardaktan az

1= 5 bardaktan fazla

N. Yemek yeme şekli nasıl? 0= Yardımsız yemek yiyemiyor

1=Güçlkle bireysel yemek yiyebiliyor ama zorlanıyor

2= Sorunsuz bir biçimde kendi kendine yiyor

O. Beslenme durumu ile ilgili düşüncesi

0= Kötü beslendiğini düşünüyor

1=Kararsız

2= Kendisini hiçbir beslenme sorunu olmayan biri olarak görüyor

P. Aynı yaştaki kişilerle karşılaştırıldığında sağlık durumunu nasıl görüyor?

0.0= İyi değil

0.5= Bilmiyor

1= İyi

2 = Çok iyi

Q. Kol çevresi (santimetre, [cm])

- 0.0= 21'den az

- 0.5=21-22

- 1=22 veya daha fazla

R. Baldır çevresi (cm)

- 0=31'den az

- 1=31 veya daha fazla

Değerlendirme puanı (Tamamı maksimum 30 puan)

24-30 puan: Normal Nütrisyonel Durum

17-23,5 puan: Malnütrisyon Riski Altında

17 puan ve altı: Malnütrisyonlu

Depresyon, kilo kaybı, hareketlilik, ilaç tedavisi, bağımsız yaşama gibi birçok öğeyi içeren MNA, yalnızca beslenme durumunu belirlemekle kalmayarak, aynı zamanda kırılabilirlik durumu hakkında da bilgi vermektedir.(9)

2.3. Kısa Mini Nütrisyonel Değerlendirme (Short Form Mini Nutritional Assesment-MNA-SF)

MNA'nın uygulanması yaklaşık 10 ila 15 dakika sürmektedir. Bu süre bir tanı testi için makul bir uzunluktur, ancak bazı durumlarda birinci basamaktaki bir tarama görevlisi için çok uzun olabilmektedir. Kısa formun, orijinalin geçerliliğini ve kullanılabilirliğini koruyorsa, MNA'yı kısaltmak faydalı olacağı düşünüülerek 2001 yılında Rubenstein ve ark. MNA'yı geliştirmek için kullanılan verileri birleştirerek (881 katılımcı) MNA'nın kısa biçimli bir versiyonu olan Kısa Mini Nütrisyonel Değerlendirme'yi (MNA-SF) üretmiştir. MNA-SF skoru ≥ 11 normal olarak sınıflandırıldığında, yetersiz beslenmeyi öngörmek için duyarlılık %97.9, özgüllük %100 ve tanısal doğruluk %98.7 olarak bulunmuştur. MNA-SF'nin 6 sorusu vardır, zaman alıcı ve subjektif maddeleri ortadan kaldırarak yaklaşık 3 dakikada uygulanabilmektedir. MNA-SF, klinik beslenme durumuna göre yüksek tanısal doğruluğa, tam MNA ile yüksek korelasyona sahiptir ve serum albümini tahmininde MNA kadar iyidir. (10) MNA-SF, Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) Kılavuzları tarafından yaşlıların beslenme taraması için önerilen en yaygın kullanılan araçtır. (11) Tablo 3'de MNA-SF değerlendirme testi verilmiştir. (12)

Tablo 3.MNA-SF Formu

Mini Nütrisyonel Değerlendirme-SF	
A. İştahsızlık, sindirim sorunları, çiğneme veya yutma güçlüğü nedeniyle son üç ayda gıda alımı azaldı mı?	0 = şiddetli iştah kaybı 1 = orta derecede iştah kaybı 2 = iştah kaybı yok
B. Son üç ayda kilo kaybı durumu	0 = 3 kg'dan fazla kilo kaybı 1 = bilmiyor 2 = 1 ila 3 kg arasında ağırlık kaybı 3 = kilo kaybı yok
C. Hareketlilik	0 = yatağa veya sandalyeye bağlı 1 = yataktan/sandalyeden kalkabilir ama dışarı çıkamaz 2 = evden dışarı çıkar
D. Son 3 ayda psikolojik stres/akut hastalık geçirdi mi?	0 = evet 2 =hayır
E. Nöropsikolojik sorunlar	0 = şiddetli bunama veya depresyon 1 = hafif bunama 2 = psikolojik sorun yok
F1. Vücut Kütle İndeksi (BMI) (Vücut ağırlığı/kg)/(boyun metre cinsinden karesi)	0 = BMI 19'dan az (19 dahil değil) 1 = BMI 19 ila 21'den az (21 dahil değil) 2 = BMI 21'den 23'e kadar (23 dahil değil) 3 = BMI 23 veya üzeri
Eğer BMI değeri yoksa F1 sorusu yerine F2 sorusunu cevaplayın. F1 tamamlandıysa F2 sorusuna cevap vermeyin	
F2. . Baldır çevresi (cm)	0=31'den az 1=31 veya daha fazla
Tarama puanı (Tamamı en çok 14 puan) 12 puan veya üzeri: Normal Nütrisyonel Durum 8-11 puan: Malnütrisyon Riski Altında 0-7 puan: Malnütrisyonlu	

2.4. Prognostik Beslenme İndeksi (Prognostic Nutritional Index -PNI)

Beslenme durumu, hastaların prognozu ile yakından bağlantılıdır. 1979 yılında Dempsey ve ark. 161 hastanın retrospektif analizinde; serum albümin, serum transferrin, triseps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) ve gecikmiş deri hipersensitivitesinin (GDH), klinik olarak malnütrisyonun en iyi belirteçleri olduğunu kanıtlayarak, bunların göreceli nicel önemini Prognostik Beslenme

İndeksi'nde (PNI) somutlaştırmıştır. Bu indeks daha sonra 1980 yılında Buzby ve arkadaşları tarafından 100 ardışık gastrointestinal (GI) cerrahi hastasında prospektif olarak doğrulanmıştır. PNI, Buzby ve arkadaşları tarafından laboratuvar testlerindeki serum albümin düzeyi ve TLC ile hesaplanarak basit bir şekilde elde edilen beslenme ve immünolojik parametre olarak kabul görmüştür. 100 GI cerrahi hastasına prospektif olarak uygulandığında, bu indeks ameliyat öncesi nütrisyonel destek alacak hastaların rasyonel seçimine izin vererek, ameliyat riskinin doğru ve nicel bir tahminini sağlamıştır. (13) Tablo 4'te Dempsey ve ark tarafından geliştirilen PNI ve Buzby ve ark. tarafından geliştirilen PNI'nın formülü verilmiştir. (13) .

Tablo 4. PNI formülü

PNI Formülü (Dempsey ve ark.)	
PNI (%)= $158 - [16,6 (\text{Alb}) - 0,78(\text{TDKK}) - 0,26 (\text{TFN}) - 5,8 (\text{GDH})]$	<u>Değerlendirme</u> PNI: > %50 Yüksek risk %49-50 orta risk <%40 düşük risk
Alb: Serum Albümin (g/dl)	
TDKK: Triseps deri kıvrım kalınlığı (mm)	
TF: Serum Transferrin (mg/dl)	
(0: Reaksiyon yok, 1: reaksiyon <5 mm, 2: reaksiyon > 5 mm)	
PNI Formülü (Buzby ve ark.)	
PNI= serum albümin (g/dL)+[5× lenfosit sayısı (/mm ³)]	
<u>Değerlendirme</u>	
PNI >38 Normal Nütrisyonel Durum	
PNI 35-38 Malnütrisyon Riski	
PNI < 35 Yüksek Malnütrisyon Riski	

PNI'nın, sadece serum albümin konsantrasyonu ve periferik kanın lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanması formülün basitliği açısından avantajlı görülmektedir. Diğer değerlendirmelerden farklı olarak PNI, bir hastanın cerrahiden hemen önce beslenme durumunu değerlendirmek için de kullanılabilir. Ayrıca PNI'nin en avantajlı yönlerinden biri de zaman alıcı olmaması ve özel bir ekipman gerektirmemesidir. Bu nedenle rutin klinik uygulamaya kolayca entegre edilebileceği düşünülmektedir. (14)

2.5. Subjektif Global Değerlendirme (Subjective Global Assessment – SGA)

Subjektif Global Değerlendirme (SGA) 1987 yılında Detsky ve ark. tarafından öykü ve fizik muayenenin özelliklerine göre beslenme durumunu örnek

vakalar üzerinden değerlendiren klinik bir teknik olarak sunulmuştur. Hastanede yatan 202 hastaya GI cerrahi öncesi uygulanmıştır. Çalışmanın öncelikli amacı, klinisyenlerin SGA derecelendirmelerinin, klinisyenlere değerlendirmelerini temel almaları öğretilen bireysel klinik değişkenlerden ne ölçüde etkilendiğini belirlemektir. Çok değişkenli analiz, derecelendirmelerin en çok deri altı doku kaybı, kas kaybı ve kilo kaybından etkilendiğini göstermiştir. (15)

Beslenme durumunu teşhis etmeyi amaçlayan herhangi bir eğitilmiş sağlık uzmanı tarafından yatak başında doldurulan anket formatında bir araçtır. Muayeneyi yapan kişinin; kilo kaybı geçmişi, diyet alım değişiklikleri, GI ve fonksiyonel kapasite değişiklikleri, birincil hastalıkla ilgili metabolik stres derecesi, fizik muayene, deri altı kas kaybı ve sıvı birikimi gibi sorularla ilgili olarak subjektif analizi yoluyla, hastanın beslenme durumu SGA tarafından şu şekilde sıralanmaktadır: (A) iyi beslenmiş, (B) orta derecede (veya yetersiz beslenmiş olduğundan şüphelenilen), (C) ciddi derecede yetersiz beslenmiş. SGA'nın sayısal bir puanlama sistemi yoktur. SGA nispeten hızlı, non-invaziv ve düşük maliyetli olduğundan, cerrahi olmayan hasta grupları da dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, SGA yönteminin doğasında bulunan öznellik nedeniyle, doğruluğu muayene eden kişinin deneyimine bağlıdır ve bu özellikle eğitim hastanelerinde araç kullanımını sınırlayabilmektedir. (16) SGA, doktorun, hastanın beslenme durumunu değerlendirirken klinik yargıda bulunmasını sağlayan esnek bir araçtır; örneğin, yoğun diüretik tedavisi alan kronik böbrek hastalığı olan bir hastada yakın zamanda verilen kilo kaybının klinik önemi daha azdır. Bu esneklik, komorbiditelerin ve akut hastalıkların geleneksel beslenme parametrelerini karıştırabileceği ve sayısal puanlama algoritmalarının çok yönlü klinik durumu etkili bir şekilde yakalayamadığı yoğun bakım hastalarını değerlendirirken avantajlıdır. Bu nedenle SGA, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalar için değerli bir beslenme değerlendirme aracıdır. (17) Tablo 5'te SGA formu gösterilmiştir. (15)

Tablo 5.SGA Formu**A. Diyet Öyküsü****1. Vücut ağırlığında değişme**

- Son 6 ayda ağırlık kaybı: Miktar.....kg, Kayıp %
- Son 2 haftada değişiklik: arttı Değişmedi Azaldı

2. Besin alımında değişiklik

- Değişim olmadı Değişti Süre: hafta
- Türü: sub-optimal katı diyet tam sıvı diyet
- Hipokalorik diyet Starvasyon

3. Gastrointestinal Semptomlar (>2 hafta süreli)

- Yok
- Varsa ----- Bulantı Kusma Diare Anoreksi

4.Fonksiyonel Kapasite Değişme olmadı Değişti ise Süre: ... hafta

- Türü: sub-optimal çalışma ayakta yatakta

5. Hastalık ve beslenme gereksinimi

- Primer Tanı
- Metabolik Stres Düzeyi: Yok Düşük düzeyde
- Orta Düzeyde Yüksek Düzeyde

B. Fizik Muayene (Her biri için belirtin . Normal:0, Hafif:1, Orta:2, Ağır:3)

- Cilt altı yağ dokusu kaybı (triseps, göğüs)
- Kas Dokusu Kaybı (kuadriseps, deltoid)
- Ayak bileği ödemi
- Sakral Ödem
- Ascit

C. SGD Derecelendirme

- İyi beslenmiş Orta düzey malnütrisyon Ağır düzey malnütrisyon

Yetersiz beslenmenin ölçümü için üzerinde anlaşmaya varılmış bir “altın” standart olmamasına rağmen, SGA sıklıkla “referans standart” olarak kullanılmaktadır. (18)

SGA, Amerikan Parenteral ve Enteral Nutrisyon Derneği (ASPEN) , ESPEN ve Avustralya Diyetisyenler Derneği dahil olmak üzere birçok kuruluş tarafından onaylanmıştır . Ancak SGA, MNA gibi objektif değildir, bu nedenle yaşlı popülasyonda müdahale ve takip çalışmaları için pratik değildir. SGA'nın bir başka sınırlaması, hem yapısının hem de eşzamanlı geçerliliğinin düşük olmasıdır. (19-21)Vücut kompozisyonu analizinin olmaması göz önüne alındığında, SGA büyük ölçüde klinik becerilere ve onu kullanan uygulayıcının

bilgisine dayanmaktadır. Hastane ortamında yetersiz beslenen hastaların saptanmasına yardımcı olmak ve SGA'nın iyi bir doğruluk ve güvenilirliğini sağlamak için eğitim ve tazeleme kurslarının etkinliğini araştırmak için daha ileri çalışmalar gereklidir. (22)

2.6. Revize Edilmiş Subjektif Global Değerlendirme (Revised SGA)

SGA, 1996 yılında Bowers ve ark. tarafından, 36 İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte hastada spesifik kullanım için revize edilmiştir. Çalışma sonunda revize edilmiş SGA'nın kullanılması, hemşireler ve diyetisyenlerin hastanın yararına işbirliği içinde çalışması için önemli bir fırsatı temsil ettiği belirtilmiştir. (23)

Revize Edilmiş SGA' da, son madde olan beşinci maddede fizik muayene, somatik yağ ve kas dokusu kaybının derecesini ve sıvı tutulmasının varlığını değerlendirir. Somatik yağ depolarının kaybı, triseps, pazu, kaburgalar, dizler, kürek kemiği ve omuzlar dahil olmak üzere belirli vücut kısımlarında başparmak ve işaret parmağı arasındaki deri kıvrım kalınlığı manuel olarak değerlendirilerek belirlenebilir. Kas kaybı, uylukların, baldırların, sırtın, kolların ve şakakların kas yapısı gözlemlenerek belirlenir. Sıvı retansiyonu, çukur ödem için ayak bileklerinin veya sakral bölgenin palpe edilmesiyle değerlendirilir. Son olarak nihai SGA derecesi, klinisyen tarafından öznel olarak seçilir. (23)

Revize edilmemiş ilk haliyle halen kullanılmakta olan SGA'nın en büyük dezavantajı, beslenme durumunda meydana gelen değişiklikleri net olarak belirleyememesidir. Bu sınırlılıktan yola çıkarak 7 puanlı SGA (7p-SGA) yeniden revize edilmiştir. Değerlendirmede oluşturulan anket üzerinden son altı ay içinde vücut ağırlık kaybı, besin alımı, GI sorunları, kas kaybı ve fonksiyonel kapasite sorgulanmamaktadır. Hastalar 7-6 puan arasında ise iyi beslenmiş, 5-3 puan arası hafif orta düzeyde malnütrisyon, 2-1 puan arasındaysa yetersiz beslenmiş olarak kabul edilmektedir (24).Tablo 6'da 7 Puanlı SGA formu gösterilmektedir. (24)

Tablo 6.7-Puanlı SGA Formu

Subjektif Global Değerlendirme-7P

1)Son 6 aydaki kilo kaybı...kg

Puan	Ağırlık Kaybı
7	%0
6	<%3
5	3<%5
4	5<%7
3	7<%10
2	10<%15
1	≥%15

Eğer son 1 ay içerisinde ağırlık artışı eğilimi varsa 1 puan ekleyin, ağırlık azalışı eğilimi varsa 1 puan azaltın

2)Diyet Alımı (Son 2 hafta)

Puan	
7	İyi (tamamı)
6	>3/4 - <1 kadarı
5	Sınırdadır (1/2-3/4 kadarı) fakat artış var
4	Sınırdadır (1/2-3/4 kadarı) değişiklik yok veya azalış var
3	Yetersiz (<1/2 kadarı) fakat artış var
2	Yetersiz (<1/2 kadarı) değişiklik yok veya azalış var
1	Azalış (1/4)

3)Gastrointestinal Semptomlar

(2 haftadan uzun süre)

Bulantı Kusma Diyare

Puan	
7	Semptom yok
6	Çok nadir aralıklı sempt. (günde 1 kez)
5	Bazı semptom (günde 2-3 kez) düzelme var
4	Bazı sempt. (günde 2-3 kez) değişiklik yok
3	Bazı sempt. (günde 2-3 kez) kötüye gidiyor
1-2	Bazı ya da tüm sempt. (günde>3 kez)

4)Fonksiyonel Durum (Beslenme İle İlişkisi)

6-7	Tam fonksiyonel kapasite
3-5	Hafif orta derecede güç kaybı
1-2	Ciddi fonksiyonel kayıp(yatalak)

Beslenme Gereksinimlerini Etkileyen Hastalık Durumu

6-7	Artış yok (stres yok/çok az)
3-5	Hafif-orta derecede artış(stres orta)
1-2	Şiddetli artış (stres yüksek)

5)Kas Kaybı

(≥3 bölge)

6-7	Azalma yok
3-5	Hafif/orta azalma
1-2	Ciddi azalma

Yağ Deposu

6-7	Azalma yok
3-5	orta azalma
1-2	Ciddi azalma

Ödem

6-7	Ödem yok
3-5	Hafif-orta düzey ödem
1-2	Ciddi ödem

Beslenme Durumu Sınıflandırması	İyi Beslenmiş	Hafif-orta derecede malnütrisyon	Ağır Malnütrisyon
	7 6	5 4 3	1 2

Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) tarafından yayınlanan kronik böbrek hastalıklarında beslenme 2020 Güncel Klinik Uygulama Kılavuzu, beslenme durumunun değerlendirilmesi için 7p-SGA ve malnütrisyon inflamasyon skorunu (MIS) tavsiye etmektedir. (25) Yine 2021 yılında *Journal of Renal Nutrition* dergisinde yayınlanan başka bir çalışmada da Hemodiyalizde baskın olan spesifik zayıflama özellikleri göz önüne alındığında, iyi bilinen 7p-SGA ve MIS yöntemlerinin klinik ortamda daha faydalı olabileceği belirtilmiştir. (26)

2.7. Hasta Tarafından Oluşturulmuş-Subjektif Global Değerlendirme (Patient Generated-Subjective Global Assessment,PG-SGA)

Yetersiz beslenme bağlamında, PG-SGA, tarama, değerlendirme, girişimsel triyaj, risk faktörlerinin ve müdahaleye verilen yanıtın (veya bunların eksikliğinin) izlenmesini kapsayan doğrulanmış ve yaygın olarak kullanılan 4'ü 1 arada olarak tanımlanan bir araçtır. (27) Hasta Tarafından Oluşturulmuş-Subjektif Global Değerlendirme formu (PG-SGA) hastanın ilk sayfasını ve sağlık profesyonellerinin ikinci sayfasını doldurduğu iki sayfadan oluşmaktadır. Sağlık uzmanları tarafından yapılan fizik muayene; kasların, deri altı yağın ve ödemin görsel muayenesi ve palpasyonundan oluşmaktadır. (28) Hasta tarafından oluşturulan bileşenlerin değerlendirilmesine ve fizik muayeneye dayalı olarak, hastalar iyi beslenmiş (PG-SGA A), orta derecede yetersiz beslenmiş (PG-SGA B) veya ciddi derecede yetersiz beslenmiş (PG-SGA C) olarak sınıflandırılır. Genellikle onkoloji uygulamaları ve araştırmaları için önerilen bir beslenme tarama aracıdır. (27, 29)Ek olarak SGA ve PG-SGA, Beslenme ve Diyet Akademisi (AND) tarafından yürütülen malnütrisyon tarama araçlarının son kanıt analizi merkezi sistematik incelemesinde referans standart olarak kabul edilmiştir.(4)

Klinik ortamda önemli olan PG-SGA; hasta, akraba veya bakıcı tarafından tamamlanması kolay ve hızlıdır. PG-SGA'nın profesyonel bileşeni ek olarak toplam PG-SGA puanına dayalı girişimsel triyaj önerileri içermektedir. Böylece PG-SGA, yetersiz beslenmenin ciddiyetinin kategorik olarak derecelendirilmesine izin verir, beslenme triyajının önerdiği müdahalelere rehberlik eder ve yetersiz beslenme ve risk faktörlerinin tedavisine verilen yanıtın izlenmesini kolaylaştırır. (30) Tablo 7'de PG-SGA aracı, Tablo 8'de PG-SGA skorlaması için kullanılan tablolar, Tablo 9'da ise PG-SGA değerlendirme kategorileri gösterilmiştir. (27)

Tablo 7.PG-SGA Formu**PG-SGA (Hasta Odaklı Subjektif Global Değerlendirme)**

<p>1. Ağırlık(Tablo1 'e bakınız) Bugünkü ve son dönemde kiloma baktığımda: Şu sıralar vücut ağırlığımı yaklaşık,... kg Boy uzunluğum cm Bir ay önce yaklaşık vücut ağırlığımkg 6 ay önce yaklaşık vücut ağırlığım kg Son iki haftada ağırlığım: <input type="checkbox"/> azaldı (1) <input type="checkbox"/> değişmedi (0) <input type="checkbox"/> arttı (0) Kutu 1 <input type="text"/></p>	<p>2. Besin Alımı: Her zamankine göre; son bir ayda besin almım: <input type="checkbox"/> Değişmedi (0) <input type="checkbox"/> Normalden fazla (0) <input type="checkbox"/> Normalden az (1) <u>Şu sıralar yediğim:</u> <input type="checkbox"/> Normalden az miktarda normal besin(1) <input type="checkbox"/> Az sıvı besin (2) <input type="checkbox"/> Sadece sıvılar (3) <input type="checkbox"/> Sadece besinsel destekler (3) <input type="checkbox"/> Çok az bir şey (4) <input type="checkbox"/> Yalnız tüple ya da damardan besleniyorum (0) Kutu 2 <input type="text"/></p>
<p>3.Semptomlar: Son iki haftadır yemeye engel olan problemler (<i>uyanların tümünü işaretleyiniz</i>) <input type="checkbox"/> Yeme sorunun yok (0) <input type="checkbox"/> İştahım yok (3) <input type="checkbox"/> Bulantı (1) <input type="checkbox"/> Kusma (3) <input type="checkbox"/> Konstipasyon (1) <input type="checkbox"/> Diyare (3) <input type="checkbox"/> Ağızda yara (2) <input type="checkbox"/> Ağız kuruluğu (1) <input type="checkbox"/> Yiyecekler tatsız (1) <input type="checkbox"/> Kokusu kötü geliyor (1) <input type="checkbox"/> Yutkunma sorunun (2) <input type="checkbox"/> Hemen şişiyorum (1) <input type="checkbox"/> Ağrı; nerede (3)..... <input type="checkbox"/> Diğer (1) Kutu 3 <input type="text"/></p>	<p>4.Hareketlilik ve İş Görme: Geçtiğimiz ay hareketlilik seviyem için söyleyebileceğim, <input type="checkbox"/> Normaldi,yapmadığım bir şey yoktu (0) <input type="checkbox"/> Her zamanki gibi değildim, ama kalkıp normal işimi yapabiliyordum (1) <input type="checkbox"/> Çoğu şeyi yapmak istemiyordum, ama koltukta veya yatakta geçen zamanım günün yarısından azıydı (2) <input type="checkbox"/> Pek hareket edemedim, günün çoğu koltukta veya yatakta geçti (3) <input type="checkbox"/> Yatalak gibiydim,yataktan çıkamadım (3) Kutu <input type="text"/> 4 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">Kutuların Toplam Puanı (1-4) Kutu A <input type="text"/></div></p>

Kutu 1-4 hasta tarafından doldurulacaktır.**5. Hastalık ve Besin Gereksinimiyle İlişkili** (Tablo 2'ye bakınız)

Bütün anlamlı tanılar (belirtin).....

Birincil hastalığın evresi (biliniyorsa ya da uygunsuz yuvarlak içine alın)

I II III IV Diğer..... Yaş.....

6. Metabolik Gereksinim (Tablo 3'e bakınız)**7. Fiziksel** (Tablo 4'e bakınız)Tablo 2 den gelen sayısal puan B Tablo 3 den gelen sayısal puan C Tablo 4 den gelen sayısal puan D

Global değerlendirme (Tablo 5'e bakınız) <input type="checkbox"/> İyi besleniyor/ (SGA-A) <input type="checkbox"/> Orta malnütrisyon (SGA-B) <input type="checkbox"/> Ağır malnütrisyon(SGA-C)	Toplam PG-SGA skoru (A+B+C+D sayısal toplamı) <input type="text"/> (Aşağıdaki önerilere bakınız)
--	--

Nütrisyonel Değerlendirmeler

0-1: Şu anda bir müdahaleye gerek yok. Rutin, sık olarak tekrar değerlendirme

2-3: Semptom araştırılması (kutu 3) ve laboratuvar değerlerine uygun olarak belirlenen farmakolojik müdahalelerle birlikte hasta ve ailenin diyetisyen, hemşire veya diğer klinisyen tarafından eğitimi

4-8: Semptom araştırılmasının (kutu 3) belirttiği üzere hemşire veya doktorla bağlantılı bir şekilde diyetisyenin müdahalesini gerektirir.

≥9: Gelişmiş semptom tedavisi ve /veya besin öğelerinin verilme seçeneklerine olan ciddi ihtiyacı belirtir.

Tablo 8.PG-SGA Skorlaması İçin Kullanılan Tablolar

1. Kilo Kaybı Skorlaması Puanlamak için varsa 1 aylık ağırlık bilgisini yoksa 6 aylık bilgiyi kullanın. Eğer hasta son 2 hafta boyunca ağırlık kaybetmişse, ekstra 1 puan ekleyiniz.	2. Hastalıklar/Durum İçin Skorlama Kriterleri Puanlandırma; hastaya ait aşağıda belirtilen durumların her biri için 1 puan ekleyerek elde ediniz.																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>1 aydaki ağırlık kaybı</th> <th>Puan</th> <th>6 aydaki ağırlık kaybı</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< %10</td> <td>4</td> <td>>%20</td> </tr> <tr> <td>%5 – 9,9</td> <td>3</td> <td>%10 – 29,9 %6</td> </tr> <tr> <td>%3 – 4,9</td> <td>2</td> <td>– 9,9</td> </tr> <tr> <td>%2 – 2,9</td> <td>1</td> <td>%2 – 5,9</td> </tr> <tr> <td>%0 – 1,9</td> <td>0</td> <td>%0 – 1,9</td> </tr> </tbody> </table>	1 aydaki ağırlık kaybı	Puan	6 aydaki ağırlık kaybı	< %10	4	>%20	%5 – 9,9	3	%10 – 29,9 %6	%3 – 4,9	2	– 9,9	%2 – 2,9	1	%2 – 5,9	%0 – 1,9	0	%0 – 1,9	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategori</th> <th>Puan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kanser</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>AIDS</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Pulmoner veya kardiyak kaşeksi</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dekübit, açık yara veya fistül varlığı</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Travma varlığı</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>65 yaş üstü</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Kategori	Puan	Kanser	1	AIDS	1	Pulmoner veya kardiyak kaşeksi	1	Dekübit, açık yara veya fistül varlığı	1	Travma varlığı	1	65 yaş üstü	
1 aydaki ağırlık kaybı	Puan	6 aydaki ağırlık kaybı																															
< %10	4	>%20																															
%5 – 9,9	3	%10 – 29,9 %6																															
%3 – 4,9	2	– 9,9																															
%2 – 2,9	1	%2 – 5,9																															
%0 – 1,9	0	%0 – 1,9																															
Kategori	Puan																																
Kanser	1																																
AIDS	1																																
Pulmoner veya kardiyak kaşeksi	1																																
Dekübit, açık yara veya fistül varlığı	1																																
Travma varlığı	1																																
65 yaş üstü																																	
Tablo 1 skoru Kutu 1'e kaydedin <input type="text"/>	Tablo 2 skoru Kutu B'ye kaydedin <input type="text"/>																																

3. Metabolik Stres Skorlaması

Metabolik stres puanlaması; enerji ve protein ihtiyacının artması olarak bilinen birçok değişken tarafından belirlenmektedir. Hastaların ateşi >38,8 (3 puan) ve 10 mg kronik prednisone alıyorsa (2 puan) toplamda 5 puan eklenir.

Stres	Hiç (0)	Düşük (1)	Orta (2)	Yüksek (3)
Ateş	Ateş yok	>37 ve <38	>38 ve <38,8	>38,8
Ateşin süresi	Ateş yok	< 72 saat	72 saat	>72 saat
Steroidler	Steroid yok	Düşük doz (<10 mg prednisone eq/gün)	Orta doz steroid (>10 ve < 30 mg prednisone eq/gün)	Yüksek doz steroid (≥30 mg prednisone eq/gün)

Kutu 3 skoru Kutu C'ye kaydedin

4. Fiziksel Muayene

Kategorilerin tanımlanması: 0=eksiklik yok, 1+=hafif eksiklik, 2+=orta derece eksiklik, 3+=ciddi eksiklik. Bu kategorilerdeki eksikliklerin derecelendirilmesi puanlamaya eklenmez ancak klinik olarak eksikliğin derecelendirilmesinde kullanılır (ya da fazla sıvı varlığının değerlendirilmesinde)

Yağ Depoları					Sıvı Durumu				
Orbital yağ destekleri	0	1+	2+	3+	Bilek ödemi	0	1+	2+	3+
TDKK	0	1+	2+	3+	Sakral ödem	0	1+	2+	3+
Alt ekstremite yağı	0	1+	2+	3+	Ascit	0	1+	2+	3+
Global yağ kayıporanı	0	1+	2+	3+	Global Sıvı	0	1+	2+	3+
Kas Durumu									
Temporal kaslar	0	1+	2+	3+	Fiziksel muayene için puanlama skoru, total vücut kayıplarının tümünün subjektif değerlendirilmesi ile tespit edilir. Kayıp yok Skor = 0 puan Hafif kayıp Skor = 1 puan Orta kayıp Skor = 2 puan Kutu 4 skoru Kutu D'ye kaydedin <input type="text"/>				
Klavikal	0	1+	2+	3+					
Omuzlar (deltoidler)	0	1+	2+	3+					
Imterosseal kaslar	0	1+	2+	3+					
Skapula	0	1+	2+	3+					
Uyluk (quadriseps)	0	1+	2+	3+					
Baldır	0	1+	2+	3+					
Global kas durumu oranı	0	1+	2+	3+					

Tablo 9.PG-SGA Değerlendirme Kategorileri

	A	B	C
Kategori	İyi beslenmiş	Orta/malnütrisyon	Ciddi malnütrisyon
Ağırlık	Ağırlık kaybı yok/ son zamanlarda sıvısal olmayan ağırlık kazancı	1 ay içinde yaklaşık %5 veya 6 ay içinde %10 kilo kaybı (örn: sürekli ağırlık kaybı)	1 ay içinde >%5 veya 6 ay içinde >%10 kilo kayı (örn: sürekli kilo kaybı)
Besin alımı	Kayıp yok/ son zamanlarda belirgin gelişme var	Alımda kesin bir azalma	Alımda ciddi kayıp
Besin Etkisi Semptomları	Yok/ son zamanlarda yeterli alımı izin veren belirgin gelişme	Nütrisyon etkisi semptomları varlığı (Tablo 3)	Nütrisyon etkisi semptomları varlığı (Tablo 3)
Fonksiyon	Kayıp yok/son zamanlarda belirgin iyileşme var	Orta derecede fonksiyonel kayıp/ son zamanlarda kötüleşme	Ciddi fonksiyonel kayıp veya son zamanlarda kötüleşme
Fiziksel Kalemler	Kayıp yok veya kronik	Palpasyonda hafiften orta dereceye değişen SQ	Malnütrisyonun belirgin işaretleri (örn: SQ dokularda ciddi kayıp ve ödem varlığı)

Global PG-SGA değerlendirmesi (A,B veya C)=

2.8. Malnütrisyon Tarama Aracı (Malnutrition Screening Tool,MST)

Malnütrisyon Tarama Aracı (MST) 1999 yılında Ferguson ve meslektaşları tarafından , hastanede yatan hastaların yetersiz beslenme durumunu veya riskini saptamak için geliştirilmiştir. (31) Araştırmacılar, mevcut bilgileri kullanan, heterojen popülasyona uygun, profesyonel olmayan kişiler ve aile üyelerinin kullanabileceği hızlı ve kolay, ucuz ve invaziv olmayan, doğrulanmış bir tarama aracı geliştirmeyi amaçlayarak en yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı üreten soru kombinasyonu yapmışlardır. Çalışma sonucunda istemsiz ağırlık kaybı, varsa ağırlık kaybının düzeyi ve iştah kaybına yönelik 3 sorudan oluşan bir tarama aracı geliştirmişlerdir. Hastalar, malnütrisyon riski yok (<2 puan) ve malnütrisyon riski var (≥2 puan) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Tablo 10'da MST tarama aracı soruları ve puanlaması gösterilmiştir. (31)

Tablo 10.MST Formu

MST		
1. Son zamanlarda istemeden kilo verdiniz mi?		
Hayır = 0 Puan	Emin değilim/Evet	2 Puan
2. Evet ise ne kadar kilo (kg) verdiniz?		
	1–5	1 Puan
	6–10	2 Puan
	11–15	3 Puan
	>15	4 Puan
	emin değilim	2 Puan
3. İştahınızın azalması nedeniyle kötü mü besleniyorsunuz?		
Hayır= 0 Puan	Evet= 1Puan	
Değerlendirme- Toplam Puan		
0-1 Puan= Malnütrisyon riski Yok		
▪ Kalış süresi 7 günü aşarsa, yeniden tarayın ve gerektiği kadar tekrarlayın		
≥2 Puan = Malnütrisyon Riski Var		
▪ Beslenme tedavisini hızlı uygulayın. Riske bağlı olarak 24-72 saat içinde beslenme danışmanlığı yapın.		

1999 ve 2017 yılları arasında MST, en az dokuz farklı ülkede yataklı ve ayaktan tedavi merkezleri ile onkoloji kliniklerinde doğrulanmıştır. Elde edilen bu çalışmalarda MST'nin yetişkinlerde yetersiz beslenme riskini belirlemede orta derecede geçerlilik, orta derecede uyum ve orta derecede değerlendiriciler arası güvenilirlik sergilediği sonucuna ulaşılmıştır (1, 32-38). MST için kanıt gücü I. Derece olmakla beraber iyi/güçlü bir genelleştirilebilirliğe sahiptir. (4) Yapılan çalışmalarda MST tarama aracının bir zayıflık belirtisi olarak sorulan soruların öznel olmasından kaynaklı kalitesinin göreceli olması ve hasta iletişime kapalıysa aracın kullanımının etkisiz olması örnek verilmiştir. Bu durum yatan hastalarda çoğu tarama aracında görülebilen bir sorun türüdür. (1)

2.9. Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST)

Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (MUST) İngiliz Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (BAPEN) tarafından 2003 yılında, sağlık hizmet kuruluşlarında hem fazla hem de yetersiz beslenmeyi saptamak amacıyla sağlık uzmanları ve hastalardan oluşan çok disiplinli bir çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir.

Tipik olarak hastane ortamında malnütrisyon taraması için kullanılmakla birlikte klinik sonuçları tahmin etmek içinde kullanılabilir. (39) Araç, akut hastalık durumuna bağlı olarak BMI , kilo değişimi ve yetersiz diyet alımının bir değerlendirmesini içerir. Hastaları düşük (rutin klinik bakım), orta (gözlem) veya yüksek malnütrisyon riski (tedavi) olarak sınıflandırır. (39, 40) Ayrıca, taramanın ardından uygun tedavinin uygulanmasını sağlamak için dokümantasyon önerileri gibi tedavi yönetim kılavuzları sağlar. MUST, çok çeşitli bakımevi ve hastanelerle birlikte birçok hasta grubunda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Ancak, ESPEN tarafından temelde toplumda kullanılması önerilmektedir. (11) Tablo 11'de MUST beslenme tarama aracı gösterilmiştir (39).

Tablo 11.MUST Formu

MUST	
I. Aşama / BKİ (kg/m ²)	
0 Puan= ≥ 20.0 (>30 obez)	❖ Boy ve kilo alınmıyorsa, alternatif ölçümler ve subjektif kriterler kullanın.
1 Puan= 18.5-20.0	
2 Puan= ≤ 18.5	
II. Aşama / Ağırlık Kaybı (3-6 ay içinde Planlanmamış)	
0 Puan= $\leq \%5$	
1 Puan= $\%5-10$	
2 Puan= $\geq \%10$	
III. Aşama / Akut Hastalık	
2 Puan= > 5 gündür besin alımının olmaması	
• Akut hastalık etkisinin hastane dışında uygulanması pek olası değildir.	
Değerlendirme (Yetersiz Beslenme Yönetimi) Toplam Puan	
0 Puan= Düşük Risk (Rutin Klinik Bakım)	
• Taramayı tekrarlar -Hastane: her hafta -Bakım evleri: her ay -Toplum: Özel gruplar için her yıl (>75 yaş)	
1 Puan= Orta Risk (Gözetim)	
• Hasta hastane veya bakımevinde ise 3 günlük diyet alımı saptanmalı	
• Hastada gelişme olur veya besin alımı düzelir ise, az klinik ilgiye devam edilmeli; iyileşme olmaz ise klinik ilgi ve genel politika izlenmeli	
• Tarama tekrarlanmalı -Hastane : Her hafta -Bakım evleri: En az ayda 1	
-Toplum: En az ayda 2-3 kez	
≥ 2 Puan= Yüksek Risk (Tedavi)	
• Diyetisyene/ nütrisyon ekibine yönlendirilmeli, genel politika izlenmeli	
• Besin alımını geliştirin, besin desteği verin	
• Bakım planını izleyin ve gözden geçirin	
-Hastane : Her hafta -Bakım evleri: Her ay -Toplum: Her ay (İyileşme sağlanıncaya kadar)	

BAPEN, MUST'ı doğrulamış olup SGA dahil olmak üzere diğer araçlarla mükemmel bir uyum içinde olduğunu belirtmiştir. (41) AND, MUST'ın yüksek genel geçerliliğe, orta düzeyde uyum ve güvenilirliğe, güvenilir genelleştirilebilirliğe ve kanıt kalitesine sahip olduğu sonucuna varmıştır. (1) Hastanın boy uzunluğu ölçülemiyorsa; en son ölçülmüş boy uzunluğun sorulabilir, bu da bilinmiyorsa yerine geçebilen ölçümlerin (ulna uzunluğu, ön kol uzunluğu, diz boyu, kulaç genişliği) kullanılması önerilir. Eğer vücut ağırlığı ölçülemiyorsa; kol çevresi, baldır çevresi, subskapular deri kıvrım kalınlığı veya diz boyu ölçümleri kullanılarak hesaplanması önerilir. Alternatif olarak BMI hesabı için üst orta kol çevresi (MUAC) önerilir. (42)

2.10. Beslenme Risk Skoru (Nutrition Risk Score, NRS)

Beslenme Risk Skoru (NRS) besin alımına ek olarak altta yatan hastalıkla ilişkili stresin boyutunu değerlendiren basit, güvenli ve ucuz bir araçtır. Reilly ve ark. tarafından 1995 yılında geliştirilmiştir. BMI, kilo kaybı, iştah, disfaji ve hastalığın şiddeti gibi 5 farklı bileşen içermektedir. Hastalar, önerilen kesme noktalarına göre 0-3 puan düşük risk; 4-6 puan orta risk; ve 7-15 puan yüksek risk şeklinde sınıflandırılmıştır. Skorun kullanımı kolaydır, tüm hasta kategorileri ve yaşları için geçerlidir ve doğrulanmıştır. Beslenme Risk İndeksi (NRI) ve klinik izlenim ile iyi korelasyon göstermektedir. (43) Tablo 12' de NRS değerlendirme formu verilmiştir. (43)

Tablo 12. NRS Değerlendirme Formu

Beslenme Risk Skoru	Skor
1. Yetişkinler (>18 yaş). Son 3 aydaki kilo kaybı (istemsiz)	
- Kilo kaybı yok	0
- 0-3 kg kaybı	1
- >3-6 kg kaybı	2
- 6 kg ve fazlası	3
2. BMI	
- 20 ve fazlası	0
- 18-19	1
- 15-17	2
- 17'den az	3
3. İştah	
- İştah iyi, günde 3 öğünün çoğunu (veya eşdeğerini) tüketir	0
- İştahsızlık, verilen öğünlerin yarısından az (veya eşdeğeri) tüketme	2
- İştah yok ya da yoka yakın, yemek yiyememe	3
4. Yeme kabiliyeti, yeme tutumu	
- Yemek yemede zorluk yok, bağımsız olarak yemek yiyebiliyor. İshal veya kusma yok	0
- Yiyeceklerle ilgili sorunlar, örneğin özel çatal bıçak takımı ihtiyacı.	1
Kusma/hafif ishal/yetersizlik	
- Yutma zorluğu. Protezlerle ilgili problemler, gıda alımını etkiler. Çiğneme ile ilgili problemler, gıda alımını etkiler. Yavaş beslenme . Orta derecede kusma ve/veya ishal. Beslenme konusunda desteğe ihtiyacı var (örneğin fiziksel engelli).	2
- Yiyecekleri ağızdan alamıyor. Yutkunamıyor (tam disfaji). Şiddetli kusma ve/veya ishal. Malabsorpsiyon.	3
5. Stres Faktörü	
- Stres Faktörü Yok	0
- Hafif- Küçük cerrahi. Küçük enfeksiyon.	1
Orta -Kronik hastalık. Büyük ameliyat. Enfeksiyonlar. Kırıklar. Bası yaraları/Enflamatuvar barsak hastalığı.Diğer gastrointestinal hastalıklar.	2
- Şiddetli-Çoklu yaralanma. Çoklu kırık/yanık.Çoklu derin bası yaraları/-ülserleri. Şiddetli sepsis. Karsinom/malign hastalık	3
<u>TOTAL SKOR</u>	

2.11. *Nütrisyonel Risk Taraması-2002 (Nutritional Risk Screening, NRS-2002)*

Nütrisyonel Risk Taraması-2002 (NRS-2002) ESPEN çalışma grubunun bir parçası olan Kondrup ve ark. tarafından 2002 yılında geliştirilmiştir. Kondrup ve ark. 128 randomize kontrollü çalışmanın geriye dönük analizi sonucu beslenme desteğinden yararlanacak kişileri tahmin etmek için hastalık şiddetini ve beslenme durumunu kullanan bir sistem geliştirmiştir. (44) NRS-2002, klinik sonuçlar açısından doğrulanmış ilk beslenme değerlendirme aracıdır, yoğun bakım hastaları dahil hastanede yatan tüm hastalarda kullanılmak üzere tasarlanmıştır.(44)

NRS-2002, üç beslenme parametresinden yararlanılarak hesaplanmıştır ve toplam 6 puandır. (11) ESPEN kılavuzları tarafından önerilen beslenme tarama aracı olan NRS-2002 aşağıdaki parametreler hakkında dört soru içeren bir başlangıç taraması içermektedir: BMI (<20.5 ise), vücutta kilo kaybının varlığı, son üç ayda ya da son bir hafta içinde düşük diyet alımının varlığı ve hastalığın şiddeti. Bu sorulardan herhangi birine verilen evet yanıtı durumunda tarama kısmına geçilmesi gereklidir. Tarama kısmında, bozulmuş beslenme durumu ve hastalığın şiddeti değerlendirilmektedir. Ek olarak hasta 70 yaş üstü ise skorlamada ek bir puan daha verilir. Sonuçta beslenme riski, elde edilen tüm puanların toplanmasından sonra şu şekilde belirlenir: <3 risksiz veya düşük riskli, ≥3 ise yüksek riskli. Tablo 13’de NRS-2002 formu gösterilmiştir. (11)

Tablo 13.NRS-2002 Formu

Bozulmuş Beslenme Durumu		Hastalığın Şiddeti	
Yok 0 Puan	Normal beslenme durumu	Yok 0 Puan	Normal beslenme gereksinimleri
Hafif 1 Puan	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da Geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75’inin altında	Hafif 1 Puan	Kalça kemiğinde kırık* özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji
Orta 2 Puan	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da BKİ 18.5 – 20.5 + genel durum bozukluğu ya da Geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50’si	Orta 2 Puan	Majör abdominal cerrahi*, İnme* Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite

Şiddetli 3 Puan	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da BKİ < 18.5 + genel durum bozukluğu ya da Geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli 3 Puan	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, <i>Yoğun Bakım hastaları</i> (APACHE > 10)
Skor	+	Skor	=Toplam Puan
Yaş	>70 yaş ise toplam skora 1 ekle	= yaşa göre düzeltilmiş toplam skor	

Skor ≥3 : Hasta beslenme açısından risk altındadır ve bir beslenme bakım planı başlatılır.

Skor <3: Hasta haftada bir taranmalı. Eğer majör operasyon planı varsa ilişkili risk durumundan kaçınmak için önleyici bir nütrisyon planı geliştirilmelidir.

NRS-2002, *işaretli, bu tanıya sahip hastaların kategorizasyonunu doğrudan desteklediğini gösterir. *İtalik* olarak gösterilen teşhisler , aşağıda verilen prototiplere dayanmaktadır. Nütrisyon riski, o andaki nütrisyon durumu ve bunun stres metabolizması nedeniyle artan gereksinimlere bağlı olarak bozulması riski şeklinde tanımlanır.

Hastalığın derecesine ilişkin prototipler:

Skor=1: Kronik hastalığı olup komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatan bir hasta. Halsiz – düşkün durumdadır ancak düzenli olarak yataktan kalkabilir. Protein gereksinimleri artmıştır ancak oral diyet ya da suplemanlarla karşılanabilir.

Skor=2: Majör abdominal cerrahi gibi bir hastalık nedeniyle yatağa bağlı bir hasta. Protein gereksinimleri yüksek, klinik beslenme yöntemleri gerekli ve bu sayede açıkları kapatılabilir

Skor=3: Ventilasyon desteği altındaki yoğun bakım hastası. Protein gereksinimleri yüksek ve klinik beslenme yöntemleriyle karşılanamıyor. Protein yıkımı ve azot kaybı önemli ölçüde azaltılabilir.

Araştırmalar, kullanıcı uyumunun yüksek olduğunu ve aracın neredeyse her durumda kullanılabileceğini göstermektedir. (45) AND, NRS-2002'yi sınırlı genellenebilirlik, orta düzey kanıt gücü ve orta düzeyde genel geçerlilik ile derecelendirmiştir. (1) NRS-2002 hızlı ve kullanımı kolaydır. MUST'a benzer şekilde, ön değerlendirme kısmı için doğru bir boy ve kilo ölçümü gereklidir. Uygulayıcıların boy veya kilo alamamaları durumunda, yine yedek ölçümler önerilmektedir. (28) ESPEN, hastanede yatan tüm hastalarda;

ASPEN ise tüm kritik hastalarda yetersiz beslenme taraması için NRS-2002'nin kullanılmasını önermektedir. (11, 46, 47) Aracın, yetersiz beslenme riskini belirlemek için değil, beslenme desteğinden yararlanabilecek hastaları belirlemek için tasarlandığı unutulmamalıdır. (28)

2.12. Beslenme Risk İndeksi (Nutritional Risk Index, NRI)

NRI, 1988 yılında geliştirilmiştir. Serum albümini ve kilo kaybı kullanılarak formül ile hesaplanmaktadır. (48) Elde edilen puana göre; >100 iyi beslenme, 97,5–100 hafif yetersiz beslenme, 83,5–97,5 orta düzeyde yetersiz beslenme, <83,5 şiddetli yetersiz beslenme olarak değerlendirilir. NRI, cerrahi komplikasyonları ve mortalite tahminini en iyi düzeyde saptamak için tasarlanmış olup beslenme desteğinden en yüksek oranda yararlanabilecek hastaları belirlemeyi amaçlamaktadır. (40, 48) Tablo 14'te NRI hesaplaması gösterilmektedir. (48)

Tablo 14.NRI Formülü

NRI
$NRI = 1.519 \times \text{albümin (g/dl)} + 41.7 \times \text{mevcut ağırlık/normal ağırlık}$
Değerlendirme: >100 iyi beslenme
97,5–100 hafif yetersiz beslenme
83,5–97,5 orta düzeyde yetersiz beslenme
<83,5 şiddetli yetersiz beslenme

NRI'nin duyarlılığı ve özgüllüğü GI kanser tanılı dört çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalardan biri olan Faramarzi ve ark., 2013 yılında kolorektal kanser hastalarında NRI ile PG-SGA'yı karşılaştırmış ve orta düzeyde duyarlılık/özgüllük bulmuştur. Diğer çalışmalarda benzer şekilde NRI, mide ve kolorektal kanserli hastalarda orta düzeyde duyarlılık belirtmektedir. (40, 49) Bu bilgilerin yanı sıra biyokimyasal (albumin) belirteçlere her zaman kolayca erişilebilir olunmadığından, NRI bir tarama aracından beklenen “hızlı ve kolay” olma tanımını karşılamamaktadır. (40)

2.13. Kısa Beslenme Değerlendirme Anketi (Short Nutritional Assessment Questionnaire ,SNAQ)

Kısa Beslenme Değerlendirme Anketi (SNAQ) Hollandalı diyetisyenler tarafından geliştirilmiştir. Diyetisyenler ve hemşireler tarafından kullanılacak, tamamlanması 5 dakikadan az sürecek, hesaplama gerektirmeyen ve puana

dayalı bir tedavi planına bağlanabilecek bir tarama aracıdır. Bu tarama aracını geliştirmek üzere 200 onkoloji ve cerrahi hastası üzerinde yapılan çalışma sonucunda beslenme durumunu ve yetersiz beslenme riskini en iyi tahmin eden üç soru belirlenmiş ve SNAQ'un %75'lik bir duyarlılık, %83'lük özgüllük ve yüksek yorumlayıcılar arası tekrarlanabilirliğe sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Her soruya verilen cevap toplamda maksimum 5 puan ile sınırlandırılmaktadır. Elde edilen toplam puan düşük malnütrisyon riski, orta malnütrisyon riski ve yüksek malnütrisyon riski olarak 3 gruba ayrılır. Daha sonra her kategori, ek beslenme ürünleri, atıştırma ve diyetisyen tarafından verilen beslenme tedavisi dahil olmak üzere farklı bakım planları ile ilişkilendirilir. (50) AND, SNAQ' u orta düzeyde geçerlilik, güvenilirlik, genellenebilirlik ve güvenilir kanıt kalitesi ile sınıflandırmıştır. (1) Tablo 15'de SNAQ değerlendirme formu yer almaktadır. (50)

Tablo 15. SNAQ Formu

SNAQ	
1. "İstemedi kilo mu verdiniz?"	Son 6 ayda 6 kg'dan fazla (3 puan) Son bir ayda 3 kg'dan fazla (2 puan)
2. "Geçen ay içinde iştah azalması yaşadınız mı?"	(1 puan)
3. "Geçen ay boyunca ek beslenme ürünleri veya tüple beslenme kullandınız mı?"	(1 puan).
Değerlendirme	0-1 Puan: Düşük Malnütrisyon Riski 2 Puan: Orta Malnütrisyon Riski ≥ 3 Puan : Yüksek Malnütrisyon Riski.

Yapılan çalışmalarda SNAQ'nın doğrulama yönteminin aracın zayıflık belirtisi olduğundan bahsedilmektedir. Bunun nedeni diğer beslenme tarama araçlarının çoğunun SGA'yı veya eksiksiz bir diyetisyen değerlendirmesini kullanırken; SNAQ'un, ASPEN yönergelerine uymayan bir malnütrisyon tanımı kullanmış olmasındandır. (51) Ayrıca MST'ye benzer şekilde, hasta iletişim kuramıyorsa, aracı kullanmanın zor olabileceği de bir diğer zayıflık türüdür. (28)

2.14. Kritik Hastalarda Beslenme Riski (Nutrition Risk in the Critically ill, NUTRIC)

Kritik Hastalarda Beslenme Riski (NUTRIC) skoru, hangi kritik hastaların agresif beslenme desteğinden en yüksek faydayı göreceğini belirlemek için Heyland ve arkadaşları tarafından 2011 yılında geliştirilmiştir. Geleneksel

bir tarama aracı olarak kabul edilmemektedir. NUTRIC skoru başlangıçta açlık, inflamasyon, beslenme durumu ve klinik sonuçları birbirine bağlayan kavramsal bir model kullanılarak geliştirilmiştir. Bu modelden yola çıkarak araştırmacılar, her bir yapıyı temsil edecek değişkenleri belirlemişlerdir. Daha sonra üç cerrahi YBÜ’de ileriye dönük, gözlemsel bir çalışmanın ikincil analizini tamamlamışlardır. Çalışma sonucunda klinik sonuçların en iyi öngörücüleri olarak yaş, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru, komorbidite sayısı, hastaneden YBÜ’ye kabule kadar geçen gün sayısı ve interlökin-6 (IL-6) kombinasyonunu bulmuşlardır. IL-6’ya erişim mümkün değilse değiştirilmiş bir NUTRIC’de kullanılabilir. NUTRIC puanı ≥ 6 , yüksek malnütrisyon riski ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir ve agresif beslenme desteğini garantilemektedir. NUTRIC puanı < 6 puan, düşük malnütrisyon riskini göstermektedir. Değiştirilmiş NUTRIC puanı ≥ 5 ise yine aynı kötüleşen klinik sonuçlarla ilişkilidir (52). ASPEN, kritik durumdaki hastaları taramak için NUTRIC skorunu önermektedir. (47) Tablo 16’da NUTRIC Formu yer almaktadır. (52)

Tablo 16. NUTRIC Formu

NUTRIC skorundaki değişkenler	Aralık	Puan
Yaş	< 50	0
	50-75	1
	≥ 75	2
APACHE II	< 15	0
	15 - < 20	1
	20 - < 28	2
	≥ 28	3
SOFA	< 6	0
	6 - < 10	1
	≥ 10	2
Eşlik Eden Hastalıklar/Komorbiditeler	0-1	0
	≥ 2	1
Hastaneden yoğun bakım ünitesine kabule kadar geçen gün sayısı	< 1	0
	≥ 1	1
IL-6	< 400	0
	≥ 400	1
Değerlendirme	Toplam Puan 0-10	
< 6 Düşük Malnütrisyon	Riski	≥ 6 Puan Yüksek Malnütrisyon Riski

Bir YBÜ düzenli olarak APACHE II veya SOFA skorlaması yapıyorsa, NUTRIC puanının uygulanması kolaylaşmaktadır, ancak elle hesaplamak veya elektronik tıbbi kayıtlara programlamak zor ve zaman alıcı olabilir. Ek olarak birçok sağlık kuruluşu artık NUTRIC puanı için doğrulanmayan APACHE puanının (APACHE IV) daha yeni bir sürümünü kullanmaktadır. (47, 52, 53)

2.15. Geriatrik Beslenme Risk İndeksi (Geriatric Nutrition Risk Index,GNRI)

İndeks ilk olarak 2005 yılında Bouillanne ve arkadaşları tarafından hastanede yatan yaşlılardaki malnütrisyon ile mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek ve yaşlılarda kullanılması amaçlanan bir beslenme risk indeksi olması için geliştirilmiştir. (54) Geriatrik Beslenme Risk İndeksi (GNRI) kolaylıkla temin edilebilen ve invazif olmayan bir tarama aracıdır. Serum albümini ve mevcut vücut ağırlığının ideal vücut ağırlığına oranını hesaba katarak indeks skoruna ulaşılır . İdeal vücut ağırlığı, hastanın boyunu ve cinsiyetini dikkate alan Lorentz formülüne göre hesaplanır. Skor >98 normal kabul edilirken, 92-98, 82-91 ve <82 sırasıyla hafif, orta ve şiddetli malnütrisyonu yansıtır. (54) Geliştirilmesinden bu yana, uyumu düşük olmasına rağmen MNA'ya karşı da doğrulanmıştır. (55) Tablo 17'de GNRI formülü verilmiştir. (54)

Tablo 17.GNRI Formülü

GNRI	
GNRI = 1.489 × serum albümini, g/dL+41.7 × (kg/ideal vücut ağırlığı)	
Değerlendirme	Lorentz Formülü:
Beslenme riski yok (>98)	İdeal ağırlık (kg): 22 x boy karesi (m ²)
Düşük beslenme riski (92–98)	
Orta derecede beslenme riski (82–91)	
Şiddetli beslenme riski (<82)	

2.16. Beslenme Durumunun Kontrolü (Controlling Nutritional Status,CONUT)

Serum albümin konsantrasyonu, TLC ve toplam kolesterol konsantrasyonu kullanılarak hesaplanan Beslenme Durumunun Kontrolü (CONUT) beslenme durumunu değerlendirmek için 2005 yılında bir tarama aracı olarak geliştirilmiştir CONUT, basit ve ucuz bir bağışıklık-beslenme puanlama sistemidir. Toplam CONUT puanı 0-1 olması normal beslenme durumu olarak kabul edilirken, 2 -4, 5- 8 ve 9 -12 puan sırasıyla hafif, orta ve şiddetli yetersiz beslenmeyi

göstermektedir. (56) CONUT, konağın immün yanıt durumunu ve uzun vadeli beslenme etkilerini değerlendirmek için objektif bir indeks olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ek olarak, CONUT'un kolorektal kanser, özofagus kanseri ve mide kanseri gibi çeşitli malignitelerde prognostik faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. (57)Tablo 18'de CONUT değerlendirmesi gösterilmiştir. (56)

Tablo 18. CONUT Değerlendirmesi

CONUT		
Albümin, g/dL (skor):	TLC sayı/mL (skor):	Total kolesterolmg/dL
≥3.5 (0)	≥1600 (0)	>180 (0)
3.0–3.49 (2)	1200–1599 (1)	140–180 (1)
2.5–2.99 (4)	800–1199 (2)	100–139 (2)
< 2.5 (6)	< 800 (3)	< 100 (3)
Değerlendirme Puanı:	Normal (0–1)	
	Hafif yetersiz beslenme (2–4)	
	Orta (5–8)	
	Şiddetli (9–12)	

3. Literatür İncelemeleri

Konvansiyonel yetersiz beslenme değerlendirme araçlarına ek olarak, beslenmeriskiniölçmekveolumsuzterapötiksonuçlarıtahminetmekiçinkantitatif beslenme indeksleri oluşturulmuştur. Tüm bu indeksler, biyokimyasal ve klinik indekslerin rutin incelemesine dayanmaktadır ve beslenme değerlendirmesini basitleştirme ve dinamik sürveyansı kolaylaştırma avantajına sahiptir. Bu bilgiler ışığında 2021 yılında ESPEN 2015 kriterleri ile 192 özofagus kanserli hastada yetersiz beslenmeyi tespit etme ve perioperatif yönetimi yönlendirmede PNI, NRI, GNRI ve CONUT skorunun değerini araştırmayı amaçlayan bir çalışma yayınlanmıştır. (58) ESPEN 2015'e göre toplam 50 (%26.0) hastaya malnütrisyon tanısı konulmuş ve PNI<50, NRI<97.5, GNRI<92 ve CONUT skoru≥4 olan prevalans oranları sırasıyla %37,0, %44.8, %34.4 olarak tespit edilmiştir. Dört beslenme indeksi arasında, GNRI<92, ESPEN 2015 tarafından teşhis edilen malnütrisyon ile en yüksek duyarlılığı (%72.0) ve özgüllüğü (%78.9) ve en yüksek tanı tutarlılığını göstermiştir. Sonuç olarak, bu çalışma ile GNRI'nin azalmış yağsız kütle ve iskelet kasi kütlelerini izlemede, bozulmuş beslenmeyi belirlemede ve perioperatif morbiditeleri PNI, NRI ve CONUT skorlarına göre daha iyi tahmin etme üstünlüğü olduğu gösterilmiştir. (58)

Yatan hastalarda bireyselleştirilmiş beslenme desteği ile olağan bakım beslenmesini karşılaştıran İsviçre çapında çok merkezli, randomize bir klinik araştırmanın analizinde beş beslenme tarama ve değerlendirme aracına (NRS 2002, SGA, SNAQ, MNA ve MUST) dayalı olarak hastalar ileriye dönük düşük, orta ve yüksek malnütrisyona riskli olarak sınıflandırılmıştır. Dahil edilen 1866 hastada 1 yıllık genel mortalite %30,4 olarak bulunmuştur. Tüm tarama araçlarında yüksek malnütrisyona riski daha yüksek ölüm oranıyla ilişkilirken, SGA ve MNA, 3.17 ve 3.45 ayarlanmış olasılık oranlarıyla en güçlü ilişkiyi göstermiştir. Hem SGA'nın hem de MNA'nın, kötü klinik sonuçların öngörülmesiyle ilgili üstün performansını açıklarken malnütrisyona için tarama araçları değil, değerlendirme araçları olduğunu belirtmek ilginçtir. (59)

Kritik hastalığı olan erişkin hastalarda beslenme desteği tedavisinin sağlanması ve değerlendirilmesine yönelik Tıbbi Yoğun Bakım Derneği (SCCM) ve ASPEN kılavuzları, kritik hastalarda beslenme riskini değerlendirmek için NRS veya NUTRIC skorunun kullanılmasını önermektedir. Kritik hastalarda ağır malnütrisyona belirlenmesinde kullanılan araçları karşılaştıran bir çalışmada; YBÜ'deki 120 hasta üzerinde 4 beslenme tarama aracı değerlendirilmiştir. Bunlar; NRS, NUTRIC, ESPEN ve ASPEN tarafından önerilen yetersiz beslenme kriterleridir. Bu kriterler, SGA (C) olarak tanımlanan şiddetli malnütrisyona tanısında duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif prediktif değerleri (PPV) ve negatif prediktif değerleri (NPV) açısından test edilmiştir. Analizler sonucu 60 (%50), 17 (%14,2) ve 43 (%35,8) hasta sırasıyla SGA A, B ve C olarak sınıflandırılmıştır. Şiddetli malnütrisyona tanısında duyarlılık NRS, NUTRIC, ESPEN ve ASPEN için sırasıyla %79,1, %58,1, %65,1 ve %65,1, özgüllük %94,8, %74,0, %94,8 ve %98,7 olarak bulunmuştur. *NRS*, *ESPEN*, *ASPEN* ve *NUTRIC*'den daha yüksek PPV'ye ve NPV'ye sahiptir. NUTRIC, bir YBÜ'de şiddetli yetersiz beslenmenin teşhisinde en az etkili genel performansına sahip olmuştur. (60) Ek olarak 593 inme hastasıyla yapılan bir çalışmada; daha yüksek tahmin gücüne sahip oldukları ve hem kısa vadeli hem de uzun vadeli sonuçları tahmin edebildikleri için inme hastalarında beslenme desteğini yönlendirmede MUST ve NRS-2002'nin kullanılması önerilmiştir. (61)

2022 yılında Cezayir'de hastanede yatan 105 hasta ile en geçerli beslenme tarama araçlarını belirlemek için SGA'ya karşı 3 tarama aracının geçerliliğini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada; MST, MUST, ve SNAQ ile yetersiz beslenme riski belirlenmiştir. Malnütrisyona riski MUST ile en yüksek (%52,38) ve MST ile en düşük (%22,86) değere sahip olmuştur. Tüm tarama araçları, referans yöntemine (SGA) kıyasla orta düzeyde güvenilirlik, geçerlilik bildirmiştir. Ayrıca MUST, diğer araçlara kıyasla en iyi hassasiyeti göstermiştir. (62)

Klinik uygulama kılavuzları (CPG) klinik uygulama ve sonuçlarda değişkenlik yaratan malnütrisyonun tipini ve şiddetini belirlemek için kilit bir süreç olan beslenme değerlendirmesi yapmak için çeşitli yöntemler ve kriterler önermektedir.(63) 2022 yılında *Clinical Nutrition ESPEN* dergisinde yayınlanan toplamda 18 CPG'nin kapsamlı incelendiği bir çalışmada; tüm CPG'ler de beslenme değerlendirmesi için en sık belirtilen kriterler gıda alımının azalması, kas kütlesi kaybı, kilo kaybı ve düşük BMI'dir. 18 CPG'nin 16'sı, yetersiz beslenmeyi değerlendirmeden önce beslenme taraması için bir araç kullanılmasını önermiştir. Kılavuzlarda önerilen beslenme tarama araçları arasında MUST,NRS-2002, MST,MNA,SGA bulunmuştur. Kapsamlı inceleme sonucunda en çok bahsedilen araç SGA olmuştur. Bu bilgilerin yanı sıra CPG'lerin hiçbiri, beslenme değerlendirmesi için belirli kriterleri veya araçları kullanmak için net bir gerekçe sunmamıştır. (63)

2019 yılında *Nutrition and Cancer* dergisinde yayınlanan çalışmada kanser hastaları için onaylanmış beslenme tarama araçlarının sistematik incelemesi yapılmıştır. Çalışmada SGA, PG-SGA, MNA, MUST, PNI, NRS-2002 tarama araçları değerlendirilmiştir. PG-SGA, kanser hastalarında genel sağkalımı öngörmenin yanı sıra daha iyi duyarlılık, özgüllük ve pozitif ve negatif tahmin değerleri (sırasıyla %98, 82, 95 ve %93) göstermiştir. (64)

4. Sonuç

2017 yılı ESPEN kılavuzuna göre beslenme tarama yöntemleri konusunda fikir birliği yoktur. Nüfus türleri, sağlık politikaları ve katkıda bulunan çeşitli ek faktörlerdeki farklılıklar nedeniyle fikir birliği oluşturmak da zor gözükmektedir. Beslenme bozukluklarını erken tespit etmek için, doğrudan veya tarama araçları aracılığıyla elde edilebilen ağırlık, BMI ve gıda alımındaki değişikliğin düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (65). Malnütrisyon taramasının yapılmasını yaygınlaştırmak amacıyla ilk değerlendirmelerin bir parçası olan kliniklerde ve birinci basamak uygulamalarında beslenme tarama araçları kullanımı yaygınlaştırılabilir. Ek olarak devlet veya hükümet tarafından finanse edilebilecek standartlaştırılmış ulusal beslenme programları oluşturulabilir. Malnütrisyonu doğru bir şekilde değerlendirilmesinde profesyonel klinik karar zorunludur. Ayrıca tarama araçları sadece geliştirildikleri ve onaylandıkları popülasyonlarda uygulanmalıdır. Sonuç olarak, beslenme bakımı ülke genelinde hastanelerde, kliniklerde ve topluluklarda iyileştirme için önemli bir alana sahiptir.

Kaynakça

1. Skipper A, Coltman A, Tomesko J, et al. Position of the academy of nutrition and dietetics: malnutrition screening tools for all adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2020;120(4):709-13.
2. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012;112(5):730-8.
3. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition*. 2017;36(1):49-64.
4. Skipper A, Coltman A, Tomesko J, et al. Adult malnutrition (undernutrition) screening: an evidence analysis center systematic review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2020;120(4):669-708.
5. De Jong P, Wesdorp R, Volovics A, Roufflart M, Greep J, Soeters P. The value of objective measurements to select patients who are malnourished. *Clinical nutrition*. 1985;4(2):61-6.
6. Guigoz Y. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Geyontol*. 1994;4(2):15-59.
7. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutrition reviews*. 1996;54(1):S59.
8. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15(2):116-22.
9. Soysal P, Isik AT, Arik F, Kalan U, Eyvaz A, Veronese N. Validity of the mini-nutritional assessment scale for evaluating frailty status in older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2019;20(2):183-7.
10. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(6):M366-M72.
11. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition*. 2003;22(4):415-21.
12. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for

identification of nutritional status. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(9):782-8.

13. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *The American Journal of Surgery*. 1980;139(1):160-7.

14. Hayashi J, Uchida T, Ri S, et al. Clinical significance of the prognostic nutritional index in patients undergoing cardiovascular surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;68(8):774-9.

15. Detsky AS, Baker J, Johnston N, Whittaker S, Mendelson R, Jeejeebhoy K. What is subjective global assessment of nutritional status? *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1987;11(1):8-13.

16. da Silva Fink J, de Mello ED, Beghetto MG, Luft VC, de Jezus Castro SM, de Mello PD. Nutritional Assessment Score: A new tool derived from Subjective Global Assessment for hospitalized adults. *Clinical Nutrition*. 2018;37(2):706-11.

17. Coltman A, Peterson S, Roehl K, Roosevelt H, Sowa D. Use of 3 tools to assess nutrition risk in the intensive care unit. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;39(1):28-33.

18. Isenring EA, Banks M, Ferguson M, Bauer JD. Beyond malnutrition screening: appropriate methods to guide nutrition care for aged care residents. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012;112(3):376-81.

19. Dent E, Hoogendijk E, Visvanathan R, Wright O. Malnutrition screening and assessment in hospitalised older people: a review. *The journal of nutrition, health & aging*. 2019;23(5):431-41.

20. Lochs H, Allison S, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clinical nutrition*. 2006;25(2):180-6.

21. Watterson C, Fraser A, Banks M. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of malnutrition in adult patients across the continuum of care, *Nutr Diet*, № 66, c. S1; 2009.

22. Steenson J, Vivanti A, Isenring E. Inter-rater reliability of the Subjective Global Assessment: a systematic literature review. *Nutrition*. 2013;29(1):350-2.

23. Bowers JM, Dols CL. Subjective global assessment in HIV-infected patients. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 1996;7(4):83-9.

24. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *Journal of Renal Nutrition*. 2004;14(4):191-200.

25. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD , et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76(3):S1-S107.

26. Avesani CM, Sabatino A, Guerra A, et al. A Comparative Analysis of Nutritional Assessment Using Global Leadership Initiative on Malnutrition Versus Subjective Global Assessment and Malnutrition Inflammation Score in Maintenance Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2021.

27. Jager-Wittenaar H, Ottery FD. Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2017;20(5):322-9.

28. House M, Gwaltney C. Malnutrition screening and diagnosis tools: Implications for practice. *Nutrition in Clinical Practice*. 2022;37(1):12-22.

29. Henriksen C, Paur I, Pedersen A, et al. Agreement between GLIM and PG-SGA for diagnosis of malnutrition depends on the screening tool used in GLIM. *Clinical Nutrition*. 2022;41(2):329-36.

30. Tobberup R, Jager-Wittenaar H, Sørensen J, Kopp LH, Svarstad P, Sætre P, et al. Translation and cultural adaptation of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA®). *Clinical nutrition ESPEN*. 2022;47:215-20.

31. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition*. 1999;15(6):458-64.

32. Wu M-L, Courtney MD, Shortridge-Baggett LM, Finlayson K, Isenring EA. Validity of the malnutrition screening tool for older adults at high risk of hospital readmission. *Journal of Gerontological Nursing*. 2012;38(6):38-45.

33. Nor Azian M, Suzana S, Romzi M. Sensitivity, Specificity, Predictive Value and Inter-Rater Reliability of Malnutrition Screening Tools in Hospitalised Adult Patients. *Malaysian Journal of Nutrition*. 2014;20(2).

34. Abbott J, Teleni L, McKavanagh D, Watson J, McCarthy A, Isenring E. A novel, automated nutrition screening system as a predictor of nutritional risk in an oncology day treatment unit (ODTU). *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(8):2107-12.

35. Young AM, Kidston S, Banks MD, Mudge AM, Isenring EA. Malnutrition screening tools: comparison against two validated nutrition assessment methods in older medical inpatients. *Nutrition*. 2013;29(1):101-6.

36. Bell J, Bauer J, Capra S. The malnutrition screening tool versus objective measures to detect malnutrition in hip fracture. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2013;26(6):519-26.

37. Isenring EA, Bauer JD, Banks M, Gaskill D. The Malnutrition Screening Tool is a useful tool for identifying malnutrition risk in residential aged care. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2009;22(6):545-50.
38. Lawson CS, Campbell KL, Dimakopoulos I, Dockrell ME. Assessing the validity and reliability of the MUST and MST nutrition screening tools in renal inpatients. *Journal of Renal Nutrition*. 2012;22(5):499-506.
39. Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, Ravasco P. Validation of the malnutrition universal screening tool (MUST) in cancer. *British journal of Nutrition*. 2012;108(2):343-8.
40. Deftereos I, Djordjevic A, Carter VM, McNamara J, Yeung JM, Kiss N. Malnutrition screening tools in gastrointestinal cancer: A systematic review of concurrent validity. *Surgical Oncology*. 2021;38:101627.
41. Elia M. The 'MUST' report. Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. 2003.
42. Neelemaat F, Meijers J, Kruizenga H, van Ballegooijen H, van Bokhorst-de van der Schueren M. Comparison of five malnutrition screening tools in one hospital inpatient sample. *Journal of clinical nursing*. 2011;20(15-16):2144-52.
43. Reilly H, Martineau J, Moran A, Kennedy H. Nutritional screening-evaluation and implementation of a simple nutrition risk score. *Clinical nutrition*. 1995;14(5):269-73.
44. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Group AahEW. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition*. 2003;22(3):321-36.
45. Rasmussen HH, Holst M, Kondrup J. Measuring nutritional risk in hospitals. *Clinical epidemiology*. 2010;2:209.
46. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(1):429-35.
47. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2016;40(2):159-211.
48. Buzby G, Williford W, Peterson O, et al. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *The American journal of clinical nutrition*. 1988;47(2):357-65.

49. Faramarzi E, Mahdavi R, Mohammad-Zadeh M, Nasirimotlagh B. Validation of nutritional risk index method against patient-generated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients. *Chinese journal of cancer research*. 2013;25(5):544.

50. Kruizenga HM, Seidell J, de Vet HC, Wierdsma N. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the short nutritional assessment questionnaire (SNAQ©). *Clinical nutrition*. 2005;24(1):75-82.

51. Skipper A, Ferguson M, Thompson K, Castellanos VH, Porcari J. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;36(3):292-8.

52. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Critical care*. 2011;15(6):1-11.

53. Jeong DH, Hong S-B, Lim C-M, et al. Comparison of accuracy of NUTRIC and modified NUTRIC scores in predicting 28-day mortality in patients with sepsis: a single center retrospective study. *Nutrients*. 2018;10(7):911.

54. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(4):777-83.

55. Cereda E, Pusani C, Limonta D, Vanotti A. The ability of the Geriatric Nutritional Risk Index to assess the nutritional status and predict the outcome of home-care resident elderly: a comparison with the Mini Nutritional Assessment. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(4):563-70.

56. De Ulíbarri JI, González-Madroño A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutricion hospitalaria*. 2005;20(1):38-45.

57. Uemura S, Iwashita T, Ichikawa H, et al. Impact of Controlling nutritional status (CONUT) in patients with unresectable advanced pancreatic cancer receiving multi-agent chemotherapy: A single center, retrospective cohort study. *Pancreatology*. 2022;22(2):304-10.

58. Wang P-y, Chen X-k, Liu Q, et al. Application of four nutritional risk indexes in perioperative management for esophageal cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2021;147(10):3099-111.

59. Stalder L, Kaegi-Braun N, Gressies C, et al. Prospective validation of five malnutrition screening and assessment instruments among medical inpatients: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2022.

60. Rattanachaiwong S, Zribi B, Kagan I, et al. Comparison of nutritional screening and diagnostic tools in diagnosis of severe malnutrition in critically ill patients. *Clinical Nutrition*. 2020;39(11):3419-25.
61. Zhang M, Ye S, Huang X, et al. Comparing the prognostic significance of nutritional screening tools and ESPEN-DCM on 3-month and 12-month outcomes in stroke patients. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):3346-53.
62. Boutata FZ, Bencharif M, Abdessemed D. Validity of four nutritional screening tools against subjective global assessment for inpatients with non communicable diseases. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2022.
63. Soriano-Moreno DR, Dolores-Maldonado G, Benites-Bullón A, et al. Recommendations for nutritional assessment across clinical practice guidelines: A scoping review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022.
64. Mendes NP, Barros TAd, Rosa CdOB, Franceschini SdCC. Nutritional screening tools used and validated for cancer patients: a systematic review. *Nutrition and cancer*. 2019;71(6):898-907.
65. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition*. 2017;36(1):11-48.

BÖLÜM XXIV

İKLİMSEL DEĞİŞİKLİKLER VE ZOONOZ HASTALIKLAR

Climatic Changes and Zoonotic Diseases

Dilek MUZ^{1*} & Mustafa Necati MUZ²

¹(Doç. Dr.): Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, e-mail: dilekmuz@nku.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9358-8103

²(Prof. Dr.): Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, mustafamuz@nku.edu.tr, ORCID: /0000-0002-1769-8498

*Sorumlu yazar email:dilekmm@gmail.com

1. Giriş

Toplum sağlığı açısından yüksek risk taşıyan zoonoz hastalıklar yanında yüksek prevalansa sahip enfeksiyöz ajanlar iklim değişikliği bağlamında tıbbi öneme sahiptir. İklim değişikliği süreci birçok patojenin bulaşmasını ve salgınların ortaya çıkma ihtimalini arttırmaktadır. Tıbbi önemi yeni anlaşılan veya yeniden dikkat çeken bazı patojenlerin, iklim değişikliklerine bağlı olarak, alışılan veya bilinenlerin dışında farklı sonuçlara neden olabilecek yeni adaptasyonlar geçirdikleri tespit edilmiştir (1). Özellikle artan sıcaklık değişimlerine bağlı ortaya çıkan ekolojik değişkenliğin parazit, konak ve aralarındaki bulaşma özellikleri üzerindeki etkileri, makro ve mikro boyuttaki yeni etkileşimleri kaygı uyandırmaktadır. Örneğin bazı patojenler yeni salgınlara yol açmadan önce enfekte edecekleri konaklara eskisinden daha etkili ve hızlı ulaşabilmektedirler (2). Enfeksiyon kaynağı viral, bakteriyel, paraziter ve fungal patojenler dış faktörlerle sürekli etkileşimde olduklarından değişen çevresel olaylardan kolayca etkilenecek hızla adapte olurken, onların hedefi noktasındaki özellikle omurgalı konaklar, değişen şartlara aynı hızda adapte olamazlar. Salgın

hastalıkların oluşumunda önemi bulunan konak-patojen arasındaki adaptasyon başarısı, karşılıklı etkileşimin doğal akış hızının korunması, salgınların ortaya çıkış süreci veya etkenlerin yeniden görülme sıklığını etkileyen biyolojik denge unsurları arasındadır.

Yerküre ve atmosferde gözlenen kökeni farklı değişkenlere dayanan anormal koşullar, küresel ısınma ve iklim değişikliği sorununu ortaya çıkarmaktadır (1). İklim değişiklikleri insan ve hayvan popülasyonlarını olumsuz etkiler. İklim değişikliğinin vektör kaynaklı bulaşıcı hastalıklar başta olmak üzere pek çok bulaşıcı hastalığın ortaya çıkışı, insidans artışı veya yeniden ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmiştir (3, 4). Popülasyonların yer değiştirmesi, bir araya gelmesi zoonoz hastalıklara neden olan pek çok patojenin de popülasyonlar arasında geçişine katkı sağlar (5). Ayrıca insan nüfusundaki artış, kentleşme, küreselleşme, insan davranışları, kültürel farklılıklar, uluslararası ticaret, seyahatler ve hayvancılık uygulamaları gibi sosyal ve demografik faktörler, hastalıkların ortaya çıkması ve/veya yeniden ortaya çıkmasında her zaman etkili olmuştur. Popülasyonlar arası etkileşimler ve değişimlerin hastalık dinamiklerinin yönünü değiştirebilmektedir (6).

Bu yazıda iklimsel değişikliklerin zoonoz hastalıklarına olan etkisinin değerlendirilmesini içermektedir.

2. İklim Değişiklikleri ve Küresel Isınma

Milyonlarca yıldır devam eden iklim değişikliği ve küresel ısınma hakkında pek çok araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda, yerküreyi saran atmosfer tabakasının farklı etkenlere bağlı olarak uzun vadeli değişimleri sonucunda yaşanan aşırı hava olaylarının günümüz şartlarına uygun geliştirilen bilimsel modeller dahilinde incelemektedir. Gelecek ile ilgili tahminlerde bulunmaktadır (2, 7). İklim değişikliği küçük ölçekte bölgesel etkileriyle veya büyük ölçekte küresel olarak görülebilir. Küresel ısınma, iklim değişikliğinin sonuçları arasında görülür. Atmosferde artan karbondioksit, su buharı ve metan gazı gibi sera gazlarının atmosferin geçirgenliğini bozarak güneşten gelen ışınların geriye yansıtılmasını önlemesi sonucunda ortaya çıkan anormal ısınmayı tarif eder. Küresel ısınmanın sonucunda, kutuplardaki buzul kütlelerin hacimlerinin değişmesi, okyanuslardaki su seviyelerinin yükselerek iklimsel değişiklikleri oluşur (1).

Gelişen sanayileşmeyle birlikte arazi kullanım alanları değiştirilirken yer altı sularının tüketilmesi, ormansızlaşma ve artan fosil yakıt kullanımı gibi

faktörler küresel ısınmayı hızlandırır (8). Bu şekildeki etkileşimlerin sonucunda görülen iklim değişikliklerine bağlı yaşanan hava olaylarındaki şiddetin artması, yüksek sıcaklıktaki hava dalgaları, kuraklık, yoğun yağışların doğurduğu sel, fırtına, hortum gibi doğal afet ve olaylarına daha sık rastlanmaktadır (1). İklim değişikliklerinin olumsuz etkilerinin, dünya üzerinde yaşayan canlı popülasyonları üzerindeki baskıyı her geçen yıl artırdığı, gelecekte ekosistemde daha büyük sorunlara sebep olacağı vurgulanmaktadır (9, 10). Anormal iklim değişiklikleri sonucunda canlıların yaşam ortamları hızla değişebilir, bazı türler zorunlu göç edebilir, besin kaynakları azalır ve değişebilir veya yok olabilir (2). Tüm bunlara bağlı olarak yerleşik canlı popülasyonlarının azalması, yok olması yanında bazı popülasyonların artması ya da yeni popülasyonların ortaya çıkması da gözlenebilir. İklim değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkan su, kara ve hava ekolojisi arasındaki dengesizlik, canlıların yaşam alanlarını sınırlayarak ya da zamanla ortadan kaldırarak bazı doğal ekosistemleri yok etmektedir. Bu durum ekosistemdeki biyoçeşitliliği çok ciddi biçimde tehdit etmektedir (11, 12).

Anormal iklim değişiklikleri, küresel ısınmanın sonuçlarına karşı önlem ve iyileştirme stratejileri tespit edilmesi ve daha yaşanabilir bir dünya için çalışan ülkeler bulunmaktadır. Paris antlaşması, Kyoto protokolü ve Viyana antlaşması kapsamında ortak sorunlara çözüm yollar aranmaktadır. Toplumun bilinçlenerek çevresel kirliliğin azaltılması, fosil yakıtların azaltılarak terk edilmesi amacıyla eğitsel ve bilişsel farkındalıklar sağlanması gittikçe yaygınlaşmaktadır (1). Bilimsel araştırmalar, kara yüzey sıcaklıklarının ısınma oranı yirminci yüzyılın ortalarından itibaren kuzey kutbunun arktik bölgesinde küresel ortalamanın neredeyse iki katı düzeyde arttığını gösteriyor (13,14). Önümüzdeki yirmi yıl içerisinde 2°C'lik ilave artışın ve seksen yıl içerisinde 4°C - 7°C'lik ilave sıcaklık artışı olacağı değerlendirilmektedir (14). İnsanlar dış çevre şartlarına karşı farklı tedbirleri alabilen canlılar oldukları için ev-iş ortamı gibi yerlerde belirli düzenlemelere gidebilir, anormal çevre koşullarına yapay olarak adapte olabilirler. Ancak hayvan ve bitkilerin çevre şartlarındaki anormal değişikliklere karşı insanlar kadar hızlı ve etkili şekilde direnme şansı bulunmamaktadır. Kuzey kutup bölgesinde artmaya devam eden sıcaklıkların, deniz buzulları, kar örtüsü, permafrost aşınmaları, okyanus ısınması ve yağış değişiklikleriyle birlikte beklenmeyen iklim değişimlerine neden olacağı anlaşılmıştır. Gelişecek iklim değişiklikleriyle, su kaynakları ve toprak yapısının değişime uğrayarak bitkisel ve hayvansal üretimde sorunlar yaşanacağı, gıdaya erişimin zorlaşacağı,

kıtlık ve açlık problemlerinin artarak savaşlara ve göçlere neden olabileceği insanları tedirgin ediyor. Tüm bu risklere karşı en avantajlı olanlar tarıma uygun olmayan yarı kurak ve dağlık arazilere alışkın ırklarla, yöreye adapte hayvanlar ve mikro ölçekte tarımla geçimlerini sağlayan insanlardır (15). Mali, Çad, Etiyopya ve Somali gibi ülkelerde kuraklıklar sadece insanlar için değil aynı zamanda hayvanlar için de zor günlere yol açacaktır (16). Hayvancılıkta sorun yaşanması hayvansal gıdalara erişilebilirliği güçleştirir, yeterli besin çeşitliliği azalır ve yetersiz beslenme riski artar (17). İklim değişikliğine bağlı ortaya çıkan ısı stresi birçok hayvanın ve bitkisel ürünün verimini düşürür, mahsul alınamayan yıllar yanında sürülerde toplu ölümler gibi sorunlar giderek artar (18, 19).

İklim değişikliğine bağlı ortaya çıkan anormal koşullar patojenlerin habitatını değiştirerek, hayatta kalma, üreme ve yaşam döngülerini etkiler. Böylece insan-patojen, insan-hayvan ve insan-vektör arasındaki karşılıklı temas modelleri ve dolaylı olarak enfeksiyöz hastalıkların konak ve vektörlerle buluşma dinamikleri değişir. İklim değişikliği, bulaşıcı hastalıkların bulaşma mevsimi, hızı, süresi, yayılışı ve insidansı değiştirebilir (1).



Şekil 1: Küresel ısınma ve iklim değişikliklerine neden olan faktörler.

3. Tek Sağlık Konsepti

Tek Sağlık konsepti insan, hayvan ve çevre sağlığını multidisipliner yaklaşımla ele alarak toplum sağlığının korunmasına hizmet etmeyi öngörür. İnsanların, hayvanların ve çevrenin iklim değişikliğinin yıkıcı etkilerine karşı tek başına korunması yeterli olmayacağı için “Tek Sağlık” konsepti bu konuda da ortak stratejiler geliştirmiştir. Dünyada bu yaklaşımın daha anlaşılır hale gelmesi amacıyla FAO, WHO, OİE gibi pek çok kuruluş işbirliği yapmaktadır. Bu işbirlikleriyle ortak projeler geliştirilmekte, toplum bilinci oluşturulmasında çaba gösterilmektedirler. Alt yapı oluşturmak amacıyla pek çok bilimsel araştırmaya teşvik ve destek sağlanmaktadır. Tek Sağlık yaklaşımı insanların, hayvanların ve çevrenin sağlığını ön planda tutan disiplinler arası bir yaklaşım olmasıyla (20) kuzey kutbu habitat sağlığına da bütünsel bakış açısı sunar. Kuzey Kutbu habitatının değişimi ve sağlığı Kuzey Kutbu iklim değişikliğiyle yakından ilişkilidir. Bu durumun küresel insan yaşamına ve bulaşıcı hastalıklara olan etkileri pek çok bilim insanını daha detaylı araştırmaya sevk etmiştir.

Tek sağlık kapsamında güvenli gıdaya ulaşılması, toplum sağlığının korunması ve zoonoz hastalıklarla mücadele edilmesi hedeflenen temel amaçlardandır. Bu amaçlar doğrultusunda insan, çevre ve hayvan sorunlarının çözümünü aynı çatı altında hedefleyerek, konu uzmanlarını tek sağlık amacıyla bir araya getirir. İnsan sağlığının korunması amacıyla hastalıkların ve patojenlerin ortaya çıkışında etkili çevre sorunlarıyla, çevresel ve iklimsel değişikliklerle yakından ilgilenir. Çevresel değişiklikler hayvan popülasyonlarının yer değiştirmesine, türlerin yok olmasına veya popülasyonda artışlara sebep olabilir. Bu durum patojenin konak ile buluşması ve enfeksiyonun yayılma oranlarını değiştirebilir. Tek sağlık tüm sorunların çözüme ulaşması için hep birlikte çalışmayı öngörür. Beklenmeyen küresel ısınma ve anormal iklimsel değişiklikler çevresel şartların değişimi ve çevre sağlığının bozulmasında önemli rollere sahiptir. İklim değişikliğine uyum için Tek Sağlık yaklaşımı, çevre temizliğine, çevre sağlığının korunmasını, atıkların kontrolünü ve güvenli gıdanın oluşturulmasını hedefler. Sağlıklı çevre sağlanması, güvenli hayvancılık sistemlerine, özellikle geviş getiren sağlıklı hayvanlara ulaşılmasını sağlayarak bölgesel ve küresel müdahale çalışmalarıyla güvenli hayvansal gıda sağlamada önemli katkılar sunabilir (4. 6).

Yaban hayatı, bilinen ve bilinmeyen çoğu patojenin doğadaki devamını sağlamada görevli rezervuar türleri kapsar. Bu türler, evcil hayvanlar ve insanlara bu patojenlerin bulaşmasıyla sonuçlanacak bir araya gelme olayları ile karşılaşabilir. Değişen çevresel şartlar bu etkileşim ihtimallerini artırabilir. Tek

sağlık konsepti, yaban hayatı, evcil hayvan ve insan popülasyonları arasındaki dinamiği inceler, zoonoz hastalıkların kaynağını ve ortaya çıkışıyla ilgili ihtimalleri ortaya koyar, araştırır ve test eder. Zoonoz hastalıklardan korunma ve yayılmasındaki uygulanacak mücadele programları için kurulacak stratejiler için ortak çalışmayı önerir (2, 9). Örneğin Kuduz hastalığının insan hayvan maruziyet sonrası profilaksisinin yıllık maliyeti, evcil ve yabani köpeklerin toplu aşılama maliyetinden daha düşüktür. Bununla birlikte, her iki popülasyonun aşılmasının kümülatif maliyeti, kuduz yeniden ortaya çıkmadığı sürece tek başına maruziyet sonrası profilaksinin kümülatif maliyetine eşittir (4, 21).

4. Zoonoz Hastalıklar

Patojenler, taksonomik olarak çok çeşitlidir; virüs, bakteri, parazit ve fungal etkenler olarak, tek hücreli prokaryot ve çok hücreli ökaryotları içerir ve hastalık etkeni olarak enfeksiyon oluştururlar (9). Zoonoz, eski Yunanca'dan türemiştir, zoon: hayvanlar ve noson: hastalık anlamına gelir. DSÖ, Zoonoz terimini “omurgalı hayvanlar ve insan arasında doğal olarak bulaşan hastalık ve ortaya çıkan enfeksiyonlar” olarak ifade eder (22). Patojenler karşılıklı olarak hayvanlar ve insanlar arasında bulaşabilir. Zoonoz bir patojenin duyarlı popülasyon için tehdit oluşturabilmesi için vektör, hayvan ve insan arasındaki temasın gerçekleşmesi gerekir (23). Bazı durumda bu bulaşmaya başka omurgalı veya omurgasız hayvanlar da aracılık eder. Çoğu durumda, enfeksiyonlar fekal-oral yolla, doğrudan hayvan teması ile veya vektör arthropodların kan emmeleri sonucunda gerçekleşir. Patojenlerin adaptasyon ve evrim süreci omurgalı konaklarına göre omurgasızlarda farklı ve hızlıdır. Bazı zoonoz patojenler örneğin SARS-CoV-2 ve benzerleri önce hayvan kaynaklı olarak ortaya çıkıp sonra insanlara ulaşarak, bulaşma insanlar arasında devam eder ve küresel salgınlara neden olabilir. Yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklar bir popülasyonda ilk defa ortaya çıkan hastalıklar olabileceği gibi, popülasyonda daha önce var olan ancak enfekte insan sayısı veya yeni coğrafik alanlara hızla yayılan bulaşıcı hastalık özelliğinde de olabilir (22). Bugüne kadar, insan hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturan 200'den fazla zoonoz hastalık türü tanımlanır (24). Ayrıca, tüm insan patojenlerinin yaklaşık %60'ının ve yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların %75'inin hayvanlardan kaynaklandığı kabul edilir (2, 9). Bu rakamların zaman bağlı artabileceği tahmin ediliyor.

Zoonoz hastalıkların ortaya çıkışında ve yer değiştirmesinde, iklim değişiklikleri, küreselleşme, kentleşme, uluslararası ticaretin artışı, kullanılan

arazi alanlarında ve insan yaşam alanlarındaki yer değişiklikleri gibi faktörler etkilidir. Zoonoz hastalıklarla ilgili yapılan araştırmalar ve yayınlanan makaleler son yirmi yılda artarak 2022 sonu itibariyle zirveye ulaştı. Son olarak yaşanan COVID-19 pandemisi, bilim dünyasının zoonoz hastalıklara yeniden yönelmesine ve bu alandaki çalışmaların artmasına sebep oldu. İnsandan insana bulaşma nedeniyle patojenlerin insan sağlığı üzerine etkileri konusunda endişeler artmaktadır. İnsan ölümlerinde kuduz, kuş gribi, Ebola virüsü veya Rift Vadisi ateşi (RVF) gibi diğer zoonozların da rol oynaması bu endişeyi daha da artırıyor. Bu tür hastalıkların hem insan hem de hayvan sağlığı üzerinde ölüme yol açarak popülasyonun geleceğini riske atacağı, verimde azalmaya yol açarak ekonomiler üzerine olumsuz sonuçlar doğuracağı açıktır (9, 25). Yaban hayatı, insanlar, evcil hayvanlar ve çevre bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkışı ve yayılmasında yakından bağlantılıdır. Vahşi yaşam insanlar arasında zoonoz hastalıkların kaynağı olmakla sorumludur. İnsanlar ve hayvanlar arasındaki yakın temasın artması daha fazla zoonoz enfeksiyonun yayılmasına yol açabilir (2).

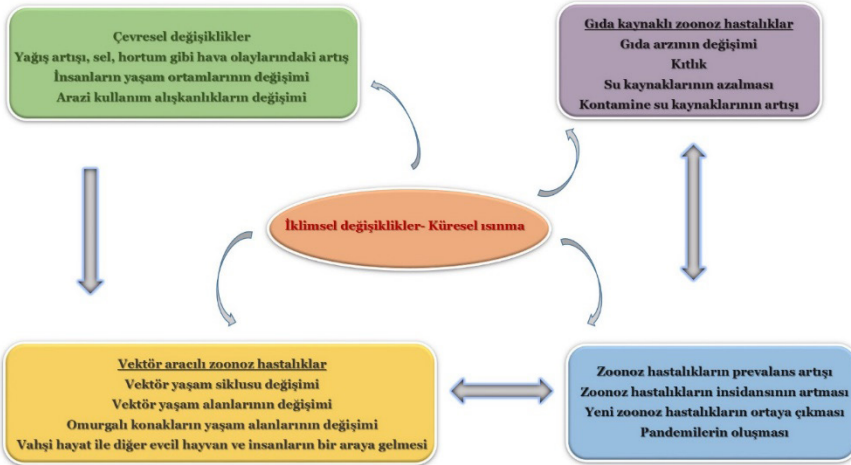
5. İklim Değişikliklerinin Zoonoz Hastalıklar Üzerine Etkisi

İklim değişikliğinin yol açtığı çevresel değişiklikler, bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkış dinamikleri ve popülasyonlar içerisinde hızla yayılmaları da dahil olmak üzere yaşamsal olaylarla da ilişkilidir. Yaşanan küresel ısınmanın bulaşıcı hastalık prevalansı ve insidansı üzerine etkisini anlamak, insan sağlığının korunması açısından önemlidir. Sıcaklık, yağış, nem gibi iklim faktörleri habitatların değişmesine, tahrip edilmesine, biyoçeşitliliğin bozulmasına, vektörlerin yaşam sikluslarında ve patojen vektör ilişkisinin düzenlenmesinde etkilidir (26, 27).

Isınan iklim şartlarına bağlı olarak son ve ara konakların popülasyon yoğunluğunda değişiklikler oluşabilir. Vektör eklem bacaklı türlerinin sıcaklık ve nem koşullarına göre tür çeşitliliği ve popülasyon yoğunlukları artar. Bu durum patojenlerin, vektör türleriyle yayılmasını kolaylaştırır. Uzun süreli dalgalı sıcaklıklar, bitki örtüsünün büyümesine ve habitat mevcudiyetinin genişlemesine, zoonoz patojenlerin yayılmasında etkili vektörlerin üremelerini teşvik eden daha uygun yaşam koşullarına sahip olmasına izin verir. Konak duyarlılığındaki değişiklikler konak-patojen etkileşimini değiştirebilir (7). Hayvanların ve vektör türlerin kuzeye doğru artan hareketleri, menzillerini genişletebilir ve patojenlerin bulaşma risklerini artırabilir. Sıcaklıktaki küçük değişiklikler bile bir organizma için yeni bir çevreyi yaşanabilir hale getirebilir, yeni konak-parazit ilişkileri ortaya çıkarabilir (4, 28).

Endemik olarak seyreden zoonoz hastalıklar yoksul nüfus arasında daha yaygındır, her yıl milyarlarca canlıda hastalığa ve milyonlarca ölüme neden olabilirler. Endemik zoonoz örnekleri sistiserkoz, bruselloz, sığıır tüberkülozu, leptospiroz ve gıda kaynaklı bazı zoonozları içerir. Salgın zoonozlar ani ortaya çıkabilir, insidansı beklenmedik şekilde artabilir. Genellikle seyrek görülen şarbon, kuduz, Ebola, RVF ve leishmaniasis kısa sürede salgına dönüşebilen zoonozlara birkaç örnektir. Bununla birlikte, iklim değişikliği, kıtlık gibi etkiler savunmasız popülasyonlarda hastalığı ortaya çıkabilirler. Salgınlar yüksek derecede zamansal ve uzamsal değişkenlik gösterir (25). Ayrıca, artan sıcaklık, bölgedeki permafrost erimesine neden olabilir. Permafrost bozulmasının antik insan ve hayvan mezarlarını açığa çıkarabilir ve ölümcül enfeksiyonların vektörleriyle yeniden aktifleşebilirler (29). Böylece çok eskiden ortaya çıkan zoonozlar bir popülasyonda tekrar ortaya çıkabilir (25).

Hızlı çevresel değişim karşısında, birçok türün hayatta kalması, değişen iklimlere adapte olmaya bağlıdır. En iyi senaryoda bile, birçok türün coğrafi yaşam aralığının önümüzdeki yüzyılda yüz kilometre veya daha fazla değişeceği tahmin ediliyor (12). Bu süreçte birçok virüs, parazit ve farklı patojenler değişik canlılarla yeni ortamlara ulaşabilir. Türler arası geçişleri tahmin etmeye yönelik çalışmaların çoğu, hayvan patojenlerinin insan konakçılara sıçramasını sağlayan adımlara odaklanır (2). Son zamanlardaki vahşi yaşam kaynaklı virüslerin neden olduğu salgın ve pandemiler göz önüne alındığında küresel sağlık riskinin boyutu kolayca anlaşılabilir (2, 4).



Şekil 1: İklimsel değişikliklerin zoonoz hastalıkları üzerine etkisinin şematik görünümü.

5.1. Vektör Kaynaklı Bulaşan Zoonoz Hastalıklar

İnsanların maruz kaldığı bulaşıcı hastalıkların %14'ü vektör kaynaklı olmakla birlikte, insanlarda yeni ortaya çıkan hastalıkların %22'si vektör kaynaklı zoonoz hastalıklardır (24). Vektör kaynaklı zoonozların incelenmesinde entomolojik çalışmaların, hayvan ve insan hastalıkları sürveyans araştırmalarının birleştirilmesi önemlidir (3, 7, 10, 12). Son yıllarda *Rift Vadisi ateşi virüsü*, *Japon ensefalit virüsü (JEV)*, *Dang virüsü* ve *Chikungunya virüsü* gibi bazı zoonoz arbovirüs hastalıklarının vektör dinamiklerindeki değişime bağlı olarak küresel dağılımının genişlediğini gösterilmiştir (7). Benzer şekilde vektör kaynaklı birçok zoonoz hastalığın insidansı son yıllarda arttı. Küresel sıcaklıklardaki artış, özellikle az gelişmiş ülkelerde belirli vektörlerin üremesi için uygun koşullar yarattı (10, 12). Artan yağış ve sel olayları vektörler için mükemmel üreme alanları sağladı. Patojenlerin eklem bacaklı vektörlerdeki inkübasyon süreleri ve üreme dinamikleri dış sıcaklık şartlarının doğrudan etkisi altındadır. Vektör kaynaklı hastalıkların devam edip etmeyeceğinin öngörülmesinde bu şartlar oldukça önemlidir. Patojenler ve benzer olarak vektörleri gelişim ve hayatta kalmak için tipik bir sıcaklık ve nem aralığına ihtiyaç duyar (28). Örneğin, sivrisinek gelişimi için sıcaklığın 22-23°C aralığı ve JEV bulaşması için 25-26°C sıcaklık aralığındaki iki çok yakın sıcaklık aralık arasındaki istikrar JEV ekolojisinde belirleyici bir rol oynar (30, 31). İklim değişikliğinin habitat üzerinde doğrudan etkili olması, ekosistem değişikliğine yol açabilmesi zoonoz hastalıkların ortaya çıkışını ve bulaşmasını etkiler. İsveç'te *Ixodes ricinus* kenesinin zamana bağlı etki menziline genişlemesi, 1990-2008 arasında %12,5'ten %26,8'e yükselerek genişlemenin çoğu yaklaşık 60°N'de gerçekleştiği bulunmuştur (32).

İklim değişikliği, vektörlerle yayılan hastalıkların coğrafi dağılımını etkileyebilir. Daha önce yüksek sıcaklıklara sahip tropik bölgelerde lokalize olan zoonoz virüslerin, subtropikal iklimlere ve yüksek rakımlı bölgelere yayıldığı raporlanmıştır. İklim değişikliği, çeşitli coğrafi bölgelerde sıcaklık değişikliklerine neden oldu. Daha önce belirli hastalıklardan arı olan bölgelerde enfeksiyon prevalansında artışların olmasına yol açtı (10, 12). Anormal iklim değişikliklerinin bölgelere göre insan ve hayvan sağlığını farklı düzeylerde olmak üzere etkileyebilen kombine sonuçlar doğurabileceği öngörülmektedir. İklim değişikliği zoonoz hastalık etkeni patojenleri ve vektörlerin yaşam koşullarını değiştirir. Bunun işaretleri, Batı Nil ve Usutu gibi farklı virüslerin artan yayılımında etkili spesifik sivrisinek ve kene türleri gibi yeni vektör türlerinin ve Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde ortaya çıkmasıdır.

Bu değişikliklerle birlikte insan ve hayvan sağlığını korumak için yeni zorluklar da ortaya çıkıyor. Bunun yanı sıra iklim koşullarındaki değişiklikler patojenleri ve vektörleri adaptasyon mekanizmaları geliştirmeye zorluyor. İklim koşullarındaki değişiklikler bakteri ve virüs gibi patojenlerin dirençlerinin artmasına yardımcı olabilir. Bu tür bir gelişme, hastalıkların bilinen tedavilere dirençli hale gelmesiyle sonuçlanır ve böylece enfeksiyonun yayılmasını daha da kolaylaştırır (33).

İklim değişikliğine bağlı bozulan sıcaklık dengesi ve yağış düzenlerinin doğa felaketlerinin insidansında değişikliklere neden olarak küresel nüfusun hastalıklara maruziyetini ve çeşitli vektör kaynaklı hastalıkların bulaşma oranlarını etkilediği tespit edilmiştir (5, 6, 34). Küresel ısınma, özellikle az gelişmiş ülkelerdeki vektör kaynaklı hastalıkların artışı hızlandırır (3, 7). Hastalık bulaşması açısından tüm vektör türleri eşit öneme sahip değildir. Bazı türler patojeni taşınması ve üremesinde daha fazla etkilidir. Keneler küresel yayılıma sahiptir, çoğu zoonoz patojen için vektör olarak görev yaparlar. Kene yaşamının büyük bir kısmını konak dışında, dış ortamda geçirir. Bu nedenle iklim değişikliklerinden doğrudan etkilenmeleri yüksek olasılığa sahiptir. Kene kaynaklı hastalık sistemleri karmaşıktır ve hastalık artışlarının iklim değişikliğinden mi yoksa diğer etkenlerden mi kaynaklandığını belirlemek zor olabilir. Deneysel modelleme çalışmaları, farklı iklim değişikliği senaryolarına göre değişiklikleri tahmin etmede çok değerli olabilir. Bu kapsamda olmak üzere gelecekteki araştırmalar için bir başka odak noktası, kenelerin ve kene kaynaklı patojenlerin iklim değişikliğine karşı direncini modelleme ışığında değerlendirmek olmalıdır (3).

Sıcaklık ve yağış, kenelerin yaşam döngüsünü ve dağılımını önemli ölçüde etkiler ve sonuç olarak kene kaynaklı ensefalit (TBE) ve kene kaynaklı borreliosis (TBB) dahil olmak üzere hastalıkların yayılmasını etkiler (35). Yüksek sıcaklık, kenelerin gelişimini, üremesini hızlandırabilir, etki alanlarının genişlemesine izin verebilir, ormanlık alanları ve bitki örtüsünü genişleterek kene biyolojisi için elverişli habitat koşulları ortaya çıkabilir. Artan yağışlar ve ortaya çıkan seller, kene popülasyonunu bölgesel ölçekte kısmen olumsuz etkileyebilir (35, 36). Rusya'da TBE insidansının 20 yıllık epidemiyolojik değişikliklerini araştıran bir çalışmada, değişikliklerin en yoğun olarak Sibiryaya ve Uzak Doğu'da meydana geldiğini bildirmiştir. Küresel ısınma ile bağlantılı olarak, *I. ricinus* vektör popülasyonunun da kuzeye ve doğuya doğru genişleyeceği ve 21. yüzyılın sonunda, TBE ve TBB'nin nadiren görüldüğü Uzak Doğu ve Kamçatka'ya yerleşeceği tahmin ediliyor (36).

Araştırmalar, vektör kaynaklı hastalıklardan kaynaklanan tıbbi risklerin iklim değişikliğinden ne düzeyde etkilendiğini kesin olarak belirlemede zorlanıyor (10). İklimsel faktörler, bazı vektör kaynaklı zoonoz hastalıkların ortaya çıkmasında ve prevalansında rol oynar. Aynı zamanda arazi kullanımındaki değişiklikler, uluslararası ticaret, farklı vektör türlerinin insanlar ve hayvanlarla karşılaşmasını kolaylaştırıyor. Kırsaldan kente göçün artması sonrası gittikçe yoğunlaşan nüfus nedeniyle ortaya çıkan çarpık kentleşme, gece kondu bölgelerinin artışına ve yaşam alanlarının kent etrafındaki kırsala doğru genişlemesine yol açar. Bunların sonucunda kent dışındaki vektörlerin ve taşıdıkları patojenlerin insanlara ulaşması kolaylaşır. Plansız kentleşme, sıhhi olmayan yaşam alanları ve konutlar, su ve atık yönetimi sorunları vektör popülasyonlarının genişlemesine uygun ortamlar oluşturur (5, 6). Diğer taraftan küresel ısınma sonrası oluşan iklimsel değişimler insanların yaşam alanlarının kontrolsüz genişlemesine neden olurken, yaşam alanlarının plansızca genişlemesine bağlı olarak kıtalar arası göç de artmaktadır. Vektör kaynaklı bazı patojenler, son yirmi yılda yeni bölgeleri enfekte ederken, endemik hastalık insidansında artışlar ortaya çıkmıştır. Endemik patojenlerin farklı bölgelere girişleri veya yeniden ortaya çıkışları genellikle anormal olarak görülseler bile, bazı endemik patojenler, habitat değişikliği ile senkronize olarak zaten sınırlı düzeyde yayılmaktadır (5, 7, 12).

Sıtma, Anopheles cinsi sivrisinekleri tarafından insanlara da bulaştırılan Plasmodium türlerinin neden olduğu vektör kaynaklı bir hastalıktır (37). Sıtma hastalığının bulaşmasında yağış başta olmak üzere iklim koşulları çok etkilidir. DSÖ raporlarına göre son yıllardaki sıtma kaynaklı ölümlerdeki artış özellikle Afrika'daki 17 ülkede meydana geldi. Ilıman sıcaklık, yoğun yağış, yüksek nem ve düşük rakımlara sahip tropik bölgeler sivrisinek üremesi ve parazit döngüsü için elverişlidir. Raporlar, Kolombiya ve Etiyopya'da daha sıcak yıllarda sıtmanın dağılımında daha yüksek rakımlara doğru bir kaymanın gözlemlendiğini gösteriyor (38).

Dang ateşi, sivrisineklerle bulaşan arboviral bir hastalıktır. Dünya çapında hızla artan hastalık küresel insan nüfusunun yüzde 40'ını riske atıyor. Tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olarak yayılır. Sivrisinek popülasyonunu kontrol etmek, salgınları önlemenin en etkili yollarından biri olmaya devam ediyor. Meksika, dang ateşi açısından dünyadaki endemik ülkelerden biridir. Meksika'da yapılan bir çalışmada dang ateşinin yüksek oranda görüldüğü bölgeler mevsimsel koşullarla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (7). Yüksek rakım sivrisineklerin üremesine zorlaştırdığı için azalan vektör potansiyeline bağlı

olarak sivrisinek kaynaklı hastalıkların görülmesi azalmaktadır. Daha yüksek sıcaklıklar ve nem, sineklerin larva gelişimini, yetişkin sivrisineklerin ortaya çıkma oranını artırmakta ve virüs bulaşma oranlarını yükseltmektedir. Artan yağış üreme alanlarının sayısını artırırken, sivrisinek popülasyon dinamiklerini değiştirebilir (2, 7).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKA), *Nairoviridae* ailesinden bir Nairovirüsün neden olduğu RNA virüsüdür. Hastalık Türkiye'nin de içinde bulunduğu Afrika, Avrupa, Asya ve Orta Doğu ülkelerinde rapor edilmiştir (39). KKKA, Hyalomma cinsinin Ixodid keneleri tarafından bulaşır. Ayrıca, kontamine kan veya enfekte hastaların dokuları yoluyla insanlar arasında da bulaş mümkündür (40). Çeşitli raporlar, KKKA'nın genel olarak insanların halk sağlığı ve özellikle de kaynakları kısıtlı ülkelerde sağlık çalışanları için büyük bir tehdit oluşturduğunu göstermiştir.

İnsanlarda viral meningo-ensefalitin nedenlerinden Japon ensefaliti, Flavivirus cinsine ait JEV tarafından oluşturulur. Asya başta olmak üzere dünyanın farklı yerlerinde endemiktir. JEV bulaşması *Culex* cinsi sivrisinekler tarafından gerçekleştirilir. Yabani ve evcil kuşlarla domuzlar arasında doğal bulaşma vardır. JEV yayılmasında ılıman iklimin ve sulak alanların artması vektör biyolojisinin daha kolay tamamlanmasına yol açar. JEV Tibet'in 3.100 m'ye rakımlarına kadar dağlık alanlara yayıldığı bildirilmiştir (41). İklim değişikliklerinin virüsün yayılımında daha da etkili olacağı öngörülmektedir. RVF evcil hayvanları ve insanları etkileyen, akut viral ateşli hemorajik bir hastalıktır. Araştırmalar, RVF insan ve hayvan sağlığı için büyük bir risk olarak görüldüğünü ve dolayısıyla ekonomiyi ve gıda güvenliğini etkilediğini göstermiştir. İnsan enfeksiyonu, başta *Aedes* spp. ve *Culex* spp. olmak üzere sivrisinek aracılı olarak ortaya çıkmaktadır (42).

Lyme hastalığına *Borrelia* türlerinin neden olduğu kene kaynaklı bir hastalıktır. Hastalığa yol açan ekolojik koşullar ve önlemenin zorluğu, halk sağlığı açısından bir endişe kaynağı oluşturur. Araştırmalar, iklim değişikliğinin etkenin vektörü olan eklem bacaklıların ve kenelerin üreme alanlarının genişlemesine yol açarak (43), Kanada'da daha önce vektörlerin bulunmadığı bölgelerde de artık Lyme hastalığı tehdidi ortaya çıktığını gösteriyor.

Schistosomiasis, DSÖ tarafından ihmal edilen tropikal hastalıklardan birisi olarak kabul edilir. Çeşitli şistozomiyaz türlerinin bulaşması kötü çevresel ve sıhhi koşullarla bağlantılıdır ve genellikle olumsuz sosyoekonomik koşullarda yaşayan insanları etkiler (44). İklim değişikliğinin çevresel dengeler üzerindeki etkisi hastalığın bulaşması için uygun koşullar yaratır. Araştırmalar, *Schistosoma*

spp.'nin coğrafi ve mevsimsel dağılımında artış görüldüğünü bildirilmiştir. Hastalık yoksul ve düşük gelirli ülkelerde, kırsaldan kente göç edenlerin yaşamak zorunda kaldığı, kentlerin alt yapı sorunu yaşanan, en dış çevredeki hızlı ve plansız yapılaşmanın bulunduğu noktalarda yoğunlaşmaktadır (44, 45).

Sarı ateş, *Flaviviridae* ailesindeki *Flavivirus* cinsinde sınıflandırılan *Yellow fever virüsü* tarafından oluşturulur. *Aedes* cinsi sivrisineklerin ısırması ile bulaşır. Sarı ateş, viral hemorajik ateşler arasında tarihteki en yıkıcı hastalıktır. Virüsün Afrika'da ortaya çıkışından bu yana, Güney Amerika ve Afrika'da sarı ateş salgınları kalıcı olmuştur. Çin ve Kenya'da rapor edilmiştir. Uluslararası seyahatler, turizm, göç ve insan hareketlerinin artması, hastalığın tropikal ve subtropikal bölgelerdeki büyük metropollere ulaşmasına yol açmıştır (46).

Dirofilariosis sivrisinek türleri tarafından bulaşır. Rusya ve Ukrayna'yı kapsayan retrospektif 30 yıllık bir araştırmada iklim değişikliğine bağlı ısınma ile dirofilariosis enfeksiyonları arasındaki ilişki araştırılarak 2030 yılı için tahmin modelleri geliştirildi. İnsan vakalarının daha kuzeyde ortaya çıkması tahmin edilmektedir (47). Vektör kaynaklı hastalıkların kontrolü, dünya sağlık programındaki en büyük zorluklardan biridir. Vektör kontrol uygulamaları arasında kimyasal insektisitlerin kullanımı yaygındır. Buna rağmen, gelişen insektisit direnci, vektör kaynaklı hastalık kontrolü için büyük bir tehdit oluşturmaktadır (33).

5.2. Gıda ve Su Kaynaklı Bulaşan Zoonoz Hastalıklar

Gıda kaynaklı zoonoz hastalıkların çoğu insan sağlığı açısından hayati tehlikeye sahiptir. Bazı zoonoz patojenler insan türüne var oluşundan yani kökeninden beri eşlik etmiş, yayılmaları insanların kontrolsüz davranışlarından dolayı artmıştır. Bazı zoonoz hastalıklar, insan ve hayvanların tükettikleri gıda ve su kaynaklarının patojenlerle kontaminasyonuna bağlı salgınlarla da ortaya çıkabilir. Biyokütleler ve insanların yaşam alanları göçlerle değişmesi bu hastalıkların epidemiyolojilerinde etkilidir. Küreselleşme ve iklim değişikliğinin, epidemiyolojik olarak incelenerek modellenmesi ekosistemlerin korunma ve düzeltilmesinde etkili olacaktır. Karaciğer ve bağırsak parazitleri gibi patojenlerin bazılarının ortaya çıkması, yeme ve kültürel alışkanlıklar, çevresel kaynaklar ve nüfus geliri ile doğrudan bağlantılıdır. Avrupa'da, ılıman kışlarla birlikte çevre sıcaklığındaki artış yanında bazen savaşlar da yaban hayvanları ve yaban domuzu popülasyonlarının artmasına (48), süreç içerisinde avcılık sonucunda yaban domuzu ve diğer hayvanların etinin kontrolsüz tüketiminin neden olduğu trichinellosis salgınlarının ortaya çıkmasına yol açmıştır (36).

Suyun sanitasyonu ve hijyeni, halk sağlığının ve Tek Sağlık yaklaşımının temel bir bileşenidir. Hayvan gübresi ve insan dışkısına ait yönetim sorunları, su kaynaklarının kirlenmesine neden olabilir. İklim değişikliği sonucu yaşanabilen bölgesel yoğun yağışlara bağlı olarak zoonoz patojenleri bulunduran insan ve hayvan dışkıları tarımsal üretim yapılan alanlara, su kaynaklarına ulaşarak, hastalık salgınlarının oluşmasına yol açabilir (9, 24) Su ve sanitasyon sistemleri, iklim değişikliğinde ortaya çıkan anormal doğa olaylarına karşı çok hassastır (36). Yağış ve sel su kaynaklı hastalıkların bulaşma olasılığını artırır. Aşırı yağış, su ve atık arıtma tesislerini bozabilecek ve kirlitebilecek taşkınlara neden olabilir (6). Gıda ve su kaynaklı salgınlarda fekal-oral yolla bulaşma mümkündür ve bu durum, sanitasyonun zayıf olduğu bölgelerde daha olasıdır (36).

Son yıllarda artan iyi hayvancılık uygulamaları kapsamında genel hijyen koşullarının geliştirilmesi ve hastalık kontrol uygulamalarıyla güvenli gıdaya ulaşılması sağlanmış, bazı zoonoz hastalıkların insidansı azaltılmıştır. Bununla birlikte söz konusu azalma eğilimi tüm zoonoz patojenler için aynı değildir, insanlarda bu enfeksiyonların prevalansının halen yüksek olduğu ülkeler vardır. Örneğin, kasırgalar ve sel gibi aşırı hava olaylarındaki artışın leptospirosisin hayvan rezervuarlarının yeniden ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir (25). İklim değişiklikleri, çevresel sanitasyon koşullarının değişmesine ve artan ishal vakalarına neden olabilmektedir (36).

Beklenmedik iklim değişikliklerine bağlı olarak yaşanan küresel ısınma, insanlarda vibriosisin daha sık ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir (49). Nehir kıyısı çökeltilerinin kirlenmesi, özellikle kıyılarda deniz ürünleri üretimi, insan ve hayvan sağlığı açısından oldukça risklidir. Vibriosis salgınları, Kuzey Kutbu'nda yükselen ısı dalgaları ve deniz yüzeyi sıcaklığı artışıyla ilişkilidir. 2014'te Finlandiya ve İsveç'teki ısı dalgaları, anormal deniz sıcaklıkları ve bildirilen vibriosis vakaları arasında pozitif korelasyon gösterildi (50). Kanada'da, deniz yüzeyi sıcaklığı ile *Vibrio parahaemolyticus* enfeksiyonu vakalarının karşılaştırılmasında benzer sonuçlar gözlemlendi. Örneğin 14.3°C'yi aşan deniz yüzeyi sıcaklıklarında hastalık riskinde artış gözlenmiştir (51). Verilere dayalı tahmin modellerine göre, iklim değişikliği ve daha sıcak denizler ile *Vibrio* enfeksiyonları için artan bir risk bulunmaktadır (35).

Kaliteli ve yeterli içme suyu temininde artan sıhhi zorluklar, gelecek nesiller için büyük bir zorluk teşkil edecektir. Atık suların yeniden kullanımına yönelik sistemlerdeki yetersizlikler, su arıtma tesislerinin hiç olmadığı veya yetersiz olduğu ülkelerdeki şartlar zoonoz patojenlerin kontrolünü güçleştirmektedir (24, 35). Büyük şehirlerdeki insan nüfusu yoğunluğundaki

artış, *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, *Entamoeba* spp. ve *Cyclospora cayatanensis* gibi protozoonlara bağlı su kirliliğini arttırmaktadır (36). İklim değişikliğinin gıda kaynaklı zoonoz parazitlerin yaşam döngüleri üzerinde ve aynı zamanda konaklarının biyolojisini etkileyen doğrudan etkileri vardır. Artan nem, parazit yumurtalarının, larvaların ve kistlerin/ookistlerin hayatta kalmasını kolaylaştırır. Artan sıcaklıklar, çevrede ve ektotermik konaklarda parazit gelişimini hızlandırır, ancak parazit yumurtalarının, larvaların, kistlerin ve ookistlerin hayatta kalmasını azaltır (35, 36). Artan sıcaklıklar ve yağışlar tropik bölgelerde yaygın olan gıda kaynaklı zoonoz parazitlerin ılıman bölgelere taşınmasını kolaylaştırabilir (35). Yağış yoğunluğuna bağlı olarak kontamine olan sular parazitlerin yumurta, ookist ve kistlerinin yayılmasını arttırır (52). Artan kuraklık dönemleri parazit yumurtalarının, larvaların, ookistlerin ve kistlerin hayatta kalma şansını azaltır, ancak sudaki konsantrasyonlarını arttırır. Kaliteli su kaynaklarının azalması, düşük kaliteli su tüketimine bağlı salgın riskini arttırmaktadır.

Rusya'daki tularemi salgınları, kızıl sırtlı tarla faresi, adi kırmızı dişli fare, su faresi ve kan emici vektör böcek popülasyonundaki genişlemelerle anlamlı şekilde örtüşmektedir. İsveç'teki modeller, salgınlar için yüksek riskli bölgeleri belirlemek için iklim verilerini, vektörleri ve hayvan popülasyonlarını başarıyla değerlendirmektedir. Bir araştırma, düşük nem ve düşük sıcaklıkların, artan grip ve insan *rhinovirüs* salgını riskiyle aynı zamana denk geldiğini ortaya koyarken, kalabalık ve kapalı mekanlarda uzun zaman geçirme riski de ortaya çıkarılmıştır.

5.3. Hava Yoluyla Bulaşan Zoonoz Hastalıklar

Hava yoluyla bulaşan zoonoz enfeksiyonlar, patojenlerin damlacık enfeksiyonuyla solunarak alınması veya mukozal yoldan vücuda giriş yapmasını gerektirir (53). Küçük boyutlu patojenler aerosol halindeki damlacıklar ile konuşma, hapşırma ve öksürme yoluyla bulaşabilir. Rüzgarın hızı ve yönü, sıcaklık, nem gibi birçok faktörlere bağlı olarak damlacıklarla taşınmada önemli olabilir. Değişen iklimsel faktörler, bulaşıcı parçacıkların nereye ve nasıl taşındığını ve aynı zamanda tek bir yerde askıya alınıp alınmayacağını belirleyebilir. Bu zoonoz etkenler hayvan kökenli olarak insanlarla hayvanların karşılaşmasıyla insana bulaştırılabilirler. Bu karşılaşmada söz konusu temas, solunum yolu ve gıda tüketimi esnasında etkili olabilir. İnsana bulaşan patojen, insandan insana bulaşarak, insan popülasyonunda yayılan bir salgına dönüşebilir. Hava yoluyla bulaşan bakteriyel ve viral hastalıkların pek çok faktörün etkisi altında olmasıyla birlikte, sıcaklık ve nem koşullarıyla bağlantıları vardır. İklim

faktörleri, yaklaşan salgınları tahmin etmede yardımcı olabilir. Bir çalışma (54), düşük sıcaklık ve nem ile insan rhinovirüs enfeksiyonları (HRV) arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Sıcaklık veya nemdeki düşüşün, bir enfeksiyondan üç gün önce HRV riskindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, donma noktasının altındaki sıcaklıklarda HRV enfeksiyonu riski oldukça azalır (28, 54).

Kuş gribi hayvan, çevre ve insan sağlığını etkileyen bir hastalıktır. Kuzey bölgelerde geçmişte bu gibi zoonoz hastalıklara nadiren rastlanılmasına rağmen, iklim değişikliğinin kuzey ülkelerinde enfeksiyonların yayılmasını hızlandırdığı anlaşılmıştır. İklim değişikliğinin artan sıcaklık ve yağışın etkisiyle artan patojen yoğunluğu ve zoonoz enfeksiyonların doğasını da değiştirebileceğini gösterilmektedir. H5N1 ve H1N1 influenza enfeksiyonları ve COVID-19 enfeksiyonları gibi insanlar arasında hava yoluyla bulaşan hastalıklar pandemik seyir gösterebilirler ve küresel tehdit oluştururlar (9, 55).

5.4. İklimsel değişikliklerin Vahşi Yaşama Etkisi

Ortaya çıkan zoonoz hastalıkların en az %70'inin, türler arası yayılma ile vahşi yaşamdan kaynaklandığı bildirilmiştir (24). Yaban hayatı türleri arasında zoonoz patojenlerin taşınmasından sorumlu etkenler yeni hastalıkların ortaya çıkmasında etkili rollere sahiptir. *Simian immün yetmezlik virüsünün* maymunlardan şempanzelere ve gorillere geçişi süreci insanda ortaya çıkan HIV'in alt yapı kökenini oluşturur. SARS-CoV-2'nin yarasalardan misk kedilerine yayılmasıyla, yarasalardaki bir virüsün de insanlara ulaşması sağlandı. Vahşi yaşamdan, farklı bir vahşi yaşama nakledilen bir patojenin, farklı konaklar arasında sıçrama şeklinde değişikliğe uğraması, patojen evreninde ciddi değişimlere neden olabilir. İklim değişikliğinin zoonoz virüslerin gelecekte kademeli bir artışla ortaya çıkmasına neden olacağı, yeni konaklara ulaşmasında etkili olacağı muhtemeldir. Bu, nihayetinde insan sağlığına bir tehdit oluşturabilir. Türler arası karşılaşmaların sıklaşması, zoonozların türler arası taşınması ihtimallerini artırır. Viral etkenlerin bulaşmasına ait haritalama çalışmalarında Afrika ve Asya'daki yüksek rakımlı, tür açısından zengin ekosistemlerde artışların gerçekleşebileceği tahmin edilmektedir (2). Türlerin değişen iklim koşullarında yüksek rakımlı habitatlarda toplanarak hayatta kalmaya devam edebilecekleri tahmin edilmektedir.

Yarasalar, iklim değişiklikleri hakkındaki modellemeler, salgın senaryoları ve hastalıklara dair raporlarda öne çıkmaktadır. Bunun farklı nedenleri bulunmaktadır. Göçmen olmayan yarasalar yaşamları boyunca düzenli olarak yüzlerce kilometre yol kat edebilirler. Diğerleri ise kıtalar arasında göç ederek

yer değiştirebilir. Yarasalar vücut sıvılarında doğrudan taşıdıkları zoonoz etkenler yanında derileri üzerindeki vektör ektoparazitler nedeniyle önemlidir. Çeşitli araştırmalar yarasa türlerinde devam eden yaşam alanı artışları ve habitat genişlemelerini belirlemiştir (2, 3, 9, 29). Yarasalar zoonoz etkenler için potansiyel rezervuar türler arasındadır. Özellikle virüslerin doğadaki devamının sağlanmasında, sirküle etmesinde ve viral zoonozların ortaya çıkışında önemli rollere sahiptirler (29). Yarasaların uçuş yeteneklerinin iyi olması onların, iklim değişikliklerinin yol açacağı zorunlu habitat değişimlerine karşı daha elverişli olabilecek alternatif yeni bölgelere ulaşabileceklerini gösteriyor. İklim değişimleri sonucunda, konaklar arası temasın artacağı ihtimali ön görüldüğü için gelecekte memeli viromunda ortaya çıkacak değişimlerde yarasaların virom çeşitliliği yanında biyolojik değişikliklere elveren yüksek kapasitelerinin de önemli etkisi olabileceği vurgulanmaktadır.

Kış aylarının beklenenden daha yüksek sıcaklıklarda yaşanması ortamdaki vektör, rezervuar kemirgen sayısını artıracığı ve buna bağlı *bruselloz*, *toksoplazmoz* ve *hantavirüs* gibi hastalıkların bulaşmasının daha da artacağı tahmin edilmektedir (7, 10). Ormanlar yaban hayatının kalbi olarak farklı virüsleri bulundurma potansiyeli içermektedir. Yapılan tahmin modellerinde insan ve diğer türlerin ormanlık alanlarından ziyade insanların yerleşim yerleri ve tarımsal arazilerde temasta olabileceği kuvvetle muhtemeldir. Değişen iklim şartları insanları kıtaların kenarlarına doğru farklı biyoçeşitlilik noktalarına yönlendirebilir. Özellikle yarasalar başta olmak üzere yaban hayatı türleri ile insanlar daha sık temas edebilir. Farklı virüsler bu temaslarda karşılıklı olarak nakledilebilir. Yaşam alanı genişleyen ve değişen memeliler, yeni zoonozlar açısından ekolojik artılar yaratırsa, ortaya çıkabilecek yeni virüsler için mevcut popülasyonların savunmasız olması muhtemeldir. Bazı virüsler bu şekilde popülasyonlar arası salgınlar başlatarak küresel olarak yayılabilecektir (7, 29).

Kuduz virüsü, cüzzam (*Mycobacterium leprae*) ve *Leishmania sp.* kaynaklı hastalıklar öncelikle düşük gelirli bölgelerdeki dezavantajlı popülasyonları etkiler. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise söz konusu zoonozların etkisi önemli ölçüde daha farklıdır. Örneğin, farmasötik ve vektör önleyici tedbirlerle kolayca kontrol edilebilen Chagas hastalığı, Orta ve Güney Amerika'da hala yüksek insidans oranlarına sahiptir (56). Günümüzde, küreselleşmenin vektör kaynaklı bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojisini etkilediğine dair kanıtlar gittikçe artıyor. Vektörlerle bulaşan birçok viral hastalık, küreselleşme ve kentleşme yoluyla vektörlerin ve virüslerin bölgesel genişlemesi nedeniyle dünya çapında tehdit haline geliyor. İnsan kaynaklı ekolojik değişiklikler,

kısmen tarımsal faaliyetler ve kalkınma projeleri ile yeni enfeksiyonların ortaya çıkmasında veya mevcut olanların yeniden ortaya çıkmasında payını almıştır.

Vektör kaynaklı birçok zoonoz hastalığının vektörlerdeki bulaşma sıklığının yaban hayatı rezervuarları tarafından kolaylaştırılmaktadır. Vektörlerin küresel dağılımları iklim değişiklikleriyle vahşi hayvanlara ulaşabilir ve vektörlerin dağılım alanları genişleyebilir. Kuduz virüsü, köpek, kedi, çakal, sırtlan, kurt, yarasa, rakun ve kokarca dahil vahşi ve bazı evcil hayvanlar tarafından bulaştırılır (57). Kuduz hastalığının küresel ısınma veya arazi kullanımının artmasına bağlı olarak insanların vahşi hayvanlarla karşılaşma ihtimalindeki artışlar kapsamında artacağı öngörülmektedir (29). İklim değişikliğinin Alaska'daki kırmızı tilki ve kutup tilkileri üzerindeki olası kuduz riski üzerine etkisi araştırılmıştır. Kırmızı ve kutup tilkilerinde kuduzun sıcaklık ve yağış ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Yağış, kuduz vakaları ile negatif ilişkiliydi, bu da hareket kabiliyetinin azaldığını ve ardından temas riskinin azaldığını gösteriyordu (58).

Sonuç ve Öneriler

Zoonoz hastalıklar artan küresel toplum sağlığı sorunudur. Bugüne kadar, başta yeni ortaya çıkanlar olmak üzere zoonoz hastalıklar, yeni ve mevcut insan hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Zoonozlar küresel bir tehdittir, çünkü COVID-19 örneğinde görüldüğü gibi pandemi haline dönüşebilirler. Küresel iklim değişiklikleri, başta tropikal düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere hastalıkların dünya nüfusu arasında bulaşmasını etkiler. Son yıllarda, sıcaklık ve yağışların zamanlamasında ve büyüklüğündeki görülen değişiklikler, kuzey ülkelerinde bulaşıcı hastalıkların yayılmasını artırdı. Kuzey Kutbu eşi görülmemiş bir hızla ısınırken, iklimsel faktörlerin Kuzey Kutbu'ndaki bulaşıcı hastalıkları nasıl etkilediğini anlamak çok önemlidir. İklim değişikliğinin bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasında etkili faktör olduğu tahmin edilmektedir (2, 3, 7, 9, 10). Kuzey Kutbu iklimindeki değişikliklerin, özellikle bulaşıcı hastalıklarla ilgili olarak, Kuzey Kutbu sakinlerinin sağlığı üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkileri olacaktır (13). Doğrudan daha yüksek sıcaklıklar, vektörleri de dahil olmak üzere patojenlerin ve hayvanların büyüme oranlarını hızlandırabilir. Artan bağlantı ve insan göçü, bulaşıcı hastalıkları önceden izole edilmiş alanlara sokabilir ve bu da oldukça hassas popülasyonları yeni patojenlere maruz bırakabilir (5, 6). Yeni virüs türleri insanları ve hayvanları enfekte etme yeteneğine sahip şekilde özellikle yarasa ve kemirgenler başta olmak üzere vahşi memeliler arasında şimdilik sessiz bir döngü takip etmektedir. Bununla birlikte, iklim ve arazi kullanımındaki

değişiklikler, daha önce coğrafi olarak izole edilmiş vahşi yaşam türleri arasında viral paylaşım fırsatlarına yol açacaktır. Bazı durumlarda küresel çevresel değişimler, hastalıkların ortaya çıkmasını etkileyerek mekanik yollardan zoonoz yayılışını kolaylaştıracaktır. Beklenmedik zoonoz bir salgın şeklinde 2005 yılında ortaya çıkan kuş gribi örneğinde olduğu gibi küresel ölçekte sergilenen bilimsel dayanışma ve mücadelede etkili olacaktır (55). Tek sağlık kapsamında, insan ve veteriner tıbbına ait uygulamalarının ortak kısımlarını aynı ağ içerisinde etkili biçimde yöneterek zoonoz hastalıkları önlemek için bilimsel iş birliğinin teşvik edilmesi önemlidir. Zoonoz hastalıklarla mücadele stratejilerinin bir yanı da etkili süreç yönetimi ve ekolojik dengenin korunması anlayışı sayesinde birçok enfeksiyonun, özellikle vektörlerle insanlara kontrolsüz bulaşı önenebilecektir.

Kaynaklar

1. IPCC. Climate Change 2014: Impacts, Adaptation, and Vulnerability. Part A: Global and Sectoral Aspects (eds Field CB, Barros VR, Dokken DJ, Mach KJ, Mastrandrea MD, Bilir TE, Monalisa C, Ebi KL, Estrada YO, Genova RC, Girma B, Kissel ES, Levy AN, MacCracken S, Mastrandrea PR, White LL.), Cambridge University Press 2014.
2. Carlson CJ, Albery GF, Merow C. ve ark. Climate change increases cross-species viral transmission risk. *Nature*. 2022; 607, 555–562.
3. Gilbert L. The Impacts of Climate Change on Ticks –and Tick-Borne Disease Risk Annual Review of Entomology- **2021**; 66:373-388
4. Zinsstag J, Crump L, Schelling E ve ark., Climate change and One Health. *FEMS Microbiol Lett*. 2018; 1;365(11):fny085.
5. Jones BA, Grace D, Kock R. ve ark., Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110:8399–404.
6. Tong MX, Hansen A. Hanson-Easey S. Ve ark., Infectious diseases, urbanization and climate change: challenges in future China. *Int J Environ Res Public Health*. (2015) 12:11025–36.
7. Carreto C, Gutiérrez-Romero R, Rodríguez T. Climate-driven mosquito-borne viral suitability index: measuring risk transmission of dengue, chikungunya and Zika in Mexico. *Int J Health Geogr*. **2022**; 21, 15
8. Prokudin AV, Spesivtsev AV, Dimov SK. ve ark., Использование прогностического моделирования для изучения эпизоотического процесса зоонозных инфекций на примере полуострова Таймыр. *Генетика И Разведение Животных*. 2016; 2, 41–46.

9. Leal Filho W, Ternova L, Parasnis SA. ve ark., Climate Change and Zoonoses: A Review of Concepts, Definitions, and Bibliometrics. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 14;19(2):893.

10. Chala B, Hamde F. Emerging and Re-emerging Vector-Borne Infectious Diseases and the Challenges for Control: A Review. *Front Public Health*. 2021; 5;9:715759.

11. Keesing F, Belden LK, Daszak P, ve ark., Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*. 2010; 468: 647–52.

12. Savi S, Vidic B, Grgi Z, ve ark., Emerging vectoborne diseases incidence through vectors. *Front Public Health*. 2014; 2:2613.

13. Larsen JN, Anisimov OA, Constable A, ve ark., (Eds.), Climate Change 2014: Impacts, Adaptation, and Vulnerability Part B: Regional Aspects Contribution of Working Group II to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press, Cambride, United Kingdom and New York, New York, USA.

14. Hassol SJ, Arctic Climate Impact Assessment, Arctic Monitoring and Assessment Programme, Program for the Conservation of Arctic Flora and Fauna, International Arctic Science Committee, 2004. In: Arctic Climate Impact Assesment (Ed.), Impacts of a Warming Arctic. Cambridge University Press, Cambridge, U.K.; New York, N.Y..

15. Jans C, Mulwa Kaindi DW, Meile L. Innovations in food preservation in pastoral zones. *Rev Sci Tech* 2016;35:597–610.

16. Bechir M, Schelling E, Bonfoh B ve ark., Seasonal variations in the nutritional status of nomad and sedentary children less than 5 years of age living in the Sahel in Chad. *Med Trop* 2010;70:353–8.

17. FAO. vector Livestock 2011 - Livestock in food security. Rome, Italy. 2011.

18. Daramola JO, Abioja MO, Onagbesan OM. Heat stress impact on livestock production. In: Sejian V, Naqvi, SMK, Ezeji T et al. (eds.) Environmental Stress and Amelioration in Livestock Produc tion. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012.

19. Fahad S, Bajwa AA, Nazir U ve ark., Crop production under drought and heat stress: plant responses and management options. *Front Plant Sci* 2017;8:1147.

20. Ruscio BA, Brubaker M, Glasser J ve ark., One Health a strategy for resilience in a changing arctic. *Int J Circumpol Heal* 2015;74:27913.

21. Mindekem R, Lechenne MS, Naissengar KS ve ark., Cost description and comparative cost efficiency of post-exposure prophylaxis and canine mass vaccination against rabies in N'Djamena, Chad. *Front Vet Sci* 2017;4:38.
22. Chomel, B. Zoonoses. In *Encyclopedia of Microbiology*; Academic: San Diego, CA, USA, 2009; 820–829.
23. Baker RE, Mahmud AS, Miller IF ve ark., Infectious disease in an era of global change. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 1–13.
24. World Health Organization. Zoonoses. Available online:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>
25. Grace D, Mutua F, Ochungo P, ve ark., Mapping of Poverty and Likely Zoonoses Hotspots; The UK Department for International Development: Nairobi, Kenya, 2012; 119.
26. Patz JA, Hahn MB. Climate change and human health: a One Health approach. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;366:141–71.
27. Steinmann P, Bonfoh B, Farah Z ve ark., Seroprevalence of Q-fever in febrile individuals in Mali. *Trop Med Int Health*2005;10:612–7.
28. Waits A, Emelyanova A, Oksanen A., ve ark., Human infectious diseases and the changing climate in the Arctic. *Environment International.* 2018; 12: 703-713
29. Huber I, Potapova K, Ammosova E ve ark., Symposium report: Emerging threats for human health–impact of socioeconomic and climate change on zoonotic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia), Russia. *Int. J. Circumpolar Health* 2020; 79, 1715698
30. Mellor PS, Leake CJ. Climatic and geographic influences on arboviral infections and vectors. *Rev Sci Tech.* 2000; 19:41–54.
31. Tian HY, Zhou S, Dong L, ve ark., Avian influenza H5N1 viral and bird migration networks in Asia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112:172–7.
32. Jaenson TG, Hjertqvist M, Bergstrom T, ve ark., Why is tick-borne encephalitis increasing? A review of the key factors causing the increasing incidence of human TBE in Sweden. *Parasit. Vectors.* 2012; 5, 184.
33. Lowe R, Barcellos C, Brasil P, ve ark., The Zika virus epidemic in Brazil: from discovery to future implications. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15:E96.
34. Vasconcelos PF, Monath TP. Yellow fever remains a potential threat to public health. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016; 16:566–7.
35. Semenza JC, Houser C, Herbst S, ve ark., Knowledge mapping for climate change and food- and waterborne diseases. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 2012; 42, 378–411.

36. Pozio E. How globalization and climate change could affect foodborne parasites. *Exp Parasitol.* 2020; 208:107807.

37. Kasetsirikul S, Buranapong J, Srituravanich W, ve ark., The development of malaria diagnostic techniques: a review of the approaches with focus on dielectrophoretic and magnetophoretic methods. *Malar J.* 2016; 15:358.

38. Siraj AS, Santos-Vega M, Bouma MJ, ve ark., Altitudinal changes in malaria incidence in highlands of Ethiopia and Colombia. *Science.* 2014; 343:1154–8.

39. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol.* 2012; 2:215–20.

40. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, ve ark., Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013; 100:159–89.

41. Zhang H, Luo H, Rehman MU, ve ark., Evidence of JEV in *Culex tritaeniorhynchus* and pigs from high altitude regions of Tibet, China. *J Vector Borne Dis.* 2017; 54:69–73.

42. Rolin AI, Berrang-Ford L, Kulkarni MA. The risk of Rift Valley fever virus introduction and establishment in the United States and European Union. *Emerg Microbes Infect.* 2013; 2:e81.

43. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest.* 2004; 113:1093–101.

44. Calasans TAS, Souza GTR, Melo CM, ve ark., Socioenvironmental factors associated with *Schistosoma mansoni* infection and intermediate hosts in an urban area of northeastern Brazil. *PLoS ONE.* 2018; 13:e0195519.

45. Mwakitalu ME, Malecela MN, Mosha FW, ve ark., Urban schistosomiasis and soil transmitted helminthiasis in young school children in Dar es Salaam and Tanga, Tanzania, after a decade of anthelmintic intervention. *Acta Trop.* 2014; 133:35–41.

46. Chen LH, Wilson ME. Yellow fever control: current epidemiology and vaccination strategies. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2020; 6:1.

47. Kartashev V, Afonin A, Gonzalez-Miguel J, ve ark., Regional warming and emerging vector-borne zoonotic dirofilariosis in the Russian Federation, Ukraine, and other post-Soviet states from 1981 to 2011 and projection by 2030. *Biomed. Res. Int.* 2014; 858936.

48. Massei G, Kindberg J, Licoppe A, ve ark., Wild boar populations up, numbers of hunters down? A review of trends and implications for Europe. *Pest Manag. Sci.* 2015; 71:492–500.

49. Huehn S, Eichhorn C, Urmersbach S ve ark., Pathogenic vibrios in environmental, seafood and clinical sources in Germany. *Int J Med Microbiol* 2014;304:843–50.

50. Baker-Austin C, Trinanés JA, Salmenlinna S, ve ark., Heat wave-associated vibriosis, Sweden and Finland, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22, 1216–1220.

51. Konrad S, Paduraru P, Romero-Barrios P, ve ark., Remote sensing measurements of sea surface temperature as an indicator of *Vibrio parahaemolyticus* in oyster meat and human illnesses. *Environ. Health* 2017; 16, 92.

52. Jiménez AE, Fernández A, Alfaro R, ve ark., A cross-sectional survey of gastrointestinal parasites with dispersal stages in feces from Costa Rican dairy calves. *Vet. Parasitol.* 2010; 173, 236–246.

53. van Leuken JP, Swart AN, Droogers P, ve ark., Climate change effects on airborne pathogenic bioaerosol concentrations: a scenario analysis. *Aerobiologia* 2016; 32, 607–617.

54. Ikaheimo TM, Jaakkola K, Jokelainen J, ve ark., A decrease in temperature and humidity precedes human rhinovirus infections in a cold climate. *Viruses* 2016; 8.

55. Sipari S, Khalil H, Magnusson M, ve ark., Climate change accelerates winter transmission of a zoonotic pathogen. *Ambio* 2021; 1–10.

56. Bueno-Marí R, Almeida A. Emerging zoonoses: Eco-epidemiology, involved mechanisms, and public health implications. *Front. Public Health* 2015; 3, 157.

57. Plotkin SA, Rabies. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30, 4–12.

58. Kim BI, Blanton JD, Gilbert A, ve ark., A conceptual model for the impact of climate change on fox rabies in Alaska, 1980–2010. *Zoonoses Public Health* 2014; 61, 72–80.

