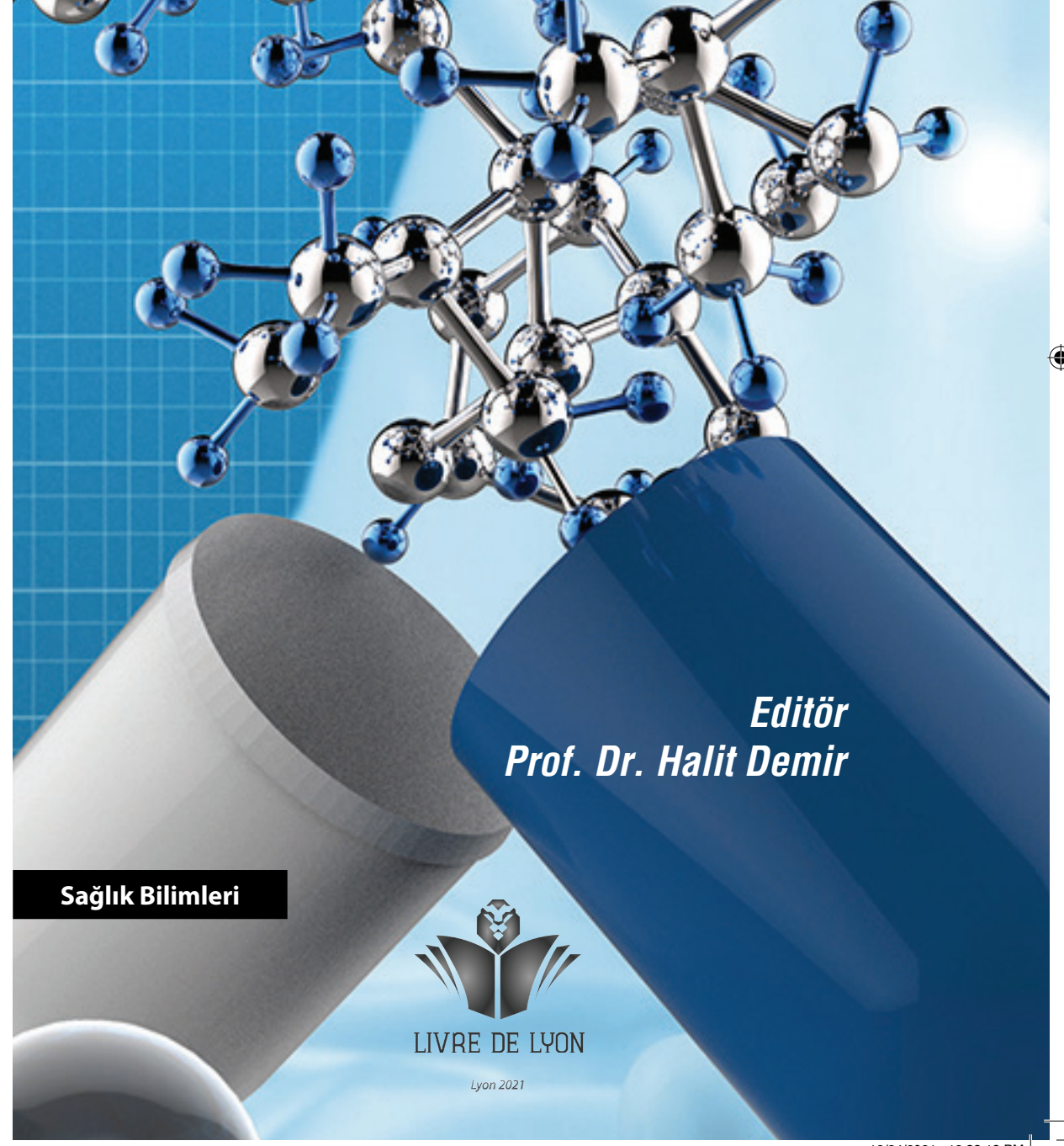




Tıp ve Sağlık Araştırmaları

Araştırma ve Uygulama

Tıp ve Sağlık Araştırmaları Araştırma ve Uygulama



Editör
Prof. Dr. Halit Demir

Sağlık Bilimleri



LIVRE DE LYON

Lyon 2021





ISBN: 978-2-38236-237-2



9 782382 362372



LIVRE DE LYON

-  livredelyon.com
-  [livredelyon](https://twitter.com/livredelyon)
-  [livredelyon](https://www.instagram.com/livredelyon)
-  [livredelyon](https://www.linkedin.com/company/livredelyon)

Tıp ve Sağlık Araştırmaları

Araştırma ve Uygulama

Editör

Prof. Dr. Halit Demir



LIVRE DE LYON

Lyon 2021

Tıp ve Sağlık Araştırmaları: Araştırma ve Uygulama

Editör/**Editor** • Prof. Dr. Halit Demir • Orcid: 0000-0001-5598-2601

Kapak Tasarımı/**Cover Design** • Clarica Consulting

Mizanpaj/**Book Layout** • Clarica Consulting

Birinci Baskı/**First Published** • December 2021, Lyon

ISBN: 978-2-38236-237-2

Copyright © 2021 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

İÇİNDEKİLER

Ön Söz	v
BÖLÜM 1	1
<i>MİDE HİSTOLOJİSİ ve ANATOMİSİ</i>	
BÖLÜM 2	11
<i>DÜNDEDEN BUGÜNE DERİN VEN TROMBOZU</i>	
BÖLÜM 3	25
<i>MÜZİĞİN NORMAL VAJİNAL VE SEZARYEN DOĞUMDA AĞRIYA ETKİSİ</i>	
BÖLÜM 4	35
<i>KANSER GELİŞİMİ, PROGRESYON VE METASTAZINDA TÜRÖRLE İLİŞKİLİ NÖTROFİLLERİN ROLÜ</i>	
BÖLÜM 5	49
<i>COVID-19 İLE İLİŞKİLİ FIRSATÇI MANTAR ENFEKSİYONLARI</i>	
BÖLÜM 6	61
<i>BÖBREK DOKUSU HİSTOLOJİSİ</i>	
BÖLÜM 7	69
<i>NÖROPLASTİSİTE VE DESTEKLEYİCİ FATÖRLER</i>	
BÖLÜM 8	77
<i>PRIAPİZM PATOFİZYOLOJİSİ VE TEDAVİSİNE YÖNELİK POTANSİYEL YAKLAŞIMLAR</i>	
BÖLÜM 9	91
<i>ANTİKANSER AKTİVİTESİ OLAN BİR FİTOKİMYASAL SINIFI: ELLAGİTANNİNLER</i>	

BÖLÜM 10	111
<i>ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ-HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA TANI, DEĞERLENDİRME VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI</i>	
BÖLÜM 11	123
<i>BİPOLAR BOZUKLUKTA İNTİHAR</i>	
BÖLÜM 12	137
<i>İNSAN SAĞLIĞI VE MİNERALLER İLE İLİŞKİSİ</i>	
BÖLÜM 13	151
<i>OMEGA-3: BESİN KAYNAKLARI, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ ve İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ</i>	
BÖLÜM 14	165
<i>BEYİN HACİM HESAPLAMALARINDA OTOMATİK YÖNTEMLER</i>	
BÖLÜM 15	171
<i>ÇOKLU FAKTÖR ANALİZİ: TEMEL ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMASI</i>	
BÖLÜM 16	181
<i>SPERMANIN BİYOKİMYASI</i>	
BÖLÜM 17	203
<i>COVID-19 PANDEMİSİ VE ERKEK ÜREME SAĞLIĞINA ETKİSİ: PATOJENİK MEKANİZMALAR VE HİSTOLOJİK BULGULAR</i>	

Ön Söz

Değerli okurlar;

Bu kitapta, sağlık bilimlerinde Tıp ve sağlık araştırmaları kitabında konu alan bu kitapta birbirinden değerli bilimsel çalışmalarını içeren, belirli kriterlere göre yazılan ve toplam da 17 bölüme yer verilmiştir. Bu kitabın sağlık alanında bilimsel çalışma yapan tüm bilim okuyucularına önemli bir kaynak olması en büyük arzumuzdur. Bu baskının yazım, şekil, tasarım ve baskıya hazır hale getirilmesinde emeği geçen yayın evine teşekkür ederim. Sizin değerli katkılarınız ve desteğiniz için teşekkürü zevkli bir borç bilirim.

Saygılarımızla,
Prof. Dr. Halit Demir, 2021

BÖLÜM 1

MİDE HİSTOLOJİSİ ve ANATOMİSİ

Burak Veli Ülger¹ & Eda Yıldızhan²

¹(Assoc Prof. Dr.) Department of General Surgery, Faculty of Medicine,
Dicle University, Diyarbakır, Turkey,

e-mail: bvulger@gmail.com,

Orcid: 0000-0001-9843-6301

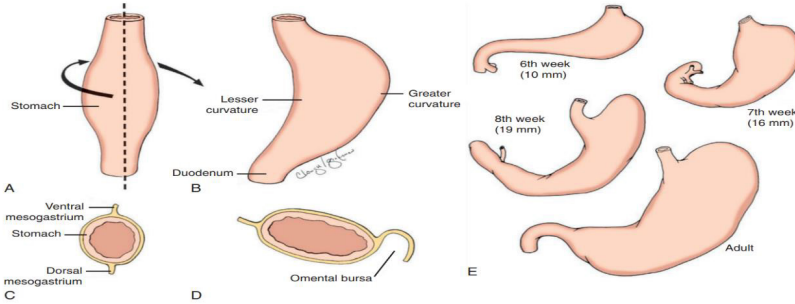
²Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine,
Dicle University, Diyarbakır, Turkey,

e-mail: blgc_eda@hotmail.com,

Orcid: 0000-0002-5648-6498

1. Mide Embriyolojisi

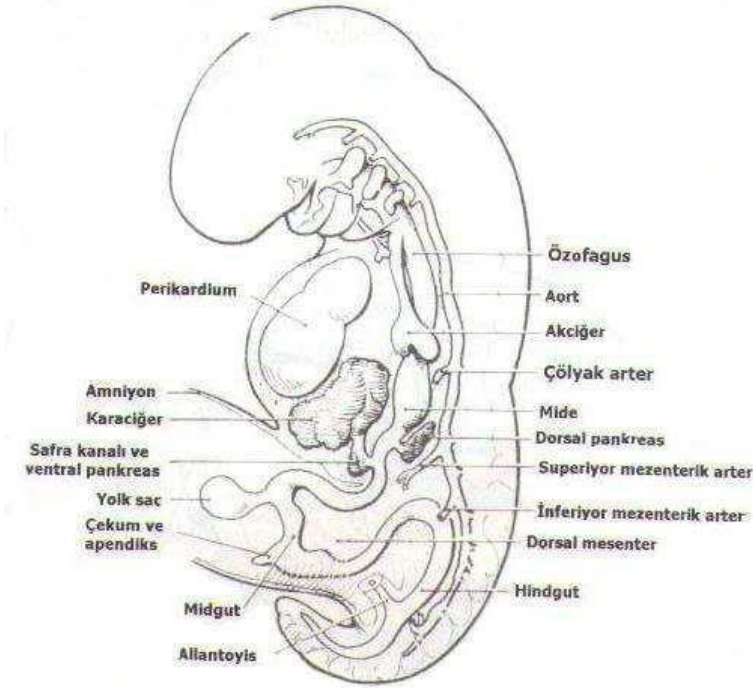
Mide, özefagus, duodenum, karaciger, safra kesesi, pankreas gibi embriyonal dönemde ön bağırsaktan gelişen bir organdır. Embriyonal gelişimin 4. haftasında embriyo 7 mm uzunluğa ulaştığında, endodermden tabakasından gelişmeye başlar. Gelişimin ilk aşamasında basit tübüler yapıda olup, giderek dilate olur ve kendini belli etmeye başlar. Bu dilatasyon sırasında ventrali sola ve aşağı, kaudalisağa ve yukarı doğru hareket eder (1). Bu süreç sonunda Mide'de mukozal gelişim başlar ve nihai olarak mide T10-L3 vertebraları seviyesine yerleşir (2).



Resim 1. Embriyolojik gelişimi sırasında midenin pozisyonundaki değişiklikler. (A ve B) Longitudinal aksı üzerinde rotasyon yapan midenin önden görünüşü. (C ve D) Peritoneal askılarının transverse kesiti. (E) Çeşitli prenatal evrelerdeki ve yetişkin mide şekli (3).

7-8. haftaların sonunda sol vagus mide önüne, sağ nervus ise mide arka duvarına doğru uzanır (1). Midenin embriyolojik gelişimi sırasında, mide'yi innerve eden vagal sinirler de midenin rotasyonu nedeniyle yer değiştirirler ve sonuçta sol taraftaki vagal sinir midenin anterioruna, sağ taraftaki vagal sinir ise midenin posterioruna yerleşir. Rotasyon sonunda kaudal kısım sağa ve yukarıya doğru hareket ederek fundusu, kranial kısım sola ve hafifçe aşağıya hareket ederek piloru oluşturur (2).

Midedeki hücrelerden enzim ve asit salınması gebeliğin 4. ayında başlar ve doğuma kadar devam eder (4). Pilor ve Kardia'da, 10. Haftada Pariyetal hücreler oluşmaya başlar (5). 11. hafta sonrasında intrinsek faktör ile birlikte pariyetal hücre oranı dokuda artmaya başlar (1,5). Pepsinojen maruziyeti olmadığı için, Esas hücreler fetusta mikroskopik olarak görüntülenemez (5).



Resim 1:Dört haftalık bir embriyoda midenin gelişmesi.

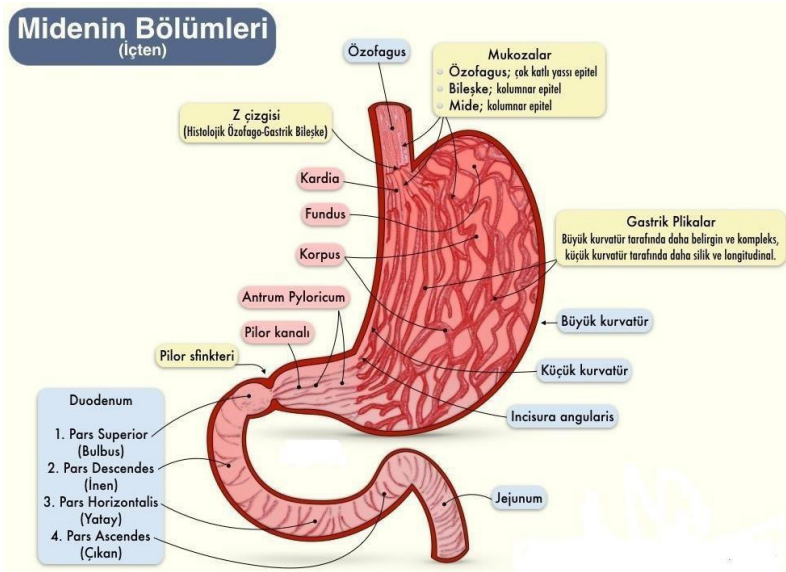
2. Midenin Anatomisi

Mide, özofagus ve duodenum arasında T11- L1vertebraları hizasında, basık J şeklinde yerleşmiştir. Mide genişleyebilme kapasitesine sahip, sindirim işleminde önemli role sahip olan ve 3 kat muskuler yapı içeren bir organdır. Midenin üst kısmı diafragmanın birkaç cm altında özofagusla birleşirken alt bölümüduodenumla birleşir (4). Sahip olduğu 2 adet sfinkter (özofagus ve pilorik) giren çıkan besinlerin sindirimini sağlamaktadır (6).

Anatomik olarak Mide 5 bölgede incelenir:

- **Kardiya:** Özofagusa en yakın, sınırları belirsiz midenin ilk bölümüdür.
- **Fundus:** Kardiya yanındaki gastroözofajial bileşkenin üzerine uzanankubbe şeklindeki bölümdür.
- **Korpus:** Midenin üst ve alt bölgeleri arasında kalan kısımdır.
- **Antrum:** Piloriksinkterin (pilor) distal 1/3'ünde yer alan, alt bölümdeki yiyeceklerin mide öz suyu ile karıştığı bölümdür.
- **Pilor:** Mide'deki işlenmiş gıdaların duodenuma geçişinin kontrol edilmesini sağlayan bölümdür (7,8).

Midenin kardiya, fundus ve korpus olarak isimlendirilen ilk üç kısmı proksimal mide olarak adlandırılmaktadır (9). Mideye üstten bakıldığında mide yüzeyinin derin bir oluğa (area gastricea) ayrıldığı görülür. Bu olukların yapısı sabittir ve mide'ye gıda girip mide gerilse bile şekilleri değişmez (4). Çift kontrastlı baryum tetkikiyle mide çukurcuğu radyolojik olarak görüntülenebilir (10).



Resim 3. Mide ve anatomik olarak bölümleri (11).

Midenin anatomik olarak yerinde tespit edilmesinde en önemli yapı özofagus olmakla birlikte, periton tarafından oluşturulan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar da mide'nin stabilizasyonunda önemlidir (8,12).

2.1. Midenin Arter ve Venleri

Mide, kanlanması oldukça geniş bir organ olup, arterleri çöliak trunkustan çıkmaktadır. Çöliak trunkus'tan çıkan 3 büyük dal vardır: sol gastrik, splenik ve ana hepatik arterler (13). Mide'nin arteriyel kanlanması 5 arter tarafından sağlanır;

- **Sol gastrik arter** (a.gastrica sinistra); trunkus çöliakusun bir dalı olup, kardiya hizasında mideye ulaşır, küçük kurvaturun özefagusa yakın bölümünün arteryel kanlanmasını sağlar (14,15).
- **Sağ gastrik arter** (a.gastrica dekstra); küçük kurvaturun duodenum'a yakın bölümünün arteryel kanlanmasını sağlar.
- **Sağ gastroepiploik arter** (a.gastroepiploica dekstra); gastroduodenal arterin bir dalıdır, anterior ve posteriora dallar vererek mide korpus'unun distalini ve antrum'u besler.
- **Sol gastroepiploik arter** (a.gastroepiploicasinistra); splenik arterin bir dalıdır, mide korpusunun ön ve arkasına dallar vererek kanlanmasını sağlar.
- **Kısa gastrik arterler** (a.gastrica breves); splenik arterin bir dalıdır, fundusun kanlanmasını sağlar (15).

Mide'nin venöz kanını taşıyan damarlar, genellikle mideye gelen arterlerle birlikte seyrederek ve bu damarların dağılımları ile isimleri benzerdir. Bahsedilen beş arterin ismiyle venleri de mevcuttur (16).

- **Sol gastrik ven (koroner ven)**; sol gastrik artere benzer şekilde küçük kurvatur boyunca uzanır, genelde portal ven'e drene olmakla birlikte, bazen superior mezenterik ven'e drene olur.
- **Sağ gastrik ven**; genellikle portal ven'e, bazen s. mezenterik ven'e ve bazen de gastrik vene drene olur (16).
- **Sağ gastroepiploik ven**; genellikle superior mezenterik ven'e drene olmakla birlikte, bazen de splenik ven'e drene olur.
- **Sol gastroepiploik ven**; genellikle splenik ven'e drene olur.
- **Kısa gastrik venler**; sol gastroepiploik ven'e veya splenik ven'e dökülür (15,16).

2.2. Midenin Lenfatik Dolaşımı

Midenin lenfatik damarları, midenin arter ve venlerine benzer şekilde trase izler ve dört bölgede incelenirler. Bu dört bölge keskin sınırlarla ayrılmamakta, birbirleriyle anastomoz yapmaktadırlar. Bu bölgeler;

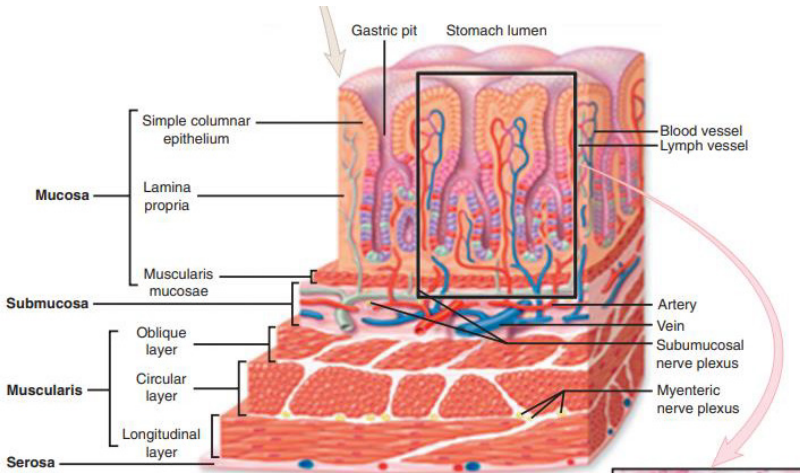
- **Birinci bölge**; sağ gastroepiploik arterin çevresinde olup, büyük kurvaturun prepilorik bölgesinin lenfatik drenajını yapar ve sırasıyla pilorik, çölyak ve aortik bölgeye drene olur.
- **İkinci bölge**; sol gastroepiploik arterin çevresindeki lenfatikler olup, fundusu drene eder ve sırasıyla splenik ve preaortik bölgeye drene olur.
- **Üçüncü bölge**; sol gastrik damarlar hizasında midenin 2/3 proksimal kısmını drene eder ve çölyak aksaya drene olur.
- **Dördüncü bölge**; Mide'nin prepilorik ve distal kısmının lenfatik drenajını sağlar ve sırasıyla hepatic, çölyak ve preaortik lenf nodlarına drene olur (17).

3. Mide Histolojisi

Mide, sindirimin yapıldığı ve gıdaların depolandığı bir organ olup, özofagustan duodenum arasında bulunan sindirim sistemi organıdır. Mide, sindirim sisteminde

yutulan yiyeceklerin homojenleştirildiği ve kimyasal olarak işlendiği bir organdır. Mide'nin muskuler yapılarının kontraksiyonları ve mide mukozasından salgılanan asit ve enzimler ile bu fonksiyonlar yerine getirilir (18). Mide duvarı içten dışa doğru dört tabakadan oluşur;

- **Mukoza;** çeşitli epitel hücrelerin bulunduğu en iç kısımdır. Mide sıvısının salgılanmasını gerçekleştiren bezler burada bulunur. Mukozanın altında submukoza bulunur. Mide içerisinde gıda yokken, mide'nin en iç tabakası olan mukoza ile bu tabakanın hemen altında bulunan submukoza tabakalarının oluşturduğu makroskopik katlantılara "ruğa" adı verilir. Rugalar midenin toplam yüzey alanını değiştirmez fakat midenin genişlemesine ve dolmasına destek olurlar (19).
 - Yüzey epiteli; foveola veya gastrik çukurcuk adı verilen girintileri döşeyerek yüzeye uzanır. Bu epitel tek katlı basit prizmatik epitelidir. Hem örtü hemde salgı epiteli özelliğindedir.
 - Lamina propria; bağ doku özelliğinde olup, neredeyse tamamı mide bezleri ile doludur. Bu bezler dallı tübüler bez özelliğindedir.
 - Muskularis mukoza tabakasındaki kas lifleri, içte sirküler seyir izlerken, dışta longitudinal bir seyir izler.
- **Submukoza;** gevşek bağ dokusundan oluşur ve mukozayı destekler. Kan damarları açısından ve sinir lifleri yönünden zengindir.
- **Sirküler düz kas tabakası;** iç kısımdaki kas tabakası olup, bu kas lifleri en içte oblik seyrederken, ortada sirküler bir seyir ve dışta longitudinal bir seyir gösterirler. Tonik kasılmalardan sorumludur.
- **Longitudinal düz kas tabakası;** dıştaki kas tabakasını oluşturur, buradaki kaslar uzunlamasına ve kesintisiz yerleşmiştir.
- **Seroza;** gevşek bağ dokusundan yapıli en dış katmandır ve mezotelyum ile sarılır (4,20,21).



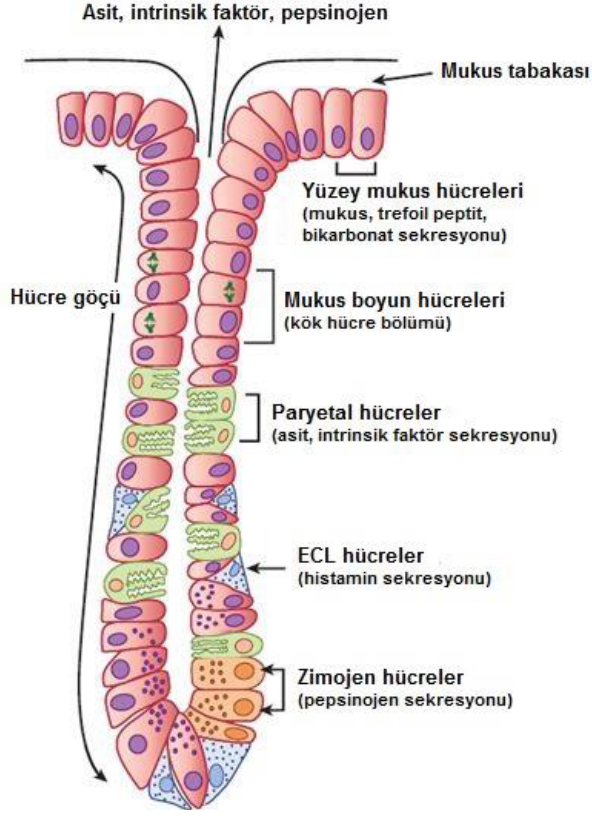
Resim 4. Midenin histolojik yapısı (22)

Mide mukoza bezleri;

- üst yarıda foveolar mukuslu epitelyum ve
- alt yarıda mukus salgılayan sekretuar bezler olmak üzere iki bezden oluşur (23,24).

Mide mukozasında salgı yapılması sefalik, gastrik ve intestinal faz olmak üzere 3 farklı aşamada sağlanır. Mide bezleri anatomik olarak istmus, boyun ve taban (bazal kısım) olmak üzere üç bölümde incelenir. Bu bezlerin epitelinde beş tip hücre bulunur ve bu hücrelerin birbirinden farklı özellikleri vardır. Bunlar:

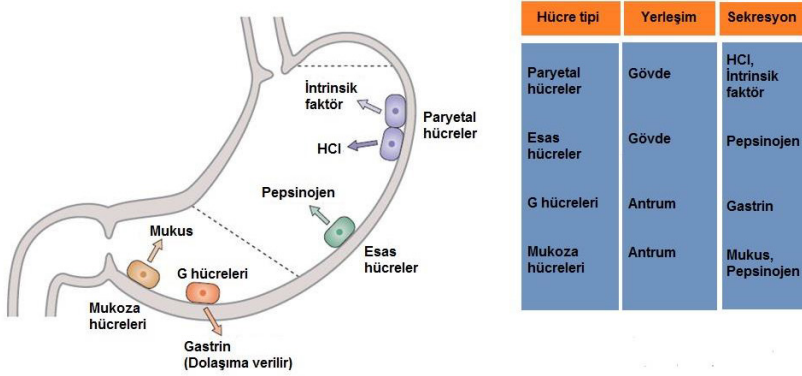
- **Pariyetal (oksintik)** hücreler; daha çok bezlerin boyun kısmında yer alırlar. Kuvvetli asidofilik boyanırlar. Elektron mikroskopta belirleyici üç özellikleri vardır; çok sayıda mitokondri, intrasellüler kanalikül sistemi ve tubuloveziküler sistemleri. HCl asit ve intrinsek faktör salgılayarak B12 vitamininin ileumdan emilmesini sağlarlar (21,25).
- **Esas (peptik)** hücreler; genellikle bezlerin alt yarısında bulunan, piramit şekilli hücrelerdir. Protein sentezleyen hücre özelliğindedirler. Sahip oldukları salgı granülleri (zimogen granüller) dolayısıyla asidofil boyanırlar. Pepsinojen ve lipaz salgırlar. Pepsinojende asidik ortamda pepsine dönüşür. Pepsin ise proteinleri parçalayan proteolitik bir enzimdir. Besin ve HCL ile karşılaşınca aktif hale dönüşür. Ph 5'in altına inince ise inaktif olur (21,25).
- **Müköz boyun hücreleri;** adında anlaşıldığı gibi genelde bezlerin boyun kısmında yer alırlar. Mide sıvısı adı verilen bir sıvı salgırlar. Mide sıvısının dört ana bileşeni vardır: hidroklorik asit (HCl), pepsinojen, intrinsek faktör ve mukustur (25). Bunlar arasında temel sekresyon ürünü midenin tüm yüzeyini kaplayan mukus salgısıdır (26). Fakat müköz boyun hücreleri sürekli mukus üretimi yapmadıklarından dolayı stoplazmaları müköz granülleri ile dolu değildir.
- **Endokrin (enteroendokrin)** hücreler; enterokromafin benzeri yapıda olan ve histamin depolayan hücrelerdir. Diffüz nöroendokrin sistemin elemanlarıdır. Ayrıca solunum sistemi ve ürogenital sistem mukozalarında da bulunur. Bu hücrelerin yarısını G hücreleri, 1/3' ünü enterokromafin hücreler ve %15' ini D hücreleri oluşturur (23, 27). Sekresyonlarını kan dolaşımı yolu ile hedef hücrelere ulaştırarak bu hücrelerin fonksiyonlarını düzenlerler (21).
- **Farklılaşmamış (kök) hücreler;** yaşam süresini tamamlamış diğer hücre tiplerine dönüşebilen ana hücrelerdir. Özellikle istmus bölgesinde yoğunlurlar (21).



Resim 5. Mide bezlerinin yapısındaki hücre tipleri (20).

Midede tübüler tip yapısında bezler bulunur. Bunlar;

- **Korpus ve fundus bezleri;** Oksintik (gastrik) bezler olup, intrinsik faktör, HCL, pepsinojen ve müsin salgılar. Oksintik hücreler ve esas hücreler Gastrin hormonunun uyarısıyla HCL salgısını 8 kat ve enzim salgısını da yaklaşık 4 kat artırır. Mide Ph'ı 2 veya altına inince bu sistem inhibe olur.
- **Antrum bezleri;** Pilor bezleri olup, esas olarak müsin ve birazda pepsinojen ve gastrin salgırlarlar
- **Kardiya bezleri;** müsin salgılayan bezlerdir (28).



Resim 6. Gastrik hücre salgıları (25).

KAYNAKLAR

- Larsen WL. Human Embryology. In: Development of the Gastrointestinal Tract. New York: Churchill Living Stone Inc, 1993: 235-280.
- Williams, P, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek J Eet al., Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty Eighth Edition ed. 1995, New York: Churchill Living Stone Inc.- Persaud, K. M.a. T. ,The Developing Human (Clinically Oriented Embryology). In: The Digestive System. Sixth Edition ed. 1998: WB Saunders Company.
- Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1985. In Skandalakis L J, et al. Stomach. In: Skandalakis JE, et al, eds. Skandalakis' Surgical Anatomy. New York: Mc Graw-Hill; 2004 [Chapter 15]
- Mills SE, Histology for Pathologist, 4th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2012
- Nebot-Cegarra J, Maraculla-Sanz E, Reina-De La Torre F. Factors involved in the 'rotation' of the human embryology stomach around its longitudinal axis: computer-assisted morphometric analysis. J Anat, 1999; 194 (Pt 1): 61-9.
- Hsu M, Safadi, O., & Forshing, L. (2020). Physiology, Stomach. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535425/> adresinden erişim sağlandı.
- Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 23(5):700. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
- Soybel, DI. (2005). Anatomy and Physiology of the Stomach. Surg Clin N. Am, Oct;85(5):875-94. doi:Doi: 10.1016/j.suc.2005.05.009
- American Cancer Society. (2020). What Is Stomach Cancer? American Cancer Society: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html> adresinden erişim sağlandı.

10. Türk Cerrahi, “Mide Anatomisi”, (<http://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>).
11. Rosai J, Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 10th edt, New York,Elsevier; 2011
12. Mihmanlı M. Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Mihmanlı M (ed). İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık, 2013. 3. Baskı
13. Prudius V, Procházka V, Pavlovský Z, Prudius D, Kala Z. Vascularanatomy of the stomach related to resection procedures strategy. Surg Radiol Anat. 2017 Apr; 39(4):433-440.
14. Moore, K.,Agur, A. And Dalley, A, Sixth Edition 2013. Clinically oriented anatomy. Wolters Kluwer.
15. Mercer DW, Rabinson EK. TextBook of Surgery 18. Baskı. Sabiston, Çevirici Editör Prof. Dr. Ali Naki Ulusoy, Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 45: 1265-1321.
16. Vianna A, Hayes PC, Moscoso G, Driver M, Portmann B, Westaby D, Williams R. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. A routetounderstandingvarices. Gastroenterology. 1987 Oct;93(4):876-89.
17. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymphnodedissectionforadenocarcinoma of the stomach. Cochrane Database SystRev. 2015 Aug 12;2015(8): CD001964.
18. Michael H. Ross WP. Histology (A text an atlas). 2016; 569–627.
19. Kierszenbaum LA, Tres L. Histologyand Cell Biology: An Introductiontol Pathology E-Book 2019; 824
20. Barrett Kim E, Susan M Barman, Heddwen L Brooks, Jason X-J Yuan. Ganong’s Review of Medical Physiology. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ümmühan İšoğlu-Alkaç, Ganong’un Tıbbi Fizyolojisi
21. Eşrefoğlu M. Özel histoloji. İstanbul Tıp Kitapevi. 2. Baskı. 2016;115-120. ISBN: 978-605-4949-50-2.
22. Mescher AL. Digestivetract. In: Mescher AL, ed. Junqueira’s Basic Histology. 14th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2016.
23. Ramsay, P.,& Carr, A. (2011). Gastric acid and digestive physiology. Surg Clin North Am., 91(5):977-82. doi: 10.1016/j.suc.2011.06.010.
24. White head R, Gastrointestinal and Oesophageal Pathology. Churchill Livingstone, Edinburg 1989: 714-725.
25. Costanzo Linda S. “Physiology.” Elsevier, Inc. Allrightsreserved, 2018.
26. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology Çeviri Editörü: Berrak Ç. Yeğen. Tıbbi Fizyoloji. 13. basım, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2017.
27. Calam John, JH Baron. Pathophysiology of Duodenal and Gastric Ulcer and Gastric Cancer. Bmj. 2001; 323, no. 7319: 980-82.
28. Guyton A C (editor). Gastrik sekresyon In: Tıbbi fizyoloji, İstanbul, Saunders and Merk.1987,2: 1113-19.

BÖLÜM 2

DÜNDEN BUGÜNE DERİN VEN TROMBOZU

Deep Vein Thrombosis from Past to Present

Mümtaz Murat Yardımcı¹&Cengiz Güven²

¹(Dr. Öğr.Üyesi)Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.D. muratyardimci@hotmail.com

Orcid:0000-0001-7062-6015

²(Doç.Dr.) Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.D. guvencengz@yahoo.com

Orcid:0000-0001-9693-434X

1. Genel bilgiler

Derin ven trombozu (DVT) bir ekstremitenin venlerini aniden tıkayan ve gangrene kadar ilerleyebilen akut klinik bit tablodur. 19. yüzyılda sadece otopsi bulguları olarak biliniyordu. Pulmoner emboliye neden olabilmesi mortalite ve morbidite ile yakın ilişkisi nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir klinik durumdur. Koroner kalp hastalığı ve iskemik inmeden sonra Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık 300.000 kadar ölümden de sorumludur (1).

Rudolph Virchow 1856 yılında DVT etyolojisini açıklayan staz, endotel hasarı ve hiperkoagulabiliteden oluşan triadı tarif etmiştir. Staz DVT gelişiminde tek başına olmazsa da önemli bir faktördür. DVT oluşumunda esas olay, staz bölgesinde trombüs oluşumudur. Künt travma veya iatrojenik faktörlerle oluşan endotel hasarı diğer önemli bir etyolojik faktördür. Antitrombin bozukluğu, protein C ve Protein S eksikliği ve aktive protein C kofaktör bozukluğu DVT etyolojisinde önemli konjenital nedenlerdir.

DVT Klinik bulgu vermeyen baldır ven trombozundan ekstremitte kaybına kadar ilerleyebilen klinik bir yelpazede bulgular verebilir. Etkilenen ekstremitedeki venlerde ödem, ısı artışı, kızakılık veya renk değişikliği, gode bırakan ödem en sık karşımıza çıkan bulgulardır. DVT, hem erken hem de geç komplikasyonlarla ilişkili nispeten yaygın bir hastalıktır. Pulmoner emboli, yüksek mortalite oranı ile DVT'nin ciddi erken bir komplikasyonudur (2).

DVT hastalarının %20-50'sinde iki yıl içinde yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkisi olan posttrombotik sendrom (PTS) gelişebilmektedir. Gelişen bu PTS da kronik dönemde bacak ödemi, deri değişiklikleri, ağrı ve kronik ülserasyon görülebilmektedir (3,4).

2. Tarihçe

DVT ile uyumlu ilk literatür bilgisi ortaçağ döneminde bildirilmiştir. Guillaume de Saint Pathus'un 1271 yılında yazdığı "La vie et les Miracles de Saint Louis." başlıklı el yazmasında, 20 yaşında olan ayakkabı tamircisi Raoul'un tek bacağına ortaya çıkan şişlik ve ağrıdan muzdarip olduğunu belirtilmiş. Sağ tarafta baldırdan uyluk bölgesine kadar uzanan şişlik zaman içerisinde artmış. Cerrah olan Henri de Perche hastayı değerlendirdiğinde beklmelerini tavsiye etmiş. Zaman içinde kliniği daha da bozulan Raul'un bacağına ülser gelişmiş. Bunun üzerine dua etmek için gittiği bir azizin mezarı altında bulunan tozu toplayıp yara üzerine uyguladığında yaranın mucizevi bir şekilde iyileştiğini ve 11 yıl sonra hala hayatta olduğunu belirtmiştir. Tekrar edilebilir bir tedavi yöntemi olmasa da DVT'ye tedavisi hakkında ilk yazılı belge olarak karşımıza çıkar. Antik çağda ve kadim uygarlıklarda DVT tanısı ve tedavisi ile ilgili bir belge bulunmasa da bu hastalığın insanlığın ilk çağlarından beri olabileceğini düşünülmektedir (5).

İbni Sina damar hastalıkları ile ilgili DVT de embolizasyona bağlı partikül göçü riskine karşı uyarılmış ancak bir makale ya da yayında bulunmamıştır(6,7).Rönesans döneminde doktorlarının ilgisini çekenDVT ile ilgili hipotezler ortaya koyulmaya başlandı. Gebe kadınlarda sık görülmesinin nedeni olarak "kötü huyların tutulması" olabileceği belirtilmiştir (8). Doğum sonrası ortaya çıkan DVT'ye, tüketilmemiş sütün bacaklarda ('süt bacağı') toplanmasından kaynaklandığı düşünülmüş ve önlemek için sık emzirme önerilmiştir (9,10).16. yüzyıl da DVT patofizyolojisini açıklayan "kötü huy" ve "tüketilmemiş süt" gibi teoriler zaman içinde terk edilmiştir. 1676'da Wiseman, DVT'nin kandaki bir değişikliğin sonucu olduğunu öne sürdü ve ardından 1793'te Hunter, bunun kan pıhtısı tarafından damarda akımın durduğunu varsayan teoriler öne sürmüştür (8).

19. yüzyılda DVT olan ekstremitede deki ısı artışının mikrobial bir proses tarafından geliştiğine ve buna bağlı damar duvarında oluşan damar iltihabının bu kliniği oluşturduğuna da inanılmaktaydı. Genellikle doğum sonrası, cerrahi sonrası, bulaşıcı hastalıklar için uygulanan yatak istirahati sonrasında izlendiği içinde tutarlı bir düşünceydi. Bu amaçla antiinflatuar ve enfeksiyona yönelik tedaviler de reçeteye eklenmişti. Bununla birlikte sülük tedavisi ve flebotomi de yaygın olarak kullanılmaktaydı. Ayrıca DVT de oluşan ısı artışı için soğuk uygulama da yaygın olarak kullanılmaktaydı. Enflamasyon ve enfeksiyon teorisine dayanan bu terapötik tutumların modası 1900'lerin başında geçmeye başladı (11).Her ne kadar enflemasyon ve enfeksiyon teorisi 19. Yüzyılda terk edilse bile günümüzde DVT tanısında ve takibinde inflemasyonla ilgili biyobelirteçler kullanılmaktadır. DVT patofizyolojisi, oluşumunu ve sonuçlarını tahmin etmek için CRP, sP-selektin, sICAM, IL6 ve diğer sitokinler gibi geleneksel ve matris metalloproteinazgibi spesifik belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu faktörlerin trombüs çözünürlüğünün oranları, akut fazı sırasındaki yanıtı, trombüs çözünürlük oranını ve PTS gelişimini etkileyebileceğini dair hipotezler öne sürmektedirler (12).

Milattan 1000 yıl önce Mısır'lılar tarafından kullanımı bilinen flebotomi kanda biriken fazla sıvı, toksik maddelerden kurtulmak amacıyla özel bir ritüel eşliğinde yapılmaktaydı. Günümüze kadar değişen seromonilere rağmen pratik uygulamalarda cerrahinin önemli bir parçası olmuştur. Hipokrat Okulu zamanında, hastalıkların

doğüstü güçler tarafından kaynaklandığı düşünülüyordu. Bu dönemde hekim ve rahipler tarafından gerçekleştiriliyordu. Ortaçağ döneminde standart olarak tedavinin bir parçası haline geldi. Bu terapotik yaklaşım DVT tedavisinde 20. Yüzyıl başlarına kadar yaygın olarak kullanıldı (13).

Tarihsel olarak, on dokuzuncu yüzyıl Berlin’li bir bilim adamı ve doktor olan Rudolf Virchow, venöz tromboz üzerine kapsamlı çalışmaları sayesinde Virchow triadı (hiper koagülabilite, staz ve endotel hasarı) nı tanımlamıştır. Bu triad halihazırda DVT patofizyolojisi ve tedavisi hakkında birçok soruyu yanıtlamada değerini korumaktadır. 19. yüzyıl sonundan itibaren emboliyi önlemek için immobilizasyon ve yatak istirahati önerilmeye hatta bacak atelleri de geliştirilmeye de başlanmış (14.15).

19. yüzyıl sonundan itibaren emboliyi önlemek için immobilizasyon ve yatak istirahati önerilmeye hatta bacak atelleri de geliştirilmeye de başlanmış. 1905 yılına kadar 6 hafta kadar immobilizasyon tavsiye edilmekteydi. Haklı olarak erken dönemde emboliyi önleyecek ve en etkili analjezik yöntem buydu. Ancak uzun süre immobilizasyonun ayak bileği, dizde ankiloz, amyotrofi gibi yan etkileri olmaktaydı. 1905 yılında Dragon katı yatak istirahatinin 10 güne indirilmesini tavsiye etti. İlk başlarda tepki görmesine rağmen zaman içinde popüler olup yaygın tedavi yaklaşımı olmuştur. Ancak Wright erken ambulasyon, elastik kompresyon ve dehidrasyondan ve sıkıca uygulanan yapışkan bantlardan kaçınma gibi profilaktik önlemleri tavsiye etmekteydi (15).

1930’larda antikoagülanların kullanılmaya başlanmasından önce, DVT için en yaygın tedavi:

1. İmmobilizasyon ile emboliyi önlemek
2. Bacaktaki ödemi azaltmak venöz dönüşü desteklemek için elevasyon
3. Vazospazmı azaltmak ve kollateral dolaşımı artırmak için sıcak kompreslerle ısı uygulanması

DVT tedavisinde Hunter ilk kez pıhtıların embolizasyonu nu önlemek için trombus proksimaline uyguladığı ligasyon yöntemini tanımladı. Bu tedavi yaklaşımı 20. Yüzyıl ortalarına kadar kullanılmıştır (16).

1950’lerde DVT tedavisinde cerrahi yaklaşım sıklıkla kullanılmaktaydı. Cerrahi yöntemler arasında İinferior vena cava (IVC) ligasyonu, plikasyon, emilebilir katgüt ile geçici ligasyon gibi birçok yöntem denenmiştir. Ancak bu yöntemlerin hiçbiri klinikte düzelmeye sağlayamadığı için yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır (17).

Günümüzde DVT’nin cerrahi olarak tedavisinin kanıtlanmış bir rolü yoktur. Bazı yazarlar venöz tromboz, sadece venöz kangreni olan hastalarda, kateter ile tromboliz yapılamayan hastalarda, 7 günden daha kısa süre hikayesi olan iliofemoral DVT’si olan, yaşam beklentisi uzun olan hastalarda yeterli deneyimi olan cerrahlar tarafından optimal antikoagülasyonla düşünülebileceğini bildirmektedir (18).

3. DVT de majör risk faktörleri ve ayırıcı tanı

Özellikle alt extremité büyük kemik kırıklarına bağlı operasyonlardan sonra uzun süren immobilizasyon, uzun yolculuklar gebelik ve geçirilmiş DVT öyküsü ve intravasküler girişimler majör risk faktörlerindedir.

DVT ortopedik hastalıklarla sık karışır. Adale ve tendon yırtıkları, baldır apse ve hematomları, diz içi patolojiler, baker kisti, lenfanjit lenfödem ve selülit ile sık karışır

4. DVT da tanı

Tanıda altın standart yöntem hala tartışmalıdır. Renkli doppler USG %70 sensitivite ve spesifiteye sahiptir. En önemli basamak iyi bir anamnez ile birlikte risk faktörlerinin varlığında DVT'den şüphelenmektir. Ağrı, şişlik ve homans pozitifliği ile birlikte bulunan klinik bulgularla şüphe araştırılır. Bu işlemlerle halen şüphe varsa ileri tetkiklere başvurulur.

- **Kontrast venografi:** Özellikle asemptomatik olgularda sensitivitesi çok yüksektir. İnvaziv olması, kontrast madde allerjisi ve ağrılı bir işlem olması kullanımını sınırlar.
- **D-Dimer:** Fibrin yıkım ürünüdür. Tromboembolik olaylarda seviyesi yükselir. Negatif olması DVT'yi ekarte ettirir. Negatif prediktif değeri %99 civarındadır.

5. TEDAVİ

Tedavinin hedefleri PTE ve trombüsün ilerlemesini durdurmak, damarı reperfüze etmek, PTS, nüks ve pulmoner hihpertansiyonu önlemektir.

1. Medikal tedavi:

- Antikoagulan ve trombolitik tedaviden oluşur. Unfraksiyone heparin, Düşük molekül ağırlıklı heparin ve oral antikoagulanlardan warfarin antikoagulan tedavi amacıyla kullanılırlar
- Ürokinaz, streptogokinaz, alteplaz ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) trombolitik tedavide kullanılan ajanlardır.

2. Endovasküler tedavi

- Trombüs yükünün hızlıca ortadan kaldırılması, balon venoplasti ve/veya stentleme, akut semptomların giderilmesi, valvuler kompetansın korunması ve yüksek rekanalizasyon oranları ile avantajlar sağlar.

3. Cerrahi Trombektomi

- Seçilmiş hastalarda denenebilir. Cerrahi yöntem ile trombüsün alınması esasına dayanır.

6. Güncel tedavi yöntemleri

DVT sonrası gelişebilen PTE'yi engellemek için Vena Cava'ya filtre yerleştirme fikri birçok araştırmacı tarafından öne sürülmüş olsa da ilk başarılı uygulama De Weese 1958 yılında geliştirdiği 'harpgrip' filtresi sayesinde venöz akımı bozmadan emboli geçişini engellemediğini göstermesi sayesinde mümkün oldu. Yüz güldürücü bu yöntemin maalesef genel anestezi altında yerleştirilmesi gibi uygulama zorlukları bulunuyordu. Daha sonra geliştirilen Mobin-Uddin şemsiyesinin lokal anestezi altında yerleştirilebilmesi nedeniyle daha çok popüler oldu. Ancak migrasyon ve kendisinin oluşturduğu emboli riski de kullanımını kısıtlayan önemli faktörlerdi. 1981'de Greenfield tarafından geliştirilen IVC filtresi gerçek anlamda perkütan yerleştirilen ilk

filtre olmuştur. Herhangi bir venotomi gerektirmeyen ilk gerçek perkutan bir filtreydi. Greenfield IVC filtresi implantasyonu yaygın bir kullanım buldu. Ancak 1998 yılında PREPIC çalışması uzun dönemde artan tromboz riskini ve bir yararının olmadığını göstermesi kullanımını ciddi oranda azaltan bir faktör oldu (10).

Yapılan bir çalışmada akut proksimal DVT'si olan ve antikoagülasyon kontrendikasyonu olan 2055 hasta arasında, IVC filtresinin takılması ile filtre uygulanmayan hastaları karşılaştırdıklarında pulmoner emboli riskinin %50 azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, IVC filtreleri, sonraki VT riskinde %70'lik bir artışla ilişkilidir. IVC filtresi takılmaz ve filtre trombozu (vakaların yaklaşık %2'si), migrasyon ve IVC duvarının penetrasyonu gibi benzersiz riskler taşır (19). Venöz tromboembolili (VTE) ve antikoagülasyon kontrendikasyonu olan 126 030 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, IVC filtresi takılı olan hastalarda 30 günlük mortalite, IVC filtresi olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (20). IVC filtreleri yalnızca mutlak antikoagülasyon kontrendikasyonu olan hastalarda tavsiye edilmektedir. Antikoagülasyona veya antikoagülasyona rağmen tekrarlayan pulmoner emboli gelişen ve önemli rezidüel DVT'si olan seçilmiş hastalarda kullanımı düşünülebilir (kanıt düzeyi C)(21). Ligasyon yapılmadan trombektomi 1938 yılında Lawen tarafından gerçekleştirilmiştir (22).

Mahorner ve Fontaine, Lawen'den 20 yıl sonra cerrahi yaklaşım ile antikoagülan tedavinin birlikte kullanılmasının retrombozu önlemede daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (23). Fogarty balonlarının kullanımı (1963) , geçici arteriyovenöz fistül oluşturulması (1974) gibi teknikler zaman içerisinde denenmiş olmasına rağmen uzun dönem sonuçlarının ortaya koyulması sayesinde günümüzde tavsiye edilmemektedir (18).

Kompresyon çorapların yaygın olarak kullanımı 1848 yılında sonra olmuştur. DVT li bacakta oluşan ağrı, yanma ve ödem gibi şikâyetlerin hafifletilmesindeki yararlı etkileri kullanımını yaygınlaştırmıştır. Partsch'ın yaptığı küçük randomize çalışma ile kompresyon çoraplarıyla erken ambulasyonun ağrıyı yatak istirahatına kıyasla daha çabuk iyileştirdiğini ve PE riskini artırmadan ödemi önlediğine dair kanıt sağladı (24).

Yakın tarihli çalışmalarda DVT'nin engellenmesinde, kompresyon çorabı giymenin kanıta dayalı faydaları pekiştirilmiş oldu. Varis çorapları kullanan ve hastanede yatan hastalarda femoral ven kan akış hızını artırarak venöz dönüşü iyileştirdiği bir klinik deneyle gösterilmiştir (25).

Son 50 yılda DVT tedavisinde en büyük değişim tanı yönteminde olmuştur. 1923'te Berberich ve Hirsch tarafından geliştirilen venografi yaygın kullanımı maalesef 1970'lerde bulabilmiştir. Venografi sayesinde klinik şüphe yerine kanıtlanmış DVT tedavisi mümkün olmuştur. Günümüzde doppler ultrasound kullanımının yaygınlaşması sayesinde özel durumlar dışında kullanımı neredeyse yoktur (26).

Teşhis amaçlı tıbbi ultrasonun hayatımıza girişi yakın tarihli olsa da fikir on dokuzuncu yüzyılın başlarına kadar uzanır. Christian Andreas Doppler, Avusturyalı bir matematikçi ve fizikçi, 1841'de sadece 5 kişinin dinlediği bir toplantıda ilk kez ultrason fikrinden bahsettiğinden beri gelişen teknik ve teknoloji sayesinde günümüzdeki haline ulaşmıştır. İlk kez 1. Dünya savaşında kullanılan SONAR (Sound Navigation And Ranging), 2. Dünya savaşında Alman denizaltılarını saptamada

kullanılması ile değeri anlaşılmış ve 2. Dünya savaşı gazisi olan Donald savaşta tanışmış olduğu SONAR'ı teşhis amaçlı kullanma fikrini Glasgow Üniversitesi'ndeki doğum ve jinekoloji servisinde yerel bir üreticiden aldığı kusurlu bir dedektörü kullanması ile hayata geçirdi. İlk kez A modu ile yaptığı inceleme ile çeşitli dokuları ayırd etmeyi başardı. Ultrasonun patolojik örnekleri incelemek için kullanıldığı askeri kurumlardaki başarısından sonra, tıp alanında fetüsün incelemesinde, yaralı hastaların ve serebrovasküler hastalığı olanların rutin değerlendirilmesine kadar, ultrason hem günümüzde hem de gelecekte önemli bir tanı testi olarak yerini sağlamlaştırmıştır. Kapakçık ve doğumsal kalp hastalıklarını teşhis edebilme yeteneği, beraberinde getirdiği risklerle birlikte invaziv kardiyak anjiyografi ihtiyacını azaltmıştır. Ayrıca endoluminal, transvajinal, transrektal ve transözofageal ultrason, doktorların tanısal donanımını ve "içeri bakma" becerisini genişletmiştir. 70'li yıllarda kullanıma giren ultrasonun gelişen teknoloji sayesinde görüntü kalitesinde artma olmuş, özellikle vasküler yapılarıdaki patolojilerin tespitinde vazgeçilmez yerini hak etmiş durumdadır (27).

D-dimer testi DVT klinik olarak şüphelenilen hastaların erken tanısı ve takibinde çok yararlı olmaktadır. Duyarlılık, %94-96 olan bu test sayesinde klinik olasılığı düşük olgularda DVT dışlanmasını mümkün kılarken, pozitif olgularda görüntüleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir. Bu sayede hem zaman hem de para tasarrufu sağlanmasına neden olur. D-dimer testi antikoagülasyon tedavisi sonrası tekrarlayan VTE riskini tahmin etmek için kullanılabilir. Ancak subklinik hastalık nüüsü için bir tarama testi olarak veya antikoagülasyona yanıtı izlemek için önerilmemektedir. Özellikle yaşlı hastalarda, malignite, sepsis, inflamasyon, kronik böbrek yetmezliği, yakın zamanda cerrahi, travma, ciddi yanıklar ve gebelik geçiren hastalarda da yüksek D-Dimer seviyeleri olabileceği akılda tutulmalıdır. (28).

DVT tedavisinde medikal tedavi heparin in bulunmasıyla başlar. İlk antikoagülanlardan olan Heparin 1884'te Haycraft tarafından sülüklerin tüküğünden (hirudin) elde edilmiş olmasına rağmen tedavi amacıyla kullanılmadı. 1916'da o sırada tıp öğrencisi olan McLean tarafından, tıp fakültesi okurken keşfedildi. McLean, bu ekstraktların ve özellikle heparfosfatidin, uzun süre havaya maruz kaldıktan sonra pıhtılaşma önleyici ajanlar haline geldiğini fark etti. Hemen hemen aynı zamanlarda (1918'de) Howell yaptığı bir çalışma sonrası elde ettiği fosfolipidlerin bir karışımı olan heparfosfatiti "heparin" olarak yeniden adlandırdı. Dört yıl sonra, köpek karaciğerinden elde edilen suda çözünür bir mukopolisakkarit olan gerçek heparini keşfetti. İki bilim adamı arasında heparinin keşfi konusunda bir tartışma başladı(29). 1933'te Charles ve Scott, saf kristalin heparin üretmeyi başardılar. 1935'te insanlardaki ilk kullanımına izin verildi. Heparinin ilk endikasyonu cerrahi hastalarda tromboprofilaksi amacı idi: 1937'de Murray ve Crafoord heparin kullanımına bağlı hasta sonuçlarını yayınladı. Bu sonuçları ışığında heparinin etkinliği neredeyse sorgulanamaz bir şekilde kabul edildi. Bauer'in karşılaştırmalı tarihsel hasta serisinde (1929-1938'e karşı 1940-1949), semptomatik DVT'li yatan hastalarda PE'den ölüm oranının düştüğü gösterildi(30). Yaygın olarak kullanılmaya başlanan heparinin tedavi süresi konusunda farklı yaklaşımlar olmakla birlikte genelde 7-10. gün arasında tercih edilmektedir (31).

Oral vitamin K antagonistlerinin keşfi 20. yüzyılın başında Kuzey Dakota ve Alberta kırlarında başlayan hemorajik bir hastalık bölgedeki koyun ve sığırlarda ölümlere neden olmuştur. Bölgede bolca bulunan sarıyonca (*Melilotus officinalis*) yiyen hayvanların 30-50 gün arasında ölümlere neden olduğunu 1921'de Kanadalı veteriner ve patoloğ Schoefield tarafından bulunmuştur. 1939 da Link ve ark. Kumarin'in yiyeceklerden uzaklaştırılması ve kan nakli ile düzeltilebilir olduğuna dair kanıtlar buldular. Ayrıca K vitamini ile etkilerinin geri döndürülebildiğini gösterdiler. Bu maddenin büyük bir toplum sağlığı sorunu olan fareler üzerinde kullanılabilceğini düşündüler. Yaptıkları çalışmalar sayesinde 1948 yılında ilk kez fare zehiri olarak piyasaya sürmüşlerdir. Link warfarinin insan kullanımı için çok toksik olduğunu düşünmekteydi. Ancak bir donanma adayının 567 mg warfarin ile yaptığı başarısız intihar girişiminden sonra bu maddenin insanlar için sanıldığı kadar tehlikeli olmadığı bulunmuştur. Bu sayede 1954 yılında warfarin terapotik ajan olarak kullanım iznini almıştır (32).

Warfarinin kullanıma girmesi ile birlikte DVT tedavisinde seyir değişti. Oral bir antikoagülanın kullanıma girmesi ile hastane yatış süresinin kısaltılabileceğinin yolu açılmış oldu. Doktorlar genellikle heparin ve warfarini DVT tedavisinde birlikte kullanmayı tercih etmişlerdir. Bu tedavi yöntemi yakın geçmişe kadar tercih edilen yaklaşım olmaya devam etmiştir (33).

Aspirin hâlihazırda dünyada en yaygın kullanılan ilaç olmayı sürdürmektedir. 1897'de ilk kez bulunduğu söylene de asıl kullanımının 3500 yıl öncesine, söğüt kabuğunun önce Sümerler ve Mısırlılar tarafından ve daha sonra antik Yunan ve Roma'dan doktorlar tarafından ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Aspirin hikâyesi salisilatların, 1763'te ateş düşürücü etkilerini ilk kez tanımlayan Reverend Stone ile başladı ve 19. yüzyılda ekstratlarını hazırlayan ve kimyasal olarak sentezlemeye çalışan çok sayıda araştırmacı oldu. Ancak başarı Bayer kimyager Felix Hoffmann, 1897'de aspirini sentezlemesi ile sonuç buldu. Başlangıçta ateş düşürücü ve iltihap önleyici bir ilaç olarak kullanılan aspirin, daha sonra antiplatelet özellikleri nedeniyle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesinde bir kilometre taşı haline geldi (34).

Aspirin'in DVT de kullanımı ise 1970 li yıllarda düşük doz kullanımı ile iyi sonuçlar bildirilmesi ile popüler olmuştur. Hem COX1 hem de COX2 sentezini baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterirken, COX1 inhibisyonu ile trombosit kümeleşmesi için gerekli olan tromboksan A2'yi baskılayarak antikoagülan etkisini gösterir. 70'li yıllardan sonra trombosit agregasyonunun venöz den daha çok arteriyel dolaşımında daha önemli olduğunun gösterilmesi nedeniyle DVT'de Aspirin'in yeri olup olmadığı tartışılmaya başlandı. Ancak, güncel çalışmalarda asetil salisilik asitin profilaktik olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. 2012 ACCP kılavuzunda 1C kanıt düzeyinde önerilmektedir (35).

Heparin ve warfarinden sonra DVT tedavisinde dönüm noktalarından biri de düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) kullanıma girmesidir. İlk kez 1980'lerin başında Avrupa'da tanıtıldı. 10 yıl içinde dünyada yaygın kullanıma başlandı. DMAH'ler, heparinin farklı kimyasal veya enzimatik yöntemlerle parçalanmasıyla elde edilir. Sekiz kimyasal olarak farklı ve resmi olarak onaylanmış DMAH bulunmaktadır (bemiparin, certoparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin ve

tinzaparin gibi). DMAH'ler esas olarak kan trombozu önlemek için kullanılırlar. Yaygın kullanım alanları, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve miyokard enfarktüsünü tedavi etmek için kullanılır. DMAH'ler, öngörülebilir yan etkileri, doza bağımlı plazma seviyeleri, uzun yarılanma ömrü, belirli bir antitrombotik için daha az kanama, uzun süreli kullanımda daha küçük osteoporoz riski ve daha düşük risk ile evde kullanılabilirlikleri nedeniyle heparine göre avantajlara sahiptir. Bununla birlikte, heparin protamin sülfat ile tersine çevrilebilirken, DMAH'lerin kullanılabilir bir antidotu yoktur. Ayrıca, DMAH'lerin trombinin inhibe etmede heparinden daha az etkisi vardır. Ayrıca, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar heparin kullanmak zorundadır, çünkü DMAH'ler klirensleri için böbreklerin işleyişine bağlıdır, ancak heparin öncelikle karaciğerde temizlenir (35).

1996'da Levine, evde verilen DMAH'ın proksimal DVT'yi tedavi etmek için hastanede uygulanan fraksiyone olmayan heparin kadar güvenli ve etkili olduğunu gösterdi. Bu tarihten sonra DMAHDVT tedavisinde etkin bir yer almayı başardı (36).

Doğrudan oral antikoagülanlar (DOAC'lar), trombozların antikoagülasyonla tedavisinde uzun süredir tercih edilen K vitamini antagonistine iyi bir alternatif olarak kullanıma girmiştir. Birçok kardiyovasküler hastalıkta endikasyon almıştır. 2010 yılındaki ilk onayından bu yana, kullanıma giren DOAC'lar, klinisyen ve hastalara tromboembolik olaylarda etkili, güvenli bir tedavi sunmaktadır. DOAC'lar; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban ve betrixaban, piyasaya sürülen preparatlarıdır. DOAC'lar 2 grupta kategorilendirilmiştir:

- Oral direkt faktör Xa inhibitörleri (yani, rivaroxaban, apixaban, edoxaban ve betrixaban)
- Direkt trombin inhibitörleri (yani, dabigatran). 2010 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi ilk DOAC'ı olan dabigatran'a onay verdikten sonra rivaroxaban, apixaban, edoxaban ve betrixaban da inme ve emboli riskinin yanı sıra derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisi/profilaksisi için onay alabilmişlerdir.

DOAC'ler ile Warfarin ve DMAH karşılaştıran çalışmalarda kanama riski, tromboembolik olaylarda benzer hatta daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. DOAC'ların en büyük avantajları arasında daha az moniterizasyon, daha az gıda etkileşimi, daha az sıklıkta takip, daha hızlı ilaç başlangıcı bulunmaktadır. Endikasyonları arasında kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalar, yakın zamanda perkütan koroner müdahale olan atriyal fibrilasyonlu (AF) hastalar, yapay kalp kapakçıkları ile birlikte olan AF, stabil aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve kanserle ilişkili tromboembolizm olan hastalarda etkin kullanımı bildirilmiştir. Birçok çalışma olumlu sonuçları bildirmeye devam etmektedir (37).

Von Brucke 1861 yılında insan idrarının, Dastre 1893 yılında eski kan pıhtılarının trombolitik etkiler olduğunu bulmasına rağmen 1947'de Christensen, streptokinaz üretmeyi başarana kadar trombolitikler kullanıma sunulamamıştır. 1953'ten itibaren Clifton, malignitesi olan gönüllülerde akut trombozlar ve DVT de plazmin infüzyonunu denemiştir. 1953 yılı içinde Ambrus DVT de streptokinaz kullanımını bildirdi. Trombolitikler myokard enfektüsü ve trombüsleri eritmek için geliştirilmiş olmasına rağmen yüksek toksisite ve yan etkileri nedeniyle yaygın kullanımı olmamıştır (10).

Trombolitik ve antikoagülan arasındaki en önemli fark, antikoagülanların var olan trombüsün ilerleyişini durdurucu veya oluşumunu önleyici olarak kullanılırken, trombolitikler var olan trombüsün parçalanmasına yöneliktir. Trombolitiklerin şiddetli yan etkilerinden olan kanama heparin veya antikoagülanlarda oluşandan şiddetli olabileceği için fayda-zarar açısından iyi değerlendirme yapılarak kullanılması önerilir (38).

Endotel ve trombosit kaynaklı olan endojen tPA'lerinin en sık kullanılan formlardır. tPA esas olarak damar içinde oluşan pıhtının parçalanmasında, ürokinaz ise özellikle aterosklerotik bölgede oluşan protolitik aktivite, makrofaj fonksiyonu, tümör metastazı, embriyonun implantasyonu benzeri olaylarda etkilidir. Kalsik trombolitikler bakteri kökenli sterptokinaz, ürokinaz ve tPA. Yeni geliştirilen trombolitikler benzer etkili olmasına rağmen daha uzun etkili ve fibrinlere karşı daha selektiftir. Bu etki ile kanama gibiyen etkileri daha azdır (39). Streptokinaz β hemolitik sterptokinazlardan üretilen tek zincirli bir peptid dir. Katalitik aktivitesi serbest plazminden daha fazladır. Bakteri kökenli olduğu için hümmoral ve immün yanıtlar olabilmektedir. Ciddi alerjik yanıtlar oluşabilmektedir. Streptokinaza karşı antikorlar ilk dozdan sonra oluşabilmektedir ve 2 yıl kadar tespit edilebilmektedir. Ucuz olması gelişmekte olan ülkelerde kullanımının en başlıca nedenidir.

Ürokinaz ilk olarak insan idrarından elde edilmiş olan bir serin proteazdır. Günümüzde fetal böbrek kültürlerinden elde edilebilmektedir. Plazmadaki tek zincirli ürokinaz plazmin ve kallikrein tarafından plazmine dönüşür ve prokinazın aktif hale dönüşmesi sayesinde daha güçlü bir fibrinolizin oluşumunu sağlar. Ürokinaz ve proürokinaz karaciğer tarafından yaklaşık 7 dakika içerisinde yarılanmaktadır(38). Doku plazminojen aktivatörü endotel hücrelerinde üretilen tek zincirli polipeptid yapıda olan bir serin proteazdır. Tek zincirli olan tPA kallikrein ve aktive faktör x gibi protezlar aracılığıyla iki zincirli tPA haline hidrolize edilir. tPA fibrin varlığında katalitik aktivitesi artar. Fibrin bulunan bölgede plazmin oluşumunu hızla katalize eder. Fibrin selektivitesi hem sterptokinaz hem de ürokinaza göre daha yüksektir. Yaklaşık 3,5 dakika içerisinde yarı ömrü olan tPA hızla karaciğer de metabolize edilir (41).

Yeni nesil trombolitikler antistreptaz, tenekteplaz, reteplaz gibi preparatlarıdır. Birçok preparat zaman içerisinde kullanıma girmektedir. Sistemik yan etkileri nedeni ile DVT'de kullanımı kısıtlı olarak yapılmaktadır. Trombüs içine yerleştirilen kateter yardımı verilen trombolitiklerin etkisi tek başına yeterli görülmediği için kateter içinden hem mekanik olarak trombüsü parçalayan, hem de trombolitik ajan vererek trombüsün parçalanmasını sağlayan yöntemler geliştirildi. Güncel olarak belirli endikasyonlarda kullanımı bulunmaktadır (42).

Kateter aracılıklı tromboliz; trombolitiklerin DVT tedavisinde sistemik uygulanmasının yan etkilerinden dolayı vaz geçilmesi kateter aracılıklı hem mekanik hem de trombolitik ajanlı müdahale yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1994'te Semba ve Dake tarafından, kateter yönlendirmeli tromboliz ile tedavi edilen akut DVT'li 22 hastayla ilgili deneyimlerini bildirmelerinden sonra 63 merkezden prospektif vaka kayıtlarını bildirdikleri venöz kayıt sisteminin kurulmasına öncülük etmişlerdir (43). Kateter yönlendirmeli trombolizde, bir kateterin etkilenen vene perkütan yerleştirilmesini ve bir trombolitik (genellikle rekombinant tPA) doğrudan

infüzyonunu içerir. İlk yapılan çalışmalarda akut proksimal bacak DVT'si olan hastalarda tek başına antikoagülasyona karşı antikoagülasyon artı tPA'nın randomize bir çalışması, ikili tedavi ile PTS riskinde azalma ve kanama artışı göstermemiştir. Ancak yeni tarihli yapılan çalışmalar özellikle iliofemoral, DVT'li, cerulea dolens'li hastalarda iyi sonuçları bildirmektedir (44). Akut iliofemoral DVT'lerde kateter aracılı tromboliz de teknik başarısı DVT %80 ile %90'dır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda başarı oranının %90 üzerine çıktığı belirtilmektedir. Bunu da gelişen teknoloji, teknik ve tecrübeye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ama kanama ve diğer yan etkiler en korkulan komplikasyon olmaya devam etmektedir (45).

7. DVT'yi önlemek için yapılabilecek basit önlemler

Özellikle uzun yolculuklar sırasında aktif ve pasif egzersizler yapmak önemlidir. Uzun yolculuklarda birkaç saat aralarla verilen molalarda kısa yürüyüşler yapmalı, uçakta saat başı kalkıp yürümelidir. Ayrıca özellikle uzun yolculuklardan önce ağır yağlı gıdalar almamalı, yolculukta düzenli beslenmeli, az az ve sık yemek yemelidir. Yüksek risk faktörü taşıyan kişilerde yolculuklarda orta basınçlı bir dizaltı varis çorabı ile önlem almak mümkündür.

Ofis çalışanları bilgisayar başında ve oturarak işlerini yapmaktadırlar. Çocuklar saatlerce hareketsiz bacakları sarkıtarak bilgisayar oyunu oynamaktadırlar. Ara ara kalkıp kısa yürüyüşler yapmak ya da otururken basit bacak hareketleri ile baldır kaslarını çalıştırmak bu sorunu engellemektedir. Yürüme şansı olanlar saat başı kısa yürüyüşler yapmalı, yürüme olanağı olmayanlar egzersiz yapmalıdır. En etkili ofis egzersizleri ayakları ayak bileğinden ileri geri hareket ettirerek baldır kaslarını çalıştırmaktır. Ofiste çalışanlar aşırı çay-kahve tüketmemelidirler. Günde 3-4 fincandan fazla tüketildiğinde su kaybına neden olur ki bu da pıhtı oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

Yüksek topuklu ayakkabı giymek; baldır kaslarını hareket ettirmenizi engellediğinden DVT riskini arttırmaktadır. Ofis ortamında rahat giysiler giyilmelidir. Eğer kasık seviyesinde veya diz üstünde sıkı bir giysi giyildiğinde, toplardamar kanının aşağıdan yukarıya çıkması engellenebilir. Obezite söz konusu ise bu durum daha da belirginleşir.

Obezite DVT için başlı başına bir risk faktörüdür. Artmış kilo ile karın içi basıncının da artması bacaklardaki kanın yukarıya, karına doğru ilerlemesini engeller. Kabızlık da obezite gibi karın içi basıncını artırır ve kanın bacaklarda göllenmesine, durağanlaşmasına neden olur. Bacaklarda göllenen kanda pıhtı riski yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. GARFIELD-VTE investigators. Characteristics and Management of Patients with Venous Thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost.* 2019 Feb;119(2):319-327. doi: 10.1055/s-0038-1676611.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the

- American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Comerota AJ, Kamath V. Thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Dec;11(12):1631-8. doi: 10.1586/14779072.2013.852955. PMID: 24215193.
 4. Vedantham S. The Attract Trial: A Step Forward for Evidence Based DVT Care. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Sep;56(3):320-321. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.05.
 5. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013 Mar;11(3):402-11. doi: 10.1111/jth.12127.
 6. Avicenna (Translated by Abdorrahman Sharafkandi). *Avicenna's Canon of Medicine*, 1025, 5th edition. Teheran: Soroush 7. Publications,2008.
 7. Bikedli B, Sharif-Kashani B. Venous thromboembolism: a Persian Perspective to Prevention, Diagnosis, and Treatment. *North American Thrombosis Forum* 2010. <http://www.natfonline.org/media/15133/persianvteperspectiveformat.pdf>. Accessed 20 September2012
 8. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002 Sep-Dec;32(5-6):209-12. doi: 10.1159/000073567.
 9. White C. Classic pages in obstetrics and gynecology. An inquiry into the nature and cause of that swelling, in one or both of the lower extremities, which sometimes happens to lying-in-women together with an examination into the propriety or drawing the breasts, of those who do, and also of those who do not give suck. *Am J Obstet Gynecol*. 1974 Aug 15;119(8):1125. PMID: 4847446.
 10. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013 Mar;11(3):402-11. doi: 10.1111/jth.12127.
 11. Whitaker IS, Rao J, Izadi D, Butler PE. Historical Article: *Hirudo medicinalis*: ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Apr;42(2):133-7. doi: 10.1016/S0266-4356(03)00242-0.
 12. Borgel D, Bianchini E, Lasne D, Pascreau T, Saller F. Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? *Hematology*. 2019 Dec;24(1):742-750. doi: 10.1080/16078454.2019.1687144.
 13. Kerridge IH, Lowe M. Bloodletting: the story of a therapeutic technique. *Med J Aust*. 1995 Dec 4-18;163(11-12):631-3. doi: 10.5694/j.13265377.1995.tb124775.x.
 14. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):180-90. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x. Epub 2008 Sep 6. PMID: 18783400.
 15. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013 Mar;11(3):402-11. doi: 10.1111/jth.12127.

16. Barral FG. Vena cava filters: why, when, what and how? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008 Feb;49(1):35-49. PMID: 18212686.
17. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013 Mar;11(3):402-11. doi: 10.1111/jth.12127.
18. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
19. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 26;70(13):1587-1597. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.775. PMID: 28935036; PMCID: PMC8412839.
20. Turner TE, Saeed MJ, Novak E, Brown DL. Association of Inferior Vena Cava Filter Placement for Venous Thromboembolic Disease and a Contraindication to Anticoagulation With 30-Day Mortality. *JAMA Netw Open*. 2018 Jul 6;1(3):e180452. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0452.
21. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
22. Eklöf B. Charles Rob, Alfred Nobel and Aphrodite: the development of surgery for venous thromboembolism. *Cardiovasc Surg*. 1994 Apr;2(2):187-94. PMID: 8049945.
23. MAHORNER H, CASTLEBERRY JW, COLEMAN WO. Attempts to restore function in major veins which are the site of massive thrombosis. *Ann Surg*. 1957 Sep;146(3):510-22. doi: 10.1097/0000658-195709000-00018.
24. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg*. 2000 Nov;32(5):861-9. doi: 10.1067/mva.2000.110352.
25. Mota GR, Simim MAM, Dos Santos IA, Sasaki JE, Marocolo M. Effects of Wearing Compression Stockings on Exercise Performance and Associated Indicators: A Systematic Review. *Open Access J Sports Med*. 2020 Jan 22;11:29-42. doi: 10.2147/OAJSM.S198809.
26. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg*. 2007 Dec;46 Suppl S:4S-24S. doi: 10.1016/j.jvs.2007.09.043.
27. Newman PG, Rozycki GS. The history of ultrasound. *Surg Clin North Am*. 1998 Apr;78(2):179-95. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70308-x.
28. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019 Jun;210(11):516-524. doi: 10.5694/mja2.50201.

29. Ong CS, Marcum JA, Zehr KJ, Cameron DE. A Century of Heparin. *Ann Thorac Surg.* 2019 Sep;108(3):955-958. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.03.104. Epub 2019 May 8. PMID: 31077659.
30. Hao C, Xu H, Yu L, Zhang L. Heparin: An essential drug for modern medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:1-19. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.002.
31. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
32. Norm S, Permin H, Kruse E, Kruse PR. Pionerer bag vitamin K, dikumarol og warfarin [On the history of vitamin K, dicoumarol and warfarin]. *Dan Medicinhist Arbog.* 2014;42:99-119. Danish. PMID: 25639072.
33. King N, Tran MH. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfus Med Rev.* 2015 Oct;29(4):250-8. doi: 10.1016/j.tmr.2015.06.002.
34. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019 Feb;113:1-8. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.008.
35. Hao C, Sun M, Wang H, Zhang L, Wang W. Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:21-39. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.003.
36. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):677-81. doi: 10.1056/NEJM199603143341101.
37. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559.
38. Kadir RRA, Bayraktutan U. Urokinase Plasminogen Activator: A Potential Thrombolytic Agent for Ischaemic Stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 2020 Apr;40(3):347-355. doi: 10.1007/s10571-019-00737-w.
39. Kunadian V, Gibson CM. Thrombolytics and myocardial infarction. *Cardiovasc Ther.* 2012 Apr;30(2):e81-8. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00239.x.
40. Zia MA. Streptokinase: An Efficient Enzyme in Cardiac Medicine. *Protein Pept Lett.* 2020;27(2):111-119. doi: 10.2174/0929866526666191014150408.
41. Henderson SJ, Weitz JI, Kim PY. Fibrinolysis: strategies to enhance the treatment of acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2018 Oct;16(10):1932-1940. doi: 10.1111/jth.14215.
42. Vedantham S, Thorpe PE, Cardella JF, Grassi CJ, Patel NH, Ferral H, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J*

- Vasc Interv Radiol. 2006 Mar;17(3):435-47; quiz 448. doi: 10.1097/01.RVI.0000197348.57762.15.
43. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. Radiology. 1994 May;191(2):487-94. doi: 10.1148/radiology.191.2.8153327.
 44. Zulty M, Saleh N, Hernandez J, Kalaria A, Camire L, Weisman DS. Catheter-Directed Therapy: Outcomes Versus Standard of Care and Evaluation of Current Practice. Am J Med. 2021 Mar;134(3):400-404. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.09.045.
 45. Ochoa Char CI, Aurshina A. Endovascular and Open Surgery for Deep Vein Thrombosis. Clin Chest Med. 2018 Sep;39(3):631-644. doi: 10.1016/j.ccm.2018.04.014.

BÖLÜM 3

MÜZİĞİN NORMAL VAJİNAL VE SEZARYEN DOĞUMDA AĞRIYA ETKİSİ^{1*}

İlknur Demirhan¹ & Birgül Özkan²

¹(Arş. Gör. Dr.), Aksaray Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,

e-mail: ilknur0603@hotmail.com

Orcid: 0000-0002-6910-9018

²(Doç. Dr.), Birgül Özkan, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,

Sağlık Bilimleri Fakültesi, e-mail: ozkanbirgul7@gmail.com

Orcid: 0000-0002-1271-8007

1. Giriş

Ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden ya da bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, ağrının bireyin çevre, cinsiyet, kültür, eğitim, deneyim gibi sosyokültürel durumundan ve psikolojik faktörlerinden etkilenen, kişiden kişiye değişiklik gösteren ve tanı konulması zor, karmaşık ve çok boyutlu bir kavram olduğu belirtilmektedir (1,2,3). Türk Dil Kurumu (TDK) ise ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinde duyulan şiddetli acı şeklinde tanımlamıştır (4). Dokuda oluşun hasar, metabolik artık birikimi, ödem, inflamasyon, sinir sistemi hasarı, kas gerginliği, eklem sertliği, hipoksi gibi değişikliklerin yanı sıra bireyin ağrıya odaklanması, daha önceki ağrı deneyimi ve baş etme becerilerinin yetersiz olması gibi durumlar ağrıya neden olabilmekte ya da var olan ağrı düzeyini arttırmaktadır. Ağrı kontrolünün sağlanabilmesi için gerekli alanlara müdahale edilmesi gerekmektedir (5,6).

Ağrının mekanizması ve nasıl algılandığı tam olarak bilinmemekle birlikte ağrının algılanması, iletilmesi ve yorumlanmasına yönelik primitif, spesifite, model (pattern), yoğunluk, endorfin ve kapı kontrol teorisi gibi bazı teoriler ileri sürülmüştür (7,8,9). Ağrının açıklanmasında en başarılı teori olarak kabul edilen kapı kontrol teorisine göre ağrı uyaranlarının iletilmesi sinir sisteminde var olan kapı kontrol sistemi aracılığı ile denetlenmektedir. Kapı kontrol sistemindeki kapı açık ise

¹ *Bu derleme bölüm, 5-8 Kasım 2017 tarihlerinde Ankara'da düzenlenen, 5. Uluslararası, 16. Ulusal Hemşirelik Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur. Bu derleme bölüm, yazarın doktora tezinden türetilmiştir.

uyaranların beyne ulaşması gerçekleşerek ağrı hissedilirken, kapı kapalı ise ağrı beyne ulaşmadığı ve ağrının hissedilmediği belirtilmektedir (8,10). Kapıyı kontrol eden ve açılmasına neden olan yaralanma veya hastalık gibi fiziksel; anksiyete, depresyon, kızgınlık gibi emosyonel ve ağrıya odaklanma, can sıkıntısı gibi bilişsel faktörler bulunmaktadır (11,12).

Günümüzde ağrının kontrolünde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Kapının kapanmasını sağlayarak ağrının azalmasında etkisi olan sıcak, soğuk, masaj ve TENS gibi fiziksel; relaksasyon teknikleri, stres yönetimi, hoşlanılan şeylerin yapılması gibi emosyonel; dikkat dağıtma teknikleri ve baş etme stratejileri, hastaların ağrılarını kontrol etmelerini sağlayacak içsel kaynakları öğrenmelerini sağlamak, öz-etkinliğin artırılması gibi bilişsel faktörlerden oluşmaktadır (11,12). Farmakolojik olmayan (ilaç dışı) yöntemler arasında akupunktur, hidroterapi, dua etme, meditasyon, hipnoz, biyolojik geri besleme (bio-feedback), refleksoloji, aromaterapinin yanı sıra müzik terapi gibi uygulamalar da bulunmaktadır (13).

Müziğin ağrıyı azaltmadaki etkisi kapı kontrol ve endorfin teorisi ile açıklanmaktadır. Kapı kontrol teorisine göre müzik, talamusa giden sinyallerin transferini azaltarak ağrıya odaklanmayı azaltmaktadır. Sonrasında ise hipofiz bezini uyarıp endorfin salınımını sağlayarak ağrının daha hafif şiddette hissedilmesini sağlamaktadır. Bunun yanı sıra anestetik ve analjezik ilaçların etkisini arttırmakta, anestezi olmadan ağrıya karşı duyarsızlaşmayı sağlamaktadır. Bu sayede müzik ağrıyı azaltır ya da kontrol eder ve ağrıya bağlı olarak gelişebilecek kaygıyı azaltarak ağrı yönetiminde etkin şekilde kullanılmaktadır (14).

Müzik, bireylerin rahatlaması ve dikkatinin başka yöne çekilmesinde etkili bir uygulamadır. Bununla birlikte, düzenli farmakolojik sedasyon dozları azaltılarak, anksiyete ve ağrı üzerinde etkisi olması sebebiyle güvenli, ucuz ve etkili bir ilaç dışı yöntem olarak kabul edilmektedir (15). Doğumda ise annenin ağrı ile baş etmede olumlu etkiler oluşturmaya, kaygısının azalmasına ve cesaret kazanmasına ve bebeği ile bağ kurmasına yardımcı olmaktadır (16). Ayrıca, müziğin organizma üzerine etkisi intrauterin dönemden başlayarak postnatal dönemde bilişsel aktiviteler üzerinde düzenleyici etkilerine kadar uzanan geniş bir çeşitlilikte yer almaktadır (17). Bu nedenle günümüzde müzik uygulamasının doğum sırasında, ağrı ve anksiyetenin kontrolünde etkileri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra palyatif bakım, onkoloji, yoğun bakım ünitesi, mekanik ventilasyon desteği, cerrahi girişimler, psikiyatri servisleri, postoperatif bakım, koroner bakım, pediatri gibi tıbbi prosedürlerin uygulandığı pek çok sağlık alanında kullanılmaktadır (18).

Müzikle tedavi aktif ve pasif olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Aktif tedavide danışan ve terapist, aktif olarak enstrümanlarını, bedenlerini ve seslerini kullanarak müziği birlikte yaparken, pasifte ise danışan dinlenirken, terapist tarafından kayıttan veya canlı olarak müzik dinletilmektedir (19,20). Literatüre bakıldığında çalışmalarda uygulama şekli aktif (21,22,23,24,25,26,27) ya da pasif olarak gerçekleştirilen çalışmalar yer almaktadır (28,29,30,31,32). Müzikle tedavide Klasik Müziğin ve Klasik Türk Müziğinin de bireylerde ağrı ve anksiyeteyi azalttığını, psikolojik olarak olumlu etkilediğini, kan basıncını düşürdüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (27,33,34).

2. Müziğin Normal Vajinal Doğumda Ağrıya Etkisi

Bir kadının hayatı boyunca deneyimlediği en şiddetli ağrılardan birinin doğum ağrısı olduğu ifade edilmektedir. Bu süreçte her kadının ağrıya verdiği yanıt, bireyin sosyokültürel yapısına, geçmişteki doğum ağrısı deneyimine ve diğer ağrı geçmişine, psikososyal faktörlere göre farklılıklar göstermektedir (35). Bununla birlikte, doğal bir süreç olması, sınırlı bir zaman diliminde gerçekleşmesi gibi özelliklerinden dolayı diğer ağrı türlerine göre farklılık göstermektedir (36).

Doğumda ağrının azaltılması amacıyla kullanılan analjeziklerin çoğu plasenta bariyerini geçerek fetüs üzerinde olumsuz etki etmektedir. Ancak, ilaç dışı yöntemlerin kullanılmasında anne ve fetüs üzerinde olumsuz bir etki görülmemektedir. Bununla birlikte kolay uygulanabilir olması gibi avantajları bulunmaktadır. Annenin kaygı düzeyini azaltması gibi olumlu etkileri de olmaktadır (37,38). Günümüzde ağrı kesiciler yerine tıbbi olarak geçerliliği kabul edilen farmakolojik olmayan yöntemlerin kullanım sıklığı yaygınlaştırılmıştır. Analjeziklerin birçoğu gebe olan kadınlarda kalp debisinin azalmasına, uzamış doğum eylemine ya da mesane distansiyonu gibi ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle ilaç dışı yöntemler olarak sınıflandırılan akupunktur, müzik, dokunma, masaj, solunum teknikleri ve su terapisi gibi uygulamaların kullanılması önerilmektedir (39).

İlaç dışı yöntemlerden biri olan müziğin uzun yıllardır beden ve zihin üzerindeki iyileştirici etkileri vurgulanmaktadır (40). Bu etkileri sayesinde annenin güç ve cesaret kazanması, güven duygusunun artması, kendini ifade etmesi, kaygısının azalması ve ağrıyla baş etmesi kolaylaşarak, sağlık ekibiyle işbirliği yapması ve doğum eyleminin olumlu yönde etkilenmesi beklenmektedir (41).

Doğum eylemi sırasında dinletilen müzik sayesinde endorfin salınımı artarak annenin anksiyete düzeyi azalmaktadır. Bu sayede oksijen alımı artmaktadır. Bunun yanı sıra müziğe odaklanması annenin ağrı düzeyini azaltmaktadır (42). Yapılan çalışmalarda müziğin doğum sırasında kadınların ağrı ve anksiyetelerini azalttığı bildirilmiştir (43,44).

Doğum ağrısı gebelerin çoğunda büyük bir endişeye neden olmaktadır. Doğum ağrısında rahatlama sağlanmazsa, annenin klinik bulguları olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu durumda kan basıncı, solunum hızı, kalp debisi, oksijen tüketimi anne ve yeni doğan için zararlı düzeylere ulaşabilmektedir. Bununla birlikte, duygu durum bozukluklarına yol açarak duygusal kontrol kaybına sebep olmaktadır (45). Phumdoung ve Good'un çalışmasında (45), dinletilen soft müziğin doğum ağrısının hafifletilmesinde iyi derecede etkili olduğu belirlenmiştir.

Ersanlı'nın primipar gebelerde yaptığı çalışmada, deney grubundaki gebelere eğitim verilip, doğum ağrılarına etki eden Rehavi makamındaki müzik dinletilirken; kontrol grubundaki gebelere eğitim verilmemiş ve müzik dinletilmemiştir. Eğitim ve müzik, gebelerin doğum ağrılarının endişe ve duyarlılığını azaltarak, ağrının sebep olduğu sıkıntıların artmasında gecikmelere neden olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte ağlama, çılgık atma, yakınma deney grubunda ilk 3 saat boyunca hiç görülmezken, kontrol grubunda ise giderek artan bir şekilde görüldüğü bildirilmiştir (46).

Benzer şekilde, Gökyıldız ve arkadaşlarının çalışmasında ise deney grubundaki primipar gebelere doğum eyleminin aktif evresine ilerlerken, belirli periyodlarla

Acemaşiran makamındaki müzik dinletilmiştir. Çalışmada, kadınların doğum sancısıyla başa çıkmalarını kolaylaştırmak ve doğum sırasındaki aktivite ile iyilik hallerini artırmak için, farmakolojik olmayan bir yöntem olan müzik tedavisinin, etkili, basit ve ekonomik bir uygulama olduğu sonucuna ulaşılmıştır (47).

Akupresür ve müzik terapinin doğum ağrısını azaltmaya yönelik etkisini belirlemek amacıyla Çin'de yapılan çalışmada, 241 gebe randomize olarak akupresür, müzik, kombinasyon ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre müzik, akupresür ve kombinasyon gruplarında doğum ağrısının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, akupresür ve müzikle terapi kombinasyonunun uygun maliyetli, güvenli ve erişilebilir bir tedavi olabileceği sonucuna varılmıştır (48).

Taiwan'da yapılan bir çalışmada, doğumun latent (2-4 cm servikal dilatasyon) ve aktif fazında (5-7 cm) kontrol ve müzik terapi uygulanan deney gurubu arasındaki ağrı ve anksiyete karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda deney grubunun kontrol grubuna göre, doğum eyleminin latent fazında belirgin derecede daha düşük ağrı ve kaygı sahip olduğunu bulunurken, aktif faz boyunca iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (40).

Hosseinine arkadaşlarının (2013) müzik terapinin primiparlarda doğumun aktif aşamasında doğum ağrısı ve doğumun ilerlemesi üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışma sonucuna göre müzik terapisinin ağrı hissini ve anksiyeteyi azalttığı, uterus aktivitesini artırdığı ve doğum süresini kısalttığı bildirilirken, serotonin seviyesi üzerinde bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (49).

3. Müziğin Sezaryen Doğum Sonrası Ağrıya Etkisi

Ameliyat sonrası ağrı, cerrahi travma ile başlayıp, doku iyileşmesiyle birlikte giderek azalan ve sona eren, cerrahi insizyonun tipine ve genişliğine göre değişkenlik gösteren akut bir ağrı olarak tanımlanmaktadır (50,51). Ancak, bireylerin yemek yeme, giyinme, kişisel hijyen ve bakımını sağlama, tuvalete gitme, hareket etme gibi günlük rutin olan yaşam aktivitelerini bağımsız olarak devam ettirmesinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (52).

Sezaryen ile yapılan doğumlarda, anneler çoğunlukla şiddetli ağrı yaşadığı için kendi ihtiyaçlarını karşılamakta, emzirme sırasında ve bebeğin bakımında etkin rol olmakta zorlanmaktadır. Postoperatif ağrının yeterli tedavisinin sağlanması, anne ve bebek arasında yeterli temasın sağlanarak bağın kurulması, bebeğin beslenmesinin sağlanması ve annenin iyileşme sürecinin sağlıklı şekilde devam etmesi bakımından önem taşımaktadır. Bu nedenle doğum sonrası iyi bir ağrı yönetimi gerekmektedir (53,54). Anne ve bebeğin sağlık ve güvenliğini arttırmak, aşırı ağrı ve komplikasyonları önlemek ve anne, bebek, aile arasındaki ilişkilerin güçlenmesini sağlamak profesyonel destekleyici ekiplerin amaçları arasında yer almaktadır (46). Yapılan çalışmalarda sezaryen sonrası ağrının, annelerin bebeklerine karşı olumsuz duygular hissetmeleri ve emzirmeye karşı isteksizlik duymalarına sebep olduğunu göstermektedir (55,56).

Ülkemizde sezaryen ile gerçekleşen doğum oranlarının giderek arttığı, bu oranın 1993 yılında %7 iken, 2018 yılında %52'ye kadar yükseldiği belirlenmiştir (57). Betran ve arkadaşlarının (2016) 1990-2014 yılları arasında global ve bölgesel

sezaryen oranlarını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada 150 ülkenin verilerine bakılmıştır. Bu çalışma sonucuna göre en düşük sezaryen oranı %7,3 ile Afrika' da iken, en yüksek sezaryen oranına sahip ülkeler arasında ise; Brezilya'da %55,6 ve Dominik Cumhuriyeti'nde %56,4, Mısır'da %51,8, İran'da %47,9 ve Türkiye'de %47,5, İtalya'da %38,1, Birleşik Devletler'de %32,8, Yeni Zelanda'da ise %33,4 oranında olduğu görülmektedir (58).

Tıbbi uygulamalarda müziğin akut ya da kronik durumlardan kaynaklanan pek çok terapötik ihtiyacı karşılamak ve iyileştirmek için kullanıldığı belirtilmektedir. Müziğin işlem sırasında ya da sonrasında hastanede kalınan süre boyunca ortaya çıkan anksiyete, stres gibi durumları ve rahatsızlıkları azaltmak, bu süreçte dikkati dağıtmak, fizyolojik tepkilerin izlenmesini ve kontrolünü sağlamak için yardımcı olmak, bilincin geri kazanılmasını kolaylaştırmak, uykuyu kolaylaştırmak ve ağrı kesicilerin etkisini artırmak gibi faydaları bulunmaktadır (59).

Li ve Dong'un, sezaryen öncesi gebelere 30 dakika Klasik Çin müziğini dinleterek yaptıkları çalışmada, ameliyattan 6 saat sonra deney grubunun anksiyete ve ağrı düzeyinin yanı sıra, kalp atım hızının da anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Çalışmada, müziğin hem öznel hem de nesnel parametreler üzerine olumlu bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (60).

Amin Ebnesahidi ve Masood Mohseni'nin çalışmasında ise, genel anestezi ile elektif sezaryen yapılan kadınlarda ameliyat sonrası 30 dakika müzik dinletilerek VAS ile ağrı ve anksiyeteleri değerlendirilmiştir. Bununla birlikte müdahale sonrası kadınların morfin gereksinimleri, kan basıncı ve kalp atım hızları takip edilmiştir. Müzik grubunda ağrı skoru ve postoperatif kümülatif opioid tüketimi anlamlı derecede düşük iken; anksiyete skoru, kan basıncı ve nabız bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (61).

Şen ve arkadaşlarının genel anestezi planlanmış elektif sezaryen ameliyatı olan kadınlarla yaptığı çalışmada, postoperatif müzik ile tedavi edilen grup, kontrol grup ile kıyaslandığında ilk dört saat analjezik tüketimi ve 24 saat süresince postoperatif ağrı şiddetinin anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir (62). Eren ve arkadaşlarının çalışmasında ise, deney grubunun sezaryen öncesi ve sonrası ağrı düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VAS skoru anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir (63).

Acil sezaryene alınan gebelerle yapılan bir çalışmada kadınlar üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba dinlendirici meditasyon müziği, ikinci gruba binaural müzik dinletilirken, üçüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Meditasyon müziği ile binaural müzik dinleyen her iki grubun VAS değerlerinin benzer olduğu belirlenirken, postoperatif 1, 6 ve 24. saatlerde VAS değerlerinin müzik dinleyen her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (64).

4. Sonuç

Sonuç olarak, annelerde sıklıkla ortaya çıkan ağrı hem annenin yaşam kalitesine, hem de bebek bakımına katılımına ve emzirme davranışlarına olumsuz etki edebilmektedir. Bu durumun önlenmesi için yapılabilecek en kolay, güvenilir ve maliyeti olmayan uygulama doğumlarda müziğin kullanılmasıdır. Müzik, kadınların ağrı, stres ve anksiyete düzeylerini azaltmanın yanı sıra bebeklerin fizyolojik durumları üzerine

de olumlu etki göstermektedir. Bu sayede, anne-bebek arasındaki uyum olumlu yönde etkilenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Yava A. Postoperatif ağrı tedavisi ve hemşirelik uygulamaları. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi; 2004.
2. Özyalçın S. Ağrı nörofizyolojisi. Akut Ağrı, Güneş Kitabevi; 2005.
3. Dikmen YD, Usta YY, İnce Y, Gel KT, Kaya MA. [Determining of nurses' knowledge, behavior and clinical decision making regarding pain management]. Journal of Contemporary Medicine. 2012; 2(2): 162-172.
4. Türk Dil Kurumu (TDK). (<https://sozluk.gov.tr>).
5. Perry AG, Potter PA. (Comport) Aştı TA, Karadağ A, editörler, Klinik Uygulama Becerileri ve Yöntemleri, 1. Baskı, adana, Nobel Tıp Kitabevleri; 2011: 128-154.
6. Lynn P. (Comport). Bektaş H, çeviri editörü. Taylor Klinik Hemşirelik Becerileri: Bir Hemşirelik Süreci Yaklaşımı, 3. Baskı. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd Şti;2015; 521-561.
7. Kömürücü N ve Berkiten Ergin A. Doğum Ağrısının Kontrolünde Nonfarmakolojik Yöntemler. N. Kömürücü, A. Berkiten Ergin (Ed). Doğum Ağrısı ve Yönetimi, 2008. 57-120, İstanbul: Bedray Basın Yayıncılık.
8. Demir Dikmen Y. Ağrı ve Yönetimi. T. Atabek Aştı ve A. Karadağ (Ed.). Hemşirelik Esasları Hemşirelik Bilim ve Sanatı, 625-621, İstanbul: Akademi Basın, 2012.
9. Gönenç İ. Doğum Ağrısının Yönetiminde Kullanılan Nonfarmakolojik Yöntemlerden Masaj Ve Akupressür'ün Algılanan Doğum Ağrısına, Gebenin Anksiyetesine Ve Maliyete Etkisi, 6-34, (doktora tezi), Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2013.
10. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. Science 1965; 50: 155-161.
11. Golden BA. A multidisciplinary approach to nonpharmacologic pain management. J Am Osteopath Assoc 2002; 102 (Suppl 3): 1-5.
12. Simon EP, Folen RA. The role of the psychologist on the multidisciplinary pain management team. Prof Psychol Res Pr 2001; 32: 125-134.
13. Yavuz M. Ağrının ilaç dışı yöntemlerle kontrolü. İçinde: Aslan FE. editör. Ağrı doğası ve kontrolü. 2. Baskı. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi; 2014. S. 161-174.
14. Richards T, Johnson J, Sparks A, Emerson, H. The Effect Of Music Therapy On Patients' Perception And Manifestation Of Pain, Anxiety And Patient Satisfaction, Medsurg Nursing: Official Journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses 2007; 16: 7-14.
15. Ovayolu N, Ucan O, Pehlivan S, Pehlivan Y, Zuyukhatipoglu H, Savas MC, Gulsen MT. Listening to Turkish classical music decreases patients' anxiety, pain, dissatisfaction and the dose of sedative and analgesic drugs during colonoscopy: a prospective randomized controlled trial. World J Gastroenterol 2006; 12(46): 7532-7536.

16. Özçerezci Güner, Ö., ve Kavlak, O. (2016). Doğum. Ü. Sevil ve G. Ertem (Ed). Perinataloji ve Bakım, 299-367, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri.
17. Schlaug G, Norton A, Overy K, Winner E. Effects of music training on the child's brain and cognitive development. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1060: 219-230.
18. Cooke M, Chaboyer W, Hiratos MA. Music and Its Effect on Anxiety in Short Waiting Periods: A Critical Appraisal, *Journal of Clinical Nursing* 2005; 14: 145-155.
19. Öztürk L, Erseven H, Atik M. Makamdan şifaya: Müzikle tedavide Türk müziğinin kullanımı, İstanbul: İş Bankası Yayınları.
20. Gençel Ö. Müzikle Tedavi, *Kastamonu Eğitim Dergisi*, 2006; 14(2): 697- 706.
21. Chang MY, Chen CH, Huang K. Effects of music therapy on psychological health of women during pregnancy. *Journal of Clinical Nursing* 2008; 17(19): 2580–2587.
22. Yang M, Li L, Zhu H, Alexander IM, Liu S, Zhou W, Ren X. Music therapy to relieve anxiety in pregnant women on bedrest: a randomized, controlled trial. *MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing*, 2009; 34(5): 316-323.
23. Bauer CL, Victorson D, Rosenbloom S, Barocas J, Silver RK. Alleviating distress during antepartum hospitalization: a randomized controlled trial of music and recreation therapy. *Journal of Women's Health* 2010; 19(3): 523–531.
24. Kafalı H, Derbent A, Keskin E, Simavli S, Gözdemir E. Effect of maternal anxiety and music on fetal movements and fetal heart rate patterns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011; 24(3): 461-464.
25. Chang HC, Yu CH, Chen SY, C. C. The effects of music listening on psychosocial stress and maternal–fetal attachment during pregnancy. *Complementary Therapies in Medicine* 2015; 23(4): 509–515.
26. Liu Y-H, Lee CS, Yu C-H, Chen C-H. Effects of music listening on stress, anxiety, and sleep quality for sleep-disturbed pregnant women. *Women & Health* 2016; 56(3): 296–311.
27. Toker E. Müzikoterapinin preeklampsili gebelerde doğum öncesi anksiyete ve doğum sonrası anne -bebek iletişimi ve memnuniyetine etkisi. Doktora tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014.
28. Shin H, Kim J. Music therapy on anxiety, stress and maternal-fetal attachment in pregnant women during transvaginal ultrasound. *Asian Nursing Research* 2011; 5(1): 19–27.
29. Akmeşe Z, Oran N. Effects of progressive muscle relaxation exercises accompanied by music on low back pain and quality of life during pregnancy. *Journal of Midwifery & Women's Health* 2014; 59(5): 503–509.
30. Cappon R. Anxious origins: attenuating maternal and fetal anxiety with acoustically modified music. Doktora tezi, Chicago School of Professional Psychology; 2014.
31. Khoshkholgh R, Keshavarz T, Moshfeghy Z, Akbarzadeh M, Asadi N, Zare N. Comparison of the effects of two auditory methods by mother and fetus on the results of non-stress test (baseline fetal heart rate and number of

- accelerations) in pregnant women: A randomized controlled trial. *Journal of Family and Reproductive Health* 2016; 10(1): 27–34.
32. García González J, Ventura Miranda M, Requena Mullor M, Parron Carreño T, Alarcón Rodríguez R. Effects of prenatal music stimulation on state/trait anxiety in full-term pregnancy and its influence on childbirth: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018; 31(8): 1058–1065.
 33. Bekiroğlu T. Klasik Türk müziğinin hipertansiyon hastalarının kan basınçlarına ve anksiyete düzeylerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.
 34. Karaaslan Ş. Müziğin ameliyat sonrası ağrı üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi; 2014.
 35. Taşçı E, Ümran S. Doğum ağrısına yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımlar. *Genel Tıp Dergisi* 2007; 17(3): 181-186.
 36. Özçerezci Güner Ö. ve Kavlak O. (2016). Doğum. Ü. Sevil ve G. Ertem (Ed). *Perinataloji ve Bakım*, 299-367, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri.
 37. Akın B ve Karaca BS. Algılanan Doğum Ağrısının Azaltılmasına Yönelik Yeni Bir Yaklaşım: Doğum Dansı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017; 6(3): 218-224.
 38. Lin HH, Chang YC, Chou HH; Chang CP, Huang MY, Liu SJ, vd. (2019). Effect of Music Interventions on Anxiety During Labor: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PeerJ*, 7, e6945, Retrieved June 10, 2021.
 39. Good M, Stanton-Hicks M, Grass JA et al. Relaxation and music reduce post surgical pain. *J. Adv. Nurs.* 2001; 33: 208–215.
 40. Liu YH, Chang MY, Chen CH. Effects of music therapy on labour pain and anxiety in Taiwanese first-time mothers. *J Clin Nurs* 2010; 19(7-8): 1065-1072.
 41. Gençalp N. Doğum eyleminde anneye verilen destekleyici hemşirelik bakımının doğum sürecine etkisi, 1. Uluslararası & 8. ulusal hemşirelik kongresi kitabı, s.276-280, Antalya, 2000.
 42. Ward SL, Hisley SM, 2009, *Maternal-Child Nursing Care: Optimizing Outcome for Mothers, Children, and Families*, F.A Davis Company, Philadelphia.
 43. Phumdoung S, Youngwanichsetha S, Mahattanan S, Payakkamas T, Maneechot K, Chanudom B. et al. Prince of songkla university cat and upright positions together with music reduces the duration of active phase of labour and labour pain in primiparous women compared to oxytocin. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2014; 19(2): 70-77.
 44. Şinik M. İlk doğumunu yapan gebelerde müzik dinletisinin algılanan doğum ağrısı ve anksiyete üzerine etkisi, Yüksek lisans tezi, Yozgat Bozok Üniversitesi-Kırıkkale Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yozgat, 2021.
 45. Phumdoung S, Good M. Music reduces sensation and distress of labor pain. *Pain Manag. Nurs.* 2003; 4: 54–61.

46. Ersanlı C. İndüksiyon uygulanan primipar gebelere travayda verilen eğitim ile dinletilen müziğin doğum sürecine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
47. Gökyıldız Surucu S, Ozturk M, Avcıbay Vurğec B, Alan S, Akbas M. The effect of music on pain and anxiety of women during labour on first time pregnancy: A study from Turkey. *Complement Ther Clin Pract* 2018; 30: 96-102.
48. Wan Q, Wen FY. Effects of acupressure and music therapy on reducing labor pain. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11(2): 898-903.
49. Hosseini SE, Bagheri M, Honarparvaran N. Investigating the effect of music on labor pain and progress in the active stage of first labor. *EurRevMedPharmacolSci*. 2013 Jun; 17(11): 1479-1487.
50. Ayaz NP. İlk kez sezaryen olan hastalar ile mükerrer sezaryen olan hastaların ağrı değerlendirmelerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 2011.
51. Eti AF. Özel durumlarda ağrı, in Ağrı Dfoğası ve Kontrolü, A. Eti, F., Editor. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2006, s.159-190.
52. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale– Revised: Toward A Common Metric in Pediatric Pain Measurement. *Pain* 2001; 93(2): 173-183.
53. Morgan GE Jr, Mikhail MS MM, Eds. *Clinical anesthesiology*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002.
54. Özlü ZK, Soydan S, Çapık A, Apay SE, Avşar G, Özer N, et al. The effect of progressive relaxation exercises on pain control in postpartum women having a cesarean section. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016; 19(1): 58-64.
55. Çakır D, Alparşlan Ö. Doğum tipi değişkeninin anne-bebek etkileşimi ve annenin bebeğini algılaması üzerindeki etkilerinin incelenmesi. *Journal of Contemporary Medicine* 2018; 8(2): 139-147. 56. Karacam Z, Eroglu K. Effects of episiotomy on bonding and mothers' health. *Journal of Advanced Nursing* 2003; 43: 384–94.
56. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 2018. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2019, s.115.
57. Betrán AP, Ye J, Moller A-B, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, regional and national estimates: 1990-2014. *Plos One* 2016; 5.
58. Bruscia KE, Müzik Terapiyi Tanımlamak. Üçüncü Basımdan Çeviri. 2016. Nobel Akademik Yayıncılık. Çev. Burçin Uçaner.
59. Li Y, Dong Y. Preoperative music intervention for patients undergoing cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119: 81–83.
60. Amin Ebneşahidi, MD, Masood Mohseni MD. The effect of patient-selected music on early postoperative pain, anxiety, and hemodynamic profile in cesarean section surgery. *the journal of alternative and complementary medicine* 2008; 14(7): 827–831.

61. Şen H, Yanarateş Ö, Kılıç E, Özkan S, Dağlı G. Müzik ile tedavinin postoperatif ağrıdaki etkisi ve etkinlik süresi. Ağrı 2010; 22(4): 145-150.
62. Eren H, Sahiner NC, Bal MD, Dissi M. Effects of music during multiple cesarean section delivery. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2018; 28(3): 247-249.
63. Kurdi MS, Gasti V. Intraoperative Meditation Music as an Adjunct to Subarachnoid Block for the Improvement of Postoperative Outcomes Following Cesarean Section: A Randomized Placebo-controlled Comparative Study. Anesth Essays Res. 2018; 12 (3): 618-624.

BÖLÜM 4

KANSER GELİŞİMİ, PROGRESYON VE METASTAZINDA TÜMÖRLE İLİŞKİLİ NÖTROFİLLERİN ROLÜ

The Role of Tumor-Associated Neutrophils in Cancer Development, Progression, and Metastasis

Gülşen Şener

(Uz Dr.), Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, sener.gulsen@hotmail.com.

Orcid: 0000-0002-2006-2175

1. Giriş

Kansere bağlı ölümler, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yaş ve cinsiyette ikinci önde gelen ölüm nedeni olarak yer almaktadır [1]. Çalışmalar, tümör mikroçevresi (TME'nin) kanser metastazında çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir [2]. TME, terapötik yanıtı ve hastaların genel sonucunu önemli ölçüde etkiler. TME'deki kansere bağlı inflamasyon, kanserin bir özelliğidir. Kanser hücreleri, erken karsinogenezden tümörün ilerlemesine ve metastaza kadar hastalığın tüm aşamalarında, çeşitli stromal ve immün hücreler karşı karşıyadır [3]. Kanser ilerlemesi, sadece kanser hücrelerini hedef alan genetik ve epigenetik değişikliklerle çok aşamalı bir süreç olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, son yirmi yılda yapılan çalışmalar, TME'nin tümör davranışının eşit derecede önemli bir belirleyicisi olduğunu ortaya koymuştur.

Nötrofiller, insan kanında miyeloid kaynaklı lökositlerin %50-70'ini temsil eder ve esas olarak istilacı patojenlere karşı insanın konjenital bağışıklığında yer alır [4]. Katı tümörlerdeki enflamatuar hücrelerin çoğu nötrofillerdir ve yüksek tümör içi yoğunlukları, lenf nodu bölgelerinde, evre ve metastaz ile ilişkilidir [5]. Nötrofillerin kısa ömürlü olduğu ve biyoaktif molekülleri eksprese etmek için minimum miktarda mRNA içerdiği varsayıldığından, tümörle ilişkili nötrofillere (TAN'lara) daha az ilgi gösterilmiştir [6]. Ancak çalışmalarla tümör ve TME'nin nötrofil alımını kontrol ettiği ve TAN'ların tümör ilerlemesini veya büyüme kontrolünü düzenleyebildiği belirlenmiştir [7].

Nötrofillerin, bol miktarda çeşitli sitokinleri eksprese edebildiği ve granüllerinde depolanmış çeşitli biyoaktif molekülleri salılabildiğini gösteren kanıtlar artmaktadır [8]. Nötrofiller, biyoaktif molekülleri eksprese etmeleri ve salınmalarına izin vermek için TME'de yeterli bir süre boyunca kalabilirler. Nötrofillerin tümörögenezdeki önemli rolleri, çeşitli kanser türlerine sahip hastaların, özellikle ileri veya agresif hastalığı olan yüksek riskli hasta popülasyonunda daha ciddi boyuttaki nötrofil-lenfosit oranı (NLR) artışı sonucu olduğu öne sürülmüştür [9]. Geniş ölçekli bir

meta-analiz, TAN'ların meme ve akciğer adenokarsinomları dahil çeşitli tümör türlerinde kötü hastalık prognozuyla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır [10].

Kanser ve şiddetli yaralanma koşulları altında nötrofiller, genellikle miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin granülositik bir popülasyonu ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, yüksek yoğunlukta TAN'ların kanser hastalarının kötü prognozu ile ilişkisini göstermektedir [5]. Ancak skuamöz hücreli akciğer kanseri ve kolorektal kanser gibi çeşitli kanser türleri için bu ilişkinin geçerli olmadığı gösterilmiştir [11]. TAN'ların bu farklı rolleri, çeşitli TME'de çeşitli eylemlerini yansıtabilir. Bu derleme, TME'deki nötrofil alımı, işlevlerini ve olası etkileşimlerini, tümör metastazında oynadıkları rolü, kanser hastalarında prognostik potansiyel biyobelirteç olarak nötrofilleri kullanmanın klinik potansiyelini özetlemektedir.

2. TAN'lar

2.1. TAN'ların Genel Özellikleri

Nötrofillerin kemik iliğinden tümör bölgelerine mobilizasyonu, kemik iliğinde prematüre nötrofillerin olgunlaşması, endotel hücrelerine tutunma yoluyla dolaşıma intravazasyon ve nötrofillerin tümör bölgelerine kemotaktik hareketi dahil olmak üzere üç aşamada gerçekleşir [12]. Nötrofillerin proliferasyonu ve olgunlaşması, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF'nin) düzenlenmesi ile gerçekleşir. Nötrofillerin kemik iliğinde salınması temel olarak CXCR4 ve CXCR2 ve ligandları arasındaki etkileşime bağlıdır [13]. CXCR2 reseptörü esas olarak nötrofillerin dolaşıma salınmasından sorumludur, CXCR2, CXCR2 ligandları ve nötrofil mobilizasyonunu kolaylaştırmak için G-CSF ile birliktedir. CXCR2 ve CXCR4 arasındaki antagonistik etkileşimler, nötrofillerin homeostazını korur [14].

Tümör içindeki çoklu hücre tipleri, tümör hücreleri, bağışıklık hücreleri ve kanserle ilişkili fibroblastlar dahil olmak üzere CXCR2 kemokinlerini üretir [15]. Nötrofil mobilizasyonu gerektiğinde, CXCR2 kemokinlerini dolaşım sistemine bırakır. Nötrofiller daha sonra pozitif bir kemotaktik gradyan boyunca, CXCR2 ligandlarının daha yüksek konsantrasyonuna doğru hareket eder. Nötrofil hücre yüzeylerinde CXCR2 ekspresyonu ve CXCR2 ligandlarının üretimi, bu kemotaktik hareket için hayati öneme sahiptir [14].

İnflamasyonlu dokularda, nötrofiller makrofajlar, dendritik hücreler, natural killer hücreleri, lenfositler ve mezenkimal kök hücreler ile karmaşık çift yönlü etkileşimlere girer [16]. Nötrofiller sitokinlerin yanı sıra, monositlerin/makrofajların alınması ve trombositlerin aktivasyonu için de önemli olan miyeloperoksidaz (MPO) salgırlar [17]. Bu bulgular ve bazı epidemiyolojik çalışmalar, nötrofillerin ve trombositlerin işlevinin, doğrudan veya dolaylı olarak bağlantılı olabileceğini ve bunların kanserin ilerlemesinde ve muhtemelen TME'nin sürdürülmesinde önemli olduklarını göstermektedir. TAN'lar malign transformasyon, tümör progresyonu, antitümöral immünite ve anjiyogenezde anahtar oyuncular olarak öne sürülmüştür. Nötrofiller, TME'deki diğer miyeloid hücrelerle karşılaştırıldığında çok daha az sitokin salmalarına rağmen birçok kanser modelinde inflamatuvar hücre infiltratının önemli bir bölümünü oluştururlar [18]. Tümör gelişiminin erken evrelerinde,

nötrofillerin neredeyse yalnızca tümörün çevresinde olduğu bildirilmiştir [19]. Daha sonraki aşamalarda, nötrofiller de tümör hücreleri arasında dağılmış halde bulunur. Nötrofiller tümör dokularında biriktikten sonra fonksiyonel heterojenite gösterirler ve yardımcı T lenfosit ve monosit polarizasyonuna benzer şekilde iki polarize durum olan N1 ve N2'nin varlığı öne gösterilmiştir [20]. N2 benzeri nötrofiller ayrıca kanser ilerlemesini hızlandırmak için tümörde yerleşik mezenkimal kök hücreler ile sinerjistik olarak etkileşime girebilir [21]. Yerleşik tümörlerden gelen TAN'lar, kusurlu sitotoksik fonksiyonlara sahip immünosupresif düzenleyici T hücrelerini (Treg'ler) tümöre alarak ve antitümöral bağışıklığın baskılanmasına yol açan CCL17 veya CCL22 üretir [22].

Tümör dokularına nötrofil göçü, granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF), IL-17 ve kemokinlerin etkisi ile düzenlenir [23]. Tan'lar tümör dokularında biriktikten sonra fonksiyonel heterojenite gösterirler. T helper lenfosit ve monosit polarizasyonuna benzer şekilde iki polarize durum olan N1 ve N2'nin varlığı tespit edilmiştir [20]. N2-benzeri TAN'lar, pro-tümörjenik aktivite sergileyebilir ve transforme edici büyüme faktörü- β blokajı, tümör hücrelerine karşı arttırılmış bir sitotoksikite sergileyerek fenotiplerini N1 olarak değiştirir [24].

IL-17, tümör mikroçevresindeki nötrofil sayıları ile pozitif olarak korelidir [25]. Meme kanseri modellerinde, IL-17'nin meme karsinomu hücreleri tarafından CXCL1 ve CXCL5 salgılanmasını arttırdığı ve bu durumun da kanserin ilerlemesini daha da kolaylaştırdığı tespit edilmiştir [26]. Sonuç olarak, meme kanseri hastalarında ortaya çıkan daha yüksek IL-17 seviyelerinin, hastanın daha düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur [27].

Miyeloid türevli supresor hücreler (MDSC'ler) immünosupresif fonksiyonlar sergiler. Hücre yüzeyi belirteçlerinin ekspresyonuna bağlı olarak erken, monositik ve polimorfonükleer (PMN)-MDSC'ler olmak üzere üç alt gruba ayrılabilirler. İnsanlardaki belirteçler, CD15 ve CD66b, insan olgunlaşmamış ve olgun nötrofillerinde eksprese edilir [28]. Böylece insan PMN-MDSC'sinin nötrofillerden yalnızca kendi özelliklerine dayalı olarak ayırt edilmesini engeller. Bazı kanser hastalarında ve tümörlü farelerde ek bir nötrofil alt popülasyonu, düşük yoğunluklu nötrofillerin varlığı ve bunların immünosupresif aktiviteleri bildirilmiştir [29].

2.2. TAN'lar ve tümör gelişimi

Son zamanlarda N2 polarize TAN'ların tümör gelişimindeki rolü geniş çapta araştırılmıştır. Nötrofillerin, DNA instabilitesini artıran genotoksik DNA maddelerini üretip saldıkları tespit edilmiştir. Nötrofiller stresli koşullar altında çeşitli sitokinleri ve kemokinleri üretebilir [30]. Bu moleküller, tümör hücrelerine ve stroma hücrelerine etki ederek TME'ni etkileyebilirler. Ayrıca, kronik inflamasyon bölgelerine alınan nötrofillerin çoklu mekanizmalar yoluyla tümörjenik olabileceği değerlendirilmiştir. Nötrofillerde depolanan MPO bol miktarda hipokloröz asit (HOCl) üretebilir. HOCl, başlıca nötrofilik oksidanlardan biridir. Akciğer enflamasyonu sırasında MPO'nun katalize ettiği HOCl oluşumunun önemli bir nötrofil kaynaklı genotoksikite kaynağı olduğu tespit edilmiştir. Nötrofiller, DNA hasarına ve premalign epitel hücrelerinde gen mutasyonuna neden olarak akciğer kanserinde onkojenik transformasyonu tetikleyebilir [31].

Nötrofiller, *in vitro* ve *in vivo* olarak hücre proliferasyonunu uyarabilen birçok madde salgılar. Nötrofil tarafından salgılanan PGE2, doğrudan hücreden hücreye temas yoluyla küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCL) proliferasyonunu destekler. Bu etkileşim, nötrofil elastaz (NE) aktivite inhibisyonu ile zayıflatılabilen, hücre proliferasyonunu teşvik eden inflamatuvar araçların salınımını teşvik eder [32]. Farelerde akciğer kanseri gelişimi, IL-8 aktivasyonu, nötrofillerin alınması ve NE'nin salınmasıyla sonuçlanan inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir [33].

Kanser kök hücreleri, sınırsız kendini yenileme ve farklılaşma kabiliyetine sahip malign hücrelerin bir alt kümesini temsil eder ve tümör agresifliği, tümör heterojenitesi, metastaz ve antitümör tedavilere dirençten sorumludur [34]. Nötrofiller, güçlü tümörojenik aktivitelere, NE ve matrix metalloproteinazlara (MMP'lere) sahip proteinazları serbest bırakır. Serbest bırakıldıktan sonra NE, akciğer kanseri hücrelerinde insülin reseptör substratı-1'i parçalayarak ve fosfatidilinositol 3-kinazı ile akciğer karsinogenezini destekleyebilir [33].

Glioblastomada, anti-Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisi sırasında nötrofiller toplanır. Nötrofiller, artırılmış S100A4 gen ekspresyonu ile regüle edilen glioblastoma hücre proliferasyonunu aktive eder. S100A4'ün *in vitro* ve *in vivo* down regülasyonu, tümör ilerlemesini bloke eder. Ayrıca, S100A4 tükenmesi, gliomada anti-VEGF tedavisinin etkinliğini artırır [35].

Azoksimetan ve dekstran sülfat sodyumun kombine tedavisi ile indüklenen kolon kanseri modelinde, kolon kanseri dokularında büyük bir nötrofil infiltrasyonu gözlemlenmiştir [36]. Anti-nötrofil antikor tedavisi, MMP-9 sağlayarak karsinogenez destekleyen TAN'ları azaltır. Aksine, genetik olarak nötrojenik farelerin, tümörlerde artan bakteri sayısı ile ilişkili olarak kolon karsinogenezine daha duyarlı olduğu bulunmuştur [37]. Bu da nötrofillerin, bakteri büyümesini kısıtlayabildiğini ve ardından tümör gelişimini geciktirebildiğini göstermektedir.

2.3. Tümör bağışıklığında TAN'lar

Nötrofillerin, herhangi bir ek uyarı olmaksızın kanser hücrelerini doğrudan öldüremeyecekleri varsayılmıştır. Bununla birlikte, tümör nekroz faktörü (TNF)- α tedavisi, nötrofillerin ROS üreterek tümör hücrelerini öldürmesini aktive eder [38]. Ayrıca, kanser hücrelerinde eksprese edilen geçici reseptör potansiyel katyon kanalı, tümör hücrelerinde nötrofil türevli süperoksit kaynaklı kalsiyum akışını ve sonunda hücre lizisini indükler [39]. IL-2 de, nitrik oksit oluşumunu uyararak tümör hücrelerine karşı nötrofil sitotoksitesini artırır. IFN- γ ve IL-2, tümör hücreleri için doğrudan sitotoksik olan granzim B'yi eksprese etmek için nötrofilleri indükleyebilir [40].

Nötrofiller, lenfositler ve dendritik hücreler (DC'ler) ile doğrudan etkileşime girerek veya onları etkileyen biyoaktif moleküller üreterek tümör bağışıklığı dahil adaptif bağışıklık üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir [41]. Nötrofil tükenmesi, tümör antijenlerine karşı bağışıklığın hem hazırlama hem de efektör fazlarını azaltır [42]. GM-CSF, güçlü bir antijen sunma yeteneği ile hem nötrofillerin hem de DC'lerin ikili özelliklerini gösteren bir hibrit popülasyona farklılaşmak için nötrofilleri *in vitro* olarak indükleyebilir. Nötrofillerin bir kemokin reseptörü CCR7 kullanılarak drene olan lenf düğümlerine göç etme kapasitesi göz önüne alındığında, antijen sunma yeteneklerini kullanarak tümör bağışıklığının oluşmasına katkıda bulunabilirler [43].

TAN'ların T hücresi proliferasyonunu ve IFN- γ salınımını uyarabildiğini ve TAN'lar ile aktive edilmiş T hücrelerinin, nötrofil yüzeyinde gelişmiş kostimülör molekül ekspresyonuna yol açtığını ve böylece T hücresi proliferasyonunu artırdığı ortaya çıkarılmıştır [44].

IL-17 eksprese eden CD4+ T hücreleri, insan özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) dokularında mevcuttu. IL-17, ESCC hücrelerinde nötrofilik kemokinlerin, CXCL2 ve CXCL3'ün üretimini tetikleyerek nötrofilleri çekebilir ve aynı anda nötrofilleri aktive edebilir MPO, TRAIL ve IFN- γ dahil sitotoksik molekülleri eksprese eder, böylece kanser hücresi ölümünü indükler [45].

Birkaç enzimin immün baskılayıcı aktiviteler uyguladığı varsayılmaktadır. Arginaz 1 (Arg1), tümör taşıyan farelerde L-arginin'i tüketerek T hücre fonksiyonlarını da bozabilir [46]. NSCLC hücre hatları bol miktarda CXCL8 üretir ve bu, TAN'ların Arg1'i serbest bırakmasını indükleyebilir. Böylece hücre dışı L-arginin tükenmesini ve ardından immün baskılanmayı indükleyebilir [47]. Ayrıca, nötrofilden türetilen MPO tarafından üretilen ROS, tümör hücrelerine karşı NK hücre aktivitesini de inhibe edebilir. Serin proteaz, proteinaz 3 (P3), azurofil granüllerinde ve nötrofillerin hücre yüzey membranında lokalizedir ve membranöz P3, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 1 ile doğrudan etkileşimi yoluyla T hücresi proliferasyonunu inhibe edebilir [48]. TAN'lar, bağışıklık baskılayıcı hücreleri toplayarak tümör bağışıklığını baskılayabilir. Fare tümör modellerinde, tümör taşıyan farelerdeki TAN'ların, tümör bölgelerine Treg infiltrasyonunu indüklemek için CCL17'yi salgıladı ve böylece tümör büyümesini hızlandırdığı görülmüştür [22]. N2-benzeri fenotip, TME'nin, özellikle de ileri tümör bölgelerinde erken tümör bölgelerine göre daha yaygın olan hipoksinin etkisi altında korunabilir. Bu nedenle, TAN'lar, tümör çevresel ipuçları tarafından tetiklenen farklı bağışıklık işlevleri sergileyebilir [49].

2.4. Tümör metastazında TAN'ların rolü

Metastaz, çoklu süreçler yoluyla ilerler. Nötrofiller, tümör hücresi göçünü, istilasını ve hücre dışı matris bozulmasını teşvik ettikleri için kanser metastazında da rol oynarlar [50]. Özellikle, metastatik nişin oluşturulmasına ve belirli tümör hücre tipinde metastatik fenotipin edinilmesine katılırlar [51]. Primer bölgedeki kanser hücreleri, epiyelyal-mezenkimal geçiş (EMT'ye) tabi tutulduktan sonra lokal olarak komşu dokuları istila eder ve kan, lenfatikler dahil sistemik dolaşıma intravaze olur. CTC'ler endotel duvarlarından uzak organların parankimi içine ekstravaze olur ve daha sonra metastatik lezyonlara dönüşen mikrometastatik koloniler oluşturur [52].

Hu ve ark, insan akciğer adenokarsinom dokularında tümör içi CD66b+ nötrofil sayılarının tümöral E-kadherin ekspresyonu ile negatif ilişkisini ortaya çıkardı [53]. Bir çalışma, metalloproteinaz (TIMP)-1'in nötrofil türevli doku inhibitörünün insan meme kanseri hücrelerinde EMT'yi indükleyebileceğini ve sonunda metastazı teşvik edebileceğini göstermiştir. Li ve ark, TAN sayılarının tümör evresi ile korele olduğunu ve insan mide kanseri hastalarında kötü prognozu tahmin edebileceğini gösterdi [54].

Kesin mekanizmalar netleştirilmemiş olsa da, infiltrate nötrofillerin metastazı artırdığı görülmüştür [55]. Tip I IFN reseptörü eksikliği olan fareler, yüksek serum G-CSF seviyeleri ve nötrofiller üzerinde CXCR2 ekspresyonunda artış sergiledi ve

bu fenotipik değişiklikler, pro-metastatik molekülleri eksprese eden nötrofillerin intrapulmoner infiltrasyonunu ve metastaz oluşumunu arttırdı [56].

Nötrofiller, doğrudan CTC'lere bağlanabilir ve kanser hücreleri ile karaciğer parankimi arasında bir köprü görevi görebilir, böylece kanser hücrelerinin karaciğer parankimine ekstravazasyonunu teşvik edebilir [57]. Ayrıca, gelişmiş kemokin ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 ekspresyonu ile ilişkili olan endotelial yaşlanmayı indükler. Bu, sonuçta hem tümör hücrelerinin hem de nötrofillerin endoteliuma yapışmasını ve nihayetinde tümör hücrelerinin ekstravazasyonunu ve akciğer kolonizasyonunu destekler. [58]. Nötrofiller, NET'leri kullanarak kanser hücresi istilasını ve ekstravazasyonunu teşvik edebilir. Ayrıca, hem kanser hücrelerinde hem de NET'lerde eksprese edilen β 1-integrin, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak CTC'lerin NET'lere yapışmasına aracılık edebilir [59].

Tümör hücreleri tarafından *in vitro* interlökin IL-8 salınımı ile fare tümör modellerinde tümör büyümesi ve metastatik potansiyel arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Tümör hücreleri tarafından salınan IL-8'e hücre tepkinin anjiyogenezi geliştirdiği ve tümör büyümesine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Nötrofiller tarafından salınan maddeler, hücre dışı matris yoluyla tümör hücresi göçünü teşvik edebilir, onların damarlara girmelerine ve metastatik bölgelere ulaşmalarına yardımcı olabilir. Ayrıca, patojenleri öldürmek için nötrofil oksidazlar tarafından üretilen ROS, tümör hücreleri ile etkileşime girebilir, apoptotik kaskadını azaltabilir ve mutasyon oranlarını artırabilir [60]. Ayrıca nötrofiller, ekstravazasyonu teşvik etmek ve ilerlemiş malignitelerde tümör metastazını arttırmak için tümör hücrelerini taşıyabilir [61]. Pankreas duktal adenokarsinomunda, CTC'ler lökositler ile çevrili olduğu gözlemlenmiştir, bu nedenle metastaz oluşumunda lökositler ve CTC'ler arasında bir ilişki olduğu varsayılmaktadır [61].

2.5. TAN'lar ve Tümör Anjiyogenezi

Nötrofiller, karsinogenезin erken evrelerinde daha önce hareketsiz olan bir dokuda anjiyogenezi aktive etmede çok önemli bir rol oynar. Miksofibrosarkom hastalarında, yüksek malign tümörlerde çok sayıda nötrofil gözlemlendi ve yüksek sayıda nötrofil ile tümör içi mikro damar yoğunluğu arasında bir korelasyon vardı [62]. Nötrofiller, hem anjiyogenezi hem de hematopoietik hücre mobilizasyonunu destekleyen kemik iliğinde eksprese edilen endotel hücrelerini aktive eden ve anjiyogenezi destekleyen molekülleri serbest bırakabilir [63]. Nötrofiller, MMP-9 kullanarak anjiyogenezi destekler. Nötrofilden üretilen MMP-9, tümör öncesi aktivite gösterebilir [64]. Bunlar vasküler bazal membranın bozulmasını teşvik edebilir ve hücre dışı matrisi yeniden şekillendirebilir ve ardından endotelial hücre göçü ve proliferasyonunu indükleyebilir. Gerçekten de, nötrofilden üretilen MMP-9, tümör anjiyogenezi ve kanser hücresi intravazasyonunu geliştirerek tümörün ilerlemesini kolaylaştırabilir [65].

MMP-9, VEGF aktivasyonunda, kronik anjiyogenezi indüksiyonunda, erken aşamada tümör büyümesinde yer alır. Pankreas karsinogenезi sırasında, MMP-9'u eksprese eden nötrofiller, anjiyogenik adacık displazisini ve tümörleri infiltre ederken, MMP-9'u eksprese eden makrofajlar lezyonun kenarında yer alır. Nötrofillerin tükenmesi, VEGF ile VEGF reseptörü arasındaki ilişkiyi önemli ölçüde baskılar [66].

Ayrıca, yüksek agresif insan fibrosarkomu ve prostat karsinomu gibi primer tümörlerin, artan anjiyogenez ve intravazasyon sergileyen MMP-9-pozitif nötrofilleri infiltre ettiği gösterilmiştir. IL-8 ile nötrofillerin spesifik nötralizasyonu, her ikisi de saflaştırılmış nötrofil proMMP-9 tarafından kurtarılan anjiyogenez ve intravazasyonun azalması anlamına gelir. Nötrofillerin TIMP içermeyen MMP-9'un tümör anjiyogenezini ve intravazasyonunu düzenlediği de gösterilmiştir [67].

Nötrofiller, çeşitli anjiyogenik veya büyüme faktörleri üretebilir [30]. VEGF, tümör anjiyogenezinde merkezi bir role sahiptir ve insan nötrofillerinde hücre içi olarak depolanır. Ayrıca, hem insan hem de fare nötrofilleri, TNF- α , GM-CSF, G-CSF ve nötrofilik kemokinler gibi çeşitli uyarılara yanıt olarak in vitro VEGF'yi serbest bırakabilir [11]. Bol miktarda VEGF ve MMP-9 üreten CXCR2 ekspresyon eden nötrofillerin IFN- β ile artırılmış tümör içi infiltrasyonunun olmaması ve bunun bir sonucu olarak nötrofil tükenmesi, tümör anjiyogenezini azaltır [68]. VEGF ile işbirliği içinde, fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF)-2, tümör anjiyogenezini destekleyebilir. Hepatik metastatik bölgelerde, TAN'lar, anjiyogenezi hızlandıran ve sonunda karaciğer metastazı büyümesini destekleyen FGF-2'yi bol miktarda ekspresyon eder [69].

Onkostatın M (OSM), çeşitli aktivitelere sahip IL-6 ailesi sitokinlerinin bir üyesidir. FGF-2 ekspresyonunu artırarak anjiyogenezi uyarabilir, in vitro olarak mezenkimal ve kanser kök hücre benzeri fenotipleri indükleyebilir [70]. Üretilen OSM'nin, meme kanseri hücre dizilerinde VEGF ekspresyonunu artırdığı ve invazyon kapasitelerini artırdığı gösterilmiş, tümör ilerlemesine nötrofil türevli OSM'nin aracılık edebileceğini düşündürmüştür. Bu varsayım, OSM'nin esas olarak TAN'larda saptandığı ve OSM tükenmesinin fare deri skuamöz kanseri boyutlarını kısmen azalttığı gözlemlerle doğrulanabilir [71].

2.6. Nötrofiller ve Tümör Prognozu

Çalışmalar, kanser hastalarının kan ve tümör dokularındaki nötrofil sayısının hastalığın prognozu ile korele olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tümörlerdeki yüksek nötrofil yoğunluğu, bağımsız bir kötü prognoz indeksi olarak kabul edilir [5]. Lokalize şeffaf hücreli renal hücreli karsinomda, tümör içi nötrofillerin varlığı kısa nüksüz sağkalımı, kansere özgü ve genel sağkalımı güçlü bir şekilde gösterir ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir [72].

CXCL5'in kendi başına aşırı ekspresyonu veya ayrıca tümör içi nötrofillerin varlığı, genel sağkalım ve kümülatif nüksün bağımsız bir prognostik göstergesidir. Trellakis ve ark, tümör dokusunun PMN granülositleri tarafından önemli ölçüde infiltre edildiğini ve bu hücrelerin yüksek infiltrasyonunun, ilerlemiş hastalıkta düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir [73]. PMN granülosit sayısı, NLR ve IL-8, CCL4 ve CCL5 serum seviyeleri, baş ve boyun yassı hücreli karsinomlu hastaların periferik kanında kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [73].

Kolon rektum kanserinde, artan tümör içi nötrofillerin, malign bir fenotip elde etmek için çok önemli olduğu gösterilmiştir. Tek değişkenli bir sağkalım analizinde, çok sayıda tümör içi nötrofil arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi ve hastaların sağkalımının kısaldığı tespit edildi [74]. Ayrıca, mide karsinomunda CD15+ nötrofillerin varlığı bağımsız ve olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilir. İmmünohistokimya ile değerlendirilen tümör içi CD15+

nötrofillerin yoğunluğu, lenf nodu metastazı, metastaz ve evreleme ile ilişkilidir. Ayrıca, mide karsinomunda CD15+ nötrofillerin varlığı bağımsız ve olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilir. Kaplan-Meier analizi, daha az sayıda nötrofil olan hastaların, daha fazla sayıda TAN'ı olan hastalardan daha olumlu prognoza sahip olduğunu gösterdi [75].

2.7. TAN için stratejiler

Bazı solid tümörlerdeki nötrofiller, zararlı sonuçlarla ilişkilidir. Son zamanlarda nötrofil alımını, hayatta kalma ve N1 anti-tümör fenotipine yeniden programlamayı önlemek için çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Tümörlerden türetilen faktörler, kanserlerde nötrofil işlevselliğine ve fenotipik plastisiteye katkıda bulunabileceğinden, tümör ortamını modüle etmek nötrofillerin azaltılması için umut verici bir yaklaşım olabilir [76]. Çeşitli kanserlerde terapötik yöntemlerin maksimum kullanımı amacıyla nötrofil polarizasyonunu karakterize etmek önemlidir. Nötrofillerin akciğer kanseri de dahil olmak üzere erken evrelerde yararlı olduğu tümörlerde, anti-tümör yeteneklerini geliştirmek için stratejiler oluşturmak konusunda çaba gösterilmelidir [77].

Nötrofillerin tümörlere sızmasını önlemeyi amaçlayan terapötik bir yaklaşım vardır. Lösemi, rahim ağzı kanseri ve melanom gibi kanserlerde artmış IL-8 düzeylerinin artmış TAN sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [78]. Bu bağlamda, IL-8'e karşı tamamen nötrleştirici bir antikörün kullanılmasının, tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı azalttığı ortaya çıkmıştır. Kolorektal karsinomda, tümör hücreleri için terapötik müdahale için potansiyel hedefler olabilecek yüksek seviyelerde CXCR2 ve CXCR1 tespit edilmiştir [79]. Varney ark, aktif küçük molekül antagonistleri kullanılarak CXCR2 ve CXCR1 aktivitesinin inhibe edilmesinin, neovaskülarizasyonu azaltarak ve malign hücre apoptozunu artırarak kolon kanserinin karaciğer metastazını baskıladığını bildirdi [79]. Bu reseptörlere karşı diğer spesifik inhibitörler de nötrofil penetrasyonunu önleme ve tümör ilerlemesini geciktirme ile geliştirilmektedir. Örneğin, GSK135756 (CXCR2 reseptörü için antagonist), antitümör potansiyeline sahip olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı için bir anti-inflamatuar ilaç olarak kullanılır [80].

3. Sonuç

Son yıllarda tümörle ilişkili nötrofillere ve bunların TME'deki işlevlerine daha fazla dikkat çekilmektedir. TAN'ların, kanserin patogenezindeki rolü kısmen aydınlatılmış ve yoğun bir araştırma alanı haline gelmiş olup hayvan modeline dayalı veya klinik öncesi çalışmalar umut verici sonuçlar göstermiştir. Yüksek TAN sayısı ve/veya yüksek NLR, hastanın kötü prognozu ile ilişkilendirilir. TAN'ların ilerleme ve metastazdaki kritik rolü nedeniyle birçok klinik öncesi çalışma gerçekleştirilmiştir. Ancak insan tümör dokularındaki TAN'ların çoğu biyolojik yönü, spesifik işlevleri hala belirsizdir ve nötrofil tarafından kolaylaştırılan tümör ilerlemesini tanımlamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, nötrofiller üzerine yapılan çalışmalar, TAN'ları hedef alan antikanser tedavisi umut verici bir strateji olarak ortaya çıkacaktır.

KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68:7–30. doi:10.3322/caac.21442
2. Peinado H, Zhang H, Matei I.R, et al. Pre-metastatic niches: Organ-specific homes for metastases. *Nat. Rev. Cancer.* 2017;17:302–317. doi:10.1038/nrc.2017.6.
3. Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
4. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity.* 2010; 33:657–70. doi:10.1016/j.immuni.2010.11.011
5. Shen M, Hu P, Donskov F, et al. Tumor-associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:e98259. doi:10.1371/journal.pone.0098259
6. Lloyd AR, Oppenheim JJ. Poly's lament: The neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. *Immunol. Today.* 1992;13:169–172. doi:10.1016/0167-5699(92)90121-M.
7. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. *J Immunol Res.* 2015; 2015:983698. doi:10.1155/2015/983698
8. Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis. *Trends Immunol.* 2019;40:228–242. doi:10.1016/j.it.2019.01.006.
9. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit. Rev. Oncol/Hematol.* 2013; 88:218–230. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.
10. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat. Med.* 2015;21:938–945. doi:10.1038/nm.3909.
11. Mukadia N, Sasaki SI, Baba T. Two-Faced Roles of Tumor-Associated Neutrophils in Cancer Development and Progression. *Int J Mol.* 2020; 14;21(10):3457. doi: 10.3390/ijms21103457.
12. Furze RC, Rankin SM. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. *Immunology.* 2008;125:281–288. doi:10.1111/j.1365-2567.2008.02950.x.
13. Martin C, Burdon PC, Bridger G, et al. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity.* 2003;19:583–593. doi:10.1016/S1074-7613(03)00263-2.
14. Eash KJ, Greenbaum AM, Gopalan PK, Link DC. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow. *J. Clin. Investig.* 2010;120:2423–2431. doi:10.1172/JCI41649.
15. Sharma B, Nawandar DM, Nannuru KC, et al. Targeting CXCR2 enhances chemotherapeutic response, inhibits mammary tumor growth, angiogenesis, and lung metastasis. *Mol. Cancer Ther.* 2013;12:799–808. doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-0529.
16. Mantovani A, Cassatella M A, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2011;11(8):519–531. doi:10.1038/nri3024.

17. Kolarova H, Klinke A, Kremserova S, et al. Myeloperoxidase induces the priming of platelets. *Free Radical Biology and Medicine*.2013;61:357–369. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.014.
18. Gregory A D, Houghton A M. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Research*. 2011;71(7):2411–2416. doi:10.1158/0008-5472.can-10-2583.
19. Mishalian I, Bayuh R, Levy L, et al. Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression.*Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2013;62(11):1745–1756. doi:10.1007/s00262-013-1476-9.
20. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by tgf-beta: “N1” versus “n2” tan. *Cancer Cell*. 2009;16:183–194. doi:10.1016/j.ccr.2009.06.017.
21. Zhang X, Zhu Q, Yuan X, et al. Mesenchymal stem cells in cancer: a new link to neutrophils. *Cancer Cell & Microenvironment*.2014;1(3)
22. Mishalian I, Bayuh R, Eruslanov E, et al. Neutrophils recruit regulatory T-cells into tumors via secretion of CCL17—a new mechanism of impaired antitumor immunity. *International Journal of Cancer*. 2014;135(5):1178–1186. doi:10.1002/ijc.28770.
23. De Filippo K, Rankin SM. Cxcr4, the master regulator of neutrophil trafficking in homeostasis and disease. *Eur. J. Clin. Investig*.2018;48(Suppl. 2):e12949. doi:10.1111/eci.12949.
24. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by tgf-beta: “N1” versus “n2” tan. *Cancer Cell*. 2009;16:183–194. doi:10.1016/j.ccr.2009.06.017.
25. Akbay EA, Koyama S, Liu Y, et al. Interleukin-17A Promotes Lung Tumor Progression through Neutrophil Attraction to Tumor Sites and Mediating Resistance to PD-1 Blockade. *J. Thorac. Oncol*. 2017;12:1268–1279. doi:10.1016/j.jtho.2017.04.017.
26. Novitskiy SV, Pickup MW, Gorska AE, et al. TGF- β receptor II loss promotes mammary carcinoma progression by Th17 dependent mechanisms. *Cancer Discov*. 2011;1:430–441. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0100.
27. Yang B, Kang H, Fung A, Zhao H, et al. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:623759. doi:10.1155/2014/623759.
28. Bergenfelz C, Leandersson K. The generation and identity of human myeloid-derived suppressor cells. *Front. Oncol*. 2020;10:109. doi:10.3389/fonc.2020.00109.
29. Liu Y, Hu Y, Gu F, et al. Phenotypic and clinical characterization of low density neutrophils in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:90969–90978. doi:10.18632/oncotarget.18771.
30. Cassatella MA, Ostberg NK, Tamassia N, Soehnlein O. Biological roles of neutrophil-derived granule proteins and cytokines. *Trends Immunol*. 2019;40:648–664. doi:10.1016/j.it.2019.05.003.

31. Knaapen AM, Schins RPF, Polat D, et al. Mechanisms of neutrophil-induced DNA damage in respiratory tract epithelial cells. *Mol Cell Biochem.* 2002;234–235:143–51. doi:10.1023/A:1015997001657.
32. Hattar K, Franz K, Ludwig M, et al. Interactions between neutrophils and non-small cell lung cancer cells: enhancement of tumor proliferation and inflammatory mediator synthesis. *Cancer Immunol Immunother.* 2014; 63:1297–306. doi:10.1007/s00262-014-1606-z.
33. Gong L, Cumpian AM, Caetano MS, et al. Promoting effect of neutrophils on lung tumorigenesis is mediated by CXCR2 and neutrophil elastase. *Mol Cancer.* 2013;12:154. doi:10.1186/1476-4598-12-154.
34. Batlle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nat. Med.* 2017; 23:1124–1134. doi: 10.1038/nm.4409.
35. Liang J, Piao Y, Holmes L, et al. . Neutrophils promote the malignant glioma phenotype through S100A4. *Clin Cancer Res.* 2014; 20:187–98. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1279.
36. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, et al. Blocking tnf-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J. Clin. Investig.* 2008;118:560–570.
37. Triner D, Devenport SN, Ramakrishnan SK, et al. Neutrophils restrict tumor-associated microbiota to reduce growth and invasion of colon tumors in mice. *Gastroenterology.* 2019;156:1467–1482. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.003.
38. Berkow RL, Wang D, Larrick JW, et al. Enhancement of neutrophil superoxide production by preincubation with recombinant human tumor necrosis factor. *J. Immunol.* 1987;139:3783–3791.
39. Gershkovitz M, Caspi Y, Fainsod-Levi T, et al. Trpm2 mediates neutrophil killing of disseminated tumor cells. *Cancer Res.* 2018;78:2680–2690. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3614.
40. Martin A, Seignez C, Racœur C, et al. Tumor-derived granzyme b-expressing neutrophils acquire antitumor potential after lipid a treatment. *Oncotarget.* 2018;9:28364–28378. doi: 10.18632/oncotarget.25342.
41. Midorikawa ., Yamashita T, Sendo F. Modulation of the immune response to transplanted tumors in rats by selective depletion of neutrophils in vivo using a monoclonal antibody: Abrogation of specific transplantation resistance to chemical carcinogen-induced syngeneic tumors by selective depletion of neutrophils in vivo. *Cancer Res.*1990;50:6243–6247.
42. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2020; doi:10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.
43. Beauvillain C, Cunin P, Doni A, et al. Ccr7 is involved in the migration of neutrophils to lymph nodes. *Blood.* 2011;117:1196–1204. doi: 10.1182/blood-2009-11-254490.
44. Eruslanov EB, Bhojnagarwala PS, Quatromoni JG, et al. Tumor-associated neutrophils stimulate t cell responses in early-stage human lung cancer. *J. Clin. Investig.* 2014;124:5466–5480. doi: 10.1172/JCI77053.
45. Chen CL, Wang Y, Huang CY, et al. Il-17 induces antitumor immunity by promoting beneficial neutrophil recruitment and activation in esophageal

- squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2017;7:e1373234. doi:10.1080/2162402X.2017.1373234.
46. Rodriguez PC, Quiceno DG, Zabaleta J, et al. Arginase i production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits t-cell receptor expression and antigen-specific t-cell responses. *Cancer Res*. 2004;64:5839–5849. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-0465.
 47. Rotondo R, Barisione G, Mastracci L, et al. Il-8 induces exocytosis of arginase 1 by neutrophil polymorphonuclears in nonsmall cell lung cancer. *Int. J. Cancer*. 2009;125:887–893. doi:10.1002/ijc.24448.
 48. Yang TH, St John LS, Garber HR, et al. Membrane-associated proteinase 3 on granulocytes and acute myeloid leukemia inhibits t cell proliferation. *J. Immunol*. 2018;201:1389–1399. doi: 10.4049/jimmunol.1800324.
 49. Mahiddine K, Blaisdell A, Ma S, et al. Relief of tumor hypoxia unleashes the tumoricidal potential of neutrophils. *J. Clin. Investig*. 2020;130:389–403. doi:10.1172/JCI130952.
 50. Liang W, Ferrara N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Immunol Res*. 2016; 4:83–91. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0313
 51. Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:285–93. doi:10.1038/nrc2621
 52. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*. 2017;168:670–691. doi:10.1016/j.cell.2016.11.037.
 53. Hu P, Shen M, Zhang P, et al. Intratumoral neutrophil granulocytes contribute to epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Tumour Biol*. 2015;36:7789–7796. doi:10.1007/s13277-015-3484-1.
 54. Li S, Cong X, Gao H, et al. Tumor-associated neutrophils induce emt by il-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res. Cr*. 2019;38:6. doi:10.1186/s13046-018-1003-0.
 55. Liu Y, Gu Y, Han Y, et al. Tumor exosomal rnas promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial tlr3 to recruit neutrophils. *Cancer Cell*. 2016; 30:243–256. doi: 10.1016/j.ccell.2016.06.021.
 56. Wu CF, Andzinski L, Kasnitz N, et al. The lack of type i interferon induces neutrophil-mediated pre-metastatic niche formation in the mouse lung. *Int. J. Cancer*. 2015;137:837–847. doi:10.1002/ijc.29444.
 57. Spicer JD, McDonald B, Cools-Lartigue JJ, et al. Neutrophils promote liver metastasis via mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells. *Cancer Res*. 2012;72:3919–3927. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-2393.
 58. Wieland E, Rodriguez-Vita J, Liebler SS, et al. Endothelial notch1 activity facilitates metastasis. *Cancer Cell*. 2017;31:355–367. doi:10.1016/j.ccell.2017.01.007.
 59. Najmeh S, Cools-Lartigue J, Rayes RF, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via beta1-integrin mediated interactions. *Int. J. Cancer*. 2017;140:2321–2330. doi:10.1002/ijc.30635.

60. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:4895–900. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0760
61. Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy *Front Oncol* 2019; 15;9:1146. doi: 10.3389/fonc.2019.01146.
62. Mentzel T, Brown LF, Dvorak HF, et al. The association between tumour progression and vascularity in myxofibrosarcoma and myxoid/round cell liposarcoma. *Virchows Arch.* 2001; 438:13–22. doi: 10.1007/s004280000327
63. Tazzyman S, Lewis CE, Murdoch C. Neutrophils: key mediators of tumour angiogenesis. *Int J Exp Pathol.* 2009; 90:222–231. doi:10.1111/j.1365-2613.2009.00641.x
64. Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI, Quigley JP. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:20262–7. doi:10.1073/pnas.0706438104
65. Bekes EM, Schweighofer B, Kupriyanova TA, et al. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil timp-free mmp-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *Am. J. Pathol.* 2011;179:1455–1470. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.05.031.
66. Deryugina EI, Zajac E, Juncker-Jensen A, et al. Tissue-infiltrating neutrophils constitute the major *in vivo* source of angiogenesis-inducing MMP-9 in the tumor microenvironment. *Neoplasia.* 2014;16:771–88. doi:10.1016/j.neo.2014.08.013
67. Bekes EM, Schweighofer B, Kupriyanova TA, et al. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *Am J Pathol.* 2011;179:1455–70. doi:10.1016/j.ajpath.2011.05.031
68. Jablonska J, Leschner S, Westphal K, et al. Neutrophils responsive to endogenous ifn-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. *J. Clin. Investig.* 2010;120:1151–1164. doi: 10.1172/JCI37223.
69. Gordon-Weeks AN, Lim SY, Yuzhalin AE, et al. Neutrophils promote hepatic metastasis growth through fibroblast growth factor 2-dependent angiogenesis in mice. *Hepatology.* 2017;65:1920–1935. doi:10.1002/hep.29088.
70. Wijelath ES, Carlsen B, Cole T, et al. Oncostatin m induces basic fibroblast growth factor expression in endothelial cells and promotes endothelial cell proliferation, migration and spindle morphology. *Pt 7J. Cell Sci.* 1997;110:871–879.
71. Simonneau M, Frouin E, Huguier V, et al. Oncostatin m is overexpressed in skin squamous-cell carcinoma and promotes tumor progression. *Oncotarget.* 2018;9:36457–36473. doi: 10.18632/oncotarget.26355.
72. Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, et al. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4709–17. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9498

73. Trellakis S, Bruderek K, Dumitru CA, et al. Polymorphonuclear granulocytes in human head and neck cancer: enhanced inflammatory activity, modulation by cancer cells and expansion in advanced disease. *Int J Cancer*. 2011;129:2183–93. doi:10.1002/ijc.25892
74. Rao HL, Chen JW, Li M, et al. Increased intratumoral neutrophil in colorectal carcinomas correlates closely with malignant phenotype and predicts patients' adverse prognosis. *PLoS ONE*. 2012; 7:e30806. doi: 10.1371/journal.pone.0030806
75. Zhao J, Pan K, Wang W, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating neutrophils in gastric adenocarcinoma after resection. *PLoS ONE*. 2012;7:e33655. doi:10.1371/journal.pone.0033655
76. Zhang X, Zhang W, Yuan X, et al. Neutrophils in cancer development and progression: Roles, mechanisms, and implications. *International journal of oncology*, 2016; 49,3:857-67. doi:10.3892/ijo.2016.3616
77. Mishalian I, Bayuh R, Eruslanov E, et al. Neutrophils recruit regulatory T-cells into tumors via secretion of CCL17—A new mechanism of impaired antitumor immunity. *International journal of cancer*, 2014; 135(5): 1178-86. doi:10.1002/ijc.28770
78. Swierczak A, Mouchemore KA, Hamilton JA, et al. Neutrophils: important contributors to tumor progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2015; 34(4): 735-51. doi:10.1007/s10555-015-9594-9
79. Varney ML, Singh S, Li A, et al. Small molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human colon cancer liver metastases. *Cancer letters*, 2011; 300(2): 180-8. doi:10.1016/j.canlet.2010.10.004
80. Quigley JP and Deryugina EI. Combating angiogenesis early: potential of targeting tumor-recruited neutrophils in cancer therapy. *Future Oncology*, 2012; 8(1): 5-8. doi: 10.2217/fon.11.133.

BÖLÜM 5

COVID-19 İLE İLİŞKİLİ FIRSATÇI MANTAR ENFEKSİYONLARI

Covid-19 Related Opportunistic Fungal Infections

Nuri Çakır

(Dr.) Bünyan Devlet Hastanesi, Kayseri-Türkiye, e-mail:nuricakir@gmail.com

Orcid: 0000-0002-9935-7397

1. Giriş

2019 yılı sonlarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) çok kısa sürede pandemi haline gelmiştir. Şiddetli akut solunum yolu sendromu Coronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu hastalığın her yaşta çeşitli sekelleri görülmektedir. Bununla birlikte, yaşlı bireylerde (>60 yaş), erkeklerde, komorbiditeleri (akciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi) veya koenfeksiyonları olan hastalarda ciddi enfeksiyon riski daha yüksektir (1, 2).

COVID-19'un asıl bulaş yolu yakın temas ile birlikte enfekte solunum damlacıklarının solunmasıdır, ayrıca enfekte kişilerin hapşırması, öksürmesi ve hatta konuşması yoluyla da bulaş söz konusudur (3). En sık etkilenen sistem pulmoner sistem olduğundan COVID-19'un ana klinik belirtileri öksürük, dispne, boğaz ağrısı ve ateş gibi belirtiler olmaktadır (4).

Şiddetli COVID-19 vakalarında, pnömoni ile birlikte akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişimi, hipoksik solunum yetmezliği ve/veya ölüm meydana gelmektedir. Öteyandan, koku ve/veya tat kaybı ile akciğer dışı organ tutulumu bulguları (örn. kardiyak, hepatik, renal, endokrin, gastrointestinal, oküler, nörolojik ya da dermatolojik) sıklıkla bildirilmektedir (5).

2. SARS-CoV-2'de varyantlar

Tüm virüslerde zamanla meydana gelebilen mutasyonlar virüslerin özelliklerini etkilememiş ya da kısmen etkilemiş olsa da, bazı mutasyonlar virüsün yayılma hızı ve hastalığın şiddetinde artış ile aşılarda performansı, teşhis araçları, tedavi edici ilaçlar veya diğer halk sağlığı önlemleri gibi özellikler üzerinde olumsuz etkili olabilmektedir. SARS-CoV-2'de de bugüne kadar çeşitli mutasyonlar bildirilmiştir. SARS-CoV-2 ile ilişkili üç sınıf varyant gösterilmiştir. Bunlar;

1. Dikkate alınması gereken varyantlar (variants of interest; VOI) (B.1.525 (Eta), B.1.526 (Iota), B.1.617.1 (Kappa) ve C.37 (Lambda)),

2. Endişe verici varyant (variants of concern; VOC) (B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta), ve P.1 (Gamma)),
3. Yüksek sonucu olan varyant (variant of high consequence (VOHC)).

VOI artan bir prevalans oranına, VOC ise artmış bulaşıcılık, ciddi hastalık, azalmış teşhis, tedavi ve aşılama etkinliğine sahiptir. Teşhiste başarısızlık, aşı etkinliğinde önemli azalma, onaylanmış terapötiklere karşı azalmış duyarlılık, daha şiddetli klinik hastalık ve daha yüksek hastaneye yatış oranı özelliklerine sahip olan VOHC ise şimdiye kadar görülmemiştir.

SARS-CoV-2'nin yeni varyantlarının semptomları ile tipik COVID-19 semptomları arasında bazı farklılıklar vardır. Örneğin, Birleşik Krallık'taki Delta varyantının semptomları şiddetli bir soğuk algınlığına benzerken tat ve koku kaybı ile nefes darlığı gibi COVID-19'un tipik semptomları daha az yaygındır (6).

3. COVID-19'da enflamasyon

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ölümün başlıca nedenleri arasında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), hiperenflamasyon ve sitokin fırtınası sendromu (CSS) ve çoklu organ yetmezliği bulunmaktadır (7). İnterlökin (IL)-1, IL-6, interferon-gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proenflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerinde beklenmedik bir artış hiperenflamasyona ve CSS'ye yol açmaktadır (8). CSS ile birlikte farklı immün hücreler (örneğin nötrofiller, makrofajlar ve T hücreleri) enfeksiyon bölgesine infiltrat olur ve sonuç olarak, vasküler bariyerde bir dizi hasar, yaygın alveolar hasar, çoklu organ yetmezliği ve nihayetinde ölüm meydana gelebilmektedir (9). ARDS, akut COVID-19 hastalarında şiddetli sekel ve mortalite ile doğrudan bağlantılı olan CSS'nin başlıca sonuçlarından biridir (9). Bu nedenle, CSS ve ARDS riskini azaltmak için terapötik stratejiler esastır. COVID-19 hastalarında hiperenflamasyon ve CSS riskini azaltmak için immünoşüpresif tedavi kullanılmaktadır (10). COVID-19'lu hastanede yatan hastalar arasında sistemik kortikosteroidlerin (örn. deksametazon, hidrokortizon ve metilprednizolon) uygulaması, oksijen veya invaziv mekanik ventilasyon ile tedavi edilen hastalarda 28 günlük mortalite oranında düşüşe neden olmuştur (11). Yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında IL-6, IL-1, TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) dahil olmak üzere Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin ve enflamatuvar sitokin blokerlerinin CSS üzerinde yararlılığını bildirilmiştir (12). Birlikte ele alındığında, immünoşüpresif tedavinin, şiddetli COVID-19 hastaları için önemli bir terapötik seçenek olduğu gösterilmiştir (13).

Ancak daha önceki çalışmalarda, immünite durumlarını değiştirmek için immünoşüpresif tedavinin kullanıldığı çeşitli hastalıklarda bu tedavilerin fırsatçı enfeksiyon için önemli bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir. Örneğin, enflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar için immünoşüpresif tedavi alan hastalarda fırsatçı patojenlerin neden olduğu çeşitli enfeksiyonlar bildirilmiştir (14).

4. COVID 19 ile ilişkili fırsatçı mantar enfeksiyonları

COVID-19 hastalarında artan fırsatçı enfeksiyon vaka raporları, özellikle altta yatan hastalıkları olan ve immünoşüpresif tedavi alan hastalar için önemli bir endişe

yaratmaktadır. Fırsatçı enfeksiyonlar arasında, mantar enfeksiyonları COVID-19 hastalarında en fazla vaka raporunu oluşturmaktadır. Bildirilen diğer patojenler viral, bakteriyel enfeksiyonlar ile protozoa ve helmint enfeksiyonları ile ilişkilidir (Şekil 1).

Mantar enfeksiyonları, immünitesi baskılanmış hastalarda bildirilen başlıca enfeksiyonlar arasındadır (14). COVID-19 hastaları arasında, özellikle immünoşüpresif tedaviler alan veya altta yatan hastalıkları olanlarda mantar enfeksiyonlarının insidansı ve mortalite oranlarında keskin bir artış bildirilmiştir (15).

4.1. *Aspergilloz*

Aspergilloz, iç ve dış mekanlarda yaşayan yaygın bir küf olan *Aspergillus* spp.'den kaynaklanır. Çoğu insan *Aspergillus* sporlarına maruz kalır ve onları her gün hastalanmadan solur; bununla birlikte, zayıf immün sistemi veya akciğer hastalığı olan bireylerin aktif enfeksiyon geliştirme riski daha yüksektir (16). COVID-19 vaka sayılarında artış ile birlikte dünya genelinde COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz (CİPA) ile ilgili bir dizi vaka bildirilmiştir. Özellikle invaziv pulmoner aspergilloz (İPA), COVID-19 hastaları arasında yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir (17). Fransa'da yapılan çok merkezli bir retrospektif çalışmada, İPA'sı olan ve olmayan COVID-19 hastaları arasındaki genel ölüm oranının %71.4'e karşılık %36.8 olduğu ($p<0.01$), immünomodülatör etkileri olduğu bilinen iki ilaç (azithromycin ile birlikte yüksek doz dexametazon) ile tedavinin COVID-19 hastalarında İPA'ya duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (18).

CİPA için en önemli risk faktörleri kortikosteroid kullanımı ve komorbiditelerin varlığıdır (18). Şimdiye kadar CİPA'yı teşhis etmek için optimal bir tanı algoritması oluşturulmamıştır. Ancak CİPA için en iyi tanısız yaklaşım *Aspergillus* spp.'nin bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL) ve trakeal aspirat kültüründe üretilmesi ve BAL'de geleneksel Galaktomannan testidir (17). *Aspergillus* PCR ve serolojik testleri de CİPA için yararlı ve duyarlı tanısız testlerdir (17).

İPA için ilk tedavi seçeneği vorikonazoldür. İnvaziv fungal enfeksiyonlarına karşı profilaksi için posaconazol de geliştirilmiştir. Vorikonazol kullanan hastalarda sağkalım oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (19, 20). Ancak, ilaç etkileşimleri yoğun bakım ünitesinde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Aktif triazol ve amfoterisin B gibi diğer tedavi seçenekleri de CİPA için kullanılmaktadır (18). Birlikte değerlendirildiğinde COVID-19 hastalarında aspergillozun en büyük problemi erken tanı ve tedavide zorluklardır.

4.2. *Kandidiyaz*

Candida spp. dünya çapında en sık görülen ikinci sıradaki mantar enfeksiyonudur (21). *Candida* spp. normalde deride ayrıca vücutta boğaz, ağız, bağırsak ve vajina gibi organlar içerisinde yaşar. Orofaringeal kandidiyazis, HIV/AIDS gibi bağışıklığı baskılanmış kişilerde en sık görülen enfeksiyonlardandır. İnvaziv kandidiyazis ve kandidemi, hastanede yatan hastalarda ciddi ve yaygın bir enfeksiyon olarak karşımıza çıkabilmektedir.

C. albicans en yaygın *Candida* türüdür; bununla birlikte, *C. auris* gibi yeni ortaya konulan türler, karmaşık koşullara neden olan oldukça istilacı ve çoklu ilaç direnci olan türlerdir (21, 22). Şimdiye kadar birçok vakada COVID-19 ile ilişkili kandidiyazis (CİC) bildirilmiştir ve en çok rapor edilen tür *C. auris* olmuştur (23, 24). COVID-19

hastalarında bildirilen diğer *Candida* türleri, *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.orthopsilosis* ve *C.glabrata*'dır (23, 24). Kritik hastalarda *C.auris* ve COVID-19 koenfeksiyonu, %50'nin üzerinde bir ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir (23). Uzun süreli yoğun bakım ünitesinde kalış, santral venöz kateterler ve kortikosteroid kullanımı, COVID-19 hastalarında kandidiyaz için başlıca risk faktörleri arasındadır (25).

Esas olarak enfekte dokularda veya dolaşımında düşük *Candida* sayısı nedeniyle invaziv kandidiyazis tanısı zor olmaktadır (26). β -D-Glucan (BDG) ve mannan antijeni ile yapılan serolojik testler ve moleküler analizler, kandidiyazis tanısı için önerilen tanı testleridir (27, 28). COVID-19 hastalarında invaziv kandidiyazis tedavisi, COVID-19 olmayan hastaların tedavisine benzer (29). Genellikle iyi tolere edilen ekinokandinler invaziv kandidiyazis için tercih edilen ilaçlar iken, vorikonazol, flukonazol, lipozomal amfoterisin B, posakonazol ve isavukonazol ikincil tedavi seçeneği olmaktadır (29). CİC'nin erken teşhisi ve tedavisi, hastalığın yönetimi için önemlidir; bununla birlikte, çoklu ilaç direnci olan türler, CİC yönetimi için büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir.

4.3. Mukormikoz

Mukormikoz, Mucorales'e ait türlerin neden olduğu istilacı bir mantar enfeksiyonudur. Klasik olarak, kontrolsüz diyabetes mellitus (DM), nötropeni ve kortikosteroid tedavisi gibi immünoşüpresif durumlar mukormikoz için başlıca risk faktörleridir (30). Sporların solunması, çoğunlukla akciğer enfeksiyonuna neden olan ana enfeksiyon yoludur; bununla birlikte travmatik yaralanmalar, cerrahi veya yanıklar nedeniyle cilt bütünlüğünün bozulması sonrası öncelikle kutanöz ve yumuşak doku invazyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır (30). Rhino-orbito-serebral enfeksiyon klasik olarak kontrolsüz DM'li hastalarda gelişir. Gastrointestinal mukormikoz, çoğunlukla yenidoğanlarda bildirilen enfeksiyonun nadir bir belirtisidir (30). Mukormikozun ölüm oranları, enfeksiyon bölgesine ve altta yatan koşullara bağlı olarak %40 ile %80 arasında değişmektedir (30). Mukormikozun küresel prevalansı milyonda 0.005 ile 1.7 arasında değişirken, Hindistan'da prevalansı yaklaşık binde 0.14'tür (30, 31). Diabetes mellitus, ketoasidoz, hematolojik maligniteler, geniş spektrumlu antibiyotik veya glukokortikoid kullanımı, transplantasyon, uzun süreli nötropeni, travma, aşırı demir yüklenmesi, yasa dışı intravenöz ilaç kullanımı, yenidoğan prematüreliliği ve yetersiz beslenme mukormikozun ana predispozan faktörleri arasında sayılabilmektedir (32). Mukormikoz tanısında klinik tanı ve görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra histopatoloji, kültürler ve moleküler teknikler de yer almaktadır (32). Mukormikozda ilk tercih edilecek tedavi yüksek doz lipozomal amfoterisin B iken intravenöz isavukonazol ve intravenöz veya yavaş salınımlı tabletler şeklinde posakonazol kullanımı da yararlı bulunmuştur (30, 32). Dünya genelinde COVID-19 ile ilişkili mukormikozlar (CİM) ile ilgili Hindistan'dan 82 ve diğer ülkelere 19 vaka olmak üzere toplam 101 vaka bildirilmiştir (33). Enfeksiyon ağırlıklı olarak erkeklerde (%78.9) ve aktif (%59.4) veya iyileşmekte olan (%40.6) COVID-19 hastalarında bildirilmiştir. CİM'in en sık klinik prezentasyonu burun ve sinüslerde invaziv enfeksiyon (%88.9) iken ikinci olarak en sık rino-orbital tutulum (%56.7) görülmektedir. Olguların %80'inde altta yatan DM ve %76.3'ünde kortikosteroid tedavisi olduğu kaydedilmiştir. Vakaların

%30.7'sinde ise mortalite bildirilmiştir (33). Mukormikoz için tedavi genel destek tedavisi, hipergliseminin kontrolü, lipozomal amfoterisin B ve cerrahi tedaviyi (34) içerse de, amfoterisin B ve isavukonazol ile tedavi edilen CİM vakalarının sadece yaklaşık %50'sinde klinik iyileşme sağlandığı belirtilmiştir. CİM'de hastalığın geç teşhisi sonrasında tedavide gecikme bu hastalar için en büyük problem olarak gösterilmektedir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında mukormikozun erken teşhisi büyük önem taşımaktadır.

4.4. *Kriptokokoz*

Cryptococcus neoformans, bağışıklığı yeterli kişilerde subklinik enfeksiyona neden olan kapsüllü bir mayadır. Mantar sporlarının solunmasıyla enfekte olunması sonrası hastalığın başlıca şekli olan akciğer enfeksiyonu gelişmektedir. Kortikosteroid veya immünoşüpresif tedavi, DM ve maligniteler kriptokokozun başlıca risk faktörleri arasındadır (35). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda şiddetli enfeksiyonlar, kriptokoksemi, meningoensefalit ve pulmoner kriptokokoz geliştiği bildirilmiştir (35-38). Antijen taraması ve ileri moleküler analizlere dayanan serolojik yöntemler, kriptokokoz tanısı için duyarlı ve spesifik testlerdir (37). Amfoterisin B, flukonazol ve 5-fusitozini içeren antifungal ajanlar, kriptokokozun onaylanmış tedavisini oluşturmaktadır (39). COVID-19 hastalarında da *Cryptococcus* enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir. Tocilizumab ile birlikte kortikosteroid tedavisi almakta iken kandidemi ve kriptokoksemi teşhisi konan ve antifungal tedaviye rağmen kriptokoksemiden sonraki 10 gün içinde ölen 60 yaşında erkek hasta Khatib ve ark. tarafından bildirilmiştir (40). COVID-19 enfeksiyonu sonrası *C. neoformans*'a bağlı meningoensefalit bildirilen, azitromisin ve deksametazon verilen 73 yaşındaki kadın hasta da Ghanem ve ark. tarafından rapor edilmiştir (41). Altta yatan çeşitli hastalıkları olan ve immünoşüpresif tedavi (örn., kortikosteroidler ve tocilizumab) alan COVID-19 hastalarında başka vakalar da bildirilmiştir (42, 43). Diğer mantar enfeksiyonlarında da olduğu gibi, erken teşhis ve tedavi, COVID-19 hastalarında kriptokok enfeksiyonu sonuçlarını da iyileştirebilecektir.

4.5. *Pneumocystis pnömonisi (PCP)*

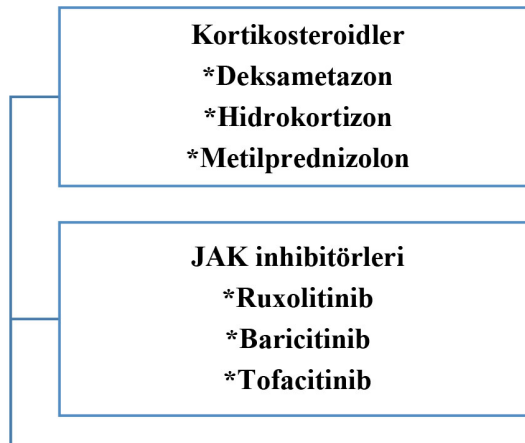
Pneumocystis jirovecii, bağışıklığı baskılayan koşullara sahip bireylerde *pneumocystis pnömonisine (PCP)* neden olan diğer bir yaygın solunum yolu fırsatçı patojendir. PCP insandan insana hava yoluyla yayılır. Bazı sağlıklı yetişkinlerin akciğerlerinde mantar asemptomatik olarak bulunur ve enfeksiyonu diğer bireylere yayabilir. PCP için tercih edilen tedavi, kotrimoksazol olarak da bilinen trimetoprim/sülfametoksazoldür (TMP/SMX). COVID-19'lu hastalarda PCP ve COVID-19 koenfeksiyonu bildirilmiştir. Bu hastaların bazılarında kortikosteroid ve tocilizumab gibi immünoşüpresif tedavi hikayesi vardır (44, 45). İlk doğrulanan PCP ve COVID-19 koenfeksiyonu şiddetli nefes darlığı şikayeti ile gelen, kronik sigara ve alkol kullanım öyküsü olan 52 yaşında bir erkek hastada otopsi sonrası gerçek zamanlı PCR testi ile gösterildi (46). COVID-19 ve PCP koenfeksiyonu olan 12 hastanın bildirildiği çalışmada PCP enfeksiyonlarının çoğu HIV ile bağışıklığı baskılanmış (%58,3, 7/12) veya immün sistemi baskılayıcı maddelere uzun süre maruz kalmış (%91,7, 11/12)

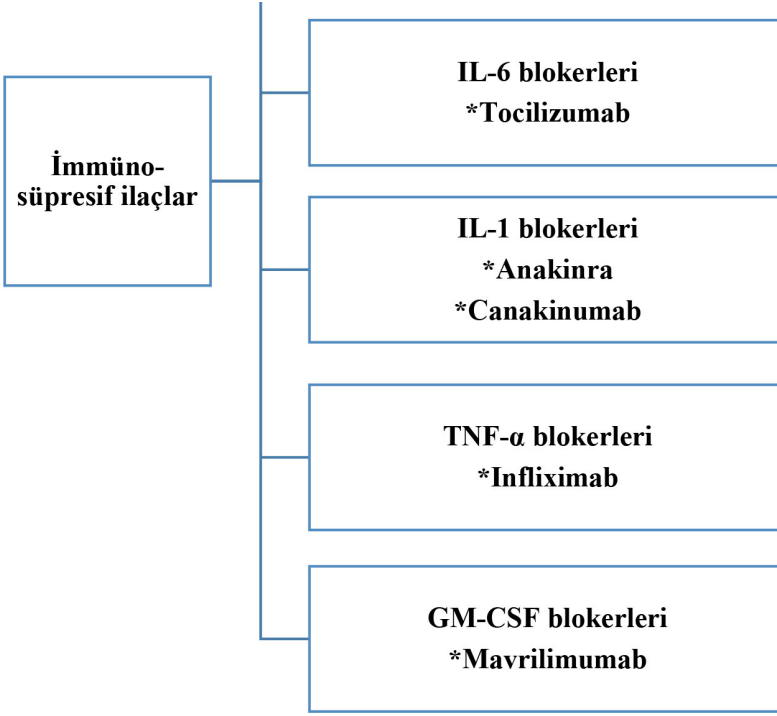
ağır COVID19'lu hastalarda olduğu rapor edilmiştir (47). Hem HIV enfekte hem de HIV enfekte olmayan hastalarda şiddetli lenfositopeni (1000 hücre/mm^3) olduğu bu hastalarda mutlak lenfosit sayısının 900 'den az ve $\text{CD4(+) T hücre sayısının } 200 \text{ hücre/mm}^3$ ten az olduğu belirtildi. Koenfekte hastalar arasında bir başka laboratuvar bulgusu, serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve β -D-glukan seviyelerinde yükseklik olarak bildirildi. Tanı, mikroskopik boyama, immünofloresan mikroskopi (IFM) veya moleküler yöntemlerle balgam, BAL ve endotrakeal aspirat dahil olmak üzere alt solunum yolu örneklerinde yapılmıştır. Sülfametoksazol-trimetoprim en çok kullanılan tedavidir. Mortalite oranı HIV grubunda %42.9 (3/7) ve HIV olmayan grupta %40 olarak bildirilmiştir (47). COVID-19 ve PCP koenfeksiyonunun teşhisi zordur çünkü iki hastalık arasında klinik ve radyolojik benzerlikler vardır (46), bazı durumlarda ise PCP altta yatan hastalıkları olanlarda COVID-19 olarak yanlış teşhis edilmiştir (48,49). Bu durumlarda klinik ve radyolojik bulgularla birlikte laboratuvar testleri ile ayırıcı tanı düşünülmelidir.

5. Sonuç

Fırsatçı enfeksiyonların çoğu, bağışıklığı yeterli bireyler arasında hemen hiç klinik semptom vermezken bu enfeksiyonların malignite (50), transplantasyon (51) ve immüno-supresif tedavi (52) gibi immünite baskılayan durumlarda çeşitli sekelleri görülmektedir. CSS ve ARDS, COVID-19'a bağlı çoklu organ yetmezliği ve ölümün başlıca nedenleri arasındadır (53). Bu nedenle, kritik durumdaki COVID-19 hastalarında CSS'yi hafifletmek için kortikosteroidler (54) ve monoklonal antikorlar ile immüno-supresif tedavi kullanılmaktadır (Tablo 1). Yapılan çalışmalarda hastanede yatan COVID-19 hastalarında deksametazon uygulanmasının, 28 gün boyunca takip sonrası ventilatörsüz gün sayısında önemli bir artış (54) ve daha düşük ölüm oranları (55) ile sonuçlandığı bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada ise bu hastaların 28 günlük takiplerinde sistemik kortikosteroidlerin (örn., deksametazon, hidrokortizon ve metilprednizolon) kullanımının, steroidsiz tedavi veya plaseboya kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm **Tablo 1.** Ağır COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası sendromunda kullanılan immüno-supresif ilaçlar





oranlarında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Önceki çalışmalarda kortikosteroid kullanımının farklı hastalıklarda fırsatçı enfeksiyon riskini artırdığı belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. İmmüno-süpresif tedavi alan COVID-19 hastalarında görülen fırsatçı mantar enfeksiyonları



Fırsatçı enfeksiyonların erken tespiti ve ayırıcı tanısı COVID-19 hastalarında önemli bir konudur. Erken teşhis, erken tedaviye ve dolayısıyla daha düşük sekel ve daha iyi sonuçlara yol açacaktır. Bu enfeksiyonlar bazı klinik benzerlikler nedeniyle

COVID-19 ile ayırıcı tanı gerektirmektedir. Özellikle PCP gibi fırsatçı solunum yolu enfeksiyonları ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (56).

SARS-CoV-2 yeni mutasyonları tanı, tedavi ve aşılamanın etkinliğinde azalmanın yanı sıra hastalığın bulaşıcılığının ve ciddiyetinin artmasıyla da sonuçlanabilmektedir. Bu koşullarda fırsatçı patojenlerle koenfeksiyon, COVID-19 hastalarının teşhisi ve tedavi yönetimi için ek bir zorluk da oluşturabilmektedir.

Birlikte ele alındığında, altta yatan hastalıkları olan veya immünoşüpresif tedavi alan COVID-19 hastaları için COVID-19 ile ilişkili fırsatçı mantar enfeksiyonları riskinde artış söz konusudur. Tarama, erken tanı, tedavi ve profilaksi stratejileri, COVID-19 hastalarında bu enfeksiyonların riskini azaltabilecektir. COVID-19 hastalarında bu enfeksiyonların erken ve ayırıcı tanısı için güvenilir algoritmalar oluşturmak ve tanı prosedürlerinin standardizasyonu için gelecekteki araştırmalara oldukça ihtiyaç vardır. Bu nedenle, immünoşüpresif tedavi alan, altta yatan hastalığı olan, yoğun bakım ünitesine tedavileri süren ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalar gibi yüksek riskli COVID-19 hastalarında standart profilaktik stratejilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, Emami A, Pirbonyeh N. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Oct 23;15(10):e0241265. doi: 10.1371/journal.pone.0241265. PMID: 33095835; PMCID: PMC7584167.
2. Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol*. 2020.
3. Falahi S, Kenarkoobi A. Transmission routes for SARS-CoV-2 infection: review of evidence. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100778.
4. Johnson KD, Harris C, Cain JK, Hummer C, Goyal H, Perisetti A. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:526.
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032.
6. Luo CH, Morris CP, Sachithanandham J, Amadi A, Gaston D, Li M, Swanson NJ, Schwartz M, Klein EY, Pekosz A, Mostafa HH. Infection with the SARS-CoV-2 Delta Variant is Associated with Higher Infectious Virus Loads Compared to the Alpha Variant in both Unvaccinated and Vaccinated Individuals. *medRxiv [Preprint]*. 2021:2021.08.15.21262077.
7. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17-41.
8. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020 Jul 16;69(3):379-388. doi: 10.33549/physiolres.934492.

9. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):250-256.
10. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, Selva-O'Callaghan A, Pardos-Gea J, Quintana A, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102569.
11. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Møller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1330-1341.
12. Luo W, Li Y-X, Jiang L-J, Chen Q, Wang T, Ye D-W. Targeting JAK-STAT signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(8):531-543.
13. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *The Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e465-473.
14. Fishman JA. Opportunistic infections—coming to the limits of immunosuppression? *Cold Spring Harbor Perspect Med.* 2013;3(10):a015669.
15. Bhatt K, Agolli A, Patel MH, Garimella R, Devi M, Garcia E, et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries.* 2021;9(1):e126.
16. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1870-1884.
17. Lahmer T, Rasch S, Spinner C, Geisler F, Schmid RM, Huber W. Invasive pulmonary aspergillosis in severe COVID-19 pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2020;27(1):147-148.
18. Delliere S, Dudoignon E, Fodil S, Voicu S, Collet M, Oillac P-A, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):7901.e1-e5.
19. Morfin-Otero R, Alvarado-Ibarra M, Rodriguez-Noriega E, Resendiz-Sanchez J, Patel DA, Stephens JM, Di Fusco M, Mendoza CF, Charbonneau C. Cost-effectiveness analysis of voriconazole, fluconazole, and amphotericin B for invasive fungal infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Mexico. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018;10:511-520.
20. Raad II, Hanna HA, Boktour M, Jiang Y, Torres HA, Afif C, Kontoyiannis DP, Hachem RY. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole

- compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin. *Leukemia*. 2008 Mar;22(3):496-503.
21. Mba IE, Nweze EI. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Oct;39(10):1797-1819.
 22. Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. *J Clin Microbiol*. 2018 Jan 24;56(2):e01588-17.
 23. Villanueva-Lozano H, Trevino-Rangel RD, Gonzalez GM, Ramirez-Elizondo MT, Lara-Medrano R, Aleman-Bocanegra MC, Guajardo-Lara CE, Gaona-Chavez N, Castilleja-Leal F, Torre-Amione G, Martinez-Resendez MF. Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(5):813-816.
 24. Prestel C, Anderson E, Forsberg K, Lyman M, de Perio MA, Kuhar D, et al. *Candida auris* outbreak in a COVID-19 specialty care Unit - Florida, July-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(2):56-57.
 25. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia*. 2020;185(4):599-606.
 26. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):e01909-17.
 27. Yu J, Li RY, Gao LJ, Lu QY, Wang XH. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3)beta-D-glucan assay in invasive fungal infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(6):371-374.
 28. Tuan Tran, Stacy G Beal. Application of the 1,3-β-D-Glucan (Fungitell) Assay in the Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(2):181-185.
 29. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, et al. COVID-19-associated candidiasis (CAC): An underestimated complication in the absence of immunological predispositions? *J Fungi*. 2020;6:211.
 30. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018;56:93-101.
 31. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi*. 2019.
 32. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, Narayanasamy A, Gopalakrishnan AV, Kumar NS, Sivaprakash P, Sambasiva Rao KRS, Vellingiri B. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res*. 2021;201:111643.
 33. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metabolic Syn Clin Res Rev*. 2021.
 34. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A, et al. Coronavirus disease (Covid-19) associated Mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021;186(2):289-298.

35. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: a review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol.* 2019;57(2):133-150.
36. Cruz D, Costa P, Sagüés M. Meningeal cryptococcosis in a patient with angioimmunoblastic lymphoma treated with alemtuzumab. *Med Clin (Barc).* 2019;152(4):19-20.
37. Trovero AC, Mazza M, Rogé A, Rivas MC, Bordagorria X, Bruno S, Davel G. Production of a latex agglutination reagent for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis. *Rev Argent Microbiol.* 2020;52(3):169-175.
38. Pulmonary nodules: An unusual onset of HIV infection belatedly diagnosed. Bastón Paz N, Hernández Betancor A, Esparza Morera R, Báez Acosta B, Santana Rodríguez É, Martín Sánchez AM. *Rev Iberoam Micol.* 2019 Jul-Sep;36(3):151-154.
39. Spadari CDC, Wirth F, Lopes LB, Ishida K. New approaches for Cryptococcosis treatment. *Microorganisms.* 2020;8(4):613.
40. Khatib MY, Ahmed AA, Shaat Said B, Mohamed AS, Nashwan AJ. Cryptococemia in a patient with COVID-19: a case report. *Clin Case Rep.* 2021;9(2):853-855.
41. Ghanem H, Sivasubramanian G. *Cryptococcus neoformans* Meningoencephalitis in an immunocompetent patient after COVID-19 infection. *Case Rep Infect Dis.* 2021;2021:5597473.
42. Woldie IL, Brown IG, Nwadiaro NF, Patel A, Jarrar M, Quint E, et al. Autoimmune hemolytic anemia in a 24-year-old patient with COVID-19 complicated by secondary cryptococemia and acute necrotizing encephalitis: a case report and review of literature. *J Med Cases.* 2020;11(11):362-365.
43. Thota DR, Ray B, Hasan M, Sharma K. Cryptococcal meningoencephalitis during convalescence from severe COVID-19 pneumonia. *The Neurohospitalist.* 2021.
44. Bhat P, Noval M, Doub JB, Heil E. Concurrent COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a severely immunocompromised 25-year-old patient. *Int J Infect Dis.* 2020;99:119-121.
45. Alanio A, Delliere S, Voicu S, Bretagne S, Megarbane B. The presence of *Pneumocystis jirovecii* in critically ill patients with COVID-19. *J Infect.* 2021;82(4):84-123.
46. Jeican II, Inişca P, Gheban D, Tăbăran F, Aluăş M, Trombitas V, et al. COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* pulmonary coinfection—the first case confirmed through autopsy. *Medicina.* 2021.
47. Chong WH, Saha BK, Chopra A. Narrative review of the relationship between COVID-19 and PJP: does it represent coinfection or colonization? *Infection.* 2021.
48. Averyanov AV, Sotnikova AG, Lesnyak VN. *Pneumocystis pneumonia* mimicking COVID-19. *J Clin Pract.* 2020;1(2):87-92.
49. Saifullah AAM, Omar MR, Bakhit NHD, Mazian AN, Samad SZ, Sharil NS, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia mimicking COVID-19 pneumonia

- in a patient with newly diagnosed advanced HIV disease. *Ulum Islamiyyah*. 2021;1:107-116.
50. Abdoli A, Barati M, Pirestani M, Dalimi A. Screening of toxoplasmosis in cancer patients: a concern. *Trop Doct*. 2018;49(1):31-34.
 51. Garrido RSJ, Aguado JM, Diaz-Pedroche C, Len O, Montejo M, Moreno A, et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. *Transplantation*. 2006;82(11):1457-1462.
 52. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-936.
 53. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*. 2020;51(6):613- 628.
 54. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-1316.
 55. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England J Med*. 2020;384(8):693-704.
 56. Barben J, Quipourt V, Vovelle J, Putot A, Manckoundia P. Not COVID-19, don't overlook pneumocystis in patients on gefitinib! *Curr Oncol*. 2021;28(1):961-964.

BÖLÜM 6

BÖBREK DOKUSU HİSTOLOJİSİ

Murat Akkuş¹

*1 (Prof. Dr.), Dicle Üniversitesi, Medical Faculty,
Dept. of Histology and Embryology, drmakkus@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0002-1659-1189

Corresponding author: E-mail: drmakkus@gmail.com

1. Ürogenital Sistem Gelişimi

Üriner sisteme ait organlar vücuttan uzaklaştırılması gereken toksin vb. maddeleri üriner yollarla vücut dışına atar. Bu aşamalarda görev alan organlar;

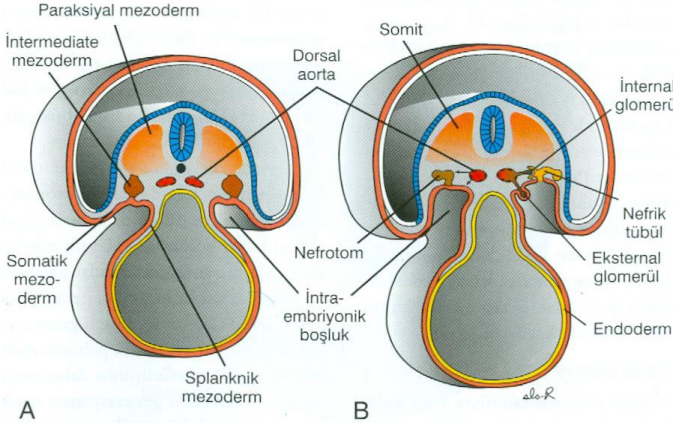
- İdrarın üretildiği bir çift böbrek,
- İdrar borusu olarak bilinen ureter,
- Böbreklerden süzülen idararı toplayıp, kontraksiyon yaparak idrarın vücut dışına atılmasını sağlayan mesane ve
- Mesaneyi vücut dışına bağlayan uretradır (1-3).

Ürogenital sistem mezodermal sölomikepitelden köken alır. Üriner sistem genital sistemden önce gelişmeye başlar. Üriner sistem oluşturan olan kısım nefrojenik kordon ve kabartı, genital sistemi oluşturan olan kısım ise genital kabartı olarak bilinir. İnsanlardaki üriner sistem, intrauterin yaşamda birbirinden farklı üç sistemden oluşur. Bunlar;

Pronefroz: dördüncü haftanın başında ara mezodermin kranial ucunda gelişir kısa süre sonra dejenere olur. Dördüncü haftanın sonlarında kaybolur. Geriye kalan pronefrik kanallar mezonefrik kanalın kranial uç bölgesini yapar. Rudimenter olup, işlevsizdir.

Mezonefroz: intrauterin hayatın erken dönemlerinde pronefrozların kaudalinde izlenir. Kısa bir süre işlev görür. Bowman kapsülü, glomeruller ve mezonefrik tübüllerden oluşur ve kalıcı böbrek oluşana kadar işlev görürler. İkinci ayın sonunda büyük bir kısmı dejenere olur fakat geriye kalan tübülleri testislerin efferent kanalcıklarına dönüşür.

Metanefroz: beşinci haftanın başlarında gelişmeye ve yaklaşık dokuzuncu haftalarda işlev görmeye başlar. Mezonefrik (Wolffian) kanaldan ayrılarak, ureter tomurcuğunu insan üriner sisteminin gelişmesi için başlatır. Ureter tomurcuğu toplayıcı sistemi oluşturur ve daha sonra metanefrik blastem toplayıcı tübüllerin etrafını sararak nefron denilen boşaltımın temel birimini oluşturur. Toplayıcı sistemin ve nefronların %33'ü 27. hafta itibari ile gelişimini tamamlar. Nefrogenesis üçüncü trimesterin sonlarına kadar devam eder (3-6).

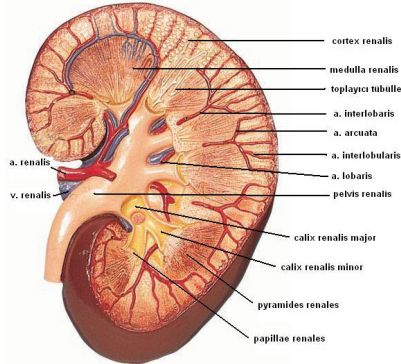


Resim 1.Gelişimin farklı evrelerindeki embriyolara ait nefriktübüllerin oluşumunu gösteren transvers kesitler **A:** 3. hafta, **B:** 3-4. hafta (7).

2. Böbreklerin Anatomisi

Latince “Renalis” kelimesinden gelen böbrekler, bütün omurgalı canlılarda bir çift olarak bulunan fasülye şeklinde organlardır. Boşaltım sisteminin ana elemanları olup, başlıca üre olmak üzere kandaki atık maddelerin idrar olarak boşaltılmasını sağlarlar. Böbreklerdeki süzme işlemini gerçekleştiren birime ise “Nefron” adı verilir (8).

Böbrekler vertebral kolonun sağ ve solunda olmak üzere, 12. vertebra ile 3. Lomber (T12-L3) vertebra arasında, karın arka duvarına yakın olarak retroperitoneal boşluğunun dışında bulunan organlardır (9,10). Üstte diaframa ile posteriorda quadratus lumborum ile komşudur (11). Sağ böbrek konumu dolayısıyla (karaciğerin bası yapması nedeniyle) sol böbreğe nazaran biraz daha aşağıdadır (12). Ortalama uzunlukları 12-13 cm, eni 6-7 cm olup, ortalama ağırlığı 150 gr ağırlığındadır (13). Her iki böbreğin de üstünde böbrek üstü bezi bulunur. Böbreklerin üst bölgelerini ise 11. ve 12. kaburgalar korumaktadır.



Resim 2. Böbreğin anatomik ve histolojik yapısı

Böbreklerin dışı konveks, içi konkav yapıda olup, konkav iç kenarın en orta bölümüne hilum denir. Hilumda renal arter, renal ven, sinirler ve üreterler bulunmaktadır (12). Böbreğin iki kenarı margo medialis ve lateralis denilen iki kısımdan oluşur. Margo medialis kenarının orta kısmındaki yarın renal hilumu oluşturur. Margo lateralis ise caudoposterior olarak lokalize olur ve margomedialisten daha kalındır (1-3).

3. Böbrek Histolojisi

Böbrekler histolojik olarak 3 tabakadan oluşur. Bu tabakalar;

- Capsula fibrosa,
- Capsula adiposa ve
- Fascia renalis'tir.

Capsula fibrosa; en içteki kollajen liflerden oluşan tabakadır. Böbrek dokusundan rahatlıkla ayrılabilir. Böbrek dokuyu saran güçlü fibröz kapsüldür. Böbreğe parlak bir görüntü verir

Capsula adiposa; ortadaki böbrekleri ve capsula fibrosa'yı dıştan saran yağ tabakasıdır. Dışında f. transversalis vardır. Böbreğin arka ve yan yüzlerinde daha zengin fakat ön yüzünde az miktarda bulunmaktadır.

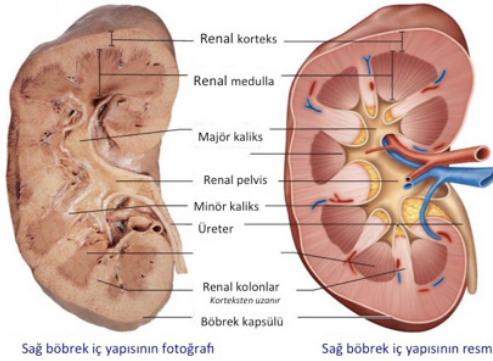
Fascia renalis; en iç tabaka olup, karın duvarındaki subperitoneal fasyanın devamıdır. Böbreklerin hareket etmesini engeller (13). Hem böbreği hemde böbrek üstü bezlerini birlikte sarar.

Böbrek parankiması ise dışta "korteks" ve içte "medulla" olarak iki bölümden oluşur. Medullayı 10-18 adet konik ya da piramidal şekilli medullar piramitler oluştururken, piramitlerin tabanından kortekse doğru, medullar ışınlar çıkar (14). Medullanın temel yapısını tübüller oluşturur ve medullada glomeruller bulunmaz. Medulla yapısı itibariyle kan dolaşımı daha zayıf olup, iskemi/ reperfüzyon hasarına karşı çok yatkındır. Korteks ise böbreğin dış kısmındaki daha koyu renkli görünen alanlardır. Bu alanlarda Glomeruller izlenmektedir.

Glomerul'un yapısı; Glomerul, üç farklı değişik hücrelerden oluşan özelleşmiş kapiller bir ağdır (15). Bu hücreler epitel, mezengiyal ve endotel hücreleridir. Endotel hücreleri, damar lümenini döşeyen ve kan akışkanlığını sağlayarak doku ve kan arasında bir bariyer görevi görür. Oksijen ve karbondioksitin taşınması, hücrelerdeki atık maddenin uzaklaştırılması, ACE yapımı görevler endotelin sorumluluğundadır (16). Mezengiyal hücreler (kapillerler arası hücreler) komşu kapiller duvarı arasında bulunan hücrelerdir. Dıştan glikoprotein bir tabaka ile sarılıdır (17). Epitel hücreleri ise Paryetalepitel hücreleri ve visseralepitel hücreleri olmak üzere iki tiptirler.

Endotel hücrelerinin dış yüzeyinde podositler yer alır ve bu iki hücre tabakası arasında kalın bir bazal (~0,1µm) membran bulunmaktadır. Bu membran kapillerlerden geçen kanın süzülerek Bowman kapsülündeki idrar boşluğuna atılarak idrar oluşumuna destek verir. EM ile incelendiğinde bazal membranın içte laminarara interna, ortada subendotelyal tabaka ve dışta laminadensa olmak üzere üç tabakadan oluştuğu görülür. İç tabakadaki hücrelerin gövdelerindeki hücrelere ise "podosit" adı verilir. Her bir primer sitoplazmik uzantı pedisel adında çok sayıda sekonder uzantıları

oluşturur. Pediseller glomerüllerin kapillerlerini döşer. Lamina densa, tip IV kollagen ve lamininden oluşan ağa benzer bir oluşumdur. Laminarara ise bunları hücelere bağlayanfibronektin için bir yapıdır (14, 16-19). Glomerulun esas fonksiyonu sodyum, üre ve suyu böbreklerden süzmektir.



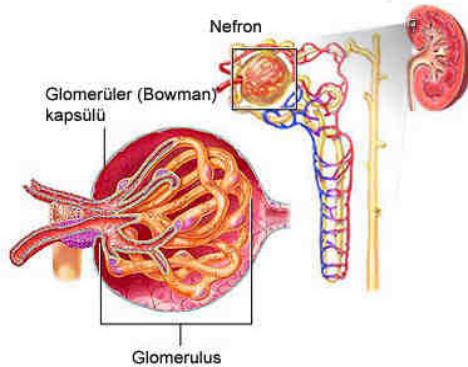
Resim 3. Böbreğin uzunlamasına kesiti ve iç yapısı.

Nefron'un yapısı; anatomik olarak böbreklerin en küçük ve işlevsel bölümü olup, böbreklerin içindeki süzme birimidirler (8,20). Her bir böbrek yaklaşık olarak 1-4 milyon kadar nefron içerir. Her nefronun yapısında ise renal cisimcik, proksimal tübül, henle kulpunun ince ve kalın uzantıları, distal tübül, toplayıcı tübül ve kanallar bulunmaktadır.

Nefronlar, kortekste Malpighi cisimciklerinin konumlandıkları yere göre;

- korteksin dış kısmına yerleşmiş olan kortikal nefronlar,
- meduller piramitlere yakın Juksta meduller nefronlar dır.

Bunlar piramitlerin iç bölgelerine doğru uzayan uzun Henle kulbuna sahiptir (21,22).



Resim 4. Nefron ve glomerulus'un genel görünümü.

3.1. Böbreğin Görevleri

- Metabolik ürünlerin vücuttan atılmasını sağlarlar,
- Vücuttaki üre, kreatinin, ürik asit gibi kandaki atık maddeleri süzerek vücuttan idrar olarak atılmasını sağlarlar.
- Kan basıncının düzenlenmesinde rol alırlar
- Renin adı verilen hormon salgılayarak tansiyonun düzenlenmesine yardımcı olurlar.
- Sıvı dengesini ve kanın pH'ını sağlarlar
- Vücut için gerekli olan minerallerin (tuz, potasyum, fosfor, magnezyum), suyun, glikozun ve proteinlerin dengede tutulmasını sağlarlar.
- Salgıladığı eritropoetin hormonu sayesinde hematopoesin yapımına katkı sağlarlar
- Kalsiyum– fosfor seviyesini dengeler ve kemik yapımını kontrol ederler (23,24).

3.2. Proksimal Tübüllerin Histolojisi

Proksimal tübüllerin başlangıç noktasını Bowman kapsülü oluşturur. Hücreleri kübik şekilli olup, proksimal tübüllerin 70 µm'lik dış çapı ve 15 mm uzunluğu vardır. Proksimal tübül hücreleri ribozom ve mitokondri organeli açısından zengindir ve bu organeller hüresel süreçte çok aktif rol almaktadır. Hücrelerin apikal yüzündeki çok sayıda mikrovilluslar emilim yüzeyinin artırılmasını sağlar. Proksimal tübüllerin apikal yüzeyindeki mikrovilluslar fırçası bir kenar oluşturur ve bu kenar glikokaliks tabakası ile kaplıdır. Glikokaliks karbonhidrat içeriği yüksek olduğundan periodik asit Schiff boyaması ile pozitif boyanır (25, 26). Proksimal tübül hücreleri arasında lateral yüzey özelleşmelerinden zonula okludens, zonula adherens ve dezmosom mevcuttur (25, 27).

Nefronun en işlevsel birimi olan proksimal tübüller, glomerüler filtratın % 60-80'ni gerçekleştirdiği gibi, üre ve ürik asit gibi bazı metabolik artıkların da idrar yoluyla vücuttan atılmasını sağlarlar (15).

3.3. Distal Tübüllerin Histolojisi

Makula densadan başlayarak diğer tübüllerle birleşir ve böylece toplayıcı kanalları oluşturur. Çapı oldukça büyük olup, duvarları tek katlı kübik epitelle örtülmüştür. Distal tübüllerin lümeni geniş ve düzenli olup, düz kısmı ise makula densa ve kıvrımlı bir parçadan meydana gelir ve ayrıca Henle kulpunun çıkan kalın kolunu oluşturur. Makula densa kan basıncı düzenlemede rol alır ve tübüldeki hücrece zengin bir bölge olduğundan boyamalarda yoğun görülür (3,27, 28).

Distal tübüller sodyum iyonlarını glomerüldeki filtrattan dokular arası boşluğa tekrar geri emer. Sodyum emilimi ve potasyumun dışarı atılması böbrek üstü bezinin korteks bölgesinden salınana aldosteron hormonu ile regüle edilir. Antidiüretik hormon (ADH) ise distal tübüllerden suyun geri emilimini kolaylaştırır (15).

3.4. Toplayıcı Kanalların Histolojisi

Distal tübüller toplayıcı tübüllere ve toplayıcı kanallara dönüşürler. Toplayıcı tübüller esas (P hücreleri) ve interkalat hücreler olmak üzere iki farklı hücre tipini

barındırır. Esas hücreler histolojik boyamalarda daha soluk bir görünüme sahiptir ve bazal katlantılar içerir. Bazal katlantılar yüzeyinde tek bir tane silya ve birkaç adet mikrovillus içerir. İnterkalat hücrelerde ise bazal katlantılar izlenmez ve apikal yüzey özelleşmelerinden mikrovillus ve mikroplikalar içerir (25-27).

3.5. Böbrek Fizyolojisi

Böbreklerin görevleri arasında kanın filtrasyonu, oluşan filtratın reabsorpsiyonu ve sekresyon olmak üzere üç ana temel başlık sayılabilir.

Filtrasyon: Glomeruler yapıdan kanın süzülmesi olayıdır. Glomerul yapısından dolayı kanın şekilli elemanları ve büyük proteinler normal bir böbrekte geçemez. Kandan süzülen sıvıya ise glomeruler filtrasyon veya filtrat adı verilir.

Reabsorpsiyon: glomeruler filtratın interstisyuma tekrar geri emilmesi veya reabsorbe edilmesine verilen addır. Bu mekanizma ile vücutta su ve madde kaybı önlenmiş olur. Glukoz, amino asitler, sodyum ve glomerülden geçebilecek diğer iyonlar aktif yada pasif transport ile kandan reabsorbe olur. Glomeruler filtrat tübüllere tekrar geçerek reabsorpsiyon işlemini gerçekleştirmiş olur. Reabsorpsiyon işleminde glukoz ve sodyum ve iyonların dışında su da aynı zamanda geri emilerek vücuttaki su dengesi korunur. Suyun geri emilimi osmoz yoluyla gerçekleşir.

Sekresyon: Vücuttaki istenmeyen iyonlar ve maddeler kandan filtre edilir ve bu sayede homeostaz korunmuş olur (29,30). Böbreklerin homeostazı korumasında üre, kreatinin ve ürik asit gibi organik atık maddeleri uzaklaştırması gereklidir. Bu maddelerden üre, amino asitlerin yıkımı sonucu oluşan ve kanda en fazla bulunan organik atıktır. İnsanlarda her gün ortalama 21 gram üre oluşur. Kreatinin, genellikle kaslardaki kreatin fosfatın yıkımından meydana gelir. Günlük yaklaşık 1,8 gram oluşur ve bunun tamamı idrarla atılır. Ürik asit ise nükleik asitlerin katabolizmasından günlük yaklaşık 480 mg kadar oluşur (29,30).

KAYNAKLAR

1. Standrind S. Gray's Anatomy, The Anatomical Basis Of Clinical Practice, Thirty-Ninth Edition, Elsevier Ltd. London, UK, 2005 s.1269-1284
2. Gövsa Gökmen F Sistematik Anatomi, 1. Baskı, İzmir güven kitabevi, İzmir, 2003. S. 531-539
3. 3.Ovale WK, Nahirney CP, Netter Temel Histoloji, (Çeviri Editörleri Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P.), Günes Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009, s. 353-372
4. Sadler TW. Ürogenital sistem: Langman's Medikal Embriyoloji. Yedinci baskı. Basaklar AC (ed, Türkçe çeviri). Palme Yayıncılık, 1996. S: 260-297
5. Sadler T.W Langman's Medikal Embriyoloji (Çeviri Editörü Basaklar A.C) , Özel Embriyoloji, 9. Baskı, Ankara, 2002. s. 292-293
6. Moore Persaud, Systema Digestorium, Ertem D., Çeviri Editörleri: Yıldırım M., Okar İ., Dalgıç H., İnsan Embriyolojisi.6. baskıdan çeviri, İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Sti. (2002)s.163-187.
7. Sadler TW. Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (çeviri editörü). 11. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık. 2011; 235-244.
8. A M, Human Biology and Health. 1993; Englewood Cliffs, N.J. : Prentice Hall.

9. Eaton DC, Pooler JP. Süleymanlar G, Sifil A (Editörler). Vander'in Böbrek Fizyolojisi. Altıncı Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara; 2005: s. 2-16.
10. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. Böbrek Fizyopatolojisi. Reaktif, 2017: s 1-6.
11. Moore, K. L. (2007). Kliniğe Yönelik Anatomi, 4. baskı. Nobel tıp kitapevi, 861.
12. Yıldırım M. İnsan Anatomisi 2. Nobel Tıp Kitap Evi, 2006: s 157-166.
13. Sancak B, Cumhur, M., & Vakfi, O. G. , Fonksiyonel anatomi: baş-boyun ve iç organlar. 2002; (11) Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı.
14. Aytekin Y, editör. Temel Histoloji. Barış Kitapçılık, İstanbul 1988; 359-374.
15. Newman D.J., Price C.P. (1999). Renal function and nitrogen metabolites. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd Ed. Burtis C.A., Ashwood E.R., Ed. Tokyo, W.B. Saunderspp. 1204-1270.
16. Erek E. Nefroloji. İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi; 1995; 38-148
17. Kayalı H. Özel Histoloji. İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1989; 199-215
18. Uluoğlu Ö, çeviri editörü. Robins and Kumar Basic Pathology. Güneş kitapevi, Ankara 1990; 593-639.
19. Nagata M, Tomari S, Kanemoto K, Usui J, Lemley KV. Podocytes, parietal cells, and glomerulopathy: the role of cell cycle proteins. *Pediatr Nephrol* 2003, 18(1):3-8.
20. Junqueira, L. C. U., Carneiro, J., Aytekin, Y., & Solakoğlu, S. (2009). Temel histoloji: text & atlas. Nobel Tıp Kitabevleri.
21. Ovalle, W.K., Nahirney, P.C., *Netter Temel Histoloji*. 2009, Ankara: Güneş Tıp Evleri.
22. Kierszenbaum, A.L., *Histoloji ve hücre biyolojisi*. 2006, Ankara: Plame Yayıncılık.
23. Demir R, editör. di Fiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkiler. Palme yayınları, Ankara 2001; 251-259
24. Berne RM, Levy MN. Elements of renal function: Principles of physiology. Üçüncü baskı. Berne RM, Levy MN (eds). Mosby, 2000. S: 408-421
25. Tekelioğlu M. Özel Histoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, 2002. S. 191-203.
26. Esrefoğlu M, Özel Histoloji, Medipres matbaacılık yayıncılık, Malatya, 2009, s.157-176
27. Roose MH, Romrell LJ, Kage GI, Histology. A text and atlas. Third edition, 1995. S. 496-507.
28. Abraham L, Kierszenbaum, MD, NAD, Sindirim Bezleri, Arbak S. (çeviri editörü Demir R.),
29. Histoloji ve Hücre Biyolojisi 1. baskı, Ankara, Palme Yayıncılık. 2006, s.366-390.
30. Guyton AC, Hall JE, Tıbbi Fizyoloji, (onuncu baskıdan çeviri: ed. Çavusoğlu H.), Yüce yayımları & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2001. s. 797-798.
31. Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi, 3. baskı, Nobel Yayınları, Ankara, 2006, s.403-432.

BÖLÜM 7

NÖROPLASTİSİTE VE DESTEKLEYİCİ FATÖRLER

Neuroplasticity and Supportive Factors

Burak Atik¹ & İdil Özkoç²

¹(Uzm. Fzt. Öğr. Gör.), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi,
burakatik@cumhuriyet.edu.tr

Orcid: 0000-0002-0315-8343

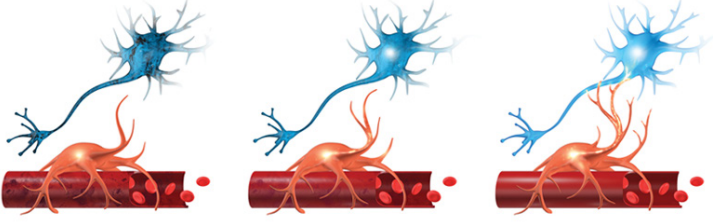
²(Uzm. Fzt.) Bahçeşehir Üniversitesi, idil.ozkoc@bahcesehir.edu.tr

Orcid: 0000-0002-8490-751X

1. GİRİŞ

Nöroplastisite, kişinin hayat boyu sinir sistemi içinde meydana gelen yapı, fonksiyon ve organizasyonunda meydana gelen değişiklikleri ifade eden nörofizyolojik bir özelliktir. Başka bir deyişle, uyumlanabilme yeteneği şeklinde de ifade edilebilir. Sinir sistemi plastisitesi temel olarak iki mekanizmaya dayanmaktadır. Bunlardan ilki hızlı bir şekilde ortaya çıkan fonksiyonel plastisitedir. İkinci tip plastisite ise adaptasyon formundadır ve genotipin fenotipe dönüşmesine dayanır ve dendrit yapısında değişiklikler meydana gelir (1). Çevresel uyaranlarla, dendritlerde dallanma sayısını artırır ve boyda da uzama meydana gelir. Bunun sonucunda da sinaptik bağlantılarda artış meydana gelir (2).

Sinaptik düzeyde gerçekleşen nöroplastisite, deneyimlere ya da tekrarlı işlemlere yanıt olarak beyindeki nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların sayısında bir artış ya da azalma olarak tanımlanmaktadır (3). Sinaptik bağlantılardaki bu değişikliklerin altını çizen mekanizmalar, uzun vadeli güçlenme veya uzun vadeli depresyon şeklinde sınıflandırılmaktadır. Uzun vadeli güçlenme, tekrarlayan koordineli aktivasyon ile nöronlar arasındaki sinaptik iletimin uzun süreli güçlenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık, uzun vadeli depresyon ise koordineli aktivasyon eksikliği nedeniyle nöronlar arasındaki sinaptik iletimde bir azalma ile karşımıza çıkmaktadır (4). Hem uzun vadeli güçlenme hem de uzun vadeli depresyon, yeni anıların oluşumu sırasında memeli beynindeki bir dizi sinaptik popülasyonda gösterilmiş olup ve bu durum da nöroplastisitenin bu işlevlerinin öğrenme ve hafızanın altında yatabileceğini düşündürmektedir (5). Ayrıca, aerobik egzersizler, meditasyon ve akupunktur gibi çeşitli yaklaşımların nöroplastisite üzerinde etkilerinin olduğu düşünülmektedir (6).



Şekil - 1

2. Aerobik Egzersizler ve Nöroplastisite

Aerobik egzersizler, başta kardiyovasküler problemler önlenmesi olmak üzere yaşam kalitesinin artırılması, komorbiditelerin, engellilik durumlarının ve mortalitenin azalması noktalarında oldukça etkili olduğu bilinmektedir (6). Bununla birlikte, aerobik egzersizlerin bireylerde çeşitli bilişsel fonksiyonların gelişmesi açısından fayda sağladığı öne sürülmektedir (7). Bu noktada en önemli faktörlerden biri egzersizlerin düzenli bir şekilde gerçekleştirilmesi olup özellikle düzenli olarak gerçekleştirilen aerobik egzersizler bireylerde dikkat, hafıza ve yürütücü işlevler gibi bilişsel kapasitelerde önemli pozitif sonuçlara sahiptir (5). Her ne kadar aerobik egzersizlerin nöroplastisite ile ilişki tam olarak kanıtlanamamış olsa da aerobik egzersizlerin nöroplastisite üzerindeki faydaları ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır (8). Aerobik egzersizlerin sinaptogenezi uyarmasının dışında, özellikle nöroplastisite üzerinde uyarıcı etkisi bulunan beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve bir peptid hormonu olan IGF-I hormonunun salınımlarının arttırdığı bilinmektedir (9). Bunu destekler bir şekilde hem hayvan hem de insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, BDNF ve IGF-I' in egzersizlere yanıt olarak beyinin işlevsel veya morfolojik değişikliklere uğrama kapasitesi olarak bilinen nöroplastisiteyi desteklediğini ve modüle ettiğini göstermektedir (6).



Şekil – 2

3. Meditasyon ve Nöroplastisite

Meditasyon birçok kişi tarafından uygulanan duygu durum ve nefes kontrolü yaklaşımlarıyla içsel rahatlamaya ulaşmayı hedefleyen bir yöntemdir (10). Meditasyon ve farkındalık, fiziksel ve zihinsel rahatlama, netlik ve güç konusundaki faydalarıyla uzun zamandır bilinen uygulamalardandır (11). Meditasyonun birçok biçimi olmasına rağmen, çoğu konsantrasyon için sessiz bir alan, rahat bir oturma duruşu ve açık bir tutum gibi belirli ortak özelliklere sahiptir (12). Meditasyon üzerine yapılan psikofizyolojik çalışmalar henüz çok fazla olmamasına rağmen nörolojik açıdan gerçekleştirilen beyin taramaları meditasyon yapan kişilerin beyinlerinde kaygı ve depresyonun azalmasıyla ilişkili olan bölgelerde aktivite artışlarının olduğunu göstermiştir (13). Düzenli meditasyon uygulamasının beynin belirli bölgelerindeki elektriksel aktiviteyi arttırdığı gösterilmiş ve bu artan elektriksel aktivitelerin de öğrenmeyi kolaylaştırıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir (14). Ek olarak, farklı çalışmalar ise meditasyonun artan gri ve beyaz madde ile ilişkisini göstermektedir (15). Bu çalışmalar incelendiğinde meditasyon uygulamalarının beyin yapısında birtakım değişikliklere yol açtığı ve bu değişikliklerinde nöroplastisite uyarımı ile ilişkili olabileceği açıkça görülmektedir.



Şekil – 3

4. Akupunktur ve Nöroplastisite

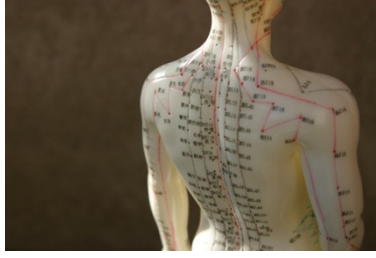
Akupunktur, anatomik olarak belirlenmiş olan özel noktaların tek kullanımlık iğne yardımıyla uyarıldığı bir tedavi yöntemidir ve tarihi 3000 yıl öncesine dayanmaktadır (16). Latince iki kelimeden oluşur; acus: iğne ve puncture: batırma anlamına gelmektedir (17). Çin coğrafyasında ortaya çıksa da dünya geneline yayılması ve tarihinin çok eskilere dayanması nedeniyle akupunktur uygulamalarında çeşitli varyasyonlar ve teknikler geliştirilmiştir. Bunların içinde Çin, Japonya, Kore, Tayvan ve Fransız akupunkturları bulunmaktadır (18). Uygulama metotları arasında da farklılıklar bulunur; el ayası, kulak ve kafa derisine akupunktur uygulaması olmak üzere özel formlarda uygulamalar da yapılmaktadır (19). Akupunktur, ilk kez Çin’de Sarı imparatorluk döneminde yazılmış olan “İç Hastalıkları Klasığı” kitabında tanımlanmıştır (16). Akupunkturun gelişimi, iki ana Çin felsefesi olan Konfüçyüslüğün ve Taoizm’in yükselişiyle ön plana çıkmıştır. Akupunktur tedavisi, büyük ölçüde bu felsefelere dayanmaktadır (20). Taoizm, doğa yasalarını anlama ve

insanlara başkaldırı yerine bu yasalara uyum sağlamaları ve uymalarının önemini vurgulamaktadır. Taoizm'e göre insan vücudu, büyük evrenin mikroskobik bir yansıması olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, yin-yang ve beş element gibi doğayı açıklamak için kullanılan kavramlar akupunktur teorisinin merkezinde yer almaktadır (21).

Akupunkturda iki önemli kavram vardır. Bunlar yin-yang ve qi'dir (21). Ana meridyenler üzerinde bulunan toplam 365 akupunktur noktası olduğu söylenmektedir. Bu noktalar ise, genellikle kasların kemiklere yapışma yerlerinde, sinirlerin kaslara girdikleri noktalarda, tetik noktalarda ve kasların orta noktalarında bulunurlar (22). Akupunktur noktaları, yüksek elektriksel potansiyele sahip olan noktalardır. Doğru akupunktur noktalarının belirlenmesinde, akupunktur noktalarının çevresindeki dokuya göre daha hassas olmaları, dokunma sırasında deride pürüz hissedilmesi ve iğne ile uygulama yapıldığında ise 'de qi hissi' oluşması gibi bilgiler kullanılmaktadır (23). De qi hissi ise iğne ile uygulama sırasında; ağrı, gerginlik hissi, ısı artışı veya elektrik çarpma hissinin oluşması şeklinde tanımlanmaktadır (22).

Geleneksel Çin Tıbbı (TCM) tedavisinin önemli bir yöntemi olan akupunktur, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından inme sonrası tedavi için alternatif ve tamamlayıcı bir strateji olarak önerilmektedir (24). Akupunktur, ağrıyı gidermek ve motor veya nörolojik işlevi iyileştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (25). Hayvan deneyleri, klinik deneyler ve sistematik incelemeler dahil olmak üzere yapılan çalışmalarda, akupunkturun inme rehabilitasyonu için faydalı olduğunu kanıtlamıştır (26). Ancak, akupunktur uygulaması iyi klinik etkinlik gösterse de akupunkturun mekanizmaları henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Bununla birlikte, akupunkturun tedavi edici etkileri sağlayabilmek için nöroplastisiteyi destekleyebileceğini öne sürmektedir (26).

Nöroplastisite, sinir sisteminin, bozulma veya deneyime yanıt olarak beyin yapısını ve işlevini değiştirme ve yeniden düzenleme yeteneğini ifade etmektedir ve nörofizyolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları sinir sistemindeki değişiklikler gözlenebilmektedir (1). Rs-fMRI uygulamaları beyinin nöral ağ bağlantılarını ve bu bağlantıların birbirleri arasında ki ilişkileri tespit etme noktasında kullanılmaktadır (27). Akupunktur tedavisinin serebral karakterlerinin daha iyi anlaşılmasını amaçlayan, giderek artan akupunktur klinik çalışmalarında rs-fMRI uygulamaları tercih edilmiştir (28). Bununla birlikte, muhtemelen küçük örneklem büyüklüğü veya çalışmalar arasındaki deneysel tasarım farklılıklarından dolayı bir fikir birliğine varılamamıştır. Yapılan bir çalışmada akupunktur uygulamasının hemiparetik inmeli hastalarda motor fonksiyonu iyileştirmek için ipsilateral lezyonel motor korteksi aktive edebileceği bildirilmiştir, farklı çalışmalarda iste bazal ganglionların yine akupunktur uygulamaları ile aktive edilebileceği söylenmektedir (29). Yapılan çalışmalar incelendiğinde akupunkturun nöroplastisite üzerindeki etkilerinin anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Akupunkturun nöroplastisite üzerindeki mekanizmanın anlaşılmasıyla birlikte çeşitli nörodejeneratif rahatsızlıkların da tedavilerinde kullanılabileceği düşünülmektedir.



Şekil – 4

KAYNAKÇA

1. Nudo, R. J. (2013). Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 887.
2. Kania, B. F., Wrońska, D., & Zięba, D. (2017). Introduction to neural plasticity mechanism. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 7(2), 41-49.
3. Lamb, Y. N., McKay, N. S., Thompson, C. S., Hamm, J. P., Waldie, K. E., & Kirk, I. J. (2015). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, human memory, and synaptic neuroplasticity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 6(2), 97-108.
4. Demarin, V., & Morović, S. (2014). Neuroplasticity. *Periodicum biologorum*, 116(2), 209-211.
5. Mellow, M. L., Goldsworthy, M. R., Coussens, S., & Smith, A. E. (2020). Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: a systematic review. *Journal of science and medicine in sport*, 23(4), 408-414.
6. Ploughman, M., Austin, M. W., Glynn, L., & Corbett, D. (2015). The effects of poststroke aerobic exercise on neuroplasticity: a systematic review of animal and clinical studies. *Translational stroke research*, 6(1), 13-28.
7. McDonnell, M. N., Buckley, J. D., Opie, G. M., Ridding, M. C., & Semmler, J. G. (2013). A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity. *Journal of Applied Physiology*, 114(9), 1174-1182.
8. El-Sayes, J., Harasym, D., Turco, C. V., Locke, M. B., & Nelson, A. J. (2019). Exercise-induced neuroplasticity: a mechanistic model and prospects for promoting plasticity. *The Neuroscientist*, 25(1), 65-85.
9. Mang, C. S., Campbell, K. L., Ross, C. J., & Boyd, L. A. (2013). Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Physical therapy*, 93(12), 1707-1716.
10. Manocha, R. (2000). Why meditation?. *Australian Family Physician*, 29(12), 1135-1138.
11. Shapiro, J. (2017). *Meditation: Classic and contemporary perspectives*. Routledge.

12. Erbe, R., & Lohrmann, D. (2015). Mindfulness Meditation for Adolescent Stress and Well-Being: A Systematic Review of the Literature with Implications for School Health Programs. *Health Educator*, 47(2), 12-19.
13. Thomas, Z., Novak, M., Platas, S. G. T., Gautier, M., Holgin, A. P., Fox, R., ... & Rej, S. (2017). Brief mindfulness meditation for depression and anxiety symptoms in patients undergoing hemodialysis: A pilot feasibility study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), 2008-2015.
14. Ding, X., Tang, Y. Y., Cao, C., Deng, Y., Wang, Y., Xin, X., & Posner, M. I. (2015). Short-term meditation modulates brain activity of insight evoked with solution cue. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(1), 43-49.
15. Tang, R., Friston, K. J., & Tang, Y. Y. (2020). Brief mindfulness meditation induces gray matter changes in the brain hub. *Neural Plasticity*, 2020.
16. Faircloth, A. (2015). Acupuncture: history from the yellow emperor to modern anesthesia practice. *AANA journal*, 83(4).
17. Elahee, S. F., Mao, H. J., & Shen, X. Y. (2019). Traditional Indian medicine and history of acupuncture in India. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion*, 29(1), 69-72.
18. Hamvas, S., Havasi, M., Szöke, H., Petrovics, G., & Hegyi, G. (2016). Different Techniques of Acupuncture—Part of the Traditional Chinese Medicine and “Evidence Based Medicine”. *Journal of Traditional Medicine and Clinical Naturopathy*, 5(3), 1000202.
19. Yong, L., Min, Y., Tao, L., Xiaolong, Z., Wen, T., Mingyang, G., & Yonghe, H. (2019). Effect of hand-ear acupuncture on chronic low-back pain: a randomized controlled trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 39(4), 587-594.
20. Van Hal, M., Dydyk, A. M., & Green, M. S. (2018). Acupuncture.
21. Wu, S. Y., Kuo, C. E., Hung, Y. C., & Hu, W. L. (2016). Managing pain with laser acupuncture. *Pain Management*.
22. WuLi, W., Harn, H. J., Chiou, T. W., & Lin, S. Z. (2021). Chinese herbs and acupuncture to improve cognitive function in Alzheimer’s disease. *Tzu-Chi Medical Journal*, 33(2), 122.
23. Lu, F. Y., Wang, Y. Y., Zhou, C., Chen, A. L., Bai, W. Z., Gao, J. H., & Yu, X. C. (2019). Relationship between acupuncture sensations of deqiand different organizational structures of acupoint area. *Zhongguo zhen jiu= Chinese acupuncture & moxibustion*, 39(5), 523-527.
24. Tsai, S. L., Fox, L. M., Murakami, M., & Tsung, J. W. (2016). Auricular acupuncture in emergency department treatment of acute pain. *Annals of emergency medicine*, 68(5), 583-585.
25. Lai, H. C., Lin, Y. W., & Hsieh, C. L. (2019). Acupuncture-analgesia-mediated alleviation of central sensitization. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
26. Yang, Y., Eisner, I., Chen, S., Wang, S., Zhang, F., & Wang, L. (2017). Neuroplasticity changes on human motor cortex induced by acupuncture therapy: a preliminary study. *Neural plasticity*, 2017.

27. Khosla, M., Jamison, K., Ngo, G. H., Kuceyeski, A., & Sabuncu, M. R. (2019). Machine learning in resting-state fMRI analysis. *Magnetic resonance imaging*, 64, 101-121.
28. Zhang, J., Cai, X., Wang, Y., Zheng, Y., Qu, S., Zhang, Z., ... & Huang, Y. (2019). Different brain activation after acupuncture at combined acupoints and single acupoint in hypertension patients: an rs-fMRI study based on ReHo analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
29. Lv, Q., Xu, G., Pan, Y., Liu, T., Liu, X., Miao, L., ... & Zou, Y. (2021). Effect of Acupuncture on Neuroplasticity of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *Neural Plasticity*, 2021.

BÖLÜM 8

PRIAPİZM PATOFİZYOLOJİSİ VE TEDAVİSİNE YÖNELİK POTANSİYEL YAKLAŞIMLAR

Potential Approaches to The Pathophysiology and The Treatment of Priapism

Cemil Göçmen¹ & Özge Öztürk Çimentepe² & Nadire Eser³

¹(Prof. Dr.), Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı,
e-mail: gocmenc@gmail.com

Orcid: 0000-0002-0262-3784

²(Ar. Gör.), Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı,
e-mail: ozge-ozturk01@hotmail.com

Orcid: 0000-0001-7319-3526

³(Dr. Öğr. Üy.), Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı, e-mail: esernadire01@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-1607-5114

1. Giriş

Priapizm, cinsel ilgi veya uyarının ötesinde veya bununla ilgisi olmayan gerçek bir penil ereksiyon bozukluğunu temsil eden patolojik bir durumdur (1). Genel olarak, 4 saate kadar süren ereksiyonlar, uzun süreli olarak tanımlanmaktadır. Priapizm her yaşta ortaya çıkabilir. Güncel veriler genel popülasyonda priapizm insidansının düşük olduğunu göstermektedir (2,3). Kronik hemolitik anemiye neden olan kalıtsal bir hastalık olan orak hücre hastalığı olan hastalarda, <18 yaşındaki yatan hastalarda priapizm prevalansı %3.6'ya kadar 18 yaşındaki hastalarda %42'ye kadar çıkmaktadır (4-6).

2. Priapizm Patofizyolojisi

Priapizm tanım olarak cinsel istek ve uyarıdan bağımsız yaklaşık 4-6 saat süren uzamış ereksiyon halidir. Ereksiyon fizyolojisi ve erektil disfonksiyon patofizyolojisi incelendiğinde korpus kavernozumlardaki uzamış veno-oklüzyonun kompartman sendromunun analoğu olduğu erken varsayımını kanıtlamaktadır (7). Priapizm patofizyolojik olarak 3 grupta incelenmektedir:

A. Düşük akımlı, iskemik, anoksik veya veno-oklüziv priapizm,

- B. Yüksek akımlı, non-iskemik, iyi oksijenizasyonlu veya arterial priapizm,
C. Tekrarlayan, açılıp kapanan veya “stuttering” priapizm.

2.1. İskemik Priapizm Patofizyolojisi

İskemik Priapizm korpus kavernozum'un rijiditesi ve kavernöz arteriyel akışın çok az olması veya hiç olmaması ile karakterize kalıcı bir ereksiyondur. Tüm priapizm epizodlarının $>95\%$ 'inden sorumlu olan en yaygın priapizm formudur (8). Kompartman sendromu iskemik priapizmden 4 saatten sonraki kavernöz dokulardaki dolaşımı ciddi şekilde bozan korpus kavernozum'un kapalı alanı içindeki basınçla karakterizedir. Hasta tipik olarak penis ağrısından şikayet eder ve muayene sert bir ereksiyon olduğunu gösterir. Kompartman sendromunda bedensel fibroz ve kalıcı erektil disfonksiyon gibi potansiyel geri dönüşü olmayan sonuçları en aza indirmek için acil tıbbi müdahale gerektirir. İskemik priapizmin çözülmesi, penisin gevşek, ağrısız bir duruma dönmesiyle karakterize edilir. Bununla birlikte, çoğu durumda çözülmemiş priapizmi taklit edebilen kalıcı penil ödem, ekimoz ve kısmi ereksiyonlar meydana gelebilir. Kavernoza kan koyu renklidir ve kan gazı analizleri sıklıkla hipoksi ($PO_2 < 30$ mmHg), hiperkapni ($PCO_2 > 60$ mmHg) ve asidoz ($pH < 7.25$) ile karakterizedir. Acil tedavi gerektirir ve non-iskemik priapizme göre prognozu iyi değildir. Tedavi edilmezse veya tedavide geç kalınırsa (>24 saat) kavernoza düz kaslarda nekroz, irreversibl korporal fibrozis ve erektil disfonksiyon meydana gelir (7).

Vücuttaki tüm düz kaslar istirahatte relaksiyon, fonksiyonel durumda kontraksiyon halinde bulunurlar. Bu durumun tek istisnası penistir. Penil düz kaslar istirahat halinde yani günün yaklaşık 23 saatinde kontrakte şekilde bulunurlar. Ancak penisin fonksiyonel olarak aktif hali olan ereksiyonda düz kaslar relaksasyona uğramaktadırlar. Dolayısıyla peniste gerek tümesans gerekse detümesans oluşmasında penis düz kas fonksiyonu etkin rol oynamaktadır. Pek çok mekanizmalarla regüle edilen penil düz kas tonusunda kontraksiyona eğilimin artması erektil disfonksiyonla, relaksasyona eğilimin artması priapizmle sonuçlanabilmektedir. Kavernoza düz kaslarda relaksasyon sağlayan başlıca yollar; nitrik oksit-siklik guanozinmonofosfat (NO-cGMP) yolağı, adenosin yolağı ve hemoksijenaz 1-karbonmonoksit (HO1-CO) yolağıdır. Kontraksiyonu etkileyen olası mekanizmalar ise; fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzim aktivitesi, norepinefrin (NE), endotelin-1 (ET) ve Rho-kinaz cevabıdır. Penisin anatomik yapısı ve fonksiyonel özelliklerinin optimum olarak korunması için düz kas tonusunun regülasyonunda etkili olan bu mekanizmaların dengeli bir şekilde fonksiyon göstermesi gerekmektedir. Dolayısıyla priapizm etyopatogenezinde penis düz kas dokusunda kontraksiyonda etkin olan mekanizmalar azalmış, relaksasyonda etkin olan mekanizmalarda ise artmış bir fonksiyon beklenmektedir (9).

2.2. Yüksek Akımlı Priapizm Patofizyolojisi

Yüksek akımlı priapizm, düzensiz artmış kavernoza arter akımı sebebiyle kalıcı bir ereksiyon durumudur. Arteriyel priapizmle ilgili epidemiyolojik veriler neredeyse yalnızca küçük vaka serilerinden elde edilmiştir (8,10). Yüksek akımlı priapizmin olağan sebebi künt perineal travmadır (11). En sık bildirilen yaralanmalar korpusa

olmaktadır. Yaralanmalar kavernozaal arter veya korpus içinde dallarından birinin laserasyonuna neden olan künt veya penetran şekilde olabilir (12). Mekanizmalar bacak arasına travma, koital travma, pelvik kırıklar, penis veya perineye tekmeleme, yenidoğan doğum kanalı travması, iğne yaralanmaları, penil tanı yöntemi komplikasyonları, korpustaki metastatik hastalığın vasküler erozyonuna bağlı olarak gelişmektedir (13,14). Bu düzensiz akış muhtemelen türbülanslı kan akışıyla endotelial nitrik oksit sentazın uyarılmasını içeren bir mekanizma yoluyla kalıcı bir ereksiyonla sonuçlanır. Kısmi ereksiyonlar cinsel uyarımdan sonra trabeküler düz kas tamamen gevşeyip, bedensel veno-tıkayıcı mekanizmayı aktive ederek artar. Genellikle yaralanma ile priapizm gelişimi arasında 2-3 haftaya kadar varan bir gecikme vardır. Bu, yaralanan arterin spazmını veya iskemik nekrozunu yansıtır ve fistül yalnızca spazm düzeldiğinde veya iskemik segment patladığında gelişir. Nadir vakalar penise metastatik malignite, akut omurilik yaralanması ve intrakavernozaal enjeksiyonlar veya aspirasyon ile ilişkilidir (15-17).

2.3. Tekrarlayan (Aralıklı) Priapizm Patofizyolojisi

Tekrarlayan priapizminin etiyojisi iskemik priapizmine benzer ve çok sayıda hastalık bozukluğunun gelişmesi için risk faktöre sahiptir. Tekrarlayan priapizm çocuklarda sıklıkla hematolojik hastalıklar ile ilişkili iken erişkinlerde ise genellikle idiyopattir. Uzamış ereksiyon sıklıkla uykuda başlar ve detümesans uyanmakla hemen gerçekleşmez. Orak hücre hastalığı tekrarlayan priapizminin en yaygın sebebidir. İdiyopatik olabilir ve nadiren nörolojik bir bozukluğa bağlı olabilir. Ayrıca akut iskemikpriapik bir olay yaşayan erkekler özellikle uzun süreli (>4 saat) tekrarlayan priapizm geliştirme riski altında olabilir. Altındaki mekanizma, diğer iskemik priapizm tiplerine benzer: Penisteki endotelialnitrik oksit eksikliği, spesifik aşağı akış efektörlerinin fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) düzensizliği dahil sıklık guanozin monofosfata (cGMP) bağımlı bir protein kinazın aşağı regülasyonuna sebep olur (18,19). Bu durumda beden düz kas tonusunun kontrol sistemi düşük bir noktada çalışır. Bu nedenle hızlı göz hareketi uykusu sırasında meydana gelebilecek herhangi bir cinsel veya cinsel olmayan uyarana tepki uzun süreli bir ereksiyon epizoduna sebep olacaktır.

3. Priapizm Mekanizması

Penisin bazal, sarkık durumu, yüksek vasküler ve düz kas tonusu üreten sempatik sinir sisteminden gelen girdilerle korunur. Penil ereksiyon normalde parasempatik sinir sisteminden gelen girdilere yanıt olarak meydana gelir. Bu parasempatik girdiler, kavernoza ve helisin arterler yoluyla penise arteriyel kan akışını artırır, sinüzoidleri doldurur ve trabeküler kavernozaal dokunun distansiyonuna yol açar. Kavernozaal dokunun distansiyonu sırayla venöz çıkışı azaltır ve sürekli kanlanmaya izin verir. Refleks ereksiyonlar, cinsel uyarılmaya bağlı olmayan fizyolojik ereksiyonlardır ve erektil disfonksiyon gibi her yaşta ortaya çıkabilmektedirler (20-22).

Düşük akımlı priapizm penisten venöz çıkış bozulduğunda normal kan dolaşımını önleyen, hipoksi, asidoz ve doku iskemisine yol açan penil kompartmanda artan basınç vardır. Yüksek akışlı priapizm genellikle arter ve laküner boşluklar arasında

bir fistül oluşturan kavernozaal arterin travması veya yaralanması sebebiyle penise arteriyel giriş arttığında ortaya çıkar. Sonuç olarak, yüksek akışlı priapizm tipik olarak ağrılı değildir ve sıklıkla kendiliğinden düzelir.

Nitrik oksit (NO) sinyali, ereksiyonun başlıca araçlarından biridir. Parasempatik girdilere yanıt olarak düz kas gevşemesine neden olur. NO, öncül olarak arginin ve oksijen kullanılarak nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından nöronal ve endotelial hücrelerde üretilir (22). NO, kavernozaal arterdeki ve sinüzoidal boşluktaki düz kas hücrelerine kolayca difüze olur ve burada guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfatın (cGMP) artmasına neden olur. cGMP'ye bağımlı protein kinazlar hücre içi kalsiyumu azaltan, düz kas gevşemesine, vazodilatasyona ve penise artan kan akışına yol açan sinyaller üretir.

Fosfodiesterazlar (PDE'ler; özellikle PDE-5, erektil disfonksiyon ilaçlarının hedefi) hidrolize olduğunda ve cGMP'yi etkisiz hale getirerek düz kas kasılmasına yol açtığında erektil yanıt sonlandırılır. Bu mekanizma SCD'lü bazı kişilerde normal şekilde çalışmıyor gibi görünmektedir. Bunun sebebi NO sinyalinin PDE-5 protein ekspresyonunu da düzenlemesi olabilir. NO kronik olarak tükendiğinde PDE-5 seviyeleri daha düşüktür (21,23). Düşük NO ve PDE-5 durumlarında penil damar sisteminin diğer cGMP kaynaklarına aşırı duyarlı hale gelebileceği ve cGMP'yi hidrolize etmek ve bir ereksiyonu sonlandırmak için karşılık gelen bir mekanizmadan yoksun olabileceği düşünülmektedir.

4. Tanı

Başarılı bir priapizm tedavisini başlatmak için priapizmin iskemik mi yoksa iskemik olmayan mı olduğunu belirlemek zorunludur. Hastanın öyküsünün alınması, hastanın genital ve perine ağırlıklı olarak incelenmesini ve spesifik laboratuvar ve/veya görüntüleme çalışmalarının yapılmasını gerektirir (24).

4.1. Klinik Öykü

Hematolojik bozukluklar ilaç öyküsü (intrakavernozaal ajanlar, antipsikotikler) ve önceki genitoüretal travma öyküsü dahil olası risk faktörlerine odaklanan bir klinik öykü alınmalıdır. Ağrının varlığı genellikle iskemik priapizm olasılığını düşündürür ve semptomların tekrarlaması ve aralıklı olması tekrarlayan formunu farklılaştırır. Geri dönüşümsüz korporal fibrozisten kaçınmak için priapizm tedavisinin başlangıcından sonraki 4 saat içinde başlanması gerektiğinden, anamnez alınması sırasında priapizm süresinin doğru olarak bilinmesi kritik önem taşır. Nitekim, priapizm başlangıcından 12 saat sonra kavernozaal düz kasta histolojik değişikliklerin olduğu ve 24 saat sonra sinüzoidal endotel kaybının meydana geldiği gösterilmiştir (25). Son olarak, 48 saate kadar sinüzoidal tromboz ve düz kas nekrozu bulunur ve bu nedenle geri dönüşü olmayan bedensel fibroz ve şiddetli erektil disfonksiyon neredeyse kesindir (26). Tedaviden sonra hangi düzeyde bir fonksiyon elde edilebileceğini bilmek için priapizm öncesi erektil fonksiyon tespit edilmelidir. Ayrıca hastanın erektil disfonksiyon için oral veya intrakavernozaal tedavi kullanıp kullanmadığını bilmek önemlidir. Ağrının derecesi değerlendirilmelidir. Çünkü iskemik priapizm hemen hemen her zaman ağrılıdır ve iskemik olmayan priapizm ise genellikle ağrılı değildir.

Tekrarlayan veya iskemik priapizm genellikle hematolojik anormallik priapizme sebep olduğu bilinen ilaçlara maruz kalma veya intrakavernöz prostaglandin enjeksiyonu gibi ilişkili sistemik bir duruma bağlı olduğundan önceki priapizm öyküsünün varlığı bir başka önemli faktördür.

4.2. Fiziksel İnceleme

Fizik muayene genellikle iskemik priapizmi iskemik olmayan priapizmden ayırt etmek için yeterlidir. Çünkü iskemik priapizmde korpus kavernozum tamamen sert ve ağrılıdır, ancak glans ve korpus spongiozum yumuşaktır. Ancak iskemik olmayan priapizimli hastalarda korpus kavernozum şişkindir ancak sert ve ağrılı değildir.

Abdominal pelvik ve perine muayeneleri etiyolojik faktörler olan travma, enfeksiyon veya maligniteyi ortaya çıkarabileceği için önemlidir.

4.3. Laboratuvar Testi

Laboratuvar testleri, anemiyi değerlendirmek ve hematolojik anormallikleri saptamak için tam kan sayımı, kan hücresi diferansiyeli ile beyaz kan sayımı, trombosit sayımı ve pıhtılaşma profilini içermelidir (24). İskemik priapizm acil müdahale gerektirdiğinden genellikle tedaviye başlamadan önce yapılan tek incelemelerdir.

Tanı genellikle yalnızca öykü ve fizik muayeneye dayanılarak konulabilmesine rağmen bedensel aspirasyon hem tanı hem de tedavi amaçlarına hizmet ettiğinden zorunludur. Bu aspiratı elde etmek için önce epinefrin içermeyen %1 lidokain enjekte edilerek penil blok sağlanmalıdır. Daha sonra tek, büyük çaplı iğne proksimal penil şafta saat 3 veya 9 pozisyonunda yerleştirilmelidir (27).

Penil şaft tek elle sıkıştırılmalı ve korpustan kan aspire edilmelidir. Başlangıçta, kan karanlık ve oksijeni alınmış olacaktır. Venöz kan gazı analizi, iskemik priapizmi düşündürecek şekilde hipoksi ($PO_2 < 30$), hiperkarbi ($PCO_2 > 60$) ve asidoz ($pH < 7.25$) ortaya çıkaracaktır. Aspirasyondan sonra, terapötik amaçlar için iğne yerinde bırakılmalıdır (28,29). Aynı iğne yoluyla kan aspirasyonu, bir alfa-adrenerjik sempatomimetik ajanın enjeksiyonu ve irrigasyonun vurgulanması önemlidir. Gerektiğinde serum ve üriner toksikoloji taraması yapılmalıdır.

4.4. Görüntüleme

Düşük akış ve tekrarlayan priapizmi rijit ereksiyon süresine bağlı olarak geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz kavernoza doku hasarına yol açan doku iskemisi ile kavernoza dolaşımın uzun süreli bir uzlaşması ile karakterize edilir.

Sert ereksiyon sırasında penis kavernoza arteriyel akışı çok az gösterir veya hiç göstermez, bu durum, kavernoza cisimler içinde minimum veya hiç oksijenli kanın akamadığı kompartman sendromuna benzer bir durumdur. Bu durum zamanla sınırlı olduğunda fizyolojiktir, ancak birkaç saat veya gün boyunca uzatıldığında ciddi sonuçlar doğurabilir. Histolojik çalışmalar, vücut düz kas dokusunun ereksiyonun başlangıcından on iki saat sonra interstisyel ödem gösterdiğini ve 48 saat içinde fibroblast benzeri hücre transformasyonu ile düz kas nekrozuna ilerlediğini göstermiştir (30).

Düşük akımlı priapizmde tam ereksiyon genellikle kendiliğinden geçmezken tekrarlayan priapizm daha iyi huylu bir seyir gösterir. Bu durum aradaki detümesan dönemleri ile sınırlı sayıda süren, tekrarlayan ve ağırlı uzun süreli ereksiyon atakları ile karakterizedir. Ayrıca kavernozaal arterlerdeki akış genel olarak korunurken düşük akışlı priapizmde kavernozaal arter akışları belirgin şekilde azalır. Bu, belirli bir dereceye kadar oksijenli kan girişinin de korunduğu kavernozaal doku hasarının düşük akışlı priapizme göre daha yavaş ilerlediği ve daha uzun süren priapik ataklar için iyi bir erektil fonksiyon restorasyonunun elde edilebileceği anlamına gelir. İskemik priapizm ile karşılaştırıldığında tekrarlayan priapizmi tedavinin daha sıklıkla başarılı olduğu hemodinamik olarak farklı bir durumdur.

EUA klavuzuna göre renkli Doppler ultrasonografi, iskemik ile iskemik olmayan priapizmi ayırt etmek için kullanılabilir; bu tanı, hasta öyküsü, klinik özellikler ve kan gazı analizine dayalı olarak zaten elde edilmiş bir tanıdır (31). Ancak renkli Doppler sorgulaması düşük akımlı ve tekrarlayan priapizmi olan hastaları ayırt etmede rol oynayabilir, çünkü bu durumlar arasındaki hemodinamik farklılıklar Doppler modları ile tanımlanabilmektedir. Renkli Doppler US'de tekrarlayan priapizminin görünümü normal ereksiyona benzer. Daha fazla yüksek hızlı akışlar genellikle kavernozaal arterlerde kaydedilir, ulaşılan ereksiyon derecesine bağlı olarak diyastolik akışın kaybolması veya tersine dönmesi ile birlikte sert ereksiyonda tepe sistolik hızlar azalır. Acil tedavi gerektiren majör bir iskemik priapik epizoda ilerlemenin ipucu, kavernozaal arter akımlarının azalması veya kaybolmasıdır.

MR görüntülemenin şu anda tekrarlayan priapizminin yönetiminde pratik bir rolü yoktur. Normal ereksiyonda olduğu gibi, korpus karvernos, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu ile bulunur. Gadolinium bazlı kontrast enjeksiyonundan sonra rijit olmayan ereksiyonda perikavernozaal doku artışı gözlelenebilirken, rijit ereksiyon varsa korpusta kontrastlanma olmaz. Bu görünüm kavernozaal doku nekrozu olarak yanlış yorumlanmamalı, sadece yeni kanın tam olarak ereksiyon halindeki bir penise girmediği gerçeğini yansıtmalıdır.

Tekrarlayan priapizimli hastaların yönetiminde birincil amaç, düşük akımlı priapizme benzer şekilde gerçekleştirilen, gelecekteki atakların önlenmesi ve her akut dönemin yönetimidir. Vakaların çoğunda, α -adrenerjik agonistlerin intrakavernozaal enjeksiyonları ile kombinasyon halinde aspirasyon/irigasyon ile tekrarlayan priapizmi başarılı bir şekilde yönetilebilir. Başarılı bir detümesans elde edilirse, renkli Doppler ultrasonografide yüksek hız, düşük dirençli kavernozaal arter akımları ile seyreden reaktif bir hiperaflüs gelişebilir. Bu görünüm iskemikten iskemik olmayan priapizme geçiş olarak yanlış yorumlanmamalıdır. Ayrıca >10-12 saat süren tekrarlayan priapizm epizodlarında kavernozaal doku ekojenitesinde geri dönüşümlü bir artış gözlelenebilir, bu da geri dönüşü olmayan bir doku değişikliği olan fibrozdan ziyade doku ödemeine bağlı olabilir. Bu hastalar genellikle iyi bir erektil fonksiyona kavuşur ve takip sırasında ekojenite düzelir.

5. Priapizmin Tedavisi

5.1. İskemik priapizm yönetimi

Akut iskemik priapizm acil bir durumdur ve aşamalı bir yaklaşımla hızlı müdahale zorunludur. iskemik priapizm tedavinin amacı korpus kavernozaal kronik hasarı

önlemek için ağrısız penis gevşekliğini eski haline getirmektir. Çoğu durumda penilödem ekimoz ve sonunda çözülmemiş priapizmi taklit edebilen kısmi ereksiyon ile devam edebilir.

5.1.1. Birinci Basamak Tedaviler

İskemik priapizmin 4 saatten uzun sürmesi birinci basamak tedaviler tavsiye edilir. Ancak 72 saatten sonra başlatılan birinci basamak tedaviler istenmeyen ereksiyon ve buna bağlı ağrının giderilmesinde fayda sağlayabilir. Tarihsel olarak egzersiz, boşalma, buz paketleri, soğuk banyolar ve soğuk su lavmanları dahil olmak üzere birçok birinci basamak tedavi tanımlanmıştır (26). Baha basit ilaca bağlı priapizm vakaları tipik olarak alprostadil gibi bir ilacın tek bir intrakavernozal uygulamasından kaynaklanır. Bu tip vaka için tedavide ilk adım korpus kavernozumdan önce kan aspirasyonu olmaksızın sarı, ayrı ayrı blister ambalajlı, süper ince deri altı iğnesi kullanılarak bir sempatomimetik ajanın (çoğunlukla fenilefrin veya etilefrin) doğrudan enjeksiyonu olabilir. Ancak bu daha basit vakalar sempatomimetik ajana ihtiyaç duymadan tek başına kan aspirasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

Korpus kavernozum'un dekompresyonu genellikle intrakorporal kan dolaşımının iyileşmesini destekler, bu da penil ağrının giderilmesiyle sonuçlanır ve priapizmin kendisinin neden olduğu lokalasidotik ve anoksik metabolik düzensizliklere karşı koyar. Kan aspirasyonu glanstan intrakorporeal erişimle veya lokal anestezi altında proksimal penil shaftın her iki lateralinde perkütan iğne girişi ile yapılabilir (32).

İntrakavernozal sempatomimetik ajanlar için seçenekler arasında fenilefrin, etilefrin, efedrin, epinefrin, norepinefrin ve metaraminol bulunur (26,33-35). Fenilefrin, β -aracılı iyonotropik ve kronotropik kardiyak etkiler olmaksızın α 1-adrenerjik reseptör için yüksek seçiciliği nedeniyle tercih edilir (34,35). Fenilefrin genellikle 100-500 mg/ml konsantrasyonda normal salin içinde seyreltilir ve 1 ml'lik dozlarda her 3-5 dakikada bir doğrudan korpus kavernoza verilir. Çocuklar ve ciddi kardiyovasküler hastalığı olan ve sistemik kardiyovasküler yan etkiler potansiyeli olan hastalar için daha düşük bir konsantrasyon uygulanabilir (35). Kan basıncı ve nabız her 15 dakikada bir izlenmelidir. İntrakavernöz fenilefrinin tedavi ile ilgili potansiyel yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, hipertansiyon, refleks bradikardi, taşikardi ve çarpıntı ve düzensiz kalp ritimlerini içerir.

İskemik priapizmli hastalar hipoksi ve asidoz ile ilişkili zayıflatılmış kontraktıl yanıt sebebiyle geleneksel fenilefrin dozlarına düzgün yanıt vermeyebilir (36). Toplam kümülatif doz olan 50 000 mg'a kadar daha yüksek dozların klinik yarar sağladığı öne sürülmüştür (35). Orak hücre hastalığına bağlı priapizm tedavisi daha önce diğer iskemik priapizm vakalarında açıklanan yaklaşıma benzer (37,38). Bununla birlikte diğer terapötik uygulamaların da uygulanması gerekebilir. Orak hücre hastalığına bağlı priapizm için özel önlemler hastayı aspirasyon ve irrigasyon için hazırlarken intravenöz hidrasyon ve ebeveyn narkotik analjezi uygulamasını içerir. Ayrıca esnek zihinsel oksijen uygulaması ve bikarbonat ile alkalinizasyon gereklidir (39).

5.1.2. İkinci Basamak Tedaviler

İkinci basamak müdahale tipik olarak penil şant cerrahisi şeklinde cerrahi müdahaleyi ifade eder. Akut bir durumda iskemik priapizm cerrahisi yalnızca konservatif tedavi seçenekleri başarısız olabilir. International Society for Cinsel Tıp Standartları

Komitesi 2009 yılında 72 saat süren priapizm olgularında şant yapılması gerektiğini belirtmiştir (24,26).

Genel olarak seçilen şant prosedürünün tipi cerrahın tercihi ve farklı teknikler önerilmektedir. Ancak öncelikle distal şant işlemlerinin denenmesi tercih edilir. Distal prosedürler priapizmi rahatlatmadıysa proksimal şant düşünülebilir. Ancak bu tedavi stratejisinin etkinliği tartışmalıdır ve kavernöz biyopsi kas nekrozunu teşhis etmek için düşünülebilir.

Uzamış ereksiyonlar için şant cerrahisine başvuran erkeklerde erektil fonksiyonun postoperatif iyileşme oranlarına ilişkin veriler benzersiz değildir. Bu bağlamda >36 saat uzamış priapizm olaylarının hem yapısal hem de fonksiyonel olarak geri dönüşümsüz erektil dokuyu bozduğu görülmektedir. Genel olarak, uzun bir süre boyunca sürekli olarak devam eden majör iskemik priapizm deneyimleyen hastalarda herhangi bir şant prosedürünün erektil işlevi yeterince korumadan yalnızca ağrı duyularını sınırlamaya hizmet edebileceği düşünülmüştür (40,41).

Şant prosedürleri 4 gruba ayrılmıştır (1,26,42). Bunlar arasında perkütan distal (Korporoglanüler) şantlar (Winter, Ebbehoj, Lue), açık distal (Korporoglanüler) şantlar (Al-Ghorab, Burnett), açık proksimal (korporospongiosal) şantlar (Quackles, Sacher) ve ven anastomozları/şantları (Grayhack, Barry). Tedaviye dirençli akut iskemik priapizmor atakları genellikle olası majör penil deformite ile birlikte tam erektil fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Bu vakalarda, ameliyatın zorluğundan ve ameliyat bir süre yapıldığında ortaya çıkabilecek komplikasyon riskinden (örneğin üretral yaralanma, tunik erozyonlar, enfeksiyon ve/veya penis kısalması) dolayı penil protez ameliyatı önerilmiştir (43-45). Penil protez implantasyonunu tehlikeye atabilecek potansiyel komplikasyonlar arasında distal erozyon ve kavernozit ile birlikte hafif bir revizyon cerrahis yer alır.

5.2. Arteriyel Priapizm Yönetimi

Penis iskemik olmadığı için yüksek akımlı priapizm tedavisi acil değildir. Bu sebeple kesin yönetim düşünülebilir ve hastanın tedavinin risklerini ve komplikasyonlarını anlaması için hasta bilgilendirilebilir (26).

Perineye uygulanan ofisi veya bölgeye özgü perineal kompresyonu içerebilen konservatif yönetimin başarılı olduğu bildirilmiştir (10). Özellikle çocuklar olmak üzere tüm vakalarda bir seçenektir (46). Fistül bazen kendiliğinden kapanır. Kan aspirasyonu arteriyel priapizm tedavisi için bir seçenek değildir ve potansiyel ciddi yan etkileri vardır. Seçici arteriyel embolizasyon, otolog bir pıhtı, jel köpüğü veya sünger veya bobinler veya akrilik yapıştırıcı gibi daha kalıcı maddeler kullanılarak gerçekleştirilebilir ve başarı oranları 1'e kadar çıkabilir (47).

Otolog bir pıhtı kullanımının en azından teorik olarak bazı çekicilikleri vardır. Fistülü geçici olarak kapatır, ancak pıhtı parçalandığında arteriyel hasar genellikle çözülür ve bu nedenle penisin kan akışı normale dönebilir. Bobin gibi kalıcı bir cihazın kullanılması, bir arteri kalıcı olarak tıkayabilir ve spontan cinsel işlev üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Perkütan embolizasyonu takiben 1-2 hafta içinde takip uygundur. Klinik muayene ve renkli Dupleks ultrasonografi ile değerlendirme, embolizasyonun başarılı olup olmadığını belirlemede yardımcı olabilir. Tek bir embolizasyon tedavisinden sonra %7-27 nüks oranları bildirilmiştir (48). Birkaç

durumda, tekrar embolizasyon gereklidir. Erkeklerin yaklaşık %80'inde tam bir güç restorasyonu olmasına rağmen embolizasyonu takiben cinsel işlev olumsuz etkilenebilir. Çocuklarda embolizasyon başarılı olduğu söylene de teknik olarak zordur ve uzman bir pediatrik vasküler radyoloji bölümünde tedavi gerektirir (49).

Cerrahi tedavi, renkli Doppler ultrason rehberliğinde transkorporeal bir yaklaşımla fistülün seçici ligasyonundan oluşur. Bununla birlikte, teknik olarak zordur ve fistül yerine kavernoöz arterin kazara ligasyonu nedeniyle esas olarak erektil disfonksiyon olmak üzere önemli riskler oluşturabilir. Günümüzde nadiren ve sadece fistül çevresinde psödokapsüler oluşum selektif embolizasyon kontrendikasyonları, tekniğin olmaması veya embolizasyon başarısızlığı olan olgularda uygulanmaktadır.

5.3. Tekrarlayan Priapizmin Yönetimi

Tekrarlayan priapizmi olan hastaların tedavisinde temel amaç gelecekteki atakların önlenmesidir. Bu amaca genellikle farmakolojik olarak ulaşılabilir. Her akut epizodun yönetimi iskemik priapizm için olana benzerdir (50).

Hormonal manipülasyonun amacı androjenlerin penil ereksiyon üzerindeki etkisini bastırmak için dolaşımdaki testosteron seviyelerini kısıtlamaktır⁵¹. Bu, gonadotropin salgılayan hormon agonistleri veya antagonistleri kullanılarak yapılabilir. Potansiyel yan etkiler arasında sıcak basması, jinekomasti, erektil fonksiyon bozukluğu, libido kaybı ve asteni sayılabilir. Antiandrojenler (flutamid, bikalutamid) ve östrojenler de etkili olabilir (52,53). 5a-redüktaz inhibitörleri (finasterid, dutasterid), testosterin'in dihidrotestosterona dönüşümünü bloke eder. Orak hücre hastalığı olan 35 hasta üzerinde yapılan kontrolsüz bir çalışmada, 120 gün süreyle günde 3 mg veya 5 mg finasterid, tekrarlayan priapik atakların sayısında önemli bir azalmaya neden olmuştur (54). Son olarak, adrenal ve testiküler androjen üretimini azaltan bir antifungal ajan olan ketokonazole de priapizm için potansiyel bir tedavi olmuştur (55).

Tekrarlayan priapik olayların etkili bir şekilde baskılanması için hormonal tedavi süresi haftalardan yıllara kadar değişir ve ajanın tipine ve araştırmacının önerilerine bağlıdır. Bu bilgi, idiyopatik tekrarlayan priapizmi olan erkeklerde ve orak hücre hastalığı olan hastalardaki küçük vaka serilerinden elde edildiğinden net bir sonuca varmak mümkün değildir. Hormonal ajanların kontraseptif etkisi vardır ve normal cinsel olgunlaşmaya müdahale eder. Bu sebeple ergenlik öncesi erkek çocuklara ve yetişkinlere hormonal tedaviler tavsiye edilir.

Psödoefedrin ve etilefrin (günlük 50-100 mg) dahil olmak üzere oral α -adrenerjik agonistlerle ilgili çalışmalar, bu ajanlarla sınırlı günlük dozlamının %72'ye varan oranda etkili olduğunu göstermiştir (56).

Digoksin, düz kas tonusunu, penil detümesansa yol açan bir dizi farklı yolla düzenler. Digoksin (günlük 0.25-0.5 mg) kullanan küçük bir klinik, çift kör, plasebo kontrollü çalışma, cinsel istek ve heyecanda bir azalma ile birlikte penis sertliğinde bir azalmaya sebep olmuştur. Yaygın yan etkiler arasında libido azalması, anoreksi, bulantı, kusma, konfüzyon, bulanık görme, baş ağrısı, jinekomasti, döküntü ve aritmi sayılabilir (57).

Terbutalin, vazodilatasyona ve vaskülatürde düz kas gevşemesine sebep olan β 2 agonisttir. Oral terbutalin, alprostadil ile indüklenen priapizmi olan hastalarda %36'lık detümesans oranlarıyla tekrarlayan priapizmi önlemek önerilmiştir⁵⁸. Farmakolojik

olarak indüklenen priapizmlı hastalarda yatan tek randomize plasebo kontrollü çalışmada, terbutalin ile tedavi edilen grubun %42'sinde detümesans meydana gelmiştir (59). Yan etkiler arasında sinirlilik, titreme, uyuşukluk, kalp çarpıntısı, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş basması, mide bulantısı ve halsizlik sayılabilir.

Baklofen, GABA aktivitesi aracılığıyla penis ereksiyonunu ve boşalmasını engelleyebilen ve nörolojik hastalıklardan kaynaklanan tekrarlayan refleks ogerereksiyonları veya uzun süreli ereksiyonları önlemek için kullanılan ag-aminobütirik asit (GABA) türevidir. İntratekal baklofen dozlaması oral uygulamadan daha etkilidir. Yan etkiler uyuşukluk, kafa karışıklığı, baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, hipotansiyon ve mide bulantısını içerebilir (60,61).

Hidroksiüre, çoğu hastada orak hücre hastalığının tedavisinde kullanılır. Orak hücre hastalığı ve tekrarlayan priapizmi olan hastalar için hidroksiüre için tıbbi bir profilaktik rol önermek için sınırlı kanıt vardır. Potansiyel yan etkiler, oligo spermia ve lejerler olabilir (62).

PDE5-PDE5 işlevini artırarak (nitrik oksit işlevsiz durumda düz kastaki cGMP konsantrasyonunu artırarak) etki eder. Bu durum, altta yatan hastalık durumu ile ilişkili olarak inpriapizm meydana gelir. Nitrik oksit yolağında bir değişiklikle sonuçlanabilir, peniste PDE5'in down-regülasyonu üretebilir ve bu nedenle korpus kavernozum da cGMP'nin tamamen bozulmasını önleyebilir. Düşük dozlarda PDE5-I (günde 25 mg sildenafil veya haftada üç kez 5 mg tadalafil), özellikle idiyopatik ve orak hücre hastalığı ile ilişkili priapizm olan hastalarda tekrarlayan priapizmini hafifletme ve önlemede paradoksal bir etkiye sahiptir. Tedaviye sadece penis sarkık durumdayken başlanmalı ve tedavinin etkili olması için 1 hafta gecikme olabilir (63,64).

REFERANSLAR

1. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003;170:1318–24.
2. Salonia A, Eardley I, Giuliano FO, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, Wespes E, European Association of Urology Guidelines on Priapism. Konstantinos Hatzimouratidis. *European Urology* 65 (2014) 480-489.
3. Eland IA, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MJ. Incidence of priapism in the general population. *Urology* 2001;57:970–2.
4. Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F, et al. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. *Int J Hematol* 2012;95:648–51.
5. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica* 2012;97:1136–41.
6. Olujohungbe AB, Adeyoju A, Yardumian A, et al. A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial—the priapism in sickle cell study. *J Androl* 2011;32:375–82.

7. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500.
8. Mistry NA, Tadros NN, Hedges JC. Conversion of LowFlow Priapism to High-Flow State Using T-Shunt with Tunneling. *Case Rep Urol* 2017;2017:7394185.
9. Hoover NG, Fortenberry JD. Use of antivenin to treat priapism after a black widow spider bite. *Pediatrics* 2004;114:128-9.
10. Hatzichristou D, Salpiggidis G, Hatzimouratidis K, et al. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. *Journal of Urology* 2002;168:2074-7.
11. Kuefer R, Bartsch Jr G, Herkommer K, Kramer SC, Kleinschmidt K, Volkmer BG. Changing diagnostic and therapeutic concepts in high flow priapism. *Int J Impot Res* 2005;17:109-13.
12. Mistry NA, Tadros NN, Hedges JC. Conversion of Low Flow Priapism to High-Flow State Using T-Shunt with Tunneling. *Case Rep Urol* 2017;2017:7394185.
13. de Jesus LE, Dekermacher S. Priapism in children. Review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85:194- 200.
14. Burgu B, Talas H, Erdeve O, Karagol BS, Fitoz S, Soygur TY. Approach to newborn priapism: A rare entity. *J Pediatr Urol* 2007;3:509-11.
15. Todd NV. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011;49:1033-5.
16. Lutz A, Lacour S, Hellstrom W. Conversion of low-flow to high-flow priapism: a case report and review (CME). *J Sex Med* 2012;9:951 4,quiz 955.
17. McMahon CG. High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial veno-occlusive priapism. *Int J Impot Res* 2002; 14:195-6.
18. Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1661-6.
19. Sauzeau V, Rolli-Derkinderen M, Marionneau C, Loirand G, Pacaud P. RhoA expression is controlled by nitric oxide through cGMP dependent protein kinase activation. *J Biol Chem* 2003;278: 9472- 80.
20. Anele UA, Le BV, Resar LM, Burnett AL. How I treat priapism. *Blood* 2015; 125:3551.
21. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease associated priapism. *J Sex Med* 2012; 9:79.
22. Donaldson JF, Rees RW, Steinbrecher HA. Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline. *J Pediatr Urol* 2014; 10:11.
23. Kato GJ. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. *J Sex Med* 2012; 9:70.
24. Burnett AL, Sharlip ID. Standard operating procedures for priapism. *J Sex Med* 2013;10:180-94.

25. Spycher MA, Hauri D. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol* 1986;135:142–7.
26. Muneer A, Alnajjar HM, Ralph D. Recent advances in the management of priapism. *F1000Res* 2018; 7:37.
27. Chung SY, Stein RJ, Cannon TW, Nelson JB. Novel technique in the management of low flow priapism. *J Urol* 2003;170:1952.
28. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: new concepts in medical and surgical management. *Urol Clin North Am* 2011;38:185–94.
29. Manjunath AS, Hofer MD. Urologic Emergencies. *Med Clin North Am* 2018;102:373–85.
30. Muneer A, Cellek S, Dogan A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res* 2005;17:10–8.
31. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P, et al. Male Sexual Dysfunction. *EAU Guidelines 2018* [Internet]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/> [cited 2020, Feb 19].
32. Ateyah A, Rahman El-Nashar A, Zohdy W, Arafa M, Saad El-Den H. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. *J Sex Med* 2005;2:248–53.
33. Munarriz R, Wen CC, McAuley I, Goldstein I, Traish A, Kim N. Management of ischemic priapism with high dose intracavernosal phenylephrine: from bench to bedside. *J Sex Med* 2006;3:918–22.
34. Muneer A, Minhas S, Freeman A, Kumar P, Ralph DJ. Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism. *J Sex Med* 2008;5:2152–9.
35. Davila HH, Parker J, Webster JC, Lockhart JL, Carrion RE. Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient. *J Sex Med* 2008;5:1025–8.
36. Moon DG, Lee DS, Kim JJ. Altered contractile response of penis under hypoxia with metabolic acidosis. *Int J Impot Res* 1999;11: 265–71.
37. Bartolucci P, Galacteros F. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Curr Opin Hematol* 2012;19:14955.
38. Levey HR, Kutlu O, Bivalacqua TJ. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J Androl* 2012;14:156–63.
39. Capece M, gillo a, cocci a, garaffa g, Timpano M, fal- cone M. Management of refractory ischemic priapism: current perspectives. *res rep Urol* 2017;9:175–9.
40. Nixon RG, O'Connor JL, Milam DF. Efficacy of shunt surgery for refractory low flow priapism: a report on the incidence of failed detumescence and erectile dysfunction. *J Urol* 2003;170:883–6.
41. Bennett N, Mulhall J. Sickle cell disease status and outcomes of African American men presenting with priapism. *J Sex Med* 2008; 5:1244 50.

42. Burnett AL. Surgical management of ischemic priapism. *J Sex Med* 2012;9:114–20.
43. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol* 2009;56: 1033–8.
44. Salem EA, El Aasser O. Management of ischemic priapism by penile prosthesis insertion: prevention of distal erosion. *J Urol* 2010;183: 2300–3.
45. Sedigh O, Rolle L, Negro CL, et al. Early insertion of inflatable prosthesis for intractable ischemic priapism: our experience and review of the literature. *Int J Impot Res* 2011;23:158–64.
46. Corbetta JP, Duran V, Burek C, et al. High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. *Pediatr Surg Int* 2011;27: 1217–21.
47. Numan F, Cantasdemir M, Ozbayrak M, et al. Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. *J Sex Med* 2008;5:173–9.
48. Savoca G, Pietropaolo F, Scieri F, Bertolotto M, Mucelli FP, Belgrano E. Sexual function after highly selective embolization of cavernous artery in patients with high flow priapism: long-term followup. *J Urol* 2004;172:644–7.
49. Cantasdemir M, Gulsen F, Solak S, Numan F. Posttraumatic highflow priapism in children treated with autologous blood clot embolization: long-term results and review of the literature. *Pediatr Radiol*, 2011;41:627–32.
50. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Curr Urol Rep* 2012;13:268–76.
51. Yuan J, Desouza R, Westney OL, Wang R. Insights of priapism mechanism and rationale treatment for recurrent priapism. *Asian J Androl* 2008;10:88–101.
52. Yamashita N, Hisasue S, Kato R, et al. Idiopathic stuttering priapism: recovery of detumescence mechanism with temporal use of antiandrogen. *Urology* 2004;63:1182–4.
53. Shamloul R, el Nashaar A. Idiopathic stuttering priapism treated successfully with low-dose ethinyl estradiol: a single case report. *J Sex Med* 2005;2:732–4.
54. Rachid-Filho D, Cavalcanti AG, Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. *Urology* 2009;74:1054–7.
55. De Castro BJ, Costabile RA, McMann LP, Peterson AC. Oral ketoconazole for prevention of postoperative penile erection: a placebo controlled, randomized, double-blind trial. *J Urol* 2008;179:1930–2.
56. Mocniak M, Durkin CM, Early K. The use of Sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs* 2012;27: 82–4.
57. Gupta S, Salimpour P, Saenz de Tejada I, et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus

- cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *J Urol* 1998;159:1529–36.
58. Lowe FC, Jarow JP. Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E1-induced prolonged erections. *Urology* 1993;42:51–3, discussion 53–4.
 59. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res* 2004;16: 424–6.
 60. Vaidyanathan S, Watt JW, Singh G, et al. Management of recurrent priapism in a cervical spinal cord injury patient with oral baclofen therapy. *Spinal Cord* 2004;42:134–5.
 61. D'Aleo G, Rifici C, Kofler M, Saltuari L, Bramanti P. Favorable response to intrathecal, but not oral, baclofen of priapism in a patient with spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:E127–9.
 62. Saad ST, Lajolo C, Gilli S, et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. *Am J Hematol* 2004; 77:45–9.
 63. Bivalacqua TJ, Musicki B, Hsu LL, Gladwin MT, Burnett AL, Champion HC. Establishment of a transgenic sickle-cell mouse model to study the pathophysiology of priapism. *J Sex Med* 2009; 6:2494–504.
 64. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med* 2006;3: 1077–84.

BÖLÜM 9

ANTİKANSER AKTİVİTESİ OLAN BİR FİTOKİMYASAL SINIFI: ELLAGİTANNİNLER

A Photochemical Class Having Anti-cancer Activity: Ellagitannins

Mehmet Berköz¹ & Yaser Said Çetin²

¹(Dr. Öğretim Üyesi), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye,
e-mail: mehmet_berkoz@yahoo.com

Orcid: 0000-0003-4219-8054

²(Dr. Öğretim Üyesi), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Van, Türkiye,
e-mail: dr.yasersaid@gmail.com

Orcid: 0000-0002-7684-4600

1. Giriş

Kanser, bilim ve tıp camiasının muazzam çabalarına rağmen, ölüm nedenleri arasında ikinci sırada ve yaşlı bireylerde neredeyse birinci sırada yer almaktadır (1). Sadece demografik değişiklikler nedeniyle, önümüzdeki 15 yıl içinde dünya çapında yeni kanser vakalarının sayısının %70 oranında artacağı tahmin edilmektedir (2). Birçok kanser türünün erken tespiti için etkili tanı araçlarının olmaması, ileri evre kanserli hastalar için sınırlı seviyede tedavi seçeneklerinin bulunması ve kemoterapi sırasında çoklu ilaç direncinin başlaması, prognozda kötüleşmeye ve yüksek ölüm oranlarına neden olmaktadır. Bazı kanser türleri için sağkalım oranlarının yeteri kadar tatmin edici olmaması, kemoterapi sonrası görülen şiddetli toksisite profili ve yüksek maliyetler, kemoterapinin sınırlayıcı unsurları arasında yer almaktadır. Bu nedenle, kansere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için yenilikçi, önleyici ve terapötik stratejilerin belirlenmesine ve geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Epidemiyolojik, klinik öncesi ve klinik çalışmalar genellikle fitokimyasallardan zengin bir diyetin, kanser riskini azaltabileceğini göstermektedir (2,3). Meyve ve sebzelerden elde edilen fitokimyasallar, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiproliferatif aktivitelerin yanı sıra hücre içi sinyal yolları üzerindeki modülatör etki göstermesi nedeniyle kanser insidansı ve mortalitesine karşı etkili bir seçenek olarak kabul edilmektedir (3).

Bitkiler, alkaloidler, flavonoidler, fenolikler, tanninler, tokoferoller, triterpenler ve izotiyosiyanatlar dâhil olmak üzere çeşitli kimyasal bileşiklerin en önemli kaynağını temsil etmektedir. Ellagitanninler, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde

birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ve çeşitli bitki ve meyvelerde bulunan önemli bir fitokimyasal sınıftır. Ellagitanninlerin biyolojik ve nutrasötik potansiyeli son yirmi yılda artan bir ilgi görmüştür. Ellagitanninler, sahip oldukları kemopreventif, antikanserojenik ve antiproliferatif aktiviteleri ile oldukça ön plana çıkmaktadır (3,4).

2. Ellagitanninler

Ellagitanninler, yenilebilir tohumlarda, sert kabuklu yemişlerde ve çeşitli meyvelerde oldukça yüksek miktarda bulunmaktadır. Ahududu, böğürtlen, çilek, nar ve longan, içerdikleri yüksek miktardaki polifenol miktarlarıyla dikkat çekmektedirler (5). Koponen ve ark. (6), ahududu, çilek, Norveç böğürtleni, kuşburnu ve yalancı iğdede 100 g yaş meyve başına 1-330 mg aralığında ellagitannin türevi maddelerin bulunduğunu belirtmişlerdir. Çeşitli ahududu variyetlerinde eser miktarda ellagik asidin yanı sıra Sanguin H-6 ve lambertianin C gibi ellagitanninlerin de bulunduğu bildirilmiştir (7). Böğürtlenin meyve tohum kısımlarında, pedunkulagin, kasuariktin, sanguin H-6 (lambertianin A), lambertianin C ve lambertianin D dâhil olmak üzere birçok ellagitannin türevi madde rapor edilmiştir (8). Narın çeşitli kısımlarında bulunan punikalagin, punikalın, granatin A, granatin B, tellimagrandin I, pedunkulagin, korilagin, gallagik asit, ellagik asit ve kasuarinin gibi ellagitannin türevi fenolik bileşiklerin kansere karşı koruyucu görev üstlendiği bilinmektedir (9).

Nar kabuğundan izole edilen punikalagin, kansere karşı hem profilaktik hem de terapötik etki göstermesinden dolayı oldukça popülerlik kazanmıştır. Bununla birlikte, ahududu, yaban mersini, çilek, Frenk üzümü ve longan gibi meyvelerde birçok ellagitannin türevi bileşik bulunmaktadır (10,11). Longan meyvesinin meyve özü ve kabuğundan ziyade tohum kısımlarında yüksek oranda gallik asit, ellagik asit ve korilagin bulunmaktadır (12). Sert kabuklu yemişlerin sahip oldukları esansiyel yağ asitleri kompozisyonu ve oldukça yüksek konsantrasyonlardaki ellagitannin, ellagik asit ve onun glikozidik türevleri, bu yiyeceklerin potansiyel kardiyoprotektif özelliği ile ilişkilendirilmektedir. 100 g kuruyemişde 0.37-823 mg arasında ellagik asit bulunduğu bildirilmiştir (13). Böğürtlende ellagik asit, sanguin H2, sanguin 6, lambertianin C, kastalagin/veskalagin ve pedunkulagin gibi çeşitli ellagitanninlerin yüksek miktarda bulunduğu bildirilmiştir (14). Shi ve ark. (15), çilekte en fazla bulunan fenolik bileşiklerden birisinin ellagitannin yapısında bulunan agrimoniini olduğunu bildirmişlerdir. Meyve veren bitkilerin yenilebilir kısımlarının yanı sıra, meyve kabukları, ağaç kabukları ve yaprakları gibi bitkilerin bazı yenmeyen kısımlarının da biyoaktif ellagitannin içerdikleri bildirilmiştir (4,16). *Shepherdia argentea*'nın yaprak özlerinin, potansiyel anti-HIV aktivitesi bulunan hippophaenin A, sephagenin A ve sephagenin B gibi ellagitanninleri içerdiği rapor edilmiştir (17).

2.1. Ellagitanninlerin Sınıflandırılması

Tanninler, nispeten daha yüksek moleküler ağırlığa (300-30.000 Da) sahip bitki fenoliklerinin ikincil metabolitleridir ve proteinler ve karbonhidratlar gibi bazı makromoleküllerle kompleks oluşturma kabiliyetine sahiptirler (18). Tanninler, ya galloil esterleri ve bunların türevleri (ellagitanninler, gallotanninler ve kompleks tanninler) ya da oligomerik ve polimerik proantosiyanidinler (yoğunlaştırılmış

tanninler) olarak adlandırılırlar. Daha geniş bir perspektifte, tanninler, yapısal konfigürasyon ve/veya çözünürlük temelinde sınıflandırılırlar (19). Gallotanninler ve ellagitanninler, tanninlerin önemli bir grubunu, yani hidrolize edilebilir tanninleri oluştururlar. Gallotaninler, en az altı galliol grubu taşıyan gallik asit türevleridir ve ayrıca bir veya birden fazla digalloil grubu içermektedirler (20).

Ellagitanninler, hidroliz edildiklerinde sırasıyla gallyol gruplarını ve heksahidroksidifenol (HHDP) gruplarını taşıyan gallik asite ve ellagik asite dönüşürler (19). *In vitro* sindirim modelleri, ellagitanninlerin midenin normal fizyolojik durumunda stabil kaldığını göstermektedir. Bununla birlikte, ellagitanninlerin serbest ellagik aside hidrolizi, ince bağırsakta nötral ve alkali pH'da da devam edebilmektedir (21).

2.1.1. Basit Ellagitanninler

Ellagitanninler, 300–20.000 Da arasında moleküler ağırlığa sahip, glikozidik olarak bağlı kateşin ünitesi bulunmayan, en az iki C-C bağlı galloil ünitesine sahip ve azot içermeyen bileşiklerdir (3). Ellagitanninler, 1,2,3,4,6-penta-O-galloil- β -D-glukopiranozun (PGG) türevleridir. Yapısal olarak ellagitanninler, karbonhidratların ve/veya siklitollerin esterleri olup hidrolize edilebilir tanninlerin oksidatif olarak parçalanmasıyla türetilen metabolik bileşikler içermektedirler (22). Ellagitanninlerin yapısal çeşitliliklerinin, taşıyıcı bitkilerin taksonomisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). Daha sıklıkla, monomerik ellagitanninler veya oligomerik ellagitanninler, bitki türlerinin ana tannik bileşenini oluşturmaktadırlar (24).

2.1.2. Glikozidik Ellagitanninler

Kimyasal olarak, ellagitanninlerin C-glikosidik bağı, biri anomerik karbon taşıyan, diğeri ise galloil veya HHDP grubu taşıyan iki monomerik birim arasındaki moleküller arası bağ vasıtasıyla kurulmaktadır (22). *Myrciaria dubia* (camu-camu) ağacının kabuk ve tohum kısımlarında granadinin, veskalagin, metilveskalagin, kastalagin, stachyurin ve kasuarinin dahil olmak üzere çeşitli C-glikosidik ellagitanninlerin bulunduğu bildirilmiştir (25). Çeşitli meyvelerin; özellikle de fındık ve çileklerin odunsu kısımlarında kastalagin ve veskalagin gibi C-glikosidik ellagitanninlerin bulunduğu gözlemlenmiştir. Kastakrenins D ve F, Japon kestanesinin odunsu kısımlarından izole edilen C-glikosidik ellagitanninlerin diğer iki formu olup gallik asit/ellagik asit parçalarını taşımaktadırlar (26). Rhoipteanins H, I ve J, *Rhoiptelea chiliantha*'nın meyve ve kabuk kısımlarından izole edilen yeni C-glikosidik ellagitanninler olarak rapor edilmiştir (27).

2.2. Ellagitanninlerin Farmakokinetiği

Fitokimyasalların farmakokinetiği, bu moleküllerin sağlık yönünden öneminin anlaşılması bakımından oldukça önem taşımaktadır (28). Ellagitanninler, sistemik dolaşıma katılmadan önce sindirim kanalında kimyasal olarak ellagik aside, daha sonra da barsak bakterileri tarafından ürolitinlere metabolize edilmektedir (5,29). Ellagitanninlerin serbest radikal süpürme gibi biyolojik özellikleri bağırsak içindeki biotransformasyonlarına bağlıdır. Özellikle nar suyunda bol miktarda bulunan ellagitanninler, barsak mikrobiyotası tarafından metabolik olarak ürolitin A, B, C, D,

8-O-metilürolitin A, 8,9-di-O-metilürolitin C ve 8,9-di-O-metilürolit D'ye dönüşmekte olup bu metabolitlerin bazıları, öncül tanninlerden bile daha fazla antioksidan aktivite göstermektedir. Örneğin, ürolitin C ve D, punikalagin, punikalın, ellagik asit ve gallik aside kıyasla 10 ila 50 kat daha fazla antioksidan kapasite göstermektedir (30). Bu durum, ellagitanninlerin transformasyon ürünlerinin, en azından gastrointestinal sistem içerisinde antioksidan özellikleri bakımından muhtemel bir kilit rol oynayabileceğini göstermektedir. Önemli bir ellagitannin kaynağı olan ahududu ile beslenen bireylerin serum ürolitin düzeylerindeki farklılıklar, farklı barsak florasının metabolit sentezini etkilemesine ve bireyler arasındaki genetik varyasyonların ellagitanninlerin farklı hızda biotransformasyonuna neden olmasına bağlanmıştır (29,31). Barsak mikrobiyota kompozisyonu ve konakçı endojen boşaltım sistemi arasındaki etkileşim de bireyler arası değişkenlikte rol oynayan muhtemel nedenler arasında yer almaktadır (32). Ellagitanninler, midenin asidik ortamında oldukça kararlıdır ve mide enzimlerine maruz kaldıklarında daha basit bileşiklere hidrolize olmadan yapılarını korurlar. Ellagitanninlerin karmaşık yapısı onların gastrik absorpsiyonunu engellemektedir, ancak serbest ellagik asitler ve önceden hidrolize olmuş ellagitannin formları mideden emilebilmektedir. Midenin aksine, duodenum ve ince barsağın nötral veya alkali ortamı ellagitanninlerin hidrolizine izin vermektedir (33). İnsanlarda, ellagitanninlerin emilimi ve metabolizması oldukça hızlı olup çeşitli çalışmalar ellagitannin metabolitlerinin plazma düzeylerinin 3-4 saat içerisinde pik noktaya ulaştığını göstermektedir (34).

2.3. **Kanser Tedavisinde Ellagitanninlerin Kullanımı**

Kanserle savaşmak için diyetSEL kaynakların tüketilmesi ve bu sayede yeni kemopreventif ve antitümöral yaklaşımlarının geliştirilmesi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Bu doğrultuda, ellagitanninler son yirmi yılda artan bir ilgi görmüştür. Diğer antitümöral fitokimyasallara benzer şekilde, ellagitanninler de kemopreventif ve kemoterapötik aktivite göstermektedir (3). Ellagitanninlerin ve ellagik asit gibi türevlerinin kemopreventif aktivitesi, hem doğrudan serbest radikal süpürücü hem de demir şelasyon aktivitelerine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Enflamasyonun kanser gelişimine hem neden olması hem de kanser gelişimini hızlandırması, ellagitanninlerin antiinflamatuvar kapasitesinin onların kemopreventif ve antitümöral aktivitelerinin bir başka önemli sebebi olarak nitelendirilmektedir (35).

Narda bulunan ellagitanninler, NF-κB yolacağını inhibe ederek hem proenflamasyonu hem de antiapoptotik mekanizmaları inhibe ederek antitümöral aktivite göstermektedir. Yapılan çalışmalar NF-κB aktivasyonunun, kronik enflamasyonu sürdürdüğünü ve prostat kanseri gelişimini tetiklediğini göstermektedir. Ellagitanninlerin doğrudan antiproliferatif etkileri, mitotik süreci durdurma ve apoptotik süreci indüklemeye kapasitelerine bağlanmıştır (36). Ellagitanninler doğrudan doğruya tümör hücresi üzerinde sitotoksik/sitostatik özellik göstermesinin yanında, tümör hücrelerinin daha malign fenotiplere dönüşmesini ve çoğalmasını da engellemektedir.

Ellagitanninlerin antitümöral aktivitesi oldukça karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Ellagitanninlerin başka fitokimyasallarla kombine olarak kullanılması daha yüksek sitotoksik etkiye neden olabileceği yapılan hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir. Ellagitanninler hem *in vitro* hem de *in vivo* prostat kanseri modellerinde

hem anjiyogenezi inhibe ederek hem de vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörlerine bağlanarak endotel hücre büyümesini azaltarak antitümöral aktivite göstermektedirler (37). Ellagitanninler, tümör hücrelerinin standart kemoterapötik ilaçlara duyarlılığını artırmak için de kullanılabilir. Bu sayede daha düşük dozdaki kemoterapi rejimlerinde bile aynı antitümöral etkinlik elde edilebilmekte ve kemoterapinin olası yan etkileri azaltılabilmektedir (38). Ellagitanninlerin pek çok kanser hücre türleri üzerinde antitümöral aktivite gösterdiği yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir.

2.3.1. Prostat kanseri

Prostat kanseri, erkekler arasında kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra en önemli risk faktörü olarak gözlenmektedir. Çeşitli gıda kaynaklarından elde edilen fitokimyasallar prostat kanserinin ilerlemesini yavaşlatırken, diğer besinlerin çoğunun prostat kanserini önlemede veya iyileştirmede etkili olmadığı bildirilmektedir (39). Çeşitli meyve ve sebzelerin farklı kanser türlerini önlemedeki rolleri gösterilmesine rağmen şimdiye kadar prostat kanseri için nispeten zayıf ve tutarsız ilişkiler bulunmuştur (40). Prostat kanseri önleyici özellikleri için *in vivo* olarak kapsamlı bir şekilde test edilmiş,

Yüksek miktarda ellagitannin içeren meyveler prostat kanserini önlemede daha umut verici görünmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında, prostat ve kolon dokularında diğer dokulara kıyasla daha yüksek ellagitannin konsantrasyonlarına rastlanılmıştır (41). Nar, en yüksek ellagitannin konsantrasyonuna sahip besinlerden birisidir. Narın suyunun, kabuk ekstresinin ve çekirdek yağının prostat kanseri hücrelerine karşı antitümöral aktivite gösterdiği bildirilmiştir (42). Nar meyve ekstresinin insan agresif tipteki prostat kanseri hücrelerine (PC3) karşı doza bağlı olarak anti-proliferatif ve pro-apoptotik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (43). Nar ekstresi aynı zamanda insan endotel (HUVEC) ve prostat kanseri (LNCaP) hücre hatlarında anti-proliferatif aktivite göstermiştir (44).

Geleneksel tıpta iyi huylu prostat hiperplazisini ve prostat adenomunu tedavi etmek için kullanılan şifalı otların, insan prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasını da güçlü bir şekilde engellediği kanıtlanmıştır. *Epilobium sp.* bitkisi geleneksel tıpta iyi huylu prostat hiperplazisini ve prostat adenomu tedavi etmekte kullanılmakta olup bu bitkiden elde edilen Oenothrin B ve kuersetin-3-O-glukuronid'in, insan prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu güçlü bir şekilde engellediği bildirilmiştir (45).

Yüksek miktarda ellagik asit içeren ebegümece yaprağı ekstresinin, prostat kanseri hücrelerinde (LNCaP) mitokondriyal yolu aktive ederek ve Akt/NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak, metastatik proteinlerin up-regülasyonunu baskıladığı bildirilmiştir. Chebulinik asit, *Terminalia chebula* meyvesine özgü bir ellagitannindir (46). *T. chebula* meyvelerinin metanolik ekstresinin, prostat kanseri hücrelerinde (PC3) ve tümörojenik olmayan insan prostat hücrelerinde (PNT1A) doza bağlı olarak proliferasyonu inhibe ettiği ve hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. *T. chebula* ekstresinin düşük konsantrasyonları apoptozu indüklerken, daha yüksek konsantrasyonları ise nekroza neden olmuştur. *T. chebula* ekstresinde bulunan chebulinik asit, tannik asit ve ellagik asit en fazla sitotoksik etki gösteren fenolik

bileşikler olarak tespit edilmiş ve bu bileşiklerin *T. chebula* ekstresinin antitümöral aktivitesinin muhtemel sorumluları oldukları düşünülmektedir (47).

2.3.2. Kolorektal kanser

Kolorektal kanserler, Dünya genelinde cinsiyetten bağımsız olarak en sık görülen ölümcül kanser türleri arasında her zaman ilk beşte yer almaktadır. Bitkisel kaynaklarda bulunan fitokimyasalların kolorektal kanserlerin tedavisi için terapötik etki gösterebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, Dünya nüfusunun %80'inden fazlasının birinci basamak sağlık hizmeti çözümü olarak geniş etnofarmakolojik özelliklere sahip biyomoleküllere güvenmektedir (48).

Kronik enflamasyon, malign transformasyon ve kolorektal kanser gelişimi arasındaki sıkı ilişki yaygın olarak kabul edilmektedir (49). Gerçekten de, steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçların (NSAID), hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalarda kolorektal tümörlerin oluşumunu ve malign transformasyonları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (50). Bununla birlikte, NSAID'ların mide ülseri, böbrek toksisitesi ve mide kanaması gibi ciddi ve hatta bazen ölümcül olabilen yan etkilerinin olması, bu sentetik ilaçların kullanımı sınırlamakta ve anti-enflamatuvar etkili yeni doğal biyomoleküllerin araştırılmasına ve kullanılmasına neden olmaktadır (51). Çeşitli fitokimyasallar kolorektal kanserlerdeki enflamatuvar hücre sinyalinin düzenlenmektedir. Özellikle narda bulunan ellagitanninlerden punikalagin ve ellagik asitin, insan kolon kanseri (HT-29) hücrelerinde siklooksijenaz-2 (COX-2) protein ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (52). Kasımsetty ve ark. (53) tarafından yürütülen bir başka çalışmada, ürolitin A ve C'nin, HT-29 hücrelerinin proliferasyonunu G_0/G_1 ve G_2/M fazında durdurduğu ve sonrasında apoptozu indükleyerek antitümöral etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, ürolitinler, enterohepatik dolaşım yoluyla kalın barsakta kalma eğiliminde olduklarından dolayı, diğer ajanlara göre farmakokinetik açıdan oldukça avantajlı biyomoleküllerdir. Ürolitinlerin, kolon kanserini önlemedeki mekanik rolünü araştıran çok az çalışma mevcuttur. Sharma ve ark. (54), ellagitanninlerin ve metabolitlerinin kolorektal kanserlerin gelişiminde rol oynayan kanonik Wnt sinyal yolunu inhibe ettiğini gösterdiler. Bu durum, ellagitanninlerin ve metabolitlerinin, tedaviden ziyade kanserin önlenmesinde görev yapabileceğini düşündürmektedir.

2.3.3. Meme kanseri

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın bağlı kanser türü olup, Dünya çapında cinsiyete bağlı en yaygın ölüm nedenidir (55). Östrojen hormonu, meme kanseri hücrelerinin çoğalmasının ve tümör hücrelerinin büyümesinin ana uyarıcı faktörüdür. Normal meme dokusuna kıyasla meme kanseri hücrelerinde büyüme hormonu reseptörlerindeki artış, meme kanseri gelişiminde büyüme hormonunun, dolayısıyla da hipofizin anahtar rolünü göstermektedir (56). Bitkilerin gerek ham ektrelerinin gerekse biyoaktif bileşenlerinin, meme kanserinin tedavisindeki olası rolleri oldukça yaygın olarak araştırılmaktadır (57). Östrojen hormonuna bağlı olarak büyüme faktörlerinin ekspresyonlarındaki artış, östrojene duyarlı meme kanserinin gelişiminde ve büyümesinde ana sebeptir. Bu nedenle östrojen reseptör pozitif meme kanseri hastalarında, anti-östrojenler ve aromataz inhibitörleri kullanılarak bu yolağın

baskılanması hedeflenmektedir (58). Nar suyunda bulunan punikalajinin aromataz aktivitesini inhibe ederek endojen östrojen sentezini bloke ettiği gösterilmiştir. Nar suyunda ve nar çekirdeği yağında bulunan polifenollerin, aromataz ve 17-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimlerinin aktivitelerini inhibe ettiği ve estradiol/estron oranını arttırdığı bildirilmiştir (59). Aynı araştırmacılar, polifenollerin östrojenden bağımsız meme kanseri hücrelerine (MB-MDA-231) kıyasla östrojene bağımlı meme kanseri hücrelerinin (MCF-7) canlılığını daha yüksek oranda baskıladığını tespit etmişler, ayrıca sağlıklı insan meme epitel hücrelerinin (MCF-10A) bu polifenollere karşı duyarlılığının çok az olduğunu bildirmişlerdir. *Syzygium cumini* ve *Eugenia jambolana*'nın olgun meyvelerinin ve tohumlarının içerdikleri ellagik asit ve ellagitanninlerin önemli ölçüde anti-proliferatif aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (60). Yapılan bir başka çalışmada, yüksek miktarda ellagitannin içeren Jamun meyve özütünün, östrojen reseptör pozitif meme kanseri hücrelerinin aromataz aktivitesini ve hücre proliferasyonunu östrojen reseptör negatif meme kanseri hücrelerine kıyasla daha etkili bir biçimde engellediği gösterilmiştir. Ayrıca bu özütlerin her iki kanser hücre tipi için ortaya koyduğu pro-apoptotik aktivitenin sağlıklı meme hücreleri için geçerli olmadığı gözlemlenmiştir (61).

Fosfoinositid-3 kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolunun yukarı regülasyonu, meme kanseri de dâhil olmak üzere çoğu insan kanserinin ortak bir özelliğidir. PI3K yolunun inhibisyonu için GDC-0941 veya GDC-0980 gibi küçük moleküllü inhibitörler geliştirilmiş ve bunların pre-klinik çalışmaları başlatılmıştır (62). Yüksek miktarda punikalajin ve diğer ellagitanninleri içeren *C. populifolius*'un yapraklarından elde edilen sulu ekstraktların HER2'ye bağımlı ve HER2'den bağımsız insan meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksik olduğu gösterilmiştir (63). Ayrıca, oenothetin B'nin interlökin-1 ve interlökin-1 β benzeri sitokinleri serbest bırakarak meme kanseri hücrelerine karşı *in vitro* olarak inhibitör özellik gösterdiği kanıtlanmıştır (64).

2.3.4. Ağız, Yemek Borusu ve Mide Kanseri

Enzinger ve Mayer (65), özofagus kanserini, en ölümcül ve en az çalışılmış kanser türü olarak belirtmişlerdir. Sigara dumanı ve nitrozaminler gibi özofagus mukozasına temas eden potansiyel karsinojenler özofagus kanserinin en önemli etiyolojik faktörleri arasında yer almaktadır (66). Meyveler, güçlü antioksidan özellik gösteren vitaminler, antosiyaninler, ellagitanninler ve çeşitli fenolik asitler bakımından oldukça zengin besin öğeleridir (67). Meyve ve sebzelerin sık olarak tüketimi, daha düşük gastrointestinal sistem kanseri gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, araştırmacıları meyvelerin ve meyvelerde bulunan biyomoleküllerinin nutrasötik potansiyelini araştırmaya iten en önemli sebeplerden birisi olarak görülmektedir (68).

Yoshida ve ark. (17), okarpaninler ve elaeagnatinler gibi yüksek moleküler ağırlıklı oligomerik ellagitanninlerin ve kamellin B, oenothetin B ve woodfordin C gibi makrosiklik dimerlerin oral skuamöz hücreli karsinoma (HSC-2, HSG) karşı sitotoksik özellik gösterdiğini ve pro-oksidan mekanizmayla apoptozu indüklediğini, ayrıca bu etkinin sağlıklı fibroblastlara kıyasla daha belirgin olduğunu göstermişlerdir.

Ellagitanninler, Myrtaceae ve Elaeagnaceae familyasının çiçekli bitkilerinde yüksek miktarda bulunmaktadır. Siyah ahududu (*Rubus occidentalis* L.), belirgin miktarda

antosiyanine ve ellagitanninlere sahip olup bu durum onları, çeşitli gastrointestinal sistem kanserlerine karşı önleyici ve terapötik bir yaklaşım için rasyonel aday haline getirmektedir (69). Mandal ve Stoner (70) ile Daniel ve Stoner (71) tarafından yapılan çalışmalar, sıçanlara ellagik asit uygulamasının, N-nitrozometilbenzilamin (NMBA) ile indüklenmiş özofagus tümörlerini önemli ölçüde geriletmediğini göstermiştir. Stoner ve Morse (72), NMBA ve tütün nitrozaminlerine maruz kalan sıçanlarda ellagik asidin güçlü bir anti-tümörojenik aktivite gösterdiğini doğrulamıştır. Stoner ve ark. (67), liyofilize edilmiş siyah ahududu, böğürtlen ve çilek karışımlarının, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenbilir nitrik oksit sentazın (iNOS) ekspresyonlarını baskılayarak ve prostaglandin E₂ ve nitrik oksit seviyelerini azaltarak yemek borusu tümörünün başlamasını ve ilerlemesini engellediğini göstermiştir. Bir başka çalışmada, NBMA ile indüklenmiş sıçanlara liyofilize edilmiş siyah ahududu verildiğinde, hiperplastik ve displastik özofagus lezyonlarında gerileme, özofagus kanseri insidansında, çeşitliliğinde ve proliferasyonunda ise azalma görülmüştür (73). Siyah ahududu bu etkiyi tümör hücrelerinin adhezyonunu, proliferasyonunu, invazyonunu, anjiyogenezini, enflamasyonunu ve metaztazını azaltarak, apoptozunu ise indükleyerek gerçekleştirmektedir. *Geum japonicum* Thunb.'da bulunan ellagitanninlerden Gemin A ve B'nin insan BGC-823 mide kanseri hücreleri üzerinde hafif bir sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (74).

Zhang ve ark. (75), ham çilek ekstresinin ve bu ekstreten elde edilmiş ellagik asit ve ellagitanninlerin, insan oral CAL-27 ve KB tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkisinin olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, tek başına ellagik asit uygulamasının, HSC-2 oral karsinom hücrelerine karşı seçici sitotoksikite sergilediği gösterilmiştir (76). Ellagitannin içeriği zengin liyofilize çilek ekstresinin, DMBA ile indüklenmiş hamsterlarda, Ras/Raf/ERK'ye bağlı hücre proliferasyonunu, VEGF'ye bağlı anjiyogenezini, 5-LOX/LTB₄'ye bağlı enflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak ve tümör gelişimi ile ilgili proteinlerden p13Arf, p16, p53 ve Bcl-2'nin ekspresyonlarını modüle ederek deneysel yanak tümörlerinin gelişimini bakıladığı ortaya konulmuştur (77). Ayrıca hamsterlarda DMBA ile indüklenmiş deneysel yanak tümörü modelinde diyetle ellagik asit takviyesinin oral karsinogenezde görev alan 37 genin ekspresyon profillerini modüle ederek karsinom gelişimini bloke ettiği gösterilmiştir (78). Bu etkiyi NF-κB'yı inaktive ederek, Wnt/β-katenin, PI3K/Akt/mTOR, MAPK ve VEGF/VEGFR2 sinyal yollarını baskılayarak ve histon deasetilaz 6 ve HIF-1a yanıtlarını inhibe ederek göstermişlerdir (79). Bu nedenle ellagik asit, oral kanserlerin önlenmesinde en önemli nutrasötik araç olarak kabul edilmektedir (80).

2.3.5. Karaciğer kanseri

Primer karaciğer kanseri, küresel olarak, en sık görülen altıncı kanser türü olup % 17'lik beş yıllık sağ kalım oranıyla kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Karaciğer kanserinin önde gelen nedenleri arasında, kronik hepatit B ve hepatit C enfeksiyonları ile alkole bağlı siroz yer almaktadır (81).

Paeonia suffruticosa ve *Rhus chinensis* Mill'den elde edilen PGG'nin, insan SK-HEP-1 hepatoselüler karsinom hücreleri üzerinde *in vitro* olarak antiproliferatif aktivite gösterdiği gösterilmiştir (82). Antiproliferatif etki, muhtemelen IκB aracılı bir mekanizma ile NF-κB'nin aktivasyonunu baskılamak suretiyle G₀/G₁ fazının

durdurulması yoluyla gerçekleşmektedir. Ayrıca PGG, HepG2 ve Huh-7 insan hepatokarsinom hücrelerinde sitotoksik olmayan dozlarda hücre bölünmesinin S fazında durmasını indüklediği, yaşlanma ile ilişkili β -galaktosidaz aktivitesini ve serbest oksijen radikallerinin hücre içi oluşumunu içeren bir mekanizma yoluyla proliferatif kapasite kaybını indüklediği gösterilmiştir (83).

Phyllanthus urinaria'dan elde edilen korilagin'in timusu alınmış farelere intraperitoneal yolla uygulanmasının, karaciğer üzerinde hiçbir olumsuz etki yapmadan hepatoselüler karsinom hücrelerinin *in vivo* olarak büyümesini engellediği gösterilmiştir (84). Bunun yanı sıra korilagin'in hepatokarsinom hücre hatları Bel7402 ve SMMC7721 için sitotoksik olduğu ortaya konulmuştur (85). SMMC7721 hücrelerindeki bu antiproliferatif etkinin, fosfo-p53-p21(Cip1)-cdc2/siklin aktivasyonu sonucunda hücre bölünmesinin G₂/M fazında durdurulmasıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (85).

Bunun yanı sıra, korilagin'in, sisplatin ve doksorubisinin Hep3B hepatom hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini arttırdığı görülmüştür (38). Bu sonuç, sisplatin veya doksorubisinin düşük dozlarda bile antikanser aktivite gösterebileceğinden, çoklu ilaç direnci gösteren kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteyi arttırabileceğinden ve kemoterapötiklerin muhtemel toksisitelerini azaltabileceğinden dolayı oldukça önem taşımaktadır.

Thonningia sanguinea'dan elde edilen Thonningianin A'nın, HepG2 insan hepatoselüler karsinom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (86). Thonningianin A, G₁ fazındaki hücrelerin sayısını ve DNA fragmentasyonunu arttırarak kaspaz bağımlı apoptotik hücre ölümünü indüklemiştir. Ayrıca, Thonningianin A'nın mitokondriyal membran potansiyelini bozarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu arttırdığı, Bcl-xL, siklin D1 ve siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4) mRNA ekspresyonlarını azaltarak hücre döngüsünün durmasını indüklediği gösterilmiştir. Öte yandan, Thonningianin A, fosforile edilmiş p38'in ekspresyonunu arttırarak ve fosforile edilmiş ERK'nin ekspresyonunu azaltarak NF- κ B yolağını bloke etmektedir (86).

2.3.6. Serviks kanseri

Dünya genelinde uzun zamandır serviks kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinden birisi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, kadınlarda düzenli olarak yapılan İnsan Papilloma Virüsü (HPV) taramaları nedeniyle, son yirmi yıldır serviks kanserli hastalarının sayısı ve buna bağlı ölüm sayılarında önemli ölçüde bir düşüş görülmüştür. HPV enfeksiyonu ile serviks kanseri arasında güçlü bir ilişki bulunmakta ve HPV'ler tüm dünyada serviks kanseri vakalarında en önemli etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (87). Ramasamy ve ark. (88), *Phyllanthus watsonii* ekstresinin HPV ile transfekte edilmiş CaSki epidermoid servikal karsinom hücrelerinde apoptozu indüklediğini ve bu ekstrenin sitotoksik etkisinin içerdiği yüksek ellagik asitten kaynaklandığı ifade edilmiştir. Ellagitanninler bakımından zengin ahududu ekstresi, HeLa hücrelerinin proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde azaltmıştır (89).

Gordonia axillaris bitkisinden izole edilen ve hidrolize edilebilir tannin olan Kamellin B, HeLa hücrelerinin büyümesini inhibe etmiş ancak sağlıklı servikal

fibroblastlar üzerinde herhangi bir inhibitör etki göstermemiştir (90). Çalışma, Kamellin B'nin kromatin yoğunlaşmasını indükleyerek apoptoza yol açtığını göstermiştir. Ayrıca Kamellin B, DNA fragmantasyonunu arttırmış ve DNA onarımı ile ilişkili enzim olan poli (ADP-riboz) polimeraz-1'i (PARP) inhibe etmiştir. Tellimagrandin I ve II bakımından zengin ceviz ekstreleri, HeLa hücrelerinde mitokondriyal solunumu baskılayarak ve apoptoza teşvik ederek sitotoksik etkiye neden olmaktadır (91). Ellagik asit, CaSki insan serviks karsinom hücrelerinde p21'i ve apoptoza indükleyerek hücre bölünmesini G₁ evresinde durdurmuştur (36).

Sigara içenlerde rahim ağzı kanseri riskinin artmasının sebebi, HPV enfeksiyonu varlığında sigara dumanının DNA hasarına yol açarak rahim ağzı hücrelerinde mutasyon oluşumunu indüklemesi olduğu bildirilmiştir. Ellagik asit, HPV16 ile transfekte edilmiş insan ECT1/E6 E7 ektoservikal hücrelerinde sigara dumanının neden olduğu DNA hasarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Bu etkinin muhtemelen ellagik asitin antioksidan ve serbest radikal süpürücü aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (92).

2.3.7. Akciğer kanseri

Akciğer kanseri dünya çapında en yaygın olarak görülen kanser türüdür. Akciğer kanserlerinin prognozu genelde kötüdür ve Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin açık ara önde gelen nedenidir. Bu nedenle, akciğer kanseri tedavisinde acilen bir ilerleme kaydetmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Nar ekstrelerinin *in vitro* ve hayvan modellerinde akciğer kanserine karşı antiproliferatif ve kemopreventif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (93). Bazı çalışmalar nar özünün hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak akciğer kanserini baskıladığını ve bunun içerdiği ellagitanninler sayesinde gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir. Zahin ve ark. (94), ellagik asit ve punikalajinin antimutajenik özellikte olduğunu, benzo(a)piren ile indüklenen DNA eklentilerinin oluşumunu önlediğini ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerine (A549 ve H1299) karşı antiproliferatif aktivite sergilediğini göstermişlerdir. Kuo ve ark. (95), *Terminalia arjuna* bitki kabuğundan elde edilen kasuarininin, A549 hücrelerinde ve insan meme adenokarsinomu hücrelerinde (MCF-7) mitozu G₀/G₁ fazında bloke ederek apoptotik süreci indüklediğini bulmuşlardır. Jjamun (*Syzygium cumini* L.) bitkisinin tohum ve posa kısımlarından elde edilen ellagik asidin A549 hücreleri üzerinde antiproliferatif aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (60).

2.3.8. Cilt kanseri

Cildin ultraviyole (UV) radyasyonuna uzun süre maruz kalması, foto yaşlanma ve fotokarsinogenez de dâhil olmak üzere çeşitli patolojik durumların oluşumuyla doğrudan doğruya bağlantılıdır. UV hasarı artan deride reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu arttırabilir. Yüksek oranda ellagitannin içeren nar meyve ekstresinin, UV ışınlarının yol açtığı patolojik sonuçlara karşı önemli bir koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Nar ekstresi, sahip olduğu antioksidan aktivite nedeniyle, tirozinaz aktivitesini inhibe ederek melanosit proliferasyonunu ve melanin sentezini azalttığı ve UV radyasyonuna maruz kalmanın neden olduğu cilt pigmentasyonunu engellediği gösterilmiştir (96).

Nar ekstresinin ve narda bulunan ellagitanninlerin, UVA ve UVB ışınlarına maruz kalmış insan cildinde serbest radikal oluşumunu ve matris metaloproteinazların

indüksiyonunu engellediği, c-Fos protein ekspresyonu ve c-Jun fosforilasyonunu azalttığı, DNA hasarını önlediği, cilt yanıklarından ve pigmentasyondan koruduğu ve sonuçta cilt kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (4,97). UVB ışınlarına maruz kalmış SKH-1 çıplak farelerde takviye olarak verilen nar ekstresinin tümör insidansını azalttığı, tümör gelişimini yavaşlattığı ve tümör boyutunu küçülttüğü görülmüştür (98).

2.4. Toksikolojik Çalışmalar

Ellagitanninler gerek profilaktik gerekse tedavi edici özellikleri nedeniyle diğer fitokimyasallara benzerlik gösterse de bazı çalışmalardan elde edilen veriler, tüketimlerinin sağlık açısından güvenilirliğini sorgulamaktadır (99). Genel olarak tanninler, protein prespitasyonu, enzim inhibisyonu ve mineral bağlama özellikleri nedeniyle hücreler ve dokular için toksik olabilir (100). Ayrıca, bir çalışmada nar hidroalkolik ekstraktının mutajenik, genotoksik ve klastojenik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (101). Ellagik asit ve gallik asit uygulamasının, Çin hamsteri B14 hücrelerinde DNA tek iplik kopmasına yol açarak sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (102). Bu veri, ellagik asidin mutajenitesinin olmadığını gösteren ve ellagitanninler de dâhil olmak üzere polifenollerin genotoksik ajanlara karşı DNA koruyucu aktivitesini ortaya koyan yüzlerce çalışma ile çelişmektedir. Filippich ve ark. (103), punikalajinin fare karaciğerinde lezyon oluşumuna ve şiddetli karaciğer nekrozuna yol açtığını bildirmiştir. Öte yanda bir başka çalışmada oral yoldan subkronik punikalajinin maruziyetinin hepatotoksisiteye ve ya nefrotoksisiteye yol açmadığı gösterilmiştir (104).

Ellagitanninler α -glukozidaz enzimini inhibe ettiklerinden dolayı Tip 2 Diyabet tedavisinde yardımcı ajan olarak önerilmiştir (105). Normalde α -glukosidaz inhibitörleri diyetle alındıkları zaman besin emiliminde bozulmaya, gastrointestinal rahatsızlıklara, gaz ve diyareye yol açabilir (106,107). Ancak, ellagitanninlerden zengin gıda ve meyvelerin tüketimlerinin bu tür yan etkilere yol açtığına dair herhangi bir rapor bildirilmemiştir.

Ellagitanninler, protein ile etkileşime girme ve belirli enzimleri inhibe etme yetenekleri nedeniyle hayvan diyetlerinde antinutrisyonel olarak da kullanılmaktadırlar. Yüksek konsantrasyonlarda tannin taşıyan diyetin uygulandığı hayvan modellerinde antinutrisyonel etkilerin görüldüğü ancak bu durumda dahi herhangi bir toksik etkinin meydana gelmediği rapor edilmiştir (108).

Bugüne kadar, ellagitanninlerin toksisitesi ve risk değerlendirmesi hakkında çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ellagitanninlerin diyetle alımı kültürler, topluluklar ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir (109). Özellikle kuzey ve batı toplumlarının beslenmesinde ellagitannin bakımından zengin gıdalar oldukça geniş bir yer tutmaktadır. Bu toplumlarda bile ellagitanninlerin ihmal edilebilir düzeyde tehditler oluşturduğu görülmektedir. Bu nedenle ellagitanninlerin hem sağlığı geliştirici hem de potansiyel kemopreventif besinler olarak kullanılabileceğini söylemek mümkündür (110,111). Bunun yanı sıra ellagitanninlerin toksikolojik açıdan güvenilirliğinin gösterilmesi ileride kanser tedavisinde kullanılmak üzere parenteral dozaj formlarının da geliştirilmesini sağlayabilecektir.

3. Sonuç

Bitkisel kaynaklı bileşiklerin hücre transformasyonunu ve kanser hücresi büyümesini değiştirme kapasitesi hakkında artan farkındalık ve bilgi birikimi, bu bileşiklerin kanserin hem profilaksisinde hem de tedavisinde işe yarayabileceğini göstermektedir. Ellagitanninler çeşitli kanser türlerine karşı kemopreventif ve muhtemel terapötik ajanlar olarak kabul edilmektedir. Ellagitanninler açısından zengin meyve ve sebzelerin tüketimi, kanserli hastaların sağ kalımlarını ve yaşam kalitelerini artırır artırmadığının anlaşılabilmesi için bu fitokimyasal grubundaki bileşiklerin antikanser aktivitesinin, sistemik biyoyararlanımlarının, optimal uygulama ve dozlama sürelerinin, toksisite ve yan etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Tek bir ellagitanninin veya farklı ellagitannin kombinasyonlarının antikanser aktiviteleri de ele alınmalıdır. Bunun için ellagitanninlerin klasik antineoplastik ilaçlarla kombine etmenin farmakolojik etkisi de dâhil, epidemiyolojik, klinik öncesi ve klinik çalışmaları içeren multidisipliner ve koordineli bir araştırma anlayışına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212-236. doi:10.3322/caac.20121
2. Durko L, Malecka-Panas E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2014;10(1):45-54. doi:10.1007/s11888-013-0203-4
3. Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C, Pouységu L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011;50(3):586-621. doi:10.1002/anie.201000044
4. Ismail T, Sestili P, Akhtar S. Pomegranate peel and fruit extracts: a review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *J Ethnopharmacol.* 2012;143(2):397-405. doi:10.1016/j.jep.2012.07.004
5. Landete JM. Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: a review about source, metabolism, functions and health. *Food Res Int.* 2011;44(5):1150-1160. doi: 10.1016/j.foodres.2011.04.027
6. Koponen JM, Happonen AM, Mattila PH, Törrönen AR. Contents of anthocyanins and ellagitannins in selected foods consumed in Finland. *J Agric Food Chem.* 2007;55(4):1612-1619. doi:10.1021/jf062897a
7. Mullen W, McGinn J, Lean ME, et al. Ellagitannins, flavonoids, and other phenolics in red raspberries and their contribution to antioxidant capacity and vasorelaxation properties. *J Agric Food Chem.* 2002;50(18):5191-5196. doi:10.1021/jf020140n
8. Gancel AL, Feneuil A, Acost, O, Pérez AM, Vaillant F. Impact of industrial processing and storage on major polyphenols and the antioxidant capacity of tropical highland blackberry (*Rubus adenotrichus*). *Food Res Int.* 2011;44(7):2243-2251. doi:10.1016/j.foodres.2010.06.013
9. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol.* 2007;109(2):177-206. doi:10.1016/j.jep.2006.09.006

10. Beekwilder J, Jonker H, Meesters P, Hall RD, van der Meer IM, Ric de Vos CH. Antioxidants in raspberry: on-line analysis links antioxidant activity to a diversity of individual metabolites. *J Agric Food Chem.* 2005;53(9):3313-3320. doi:10.1021/jf047880b
11. Lee JH, Johnson JV, Talcott ST. Identification of ellagic acid conjugates and other polyphenolics in muscadine grapes by HPLC-ESI-MS. *J Agric Food Chem.* 2005;53(15):6003-6010. doi:10.1021/jf050468r
12. Rangkadilok N, Worasuttayangkurn L, Bennett RN, Satayavivad J. Identification and quantification of polyphenolic compounds in Longan (*Euphoria longana* Lam.) fruit. *J Agric Food Chem.* 2005;53(5):1387-1392. doi:10.1021/jf0403484
13. Abe LT, Lajolo FM, Genovese MI. Comparison of phenol content and antioxidant capacity of nuts. *Food Sci Technol (Camp).* 2010;30(S1):254-259. doi:10.1590/S0101-20612010000500038
14. Kaume L, Howard LR, Devareddy L. The blackberry fruit: a review on its composition and chemistry, metabolism and bioavailability, and health benefits. *J Agric Food Chem.* 2012;60(23):5716-5727. doi:10.1021/jf203318p
15. Shi N, Clinton SK, Liu Z, et al. Strawberry phytochemicals inhibit azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colorectal carcinogenesis in Crj: CD-1 mice. *Nutrients.* 2015;7(3):1696-1715. doi:10.3390/nu7031696
16. Yoshida T, Ito H, Hatano T, et al. New hydrolyzable tannins, shephagenins A and B, from *Shepherdia argentea* as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1996;44(8):1436-1439. doi:10.1248/cpb.44.1436
17. Yoshida T, Hatano T, Ito H. Chemistry and function of vegetable polyphenols with high molecular weights. *Biofactors.* 2000;13(1-4):121-125. doi:10.1002/biof.5520130120
18. Harborne JB. *Plant Phenolics.* Volume 1 Academic Press Ltd.; Chicago, IL, USA: 1983.
19. Salminen JP, Karonen M. Chemical ecology of tannins and other phenolics: We need a change in approach. *Funct Ecol.* 2011;25(2):325-338. doi:10.1111/j.1365-2435.2010.01826.x
20. Gross GG. From lignins to tannins: forty years of enzyme studies on the biosynthesis of phenolic compounds. *Phytochemistry.* 2008;69(18):3018-3031. doi:10.1016/j.phytochem.2007.04.031
21. Larrosa M, García-Conesa MT, Espín JC, Tomás-Barberán FA. *Bioavailability and metabolism of ellagic acid and ellagitannins.* CRC Press; Boca Raton, FL, USA: 2012.
22. Quideau S. *Chemistry and Biology of Ellagitannins: An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols.* World Scientific; Hackensack, NJ, USA: 2009.
23. Okuda T, Yoshida T, Hatano T. Correlation of oxidative transformations of hydrolyzable tannins and plant evolution. *Phytochemistry.* 2000;55(6):513-529. doi:10.1016/s0031-9422(00)00232-6
24. Okuda T, Yoshida T, Ashida M, Yazaki K. Tannins of *Casuarina* and *Stachyurus* species. Part I. Structures of pendunculagin, casuarictin, strictinin, casuarinin,

- casuariin, and stachyurin. *J Chem Soc Perkin Trans.* 1983;1:1765-1772. doi:10.1039/p19830001765
25. Kaneshima T, Myoda T, Nakata M, Fujimori T, Toeda K, Nishizawa M. Antioxidant activity of C-glycosidic ellagitannins from the seeds and peel of camu-camu (*Myrciaria dubia*). *LWT Food Sci Technol.* 2016;69:76-81. doi:10.1016/j.lwt.2016.01.024
 26. Tanaka T, Ueda N, Shinohara H, Nonaka GI, Kouno I. Four new C-glycosidic ellagitannins, castacrenins DG, from Japanese chestnut wood (*castanea crenata* SIEB. Et ZUCC.) *Chem Pharm Bull.* 1997;45(11):1751-1755. doi:10.1248/cpb.45.1751
 27. Jiang ZH, Tanaka T, Kouno I I. Three novel C-glycosidic ellagitannins, rhoipteleanins H, I, and J, from rhoiptelea chiliantha. *J Nat Prod.* 1999;62(3):425-429. doi:10.1021/np980361g
 28. Clifford MN, Scalbert A. Ellagitannins-Nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric.* 2000;80(7):1118-1125. doi: 10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1118::AID-JSFA570>3.0.CO;2-9.
 29. Garcia-Muñoz C, Vaillant F. Metabolic fate of ellagitannins: implications for health, and research perspectives for innovative functional foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(12):1584-1598. doi:10.1080/10408398.2011.644643
 30. Bialonska D, Kasimsetty SG, Khan SI, Ferreira D. Urolithins, intestinal microbial metabolites of Pomegranate ellagitannins, exhibit potent antioxidant activity in a cell-based assay. *J Agric Food Chem.* 2009;57(21):10181-10186. doi:10.1021/jf9025794
 31. González-Barrio R, Borges G, Mullen W, Crozier A. Bioavailability of anthocyanins and ellagitannins following consumption of raspberries by healthy humans and subjects with an ileostomy. *J Agric Food Chem.* 2010;58(7):3933-3939. doi:10.1021/jf100315d
 32. Garcia-Munoz C, Hernández L, Pérez A, Vaillant F. Diversity of urinary excretion patterns of main ellagitannins' colonic metabolites after ingestion of tropical highland blackberry (*Rubus adenotrichus*) juice. *Food Res Int.* 2014;55:161-169. doi:10.1016/j.foodres.2013.10.049
 33. Larrosa M, Tomás-Barberán FA, Espín JC. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway. *J Nutr Biochem.* 2006;17(9):611-625. doi:10.1016/j.jnutbio.2005.09.004
 34. Seeram NP, Lee R, Scheuller HS, Heber D. Identification of phenolic compounds in strawberries by liquid chromatography electrospray ionization mass spectroscopy. *Food Chem.* 2006;97(1):1-11. doi:10.1016/j.foodchem.2005.02.047
 35. Heber D. Multitargeted therapy of cancer by ellagitannins. *Cancer Lett.* 2008;269(2):262-268. doi:10.1016/j.canlet.2008.03.043
 36. Narayanan BA, Geoffroy O, Willingham MC, Re GG, Nixon DW. p53/p21(WAF1/CIP1) expression and its possible role in G1 arrest and apoptosis in ellagic acid treated cancer cells. *Cancer Lett.* 1999;136(2):215-221. doi:10.1016/s0304-3835(98)00323-1

37. Lee SJ, Lee HK. Sanguin H-6 blocks endothelial cell growth through inhibition of VEGF binding to VEGF receptor. *Arch Pharm Res.* 2005;28(11):1270-1274. doi:10.1007/BF02978211
38. Gambari R, Hau DK, Wong WY, Chui CH. Sensitization of Hep3B hepatoma cells to cisplatin and doxorubicin by corilagin. *Phytother Res.* 2014;28(5):781-783. doi:10.1002/ptr.5049
39. Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better?. *Eur Urol.* 2013;63(5):810-820. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.012
40. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(1):61-68. doi:10.1093/jnci/92.1.61
41. Seeram NP, Aronson WJ, Zhang Y, et al. Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J Agric Food Chem.* 2007;55(19):7732-7737. doi:10.1021/jf071303g
42. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food.* 2004;7(3):274-283. doi:10.1089/jmf.2004.7.274
43. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Mukhtar H. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(41):14813-14818. doi:10.1073/pnas.0505870102
44. Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, et al. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* 2008;32(2):475-480.
45. Stolarczyk M, Piwowarski JP, Granica S, Stefańska J, Naruszewicz M, Kiss AK. Extracts from *Epilobium* sp. herbs, their components and gut microbiota metabolites of *Epilobium* ellagitannins, urolithins, inhibit hormone-dependent prostate cancer cells-(LNCaP) proliferation and PSA secretion. *Phytother Res.* 2013;27(12):1842-1848. doi:10.1002/ptr.4941
46. Walia H, Arora S. Terminalia chebula-A pharmacognostic account. *J Med Plant Res.* 2013;7(20):1351-1361. doi:10.5897/JMPR12.050
47. Saleem A, Husheem M, Härkönen P, Pihlaja K. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of Terminalia chebula retz. fruit. *J Ethnopharmacol.* 2002;81(3):327-336. doi:10.1016/s0378-8741(02)00099-5
48. Calixto JB. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(1-2):131-134. doi:10.1016/j.jep.2005.06.004
49. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology.* 1994;107(4):1183-1188. doi:10.1016/0016-5085(94)90246-1
50. Fajardo AM, Piazza GA. Chemoprevention in gastrointestinal physiology and disease. Anti-inflammatory approaches for colorectal cancer chemoprevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309(2):G59-G70. doi:10.1152/ajpgi.00101.2014

51. Madka V, Rao CV. Anti-inflammatory phytochemicals for chemoprevention of colon cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2013;13(5):542-557. doi:10.2174/15680096113139990036
52. Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J Agric Food Chem*. 2006;54(3):980-985. doi:10.1021/jf052005r
53. Kasimsetty SG, Bialonska D, Reddy MK, Ma G, Khan SI, Ferreira D. Colon cancer chemopreventive activities of pomegranate ellagitannins and urolithins. *J Agric Food Chem*. 2010;58(4):2180-2187. doi:10.1021/jf903762h
54. Sharma M, Li L, Celver J, Killian C, Kovoov A, Seeram NP. Effects of fruit ellagitannin extracts, ellagic acid, and their colonic metabolite, urolithin A, on Wnt signaling. *J Agric Food Chem*. 2010;58(7):3965-3969. doi:10.1021/jf902857v
55. Russo IH, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1998;3(1):49-61. doi:10.1023/a:1018770218022
56. Gebre-Medhin M, Kindblom LG, Wennbo H, Törnell J, Meis-Kindblom JM. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer. *Am J Pathol*. 2001;158(4):1217-1222. doi:10.1016/S0002-9440(10)64071-0
57. Chen Z, Gu K, Zheng Y, Zheng W, Lu W, Shu XO. The use of complementary and alternative medicine among Chinese women with breast cancer. *J Altern Complement Med*. 2008;14(8):1049-1055. doi:10.1089/acm.2008.0039
58. Brodie A, Sabnis G, Jelovac D. Aromatase and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;102(1-5):97-102. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.09.002
59. Kim ND, Mehta R, Yu W, et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;71(3):203-217. doi:10.1023/a:1014405730585
60. Aqil F, Gupta A, Munagala R, et al. Antioxidant and antiproliferative activities of anthocyanin/ellagitannin-enriched extracts from *Syzygium cumini* L. (Jamun, the Indian Blackberry). *Nutr Cancer*. 2012;64(3):428-438. doi:10.1080/01635581.2012.657766
61. Li L, Adams LS, Chen S, Killian C, Ahmed A, Seeram NP. Eugenia jambolana Lam. berry extract inhibits growth and induces apoptosis of human breast cancer but not non-tumorigenic breast cells. *J Agric Food Chem*. 2009;57(3):826-831. doi:10.1021/jf803407q
62. Shi L, Gao X, Li X, et al. Ellagic Acid Enhances the Efficacy of PI3K Inhibitor GDC-0941 in Breast Cancer Cells. *Curr Mol Med*. 2015;15(5):478-486. doi:10.2174/1566524015666150505161046
63. Barrajón-Catalán E, Fernández-Arroyo S, Saura D, et al. Cistaceae aqueous extracts containing ellagitannins show antioxidant and antimicrobial capacity, and cytotoxic activity against human cancer cells. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(8-9):2273-2282. doi:10.1016/j.fct.2010.05.060

64. Miyamoto K, Nomura M, Sasakura M, et al. Antitumor activity of oenothain B, a unique macrocyclic ellagitannin. *Jpn J Cancer Res.* 1993;84(1):99-103. doi:10.1111/j.1349-7006.1993.tb02790.x
65. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2241-2252. doi:10.1056/NEJMra035010
66. De Stefani E, Barrios E, Fierro L. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk. III: Oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 1993;29A(5):763-766. doi:10.1016/s0959-8049(05)80363-6
67. Stoner GD, Chen T, Kresty LA, Aziz RM, Reinemann T, Nines R. Protection against esophageal cancer in rodents with lyophilized berries: potential mechanisms. *Nutr Cancer.* 2006;54(1):33-46. doi:10.1207/s15327914nc5401_5
68. Kresty LA, Morse MA, Morgan C, et al. Chemoprevention of esophageal tumorigenesis by dietary administration of lyophilized black raspberries. *Cancer Res.* 2001;61(16):6112-6119.
69. Bishayee A, Haskell Y, Do C, et al. Potential Benefits of Edible Berries in the Management of Aerodigestive and Gastrointestinal Tract Cancers: Preclinical and Clinical Evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(10):1753-1775. doi:10.1080/10408398.2014.982243
70. Mandal S, Stoner GD. Inhibition of N-nitrosobenzylmethylamine-induced esophageal tumorigenesis in rats by ellagic acid. *Carcinogenesis.* 1990;11(1):55-61. doi:10.1093/carcin/11.1.55
71. Daniel EM, Stoner GD. The effects of ellagic acid and 13-cis-retinoic acid on N-nitrosobenzylmethylamine-induced esophageal tumorigenesis in rats. *Cancer Lett.* 1991;56(2):117-124. doi:10.1016/0304-3835(91)90085-v
72. Stoner GD, Morse MA. Isothiocyanates and plant polyphenols as inhibitors of lung and esophageal cancer. *Cancer Lett.* 1997;114(1-2):113-119. doi:10.1016/s0304-3835(97)04639-9
73. Wang LS, Dombkowski AA, Seguin C, et al. Mechanistic basis for the chemopreventive effects of black raspberries at a late stage of rat esophageal carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 2011;50(4):291-300. doi:10.1002/mc.20634
74. Liu H, Li J, Zhao W, et al. Fatty acid synthase inhibitors from *Geum japonicum* Thunb. var. *chinense*. *Chem Biodivers.* 2009;6(3):402-410. doi:10.1002/cbdv.200700462
75. Zhang Y, Seeram NP, Lee R, Feng L, Heber D. Isolation and identification of strawberry phenolics with antioxidant and human cancer cell antiproliferative properties. *J Agric Food Chem.* 2008;56(3):670-675. doi:10.1021/jf071989c
76. Weisburg JH, Schuck AG, Reiss SE, et al. Ellagic Acid, a Dietary Polyphenol, Selectively Cytotoxic to HSC-2 Oral Carcinoma Cells. *Anticancer Res.* 2013;33(5):1829-1836.
77. Zhu X, Xiong L, Zhang X, Shi N, Zhang Y, Ke J, Sun Z, Chen T. Lyophilized strawberries prevent 7, 12-dimethylbenz (α) anthracene (DMBA)-induced oral squamous cell carcinogenesis in hamsters. *J Funct Foods.* 2015;15:476-486. doi:10.1016/j.jff.2015.03.011
78. Vidya Priyadarsini R, Kumar N, Khan I, Thiyagarajan P, Kondaiah P, Nagini S. Gene expression signature of DMBA-induced hamster buccal pouch

- carcinomas: modulation by chlorophyllin and ellagic acid. *PLoS One*. 2012;7(4):e34628. doi:10.1371/journal.pone.0034628
79. Anitha P, Priyadarsini RV, Kavitha K, Thiyagarajan P, Nagini S. Ellagic acid coordinately attenuates Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling pathways to induce intrinsic apoptosis in an animal model of oral oncogenesis. *Eur J Nutr*. 2013;52(1):75-84. doi:10.1007/s00394-011-0288-y
 80. Ding Y, Yao H, Yao Y, Fai LY, Zhang Z. Protection of dietary polyphenols against oral cancer. *Nutrients*. 2013;5(6):2173-2191. Published 2013 Jun 14. doi:10.3390/nu5062173
 81. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, Vollset SE, Ozgoren AA, Abdalla S, Abd-Allah F. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
 82. Oh GS, Pae HO, Oh H, et al. In vitro anti-proliferative effect of 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-beta-D-glucose on human hepatocellular carcinoma cell line, SK-HEP-1 cells. *Cancer Lett*. 2001;174(1):17-24. doi:10.1016/s0304-3835(01)00680-2
 83. Yin S, Dong Y, Li J, Lü J, Hu H. Penta-1,2,3,4,6-O-galloyl-beta-D-glucose induces senescence-like terminal S-phase arrest in human hepatoma and breast cancer cells. *Mol Carcinog*. 2011;50(8):592-600. doi:10.1002/mc.20743
 84. Hau DK, Zhu GY, Leung AK, et al. In vivo anti-tumour activity of corilagin on Hep3B hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine*. 2010;18(1):11-15. doi:10.1016/j.phymed.2010.09.001
 85. Ming Y, Zheng Z, Chen L, et al. Corilagin inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation by inducing G2/M phase arrest. *Cell Biol Int*. 2013;37(10):1046-1054. doi:10.1002/cbin.10132
 86. Zhang TT, Yang L, Jiang JG. Effects of thoningianin A in natural foods on apoptosis and cell cycle arrest of HepG-2 human hepatocellular carcinoma cells. *Food Funct*. 2015;6(8):2588-2597. doi:10.1039/c5fo00388a
 87. 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
 88. Ramasamy S, Abdul Wahab N, Zainal Abidin N, Manickam S, Zakaria Z. Growth inhibition of human gynecologic and colon cancer cells by *Phyllanthus watsonii* through apoptosis induction. *PLoS One*. 2012;7(4):e34793. doi:10.1371/journal.pone.0034793
 89. Ross HA, McDougall GJ, Stewart D. Antiproliferative activity is predominantly associated with ellagitannins in raspberry extracts. *Phytochemistry*. 2007;68(2):218-228. doi:10.1016/j.phytochem.2006.10.014
 90. Wang CC, Chen LG, Yang LL. Camelliin B induced apoptosis in HeLa cell line. *Toxicology*. 2001;168(3):231-240. doi:10.1016/s0300-483x(01)00452-8

91. Le V, Esposito D, Grace MH, et al. Cytotoxic effects of ellagitannins isolated from walnuts in human cancer cells. *Nutr Cancer*. 2014;66(8):1304-1314. doi:10.1080/01635581.2014.956246
92. Mokhtar A, Ravoori S, Vadhanam MV, Gairola CG, Gupta RC. Cigarette smoke-induced DNA damage and repair detected by the comet assay in HPV-transformed cervical cells. *Int J Oncol*. 2009;35(6):1297-1304. doi:10.3892/ijo_00000447
93. Khan N, Afaq F, Kweon MH, Kim K, Mukhtar H. Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice. *Cancer Res*. 2007;67(7):3475-3482. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3941
94. Zahin M, Ahmad I, Gupta RC, Aqil F. Punicalagin and ellagic acid demonstrate antimutagenic activity and inhibition of benzo(a)pyrene induced DNA adducts. *Biomed Res Int*. 2014;2014:467465. doi:10.1155/2014/467465
95. Kuo PL, Hsu YL, Lin TC, Lin LT, Chang JK, Lin CC. Casuarinin from the bark of *Terminalia arjuna* induces apoptosis and cell cycle arrest in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells. *Planta Med*. 2005;71(3):237-243. doi:10.1055/s-2005-837823
96. Yoshimura M, Watanabe Y, Kasai K, Yamakoshi J, Koga T. Inhibitory effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005;69(12):2368-2373. doi:10.1271/bbb.69.2368
97. Afaq F, Zaid MA, Khan N, Dreher M, Mukhtar H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp Dermatol*. 2009;18(6):553-561. doi:10.1111/j.1600-0625.2008.00829.x
98. Afaq F, Zaid M, Khan N, Syed D, Yun JM, Sarfaraz S, Suh Y, Mukhtar H. Inhibitory effect of oral feeding of pomegranate fruit extract on UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 hairless mice; Proceedings of the 99th AACR Annual Meeting; San Diego, CA, USA. 12–16 April 2008; Philadelphia, PA, USA; San Diego, CA, USA: AACR Publications; p. 1246.
99. Chung KT, Wei CI, Johnson MG. Are tannins a double-edged sword in biology and health? *Trends Food Sci Technol*. 1998;9(4):168-175. doi:10.1016/S0924-2244(98)00028-4
100. Mennen LI, Walker R, Bennetau-Pelissero C, Scalbert A. Risks and safety of polyphenol consumption. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1 Suppl):326S-329S. doi:10.1093/ajcn/81.1.326S
101. Sánchez-Lamar A, Fonseca G, Fuentes JL, et al. Assessment of the genotoxic risk of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. *J Ethnopharmacol*. 2008;115(3):416-422. doi:10.1016/j.jep.2007.10.011
102. Labieniec M, Gabryelak T. Effects of tannins on Chinese hamster cell line B14. *Mutat Res*. 2003;539(1-2):127-135. doi:10.1016/s1383-5718(03)00161-x
103. Filippich LJ, Zhu J, Oelrichs P, et al. Hepatotoxic and nephrotoxic principles in *Terminalia oblongata*. *Res Vet Sci*. 1991;50(2):170-177. doi:10.1016/0034-5288(91)90101-s

104. Cerdá B, Cerón JJ, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. *J Agric Food Chem.* 2003;51(11):3493-3501. doi:10.1021/jf020842c
105. McDougall GJ, Shpiro F, Dobson P, Smith P, Blake A, Stewart D. Different polyphenolic components of soft fruits inhibit alpha-amylase and alpha-glucosidase. *J Agric Food Chem.* 2005;53(7):2760-2766. doi:10.1021/jf0489926
106. Godbout A, Chiasson JL. Who should benefit from the use of alpha-glucosidase inhibitors?. *Curr Diab Rep.* 2007;7(5):333-339. doi:10.1007/s11892-007-0055-x
107. Li H, Tanaka T, Zhang YJ, Yang CR, Kouno I, Rubusuaviins A-F, monomeric and oligomeric ellagitannins from Chinese sweet tea and their alpha-amylase inhibitory activity. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2007;55(9):1325-1331. doi:10.1248/cpb.55.1325
108. Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds- Nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J Sci Food Agric.* 2000;80(7):1094-1117. doi:10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1
109. Murphy MM, Barraji LM, Spungen JH, Herman DR, Randolph RK. Global assessment of select phytonutrient intakes by level of fruit and vegetable consumption. *Br J Nutr.* 2014;112(6):1004-1018. doi:10.1017/S0007114514001937
110. Ovaskainen ML, Törrönen R, Koponen JM, et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. *J Nutr.* 2008;138(3):562-566. doi:10.1093/jn/138.3.562
111. Radtke J, Linseisen J, Wolfram G. Phenolsäurezufuhr Erwachsener in einem bayerischen Teilkollektiv der Nationalen Verzehrsstudie (Phenolic acid intake of adults in a Bavarian subgroup of the national food consumption survey). *Z Ernährungswiss.* 1998;37(2):190-197. doi:10.1007/s003940050016

BÖLÜM 10

ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ-HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA TANI, DEĞERLENDİRME VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Diagnosis, Assessment and Current Treatment Approaches in Adult Attention Deficit-Hyperactivity Disorder

Necati Serkut Bulut

*(Uzm. Dr.) Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği
e-mail: serkut.bulut@marmara.edu.tr*

Orcid: 0000-0003-3044-3999

1. Giriş

Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yakın zamana dek çocukluk ve ergenlik çağına özgü olan ve yetişkinlik dönemi itibarıyla klinik etkilerini önemli ölçüde yitiren nörogelişimsel bir bozukluk olarak kabul edilegelmiştir. Gerçekten de son derece zengin bir literatürle desteklenen DEHB'nin çocukluk çağındaki belirtilerine yönelik klinik gözlem ve tanımlamaların 1930'lu yıllara uzandığı, buna karşın bozukluğun erişkin çağıdaki yansımaları ve tedavisine yönelik bilgilerin 2000'lerin başına dek son derece kısıtlı düzeyde kaldığı görülmektedir. Son yirmi yılda yürütülen bir çok araştırma, DEHB'nin persistan doğasına işaret eden, bir başka deyişle belirtilerin erişkin döneme taşındığını tutarlı şekilde destekleyen sonuçlar ortaya koymuştur (1, 2).

Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın dördüncü edisyonunda (DSM IV) bozukluğun süreğen seyrine atıfta bulunulmuş olsa da, DEHB'nin erişkin dönemde teşhisine yönelik ifadelerle ilk kez 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te yer verilmiştir. DSM-5'in beraberinde getirdiği bir diğer önemli değişiklik DEHB'nin "Tanısı İlk Kez Çocukluk/Ergenlik Döneminde Konan Bozukluklar" tanı kategorisinden çıkartılarak "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmış olmasıdır (3). Söz konusu düzenlemeler bozukluğun tanı kriterleri ve kavramsal çerçevesinde belirgin bir değişikliğe yol açmış görünmese de, erişkin DEHB'ye yönelik ilginin gerek araştırma gerekse klinik uygulama sahasında her geçen gün artış gösterdiği dikkat çekmektedir.

Erişkin DEHB'nin epidemiyolojisi ve prevalansı ile ilişkili çalışmalarda ortaya konan bulguların, olasılıkla metodolojik farklılıkların da etkisiyle, son derece değişken olduğu görülmektedir. Birlikte ele alındığında, uzunlamasına izlem çalışmalarından elde edilen sonuçlar çocukluk çağında DEHB tanısı almış bireylerin üçte ikisinin erişkin çağıda da işlevselliklerini bozacak düzeyde belirtiler taşıdığına işaret etmektedir.

Tüm alt türlerle birlikte değerlendirildiğinde DEHB'nin erişkinlerdeki prevalansının %2.5-%5.2 arasında olduğu düşünülmektedir (4). Öte yandan DSM-5'te değişikliğe uğrayan yenilenmiş tanı kriterleri nedeniyle, güncel araştırmalarda erişkin DEHB prevalansının geçmişte bildirilen değerlerin üzerine çıkması olası gözükmemektedir (5).

Erişkin DEHB hakkında klinisyenler arasındaki yaygın kanı, söz konusu durumun çocukluk çağında başlangıç gösteren nörogelişimsel bozukluğun bir uzantısı olduğu, bir başka deyişle etyolojik açıdan çocukluk dönemindeki DEHB'den farklı bir klinik sendroma karşılık gelmediği yönündedir. Öyle ki farklı ülkelerde yürütülen geniş örneklemli bir çok izlem çalışmasında çocukluk çağında DEHB tanısı alanlar arasında erişkin çağda tanı kriterlerini karşılayanların oranı %15 ila %80 arasında bildirilmiştir (6).

Diğer taraftan, Moffitt ve ark. tarafından Yeni Zelanda örnekleminde yürütülen yakın tarihli bir prospektif kohort çalışmasında çocukluk çağı DEHB tanısı olanların yalnızca %5'inin erişkin çağda da tanıya sahip olduğu, erişkin DEHB tanısı olanların ise %90'ının çocukluk çağı DEHB öyküsüne sahip olmadığı ortaya konmuştur (7). Benzer şekilde Brezilya ve Birleşik Krallık'ta yürütülen geniş tabanlı prospektif araştırmalardan elde edilen bulgular DEHB'nin erişkin çağda başlangıç gösterebileceğine işaret etmekle kalmamış, erişkin DEHB'nin etyolojik açıdan farklı bir klinik sendrom olabileceği yönünde güncel tartışmaları da beraberinde getirmiştir (8, 9).

DEHB'nin üç alt-türü içerisinde dikkat eksikliği baskın alt-türün erişkin dönemde en yaygın klinik prezantasyon olduğu (%47) görülmektedir(10). Bu durumun olası sebeplerinden birisi, hiperaktivite-impulsivite belirtilerinin ilerleyen yaş ile yatışma gösterirken, dikkat ve ilişkili bilişsel fonksiyonlara yönelik ihtiyacın erişkin yaşam sorumlulukları ve çalışma hayatı nedeniyle ön plana çıkmasıdır. Yine çocukluk çağında belirgin şekilde asimetric olan cinsiyetler arası dağılımın da (erkeklerde kızların üç katı kadar) erişkin dönem DEHB'de çok daha dengeli seyrettiği dikkat çekmektedir. Bu durum ise, çocukluk çağında kızlarda dikkat eksikliği belirtilerinin ön planda seyretmesi, yine kız çocuklarının sorunlarını dışa vurmada görece kaçınan davranışları itibarıyla DEHB ile ilişkili belirtilerinin ebeveyn ve öğretmenlerin dikkatinden daha kolay kaçması ile kısmen ilişkilendirilebilir. Bir başka deyişle, yetişkin yaşama geçişle dikkat eksikliği ile ilişkili sorunlar ve bunların işlevsellik üzerindeki etkilerinin daha belirgin hale gelmesi, yeni tanı alan erişkinler arasında kadınların oranının daha yüksek olmasına zemin hazırlıyor görülmektedir (5).

2. Erişkin DEHB'nin Klinik Prezantasyonu

Erişkin DEHB'de belirtiler, dürtü ve davranış kontrolü ile ilgili sorunların çok daha belirgin şekilde gözlemlenebildiği çocukluk çağındakinden farklı olarak daha silik ve değişken görünümlere sahip olabilir. Emosyon disregülasyonu, yürütücü işlevlerle ilgili sorunlar, uyku problemleri ve aşırı zihinsel gezinme gibi belirtiler erişkin DEHB açısından önemli klinik ipuçları olabilir. Hiperaktivite ile ilişkili belirtiler, kişilerin süregelen biçimde huzursuz ya da konuşkan olmaları, toplantı ya da sinema gibi uzun süre hareketsiz kalmayı gerektiren etkinlikler esnasında yerlerinde durmakta zorlanmaları şeklinde kendini gösterebilir. Sabırsızlık, sonunu düşünmeden ani kararlar alma eğilimi, sürekli iş değiştirme, düzenli ilişki yürütememe gibi yakınmalar dürtüsellik

alanındaki sorunlara işaret ediyor olabilir. Benzer şekilde dikkatin sürekli çelilmesi, aşırı zihinsel gezinme, sıkılganlık, sorumluluklarını devamlı olarak erteleme eğilimi, işlerini organize etme ve düzene oturtmakla ilişkili süregelen zorluklar dikkat eksikliği alanındaki belirtilerin klinik yansımaları olarak ele alınabilir (6, 11).

Erişkin DEHB, çoğu durumda bireyin yaşamındaki farklı işlevsellik alanlarında belirgin sorunları beraberinde getirir. DEHB'li genç yetişkinlerin üniversiteye kaydolma oranlarının daha düşük olduğu, üniversite yaşamında da akademik başarılarının ve mezuniyet oranlarının daha düşük seyrettiği bilinmektedir. Mezuniyet sonrası dönemde de DEHB tanılı erişkinlerin iş başvurusu, istihdam, genel performans düzeyleri ve mesleki kariyerlerini içeren çok çeşitli alanlarda zorluklar yaşamaya devam ettikleri görülmektedir. Birçok araştırma, DEHB tanılı bireylerin işsizlik oranının daha yüksek olduğuna, işlerinde daha düşük performans sergilediklerine, daha fazla devamsızlık yaptıklarına, daha sık iş değiştirdiklerine ve iş kazalarına daha yatkın olduklarına işaret etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü bünyesinde yürütülen bir araştırmada, tüm çalışanların yaklaşık %3.5'inin DEHB tanısı olabileceği, bu kişilerin son derece küçük bir kısmının tedavi altında oldukları, ayrıca bu kişilerde hastalık izni ve işe devamsızlık oranlarının belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir(5, 12).

DEHB'li erişkinler için bir diğer sorun alanı emasyon regülasyonundaki belirgin zorluklar ve kişiler arası ilişkilerde yaşanan sıkıntılardır. DEHB tanılı erişkinler duygudurum dalgalanmaları, duygusal tepkisellik, sinirlilik, ani öfke patlamaları, stresli durumlarla baş etmede güçlükleri gibi yakınmaları sıklıkla dile getirirler. Bu belirtiler aile içi ve arkadaşlar arasında olduğu kadar, romantik ve mesleki alanlarda da kişiler arası ilişkileri derinden etkileyebilir. Sağlıklı ve uzun süreli ilişkilerin kurulamaması, DEHB'de bildirilen daha sık boşanma oranlarıyla da ilişkili görünmektedir (13). Son olarak DEHB'li erişkinler, anne/baba sorumluluğunu üstlenme ve sağlıklı ebeveyn-çocuk ilişkisini tesis etmede daha fazla zorluk yaşama eğilimindedirler. Bu çok boyutlu durumun olası sebepleri arasında kalıtsal faktörlerin DEHB etyolojisindeki kısmi rolü de gösterilebilir. Öyle ki, DEHB tanılı çocukların yaklaşık 1/5'inin ebeveynlerinde de DEHB tanısı bulunduğu gösterilmiştir (5).

DEHB, erişkin yaşamda tehlikeli davranış paterni ve çeşitli alanlarda kaza maruziyeti açısından da belirgin şekilde yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar tehlikeli şekilde ve/veya yüksek hızda araç kullanma, trafik kazaları, kaza ile kendini yaralama ve yanıklar gibi çok çeşitli durumları içerebilmektedir (14, 15). Kaza ile yaralanma nedeniyle travma cerrahisi ünitesine başvuran hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada hastaların %6.5'inin DEHB tanılı olduğu, bu kişilerin tanısı olmayanlara kıyasla kaza esnasında belirgin düzeyde yüksek dikkat çelilmesi, stres ya da kendine fazlaca güvenme gibi durumlar tanımladıkları ortaya konmuştur (16). DEHB'li bireylerde yüksek kaza oranlarıyla ilişkili bir diğer durum bu kişilerde alkol ve madde kullanımı (AMKB) oranlarının topluma kıyasla daha belirgin düzeyde yüksek olmasıdır. Çocukluktan yetişkinliğe geçişle paralel olarak ortaya çıkan yaşam tarzı değişiklikleri ve alkol-maddeye erişimin daha kolay sağlanabilmesi, emasyon regülasyonu ve dürtü kontrolü alanlarında zaten sorun yaşamakta olan birçok DEHB'li bireyin erişkin yaşamda söz konusu maddelere yoğun şekilde yönelmesine zemin hazırlar. Gerçekten de AMKB tanısı olan bireyler arasında madde kullanımı

başlangıç yaşının DEHB komorbiditesi olanlarda daha erken, klinik şiddetin ise daha ağır olduğu gösterilmiştir (17).

DEHB tanılı erişkinlerde gözlemlenen artmış kriminalite (yüksek suç işleme eğilimleri) hakkındaki bulgular görece tartışmalıdır. Geçmiş araştırmalarda, cezaevinde bulunan erkek mahkumlarda DEHB prevalansının %40'a varan oranlara ulaşabildiği bildirilmiş olsa da, davranım bozukluğu komorbiditesi hariç tutulduğunda DEHB'nin diğer psikiyatrik bozukluklara kıyasla hapis cezasına çarptırılma açısından herhangi risk artışı ile ilişkili bulunmadığı ortaya konmuştur (18, 19).

3. Komorbidite

Erişkin DEHB ile ilişkili bir diğer önemli klinik durum, oranı %80'lere varan yaygın psikiyatrik komorbiditedir. DEHB'li bireylerde AMKB'nin yanı sıra duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve yeme bozuklukları eş tanı oranları anlamlı şekilde yüksektir. Ek olarak DEHB tanısı olanlar arasında antisosyal ve borderline kişilik bozukluğu başta olmak üzere kişilik bozukluğu ek tanısının daha yaygın olduğu bildirilmiştir (20). DEHB ve eş tanı durumların belirti kümeleri arasındaki örtüşme, söz konusu durumların teşhisini ve etkili şekilde tedavisini güçleştiren yaygın bir klinik problemdir (21).

Erişkin DEHB'de psikiyatrik bozukluklar dışında ek tıbbi komorbiditenin de %60-70 oranına varan yaygınlıkta olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar, erişkin DEHB tanılı hastalarda obezite, insomni ve astım riskinin belirgin düzeyde artmış olduğuna işaret etmektedir (22, 23).

4. Tanı ve İzlemede Kullanılan Araçlar

Erişkin DEHB'nin teşhisi ve tedavi yanıtının izleminde klinisyenlerin farklı alanlardaki ihtiyaçlarını karşılamak üzere geliştirilmiş çok sayıda yapılandırılmış görüşme, DSM tabanlı belirti envanteri ve tarama ölçeği bulunmaktadır. DEHB ile ilişkili olarak yürütücü işlevler ve yaşam kalitesi gibi farklı ek alanların değerlendirilmesine yönelik çeşitli enstrümanlar da mevcuttur.

Ölçüm araçlarının kullanımı standart bir prosedüre tabi olmayıp uygulanan tedavi protokolleri, hastanın klinik özellikleri, klinisyenin tercihi ve diğer bağlamsal özelliklere göre değişkenlik gösterebilir. Tanı ve izlem sürecinde ölçüm araçlarının sistematik biçimde kullanılması tanı güvenilirliğini arttırmının yanı sıra hastaların tedavi konusundaki özelleşmiş ihtiyaçlarının belirlenerek gerekli müdahalelerin uygun zamanda yapılmasına katkı sağlar. Erişkin ADHD'de kullanılan başlıca ölçüm araçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Erişkin DEHB'de kullanılan ölçüm araçları

Ölçek	Uygulama şekli	Temel özellikler
<i>Yapılandırılmış tanısal görüşmeler</i>		
DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5), Erişkin DEHB Modülü	Klinisyen tarafından	DSM-5 kriterleri

Erişkin DEHB için Tanısal Görüşme (DIVA)	Klinisyen tarafından	DSM-IV kriterleri
DEHB Yaşam Boyu İşlevsellik Görüşmesi (ALFI)	Klinisyen tarafından	DSM-5 kriterleri
<i>Belirti değerlendirme ve tarama ölçekleri</i>		
Erişkin DEHB Kendi Bildirim Tarama Ölçeği (ASRS)	Öz bildirim	DSM-IV kriterleri
DSM-5 için Erişkin DEHB Öz-bildirim Tarama Ölçeği (ASRS-5)	Öz bildirim	DSM-5 kriterleri
Barkley Erişkin DEHB Değerlendirme Ölçeği IV (BAARS-IV)	Farklı bildirim versiyonları	DSM-IV kriterleri
<i>Erişkin DEHB envanterleri</i>		
Brown Dikkat Eksikliği Bozuklukları Ölçekleri- Erişkin Versiyonu (BADDS)	Öz bildirim ya da görüşmeci tarafından	Brown yürütücü işlev modeli temelli
Conner Erişkin DEHB Değerlendirme Ölçekleri (CAARS)	Öz bildirim ya da görüşmeci tarafından	Yaş ve cinsiyete göre norm temelli
<i>İşlevsellik kaybı/yaşam kalitesi ölçekleri</i>		
Erişkin DEHB Yaşam Kalitesi Ölçeği (AAQoL)	Öz bildirim	Esenlik ve genel yaşam kalitesine dair dört temel alan

5. Tedavi

Erişkin DEHB hakkındaki bir çok çalışma, farmakoterapinin bozukluğun çekirdek belirtileri üzerinde çocuk/ergenlik dönemindekine benzer düzeyde tedavi etkinliği gösterebileceğine işaret etmektedir. Tedavi almayan kişiler AMKB, kazalar, suç işleme gibi olumsuz yaşam olaylarına maruziyet açısından belirgin düzeyde artmış riske sahip olmanın yanı sıra mesleki ve akademik alanlarda da entelektüel kapasitelerinin altında performans sergilemektedir. Erişkin DEHB’de, diğer birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, çok boyutlu bir değerlendirme ve tedavi yaklaşımı esastır. Birçok durumda farmakoterapinin yanı sıra psikoeğitim, bilişsel davranışçı terapi ve kişiler arası ilişkilere odaklanan psikososyal müdahalelerin bir arada uygulanması gereklidir. Farmakoterapi ile huzursuzluk, dikkat eksikliği vb. belirtilerin kontrol altına alınmasını takiben sosyal becerilerin geliştirilmesi, kişiler arası ilişkilerin güçlendirilmesi ve gündelik işlerin organize edilmesine yönelik stratejiler davranışçı perspektiften ele alınmalıdır. Erişkin DEHB’de eş tanıların istisnadan ziyade bir kural olduğu mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve gerekli müdahaleler bütüncül tedavi planına dahil edilmelidir. Ağır şiddetteki komorbid klinik durumlar ayrı tutulmak

kaydıyla, eşlik eden hafif şiddetteki depresyon ya da anksiyete belirtilerinin DEHB'ye yönelik tedavi müdahaleleriyle kendiliğinden ortadan kalkması olasıdır (5).

5.1. Stimülanlar

Uyarıcılar olarak da bilinen bu ilaç grubu metilfenidat başta olmak üzere dekstroamfetamin gibi amfetaminleri, karışık amfetamin tuzlarını ve lisdeksamfetamin dimesilat gibi ön ilaçları içerir. Etkinlik, tolerabilite ve güvenlik üzerine kapsamlı veri ve klinik kanıtlar itibarıyla stimülanlar, erişkin DEHB'de ilk sıra tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (24). Kullanımda bulunan ve salınım özelliklerine göre değişkenlik gösteren (hızlı, orta hızda ya da uzatılmış salınım vb.) farmasötik formlar, klinisyenlere hastaların ihtiyaçlarına karşılık verecek şekilde ayarlama yapma imkanı sunmaktadır. Erişkinlerin genellikle daha uzun süreli -kimi zaman gün boyu süren- aktivitelere dahil olmaları itibarıyla hızlı salınımlı formların tekrarlayan dozlar halinde uygulanması çoğu durumda bir gerekliliktir. Etkinlikleri 6-14 saate yayılan uzamış salınımlı formlar ise, tek doz kullanım kolaylığı sunmaları ve gün içi dalgalanmaları önlemeleri bakımından avantaj sağlayabilirler. Erişkin DEHB'de stimülan grubu ilaçların etkinliği, non-stimülan ajanlara kıyasla belirgin şekilde yüksek gözükmeyle birlikte geçerli tedavilerin tamamı plasebodan belirgin şekilde üstündür. Erişkin DEHB'de metilfenidat için önerilen tedavi şablonları ve pozoloji ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte genel kabul gören günlük doz aralığı 0.3 ila 1.5 mg/kg'dir. İlaç uygulamasında dozun bireye özgü olarak ve titre edilerek ayarlanması, önceden belirlenmiş standart doz yaklaşımı yerine etkinlik, yan etki ve tolerabilitenin gözetilmesi esastır (11).

Stimülanların advers etkileri, genellikle merkezi ve periferik katekolaminerjik sistem üzerindeki etkinlikleri üzerinden şekillenmekte ve sıklıkla hafif-orta şiddette ve geçici olma eğilimindedir. En sık yan etkiler arasında karın ağrısı, iştahsızlık, kabızlık, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik, sinirlilik, mide bulantısı ve çarpıntı yer almaktadır. Kardiyovasküler sistem (KVS) yan etkileri ise en sık sistolik kan basıncı artışı (ortalama 2 mm Hg) ve kalp atım hızında yükselmedir (ortalama 5 atım/dk). KVS ile ilişkili problemlerin yaş ile artış gösterdiği göz önünde bulundurularak, özellikli durumlarda ilaç tedavisi detaylı muayene ve yakın monitörizasyon koşulluyla başlanmalıdır (5, 25).

5.1.1. Metilfenidat

Metilfenidat, erişkin DEHB'de en sık tercih edilen tedavi ajanı olmayı sürdürmektedir. Bir çok randomize kontrollü çalışma metilfenidatın klinik olarak belirgin iyileşme sağladığına işaret etmektedir. Öte yandan metilfenidatın klinik etkinlik düzeyine yönelik bulgular görece tutarsızlık göstermektedir. Faraone ve ark. meta-analizlerinde 0.9 puanlık bir etki büyüklüğü ve anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi bildirilmiş olmasına karşın (26), Koesters ve ark. tarafından yürütülen daha ileri tarihli bir meta-analiz çalışmasının bulguları 0.42 puanlık orta düzeyde bir etkinlik ve doz bağımlı olmayan tedavi yanıtına işaret etmiştir (27). Son olarak Castells ve ark. geçmiş çalışma bulgularındaki tutarsızlıkların metodolojik kısıtlılıklar ve çalışma tasarımları ile ilgili sorunlardan kaynaklandığı öne sürmüştür; meta-regresyonlarında doz yanıt ilişkisi gösteren MF'nin ortalama etkinliğini 0.58 puan olarak bildirmiştir (28).

Erişkin DEHB tedavisinde metilfenidatın kullanımıyla ilgili yaygın çekincelerinden birisi de ilacın kötüye kullanım potansiyelidir. Öte yandan metilfenidat kullanımının DEHB'li hastalarda herhangi bir stimülan ya da madde bağımlılığına yol açmadığı gibi, self-medikasyon amacıyla psikoaktif maddelere yönelmiş olan DEHB'li bireylerin madde kullanımını azaltmalarına katkı sağladığı yönünde kanıtlar mevcuttur. Son olarak, cezaevi örneklemelerinde komorbid davranım bozukluğu ile birlikte prevalansı %45'lere varan DEHB tanılı mahkumların tedavisinde metilfenidat kullanımının hem kısa, hem de uzun vadede etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir. Metilfenidat, erişkin DEHB'de yalnızca bozuklukla ilişkili çekirdek belirtilerde iyileşme sağlamakla kalmaz, aynı zamanda emosyonel ve davranışsal problemler üzerinde ve sosyal işlevsellik alanlarında sıklıkla olumlu etkiler gösterir (5, 29).

5.1.2. *Amfetaminler*

Amfetaminler, moleküler yapıları itibarıyla katekolaminlere yakınlık gösteren bir ilaç grubudur. Membran taşıyıcılarına bağlanmak gibi metilfenidat ile bazı ortak etki mekanizmalarına sahip olmakla birlikte, monoamin salınımı indüksiyonu gibi benzersiz bir takım etkiler de gösterirler. Amfetamin türevlerinin erişkin DEHB belirtileri üzerindeki etkinliğine yönelik çalışmalarda gerek hızlı, gerek yavaş salınımlı farmasötik formlar plasebodan daha etkili bulunmuştur. Karışık amfetamin tuzları (KAT) olarak bilinen preparat, çalışmalarda DEHB belirtileri üzerinde etkili bulunmasına karşın yan etki profili itibarıyla yüksek tedaviyi bırakma oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. KAT amfetaminin D- ve L- izomerlerini içeren dört tuzun karışımıdır ve uzun salınımlı farmasötik formunun 16 saate kadar etkinlik gösterdiği gösterilmiştir. Amfetamin grubu ile ilişkili önemli bir diğer ajan, FDA tarafından onayı bulunan ve uzun etkili bir dekstroamfetamin olan lisdeksamfetamindir. Lisdeksamfetamin alyuvarlarda enzimatik ayrıştırma yoluyla aktif bileşenleri D-amfetamin ve lisin aminoasidine dönüştürülen bir ön-ilaç olması itibarıyla diğer stimülanların etki mekanizmasından belirgin şekilde ayrışır. İlacın kendine özgü bu mekanizmasının ek olarak kötüye kullanım potansiyeli ve entoksikasyon riskini azaltabileceği varsayılmaktadır (30).

5.2. *Stimülan Dışı Ajanlar*

Atomoksetin potent bir seçici noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve FDA tarafından erişkin DEHB tedavisinde stimülanlar dışında onay alan ilk ilaç olma özelliğine sahiptir. Atomoksetin, frontokortikal sistemler gibi noradrenajik nöronların yüksek bulunduğu alanlarda noradrenalin taşıyıcısına bağlanmak suretiyle DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen katekolaminajik defisitlerin giderilmesine katkı sağlar. Atomoksetin erişkin DEHB'nin uzun süreli tedavisinde, özellikle de anksiyete, emosyon regülasyon bozuklukları ve komorbid AMKB'de stimülanların kötüye kullanım potansiyelinin bulunduğu durumlarda etkili olduğu ortaya konmuştur. Erişkin DEHB'de atomoksetinin etkilerine yönelik randomize kontrollü çalışmaların incelendiği bir meta-analizde ilacın DEHB'nin çekirdek belirtilerinde belirgin şekilde iyileşme sağladığı ve tedaviye yanıt verenlerin oranının klinik açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır (31). Atomoksetin stimülan grubunda yer almamasına karşın söz konusu ajanlarla bir çok benzer yan etki ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında bulantı, iştah

kaybı, karın ağrısı, insomni, hafif düzeyde bir kan basıncı artışı ve kalp atım hızında yükselme sayılabilir (32, 33).

Noradrenerjik sistem ile ilişkili diğer geçerli ilaçlar alfa-agonistik etkinliğe sahip olan klonidin ve guanfasindir. Guanfasinin moleküler yapısı alfa-2a reseptörlerine daha yüksek seçicilikle ilişkili gözükse de her iki ilaç da hem presinaptik, hem de postsinaptik alanda noradrenerjik aktivitenin modülasyonunda rol oynar. Prefrontal korteks üzerindeki bu etkinlik, DEHB tedavisine nöropsikolojik işlevselliğin artması yoluyla katkı sağlar. Alfa-agonistler hakkındaki araştırmalar, çocukluk çağı DEHB'sine yönelik olduğundan bu ilaçların erişkin DEHB'sinde kullanımı FDA onayına sahip değildir.

Erişkin DEHB tedavisi seçenekleri arasında yer alan bir diğer ajan, nikotinic asetilkolin reseptör antagonizmasının yanı sıra dopamin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu üzerinden etki gösteren bir antidepresan olan bupropiondur. Araştırma bulguları, bupropionun erişkin DEHB tedavisinde kısa dönem etkinliği plasebodan üstün, etkili ve güvenli bir ajan olduğuna işaret etmektedir. Stimülana yanıt vermeyen ya da yan etkileri tolere edemeyen hastaların yanı sıra komorbid depresyonu ve nikotin bağımlılığı bulunan kişilerde yarar sağlayabileceği düşünülmektedir. Son olarak bir merkezi sinir sistemi uyarıcısı olan ve narkolepsi tedavisinde FDA onayı bulunan modafinilin de kısmen etkili olabileceğine işaret eden araştırmalar bulunmakla birlikte bu ajanın erişkin DEHB tedavisindeki rolü geri plandadır (34).

5.3. *DeneySEL Ajanlar*

Erişkin DEHB'nin tedavisinde yeni farmakolojik seçeneklerin geliştirilmesine yönelik deneysel araştırmalarda elde edilen sonuçlar henüz bir paradigma değişikliği yaratmanın uzağındadır. Nikotinic reseptör agonistlerinin kullandığı deneysel araştırmalarda yeterli klinik etkinlik elde edilememiş, benzer şekilde donepezil ve galantamin ile ilişkili negatif sonuçlar bildirilmiştir. Öte yandan NMDA reseptör antagonisti memantinin kullandığı bir araştırmada iyi tolererabilite ve kısmi etkinlik yönünde bulgular ortaya konmuştur. Bir tür pridoksin tuzu olan metadoksin ve bir MAO-B inhibitörü olan selejilin ile ilişkili çalışmalarda da olumlu etkinlik yönünde sonuçlar bildirilmiştir (35).

5.4. *Psikososyal Tedavi Seçenekleri*

Psikoeğitim, bilişsel davranışçı terapi, destek grupları, beceri eğitimleri gibi ilaç dışı müdahalelerin erişkin DEHB'nin tedavisinde kısmi bir fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Öte yandan bu müdahalelerin tek başına uygulandıklarında DEHB'nin çekirdek belirtilerine ne derece etki edebileceği görece belirsizdir. Az sayıdaki araştırmadan elde edilen bulgular, bilişsel davranışçı terapi ve grup psikoterapisi gibi psikososyal müdahalelerin farmakoterapiye yardımcı olarak uygulanmaları halinde tedavi etkinliğini arttırabileceğine işaret etmektedir (6, 36-38). Son yıllarda ortaya atılan bilişsel egzersiz, nöro-geribildirim, repetitif transkraniyal manyetik uyarmı ya da kısıtlayıcı diyet gibi tekniklerin ise erişkin DEHB'deki etkinliğine dair kanıtlar son derece yetersizdir. Bir başka deyişle bu yöntemler güncel veri ışığında erişkin DEHB'de geçerli tedavi seçenekleri olarak görülmemelidirler (23).

6. Sonuç

Erişkin DEHB'ye yönelik ilgi, gerek araştırma gerekse klinik uygulama sahasında her geçen gün artış göstermektedir. Uzun süreli izlem çalışmalarında bozukluğun süregelen doğasının gösterilmesi ile erişkin DEHB'nin prevalansı, cinsiyetler arası farklar ve alt-türler arasındaki geçişler gibi alanlarda yeni bilgiler edinilmiştir. Öte yandan DSM-5'teki düzenlemeler erişkin DEHB'ye yönelik kapsamlı bir çerçeve sağlamanın halen uzağındadır. Klinisyenlerin bozukluğun oldukça farklı klinik görünümleri hakkında fakındalık sahibi olmaları, tanı sürecinde geçerli ölçüm araçlarının yanı sıra aile ve çevresel bilgi kaynaklarını içeren çok yönlü bir klinik değerlendirmeye yer vermeleri kritik öneme sahiptir. Erişkin DEHB'de neredeyse bir kural olan eş tanılar ve diğer ek özellikler, kişiye özel tedavi yaklaşımlarının planlanması aşamasında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Caye A, Spadini AV, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CH, et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2016;25(11):1151-9.
2. Ramos-Quiroga JA, Montoya A, Kutzelnigg A, Deberdt W, Sobanski E. Attention deficit hyperactivity disorder in the European adult population: prevalence, disease awareness, and treatment guidelines. *Current medical research and opinion*. 2013;29(9):1093-104.
3. Epstein JN, Loren RE. Changes in the definition of ADHD in DSM-5: subtle but important. *Neuropsychiatry*. 2013;3(5):455.
4. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;194(3):204-11.
5. Zalsman G, Shilton T. Adult ADHD: A new disease? *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2016;20(2):70-6.
6. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):568-78.
7. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(10):967-77.
8. Caye A, Rocha TB-M, Anselmi L, Murray J, Menezes AM, Barros FC, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood: evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. *JAMA psychiatry*. 2016;73(7):705-12.
9. Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L. Evaluation of the persistence, remission, and emergence of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA psychiatry*. 2016;73(7):713-20.

10. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
11. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC psychiatry*. 2010;10(1):1-24.
12. De Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occupational and environmental medicine*. 2008;65(12):835-42.
13. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(12):1295-303.
14. Rosenbloom T, Wultz B. Thirty-day self-reported risky driving behaviors of ADHD and non-ADHD drivers. *Accident Analysis & Prevention*. 2011;43(1):128-33.
15. Swensen A, Birnbaum HG, Hamadi RB, Greenberg P, Cremieux P-Y, Secnik K. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *Journal of Adolescent Health*. 2004;35(4):346. e1-. e9.
16. Kittel-Schneider S, Wolff S, Queiser K, Wessendorf L, Meier AM, Verdenhalven M, et al. Prevalence of ADHD in accident victims: results of the PRADA study. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(10):1643.
17. Estévez N, Dey M, Eich-Höchli D, Foster S, Gmel G, Mohler-Kuo M. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and its association with substance use and substance use disorders in young men. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2016;25(3):255-66.
18. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Hengesch G, Schneider M, Supprian T, et al. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2004;254(6):365-71.
19. Knecht C, de Alvaro R, Martinez-Raga J, Balanza-Martinez V. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), substance use disorders, and criminality: a difficult problem with complex solutions. *International journal of adolescent medicine and health*. 2015;27(2):163-75.
20. Matthies S, Philipsen A. Comorbidity of personality disorders and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)—Review of recent findings. *Current Psychiatry Reports*. 2016;18(4):33.
21. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC psychiatry*. 2017;17(1):1-15.
22. Instanes JT, Klungsoyr K, Halmøy A, Fasmer OB, Haavik J. Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review. *Journal of Attention Disorders*. 2018;22(3):203-28.

23. Geffen J, Forster K. Treatment of adult ADHD: a clinical perspective. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2018;8(1):25-32.
24. Faltinsen E, Zwi M, Castells X, Gluud C, Simonsen E, Storebø OJ. Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: a critical look. *BMJ evidence-based medicine*. 2019;24(3):99-102.
25. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(6):534-41.
26. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(1):24-9.
27. Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of psychopharmacology*. 2009;23(7):733-44.
28. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2011;25(2):157-69.
29. Frodl T. Comorbidity of ADHD and substance use disorder (SUD): a neuroimaging perspective. *Journal of attention disorders*. 2010;14(2):109-20.
30. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2010;6:317.
31. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013;22(9):961-9.
32. Fredriksen M, Halmøy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(6):508-27.
33. Durell TM, Adler LA, Williams DW, Deldar A, McGough JJ, Glaser PE, et al. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2013;33(1):45-54.
34. Stuhec M, Lukić P, Locatelli I. Efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine, mixed amphetamine salts, methylphenidate, and modafinil in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(2):121-33.
35. Perugi G, Pallucchini A, Rizzato S, Pinzone V, De Rossi P. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2019;20(12):1457-70.

36. Philipsen A, Jans T, Graf E, Matthies S, Borel P, Colla M, et al. Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2015;72(12):1199-210.
37. Groß V, Lücke C, Graf E, Lam AP, Matthies S, Borel P, et al. Effectiveness of psychotherapy in adult ADHD: what do patients think? Results of the COMPAS study. *Journal of attention disorders*. 2019;23(9):1047-58.
38. Dittner AJ, Hodsoll J, Rimes KA, Russell A, Chalder T. Cognitive-behavioural therapy for adult attention-deficit hyperactivity disorder: a proof of concept randomised controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(2):125-37.

BÖLÜM 11

BİPOLAR BOZUKLUKTA İNTİHAR

Suicide in Bipolar Disorder

Okan Ekinci

(Doç.Dr.), Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,
email:drokanekinci@yahoo.com

Orcid: 0000-0001-8059-9022

1. Giriş

Bipolar bozukluk, manik (veya hipomanik), depresif veya karma ataklarla karakterize, tekrarlayıcı nitelikte kronik bir ruhsal bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre bipolar bozukluk, işlevsellikte bozulmaya ve yeti yitimine neden olan ilk on durumdan birisidir (1). Etnik köken veya sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak yaklaşık %1 yaşam boyu görülme sıklığı olduğu bildirilmektedir (2, 3). Ayrıca, bipolar II ve siklotimik bozukluk dahil edilirse bipolar bozukluğun toplam prevalansının %5'e kadar çıkabileceği de öne sürülmektedir (4, 5). Bipolar bozukluk, erkekleri kadınlardan daha fazla etkileme eğiliminde olsa da kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı hemen hemen eşittir. Bipolar bozukluk için en güçlü ve tutarlı risk faktörü, akrabalık derecesiyle birlikte artan pozitif bipolar bozukluk aile öyküsüne sahip olmaktır (3).

İntihar, psikiyatrik hastaları tedavi eden tüm klinisyenler için büyük bir endişe kaynağıdır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur, çünkü ciddi psikiyatrik hastalıkları olan birçok hasta ve yakın çevresi için ortak ve istenmeyen bir son noktadır. İntiharların %90'ından fazlası tanımlanmış psikiyatrik hastalığı olan kişilerde görülmektedir ve bu vakaların %60'ından fazlasını duygudurum bozuklukları -majör depresif bozukluklar ve bipolar bozukluklar- olan bireyler oluşturmaktadır (6). Birçok çalışma intihar prevalansının en yüksek olduğu psikiyatrik hastalığın bipolar bozukluk olduğunu bildirmektedir. Ayrıca, intihar, bipolar bozuklukta önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. En son kılavuzlar tarafından, bipolar bozukluklu hastaların yaklaşık %6-7'sinin intihar sonucu öldüğü, %43'ünün intihar düşüncesi olduğu, %21'inin intihar planı olduğu ve %16'sının ise geçen yıl içinde en az bir intihar girişiminde bulunduğu bildirilmektedir (7, 8).

2. Bipolar Bozuklukta intiharın epidemiyolojisi

Literatürde bipolar bozukluğun intihar ile en yakın ilişkili ruhsal bozukluk olduğu kabul edilmektedir (9). Sistematik bir çalışma, oranlar seçilen örneklemelere göre farklılık gösterse de intihar riskinin bipolar olgular arasında genel popülasyona göre 20 ile 30 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (10). Diğer yandan, bipolar bozukluğu olan hastalarda genel popülasyona göre, yıllık intihar girişim riskinin 400-1400 /

100.000 veya yaklaşık %0,9 olduğu tahmin edilmektedir; ki bu, genel popülasyona göre 30 ila 60 kat daha yüksek bir risk anlamına gelmektedir (11, 12).

Dünya çapında, yılda 700.000'den fazla intihara bağlı ölüm vakası olmaktadır. İntiharların %77 si düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir. En sık tercih edilen yöntemler tarım ilacı alımı, ası ve ateşli silahlardır (13). Tüm dünya nüfusu göz önüne alındığında ilk on ölüm nedeninden biridir ve bazı ülkelerde 15-34 yaş grubunda ikinci sırada gelen ölüm nedenidir (10). Bipolar hastalarda ise intihar sonucu ölüm oranının %0,4 olduğu tahmin edilmektedir (14, 15). Bazı araştırmacılar, genel nüfusa (yaklaşık 30: 1) kıyasla, intihar girişiminin tamamlanmış intihara (yaklaşık 3: 1) oranının çok daha düşük olması nedeniyle bipolar bozuklukta intihar eylemlerinin yüksek ölümcüllüğü konusunda endişe edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (16,17).

3. Bipolar bozukluğu olan hastalarda intiharın etiyojisi ve risk faktörleri

Genel popülasyonda intihar ve duygudurum bozuklukları için ayrı ayrı birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bununla birlikte, bipolar bozuklukta intihar için hastalığa özgü risk faktörlerinin tanımlanması daha zor görünmektedir. İntihar davranışının çok faktörlü bir antite olduğu düşünülmekte ve yaygın olarak kabul edilen stres-diyatez modellerinde, yatknlaştırıcı ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı kavramsallaştırılmaktadır (18, 19).

Bipolar bozuklukta intihar riski, öncelikle hastalığın kinik özelliklerine ve evresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İntihar girişimleri, ilk depresif atak sırasında ve hastalığın erken döneminde çok daha yaygındır (12, 16). Dönemsel olarak bakıldığında, intihar öncelikle hastalığın depresif ve karma dönemleri ile ilişkilidir. Majör depresif ataklar en yüksek intihar riskinin olduğu dönemken, ardından karma ataklar ve son olarak en düşük intihar riski ile ilişkili manik ataklar gelmektedir. Hızlı döngülü bipolar bozukluğu (yılda 4 atak yaşayan olgular) olan hastalar hızlı döngülü olmayanlara kıyasla daha yüksek risk altındadır. Daha uzun toplam ve/veya tedavi edilmemiş hastalık süresine sahip bipolar bozukluklu hastalarda da intihar riski artar. Bu bulgu uzun hastalık seyri boyunca depresyon dönemlerine daha fazla maruz kalmayla ilişkilendirilmektedir (20).

Bipolar bozukluğun tipleri ve intihar ilişkisine bakıldığında, Bipolar II bozukluklu hastaların intihar girişimi riskinin Bipolar I olgularına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (21). Bu durumun Bipolar II bozukluklu hastaların çoğunlukla depresif duygudurum içinde olmaları, duygudurum dalgalanmalarının fazla olması ve karma ve depresif epizotlara daha yatkn olmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22-24). Bipolar bozukluğun intihar ile ilişkili diğer klinik özellikleri, duygudurumla uyumsuz psikotik belirtilerin varlığı, depresif atak sayısı, hastaneye yatış sıklığının fazlalığı, ilk duygudurum atağının depresyon olması, çocukluk çağı travması öyküsü, kişilik bozuklukları, bazı kişilik ve mizaç özellikleri, aktif intihar düşüncesi, geçmiş intihar öyküsü, baskın atak tipinin depresyon olması ve eş zamanlı tıbbi bir hastalığa sahip olmak şeklinde sıralanabilir (12, 15, 25, 26). Öte yandan, bipolar bozuklukta, erken hastalık başlangıç yaşı ve/veya tanı konulduğu sırada daha genç yaşta olmak da daha yüksek intihar riski ile ilişkilendirilmiştir (27, 28).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda intihar girişimlerinin ve tamamlanmış intiharların en güçlü belirleyicilerinden biri, önceki intihar girişim öyküsünün varlığıdır (12, 29, 30). Önceki intihar girişiminin varlığı, bipolar hastalarda tamamlanmış intihar riskini 37 kat artırır ve intiharların en az yarısı önceden girişimleri olan bireylerde görülür (31-33). Öte yandan, bipolar bozuklukta intihar için tutarlı ve sağlam bir başka risk faktörü de ailede intihar girişimi veya tamamlanmış intihar öyküsünün varlığıdır (10, 26). Bipolar bozuklukta intihar davranışını değerlendiren yakın tarihli bir meta analiz çalışmasında Schaffer ve arkadaşları (2015), birinci derece aile bireylerinde intihar öyküsü varlığının, bipolar bozukluklu olgularda intihara bağlı ölümler ve intihar girişimleri ile en güçlü ilişkiye sahip değişken olduğunu bulmuşlardır (15).

Bipolar bozuklukta intihar için bir risk faktörü olarak öne sürülen bir başka değişken ise cinsiyettir. Schaffer ve arkadaşları (2015) meta analizlerinde kadın cinsiyetin yüksek intihar girişim riski ile ilişkili iken, erkek cinsiyetin tamamlanmış intiharlarla ilişkili olduğu şeklindeki önceki gözlemleri doğruladı. Diğer yandan, genel nüfusta erkeklerin intihar sonucu ölme ihtimali kadınların 4 katı iken, bipolar bozuklukta erkeklerin kadınlara kıyasla intiharla ölme olasılıkları yaklaşık iki kat daha fazladır (15). Yaşam kalitesi hem genel popülasyonda hem de psikiyatri hastalarında intihar girişimi ve tamamlanmış intiharlarla ilişkili görünmektedir (34). Güncel çalışmalar bipolar bozukluk klinik olarak ötimik (ataklar arası remisyon dönemi) dönemde bile olsa yaşam kalitesinde belirgin bozulma olduğunu ve bu bozulmanın intiharla ilişkili olduğunu öne sürmektedir (34, 35). Diğer yandan bipolar bozukluğun özellikle depresif dönemlerinde stresli yaşam olaylarının da intihar için yatıklaştırıcı faktör olduğu düşünülmektedir (36, 37).

Çalışmalar bipolar bozukluklu olgularda intihar davranışları ile psikiyatrik komorbiditeler arasında da güçlü bir ilişki olduğunu bulmuştur. Bipolar bozukluğa eşlik eden anksiyete bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları ve B kümesi kişilik bozuklukları (özellikle sınır kişilik bozukluğu), intihar riskinin artışıyla ilişkilidir (38, 39). Bunun yansira güncel bir çalışmada bipolar bozukluklu olgularda obsesif kompulsif bozukluk eş tanısı olması da artmış intihar riski ile ilişkili bulunmuştur (40). Siklotimik ve depresif mizaç özellikleri gibi bazı değişkenlerin psikopatolojinin gidişine ve intiharın önemli belirleyicileri olan aşırı suçluluk ve umutsuzluk üzerine etkileri aracılığıyla intihar davranışı ile ilişkili oldukları da öne sürülmektedir (41, 42).

Dindarlık ve Maneviyat, bipolar bozuklukta intihar riski taşıyan grupların tanımlanması için irdelenmesi gereken iki önemli olgudur. Ancak, bu iki olgunun bipolar bozukluk ve intihar üzerindeki etkileri konusunda çalışma eksikliği bulunmaktadır, dolayısıyla bu konu hakkında çok az şey bilinmektedir (43). Dervic ve ark. (2011) yaşamak için nedenler ölçeğinin intihar alt ölçeğine dini veya ahlaki karşı çıkmada yüksek puanların depresif dönemdeki bipolar bozukluklu olgularda daha az intihar riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bipolar bozukluklu olgularda ahlaki veya dini olarak intihara karşı çıkmamanın olası koruyucu bir rolü olması, değerlendirmede ve tedavide dikkate alınmayı hak etmektedir ve üzerinde daha fazla çalışılması gerekli bir alan olarak göze çarpmaktadır (44).

Son olarak, yüksek irtifa, intihar için belirleyici faktör olarak önerilen bir diğer değişkendir. İntihar davranışında bölgesel farklılıkların varlığı uzun zamandır

bilinmektedir. Bazı yerlerde, özellikle yüksek stresli bölgelerde, daha yüksek intihar oranları vardır. Araştırmalar, silaha sahip olma, kırsal kesimde yaşama, yaş ve ruh sağlığı hizmetlerine erişim olanağı kontrol edildikten sonra dahi yüksek rakımın intihar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Hipoksinin etkisiyle, Dopamin ve serotonindeki değişikliklerin, muhtemelen irtifanın doğrudan etkisinden veya bipolar bozukluklarla ilişkili olabilecek altta yatan mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle ortaya çıkabileceği varsayılmıştır (45-47).

4. Bipolar bozukluğu olan hastalarda intiharın genetik ve nörobiyolojik temelleri

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen bulgular genetik risk faktörlerinin bipolar bozuklukta intihar ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Aday gen çalışmalarının sonuçları ise intiharda genetik değişkenliğin önemine işaret etse de sonuçları karmaşık görünmektedir. 5-HTT ve 5-HT1-7 gibi serotonin ile ilişkili genler (taşıyıcılar ve reseptörler) ve triptofan hidroksilaz genleri, TPH1 ve TPH2, intihar davranışı riski ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. AKT1, AKT1 P, ADRA2, BDNF, COMT, CREB1, GSK3B, FOXO3A ve MAPK1'İN gibi birçok gen intihar davranışı ile ilişkilendirilmiştir (48-51). Son zamanlarda, bugüne kadar yapılmış en büyük genom ilişkilendirme çalışmasında (GWAS), intihar girişimi riskinin artışı ile ilişkili genomda, biri majör depresif bozukluk, biri bipolar bozukluk, ve birisi tüm duygudurum bozuklukları için 3 önemli lokus bulundu: Bipolar bozukluk için olanı, kodlanmayan RNA LOC105374524'da intronik bir varyant olan kromozom 4'te yer alan bir polimorfizmdir (52). Jimenez ve ark. (2013) ise çalışmalarında, rs669838 IMPA2(18p11.2), rs4853694-INPP1 (2q32), rs1732170-GSK3b (3q13.3) ve rs11921360-GSK3B (3q13.3) gen bölgelerindeki genetik değişkenliğin, daha yüksek intihar girişim riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (53).

İntihar davranışı olan hastalarda yapılan biyolojik ve nörokimyasal çalışmalarda, intihar kurbanlarının ölüm sonrası beyinlerinde saptanan nörobiyolojik değişikliklerin temeli açık değildir, var olan değişiklikler intihar girişimine veya eşlik eden diğer hastalıklara ikincil de olabilir. İlk araştırmalar intihar eğilimli hastalarda 5HT1A reseptörleri ve 5HT2A artışları ile belirli serotonerjik anormalliklere odaklanmıştır (54). Yapılan çalışmalarda Fenfluramine azalmış prolaktin yanıtı, 5HT aktivitesinde bir düşüş olduğu fikrini desteklemektedir. Bazı araştırmacılar, kesin olmamakla birlikte 5HT tükenmesinin, intihar için olası bir mekanizma olarak önerilebilecek artmış öfke ve saldırganlıkla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (54, 55). Belirtilen diğer biyolojik anormallikler, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen işleyişindeki bozulma, muhtemelen artmış inflamatuvar yanıt ve immun sistem işleyişindeki değişiklikler olarak sıralanabilir (56, 57).

Kamali ve ark (2012) bipolar bozukluklu bireylerden oluşan bir örnekleme HPA eksenini aktivitesini intihar için bir belirteç olarak incelemiş ve intihar öyküsü olan ve olmayan bipolar bireyleri, sağlıklı kontrollerle kortizol düzeyleri açısından karşılaştırmıştır. İntihar girişimi öyküsü olan bipolar bireylerin, intihar öyküsü olmayan bipolar bireyler ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yatmadan önce yüksek kortizol seviyelerine sahip oldukları bulundu. İntihar öyküsü olmayan

bipolar olgular ile sağlıklı kontroller arasında yatmadan önce ölçülen kortizol düzeylerinde farklılık yokken, sabah kortizol düzeyi açısından ise üç grup arasında farklılık olmadığı saptandı. Çalışmanın yazarları geçmişte intihar öyküsü olan bipolar bireylerin HPA eksen hiperaktivitesi gösterdiklerini ve bu biyolojik belirtecin hastalık ciddiyeti, duygudurum döneminin tipi ve demografik faktörlere bakmaksızın anlamını sürdürdüğünü öne sürmüşlerdir (58).

Bipolar bozuklukta beyaz madde hiperintesitelerinin de intiharla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ilişkinin nedenselliği konusunda kesin bir yargıya varılamamaktadır. Çünkü bipolar bozukluğun doğası gereği, intihar davranışı sonucunda beyinde ortaya çıkan değişiklikler ve eşlik eden diğer bozuklukların da beyaz madde değişikliklerine neden olması olasıdır (59, 60).

5. İntihar riski olan bipolar bozukluklu hastaların değerlendirilmesi

İntihar riski olan bipolar bozukluklu bir hastanın klinik değerlendirmesi her zaman doğrudan klinik inceleme ile ve mümkün olan en erken fırsatta yapılmalıdır. Hekimlerin yüksek riskli hastaları tanımlamasına ve tedavileri erken ve etkili bir şekilde başlatmasına olanak verebilecek bazı genel risk değerlendirme araçları vardır (örneğin, Columbia İntihar Şiddet Derecelendirme Ölçeği ve Columbia İntihar Değerlendirme Sınıflandırma Algoritması) (61, 62). Bununla birlikte, bireysel olarak bipolar bir olguda intihar riskini öngörmek için, bu tür değerlendirme araçları hiçbir zaman kapsamlı bir klinik değerlendirmenin yerine kullanılmamalıdır. Bununda ötesinde bipolar bozukluğa özgü olarak tasarlanmış ve doğrulanmış bir intihar riski değerlendirme aracı da şu an için bulunmamaktadır.

İntihar değerlendirmesi ayrıntılı bir ruhsal durum muayenesi, duygulanım, öfke ve gerginlik, psikozun varlığı veya yokluğu ve intihar düşüncesi ve planlarına odaklanan kapsamlı bir psikiyatrik değerlendirme içermelidir. İntihar düşüncesinin niteliğini, kapsamını ve süresini ve hastanın bir intihar planı olup olmadığını belirlemek için özel dikkat gösterilmelidir; hastanın ölümcül araçlara erişiminin yanı sıra, kullanmayı planladıkları yöntem; ve önceki intihar girişimlerinin kapsamı, niteliği ve ölümcüllüğü de ayrıntılı sorgulanmalıdır (63). Aile üyeleri ve / veya yakın arkadaşlar ek bilgi toplamak, tedavi planlaması ve takip bakımına hazırlanmak için ilk değerlendirme sırasında (onay alındıktan sonra) görüşme sürecine dahil edilmelidir. Kendisi için risk oluşturduğuna inanılırsa, hasta mutlaka hastaneye yatırılmalıdır.

Ayakta tedavi gören intihar riski yüksek olan hastalar için, klinik durumdaki herhangi bir değişikliğe ve yeni ortaya çıkan karşı polarite semptomlarına (yani karma atak olasılığına) çok dikkat ederek, ilk değerlendirmeden sonra düzenli aralıklarla takip değerlendirmeleri yapılmalıdır. İntihar düşünceleri olan hastalar genellikle uzun bir süredir intihar düşüncelerine sahiplerdir ve çoğu hasta bunları açıkça tartışmaya isteklidir. Bu nedenle, klinisyen intihar davranış olasılığını artırma korkusu veya konuyla ilgili kişisel rahatsızlık duyması nedeniyle intiharı konuşmaktan kaçınmamalıdır. Bu, tüm hastalarda, özellikle de önemli risk faktörleri olanlarda ele alınması gereken önemli bir konudur.

6. İntihar riski olan bipolar bozukluklu hastaların yönetimi

Acil servise ya da psikiyatri polikliniğine intihar girişimi ya da fikirleri ile başvuran bipolar bozukluklu bir hasta, bir psikiyatrist için en zorlayıcı ve dikkat gerektiren konulardan biri olmalıdır. Genel bir bakış açısıyla, hekim intihar riskiyle ilgili yatırarak veya ayaktan tedavi konusunda ikilemde kaldıysa, o hastayı psikiyatri kliniğine yatırmalı ve yakın takip edilmesini sağlamalıdır. Bipolar bozuklukta intihar fikri, girişimi ya da söylemi, kimi zaman hastanın zorla yatışı için mahkeme kararı istemeyi bile gerektirebilecek kadar ciddi bir durum olarak ele alınmalıdır.

Suisidal bipolar bozukluklu bir hastada ilk adım hastalığın hangi dönemde olduğunun tespit edilmesidir. Hastalığın dönemine bağlı olarak duygudurum düzenleyiciler ve/veya antipsikotikler ile tedavi başlanmalıdır. Lityum çeşitli kontrollü çalışmalarda hem unipolar hem bipolar bozukluklu hastalarda antisisidal etkinliği olduğu bildirildiği için ilk akla gelmesi gereken ajan olmalıdır. Lityumun bipolar bozuklukta tamamlanmış intihar riskini 4-5 kat azalttığı öne sürülmektedir (64, 65). Çalışmalarda içme sularında artmış lityum düzeyi ile düşük intihar riski arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir. Bununla birlikte lityumun intihara karşı akut etkinlikten ziyade uzun dönemli kullanımda koruyucu etkileri olduğu göz önünde tutulmalıdır, ki uzun dönemli kullanımın ölüm riskini %60-80 civarında azalttığı bildirilmektedir (66-70). Güncel olarak kullanıma giren ketaminin akut olarak intihar düşünceleri üzerine etkili olduğu bildirilmekle birlikte hem ajana ulaşımın sınırlı olması ve hem de bipolar bozuklukta kontrollü çalışma sayısının az olması dikkate alınması gerekli bir konudur (71). Duygudurum düzenleyici olarak kullanılan bir diğer ilaç grubu antiepileptiklerdir. Bu amaçla başlıca kullanılan ilaçlar Divalproat, karbamezepin ve lamotrijindir. FDA bu ilaçların duygudurum bozukluğu, epilepsi ve ağrı için kullanıldığında intihar riskini arttırdığını bildirmişse de yapılan kontrollü çalışmalar bipolar bozuklukta bu ilaçların intihar riskini arttırmadığını ortaya konmuştur (72-74). Ayrıca bazı çalışmalarda, bu üç antiepileptiğin bipolar bozukluklu olgularda lityum kadar olmasa da intihar riskini azaltıcı özellikleri olduğu da bildirilmiştir (30, 75).

Bipolar bozukluklu intihar girişimi ya da riski olan hastalarda bir diğer tedavi seçimi antidepresanların kullanımı olabilir. Buna karşılık 2000'li yılların başında FDA antidepresan ilaçların çocuk ve adölesanlarda intihar riskini arttırdığını bildirmiş ve bu ilaçların intihar için kara kutu uyarısı taşımaya karar vermiştir. Daha sonra bu uyarı için yaş sınırı 25 yaşa kadar çıkarılmıştır (73, 76). Antidepresanların bipolar bozuklukta kullanımları halen tartışma konusudur. Ancak bipolar depresyonlu olguların yaklaşık %50'si antidepresan tedavi almaktadır. Bipolar bozuklukta antidepresanların intihar olasılığını arttırdıkları ile ilgili tekrar eden bulgular olmasına rağmen, intiharın çok yönlü doğası düşünüldüğünde bu çalışmalar kesin sonuç ortaya koyamamışlardır. Antidepresanların duygudurum epizodunda hızlı kayma yapması, karma epizodu ve hızlı döngüyü tetiklemesi ve davranışsal aktivasyon yapması intiharı tetikleyen mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (72, 77-80). Diğer yandan suisidal bipolar hastalara, genellikle depresyon döneminde olmaları nedeniyle daha sık antidepresan başlanması da bu sonuca neden olabileceği bildirilmektedir (81). Uluslararası bipolar bozukluk topluluğu ise bazı hastalarda en düşük manik kayma riskine sahip bupropion başta olmak üzere antidepresan tedavinin duygudurum düzenleyicilerle birlikte kullanılmak kaydıyla fayda sağlayabileceğinin altını çizmektedir (82).

Bunların yanı sıra doğrudan antisuisidal etkileri olmayan ancak bipolar bozukluk depresyon döneminde etkinlikleri nedeniyle dolaylı yoldan fayda sağlayabilecek bazı antipsikotiklerden de söz etmek gerekir. Bunlar ketiapin, lurosidon, olanzapin ve aripiprazol olarak sıralanabilir. İntihar yönetiminde bu ilaçların akut antidepresan etkilerinden ve uzun dönem duygudurum stabilize edici etkilerinden yararlanılabilir (48, 83). Şizofrenili olgularda antisuisidal etkinliği iyi bilinen bir antipsikotik olan klozapinin ise bipolar bozuklukta bu yönde kullanımı ile ilgili bir kanıt yoktur.

İntihar davranışına karşı ilaç dışı biyolojik müdahalelerin en eskisi ve bilineni şüphesiz Elektrokonvulzif tedavi (EKT) dir. Akut suisidal olan unipolar ve bipolar bozukluklu hastalarda kullanım endikasyonu bulunmaktadır ve günümüzde kullanılan tüm farmakoterapilerle kıyaslandığında antisuisidal etkinlik açısından da üstündür (84, 85).

Son yıllarda Bipolar bozuklukta ilaç tedavileri ile kombine edildiğinde başta kognitif davranışçı terapiler olmak üzere, kişilerarası terapi, aile odaklı terapi, sosyal ritim terapisi ve grup psikoeğitimi gibi psikoterapi müdahalelerinin hastalığın gidişi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Ancak bu psikoterapi yaklaşımlarının doğrudan antisuisidal etkinliği olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (86, 87).

7. Sonuç

Bipolar bozukluklu hasta popülasyonu tüm psikiyatrik bozukluklar içinde intihar ve intihara bağlı ölümler açısından en riskli gruptur. Bipolar bozuklukta intiharı öngörmek zordur, ancak bazı özellikler hekimi uyarıcı olmalıdır. Hastanın depresyon veya karma epizotta olması, daha önce intihar öyküsü olması, ailede intihar girişimi veya tamamlanmış intihar öyküsü olması ve baskın atak tipinin depresyon olması intihar için önemli belirteçlerdir. Özellikle bipolar bozukluğun depresyon atağını erken tanımak ve müdahale etmek ve yakın takip intiharı önleme açısından altın değerindedir. Bipolar depresyonda öncelikle lityum olmak üzere duygudurum düzenleyicileri etkin kullanmak, gerekli durumlarda antidepresan ve antipsikotiklerle tedaviyi desteklemek müdahalede anahtar noktalardır. Bunun yanı sıra aile üyelerini de sürece dahil etmek, destekleyici bir sosyal çevre oluşturmak ve uygun psikoterapi müdahaleleri de süreci doğru yönetmenin diğer önemli unsurlarıdır.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2008 update. WHO library; 2008.
2. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011;16:1234–46.
3. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543–52.

4. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125: 293–302.
5. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:617–27.
6. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA* 2005;294(16):2064–74.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parijth SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97–170.
8. Cassidy F. Risk factors of attempted suicide in bipolar disorder. *Suicide Life Threat Behav.* 2011;41:6–11.
9. Ilgen MA, Bohnert AS, Ignacio RV, et al. Psychiatric diagnosis and risk of suicide in veterans. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1152–8.
10. Pompili M, Gonda X, Serafini G, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord* 2013;15:457–90.
11. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:e63 1–9.
12. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord.* 2012;143:16–26
13. WHO mortality database. In: World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. 2019.
14. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003;17(7):491–511.
15. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, et al. International society for bipolar disorders task force on suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17(1):1–16.
16. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr.* 2006;11:465–71
17. Neves FS, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, et al. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *J Affect Disord* 2010;125(1–3):98–102.
18. Turecki G, Brent D. Suicide and suicidal behavior. *Lancet.* 2016;387:1227–123
19. Van Heeringen K, Mann J. The neurobiology of suicide. *Lancet Psych.* 2014;1:63–72.
20. Altamura AC, Dell’Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260:385–91.

21. Balázs, J., Lecrubier, Y., Csiszér, N., et al. Prevalence and comorbidity of affective disorders in persons making suicide attempts in Hungary: importance of the first depressive episodes and of bipolar II diagnoses. *J. Affect Disord.* 2003; 76, 113–119.
22. Akiskal, H.S., Maser, J.D., Zeller, P.J., et al. Switching from unipolar to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995; 52: 114–123.
23. Benazzi, F. Bipolar disorder—focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet.* 2007; 369: 935–945.
24. Ryu V, Jon DI, Cho HS. Initial depressive episodes affect the risk of suicide attempts in Korean patients with bipolar disorder. *Yonsei. Med. J.* 2010; 51 (5): 641–647.
25. McIntyre RS, Muzina DJ, Kemp DE, Blank D, Woldeyohannes HO, Lofchy J, et al. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10:66-72.
26. Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, et al. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(6):469–76.
27. Pompili M, Rihmer Z, Innamorati M, Lester D, Girardi P, Tatarelli R. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:109–36.
28. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:693–704.
29. Coryell W, Kriener A, Butcher B, Nurnberger J, McMahon F, Berrettini W, et al. Risk factors for suicide in bipolar I disorder in two prospectively studied cohorts. *J Affect Disord.* 2016;190: 1–5.
30. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA.* 2003;290:1467–73.
31. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997;170:205–28.
32. Dennehy EB, Marangell LB, Allen MH, Chessick C, Wisniewski SR, Thase ME. Suicide and suicide attempts in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEPBD). *J Affect Disord.* 2011;133:423–7.
33. Owen R, Gooding P, Dempsey R, Jones S. A qualitative investigation into the relationships between social factors and suicidal thoughts and acts experienced by people with a bipolar disorder diagnosis. *J Affect Disord.* 2015;176:133–40.
34. De Abreu, L.N., Nery, F.G., Harkavy-Friedman, J.M. Suicide attempts are associated with worse quality of life in patients with bipolar disorder type I. *Compr. Psychiatry.* 2012; 53 (2): 125–129.
35. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health Qual. Life Outcomes* 2005; 15: 3–72.

36. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French national Cohort. *Compr. Psychiatry* 2009; 50 (2): 115–120.
37. Ruengorn C, Sanichwankul K, Niwatananun W, et al. A risk-scoring scheme for suicide attempts among patients with bipolar disorder in a Thai patient cohort. *Psychol. Res. Behav. Manage.* 2012; 5: 37–45.
38. Carra G, Bartoli F, Crocamo C, et al. Attempted suicide in people with cooccurring bipolar and substance use disorders: systematic review and metaanalysis. *J Affect Disord* 2014;167:125–35.
39. Sublette M, Carballo JJ, Moreno C, et al. Substance use disorders and suicide attempts in bipolar subtypes. *J. Psychiatry Res.* 2009; 43 (3): 230–238.
40. Amerio A. Suicide Risk in Comorbid Bipolar Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review. *Indian J Psychol Med.* 2019;41(2):133-137.
41. Rihmer Z, Gonda X, Torzsa P, et al. Affective temperament, history of suicide attempt and family history of suicide in general practice patients. *J. Affect. Disord.* 2013; 149 (1–3): 350–354.
42. Pompili M, Rihmer Z, Akiskal H, et al. Temperaments mediate suicide risk and psychopathology among patients with bipolar disorders. *Compr. Psychiatry* 2012; 53 (3), 280–285.
43. Azorin JM, Kaladjan A, Fakra E, et al. Religious involvement in major depression: protective or risky behavior? The relevance of bipolar spectrum. *J. Affect Disord.* 2013; 150 (3): 753 -759.
44. Dervic K, Carballo JJ, Baca-Garcia E, et al. Moral or religious objections to suicide may protect against suicidal behavior in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2011; 72 (10): 1390–1396.
45. Cheng D. Higher suicide death rate in Rocky Mountain states and a correlation to altitude. *Wilderness Environ Med* 2010;21(2):177–8.
46. Huber RS, Coon H, Kim N, et al. Altitude is a risk factor for completed suicide in bipolar disorder. *Med Hypotheses* 2014;82(3):377–81.
47. Kim N, Mickelson JB, Brenner BE, et al. Altitude, gun ownership, rural areas, and suicide. *Am J Psychiatry* 2011;168(1):49–54.
48. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Affect Disord.* 2019;242: 111–22.
49. Magno LAV, Miranda DM, Neves FS, Pimenta GJ, Mello MP, De Marco LA, et al. Association between AKT1 but not AKTIP genetic variants and increased risk for suicidal behavior in bipolar patients. *Genes Brain Behav.* 2010;9:411–8.
50. Magno LAV, Santana CVN, Sacramento EK, Rezende VB, Cardoso MV, Maurício-da-Silva L, et al. Genetic variations in FOXO3A are associated with bipolar disorder without conferring vulnerability for suicidal behavior. *J Affect Disord.* 2011;133: 633–7.
51. Mirkovic B, Laurent C, Podlipski M-A, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P. Genetic association studies of suicidal behavior: a review of the past 10 years, progress, limitations, and future directions. *Front Psychiatry.* 2016;7:158.

52. Mullins N, Bigdeli TB, Børglum AD, Coleman JRI, Demontis D, Mehta D, et al. GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *Am J Psychiatry*. 2019;176:651–60.
53. Jiménez E, Arias B, Mitjans M, et al. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3b increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013; 23 (11): 1452–1462.
54. Pandey GN. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord* 2013;15:524–41.
55. Sher L, Oquendo MA, Li S, et al. Prolactin response to fenfluramine administration in patients with unipolar and bipolar depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(4):559–73.
56. Yerevanian BI, Feusner JD, Koek RJ, et al. The dexamethasone suppression test as a predictor of suicidal behavior in unipolar depression. *J Affect Disord* 2004; 83(2–3):103–8.
57. Steiner J, Bielau H, Brisch R, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res* 2008;42(2):151–7.
58. Kamali M, Saunders EFH, Prossin AR, et al. Associations between suicide attempts and elevated bedtime salivary cortisol levels in bipolar disorder. *J. Affect. Disord*. 2012; 136 (3): 350-358.
59. Grangeon MC, Seixas C, Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Pompili M, Steffens DC, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *CNS Spectr*. 2010;15:375–81.
60. Tighe SK, Reading SA, Rivkin P, Caffo B, Schweizer B, Pearlson G, et al. Total white matter hyperintensity volume in bipolar disorder patients and their healthy relatives. *Bipolar Disord*. 2012;14: 888–93.
61. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1266–77.
62. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (CCASA): classification of suicidal events in the FDA’s pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1035–43
63. Saunders KEA, Hawton K. Clinical assessment and crisis intervention for the suicidal bipolar disorder patient. *Bipolar Disord*. 2013;15:575–83.
64. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatr*. 2005;162:1805–19.
65. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
66. Song J, Sjölander A, Joas E, Bergen SE, Runeson B, Larsson H, et al. Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: a within-individual 8-year

- prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174:795–802.
67. Schatzberg AF, Charles DeBattista DMH. Schatzberg's manual of clinical psychopharmacology, 9th Edition. American Psychiatric Pub, 2019.
 68. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. 2012;27:129–41.
 69. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8(52):625–39.
 70. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Lithium in drinking water and suicide prevention: a review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30(1):1–5.
 71. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrugh JW, Feder A, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175:150–8.
 72. Yerevanian BI, Choi YM. Impact of psychotropic drugs on suicide and suicidal behaviors. *Bipolar Disord* 2013;15:594–621.
 73. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:1354–60.
 74. Leon AC, Solomon DA, Li C, Fiedorowicz JG, Coryell WH, Endicott J, et al. Antiepileptic drugs for bipolar disorder and the risk of suicidal behavior: a 30-year observational study. *Am J Psychiatry*. 2012;169:285–91.
 75. Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA*. 2010;303:1401–9.
 76. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(3):332–9.
 77. Marangell LB, Dennehy EB, Wisniewski SR, et al. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: findings from STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2008;69(6):916–22.
 78. Pacchiarotti I, Valenti M, Colom F, et al. Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug. *J Affect Disord* 2011;129(1–3):321–6.
 79. Goldberg JF, Allen MH, Miklowitz DA, et al. Suicidal ideation and pharmacotherapy among STEP-BD patients. *Psychiatr Serv* 2005;56(12):1534–40.
 80. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, et al. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord* 1999;56(1):75–81.
 81. McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, et al. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8(5 Pt 2):596–617.
 82. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1249–62.

83. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord.* 2009;11:225–55.
84. Liang C-S, Chung C-H, Ho P-S, Tsai C-K, Chien W-C. Superior anti-suicidal effects of electroconvulsive therapy in unipolar disorder and bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2018;20:539–46.
85. Fink M, Kellner CH, McCall WV. The role of ECT in suicide prevention. *J ECT.* 2014;30:5–9.
86. Fountoulakis KN, Gonda X, Siamouli M, et al. Psychotherapeutic intervention and suicide risk reduction in bipolar disorder: a review of the evidence. *J Affect Disord* 2009;113(1–2):21–9.
87. Rudd MD, David Rudd M, Williams B, Trotter DRM. The psychological and behavioural treatment of suicidal behaviour. *Oxford Textb Suicidol Suicide Prev*, 2009: 428–438.

İNSAN SAĞLIĞI VE MİNERALLER İLE İLİŞKİSİ

Human Health and Its Relationship with Minerals

Aydın Şükrü Bengü¹ & Mevlüt Sait Keleş²

¹(Doç.Dr.) Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO,
abengu@bingol.edu.tr,

Orcid: 0000-0002-7635-4855

²(Prof.Dr.)Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD mevlutsait.
keles@uskudar.edu.tr

Orcid: 0000-0002-4905-219X

Dengeli beslenirsek daha sağlıklı bir ömür sürebileceğimizi biliyoruz artık. Hatta genetik faktörler ve çevrenin etkisi de büyüktür. Şüphesiz sağlık için tek faktör bunlar değildir, temizlik, koruyucu sağlık kapsamında yapılması gereken aşilar da buna dahildir. Dengeli beslenme denilince akla günlük olarak alınması gereken protein, yağ, karbohidrat, su, vitaminler ve mineraller gelmektedir. Bu incelememizde mineraller üzerinde durulacaktır.

1. Mineraller

Canlı dokusunun yakılmasından sonra geriye kalan kül kısmına mineral denmektedir (1). **Ana elementler** olarak adlandırılan sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), klor (Cl) ve fosfor (P) günlük 50 mg'dan daha fazla miktarlarda insanlar için gereklidir. Bazı kaynaklar kükürdü de bu listeye eklemektedir. Fakat kükürt ihtiyacı kükürt içeren iki amino asit (sistein ve metiyonin) tarafından karşılanmaktadır. Günlük alım ihtiyacı 50 mg'dan az olanlara **eser elementler** denir ki bunlar; demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), mangan (Mn), kobalt (Co), nikel (Ni), selenyum (Se), iyot (I), Florür (F), molibden (Mo) ve krom (Cr)'dur. Eser elementlerin vücuttaki biyokimyasal fonksiyonları ve fizyolojik rolleri detaylı olarak aydınlatılmıştır. **Ultra eser elementler** [alüminyum (Al), arsenik (As), baryum (Ba), bizmut (Bi), bor (B), brom (Br), kadmiyum (Cd), sezyum (Cs), germanyum (Ge), civa (Hg), lityum (Li), kurşun (Pb), rubidyum (Rb), antimon (Sb), silisyum (Si), samaryum (Sm), kalay (Sn), stronsiyum (Sr), talyum (Tl), titanyum (Ti), tunsten (W)] hayvan deneylerinde birkaç nesil boyunca test edilmiş ve ancak bu zor koşullar altında eksiklik belirtileri bulunmuştur (2). Anlaşılacağı üzere ultra eser elementlerin canlıda bilinen bir fonksiyonu bugün için keşfedilmemiştir. Bu kategorideki herhangi

bir elementin biyokimyasal bir işlevi keşfedilmesi durumunda eser element listesine dahil edilebilir. Ana ve eser elementlerin vücudumuzda enzim yapısına katılma, vücut sıvılarında elektrolit ayrıca kemik ve diş gibi yapıların ana iskelet maddesini oluşturma gibi fonksiyonları vardır. Tablo 1' insan vücudundaki ana elementler tablo 2'de de bunları içeren başlıca gıdalar özetlenmiştir.

Tablo1. İnsan vücudundaki ana elementlerin dağılımı (ortalama insan 80 kg olarak hesaplanmıştır.)

Element	İçerik g/80 kg
Kalsiyum	800-1600
Fosfor	480-960
Potasyum	160-200
Sodyum	80-120
Klor	80-96
Magnezyum	32-40

Tablo 2. Bazı gıdalardaki mineral içeriği (mg/100g başına ortalama değerleri) (2)

Gıda çeşidi	Na	K	Ca	Fe	P
İnek sütü	48	157	120	0.046	92
Anne sütü	16	53	31	0.06	15
Tereyağı	5	16	13	0.02-0.2	21
Tam yağlı peynir	709	95	90	0.13	310
Orta yağlı peynir	275	95	1020	0.35	636
Az yağlı peynir	669	120	600	0.17	385
Yumurthanın sarısı	51	138	140	7.2	590
Yumurthanın beyazı	170	154	11	0.2	21
Yağsız kırmızı et	66	342	5.7	2.6	190
Dana ciğeri	87	316	8.7	7.9	306
Tavuk ciğeri	68	218	18	7.4	240
Ringa balığı	117	360	34	1.1	250
Yılan balığı	65	250	17	0.9	334
Tam buğday (kabuklu)	7.8	380	33	3.3	340
Beyaz un	2.0	146	15	1.0	108
Buğday tohumu	5	993	49	8.5	1100
Tam çavdar (kabuklu)	3.8	530	37	2.8	337
Çavdar unu	1	285	25	1.9	189
Mısır	6	294	8	1.5	213

Mısır gevreği	915	120	13	2.0	59
Yulaf gevreği	6.8	374	48	5.4	415
Pirinç (kabuklu)	10	238	16	3.2	282
Pirinç (kabuksuz)	3.9	103	6	0.8	114
Tere	12	276	180	3.1	64
Kültür mantarı	8	390	11	1.3	123
Hindiba	4.4	192	26	0.74	26
Taze bezelye	2	274	24	1.7	113
Marul	4	421	35	2.0	49
Lahana	35	451	212	1.9	87
Patates	3.2	418	6.4	0.43	50
Kuru mercimek	6.6	837	65	8.0	412
Havuç	60	321	37	0.39	35
Brüksel lahanası	7	451	31	1.1	84
Ispanak	65	554	117	3.8	46
<i>Boletus edulis</i> Mantarı	6	341	4.2	1.0	85
Domates	3.3	242	9.4	0.3	22
Beyaz lahana	13	255	46	0.4	36
Elma	1.2	122	5.8	0.25	12
Portakal	1.4	165	42	0.19	23
Kayısı	2	278	16	0.65	21
Çilek	1.4	161	21	0.64	29
Greyfurt	1.1	148	24	0.17	17
Kuşburnu	24	291	257	0.52	258
Kuş üzümü	1.4	257	29	0.91	27
Siyah üzüm	1.5	310	46	1.29	40
Kiraz	2	114	8	0.6	19
Erik	1.7	177	8.3	0.26	18

Aynı gıda hammaddesindeki mineral içeriği, genetik ve iklimsel faktörlere, tarımsal etkenler gibi faktörlerin yanı sıra işleme prosedürleri, toprağın bileşimi ve hasat edilen mahsulün olgunluğuna bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterebilir. Bu prosedürler hem ana elementler hem de eser elementler için geçerlidir. Mineral içeriğindeki değişiklikler genellikle ham maddelerin ısıl işlemlerde ve malzeme ayırımalarının işlenmesi evrelerinde meydana gelir. Tablo 3'de gıda işlemlerinden kaynaklı mineral kayıp oranları verilmiştir. Mineral arzı sadece gıdanın alınımına değil, aynı zamanda esasen gıdanın bileşimi ile ilgili olan biyoyararlanımına da bağlıdır. Bu sebeple mineralin, redoks potansiyeli, pH değeri, değerlik durumunu ve

çözünürlüğü sonuç olarak emilimin oranını belirler. Bir dizi gıda bileşeni; örneğin proteinler, peptitler, amino asitler, polisakkaritler, şekerler, lignin, fitin ve organik asitler, mineralleri bağlayarak emilimlerini arttırır veya inhibe ederler. Minerallerin gıda bileşenleri olarak önemi, yalnızca besleyici ve fizyolojik rollerine bağlı değildir. Gıdanın tadı ve dokusunu etkilerler, bunların yanında enzimle katalize edilen reaksiyonları aktive eder veya inhibe ederler (1).

Tablo 3. Gıda işlemlerindeki mineral kayıpları

Kayıp oranı (%)								
Ham madde	Ürün	Cr	Mn	Fe	Co	Cu	Zn	Se
Ispanak	konserve		87		71		40	
Fasulye	konserve						60	
Domates	konserve						83	
Havuç	konserve				70			
Taze fasulye	konserve				89			
Buğday	Beyaz un		89	76	68	68	78	16
Pirinç	kabuksuz	75	26			45	75	

Tablo 3 incelendiğinde gıdaları konserve haline getirmenin bazı minerallerde % 40-89 arasında kayıplara sebep olduğu görülmektedir. Yine en temel gıda maddelerimizden olan ve ekmeğin hammaddesi buğdayın, beyaz un haline getirilmesi çeşitli minerallerde % 16-89 arasında değişen oranlarda önemli kayba uğradığı görülmektedir. Buğdaydaki % 76'lık demir ve % 68'lik bakır kaybı en dikkat çekicileridir. Bu iki elementin sağlığımız için ne denli önemli olduğu ilerleyen konularda anlatılacaktır.

2. Ana Elementler

2.1. Sodyum (Na)

İnsan vücudundaki sodyum içeriği 1.25g/kg olup, 80 kg gelen ortalama bir kişide 100 g kadardır. Sodyum çoğunlukla hücre dışı bir bileşen olarak bulunur ve hücre dışı sıvının ozmotik basıncını düzenler. İlaveten amilaz gibi enzimleri aktive eder. Ayrıca, kasların normal tonusunu korur ve hücre zarı geçirgenliği, sinir ve kas fonksiyonu üzerinde etkilidir, hücresel membran potansiyellerinin stabilitesi, impuls iletimi ve monosakkaritlerin, amino asitlerin, (nükleik asitlerin yapıtaşı olan) pirimidinlerin ve safra tuzlarının emilmesinde rol oynar. Ozmotik basınçtaki değişikliklerin majör faktörü olarak sodyum konsantrasyonu akla gelir. Sodyum metabolizması böbrek üstü bezlerinden salınan aldosteron hormonu tarafından düzenlenir. Sodyum kolaylıkla sodyum iyonu (Na⁺) olarak emilir ve kan dolaşımına katılmış olur. Kan serumunda sodyum seviyelerinin artmasına **hipernatremi** denir ve Cushing sendromuna sebep olur iken serum seviyelerinin düşmesine de **hiponatremi** denir ve Addison hastalığı denilen tabloya sebep olur (3,4,5,6). Sodyum emilimi hızlıdır; alımdan 3-6 dakika sonra başlar ve 3 saat içinde tamamlanır. Günlük sodyum alımı ortalama 2,5 g

(kadınlar) ile 3,3 g (erkekler); yetişkinlerin ortalama gereksinimi günlük 1.3-1.6 g arasında değişmektedir (günlük 3.3-4.0 g NaCl'ye (sofra tuzu) eşittir). İhtiyaçtan çok az veya çok fazla sodyum alımı ciddi rahatsızlıklara neden olur. Beslenme açısından bakıldığında, tek başına aşırı sodyum alımı bile hipertansiyona sebep olabileceği için önemlidir. Eksik alımı sadece tuzsuz diyetlerde rastlanan bir durumdur.

2.2. Potasyum (K)

İnsan vücudundaki potasyum içeriği 2g/kg olup, 80 kg gelen ortalama birinde 160 g kadar bulunur. 140 mmol/L konsantrasyonu ile hücre içi sıvının en önemli elementidir. Potasyum, hücre içi sıvıdaki hakim katyondur ve asit-baz dengesinin korunmasında önemli işlevler üstlenmektedir. İlâveten ozmotik basıncın stabilitesi, nöronlardaki impulsların iletimi, kalpte dahil olmak üzere kas kasılması, hücre membranında ve Na^+/K^+ ATPaz fonksiyonlarında önemli rol oynar. Potasyum, glikojen sentezinde de gereklidir. İlâveten ATP'den piruvata fosfat grubunun transferinde görev alır ve birçok diğer hücre içi enzimatik reaksiyonlarda da görevlidir. Potasyum metabolizması da aldosteron hormonu öncülüğünde düzenlenir. Serum potasyum düzeylerinin artışına **hiperkalemi** olarak tanımlanır ve bu şok ve dehidrasyon semptomları, ilerlemiş kronik böbrek yetmezliği, ile Addison sendromunda karşımıza çıkar. **Hipokalemi** ise normalden daha düşük serum potasyum düzeyinin tanımlamasıdır ve bu durum metabolik alkaloz, ishal ve ailesel periyodik paralizilerde karşılaşılır. Bitkisel ürünler, sodyumdan daha fazla oranda potasyum içerir. Potasyum içeren başlıca kaynaklar arasında patates, muz, pekmez başta olmak üzere sebzeler, meyveler ve fındık bulunur (3,4,5,6).

2.3. Magnezyum (Mg)

İnsan vücudundaki magnezyum içeriği 250 mg/kg olup, 80 kg gelen ortalama birinde 20 g kadar bulunur. Günlük alınması gereken miktar 400 mg'dır, normal bir diyet ile ortalama 300-500 mg alındığı için eksikliğine pek rastlanılmaz. Magnezyum pek çok enzimin (miyokinaz, difosfopiridin nukleotid kinaz ve kreatin kinaz gibi), özellikle enerji açısından zengin fosfat bileşiklerinin dönüşümü ile ilişkili olanların bir bileşeni ve aktivatörü (piruvik asit karboksilaz, piruvik asit oksidaz) olarak ve plazma zarlarının, hücre içi zarların ve nükleik asitlerin bir stabilizatörü olarak, yaşamı destekleyen bir elementtir. Aynı zamanda kemikler ve dişlerin bileşenidir. Magnezyum eksikliği vücut metabolizmasındaki vazgeçilmez rolü nedeniyle ciddi rahatsızlıklara neden olur. Sindirim sistemi ve böbreklerin genel sağlığı magnezyum düzeylerini önemli ölçüde etkiler. Diyetteki magnezyumun az bir kısmı yani yaklaşık 1/3 ile 1/2'si bağırsaklardan emilebilir. Bir tür inflamatuvar bağırsak hastalığı olan Crohn hastalığı gibi emilimini bozulmuş gastrointestinal anomaliler, vücudun magnezyum emebilme yeteneğini sınırlayabilir. Bu anormallikler vücudun magnezyum stoklarını tüketebilir ve devamında magnezyum eksikliğine neden olabilir. Uzun süren kusma ve ishal de magnezyum depolarının azalmasına neden olabilir. Emilim bozukluğu, ishal ve alkolizm magnezyum eksikliğinin başlıca sebepleri arasındadır. Akut magnezyum eksikliği vazodilatasyonla (damar genişlemesi ve sonucunda tansiyon düşmesi ile) sonuçlanır (6).

2.4. *Kalsiyum (Ca)*

Vücuttaki toplam kalsiyum miktarı yaklaşık 1500 gramdır. Vücudun her yerinde bol miktarda kalsiyum bulunması sebebiyle en önemli minerallerden biridir. İskelet sistemi ve bazı vücut dokularında bol miktarda bulunur. Kalsiyum, kas ve iskelet sisteminin yapısında yer aldığından ve kas kasılması, kan pıhtılaşması, beyin hücrelerinin aktivitesi ve hücre büyümesi gibi temel süreçleri kontrol ettiği için gerekli ve temel bir besindir. Günlük ihtiyaç duyulan miktar yaş ilerledikçe artar, hamilelerde ve 65 yaş üstünde en fazla değere ulaşır. Kalsiyum eksiklikleri ciddi hastalıklara sebep olur. Kalsiyum düzeylerindeki eksiklik, çocuklarda kemiklerin kalsiyum fosfat ile yetersiz mineralizasyonu sebebiyle raşitizm olarak adlandırılan tabloya sebep olur. Kemikler bu sebeple yeterince sertleşemez ve vücut ağırlığı ile deforme olur. Yetişkinlerde ise kalsiyum eksikliği kemiklerin genel bir mineral kaybı olan osteomalaziye neden olur. Ayrıca, kalsiyumun kemiklerden çekildiği ve kemiklerin zayıf ve gözenekli hale geldiği ve sonrasında kırıldığı durum osteoporozda da katkıda bulunabilir (3,6). Kalsiyumun başlıca kaynakları arasında süt ve süt ürünlerini, fındık, mercimek, fasulye, yapraklı sebzeler ve bazı balıkları sayabiliriz.

2.5. *Klorür (Cl)*

İnsan dokusunun klorür içeriği 1,1 g/kg vücut ağırlığı yani 80 kg'lık birinde yaklaşık 88 g kadardır. Ve plazma konsantrasyonu 98-106 mmol/L'dir. Klorür, hücre dışı sıvının hakim anyonudur ve sodyum için ve mide sıvısındaki hidrojen iyonları için bir karşı iyon (yük dengeleyici) görevi görür. Ayrıca eritrositlerde bikarbonat (HCO_3^-) taşınmasında klorür değişiminde rol oynar. Klorür emilimi, idrarla atılması kadar hızlıdır. Minimum klor alımı, molar bazda sodyum gereksinimine büyük ölçüde karşılık gelir. Tuzsuz mama ile beslenen bebeklerde hipokloremi semptomları ortaya çıkar. Klorür eksikliği olan bir diyetle, idrarla veya terle klorür atılımı önemli ölçüde azalır. Ayrıca kusma, diüretik tedavi, böbrek hastalığının ikincil belirtilerindedir. Mide salgılarındaki kayıplar veya diyetteki eksiklikler nedeniyle klorür iyonlarının aşırı tükenmesi durumunda yetersiz klor seviyesini kısmen dengeleyebilmek adına bikarbonat ile değiştirildiği için fazla bikarbonat sebebiyle alkalozaya yol açabilir. Klorür dışkı, ter ve idrarla öncelikle sodyum veya potasyum klorür olarak atılır, ancak bazın korunması gerektiğinde buna amonyum iyonları eşlik edebilir. Klorür kaynakları arasında sofraya tuzu ve içme suyu bulunur.

2.6. *Fosfor (P)*

Vücuttaki toplam fosfor içeriği yaklaşık 700 gramdır. Günlük ihtiyaç yaklaşık 0,8-1,2 g'dır. Gıdalardaki Ca / P oranı yaklaşık 1 olmalıdır. Fosfor, fosfat formunda serbest veya bir ester olarak bağlı veya bir anhidrit olarak bulunur, metabolizmada önemli bir rol oynar ve bu nedenle temel bir besindir. Fosfor vücudun her hücresinde bulunur ve vücut sıvılarındaki tamponları içerenler de dahil olmak üzere birçok metabolik süreçle hayati önem taşır. Kemiklerin, dişlerin, adenosin trifosfatın (ATP), fosforile metabolik ara ürünlerin ve nükleik asitlerin bir bileşeni olarak işlev görür. Hücredeki fosfat tamponlarının oluşumuna katılır, yüksek enerjili bileşiklerin, yani ATP'nin ve GTP'nin yapısında bulunur ve fosfolipidlerin ve fosfoproteinlerin sentezinde rol oynar.

Pratik olarak rolü, canlı hücrelerdeki her tür enerji alışverişi, fosfor oksitlerini karbona veya karbon-nitrojen bileşiklerine bağlayan yüksek enerjili bağların oluşmasını veya parçalanmasını içerir. D vitamini muhtemelen fosfor emiliminin kontrolünde rol oynar ve serum seviyeleri böbrek reabsorpsiyonu ile düzenlenir. Gıdalardaki organik fosfor formları bağırsak fosfatazları tarafından parçalanır ve bu nedenle absorpsiyon çoğunlukla inorganik fosfat formunda gerçekleşir. Gıda katkı maddesi olarak kullanılan polifosfatlar, hidrolizden sonra ortofosfat formunda emilir. Hidrolizin boyutu, polifosfatların yoğunlaşma derecesinden etkilenir. Serum fosforunda azalma raşitizm, hiperparatiroidizm, De Toni-Fanconi Sendromunda görülür. Eksikliğinde veya çocuklarda semptomlar raşitizme sebep olurken, yetişkinlerde osteomalaziye sebep olur. Kronik nefrit ve hipoparatiroidizmde serum fosfor artışı gözlenir. Toksikite semptomları, düşük serum Ca^{2+}/P oranını içerir. Ayrıca kemik kaybına da yol açabilir. Fosfor kaynakları arasında yeşil yapraklı sebzeler ve meyveler özellikle muz gelir.

3. Eser Elementler

Hormonlar, vitaminler, enzimler ve farklı biyolojik rollere sahip diğer proteinlerde 11 eser element vardır. Eser elementlerdeki bir eksiklik, esas olarak metabolik enzimlerin yokluğu veya azalan aktivitesi ile ilişkili metabolik kusurlara sebep olur. Buradan anlıyoruz ki eser element sadece miktarsal bir kavram değil fizyolojik ve biyokimyasal bir tanımlamadır.

3.1. Demir (Fe)

Vücudun demir içeriği yaklaşık 4-5 gramdır. Çoğu kandaki oksijen taşıyıcı hemoglobin ve kas dokusunda oksijen depolayıcı miyoglobin pigmentlerinde bulunur. Bu metal ayrıca bir dizi enzimde (peroksidaz, katalaz, hidroksilazlar ve flavin enzimleri) mevcuttur, dolayısıyla günlük diyetin temel bir bileşenidir. Demir, vücudumuzda ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) olmak üzere iki formda bulunur. Ferröz formu suda çözünür olduğu için daha sık karşımıza çıkmaktadır. Demir ihtiyacı bireyin yaşına ve cinsiyetine bağlıdır, yaklaşık 1.5-2.2 mg / gün'dür (kadınların ihtiyacı üreme döneminde daha fazladır). Bu günlük ihtiyacı karşılamak için diyetle sağlanan demir 15 mg / gün aralığında olmalıdır. Ferröz formda demir bağırsaklardan emilir. Bundan dolayı ferrik formdaki demiri ferröz forma dönüştüren asidik yapıli maddeler emilimi arttırırken oksalat, fitat ve tanninler demir emilimini azaltırlar. Alımdaki büyük varyasyon, gıdada bulunan çeşitli demir formlarının farklı emilim boyutları ile açıklanabilir. En çok yararlanılabilen kaynak, emilim derecesi % 20-30 olan kırmızı ette bulunan demirdir. Emilim, karaciğerden % 6,3 ve balıktan % 5,9 düzeylerinde olup, demir emiliminin en düşük olduğu besinler arasında tahıllar, sebzeler ve süttten % 1,0-1,5 seviyelerindedir. Yumurta emilim oranını azaltır ve askorbik asit demir emilim derecesini artırır. Kepek, yüksek fitat içeriği nedeniyle demir emilimini engeller. Ayrıca çay demir emilimini azaltan maddeler içerdiğinden anemiye neden olabilir. Görünüşe göre, gıdada bulunan demirin emilimi, sağlıklı bir organizmada, organizmanın ihtiyacına göre düzenlenmektedir. Bununla birlikte, daha yüksek miktarlarda demir ihtiyacı olan kişilere (büyüme çağındaki çocuklar, menopoz öncesi kadınlar, hamile veya emziren kadınlar), demirle takviye edilmiş tahıllar (un,

ekmek, pirinç, makarna ürünleri) için önerilerek 55– 130 mg/kg'lık demir alımı sağlanabilir. Demir eksikliğine bağlı gelişen anemi çeşitleri vardır. Dünyada en fazla görülen besinsel eksikliklerden birisi de demir eksikliğidir.

3.2. Bakır (Cu)

Sağlıklı bir yetişkindeki bakır miktarı 80-100 mg'dır. Bakır, bir dizi oksidoredüktaz enziminin (sitokrom C oksidaz, plazma monoamin oksidaz, sitozolik süperoksit dismutaz, tirozinaz, ürikaz, peroksidaz), laktaz, tirozinaz, ürikaz ve seruloplazmin vb. gibi birçok enzimin bileşenidir. Kan plazmasında, Fe⁺²'nin Fe⁺³'e oksidasyonunu katalize eden seruloplazmine bağlanır. Bu reaksiyon, transferrin proteini tarafından karaciğerdeki demir havuzuna taşınan sadece kandaki Fe³⁺ formu olduğu için büyük önem taşımaktadır. Böylelikle demir emiliminde işlev sahibidir. Kemik oluşumu ve gelişmesi, nöronların miyelinizasyonu ve kana kırmızı rengini veren hemoglobine demirin dahil edilmesi işlevlerine yardımcı olur.

Bakır, birçok istenmeyen reaksiyonu katalize ettiğinden, gıda işleme ve depolama sırasında demirden daha az arzu edilir. Bakırın Cu⁺¹ ve Cu⁺² formları vardır ve sadece Cu⁺² iyonları tat taşır. CuSO₄ veya CuCl₂ sulu çözeltilerinde eşik değeri 2.4-3.8 mg/L olduğunda belirlenebilir. Bakır eksikliğinde çeşitli kalp hastalıkları ortaya çıkabilir. Ayrıca anemi bakır eksikliğinde de görülür. Bakır ve çinko emilimi arasında negatif bir ilişki vardır. Yani bakır miktarı fazla ise çinko emilimi engellenir veya tersi durum söz konusudur. Bakır, karaciğer ve beyinde fazla miktarda biriktiğinde kalıtsal geçişli bir hastalık olan Wilson hastalığı görülür. Günlük bakır gereksinimi 1-1.5 mg'dır ve normal bir diyetle sağlanır. Bakır içeren gıdalara arasında baklagiller, kabuklu deniz ürünleri, kepekli tahıllar ve fındık sayılabilir (2,6,8).

3.3. Çinko (Zn)

Yetişkin insan dokusundaki toplam çinko içeriği 2-4 g'dır. Günlük 5-10 mg gereksinim normal bir diyetle (6-22 mg çinko/gün) karşılanır. Çinko, bir dizi enzimin (alkol dehidrojenaz, laktat dehidrojenaz, malat dehidrojenaz, glutamat dehidrojenaz, karboksipeptidaz A ve B ve karbonik anhidraz gibi) önemli bileşenidir. İlâveten dipeptidazlar, alkalın fosfataz, lesitinaz ve enolaz gibi enzimlerin de yapısına katılır. Büyüme, gelişme, hücrel bağışıklık ve cinsel gelişim için gereklidir. Çinko, diğer bazı iki değerlikli metal iyonları tarafından aktive edilir. Çinkonun eksikliği hayvanlarda ciddi sorunlara yol açarken insanlarda fazlalığı toksik etki gösterir. İnsanlardaki eksikliğinde yaraların geç iyileşmesi, cücelik, cinsel gerilik ve tat/koku kayıpları gözlenmektedir. Çinko zehirlenmesi yemek taşıma esnasında kullanılan çinko kaplı malzemelerin kullanılmasına bağlı olarak gelişebilir. Kırmızı et, deniz ürünleri, sakatat, yumurta, süt mamülleri ve sebzeler önemli çinko kaynaklarıdır (2,6,7,8).

3.4 Mangan (Mn)

Vücut toplam 10-40 mg mangan içerir. Günlük gereksinim olan 2-5 mg, normal günlük besin alımı (2-48 mg /gün) mangan ile karşılanır. Mangan, piruvat karboksilaz için metal aktivatörüdür ve diğer bazı iki değerlikli metal iyonları gibi, arginaz, amino

peptidaz, alkalın fosfataz, lesitinaz veya enolaz gibi çeşitli enzimleri aktive eder. Manganez, daha yüksek miktarlarda bile nispeten toksik değildir (2).

Mangan, ayrıca hidrolaz ve transferaz enzimlerinin bir kofaktörüdür. Glikoprotein ve proteoglikan biyosentezinde yer alır ve mitokondriyal süperoksit dismutazın yapısal bileşenidir. Mangan, kıkırdakta proteoglikanların biyosentezinde yer alan fosfohidrolazlar ve fosfotransferazların da bir kofaktördür (8).

Manganın emilimi sindirim sisteminde mevcut olan besinlerdeki diğer minerallerden etkilenir. Kalsiyum, fosfor ve demir varlığı olumsuz etkilemektedir. Örneğin sütteki demir yüzdesi arttıkça mangan emilimini azalmaktadır. Eksikliğinde iskelet sisteminde deformasyonlar gözlenmiştir. Mangan içeren belli başlı kaynaklar arasında kepekli tahıllar, siyah çay, baklagiller, fındık bulunur (6).

3.5. *Kobalt (Co)*

Vücudun toplam kobalt içeriği 1-2 mg'dır. B₁₂ vitamininin merkez atomu olarak kobalt içerdiği keşfedildiğinden beri, kobaltın besinsel önemi vurgulanmış ve temel bir mineral statüsünde kabul görmüştür. DNA sentezi ve amino asit metabolizmasında görevli enzimlerin yapısına kofaktör olarak katılır. İhtiyacı normal beslenme ile karşılanır. Bu yüzden eksikliğine pek rastlanmaz. Eksiklik hastalığı veya belirtileri B₁₂ vitamini eksikliğinde kendini gösterir. İnsanlarda toksisite durumu veya semptomları guatr, hipotiroidizm ve kalp yetmezliği şeklinde karşımıza çıkabilir.

Kobaltın besin kaynakları, hayvansal kaynaklı gıdalar veya bakterilerin vitamini ürettiği fermente gıdalar gibi B₁₂ vitamini ile aynıdır. Sakatatlar en iyi B₁₂ vitamini kaynağıdır, ardından istiridye, ekstra yağsız sığır eti, deniz ürünleri, yumurta, süt ve yoğurt, tavuk ve peynir gelir (2,6,8).

3.6. *Krom (Cr)*

Vücudun krom içeriği bölgeye göre önemli ölçüde değişir; miktarı 6-12 mg'dır. Günlük alım miktarı da büyük ölçüde 5 ila 200 µg arasında değişir. Tüketimi yetersiz olarak kabul edilir. Krom, glukoz kullanımında önemlidir. Örneğin fosfoglukomutaz enzimini aktive eder ve insülinin aktivitesini artırır; bu nedenle krom eksikliği glukoz toleransında azalmaya neden olur. Ve kardiyovasküler hastalıkların riskini de artırır. (2) Krom eksikliğinde insülin ihtiyacı % 30 artabilir.

Krom, RNA molekülünün yapısal stabilitesinin korunmasında ve kollajen proteinin çapraz bağlarının oluşumunda görev aldığı bilinmektedir. Krom eksikliği özellikle çocuklarda protein kaynaklı sorunlara sebep olur. Krom zehirlenmesi pek görülmez, sadece laboratuvar çalışanlarının yanlışlıkla kromat, kromik asit gibi çözeltileri içmesi ile karşılaşılabilir. Bu durumda kan, karaciğer, böbrekler önemli ölçüde zarar görür hatta ölüme kadar gidebilir. Krom içeren besinler; et, peynir, kepekli tahıllar ve karaciğerdir (6).

3.7. *Selenyum (Se)*

İnsanlarda selenyum içeriği 10-15 mg iken günlük alım miktarı 0.05-0.1 mg'dır. Bölgeye bağlı olarak, toprakta değişen selenyum içeriği sebebiyle büyük ölçüde değişebilir. 21. Amino asit olarak bilinen selenosistein selenyum içerir. Selenyum

nonenzimatik bir antioksidandır ve tokoferol aktivitesini artırabilir. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi selenyum içerir. Bu enzim membranları oksidatif yıkımdan koruyarak aşağıdaki reaksiyonu katalize eder:



bu denklemdaki GSH; indirgenmiş glutatyon, GSSG; yükseltgenmiş glutatyondur (2). Yine başka bir selenoenzim olan tiyoredüksin redüktaz (TRxR) yapısına da katılır.

Selenyum, E vitamini ile sinerjik bir antioksidandır. Aktivitesi, alfa tokoferol (E vitamini) ve koenzim Q'nun (ubiquinone) antioksidan özellikleri ile yakından ilişkili görünmektedir.

Organik ve inorganik selenyum bileşikleri, geçmişte E vitamini eksikliği ile ilişkilendirilen belirli hastalık durumlarının önlenmesinde işlev görür. Ayrıca psikiyatrik hastaların şikayetleri ile ilgisi olduğunu düşündüren çalışmalar vardır.

Normalde selenyum zehirlenmesi rastlanılan bir durum değildir. Selenyum toksisitesi, örneğin güçlü kanserojen aktivitesi, çok sayıda hayvan besleme çalışmasından ve selenyum açısından zengin topraklarda meralarda otlayan sığır hastalıklarından iyi bilinmektedir. Yetişkinler için, yeterli bir alımın 30-70 µg/gün olarak kabul edilir. Eksikliğinde bağışıklık sisteminin olumsuz etkilendiği AIDS gibi hastalıklarda morbidite oranını arttırdığı bildirilmiştir. Selenyum deniz ürünlerinde ve sarımsakta bol miktarda olmak üzere et ve sebzelerde de mevcuttur (9).

3.8. Molibden (Mo)

İnsan vücudu 8-10 mg molibden içerir. Günlük gıda alımı yaklaşık olarak 0.3 mg'dır. Molibden, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, nitrat redüktaz ve hidrojenaz dahil olmak üzere birçok metalloenzimin bir bileşenidir. Ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz, elektron taşınmasında hücrel metabolizmanın yanı sıra demir kullanımında da rol oynar. Ksantin oksidaz, bağırsak mukozasında demirin alınmasında ve ferritinden salınmasında ve karaciğer, plasenta ve eritropoietik dokulardaki demirin ferröz forma (Fe^{+2}) salınmasında aktif olarak yer alır. Molibden gıdalardan kolayca emilir. Diyetteki molibden insanda bakır metabolizmasını etkiler. Vücuttaki miktarı, idrar ve safra atılım ile düzenlenir. Molibden, DNA ve RNA'da bulunan azot içeren bileşiklerin ve kükürt içeren amino asit metabolizması, ürik asit üretimi ve çeşitli diğer bileşiklerin oksidasyonu ve detoksifikasyonu için gerekli enzimler için bir kofaktördür (8).

Molibden bakımından zengin topraklarda otlayan sığırlarda görüldüğü gibi, yüksek metal seviyeleri zehirlidir. Böyle bir topraktaki çimen, 20-100 µg molibden/g kuru madde içerir (2).

Eksikliğinde karşılaşılan semptomlar parenteral beslenmeye bağlı olarak görülebilir. Ayrıca gut hastalığına neden olur. Molibden içeren kaynaklar arasında tam tahıllar, süt ürünleri, sakatat ve baklagiller bulunur.

3.9. Nikel (Ni)

Nikel, iki değerli metal iyonları tarafından da aktive edilebilen alkalın fosfataz ve oksaloasetat dekarboksilaz gibi bir dizi enzimin aktivatörüdür. Ayrıca nikelin hücre membran yapısının stabilitesinde, prolaktin hormonunun kontrolünde, nükleik asit metabolizmasında rol oynayabileceği tahmin edilmektedir (8). Nikel ayrıca insülin

aktivitesini artırır. Nikelin temel rolü, tavuklar ve sığınlarla yapılan beslenme deneylerinde eksiklik semptomlarının indüklenmesiyle belirlenmiştir. Bu semptomlar karaciğer mitokondrilerindeki değişiklikleri içerir. Gıdalardaki günlük alım miktarı 150-700 µg'dir. Nikel gereksiniminin 35-500 µg/gün olduğu tahmin edilmektedir (2). Normal bir beslenme bu miktarı karşıladığı için eksikliğine kolay kolay rastlanmaz. Günlük hayatta yiyip içtiğimiz birçok besin az veya çok nikel içerdiği için buraya listelemek ihtiyacı hissedilmedi (10).

3.10. Florür (F)

Vücut 2.6 g flor içerir. Bu miktarın büyük kısmı diş ve kemiklerde toplanmıştır. Deney hayvanları ile yapılan beslenme deneylerinde belirtildiği gibi, sırasıyla 2,5 ppm ve 0,1-0,3 ppm'den daha az içeren yetersiz diyetler, büyüme ve üreme bozukluklarına neden olmuştur. Florun diş çürükleri üzerindeki olumlu etkisi iyi bilinmektedir. Florürün kalsiyum için büyük bir afinitesi vardır ve bu nedenle kemiklerin ve dişlerin kireçlenmesi ile ilişkilidir. İçme suyuna NaF veya $(NH_4)_2SiF_6$ formunda 0,5-1,5 ppm flor ilavesi diş çürümesini engeller. Faydalı etkisinin diş minesinin çözünmesini geciktirmede ve çürük gelişiminde rol oynayan enzimleri inhibe etmede olduğu görülmektedir. Florun toksik etkileri 2 ppm düzeyinde ortaya çıkar. Bu nedenle, florürlü içme suyunun faydalı etkileri tartışmalıdır ve tartışmalı bir mineral beslenme konusudur (2). Florlama, suya florür tuzlarının eklenmesidir. Düşük florür alımının diş çürümesini hızlandırdığı, büyüme geriliğine neden olduğu, doğurganlığı azalttığı ve anemi ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Yeterli florür alınması osteoporoza engellerken, fazlalığı osteoporoza sebep olmaktadır (7). Florür deniz ürünleri, kırmızı ve beyaz et, siyah çay ve kemik suyunda bulunur (11).

3.11. İyot (I)

Vücuttaki iyot içeriği yaklaşık 10 mg'dır ve bunun en büyük kısmı (%70-80) tiroid bezinde kovalent olarak bağlanır. Gıdalardan iyot absorpsiyonu iyodür olarak özel ve hızlı bir şekilde gerçekleşir ve tiroid bezinde tiroksin hormonu (tetraiyodotironin, T_4) ve onun daha az iyotlu formu olan triiyodotironin (T_3) biyosentezinde kullanılır. Bu işlemde önce iyodür iyonu oksitlenir, ardından tirozin (bir amino asit) kalıntılarının iyodinaz enzimi yardımıyla bir dizi iyotlanması sonucu dört adet iyot bağlanarak tiroksin meydana gelir. İnsanların iyot ihtiyacı 100-200 µg/gün'dür; bu miktardan daha fazla ihtiyaç duyan hamile ve emziren kadınlar sırasıyla 230 ve 260 µg/gün alımı tavsiye edilir. İyot eksikliği, tiroid bezinin büyümesine sebep olur ki bu durumda iyot eksikliğine bağlı guatr oluşur. Guatr, boynumuzun ön bölümündeki bezin büyümesi ile karakterize bir anomalidir. İçme suyu vücudun iyot ihtiyacına çok az katkıda bulunur. Guatrın bulunduğu bölgelerde su 0.1-2.0 µg I/L iken, guatrın olmadığı bölgelerde içme suyunda 2-15 µg I/L bulunur. Buradan da anlıyoruz ki içme suyunda iyot miktarı ile guatr hastalığı arasında negatif ilişki vardır. Düşük iyot arzının sebep olduğu hastalıkları önlemek için, iyot eksikliği olan bölgeleri olan bazı ülkeler, eksiklik semptomlarıyla mücadele için profilaktik önlemler almaktadır. Bu, 1-10 g sofr tuzu NaCl'ye 100 µg iyot ilave edilerek potasyum iyodat ile ortak tuzun iyotlanmasını içerir (2). Burada şunu belirtmeden geçmeyelim ki iyotlu tuzdaki iyot

yemek pişirme sıcaklıklarında bozunuma uğramaktadır, yani sadece salata ve ayran gibi soğuk yiyecek ve içeceklerde kullanıldığında iyottan istifade edebilmekteyiz. İyot ayrıca ışıktan da olumsuz etkilenir. Bu yüzden kapalı kaplarda saklanmalıdır. İyot eksikliği bulunan bölgelerde görülen doğumlarda çeşitli sorunlar görülebilir. İyotlu tuz tüketimi guatr hastalığını tedavi edemese de oluşmasına mani olur veya var olan guatrın büyümesini engeller. Yüksek iyot alımının hayvanlarda üreme ve süt oluşumunu aksattığı bilinmektedir. İnsanlarda tiroid hastalıkları gelişebilir. Günlük olarak tükettiğimiz çoğu gıdada çok az da olsa iyot vardır. İyot bakımından zengin kaynaklar süt, yumurta ve her şeyden önce deniz ürünleridir.

4. Besinlerin Emilimi ve İlaçlarla Etkileşimi

Öncelikle hayatta kalabilmek sonra sağlıklı olabilmek için tükettiğimiz katı ve sıvı besinlerin, kullandığımız ilaçlarla etkileşime girmesi, farmakokinetik özelliklerini etkilemesi kaçınılmaz bir süreçtir. Hatta ilaçlarında besin emilimi, dağılımı ve atılması üzerinde etkileri olabilecektir (12). İşte tam da bu yüzden ilaç kullanımı ile beraber doğru beslenmeyi bilmeli ve doktorumuza danışmalıyız. İlerleyen yaş ile beraber kullanılan ilaç sayısında artış gözlenmektedir. En basit tanımı ile birden fazla ilacın belli bir süre beraber alınmasına **polifarmasi** denir. Bu durumda beslenmeye daha fazla dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu bölümde mineraller üzerine etki eden ilaç ve diğer besinlerin etkilerinden bahsedilecektir.

Demir emilimi birçok faktörden olumsuz etkilenmektedir. Anemiye yatkın bir toplum olduğumuz için bu başlığı özellikle önemsiyoruz. Çay ve kahve ile beraber alımı biyoyararlılığını düşürmekte, kalsiyum ile (ayran ve yoğurt gibi), çinko ile beraber alımı da emilimi üzerinde olumsuz etki göstermektedir. Yine bir tür antibiyotik olan tetrasiklin alımında, florokinolonlar ile beraber alındığında da biyoyararlılığı düşmektedir. Antiasit özellikli mide ilaçlarının kullanımında da emilimi azalmaktadır (13). C vitamini ve B₁₂ ile beraber tüketildiğinde vücudun demir emilimi artmaktadır. Bu sebeple et ile beraber bol yeşillikli salata yenmesi tavsiye edilir. Bakır ile beraber tüketildiğinde sinerjistik etki göstererek demirin emilimini arttırmaktadır.

Bakır emilimini gereğinden fazla tüketilen lifli yiyecekler, kadmiyum ve çinko alımı olumsuz etkilemektedir. Proteinden zengin bir diyet ile bakır emilimi de artmaktadır.

Çinko emilimini fazla lifli gıdalar, penisilin, kalsiyum, kadmiyum, demir içeren ilaçlar, fitat ve selülozlar ile beraber alımından olumsuz etkilenmektedir. A vitamini ve B₆ (piridoksin) vitamini ile beraber alınması biyoyararlılık düzeyini arttırmaktadır. C vitamini (askorbik asit) ile beraber alınması bağışıklık üzerinde daha fazla olumlu etki yapmaktadır. Protein ve glukoz ve laktozca zengin diyetle beraber emilimi de artmaktadır.

Selenyum antikoagülan ve sık kullanılan adıyla warfarin (kumarin) türü pıhtılaşma önleyici ilaçlar ile beraber kullanıldığında kanama riski ortaya çıkar. A vitamini ve B₆ (piridoksin) vitamini ile beraber alınması biyoyararlılık düzeyini arttırmaktadır.

Sodyumun biyoyararlılığı, magnezyum ve potasyum ile beraber alındığında artmaktadır.

Kalsiyum tetrasiklin kullanımından olumsuz etkilenir ve çinko ve alüminyum fazlalığında emilimi azalır. Demir ve kalsiyum birbirlerinin emilimini şelatlama etkisi

ile engellediğinden Türklerin milli içeceği sayılan ayranı et ve sakatat ile beraber tavsiye edilmemektedir. Yemekten belli bir süre sonra içilebilir (14). Kortikosteroid tedavilerinde kalsiyum gereksiniminin arttığı bilinmektedir. Kalsiyumun biyoyararlılığını arttıran etkenler arasında D vitamini, fosfor ve magnezyumu sayabiliriz.

Magnezyum emilimini fazla lifli diyet engellemektedir. Kalsiyum, fosfor ve B₆ (piridoksin) vitamini ile beraber alınması biyoyararlılık düzeyini arttırdığı bilinmektedir.

Minerallerin gıda takviyesi olarak (ilaç değil) kullanımı daha çok sporcularda ve yaşlılarda karşılaşılmaktadır. Bu kullanımın yasal zemini tebliğ ve talimatlar ile kontrol altına alınmıştır (15,16). Öncelikle normal beslenebilen kişiler için takviye gıdalar tavsiye edilememekle beraber gerekli durumlarda mutlaka hekim kontrolünde alınmalıdır.

İki veya daha yüksek değerli artı yüklü mineraller oral olarak alınan ilaçlarla şelat oluşturarak veya absorpsiyon ile ilacın etkisini azaltabilir. Bu durumdan en çok etkilenen ilaçlar, tetrasiklinler, florokinolonlar ve penisilamindir (17).

Besin ilaç etkileşimlerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve uygulanabilmesi için hekim, hasta, eczacı ve diyetisyen işbirliğinin oluşturulması, konu ile ilgili klavuzlar hazırlanması faydalı olacaktır. Üzerinde çok sayıda çalışma yapılan greyfurt suyu, portakal suyu, nar suyu, domates suyu, çay, kahve ve alkol ile beraber ilaç kullanımından kaçınılmalıdır (18).

KAYNAKÇA

1. Tomovic, V., Jokanovic, M., Sojic, B., Skaljac, S., Tasic, T., & Ikonc, P. (2015). Minerals in pork meat and edible offal. *Procedia food science*, 5, 293-295.
2. H.-D. Belitz · W. Grosch · P. Schieberle, 2009, Food Chemistry, Springer.
3. Hays, V. W., & Swenson, M. J. (1985). Minerals and bones. *Dukes' physiology of domestic animals*, 449-466.
4. Malhotra VK. 1998. Biochemistry for Students. Tenth Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, India.
5. Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2000). Harper's Biochemistry, McGrawHill. *Health Profession Division, USA*.
6. Bengü, AŞ., & Kutlu, MA. 2020. Bingöl'den Temin Edilen Ballarda ICP-MS ile Bazı Temel ve Toksik Elementlerin Analizi (Analysis of Some Essential and Toxic Elements by ICP-MS in Honey Obtained from Bingöl). *U.Arı D.-U. Bee. J.* 20(1): 1-12.
7. Samur Gülhan, Vitaminler Mineraller ve Sağlığımız, 2008, Klas Matbaacılık, Ankara
8. Soetan, K. O., Olaiya, C. O., & Oyewole, O. E. (2010). The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants-A review. *African journal of food science*, 4(5), 200-222.
9. MISIR, G. B. (2012). Denizel kaynaklı bazı fonksiyonel gıdalar ve gıda bileşenleri. *Aquaculture Studies*, 2012(1), 1-7.
10. https://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/pdf/Nikel_bilgilendirme_2012.pdf erişim tarihi: 10.6.2021

11. <https://blog.proteinocean.com/flor-hangi-besinlerde-bulunur-en-cok-hangi-yiyecek-ve-gidalarda-flor-var-flor-iceren-sebze-ve-meyveler/> erişim tarihi:11.6.2021
12. Bayraktar-Ekincioglu, A., & Demirkan, K. (2014). Besin ve Besin Ögesi ile İlaç Etkileşimleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42(2), 154-159.
13. Çetin, F. (2020). Bağışıklık sistemi desteklerinin besin-ilaç etkileşimi. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(1), 14-19.
14. <https://www.tarimbilgisi.com/haber/beslenme-ve-yemek/etin-yaninda-ayran-tuketilmemeli//> erişim tarihi:13.06.2021
15. Türk gıda kodeksi takviye edici gıdalar tebliği (tebliğ no: 2013/49)'nde değişiklik yapılmasına dair tebliğ. Tebliğ no: 2015/44, resmi gazete sayı: 29539 ve tarih: 13.06.2021. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/11/20151121-3.htm>
16. Takviye edici gıdaların onay işlemleri uygulama talimatı [Erişim: 13.06.2021] Erişim adresi: <https://kms.kaysis.gov.tr/Home/Goster/151412?AspxAutoDetectCookieSupport=1>
17. Karaarslan, T., Özdemir, E., & Sungur, S. Besin Destek Ürünleri ve İlaçlarla Etkileşimleri: Vitamin ve Mineraller.
18. Çelik, N., & Şanher, N. (2014). Besin-İlaç Etkileşimlerine Güncel Bakış: İçecekler. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(1), 94-101.

BÖLÜM 13

OMEGA-3: BESİN KAYNAKLARI, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ ve İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Omega-3: Nutritional Sources, Biological Activities and Its Effects on Human Health

Nezihe Otay Lule¹ & Hacı Ahmet Deveci²

Enes Bahadır Kiliç³ & Çağdaş Salih Meriç⁴

¹(Araştırma Görevlisi), Gaziantep Üniversitesi,
e-posta: otaynezihe@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-3664-6383

²(Doçent), Gaziantep Üniversitesi,
e-posta: h.ahmet_deveci@hotmail.com

Orcid: 0000-0002-3862-1991

³(Araştırma Görevlisi), Gaziantep Üniversitesi,
e-posta: enes.bahadir.kilic@gmail.com

Orcid: 0000-0003-1232-5016

⁴(Araştırma Görevlisi), Gaziantep Üniversitesi,
e-posta: csmericc@gmail.com

Orcid: 0000-0002-3642-568X

1. Giriş

İnsanların fiziksel ve bilişsel fonksiyonlarını doğru şekilde yerine getirebilmesi, beslenme durumlarıyla yakın ilgilidir. Sağlıklı yaşam, büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, zihinsel ve bedensel fonksiyonlarının sürekliliği ancak birey yeterli ve dengeli beslendiğinde sağlanabilmektedir. Genel olarak diyetle alınan yağların sağlık için olumsuz etkilere sahip olduğu düşünülse de, özellikle belli yağlar insan sağlığı için elzem olup diyetle bulunmaları zorunludur (1). Yağlar bir gliserol molekülü ile farklı sayıda yağ asidinin yapmış olduğu esterler olarak tanımlanmaktadır. Besinlerde bulunan yağların %95'ini, 1 gliserol ile 3 yağ asidinin birleşiminden oluşan trigliseritler

oluşturmaktadır (2). Yağlar vücuda en fazla enerji veren besin ögesi (1 gram yağ = 9 kkal enerji) olmalarının yanı sıra yağda çözünen vitaminlerin vücutta kullanımının sağlanması, proteinlerle birleşerek lipoproteinlerin oluşturulması ve diğer birçok metabolik süreçte görevlerinin olması açısından da önemlidirler (3). Yetişkin bireyler için yeterli ve dengeli beslenmede, günlük enerjinin %20-35'lik kısmının yağlardan sağlanması gerekmektedir (4).

Omega-3 yağ asitleri metabolizmanın düzenlenmesi, sağlığın korunması ve geliştirilmesi ile çeşitli hastalıkların tedavisindeki potansiyel olumlu etkileri nedeniyle diyet yağını oluşturan en önemli bileşenlerden biridir (5).

2. Yağ Asitleri

Yağların temel yapı bileşenini oluşturan yağ asitleri karboksilik asit grubu ile biten düz bir hidrokarbon zincirinden oluşmakta olup çeşitli özelliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır (2) (Şekil 1).

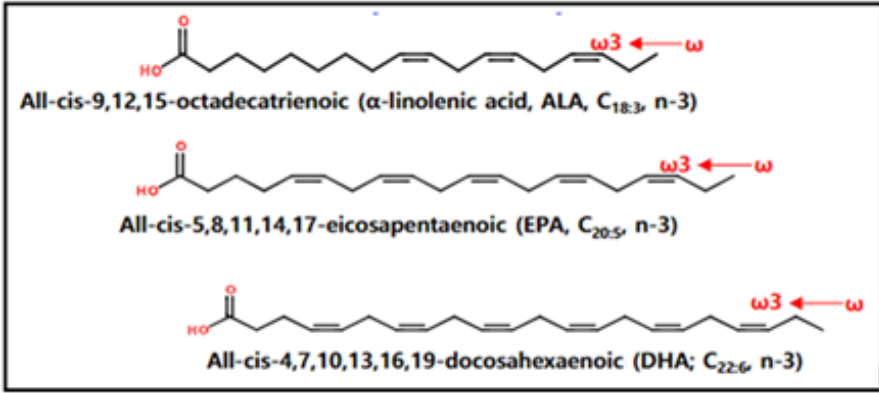
Şekil 1. Yağ asitlerinin sınıflandırılması

Yapısında Bulunan Karbon (C) Atomu Sayısına Göre Yağ Asitleri	Karbon Atomları Arasındaki Bağların Özelliğine Göre Yağ Asitleri	İnsan Vücudunda Sentezlenme Durumuna Göre Yağ Asitleri
1. Kısa Zincirli (<6 C) 2. Orta Zincirli (6-10 C) 3. Uzun Zincirli (>10 C)	1. Doymuş 2. Doymamış a. Tekli Doymamış b. Çoklu Doymamış	1. Elzem Olan 2. Elzem Olmayan

Yağların fiziksel, kimyasal ve fizyolojik özellikleri ile sağlık üzerine etkileri, içerdiği yağ asitlerinin karbon atom sayısına, doymuş ya da doymamış olmasına, cis ya da trans yapıda olmasına ve elzem yağ asidi içeriklerine göre değişiklik göstermektedir (6). Yapısında bulunan karbon atomu sayısına göre kısa (<6 C), orta (6-10 C), uzun (>10 C) zincirli olarak tanımlanan yağ asitleri; yapılarında çift bağ içeriyorlarsa doymuş, çift bağ içeriyorlarsa doymamış yağ asitleri olarak tanımlanmaktadır. Doymamış yağ asitleri çift bağlarının sayısına göre tekli veya çoklu doymamış yağ asitleri olarak da ikiye ayrılmakta ve ilk çift bağın bulunduğu omega karbonuna göre de omega-3, omega-6, omega-7 ve omega-9 gibi isimler almaktadır (2,6). Vücut tarafından üretilmeyen ve besinler yoluyla alınması gereken elzem/esansiyel yağ asitleri, insanlar için mutlak gereklidir. Doymamış yağ asitlerinden α -linolenik asit ve linoleik asit insan için elzem/esansiyel yağ asitleridir (1). Bir yağ asidinin kimyasal yapısının belirtilmesinde kullanılan gösterim yöntemlerinden birinde; karbon zincirinin metil veya omega (ω) ucundan sayılan karbon atomları üzerindeki çift bağların konumu kullanılmaktadır. Bu gösterim yöntemine göre α -linolenik asit, omega-3 (ω -3); linoleik asit ise omega-6 (ω -6) olarak isimlendirilmektedir (2,7). ω -3 yağ asidi serisinin temsilcileri kimyasal yapıları Şekil 2'de gösterilen α -linoleik

asit (ALA, 18:3), Eikosapentenoik asit (EPA, 20:5) ve Dokosaheksaenoikasit (DHA, 22:6) (1). Çoklu doymamış yağ asitlerindeki “x:y” şeklindeki ifadede “x” karbon sayısını “y” ise çift bağ sayısını ifade etmektedir (6). ω -3 yağ asitlerinden EPA ve α -linolenik asit vücutta dokuların küçük bileşenleri olarak bulunurken; DHA retina fotoreseptörlerinde, serebral gri cevherde, testislerde ve spermde membran fosfolipidlerinin ana bileşeni olarak bulunmaktadır (7).

Şekil 2. Omega-3 Yağ Asitlerinin Kimyasal Yapıları



ω -3 yağ asitlerinin önemi ilk defa 1970’li yıllarda Grönland’da İnuit halkı üzerine yapılan araştırmalarda fark edilmiştir. İnuitlerin genel beslenme alışkanlıkları yüksek oranda yağ içermesine rağmen bu toplumun kardiyovasküler hastalıklar, astım, inflamatuvar hastalıklar, romatizmal hastalıklar ve endüstriyel ülkelerde sık görülen pek çok hastalığa karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu durum İnuitlerin doymamış yağlardan zengin balık etleri ve deniz memelilerinin yağlarını yaygın olarak tüketmelerine bağlanmıştır (8). ω -3 yağ asitleri ve beslenme arasındaki ilişkiye olan ilgi, çeşitli çalışmalarda bildirilen antioksidan, antihiperlipidemik ve antitrombotik gibi sağlığa olumlu etkileri nedeniyle son yıllarda büyük ölçüde artmıştır (7,9).

3. Omega-3 Yağ Asitlerinin Besin Kaynakları ve Günlük Gereksinimi

ω -3 yağ asidinin yeterli düzeyde alınmaması çeşitli sağlık problemleri ve kronik hastalıklara neden olduğundan besinler yoluyla yeterli düzeyde alınması gereklidir. Belirli bir düzeye kadar ω -3 yağ asidi eksikliğinde olumsuz semptomlar hemen ortaya çıkmayabilir. Bununla birlikte ALA’nın, EPA ve DHA’ya dönüşme yeteneği birçok insanda sadece %5 oranındadır. Bu nedenle özellikle EPA ve DHA’nın diyet yoluyla alınması oldukça önemlidir (7). ω -3 yağ asitlerinin başlıca diyet kaynakları balık (somon, uskumru, sardalya, ringa, beyaz ton balığı ve alabalık), kabuklu deniz ürünleri, bazı bitkisel yağlar (soya, kanola, keten tohumu yağı, kolza tohumu yağı), yeşil yapraklı sebzeler, keten tohumu, ayçekirdeği ve cevizdir. Ayrıca anne sütünde de önemli miktarda ω -3 yağ asidi bulunmaktadır (1,10,11) (Şekil 3).

Şekil 3. Omega-3 Yağ Asitlerinin Besin Kaynakları



Yeterli ω -3 alım miktarı yetişkin kadınlar için 1.1 g/gün, erkekler için 1.6 g/gün olarak belirtilmektedir. Ayrıca gebelik (1.4 g/gün) ve laktasyon (1.3 g/gün) gibi özel dönemlerde gereksinme artmaktadır (4,10,12). Amerikan Kalp Derneği omega-3 gereksinmesinin karşılanabilmesi için haftada en az 2 gün omega-3 yağ asitlerinden zengin balık tüketimini önermektedir (13). EPA ve DHA bitkisel ω -3 kaynaklarında bulunmayıp, ana kaynakları anne sütü, balık, kabuklu deniz ürünleri ve balık yağı takviyeleridir. Birçok randomize kontrollü çalışmada balık ve balık yağı takviyeleri ile alınan önerilen miktarlardaki EPA ve DHA'nın sağlığa olumlu etkileri gösterilse de; yüksek dozlarda ω -3 alımı ile kanama riskinin artması da söz konusudur. Ayrıca omega-3 takviyelerinin nadir de olsa mide bulantısı, diyare, gaz ve ağızda balık tadı hissedilmesi gibi yan etkileri de olabilmektedir (14). Farklı şirketler farklı konsantrasyonlarda EPA ve DHA içeren balık yağı takviyeleri ürettiğinden, takviye seçiminde ürün etiketi üzerinde belirtilen EPA ve DHA miktarlarına dikkat edilmesi önemlidir. Ayrıca bazı balık yağı takviyeleri metil civa kontaminasyonu riski taşımaktadır. Takviye seçiminde dikkat edilmesi gereken bir diğer kriter de ürün etiketinde yağın metil civa ve diğer kirleticilerden arındırıldığına ilişkin bir ibare olmasıdır. Bu nedenle balık yağı takviyelerinin hekim kontrolünde ve önerisi ile kullanılması daha doğrudur (12). Günlük omega-3 ihtiyacının en az 250 mg kadarının EPA ve DHA olarak alınması gerekmektedir (4). Food and Drug Administration (FDA) genel popülasyonda EPA ve DHA kombinasyonu alımının günlük 3 gramı aşmamasını önermekte olup; klinisyen kontrolünde diyet takviyeleri ile günlük 2 grama kadar alınabileceğini belirtmektedir (15).

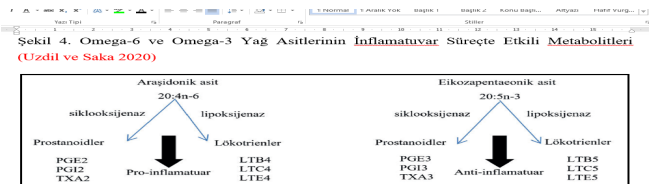
4. Omega-3 Yağ Asitlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Omega-3 yağ asitleri EPA ve DHA'dan türetilen prostaglandinler (PGE), tromboksanlar (TXA) ve lökotrienler vücutta eikozanoid ürünlerinin öncüsüdür. Eikozanoidler sindirim, iskelet ve kas, üreme ve bağışıklık sistemlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca EPA ve DHA beyin dokusu ve retinanın yapısına da girmektedir

(11). Lipidler her şeyden önce enerji kaynakları olarak düşünülse de, bazıları kan basıncı değişikliği ve trombosit agregasyonundan immünolojik sürveyansın güçlendirilmesine kadar uzanan hormon benzeri işlevlerle bilinen biyoaktif maddeler olarak tanımlanmaktadır. EPA ve DHA ω -3 yağ asitlerinden türetilen prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler bu hormon benzeri işlevleri yerine getiren ve antioksidan kapasiteyi belirleyen biyoaktif maddeler arasında yer almaktadır (7,11).

Yağ asitlerinin biyolojik aktivitelerini ve insan sağlığını etkileyen bir diğer nokta ise ω -6/ ω -3 yağ asidi alım oranıdır. Son yıllarda yapılmış olan çalışmalarda, insanların daha sağlıklı olmalarında hem yağların hem de yağlarda bulunan yağ asitlerinin tür ve miktarlarının önemli olduğu gösterilmiştir. Her ikisi de eikozanoid yolağında yer alan omega-3 ve omega-6 yağ asitleri arasındaki denge metabolik çevreye yanıt olarak inflamatuvar süreçleri kontrol etmektedir (1,12). Omega-3 yağ asitleri vücutta antiaritmik, antiinflamatuvar, antiaterosklerotik ve vazodilatör etkiler yaratırken; omega-6 yağ asitleri proaritmik, proinflamatuvar, proaterosklerotik ve vazokonstriktör etkiler yaratmaktadır (2,16). Yağ asitlerinin inflamatuvar süreçte gösterdikleri etkinliklerinin, kronik hastalıkların oluşumuna kadar varan sonuçları olmaktadır (16). Günümüzde insanların gıda tüketim alışkanlıklarının sonucu olarak yağda kızartılmış besinler ve margarin tüketimindeki artış ω -6 yağ asidi olan araşidonic asit ile linoleik asidin tüketiminin artmasına yol açmıştır. Araşidonic asit proinflamatuvar özelliğe sahip eikozanoidlerin (TXA2, PGE2, PGI2) ve lökotrienlerin (LTB4, LTC4, LTE4) sentezinde rol almaktadır (1,11,16). Oysa α -linolenik asit, EPA ve DHA gibi ω -3 yağ asitlerinin tüketimi, antiinflamatuvar özelliğe sahip eikozanoidlerin (TXA3, PGE3, PGI3) ve lökotrienlerin (LTB5, LTC5, LTE5) sentezini destekleyerek bazı kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, romatoid artrit, osteoporoz, diyabet, astım, Alzheimer, depresyon ve şizofreninin önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkiler yaratabilmektedir (Şekil 4). Ayrıca omega-3 yağ asitlerinin erken dönemde immün sistemin kuvvetlendirilmesi, zeka gelişimi, yüksek doğum ağırlığının önlenmesi, sinir sistemi gelişimi, beyin fonksiyonları ve retina üzerine de üzerine de olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir (1,17). Esansiyel yağ asitlerinin vücuttaki bu olumlu ve olumsuz işlevleri diyet ile alınan ω -6 ve ω -3 arasındaki dengeden de etkilenmektedir (1,11,16-20). ω -6 ve ω -3 yağ asitlerinin ideal alım oranı konusunda net bir görüş sağlanamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü ω -6: ω -3 yağ asidi alım oranını 5:1-10:1 arasında olmasını önermektedir (21). Ancak son yıllarda sağlıklı oranın 1:1-4:1 arasında olduğunu bildiren kaynaklar da mevcuttur. Günümüzde dünyada giderek yaygınlaşan batı tarzı beslenmede bu oranın önerilerden uzak biçimde 10:1-30:1 arasında değiştiği düşünülmektedir (11,22).

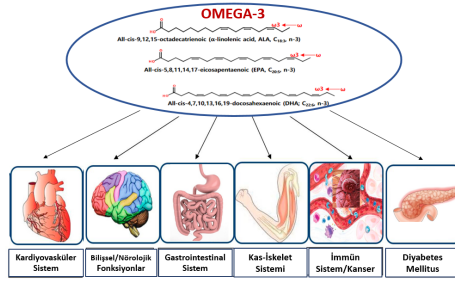
Şekil 4. Omega-6 ve Omega-3 Yağ Asitlerinin Biyoaktif Metabolitleri ¹⁶



5. Çeşitli Hastalıklarda Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitlerinin çeşitli hastalıklar ve sistemler üzerine etkilerine ilişkin çalışmalar geniş bir yelpazede devam etmektedir. Bu bölümde omega-3 yağ asidi ile ilgili olarak çalışmaların sıklıkla yoğunlaştığı kardiyovasküler sistem, bilişsel/nörolojik fonksiyonlar, gastrointestinal sistem (GİS), kas-iskelet sistemi, immün sistem, kanser ve Diyabetes Mellitus ile ilgili çalışmalara değinilmiştir (Şekil 5).

Şekil 5. Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkili Olduğu Çeşitli Sistem ve Hastalıklar



5.1. Omega-3 ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Omega-3 yağ asitleri çeşitli çalışmalarla belirlenen antiaritmik, antitrombotik, antiaterosklerotik, antiinflamatuvar, antihipertansif, endotel fonksiyonunu düzenleyici ve trigliserid düzeylerini düşürücü etkilerinden dolayı azalmış kardiyovasküler risk ve kardiyovasküler olay (Miyokard enfarktüsü, inme gibi) ile ilişkilendirilmektedir (12, 23-28). Yapılan bir çalışmada omega-3 açısından zengin keten tohumu yağının obez, diyabetik ve dislipidemik fare modellerinde GPR120 reseptörünün aracılık ettiği inflamasyon ve endoplazmik retikulum stresine karşı aortayı koruduğu belirlenmiştir (26). Ayrıca EPA-DHA kaynağı balık ve balık yağı tüketimi ile çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve apo B-100 sentezini inhibe olduğu, trigliserid düzeylerinin düştüğü, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinin ise yükseldiği gözlenmiştir (29). Omega-3 yağ asitlerinin kanın pıhtılaşmasını engelleyerek ve prostaglandin sentezini değiştirerek kalbi koruyucu özellik gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca omega-3 yağ asitleri kan damarlarının genişlemesini sağlayan vazodilatör nitrik oksit üretimini uyarmaktadır. Bununla birlikte yüksek doz omega-3 alımının kanama süresinde uzamaya neden olabileceği unutulmamalıdır ^{30,31}. Kanıtlar endüstriyel trans yağ tüketiminin kalp hastalıkları oluşumuna katkıda bulunduğunu, ω-3 ve ω-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin dengeli alımının ise bu hastalıklara karşı koruyucu olduğunu gösteriyor olsa da bu yağların besin kaynaklarının çeşitliliği nedeniyle kalp hastalığı riski üzerinde önemli etkileri olup olmadığı netleştirilememiştir. Azalmış kardiyovasküler hastalık riski için haftada birkaç kez omega-3 yağ asidi kaynağı balık tüketilmesi önerilmektedir (13,27).

Bazı çalışmalar, daha önce koroner kalp hastalığı olan kişilerde koroner kalp hastalığının ve majör vasküler olayların önlenmesi için deniz kaynaklı omega-3 yağ asidi takviyelerinin kullanılmasını önermektedir (18). Ancak büyük örneklemli omega-3 yağ asitleri denemeleri ile ulaşılan sonuçlar çelişkilidir. Yakın tarihte yapılan

kapsamlı bir metaanaliz çalışmasında omega-3 yağ asitlerinin koroner kalp hastalığı veya herhangi bir majör vasküler olay ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (32). Omega-3 yağ asitleti ile kalp sağlığına etkilerine ilişkin çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle, koroner kalp hastalığı öyküsü olan kişilerde omega-3 takviyelerin kullanımı için mevcut önerilerin yeterli kanıt düzeyine sahip olmadığı ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (28,32,33).

5.2. Omega-3 ve Diabetes Mellitus

Omega-3 yağ asidinin diyabet kontrolündeki rolüne ilişkin çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda omega-3 yağ asidi alımı ile tip 2 diyabet arasında bir ilişki olmadığı belirtilirken (34); bazı çalışmalarda ise omega-3 yağ asidi takviyesinin insülin işlevini arttırdığı ve tip 2 diyabete karşı yararlı etkileri olduğu gösterilmektedir (35). Yakın tarihte yapılan bir sistematik derlemede omega-3, omega-6 veya toplam çoklu doymamış yağ asidi alımının arttırılmasının, tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisi üzerinde çok az etkisi olduğu veya hiç etkisinin olmadığı belirlenmiştir (34). Tip 2 diyabetli hastalarda omega-3 yağ asidi desteğinin kardiyometabolik biyobelirteçler üzerine etkisinin değerlendirdiği bir metaanaliz çalışmasında omega-3 yağ asidi takviyesinin olumlu antihiperlipidemik etkiler yarattığı, proinflatuvar sitokin seviyelerini azalttığı ve glisemide iyileşme sağladığı belirlenmiştir (36). ω -3 yağ asitlerinin insanlarda diyabet ve insülin direncini etkileyip etkilemediğini belirlemek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır (7).

5.3. Omega-3 ve Kanser

Omega-3 yağ asitlerinin kanser üzerinde doğrudan tedavi edici etkisinden çok, kanserden korunma etkileri daha ön plandadır. Tartışmalar devam ediyor olsa da omega-3 yağ asidi EPA ve DHA'nın PGI₃ arttırarak ve lipid peroksidasyonunu önleyerek kanser riskini azalttığı düşünülmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin nükleer faktör- κ B'nin baskılanması, AMPK/SIRT1'in aktivasyonu ve siklooksijenaz (COX) aktivitesinin modülasyonu üzerine etkileri, ω -3 yağ asitlerinin antineoplastik etkisinin ana mekanizmalarıdır (37-39). Diyet yağları ile prostat kanseri riski arasındaki ilişkinin incelendiği prospektif bir çalışmada EPA alımı ölümcül prostat kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (38). DiyetSEL yağ alımı ile epitelyal yumurtalık kanseri riski arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ise epitelyal yumurtalık kanseri riskinin omega-3 alımı ile azaldığı belirlenmiştir (40). Ek olarak, ω -3 PUFA'ların kemoterapinin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini iyileştirdiği bildirilmiştir (41). ω -3 yağ asitleri, çok çeşitli kanser sonuçlarıyla ilgili olarak çeşitli metaanalizlerde çalışılmış olsa da, bazı sınırlamalarla birlikte bazı kanser türlerinde yalnızca zayıf ilişkiler tespit edilmiştir. Anlamsız veya zayıf kanıt düzeyleri göz önüne alındığında spesifik kanser patolojileri için ω -3'lerin etkili dozunu ve formüllerini bulmak için daha fazla klinik denemeye ihtiyaç vardır (7,39).

5.4. Omega-3 ve Nörodegeneratif Hastalıklar

Omega-3 yağ asitleri beyin ve sinir doku sistemi işlevinde benzersiz ve yeri doldurulamaz katkılar yapmaktadır. Beyin hücresi fosfolipitlerinin yapısına katılan

DHA normal beyin büyümesi, gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Genel mental sağlık üzerinde EPA ve DHA'nın önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (11). Omega-3 yağ asitlerinin düşüklüğünün bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (42). Demanstan etkilenen hastaların periferik kan dokularında EPA, DHA ve toplam omega-3 yağ asidi seviyeleri önemli ölçüde azaldığı gözlenmektedir (43). Omega-3 balık yağı tüketiminin demans riski üzerindeki potansiyel faydaları gözlemsel çalışmalarda oldukça kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, ancak bulgular çelişkilidir (44). Birçok izlem çalışmasında, daha yüksek balık yağı tüketimi ile demans, bilişsel gerileme ve/veya beyin görüntülemesinde beyaz cevher anormallikleri birikimi riskinin azaldığı sonucuna varılmıştır (45-48). Ancak böyle bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar da vardır (49,50). Omega-3 yağ asidi takviyesinin bilişsel performans üzerindeki etkisini araştıran üç çalışmanın metaanalizinde, yürütülen randomize kontrollü araştırmaların omega-3'ün demans üzerine etkisini test etmede yeterli güç ve süreye sahip olmadığı; 6 ila 40 aylık takviyeden sonra tedavinin demans üzerine hiçbir etkisinin olmadığı bulunmuştur (51).

Alzheimer hastalarında omega-3 yağ asidi takviyesinin etkilerini değerlendiren klinik çalışmaların dahil edildiği yakın tarihli bir metaanaliz çalışmasında, Alzheimer hastalarında bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde omega-3 yağ asidi takviyesinin kısa ve orta vadede etkinliğini destekleyen tutarlı bir kanıt bulunmamıştır (52). Bir sistematik derleme çalışmasında ise omega-3 yağ asidi takviyesinin Alzheimer hastalığının başlangıcında hafif bir iyileşme sağlayabileceğine ilişkin sonuçlar tutarlı bulunsa da, bu hastalara omega-3 yağ asidi takviyesinin önerilmesi gerektiğine dair kanıtların henüz yetersiz olduğu bildirilmiştir (53).

Multiple Skleroz (MS) hastalarında serum omega-3 düzeylerinin genel olarak düşük olduğu bildirilmekte olup, omega-3 yağ asitlerinin immün modülatör ve antiinflamatuar etkileri, antioksidan özellikleri, miyelin membranın bileşiminde bulunmaları ve merkezi sinir sistemindeki yapısal önemleri nedeniyle MS'de olumlu etki gösterecekleri düşünülmektedir (12,54). Omega-3 yağ asidi desteğinin multiple skleroz üzerine etkilerinin incelendiği ve araştırmaların dahil edildiği bir sistematik derleme çalışmasında, omega-3 yağ asitlerinin bu hastalarında nüks oranını azalttığı, inflamatuar belirteçleri azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı belirlenmiştir (54).

Nörodejeneratif hastalıkların oluşumunun önlenmesi ve tedavisinde omega-3 yağ asitlerinin etkisi ile ilgili olarak daha net sonuçlara ulaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.5. Omega-3 ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Omega-3 yağ asitlerinin gastrointestinal mukozanın inflamatuar, immün ve sitoprotektif fizyolojik koşullarında rol oynadıkları bilinse de henüz GİS hastalıklarının tedavisinde etkinliklerine dair güçlü kanıtlar yoktur. Uzun süreli klinik çalışmalar henüz rastlanmamıştır (55). Yetişkin bireylerde yürütülen birkaç çalışmanın sonuçlarına göre; omega-3 yağ asidi takviyesinin bağırsak mikrobiyotasında olumlu değişiklikler sağladığı gözlenmiştir. Özellikle inflamatuar bağırsak hastalıklarında omega-3 yağ asitleri ile disbiyozisteki düzelmeler ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin artırılması bu hastalıklarda omega-3 desteğinin antiinflamatuar açıdan yarar sağlayabileceği düşünülmektedir (56). Omega-3 yağ asitlerinin Crohn hastalığı

üzerine etkilerinin incelendiği randomize kontrollü 6 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde omega-3 takviyesi ile hastalığın aktivitesinin plaseboya oranla önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir de Crohn hastalarına omega-3 yağ asidi takviyesi önerilmesi için yeterli kanıt bulunmadığı bildirilmiştir (57). İleri çalışmalardan elde edilecek veriler ile omega-3 yağ asitlerinin gastrointestinal sistem ve özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları üzerine etkileri aydınlığa kavuşacaktır.

5.6. Omega-3 ve Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları

İnflamasyon, romatoid artrit hastalığı başta olmak üzere bazı kas-iskelet sistemi hastalıklarının seyrini oldukça olumsuz etkilemektedir ¹⁶. Yapılan çalışmalarda romatoid artrit hastalarında omega-3 yağ asidi takviyesi kullanımı ile eikozanoid metabolizmasında olumlu değişiklikler görüldüğü belirlenmiştir. Bu durum omega-3 yağ asitlerinin araşidonik asit metabolitleri ve sitokinlerde azalmaya neden olmasına bağlanmıştır (58). Romatoid artrit hastaları için ortalama 3-3.5 g/gün omega-3 (özellikle EPA ve DHA) alımı önerilen yayınlar da mevcuttur (59).

Sporcularda stres nedeniyle kaslarda oluşan inflamasyonun ve kas ağrılarının azaltılmasında da ω -3 yağ asidi alımının önemli olduğu bildirilmektedir. İnflamasyon azaltılmadığında toparlanma gecikmekte ve sporcu performansı olumsuz etkilenmektedir (60).

6. Sonuç

Omega-3 yağ asitlerinin çeşitli hastalıklar üzerine etkilerine ilişkin olarak yürütülen çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkili olup, doz ve uygulama sürelerini de içeren büyük popülasyonlu ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır. Yapılacak ileri araştırmalar ile çeşitli hastalıklara ilişkin koruma veya tedavide gerekli omega-3 yağ asidi miktarları ya da kaynakları netleşecektir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar sağlığın geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde doğru diyet yağ örüntüsü ile sağlanmış yeterli ve dengeli beslenmenin esas olduğunu göstermektedir. Takviye olarak omega-3 yağ asidi alımına ilişkin kanıtlar henüz yeterli olmasa da, besinlerle alınan elzem omega-3 yağ asitlerinin sağlık ve hastalık süreçleri üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yeterli ve dengeli beslenmeye bağlı kalmak koşuluyla diyetle alınan omega-3 yağ asidi miktarının artırılması önem arz edebilir.

KAYNAKÇA

1. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sci.* 2018;203:255–267. doi:10.1016/j.lfs.2018.04.049
2. Gropper S, Smith J. *Title: Advanced Nutrition and Human Metabolism.* 6th baskı.; 2012. Erişim Kasım 23, 2021. <https://zeabooks.com/book/advanced-nutrition-and-human-metabolism-6th-edition/>
3. Öztürk MO. Essential Fatty Acid Effects on Human Metabolism and Nutrition. *Kocatepe Vet J.* Published online 2014:37–40. doi:10.5578/kvj.8394
4. TÜBER. *Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER).* C 2015. T.C. Sağlık. (Pekcan G, Şanlıer N, Baş M, ed.); 2016. Erişim Kasım 22, 2021. <https://dosyasb>

- saglik.gov.tr/Eklenti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf
5. Çakmakçı S, Tahmas-Kahyaoğlu D. Yağ Asitlerinin Sağlık ve Beslenme Üzerine Etkilerine Genel Bir Bakış An Overview of the Effects of Fatty Acids on Health and Nutrition. *Acad Food J.* 2012;10(1):103–113. Erişim Kasım 26, 2021. <http://www.academicfoodjournal.com>
 6. Çelebi Ş, Kaya H, Kaya A. Omega-3 Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Alinteri Zirai Bilim Derg.* 2017;32(2):105–112. doi:10.28955/alinterizbd.319437
 7. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2018;9:345–381. doi:10.1146/annurev-food-111317-095850
 8. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(9):958–966. doi:10.1093/ajcn/28.9.958
 9. Karapehlivan M, Ogun M, Kaya I, Ozen H, Devenci HA, Karaman M. Protective effect of omega-3 fatty acid against mercury chloride intoxication in mice. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(1):94–99. doi:10.1016/j.jtemb.2013.08.004
 10. Medicine I of. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients).* National Academies Press; 2005. doi:10.17226/10490
 11. Zhang TT, Xu J, Wang YM, Xue CH. Health benefits of dietary marine DHA/EPA-enriched glycerophospholipids. *Prog Lipid Res.* 2019;75. doi:10.1016/j.plipres.2019.100997
 12. Akbulut G. *Krause Besin & Beslenme Bakim Sureci.* Elsevier; 2019. <https://www.elsevier.com/books/krause-besin-and-beslenme-bakim-sureci/akbulut/978-605-75780-2-0>
 13. Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, vd. Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(1):e35–e47. doi:10.1161/CIR.0000000000000574
 14. Kapoor K, Alfaddagh A, Al Rifai M, vd. Association between omega-3 fatty acid levels and risk for incident major bleeding events and atrial fibrillation: Mesa. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(11). doi:10.1161/JAHA.121.021431
 15. *Consumer drug information sheet - Approval label. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.* ; 2007. Erişim Kasım 23, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-654_Omacor_Pharmr.pdf
 16. Uzdil Z, Saka M. Yağ Asitlerinin İnflamasyonla İlişkili Süreçlere Etkisinin Değerlendirilmesi. *J Nutr Diet.* 2020;48(2):1–7. doi:10.33076/2020.bdd.1359
 17. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(12):771–785. doi:10.1038/nrn3820
 18. Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, vd. ω -3 Polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: Pooling project of 19 cohort

- studies. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1155–1166. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2925
19. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2010;21(9):781–792. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.12.004
 20. Lopez LB, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: The rancho bernardo study. *J Nutr Heal Aging.* 2011;15(1):25–31. doi:10.1007/s12603-011-0009-5
 21. Food and Agriculture Organization of the United Nations., World Health Organization., Joint FAO/WHO expert consultation on fats and oils in human nutrition. Fats and oils in human nutrition. Report of a joint expert consultation. Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. İçinde: *FAO food and nutrition paper. C 57.* FAO; 1994:147.
 22. Williams CD, Whitley BM, Hoyo C, vd. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. *Nutr Res.* 2011;31(1):1–8. doi:10.1016/j.nutres.2011.01.002
 23. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, vd. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(3). doi:10.1002/14651858.CD003177.pub5
 24. Hu Y, Hu FB, Manson JAE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(19). doi:10.1161/JAHA.119.013543
 25. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, vd. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: Their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(3):197–205. doi:10.1016/j.numecd.2017.11.001
 26. Moura-Assis A, Afonso MS, de Oliveira V, vd. Flaxseed oil rich in omega-3 protects aorta against inflammation and endoplasmic reticulum stress partially mediated by GPR120 receptor in obese, diabetic and dyslipidemic mice models. *J Nutr Biochem.* 2018;53:9–19. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.09.015
 27. Kolehmainen M, Ulven SM, Paananen J, vd. Healthy Nordic diet downregulates the expression of genes involved in inflammation in subcutaneous adipose tissue in individuals with features of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(1):228–239. doi:10.3945/ajcn.114.092783
 28. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, vd. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(15):e867–e884. doi:10.1161/CIR.0000000000000482
 29. Yanai H, Masui Y, Katsuyama H, vd. An Improvement of Cardiovascular Risk Factors by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *J Clin Med Res.* 2018;10(4):281–289. doi:10.14740/jocmr3362w
 30. Kheirouri S, Mohajeri M, Haghghian HK. Nitric oxide, omega-3 fatty acids

- and blood pressure in Prinzmetal angina. *Curr Top Nutraceutical Res.* 2015;13(2):89–93. Erişim Ekim 19, 2021. <http://dspace.tbzmed.ac.ir:8080/xmlui/handle/123456789/47963>
31. Martins MA, Moss MB, Mendes IKS, vd. Role of dietary fish oil on nitric oxide synthase activity and oxidative status in mice red blood cells. *Food Funct.* 2014;5(12):3208–3215. doi:10.1039/c4fo00055b
 32. Aung T, Halsey J, Kromhout D, vd. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):225–234. doi:10.1001/jamacardio.2017.5205
 33. O’Connell TD, Block RC, Huang SP, Shearer GC. ω 3-Polyunsaturated fatty acids for heart failure: Effects of dose on efficacy and novel signaling through free fatty acid receptor 4. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;103:74–92. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.12.003
 34. Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4697
 35. Brayner B, Kaur G, Keske MA, Livingstone KM. FADS polymorphism, omega-3 fatty acids and diabetes risk: A systematic review. *Nutrients.* 2018;10(6). doi:10.3390/nu10060758
 36. O’Mahoney LL, Matu J, Price OJ, vd. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1). doi:10.1186/s12933-018-0740-x
 37. Huerta-Yépez S, Tirado-Rodríguez AB, Hankinson O. Papel de las dietas ricas en omega-3 y omega-6 en el desarrollo del cáncer. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(6):446–456. doi:10.1016/j.bmhimx.2016.11.001
 38. Pelsler C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Park Y. Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):697–707. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1196-T
 39. Lee KH, Seong HJ, Kim G, vd. Consumption of Fish and ω -3 Fatty Acids and Cancer Risk: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1134–1149. doi:10.1093/advances/nmaa055
 40. Merritt MA, Cramer DW, Missmer SA, Vitonis AF, Titus LJ, Terry KL. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer by tumour histology. *Br J Cancer.* 2014;110(5):1392–1401. doi:10.1038/bjc.2014.16
 41. Mocellin MC, Camargo C de Q, Fabre ME de S, Trindade EBS de M. Fish oil effects on quality of life, body weight and free fat mass change in gastrointestinal cancer patients undergoing chemotherapy: A triple blind, randomized clinical trial. *J Funct Foods.* 2017;31:113–122. doi:10.1016/j.jff.2017.01.041
 42. Agrawal R, Gomez-Pinilla F. “Metabolic syndrome” in the brain: Deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor

- signalling and cognition. *J Physiol.* 2012;590(10):2485–2499. doi:10.1113/jphysiol.2012.230078
43. Lin PY, Chiu CC, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in dementia. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9):1245–1254. doi:10.4088/JCP.11r07546
 44. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: A dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):330–340. doi:10.3945/ajcn.115.124081
 45. Virtanen JK, Siscovick DS, Longstreth WT, Kuller LH, Mozaffarian D. Fish consumption and risk of subclinical brain abnormalities on MRI in older adults. *Neurology.* 2008;71(6):439–446. doi:10.1212/01.wnl.0000324414.12665.b0
 46. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, vd. Dietary patterns and risk of dementia: The Three-City cohort study. *Neurology.* 2007;69(20):1921–1930. doi:10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52
 47. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, vd. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003;60(7):940–946. doi:10.1001/archneur.60.7.940
 48. Kalmijn S, Van Boxtel MPI, Ocké M, Verschuren WMM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology.* 2004;62(2):275–280. doi:10.1212/01.WNL.0000103860.75218.A5
 49. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, vd. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam study. *Neurology.* 2002;59(12):1915–1921. doi:10.1212/01.WNL.0000038345.77753.46
 50. Devore EE, Grodstein F, Van Rooij FJA, vd. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):170–176. doi:10.3945/ajcn.2008.27037
 51. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Sao Paulo Med J.* 2012;130(6):419. doi:10.1002/14651858.CD005379.pub3
 52. Araya-Quintanilla F, Gutiérrez-Espinoza H, Sánchez-Montoya U, vd. Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurologia.* 2020;35(2):105–114. doi:10.1016/j.nrl.2017.07.009
 53. Canhada S, Castro K, Perry IS, Luft VC. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci.* 2018;21(8):529–538. doi:10.1080/1028415X.2017.1321813
 54. AlAmmar WA, Albeesh FH, Ibrahim LM, Algindan YY, Yamani LZ, Khattab RY. Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutr Neurosci.* 2019;0(0):1–11. doi:10.1080/1028415X.2019.1659560
 55. Li X, Bi X, Wang S, Zhang Z, Li F, Zhao AZ. Therapeutic potential of ω -3 polyunsaturated fatty acids in human autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2019;10(SEP). doi:10.3389/fimmu.2019.02241

56. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12). doi:10.3390/ijms18122645
57. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(2). doi:10.1002/14651858.CD006320.pub4
58. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr.* 2012;107 Suppl 2(SUPPL. 2). doi:10.1017/S0007114512001560
59. Abdulrazaq M, Innes JK, Calder PC. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review. *Nutrition.* 2017;39-40:57-66. doi:10.1016/J.NUT.2016.12.003
60. Michael-Titus AT, Priestley J V. Omega-3 fatty acids and traumatic neurological injury: From neuroprotection to neuroplasticity? *Trends Neurosci.* 2014;37(1):30-38. doi:10.1016/j.tins.2013.10.005

BEYİN HACİM HESAPLAMALARINDA OTOMATİK YÖNTEMLER

Automatic methods in brain volume calculations

Handan Soysal¹

¹(Dr. Öğr. Üyesi) Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Temel Tıp Bilimleri, Anatomi Anabilim Dalı,
e-mail: handan_soysal@hotmail.com

Orcid: 0000-0001-7550-6362

1. Giriş

Beyin hacmi, nöropsikiyatrik bozuklukların incelenmesinde önemli bir rol oynar. Hacim farklılıklarının patogenez ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için beyin hacimleri, bozukluğu olan hastalar ve kontroller arasında karşılaştırılır. MRG çalışmaları, depresyon travma sonrası stres bozukluğu, şizofreni, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi çeşitli nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklarda belirli beyin yapılarının hacmindeki farklılıkları ortaya çıkarmıştır (1, 2).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme, insan vücudunda dokular arasındaki yüksek kontrast görüntü çözünürlüğü seviyesi nedeniyle in vivo makroskopik nöroanatominin incelenmesini sağlayan güvenli bir uygulamadır.

MRG, hücre sıvısının ve lipidlerin içindeki hidrojen atomlarını bir radyofrekans dalgası ile uyarıp bu titreşimden elde edilen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesidir. MRG'de çok iyi yumuşak doku kontrastı sağlayan T1 ağırlıklı ve patolojik sinyal intensite değişiklikleri ayırt edebilen T2 ağırlıklı iki ana sekans kullanılır (3, 4). MRG'nin yüksek yumuşak doku ve kontrast çözünürlüğü yapabilmesi nedeniyle beynin beyaz-gri cevher yapılarının birbirinden ayrı görüntülenebilmesini ve bu sayede başta nöropsikiyatrik hastalıklar olmak üzere hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan değerli bir radyolojik bir araçtır (5, 6).

Beyin hacim ölçüm metodları

Son yıllarda In-vivo beyin görüntüleme teknolojilerindeki önemli gelişmeler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyin yapılarının hacimsel olarak ölçülmesinde, kullanıcıdan bağımsız olarak uzamsal normalizasyonu, segmentasyonu ve kortikal rekonstrüksiyonu sağlayan bilgisayarlı otomatik yöntemlerde artış görülmüştür. Bu yöntemler otomatik kayıt ve doku sınıflandırması ve denek grupları arasında beyin morfolojisinin nicel karşılaştırmalarına olanak sağlamaktadır. Bu,

araştırmacıların morfometrik özellikleri kullanarak beyin anatomisini ve hastalık ilerlemesini inceleyen büyük ölçekli dünya çapında çalışmalar yürütmelerini sağlamıştır (7).

Manyetik rezonans görüntülerinde segmentasyon teknikleri kullanılarak, beyin yapılarının hacmini ölçmek, kortikal ve subkortikal morfometrideki değişiklikleri incelemek amacıyla çok sayıda teknik bulunmaktadır.

Manuel ve yarı otomatik yöntemler, brüt nöroanatomik sınırları tanımlamak için araştırmacı uzmanlığını gerektirir. Bazı anatomik yer işaretlerinin elle işaretlenmesi gerekir, ilgilenilen bölgenin otomatik bölümlendirilmesi yapılır.

Yarı otomatik ve otomatik yöntemler, belirli sayıda MR kesiti aracılığıyla beyin yapılarının manuel olarak tanımlanmasını gerektirmez. Yarı otomatik yöntemler, bazı anatomik işaretlerin manuel olarak işaretlenmesini gerektirir; bunu, işaretlerin konumuna ve görüntü yoğunluğu eşiklerine dayalı olarak ilgilenilen bölgenin otomatik olarak segmentasyonu takip eder.

Otomatik yöntemler ise daha az eğitim veya anatomik bilgi gerektirir ve bilgisayarlı tekniklere dayanır. Beyin boyutu ve şekil parametreleri geometrik bir şablona eşleme yöntemi ile elde edilir (8).

Otomatik yöntemler ile kortikal ve subkortikal morfometrideki çeşitli değişiklikler, segmentasyon teknikleri kullanılarak bipolar bozukluk (9-12 9; 12), ilk dönem psikoz (12- 14), majör depresif bozukluk (11, 15, 16) ve şizofreni (12, 17, 18) gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta beynin kortikal ve subkortikal morfometrideki değişikliklerini incelemek için çeşitli segmentasyon işleme teknikleri kullanılmaktadır (7).

Otomatik hacim hesaplama yöntemleri çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların teşhis ve tedavisinde kullanılmasının yanı sıra, normal beyin anatomisinin görselleştirilmesi, sağlıklı bireylerde ve çeşitli popülasyonlarda beyin kortikal ve subkortikal hacim ve yüzey alanının tahmini ve invelenmesine olanak sağlamaktadır (19).

Son zamanlarda, normal ve hastalıklı beyin kortikal ve subkortikal hacim ve yüzey alanının tahmini ve fonksiyonel MRG çalışmaları için nöral aktivitenin lokalizasyonu dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan üç otomatikleştirilmiş model tabanlı yaklaşım uygulaması vardır.

Beyin hacim hesaplamalarında kullanılan otomatik yöntemler;

- 1.1. MriCloud=BrainGPS (Web tabanlı beyin içi yapıların hacmini hesaplama)
- 1.2. MriStudio (Beyin parselasyonu ile beyin içindeki yapıların hacimlerini hesaplama)
- 1.3. IBASPM (SPM tabanlı, beyin parselasyonu ile beyin içindeki yapıların hacimlerini hesaplama)

1.1 MRICloud ile Hacim Hesaplama

Johns Hopkins üniversitesinde, 2006 yılında MriStudio'nun geliştirilmesinden sonra 2014 yılında T1 ağırlıklı görüntülerin birden fazla ayrıntı düzeyinde atlas tabanlı tam beyin segmentasyonunu sağlayan ve böylece farklı bölgesel özelliklerinin analizini sağlayan çevrimiçi bir bulut bilgi işlem platformu olan "MRICloud oluşturulmuştur. Program, beyin anatomisinin dinamik değişikliklerini araştırmak için bir dizi nörodejenratif hastalıkta potansiyel olarak geniş uygulamalara sahiptir (20, 21).

MriCloud kullanılarak, T1 ağırlıklı görüntüler çevrimiçi web sitesinde (www.mricloud.org) segmentlere ayrılabilir (22, 23). Çoklu atlas füzyonu ile segmentasyon doğruluğu, tek atlas yaklaşımlarının aksine doğrulanmıştır (24). Tüm beyin, beyincik, beyin sapı ve dördüncü karıncık vb. dahil olmak üzere 289 yapıya bölünmüştür (22). Kafatası yapılarında T1 segmentasyonuna göre yapısal hacimler elde edilebilir.

1.2. MRISTUDIO İLE HACİM HESAPLAMA

İlk olarak 2006 yılında Johns Hopkins Üniversitesi'nde RoiEditor and DiffeoMap isimli iki programın birleşiminden oluşan MriStudio geliştirilmiştir. Mori et al. 2001'de beyin MRG için görüntü analiz aracı olan DtiStudio'yu oluşturmuşlardır (25).

MRISTUDIO (<http://www.MriStudio.org>) görüntü işleme programıdır. DTISTUDIO, ROIEDITOR ve Diffeomap isimli üç yazılımdan oluşmaktadır. DTISTUDIO DICOM görüntülerinin açılması ve kayıt edilmesi, ROIEDITOR görüntülerden maske oluşturulması ve DiffeoMap ise lineer ve non-lineer görüntü transformasyonu için kullanılmaktadır (14).

MR DICOM görüntüleri önce FreeViewer ile sonra da DtiStudio ile açılarak hdr ve img uzantılı olarak kayıt edilir. Elde ettiğimiz data single channel kullanılarak Server'a gönderilir. Server datamızı işleyerek mailimize gönderir. Gelen data kullanılarak kendi Subject görüntülerimiz üzerinde 189 bölgeye ayrılmış beyin görüntüleri elde edebilir ve her bir bölgenin hacmini ve içerisindeki difüzyon parametrelerini yazılım otomatik olarak hesaplanmış oluruz.

Bu yazılımları kullanarak beyindeki tüm yapıların otomatik olarak, hızlı ve doğru bir şekilde kantitatif hacim değerleri (voksel sayısı) hesaplanabilir (26).

1.3. IBASPM İLE HACİM HESAPLAMA

Nöropsikiyatrik bozukluklarda morfometrik analiz için beyin yapılarının segmentasyonu hacim hesaplamada önemli bir adımdır.

IBASPM yazılımı, İstatistiksel Parametrik Haritalama (IBASPM; Cuban Neuroscience Center) programını kullanır. SPM programı MATLAB (<https://www.mathworks.com>)' da geliştirilmiş bir yazılımdır. IBASPM segmentasyon sürecinde, anatomik bir atlas kullanılarak beyin görüntülerin segmentasyonu yapılır.

Ortaya çıkan dönüşüm, atlas yapılarını orijinal beyin geometrisine eşlemek için tersine çevrilir, böylece morfometrik niceleme mümkün olur. Bu adım, SPM segmentasyonu kullanılarak bireysel görüntülerden segmente edilen gri madde üzerinde gerçekleştirilir.

Bu araç seti, hem kayıt için kullanılan anatomik şablonun hem de segmentasyon için şablon olarak kullanılan atlasın seçilmesine izin verir. Her yapının olasılığını tahmin ederek, belirli bir etiketlenmiş beyin grubu üzerinde IBASPM prosedürü izlenerek özelleştirilmiş atlaslar da oluşturulabilir.

Kortikal yapıların segmentasyonu için (Montreal Neurological Institute (MNI) tarafından) ANIMAL ve INSECT programlarından gelen bilgi birleştirilir.

Bu işlemler SPM programı ile gerçekleşir. Segmentasyon basamağında tanımlanan gri cevher vokselleri, otomatik olarak anatomik etiketleme sonra atlaslama ve hacim

istatistiği yapılır. Tüm işlemler bittiğinde beyinde bulunan yapıların hacimlerini metin belgesi olarak verir (27, 29).

2. Sonuç

Beyin hacim hesaplamalarında kullanılan otomatik yöntemler, elde edilen görüntüleri programın temelindeki şablonlarla karşılaştırarak segmentasyon yapmayı sağlayarak daha güvenilir sonuçlar elde etmeyi kolaylaştırmaktadır. Bu sayede otomatik yöntemler, alışlagelmiş kullanılan yöntemlere bakılarak yapılan göreceli tahminlerin de önüne geçilmesini ve birçok nörolojik, psikiyatrik, nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde, bu hastalıkların seyrinin incelenmesinde kolaylıklar sağlamaktadır.

KAYNAKÇA

1. Acer N., Bastepe-Gray S., Sagioglu A., Gumus K., Degirmencioglu L., Zararsiz G., Ozi M U. Diffusion tensor and volumetric magnetic resonance imaging findings in the brains of professional musicians 2017; Journal of Chemical Neuroanatomy 88 (2018) 33–4034.
2. Acer N., Turgut M. Measurements of the Insula Volume Using MRI 2018 Island of Reil (Insula) in the Human Brain pp 101-111.
3. Karaoguz RM, Oğuz D, Altuner Kayhan T. Manyetik rezonans ortamı için geliştirilmiş kalp pilleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2012; 40: 69-75.
4. Herek D, Karabulut N. Manyetik Rezonans Görüntüleme. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni 2010; 1: 214-22.
5. Andrew ER. Nuclear magnetic resonance and the brain. Brain topography 1992; 5: 129-33.
6. Peden CJ, Menon DK, Hall AS, Sargentoni J, Whitwam JG. Magnetic resonance for the anaesthetist. Part II: Anaesthesia and monitoring in MR units. Anaesthesia 1992; 47: 508-17.
7. Akudjedu TN, et al. A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. Brain Imaging Behav. 2018;12(6):1678-1695.
8. Keller SS, Roberts N. Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. Journal of anthropological sciences = Rivista di antropologia: JASS 2009; 87: 127-51.
9. Quigley, S. J., Scanlon, C., Kilmartin, L., Emsell, L., Langan, C., Hallahan, B., et al. (2015). Volume and shape analysis of subcortical brain structures and ventricles in euthymic bipolar I disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging, 233(3), 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.pscyc.2015.05.012>.
10. Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G. M., Rasmussen, J., Leonardo, C. D., Faskowitz, J., et al. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. [Original Article]. Molecular Psychiatry, 21(12), 1710–1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>.
11. Sacchet, M. D., Livermore, E. E., Iglesias, J. E., Glover, G. H., & Gotlib, I. H. (2015). Subcortical volumes differentiate major depressive disorder, bipolar disorder, and remitted major depressive disorder. Journal of Psychiatric

- Research, 68, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jpsyc hires .2015.06.002>.
12. Mamah, D., Alpert, K. I., Barch, D. M., Csernansky, J. G., & Wang, L. (2016). Subcortical neuromorphometry in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *NeuroImage: Clinical*, 11, 276–286. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.011>.
 13. Scanlon, C., Anderson-Schmidt, H., Kilmartin, L., McInerney, S., Kenney, J., McFarland, J., et al. (2014). Cortical thinning and caudate abnormalities in first episode psychosis and their association with clinical outcome. *Schizophrenia Research*, 159(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.030>.
 14. Cahn, W., Pol, H., Lems, E. E., et al. (2002). Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry*, 59(11), 1002–1010. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1002>.
 15. Schmaal, L., Veltman, D. J., van Erp, T. G., Samann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., et al. (2016). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA major depressive disorder working group. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 806–812. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.69>.
 16. Renteria, M. E., Schmaal, L., Hibar, D. P., Couvy-Duchesne, B., Strike, L. T., Mills, N. T., et al. (2017). Subcortical brain structure and suicidal behaviour in major depressive disorder: a meta-analysis from the ENIGMA-MDD working group. [Original Article]. *Translational Psychiatry*, 7, e1116. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.84>.
 17. Van Erp, T. G., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Andreassen, O. A., et al. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 547–553. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.63>.
 18. Okada, N., Fukunaga, M., Yamashita, F., Koshiyama, D., Yamamori, H., Ohi, K., et al. (2016). Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. [Original Article]. *Molecular Psychiatry* 2015; 21(10), 1460–1466. <https://doi.org/10.1038/mp..209>.
 19. Soysal H., Acer N., Özdemir M., Eraslan Ö. Volumetric measurements of the subcortical structures of healthy adult brains in the Turkish population, *Folia Morphol (Warsz)* 2021 Mar 29. doi: 10.5603/FM.a2021.0033. Online ahead of print.
 20. Sankara Nara yanan S, Ramakrishnan M. Software As A Service: MRICloud Automated Brain MRI Segmentation And Quantification Web Services. *International Journal of Computer Engineering & Technology* 2017; 8: 38-48.
 21. Mori S, Wu D, Ceritoglu C, Li Y, Kolasny A, Vaillant MA, et al. MRICloud: Delivering High-Throughput MRI Neuroinformatics as Cloud-Based Software as a Service. *Computing in Science & Engineering* 2016; 18: 21-35.
 22. Djamanakova A., Tang X., Li X., Faria AV., Ceritoglu C., Oishi K., Hillis AE., Albert M., Lyketos C., Miller MI., Mori S. Tools for multiple granularity

- analysis of brain MRI data for individualized image analysis. *Neuroimage* 2014; Nov 1;101:168-76. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.046. Epub 2014 Jun 27.
23. Mai J, Paxinos G, Voss T. Atlas of Human Brain. Academic Press; San Diego: 2007. [Google Scholar] Artachevarria X, Munoz-Barrutia A, Ortiz-de-Solorzano C. Combination strategies in multi-atlas image segmentation: application to brain MR data. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009 Aug;28(8):1266-77. doi: 10.1109/TMI.2009.2014372. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19228554
 24. Rolls et al. 2015 Automated anatomical labelling atlas 3. Rolls ET, Huang CC, Lin CP, Feng J, Joliot M. *Neuroimage*. 2020 Feb 1;206:116189. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116189.
 25. Faria A., Hoon A., Stachinko E., Li X., Jiang H., Mashayekh A., Akhter K., Hsu J., Oishi K., Zhang J., Miller M I., Zijl P C.M.V., Mori S. Quantitative Analysis of Brain Pathology Based on MRI and Brain Atlases - Applications for Cerebral Palsy. Published in final edited form as: *Neuroimage*. 2011 February 1; 54(3): 1854–1861. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.061.
 26. Alemán-Gómez Y, Melie-García L, Valdés-Hernandez P, editors. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping; 2006 June 11-15, 2006; Florence, Italy: *NeuroImage*.
 27. Garcia-Vazquez V, Rodriguez-Ruano A. Use of IBASPM Atlas-based Automatic Segmentation Toolbox in Pathological Brains: Effect of Template Selection. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; Dresden, Germany 2008.
 28. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Kim KW. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology* 2008; 50: 569-81.
 29. Tzarouchi LC, Astrakas LG, Xydis V, Zikou A, Kosta P, Drougia A, et al. Age-related grey matter changes in preterm infants: an MRI study. *NeuroImage* 2009; 47: 1148-53.

ÇOKLU FAKTÖR ANALİZİ: TEMEL ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMASI

Sıddık Keskin¹ & Nurhan Keskin²

¹(Prof. Dr.), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
e-mail: skeskin@yyu.edu.tr

Orcid: 0000-0001-9355-6558

²(Doç. Dr.), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi
e-mail: keskin@yyu.edu.tr

Orcid: 0000-0003-2332-1459

1. Giriş

Bilimsel çalışmalarda, genel olarak değişkenler (özellikler) arası ilişki ve/ya ilgilenilen özellik bakımından, gruplar (uygulanan faktörün seviyeleri) arasında fark olup olmadığı incelenir. Değişkenler arası ilişki; ilişkinin yapısına göre doğrusal veya doğrusal olmayan yapıda olabileceği gibi değişken sayısına göre basit veya çoklu yapıda olabilir. Basit ilişki olarak bilinen iki değişken arası ilişki, her ne kadar hesaplama ve yorumlama kolaylığı bakımından çoğunlukla tercih edilebilir olsa da doğadaki değişkenler arası ilişki, gerçekte basit (iki değişken arası) ilişkiye indirgenemeyecek kadar karmaşıktır. Diğer bir ifade ile iki değişken arası ilişki, çoğunlukla diğer değişkenlerden bağımsız değildir. Bu bağlamda, değişkenler arası çoklu ilişkilerin incelenmesi; aralarındaki ilişkileri mümkün olduğunca gerçek yapıya uygun ve en iyi şekilde açıklayabilmek bakımından önemlidir. Ancak, değişken sayısı aynı zamanda boyut sayısı olduğundan; örneğin 8 değişken arası ilişki incelenmek istendiğinde, 8 boyutlu uzaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun da görsel olarak çizimi ve ilişkilerin yorumlanması mümkün değildir. Zira birbirine dik olan üçten fazla boyut, algılanabilir nitelikte olmayıp görsel olarak da sunulamaz. Bunun için de iki boyutlu uzay veya iki boyutlu koordinat eksenini tercih edilmektedir. Bu durumda, ikiden fazla değişken içeren veri setlerindeki ilişki yapısının, mümkün olan en iyi (yüksek) açıklanabilirlik oranı ile iki boyuta indirgenmesi gerekmektedir. Boyut indirgeme olarak bilinen bu kavram, Çok değişkenli istatistik analiz yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır. Çok değişkenli istatistik analiz yöntemlerinin hemen hepsinde boyut indirgeme olmakla birlikte, boyut indirgeme denince, aklâ Temel bileşenler analizi gelmektedir. Değişkenlerin sürekli olması, normal dağılım göstermesi ve aralarındaki ilişkilerin doğrusal olması gibi varsayımları (ön şartları) gerektiren Temel bileşenler

analizi, boyut indirgeme amaçlı bir ön analiz olarak kullanılabilceği gibi tek başına da kullanılabilir.

Bilimsel araştırmalarda, çoğunlukla sürekli değişkenlerin yanı sıra; kategorik değişkenler de ele alınarak, bunlar arasındaki ilişkiler birlikte incelenmek istenmekte ve bu durumda, Temel bileşenler analizinin varsayımlarının sağlanmaması durumu ortaya çıkmaktadır. Karışık (sürekli ve kategorik) yapıdaki değişkenleri birlikte ele alarak, bunlar arasındaki ilişkileri inceleyen ve sonuçları basit ve anlaşılır şekilde görsel olarak sunabilen çok değişkenli istatistik analiz yöntemlerinden birisi de Çoklu faktör analizidir (Multiple Factor Analysis). Çoklu faktör analizi, tablolar veya bloklar halinde gruplanmış, karışık (nicel ve/veya nitel) yapıdaki değişkenler arası ilişkileri incelemek ve kolay anlaşılır şekilde iki boyutlu uzayda görsel olarak sunmak için geliştirilmiş çok değişkenli analiz yöntemlerinden birisidir. Birçok alanda yaygın olarak kullanılmakla birlikte, özellikle anket çalışmalarında ve duyuşsal analizlerde daha çok tercih edilmektedir. Diğer alternatif yöntemlere göre birçok avantajı olmasına rağmen, yöntemin kullanılabilirliğinin yaygın olduğu söylenemez. Bu amaçla çalışmada, yöntem temel özellikleri ile tanıtılmış ve yöntemin anlaşılabilir ve elde edilen sonuçların yorumlanmasına katkı sağlamak üzere uygulama yapılmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Materyal

Çalışmada materyal olarak; Van ilinde yetiştirilen sekiz (8) yerel üzüm çeşidine (Al Üzüm, Bedar, Keçimemesi, Süleymani, Şemdinli, Tayifi, Çekirdeksiz ve Beyaz Üzüm) ait Tablo 1' de sunulan veriler kullanılmıştır.

Tablo 1. Özellikler (değişkenler) ve ortalamaları

Çeşitler	Tablo 1: Fiziksel			Tablo 2: Biyokimyasal				Tablo 3: Kimyasal		
	TAEN	TABO	TAAĞ	ANAK	TOFE	GLİK	FRUK	TEAS	pH	SÇKM
Al Üzüm	18.407	20.331	4.52	142.08	2.26	6.985	6.475	0.47	3.625	15.3
Şemdinli	19.521	18.655	4.75	105.48	1.275	9.490	9.460	0.43	4.040	15.5
Tayifi	18.213	23.957	4.99	197.74	1.875	8.825	8.750	0.52	3.595	16.1
Keçimemesi	17.551	19.613	4.03	264.94	2.55	6.125	6.070	1.21	3.485	16.0
Bedar	16.353	20.745	3.79	288.24	3.81	7.015	7.215	1.13	3.295	15.4
Çekirdeksiz	11.989	14.178	1.56	103.57	1.075	5.975	6.085	1.24	3.540	15.5
Beyaz Üzüm	13.797	15.228	1.95	99.48	1.13	6.031	5.960	1.03	3.320	16.0
Süleymani	18.393	21.526	4.85	148.38	2.17	7.150	7.250	0.925	3.425	15.3

TAEN: Tane Eni (mm), TABO: Tane Boyu (mm) TAAĞ: Tane Ağırlığı (g)

ANAK: Antioksidan Aktivite ($\mu\text{g } 100 \text{ g}^{-1}$), TOFE: Toplam Fenolik (mg gallik asit eşdeğeri (GAE) g^{-1}), GLİK: Glikoz ($\text{g } 100 \text{ g}^{-1}$), FRUK: Fruktoz ($\text{g } 100 \text{ g}^{-1}$), TEAS: Titre edilebilir Asitlik (%), pH: pH, SÇKM: Suda Çözünen Kuru Madde (%).

Çeşitlerden ilk altısı kırmızı-siyah, son ikisi beyaz kabuk rengine sahiptir. Salkımlar 2020 bağbozumu yılında % 17-18 kuru maddeye ulaştığında kesilmiş ve tanelenerek ilgili değişkenlere ait verileri elde etmek üzere analizler yapılmıştır. Tablo 1'de

1' de ortalamaları verilen 10 özelliğe (10 değişkene) ilişkin veriler; Fiziksel özellikler, Biyokimyasal özellikler ve Kimyasal özellikler olmak üzere 3 blok (tablo) olarak düşünülmüştür.

2.2. Yöntem

Çok bloklu (tablolu) analiz olarak da bilinen Çoklu faktör analizi, Genelleştirilmiş temel bileşenler analizi olarak, Temel bileşenler analizinin genişletilmiş hali gibi düşünülebilir (1). Blok olarak adlandırılan tabloların, birlikte analiz edilmesine imkân sağlamaktadır. Çoklu faktör analizi ile aynı deney ünitelerinden (deneklerden) farklı zamanlarda alınan ölçümlere ilişkin veya farklı değişken (nitel veya nicel) yapısındaki tabloların birlikte analizine ilişkin işlemler yapılabilmektedir.

Notasyonlar: Bilindiği üzere, yaygın kullanım şekli ile matrisler, büyük koyu harflerle (\mathbf{X} ve \mathbf{Y} gibi) vektörler de küçük koyu harflerle (\mathbf{a} ve \mathbf{b} gibi) gösterilmektedir. Herhangi bir matrisin elemanları ise i ve j sırası ile i . satır ve j . sütünü temsil etmek üzere x_{ij} ile gösterilmektedir.

Çoklu faktör analizinde değişkenlerin oluşturduğu tablolar (bloklar), bunların bütününden oluşan küresel (global) veya bütün matrisin bir alt matrisi gibi düşünülür. Böylece, bu matrisler parantez içerisinde gösterilerek, dik çizgi ile ayrılır. Örneğin \mathbf{X} matrisi \mathbf{X}_1 ve \mathbf{X}_2 gibi iki matristen oluşuyorsa; $\mathbf{X}=[\mathbf{X}_1|\mathbf{X}_2]$ olarak yazılır (1).

Birim matris \mathbf{I} ile birim vektör $\mathbf{1}$ ile gösterilirken, herhangi bir \mathbf{X} matrisinin transpozunu \mathbf{X}^T olarak, inversi (tersi) ise \mathbf{X}^{-1} olarak ifade edilir. Bir matrisinin diyagonal elemanlarının toplamı ise o matrisin izi olarak ifade edilmektedir.

Aynı deney ünitelerinden alınmış olan gözlemlerin; K adet tablodan veya bloktan oluştuğu varsayılır. Böylece her tablo veya blok ' $\mathbf{I}x_{[k]}$ ' boyutlu veri matrisi olarak ifade edilir ve $\mathbf{Y}_{[k]}$ ile gösterilebilir. Burada \mathbf{I} , k . tablo için nesne veya gözlem sayısını, $J_{[k]}$ ise yine k . tablo için değişken sayısını göstermektedir (1).

K adet tablo için veri matrisi ($\mathbf{X}_{[k]}$); ' $\mathbf{X}=[\mathbf{X}_{[1]} | \dots | \mathbf{X}_{[K]}]$ ' olarak küresel (global) matriste birleştirilir. Çoklu uyum analizindeki kütle (mass) ' m_i ' ile gösterildiğinde; bunlar bir satır kütlesi veya sütun kütlesi vektörü (\mathbf{m}) olarak ifade edilebilir.

Çoklu faktör analizinin adımları: Çoklu faktör analizi üç adımdan oluşur: Birinci adımda veri tablolarının her birisine; tabloda yer alan değişkenlerin yapısına göre Temel bileşenler analizi veya Çoklu uyum analizi uygulanır ve her tablonun birinci özdeğeri veya tekil değeri kaydedilir.

Her tablo $\mathbf{X}_{[k]} = \mathbf{U}_{[k]} \mathbf{G}_{[k]} \mathbf{V}_{[k]}^T$; $\mathbf{U}_{[k]}^T \mathbf{U}_{[k]} = \mathbf{V}_{[k]}^T \mathbf{V}_{[k]} = \mathbf{I}$ olmak üzere; kendisine ait Tekil değer ayrışımı ile ifade edilir. Buradaki $\mathbf{U}_{[k]}$ ve $\mathbf{V}_{[k]}$ matrisleri, sırası ile $\mathbf{X}_{[k]}$ 'nin sol ve sağ tekil vektörleridir.

Her tablonun tekil değer ayrışımından; standart temel bileşenler analizinde olduğu gibi aynı zamanda ' $\mathbf{G}_{[k]} = \mathbf{U}_{[k]} \mathbf{G}_{[k]}$ ' olacak şekilde faktör skorları elde edilebilir. $\mathbf{X}_{[k]}$ matrisinin tekil değerleri azalan sırada $\mathbf{G}_{[k]}$ matrisinin diyagonal elemanlarını oluşturur.

Yani $[g_{1,k}, \dots, g_{l,k}, \dots, g_{L,k}] = \text{diag} \{ \mathbf{G}_{[k]} \}$ dir.

Böylece Çoklu faktör analizinde, her tablonun ağırlığı, her tablo için yapılan Temel bileşenler analizine göre ilk tekil değerden elde edilir. a_k ile gösterilen bu ağırlık değeri $a_k = 1 / g_{1,k}^2 = g_{1,k}^{-2}$ ilk tekil değer'in inversine eşittir (1).

Bu değerler, bir sonraki aşamada yapılacak olan ağırlıklandırılmış (weighted PCA) Temel bileşenler analizi için kullanılır. Diğer bir ifade ile her bir tablo, kendisinden elde edilen birinci özdeğer veya tekil değere göre ağırlıklandırılır.

Ağırlıklar elde edildikten sonra; ikinci adımda Genelleştirilmiş temel bileşenler analizi yapılır. Genelleştirilmiş temel bileşenler analizi için X matrisinin Genelleştirilmiş tekil değer ayrışımına ihtiyaç duyulmaktadır (1).

M , gözlemlere ait kütle (mass) matrisi olmak üzere Genelleştirilmiş tekil değer ayrışımı; $X = P D Q^T$ [$P^T M P = Q^T A Q = I$] olarak ifade edilir. Bu şekilde yapılan Genelleştirilmiş tekil değer ayrışımı, X matrisine yapılan Genelleştirilmiş temel bileşenler analizi ile eşdeğerdir. Böylece her değişken için faktör yükleri ve her gözlem için de faktör skorları elde edilebilir. (1) no'lu eşitlikte P ve Q matrislerinin her sütunu temel bileşen veya boyut olarak adlandırılır. Zira bu sütunların sayısı, koordinatlara karşılık gelmekte olup, sonuçlar genellikle iki boyutlu uzayda yada x ve y koordinat ekseninde gösterilmektedir. (1) no'lu eşitlik (1);

Temel bileşenler analizinde; $X = F Q^T$ [$F = P D$]

olarak yazılır. Burada F , gözlemler için veya gözlemleri tanımlamak üzere faktör skorları matrisi iken, Q de değişkenleri temsil etmek veya tanımlamak üzere yükler matrisidir.

Faktör skorları: Faktör Skorları, $F = P D$ olarak yazılır. Faktör skorları, F matrisinin her bir sütunu için standart temel bileşenler analizindeki gibi gözlemlerin boyutlarda gösterilmesi için kullanılır. Faktör skorlarına ait varyans ise M matrisinde yer alan kütle (mass) değerleri kullanılarak hesaplanır. Bunlar, $F^T M F$ matrisinin diyagonalinde yer alır. Bu varyanslar, her bir boyut için tekil değerlerin karesine eşittir ve aşağıdaki gibi gösterilir.

$$F^T M F = D P^T M P D = D^2$$

Standart temel bileşenler analizinde olduğu gibi F matrisi; (1) no'lu eşitlik ile ' $F = P D$ ' nin kombinasyonu ile X matrisinden

$$F = P A = X A Q$$
 olarak elde edilir (1).

Gözlemler, değişkenler ve tabloların boyutlara olan katkıları: Standart temel bileşenler analizinde olduğu gibi Çoklu faktör analizinde de özdeğer, bir boyutun yani temel bileşenin önemini yansıtır. Diğer bir ifade ile total inertia (varyans) içerisinde o boyutla veya temel bileşenle açıklanabilen varyans oranını belirtir (1).

Daha önce de belirtildiği gibi verilen herhangi bir boyut için faktör skorlarına ait varyans, o boyuta ait özdeğere yani tekil değerlerin karesine eşittir. Böylece herhangi bir boyut ait özdeğer

$$\lambda_{il} = \sum_k m_i x_{ik} f_{il}^2$$

olarak yazılır.

Burada m_i , i . gözleme ait kütle (mass), f_{il} ise i . gözlemin l . boyuttaki faktör skorudur.

Buna göre i . gözlemin l . boyuta katkısı;

'katkı_{ij} = $m_i \times f_{ij}^2 / \lambda_j$ ' olarak yazılır.

Katkı, 0 ile 1 arasında değer alır. Bütün gözlemler için katkıların toplamı 1'e eşittir. Değerin büyük olması, gözlemin bileşene daha fazla katkı sağladığını gösterir. Genel olarak ortalama katkının üstünde katkı sağlayan gözlemlerin önemli olduğu kabul edilmekle birlikte, önemliliği belirlemede, bootstrap oranları olarak da adlandırılan yalancı t istatistikleri hesaplanmaktadır (1).

Değişkenboyuta katkısı: Gözlemin boyuta katkısının belirlenmesine benzer şekilde, değişkenin de boyuta katkısı ve önemliliği belirlenebilir. a_j ağırlıklar olduğunda, değişkenler için yüklerin varyansı 1'e eşittir. Tabloda yer alan bütün değişkenlerin aynı ağırlığını paylaştığı göz önüne alındığında ve i. değişken için a ağırlığı, "a_j" ile gösterildiğinde;

$$1 = \sum_k a_j \times q_{jl}^2$$

eşitliği yazılır.

Burada q_{jl}, l. boyut için i. değişkenin yükünü göstermektedir. Buradaki bütün 'a_j x q_{jl}' terimleri pozitif yada 0 olduğu için; herhangi bir değişkenin boyuta katkısı, o değişkene ait ağırlıklandırılmış yükün karesi olarak değerlendirilebilir. Yani j. değişkenin l. boyuta katkısı;

$$\text{'katkı}_{jl} = a_j \times f_{jl}^2$$

olarak yazılır (1).

Değişkenlerin boyuta katkısı 0 ile 1 arasında değer alır. Herhangi bir bileşen için bütün değişkenlerin katkıları toplamı 1'e eşittir. Değerin büyük olması, değişkenin bileşene daha fazla katkı sağladığını gösterir.

Tablonun boyuta katkısı: Çoklu faktör analizinde Temel bileşenler analizinden farklı olarak tabloların katkısı hesaplanabilmektedir. Bilindiği üzere Çoklu faktör analizinde 1' den çok tablo birlikte analiz edilmektedir. Tablo değişkenlerden oluştuğu için, tablonun katkısı, içerisinde yer alan değişkenlerin katkılarının kareleri toplamına eşittir. Böylece k. tablonun katkısı

$$\text{Katkı}_{kl} = \sum_j \text{katkı}_{j,l} \quad \text{olarak yazılır (1).}$$

Tablolar arası benzerliğin analizi: İki tablo arası benzerliği değerlendirmek için benzerlik katsayısı hesaplanır. Geleneksel olarak Escofier R_v katsayısı hesaplanır. Bu katsayı iki matris arasındaki merkezileştirilmemiş korelasyon katsayısının karesi olarak hesaplanır. R_v, 0 ile 1 arasında değer alır ve iki matris tarafından paylaşılan varyansın miktarını belirtir. k ve k' tabloları arası R_v katsayısı

$$R_{v, k, k'} = \frac{\text{iz} \{ [X_{[k]} X_{[k]}^T] \times [X_{[k']} X_{[k']}^T] \}}{\sqrt{\text{iz} \{ [X_{[k]} X_{[k]}^T] \} \times \text{iz} \{ [X_{[k']} X_{[k']}^T] \}}}$$

olarak yazılır. Bu eşitlikten oldukça küçük farklılık gösteren Lg katsayısı ise

$$L_{g_{k,k'}} = \frac{\text{iz} \{ [X_{[k]} X_{[k]}^T] x [X_{[k']} X_{[k']}^T] \}}{\gamma_{1,k}^2 x \gamma_{1,k'}^2} = \text{iz} \{ [X_{[k]} X_{[k]}^T] x [X_{[k']} X_{[k']}^T] \} x (\alpha_k x \alpha_{k'})$$

olarak yazılır (1).

3. Bulgular ve Tartışma

Daha önceden de belirtildiği üzere; analize dahil edilen tablolarda yer alan değişkenlerin hepsinin sürekli değişken olması durumunda Temel bileşenler analizi icra edilirken, hepsinin kategorik değişken olması durumunda Çoklu uyum analizi yapılmaktadır. Çalışmada değişkenlerin hepsi sürekli değişken olduğundan, Temel bileşenler analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda, faktörlere ait özdeğerler ve varyans açıklama oranları ile eklemeli varyans açıklama oranları Tablo 2' de verilmiştir. Tablo 2' de görüldüğü üzere birinci faktör varyansın % 48.57' sini açıklarken, ikinci faktör % 27.94' ünü açıklamıştır.

Tablo 2. Özdeğerler ve açıklanan varyans oranları (%)

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Özdeğer	2.30	1.32	0.62	0.24	0.16	0.08	0.03
Açıklanan varyans oranı (%)	48.57	27.94	13.03	4.98	3.27	1.67	0.54
Eklemeli açıklanan varyans oranı (%)	48.57	76.51	89.53	94.51	97.79	99.46	100

Özdeğeri 1' den büyük olan bu iki faktöre ait varyans açıklama oranı %76.51 olarak bulunmuştur. Buna göre iki faktör (özdeğeri 1' den büyük olan) dikkate alınarak, 3 tabloda yer alan (toplam) 10 değişken, iki boyuta (faktöre) indirildiğinde veya X ve Y gibi 2 boyutlu koordinat ekseninde gösterildiğinde; 10 değişkene ait varyasyonun % 76.51'i açıklanabilir bulunmuştur.

İki faktöre göre orijinal değişkenlere ait faktör yükleri, diğer bir ifade ile orijinal değişkenler ile faktörler arasındaki korelasyon katsayıları ile birlikte, değişkenlerin ve çeşitlerin boyutlara olan katkıları Tablo 3' te özetlenmiştir. Tablo 3' te görüldüğü üzere değişkenlerden Tane boyu, Antioksidan aktivitesi ve Toplam fenolik, ikinci faktörle yüksek korelasyonlu bulunurken, diğer değişkenler birinci faktörle yüksek korelasyonlu bulunmuştur. Değişkenlerin faktörlere olan yüzde katkıları incelendiğinde; birinci faktöre en yüksek katkıyı % 19.72 ile Toplam asitlik sağlarken, bunu % 18.94 ile Glikoz ve % 17.05 ile Fruktoz izlemiştir. İkinci faktöre ise % 33.63 ile Toplam fenolik en yüksek katkı sağlarken, bunu % 31.51'lik katkı ile Antioksidan aktivitesi izlemiştir. Tane boyunun katkısı ise % 12.30 olarak gerçekleşmiştir.

Çeşitlerin faktörlere olan katkıları incelendiğinde; ikinci faktörde %37.98 ile Bedar ilk sırayı alırken, bunu % 10.47 ile Keçimemesi ve % 2.48 ile Süleymani izlemiştir. Birinci faktörde ise % 37.17 ile Şemdinli en yüksek katkıyı sağlarken, % 2.55 ile Al üzüm en düşük katkıyı sağlamıştır.

Tablo 3. Değişken ve çeşitlere ait yükler (%) ve katkıları (%)

Değişkenler	(Faktör yükleri)		Değişkenlerin katkıları (%)		Çeşitlerin katkıları (%)		
	F1	F2	F1	F2	Çeşitler	F1	F2
TAEN	0.858	0.358	11.562	3.496	Al Üzüm	2.550	0.009
TABO	0.644	0.671	6.502	12.304	Şemdinli	37.173	16.099
TAAĞ	0.843	0.458	11.164	5.716	Tayifi	15.065	0.817
ANAK	-0.055	0.930	0.063	31.511	Keçimemesi	4.576	10.470
TOFE	-0.005	0.961	0.001	33.626	Bedar	1.816	37.982
GLİK	0.951	-0.083	18.943	0.251	Çekirdeksiz	20.149	19.769
FRUK	0.902	-0.055	17.054	0.109	Beyaz Üzüm	18.223	12.369
TEAS	-0.888	0.219	19.722	2.091	Süleymani	0.447	2.485
pH	0.759	-0.491	14.401	10.465			
SÇKM	-0.153	-0.100	0.588	0.431			

Tablo 4. Tabloların iki faktöre göre koordinatları ve faktörlere olan katkıları (%)

	Koordinatlar		Katkılar (%)	
	F1	F2	F1	F2
Fiziksel	0.671	0.284	29.229	21.516
Biyokimyasal	0.828	0.865	36.061	65.497
Kimyasal	0.797	0.172	34.710	12.987

Tablo 5. Lg ve Rv katsayıları

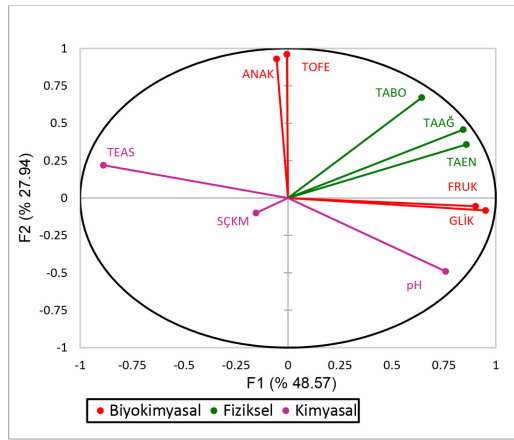
	Lg katsayıları				Rv katsayıları			
	Fiziksel	B.kimyasal	B.kimyasal	MFA	Fiziksel	B.kimyasal	Kimyasal	MFA
Fiziksel	1.006	0.597	0.336	0.845	1			
B.kimyasal	0.597	1.750	0.761	1.354	0.450	1		
Kimyasal	0.336	0.761	1.336	1.060	0.290	0.498	1	
MFA	0.845	1.354	1.060	1.419	0.707	0.859	0.770	1

Lg katsayıları, tablolar arasındaki ikili ilişkileri göstermektedir. Lg katsayılarına bağlı olarak hesaplanan Rv katsayıları ise 0 ile 1 arasında değişmekte ve Lg katsayılarına göre daha kolay yorumlanabilmektedir. Tablolar arası Lg ve Rv katsayıları Tablo 5’te verilmiştir. Tablo 5’te görüldüğü üzere; Biyokimyasal değişkenleri içeren tablo ile Kimyasal değişkenleri içeren tablo arasındaki Rv katsayısı % 49.8 olarak bulunurken, bunu % 45 ile Biyokimyasal değişken tablosu ile Fiziksel değişken tablosu arasındaki korelasyon izlemiştir. Kimyasal değişkenler tablosu ile Fiziksel değişkenler tablosu arasındaki korelasyon ise % 29 olarak diğerlerine göre daha düşük bulunmuştur.

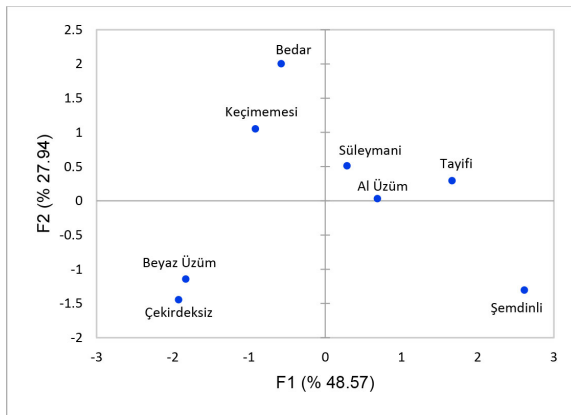
Değişkenlerin (özelliklerin) iki boyutlu uzaydaki konfigürasyonu Şekil 1’de verilmiştir. Şekil 1’de görüldüğü üzere; toplam varyasyonun % 48.57’ sini açıklayan birinci boyuta göre TEAS ve SÇKM negatif bölgede yer alırken, diğer değişkenler

pozitif bölgede yer almıştır. Diğer bir ifade ile TEAS ve SÇKM ile diğer değişkenler arasındaki ilişki birinci boyuta göre negatif yönlüdür. Birinci boyuta göre pozitif bölgede yer alan FRUK ve GLİK arasında pozitif yüksek korelasyon gözlenirken, benzer şekilde TAEN, TABO ve TAAĞ arasında da pozitif yüksek korelasyon gözlenmiştir. ANAK ve TOFE ise ikinci boyuta göre yüksek korelasyonlu bulunmuştur.

Çeşitlerin iki boyutlu uzaydaki konfigürasyonu ise Şekil 2' de verilmiştir. Şekil 2' de görüldüğü üzere çeşitler arasındaki benzerlikler dört bölgede dağılım göstermiştir. Süleymani, Al Üzüm ve Tayifi, her iki boyuta göre de pozitif bölgede yer alırken, Beyaz Üzüm ve Çekirdeksiz ise her iki boyuta göre de negatif bölgede yer almıştır. Bedar ve Keçimemesi birinci boyuta göre negatif, ikinci boyuta göre pozitif bölgede yer alırken, Şemdinli tek başına birinci boyuta göre pozitif, ikinci boyuta göre negatif bölgede yer almıştır.



Şekil 1. Değişkenlerin iki boyutlu uzaydaki konfigürasyonu



Şekil 2. Çeşitlerin iki boyutlu uzaydaki konfigürasyonu

Çoklu faktör analizi son zamanlarda duyuşal analizler, tüketici tercihleri, kemometri, süreç (proses) izleme, ekoloji, ziraat, meteoroloji-hava tahminleri, jeoloji, tıp, sağlık, genetik, istatistik, kalite kontrolü, ekonomi ve moleküler biyoloji gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

Benzer şekilde, Çoklu faktör analizinin; anket çalışmalarında, duyuşal analizlerde, ekolojide ve zaman serilerinde kullanılabilceği belirtilmiştir (2). Çoklu faktör analizi, aynı değişken ve nesnelere kümesinden farklı zamanlarda yapılan ölçümler için de kullanılabilir. Örneğin öğrencilerin birinci ve ikinci dönemde verileri toplanmış olabilir. Bu durumda, değişkenler ve nesnelere arası değişimler zamana göre incelenebilir. Benzer şekilde; aynı nesnelere, farklı değerlendiriciler veya yöntemlere göre elde edilen veri kümeleri de (örneğin uzmanlar, değerlendiriciler veya eksperler; bir grup değişkeni dikkate alarak, aynı ürünleri değerlendirmiş olabilir) Çoklu faktör analizi ile değerlendirilebilir (1).

Çoklu faktör analizi kategorik ve sürekli değerşkenlerle işlemleri yürütebilmektedir (3). Tablolarda yer alan değerşkenlerin sürekli değerşken olması durumunda, Çoklu Faktör analizi, ağırlıklandırılmış değerşkenlerle yapılan Temel bileşenler analizi gibi işlemleri yürütürken, kategorik değerşkenler olması durumunda, Çoklu uyum analizi gibi işlem yürütür (3).

Çoklu faktör analizinin arkasındaki genel iddia; her bir veri setini normalize etmek böylece bunları birinci temel bileşene göre aynı uzunluğa getirmek (her veri tablosunun değerinin birinci tekil değere göre ölçmek) ve sonra da bu veri setlerinden oluşan tabloları kombine ederek, bunları ortak bir boyutta göstermektir (1,4).

4. Sonuç

Çoklu faktör analizi, aynı deney ünitelerinden ya da nesnelere elde edilen verilerden oluşan çoklu tabloların birleştirilerek analiz edilmesine olanak sağlayan çok değerşkenli analiz yöntemlerinden birisidir. Kısmen de olsa hem teorik hem de hesaplama aşamalarının basit olması, farklı değerşken yapısındaki tabloların birleştirilerek, birlikte analiz edilmesine olanak sağlaması ve sonuçları iki boyutlu uzayda görsel olarak sunarak, yorumlama kolaylığı sağlaması bakımından yöntemin uygulamada tercih edilebileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Abdi, H., Williams LJ., Valentin D, Multiple factor analysis: principal component analysis for multitable and multiblock data sets, WIREs Comput Stat 2013. doi: 10.1002/wics.1246, (2013).
2. Pagès, J. Multiple Factor Analysis: Main Features and Application to Sensory Data, Revista Colombiana de Estadística, 27 (1): 1-26, (2004).
3. Escofier, B, Pages, J. Multiple factor analysis (AFMULT package) Computational Statistics & Data Analysis, 18 121-140, (1994).
4. Abdi, H., Valentin, D. Encyclopedia of Measurement and Statistics, Neil Salkind (Ed.) Thousand Oaks (CA): Sage. Program in Cognition and Neurosciences, MS: Gr.4.1, The University of Texas at Dallas. Richardson, TX 75083-0688, USA, (2007).

SPERMANIN BİYOKİMYASI

Nihat Mert¹ & Handan Mert²

¹(Prof.Dr.); Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği
Temel Bilimler Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı
e-mail: nmert@yyu.edu.tr

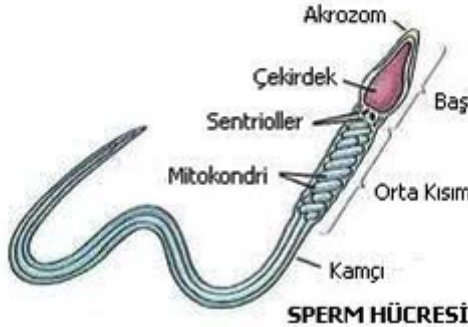
Orcid: 0000-0001-7185-3316

²(Prof.Dr.); Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner
Hekimliği Temel Bilimler Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı
e-mail: hmert@yyu.edu.tr

Orcid: 0000-0001-9827-7996

1. GİRİŞ

Farklı dokulardan yapılmış olan testis, ekzokrin ve endokrin aktiviteye sahiptir. Ekzokrin aktivitede tubulus semineforus, tubuli recti, rete testis ve ductus efferent; testikular semenin (testikuler plazma içindeki spermatozoa) oluşmasından sorumludur. Diğer taraftan testikuler endokrin aktivite, interstisyel dokuda çeşitli steroid hormon sentezini ifade eder. Bunlardan testesteron, testislerden hedef dokuya temelde kan, kısmende kan yoluyla geçer. Birçok biyolojik fonksiyon üzerine etkilidir. Testiste spermatogenezisin başlaması ve düzenlenmesinde önemli görevi vardır. Ayrıca hipofiz bezinden gonadotropinlerin salınmasında, pozitif azot dengesinin sağlanmasında, böbrek, karaciğer, deri ve saç foliküllerinde anabolik etkilere sahiptir.



2. SEMİNAL PLAZMANIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Spermatozoanın ejakulasyon sırasında kendisini içinde bulduğu sıvıya seminal plazma denir. Yapılan çeşitli kimyasal analizler neticesinde çeşitli maddeler seminal plazmanın bileşiminde tespit edilmişlerdir. Bunlar; sitrik asit, prostaglandin, fosforilkolin, ergothionein, gliserilfosforilkolin, inositol, sorbitol, karnitin, asilkarnitin, hipotaurin, scyllitol, gliserilfosforilinositol, N-asetilglukozamindir. Ayrıca seminal plazma diğer vücut sıvılarından glutamik asit gibi serbest aminoasitlere ve küçük molekül ağırlıklı peptitlere sahip olmasıyla ayrılır. Seminal plazma bileşimindeki organik maddeler yüksek konsantrasyonlarda bulunduğundan osmotik durum inorganik yapılara bağlı olmayıp, organik maddelere bağımlıdır. Ayrıca biyokimyasal açıdan incelendiği zaman seminal plazmada organik yapının, bitki ve mikroorganizma ile ilişkili olduğu, hayvansal vücut sıvıları ile yakınlık bulunmadığı görülmektedir. Örneğin, seminal karbonhidratlar; fruktoz, sorbitol, inositol ve scyllitoldur. Azotlu bazlar; spermin, spermidin, kolin ve ergothioneindir. Organik asitler ise sitrik asittir.

Seminal plazmanın bu ayrıcalığının nedenine yönelik yorumlarda açıklık yoktur. Ancak organik madde fazlalığı ve ayrıcalığı bu maddeleri oluşturan aksesör bezlerinin metabolik durumunu yansıtmaktadır. Kesinlikle erkeklik hormonuna bağlı kalarak aksesör bez dokularının hızlı büyüyen ve hızlı çoğalan bitkilerde ve mikroorganizmalarda olduğu gibi; hızlı büyüme ve çekilme (growth-regression) kabiliyetine sahip olmaları nedeniyle, bu dokuların kendilerini yüksek metabolik dönüşüm hızına adapte etmelerine, dolayısıyla spesifik organik moleküllerin büyük miktarlarda sentezlenip depo edilmesine gerek duyulacaktır. Seminal plazmanın önemli karakteristik bileşiklerinin bazıları da endojen olmayıp, ekzojen orjinlidir. Aksesör bezler ekzojen bileşikleri (ergothionein) depolamada oldukça iyi yeteneğe sahiptirler.

Seminal plazma spermatozoanın doğal sulandırma ve taşınma aracı olmasından başka, erkek ve dişi üreme kanallarında düz kas kontraksiyonunu uyararak sperma akışına yardımcı olur. Seminal plazmadaki prostaglandin ve 5-hidroksi triptamin (serotonin) bu fonksiyondan sorumludur.

Seminal plazmada oldukça fazla sayıda enzim de bulunmaktadır. Bunlar, nükleolitik enzimler; nükleaz, nükleotid pirofosfotaz, nükleosidaz, semen koagülasyonu ve likefaksiyonunda rol oynayan proteolitik enzimler; asit fosfataz, 5-nükleotidaz, çeşitli ATP parçalayıcı enzimler, glikozidaz, beta-glukuronidaz, L-mannosidaz, β -galaktosidaz ve N-asetil glukozaminidazlardır. Seminal plazmada nükleolitik enzimlerin bolluğu ilginçtir. Deoksiribonükleazlar insan, boğa, koç, köpek ve tavşan seminal plazmasında bulunurken, spermatozoalarında çok azdır. Nükleolitik ve proteolitik enzimler ölmüş spermalardan ve açığa çıkan nükleoproteinleri temizlemekle görevlidir. Seminal plazmadaki proteazlar ve peptidazlar gibi, spermatozodaki akrozomal bir protein olan akrosin ile birleşebilen proteolitik inhibitörlerde vardır. Bunlar defektli veya yaşlanmış akrozomal spermatozoanın akrosini ile reaksiyona girerek standart dışı hücrelerin yumurtayı döllemesine engel olur.

Semen koagülasyonu da seminal plazma ile direkt ilişkili biyolojik bir işlemdir. İnsanda ejakulasyondan sonra semen, hemen koagüle olurken 20 dakika sonra kendiliğinden çözülür. Koagülasyon, temelde pıhtılaştırıcı enzimlerle koagüle olabilen proteinlerin hızlı interaksiyonu neticesinde olur.

Seminal plazma spermanın motilitesini artırır. Bu artış sulandırma etkisiyle veya farklı aksesör bezi sekresyonlarındaki özel aktivite artırıcı maddeler tarafından gerçekleştirilir. Aktivite artırıcı maddeler iki grupta incelenir. Birincisi katalitik olarak aktif faktörleri kapsar. Bunlar bazı iyonlar, nükleotidler, özel aktivatörler ve prostatta bulunan ileri motilite proteini (FMP) gibi maddelerdir. Boğada seminal plazmadan elde edilen FMP, glikoproteindir ve ileri doğru hareketi uyarır. Diğer grup ise spermatozoaya hareket ve yaşama için gerekli olan metabolik enerjiyi sağlayan besin maddeleridir. Bunlar seminal fruktoz ve fruktolizisin son ürünü olan laktik asittir. Fruktoz spermatozoa için en ideal substrattır.

3. TESTİKÜLER SEMEN

Testiküler semen, testislerin ekzokrin aktivitelerinin son ürünüdür. Canlı hayvanlarda gonadlardan direkt kateterizasyon yöntemiyle elde edilir. Caput epididimise girmeden önce testiküler semen bir dizi değişime uğrar. Testiste tubuli seminiferi, tubuli rekti, rete testis ve efferent duktus boyunca testiküler ekzokrin sistem sekretorik ve absorptif özellikler gösterir. Bu nedenle testiküler semen germinal epitelden salınmış spermatozoa süspansiyonu ile testisin farklı yerlerinden salınan sıvılardan oluşmuştur. Boğadan günde 40 ml testiküler semen elde edilebilir.

Testiküler semen oluşması tubulus seminiferusta başlar. Buradan elde edilen sıvının bileşimi intraselluler sıvının bileşimine benzer. Potasyumdan zengin, sodyumdan fakirdir. Rete testis sıvısı ise testiküler plazma diye bilinir ve testisin diğer kanalcıklarından salınır (rete testis, tubulus rectus, efferent kanal). Rete testis sıvısı glikojenden zengindir. Özel bir fosforilaz aktiviteye sahiptir. Bu glikojenolizis olayının dokuda olduğunu gösterir. Duktuli efferensten geçen testiküler plazma; kan plazması, seminal plazma ve epididimal plazma ile izoosmotik iken fiziksel ve kimyasal olarak bu sıvılardan farklıdır.

Tablo 1. Sığır testiküler plazması bileşiminin, epididimal, seminal ve kan plazmasından karakteristik farklılıklar.

Madde %mg	Testiküler plazma	Epididimal plazma	Seminal plazma	Kan plazması
Sodyum	306	145	259	318
Potasyum	35	120	172	17
Kalsiyum	2	1	37	8
Magnezyum	1	3	8	2
Klor	434	280	371	331
İnorganik Fosfat	0,1	2	8	7
Gliserilfosforilkolin	9	585	182	-
Protein	210	3400	5500	8997
Glukoz	Trace	Trace	10	83
Fruktoz	-	7	550	Trace

Laktik asit	16	30	35	13
Glutamik asit	20	17	3	7
Üre	35	35	34	36
Osmololite (mOsm/kg)	281	281	281	281

Testikuler sıvının sulu görünüşü düşük kuru ağırlığı ve düşük protein düzeyi (%0,1-0,5 gr) nedeniyledir. Testiküler sıvının osmotik basıncı protein olmayan maddeler tarafından ayarlanır. Bunlar Na⁺, K⁺, Bikarbonat⁻, Cl⁻, Ca⁺², Mg⁺² ve düşük miktardaki diğer iyonlardır. Organik yapılar arasında serbest aminoasitler (glutamik asit) üre, sorbitol ve inositol yer alır. Testikuler sıvının en ilginç proteini, androjen bağlayıcı proteindir. Androjen taşıyıcısı gibi hareket eder ve testesteronu epididimise taşır. Testesteron, testikular sıvıda periferal kandan daha yüksek ama spermatik venöz kanda aynı düzeyde bulunur. Testikuler plazmada protein olarak çeşitli enzimler vardır. Bunların çoğunun miktarı periferal kan plazmasından daha yüksektir. FSH ve LH gibi polipeptid hormonlarda testikuler plazmaya penetre olur. Bir diğer ilginç protein de akrozomal proteinazdır.

Çeşitli maddeler testise dolaşımdaki kandan girer sonra testikuler sıvıya farklı sıvılarda geçer. Bu maddelerden su, bikarbonat, belirli steroidler etanol, gliserol, üre, alfa-chlorohydrin ve iodoantipyrine testikuler sıvıya hızla geçer, Na, K, Cl daha yavaş, karbonhidrat, aminoasit ve proteinler çok daha yavaş girerken kolesterol ve bazı boyalar tamamen dışlanmıştır. Kan-testis bariyeri bu işlemde önemlidir.

4. EPİDİDİMAL SEMEN

Epididimis, boğada 60 metre uzunluğundaki bir kanalları sistemidir. Sekretorik, rezorptif, biyosentetik ve metabolik aktivitesini testikuler androjen vasıtasıyla gerçekleştirir. Epididimis, caput, corpus ve cauda diye üç bölgeden oluşmuştur. Epididimal epitel absorbe edici bir fonksiyona sahiptir. Testiküler plazma caput epididimise gelince yoğunlaştırılır. Suyun büyük bir kısmı epididimal kanalın lümeninden epididimisin interstisyumuna doğru hareket ederken sulu testiküler semen, daha yoğun konsantre epididimal semene dönüşür. Kondenzasyondan ayrı olarak fizikokimyasal özelliklerde de değişim söz konusudur. PH düşüşü bunlardan bir tanesidir. Testis ve caput arasında PH, 7,4 den 6,5-6,6 ya düşer. Bu karbonik anhidraz aktivitesi ve H⁺ ve HCO₃⁻ iyon transportu nedeni ile şekillenir. Epididimisin rezorpsiyon kabiliyeti çok seçicidir ve segmentten segmente değişir. Caudadan elde edilen sıvıda Na, kan plazmasından daha düşük düzeyde iken, K epididimal plazmada çok daha yüksektir. K/Na oranı caput ile corpus arasında en yüksek düzeydedir. Bu basamaktan sonra K düzeyi caudaya doğru azalır. Epididimal plazmada iyonik güç testiküler ve kan plazmasından daha zayıftır. Bu bazı iyonların yerine organik maddelerin gliserilfosforilkolin ve karnitin gelmesi nedeniyledir. Bu maddeler epididimisin resorpsiyonu ve sekresyon gibi sellüler aktivitesi ile ilişkilidir. Böylece epididimal plazmada osmolalite inorganik maddelerden oluşmayıp organik maddelerden oluşur. Epididimal plazmanın bileşimi detaylı olarak incelenmiştir. Yüksek potasyum ve sodyum oranından ayrı olarak epididimal plazmanın önemli bir biyokimyasal karakteristiği, yapısında gliserilfosforilkolin karnitin, gliserilfosforilinositol, hipotaurin, glutamik asit, çeşitli

sialomukoproteinler, lipoproteinler ve çok aktif enzimlerin bulunmasıdır. Epididimal plazmada bulunan bütün maddeler, epididimal epitelin biyosentetik aktivite ürünleri değildir. Bunların bazıları epididimal spermatozoa tarafından üretilir. Örneğin, fosfolipid metabolizmasından elde edilir. Diğer maddeler epididimise kan, lenf veya testiküler semen tarafından gelir. Örneğin glutamikasid boğalarda testis orjinlidir. Epididimisin çeşitli organik maddeleri üretmesi ve salgılaması, epididimal kanalın farklı bölgelerinde dalgalanma gösterir. Gliserilfosforilkolin, epididimiste 1957 yılında bulunmasına rağmen halen yoğun bir araştırma odağı halindedir. Boğada 100 ml epididimal plazmada 2-3 gr gliserilfosforilkolin elde etmek mümkündür. Spermatozoa yokken bile epididimal plazmada depolanır. Epididimal fosfolipidin kaynağı epididimal dokudaki fosfolipaz A ve lizofosfolipazın varlığıyla ilgilidir. Epididimal semende gliserilfosforilkolinositolun oluşum ve inositol ile ilişkisi hakkında mekanizma araştırılmaktadır. Karnitin ve asil-karnitin epididimiste temel bir maddedir. Kastrasyondan sonra karnitin epididimiste gözükmez ama sistemik androjen tedavisi ile tekrar bulunur. Epididimal spermatozoa karnitin asil transferazdan çok zengindir. Karnitin cauda kısmında bulunmasına rağmen en yüksek konsantrasyon caput kısmında bulunur. Boğada karnitin konsantrasyonu epididimal spermatozoda, epididimal plazmaya göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Epididimal plazma proteinleri türlere göre değişir. Bunların bazıları kan plazması ve rete testis sıvısında normalde bulunmayan yapılarda görülür. Boğada epididimal plazmanın total protein konsantrasyonu testiküler plazmadan daha fazladır. Sialomukoproteinler ve lipoproteinler epididimal seminal plazmanın iki özel protein grubudur. Epididimiste sperm maturasyonu ve yaşaması açısından optimal sialik asit düzeyi ve epididimal sekresyondaki bağlı sialik asit düzeyi androjenler tarafından kontrol edilir. Çeşitli enzimler epididimal plazmada bol miktarda bulunur. Bazıları sitoplazmadan geldiği halde bazıları da spermatozoanın yaşlanması veya ölmesi sonucunda epididimal plazmaya geçer. Bunlar LDH'nin izoenzimleri, bazı glikolitik enzimler ve transaminazlardır. Lizozomal enzimlerde kısmen epididimal plazmadan sentezlenebilir. Bunlardan bazıları β -glukuronidaz, α -mannosidaz, β -galaktosidaz, α - β fucosidaz, N-asetil glukozaminidaz gibi glukozidazlardır. Miktarları spermatozodakinden daha fazladır. Aktiviteleri de epididimis bölgelerine göre değişir. Bu enzimlerin oluşması ve sekresyonu tamamen androjenler tarafından ayarlanır. Boğalarda elektrojekulasyon yolu ile alınmış seminal plazmadaki alfa-mannosidaz aktivitesi testosteron enjeksiyonlarından sonra artmıştır. Glikosidazların epididimisteki görevi tam olarak bilinmemesine rağmen bunların epididimal semendeki mukoproteinlerin degradasyonu veya sentezi ile ilişkili olduğu söylenir.

Lizozomal enzimleri epididimal aktivite ile direkt ilgisi olan asit fosfataz, proteaz ve deoksiribonükleazlardır. Proteolitik ve nükleolitik etkisi, yaşlanmış spermatozoanın atılmasındaki digestif işlemlerde görülmektedir. Normal plazma bu enzimlerin atağında, kendi mukoprotein örtüleri ile korunabilir. Belki de bu enzimler zimojenler veya inhibitörlere bağlı halde olabilir. Tripsin inhibitörleri koç ve domuzlarda rete testis ve epididimal plazmada bulunmuştur. Sıçanlarda ise sperma örtücü proteini; asidik epididimal glikoprotein, izole edilmiştir. Eriyebilir proteinlerin %2-3'ünü oluşturur. Parçalayıcı enzimlerle koruyucu örtü kaldırılınca, çıplak sperma nükleusu nükleolitik enzimlerin hedefi haline gelir.

Epididimal plazma asit fosfatazların yanı sıra alkali fosfatazları da içerir. Erkek domuzda çok fazladır ve cauda epididimas tarafından bol olarak sentezlenir.

Epididimisteki lipidlerin oksidatif metabolizması konusunda boğalarda yapılan bir çalışmada, spermatozoanın epididimisten geçişi bazı lipid miktarlarındaki düşüşle ilişkilidir. Fosfolipidlerden; fosfotidilkolin, fosfotidiletanolamin, difosfatidil gliserol, fosfotidil serum ve sfingomyelin, fosfolipidlere bağlı yağ asitlerinde; palmitik, stearik, oleik ve arashidonic asitde düşüş görülürken plazmalogen docosaheksaenoik asit de dikkati çeken düşüş yoktur. Koçlarda da kolinplazmalojeni de içeren birçok fosfolipid miktarında erkek üreme kanalı boyunca geçişte düşüş gözlenmiştir. Koç, boğa ve erkek domuzda epididimisten sperm geçişi sırasında fosfolipidlerdeki doymamış/doymuş yağ asidi oranı yüksekse de mevsimsel ve bireysel değişim etkilidir.

Fosfolipid düzeyindeki bu düşüşün nedeni olarak epididimal spermatozoanın yüzeyinden fosfolipid ayrılması veya spermatozoa tarafından yağ asitlerinin kullanılması için metabolik parçalanmalar gösterilmiştir. Ama burada fosfolipid sentezinin ne düzeyde olduğunun da bilinmesi gerekmektedir. Önceki bazı çalışmalar, ejaküle olmuş spermatozoanın plazmalojen rezervlerini oksidatif olarak parçalayıp endojen respirasyon yapmakla kalmadığını, de novo olarak fosfolipid ve digliserid sentezlenme kabiliyetine de sahip olduğunu bildirmektedir. Caput ve kan arasında sentetik kabiliyet farklıdır. Ayrıca caputtan caudaya giderken lipid kaybında spermatozoanın lipolitik aktivitesindeki değişimde önemli rol oynar. Bu sırada spermatozoanın glikolitik aktivitesinde çok az değişim vardır. Caudada caputa göre daha düşük alkali fosfataz ve daha yüksek monogliserid lipaz aktivitesi vardır. Fakat epididimal geçiş sırasında plazmalojenlerin durumu hakkında farklı görüşler bildirilmiştir. Bir kısım bilim adamı; azalmaya işaret ederken değerleri değişmediği yönünde görüş bildirmişlerdir. Diğer bir kısmı ise sıçanlarda kolin plazmalojenlerde artış olduğunu söylemektedirler.

Ejaküle edilmiş spermatozoa ile epididimal spermatozoa glikolizisi arasındaki farklar konusunda belirsizlikler hala devam etmektedir. Sperma metabolizması hızı, özellikle glikolizis, spermanın elde edildiği bölgeye, ortamdaki elverişli substrata ve gerçek sperma motilitesine bağlı olarak saptanmıştır. Epididimise enerji sağlayan substrat bakımından yapılan incelemelerde epididimal çevrenin fruktozdan yoksun olduğu görülmüştür. Epididimal semende biraz laktik asit vardır. Bu da epididimal tubulun metabolik reaksiyonları veya kontraksiyonu sırasında oluşur. Ejaküle edilmiş spermatozoadaki gibi epididimal spermatozoada istenen glikolizis için gereken tüm enzimler vardır. Birçoğu da aktif durumdadır. Sıçanlarda epididimal spermatozoa epididimal dokuya göre heksokinaz, fosfofruktokinaz, fosfogliseromutaz enzimleri 10 kat, NADP-malat dehidrojenaz, mitokondrial gliserol 3-fosfat dehidrojenaz, süksinat dehidrojenaz karnitin asiltransferaz ve sitrat sentetaz 5-400 defa daha aktiftir. Sorbitol dehidrojenaz epididimal dokuda hiç yoktur. Sıçanlardaki bu bulgular ile androjen verilen hayvanda epididimis tarafından gereksinilen enerjinin, lipidlerin oksidasyonu neticesinde olduğu, çok az olarak da glikolizisinden sağlandığı söylenebilir. Spermatozoanın epididimisteki motilite potansiyeli direkt kontrolü konusu nükleotid koenzimlerinin (ATP, NAD, cAMP) üzerindeki çalışmalarla açıklanmaya başlanmıştır. Bu koenzimlerden özellikle cAMP çok önemlidir. Sığırdada epididimis caputunun distalinden toplanan spermatozoalar, caudal spermatozoadaki cAMP'nin yarısına eşit

miktara sahiptir. Caudal de 60 pmol/10⁹ hücre düzeyinde cAMP vardır. Sığırdakinin aksine hamsterde epididimiste cAMP olmadığından motile olmayan epididimal spermatozoa vardır. Nükleotid koenzimlerin yanı sıra vitamin A spermin, spermidin, histamin, bazı amin ve aminoasitler sperm maturasyonu için gereklidir.

4.1. Prostat, vesicula seminalis, cowper's bezi ve diğer eklenti organlarının sekretorik fonksiyonları

Erkek aksesör organlar ortama organik maddelerin zengin sekresyonlarını bırakırlar. Aksesör organların bezsel dokuları mükemmel bir şekilde organik madde üretir. Mekanizması açıklanamayan bir şekilde salgılanan sıvılarda, bunları yoğunlaştırır. Sekretorik aktivite bir şekilde de su ve elektrolitlerin reabsorbsiyonu ile ilişkilidir.

Androlojik açıdan boğa sperması ele alındığında, fruktoz ve sitrik asit seminal plazma orijinelidir. Çok azı ampuller bezden gelir. Vesiküler sekresyonun karakteristik yapıları arasında; transferrin 5-nükleotidaz, ribonukleaz bulunur. Sığır vesiküler sekresyonunun lesitin tarafından desteklenen istisnai güçlü bir hemolitik faktörü vardır. Önceleri bunun fosfolipazın lesitin üzerine etkimesi ve lizolesitin oluşması neticesinde olduğu ileri sürülmüştür. Son hipoteze göre de vesicula seminalisteki hemolitik faktörün bir protein olduğu ve spesifik olarak membran fosfolipidlerine genellikle sfingomyeline bağlandığı bildirilmiştir. Boğalarda ejakülasyondan önce presperm sıvı uretral bezlerden üretilir. Fruktoz, sitrik asit ve spermatozoa içermez. Bileşimde sadece yüksek miktarda Na, Cl ve mukoproteinden farklı bir protein bulunur. Bundan sonraki V. seminal sekresyonunda spermden zengin fraksiyon içinde bol miktarda fruktoz ve sitrik asit vardır. Post sperma fraksiyonu ise V. seminalisin hemen hemen saf sekresyonunu gösterir. Boğada V. seminalisin sekretorik performansı hayvanın androjenik durumu tarafından kontrol edilir. Yaşlanma ve testisin androjenik aktivitesindeki düşmeye bağlı olarak boğada dölleme yeteneği düşer. Yaşa bağlı fertilitite düşüklüğü seminal plazmadaki fruktoz ve sitrik asit azalması ile ilişkilidir.

4.2. Fruktolizis ve respirasyon

Glikolizis ve respirasyon ejaküle edilen semenin önde gelen karakterlerindedir. Her ikisi de spermatozoanın aktivitesi ile ilişkilidir. Bu nedenle hızları semendeki spermatozoanın konsantrasyonu ve motiliteye bağlıdır. Fruktozun spermada kullanıldığı hakkındaki bulgular memeli semenlerinin (insan, boğa, koç) anaerobik olarak inkube edilmeleri sonucunda ortama konulan fruktoz miktarının azalması ve laktik asidin artması denemelerinden elde edilmiştir. Fruktolizis indeksi, 10⁹ spermatozoa tarafından bir saatte 37 °C'de üretilen laktik asit veya tüketilen fruktoz miktar olarak tanımlanır. Anaerobik olarak inkübe edilen boğa semeni saatte 2 mg fruktoz tüketerek yüksek motilite gösterir. Fruktoz burada hekzokinaz ve ATP yardımı ile F-6-P'a ve daha sonra fosfofruktokinaz ve ATP ile F-1-6 PP'a dönüşür. Bunu, F-1-6 PP'nin aldozlar tarafından trioz fosfolara dönüşümü izler. Bundan sonraki basamaklar kastaki glikogenolizis veya kırmızı hücrelerdeki glikolizis ile benzerdir. Burada tiroz fosfat, gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz tarafından fosfopirüvik aside dönüşür. Fosfatın pirüvatkinaz tarafından ADP'ye transferi gerçekleşir ve pirüvik asit oluşur. Pirüvik asit LDH tarafından laktik aside redükte edilir. L (+) laktik asit memeli

seminde anaerobik fruktolizinin son ürünüdür. Hekzokinaz, fosfofruktokinaz ve pirüvatkinaz enzimleri sperm fruktolizinin potansiyel düzenleyicileridir. Gliseraldehid kinaz ve gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz bu grubun dışındadır. Hekzokinaz memeli spermatozoasında fruktolizisi başlatır, aynı zamanda diğer glukoz veya mannoz gibi şekerlere de etkir. Anaerobik olarak laktik asit daha ileriye metabolize olmaz yalnız anaerobik glikolizisli ortamdaki semene hava verilince şeker kullanımı düşer, aynı zamanda laktik asit oksidasyona uğrar böylece laktik asit sperma respirasyonu için substrat olur. Laktik asitten başka pirüvat asit, asetik asit, gliserol ve sorbitol ekzojen sperma respirasyonu için iyi substrat olmalarına rağmen; türlere göre farklılıklar gösterir. Koç ve boğa spermatozoası fruktoz ve glikoza göre tercihe asetik asiti okside eder. Yine koç ve boğa spermatozoası sorbitolu okside ederken aygırda bu oksidasyon yoktur. Gliserol koç ve boğa spermatozoasında solunumu önemli ölçüde uyarır. Uzun zincirli yağ asitleri de sperma tarafından oksitlenebilen maddelerdir. Fakat, yağ asitlerine karşı permeabilite bariyeri özellikle TCA siklusu ara maddelerine karşı, boğa spermatozoasında vardır. Spermatozoa aminoasitleri de okside eder. Boğa spermatozoasında glutamat metabolizma ürünleri aspartat, sitrat, malat, suksinat, laktat, fumarate, pyrolidine, karboksilate ve alfa keto glutarattır. Bazı durumlarda sığır spermatozoasında amino asitlerin deaminasyonu amonyak oluşumu ve hidrojen peroksit oluşumu ile ilişkilidir. Bu yolla L.tirozin, L.fenilalanin, L-Triptofan ve diğer bazı L.aminoasitler metabolize edilir. Aminoasitlerin oksidatif deaminasyonu ile oluşan toksik hidrojen peroksit, dereceli olarak boğa spermatozoasında respirasyon ve motilite düşmesine neden olur.

Memeli spermatozoasında ekzojen karbonhidratların oksidatif parçalanması için ana mekanizma glikolitik geçit ve onunla ilgili olarak krebs siklusudur. Pentoz fosfat geçidinin sperm karbonhidrat metabolizmasına yardımı tartışmalıdır. Çünkü glukoz 6-fosfat dehidrogenaz ve 6-fosfoglukonat dehidrogenaz enzim aktiviteleri düşüktür. Bu enzimlerden bir tanesi fare ve insan spermasında saptanırken sığır spermatozoasında tamamen yoktur.

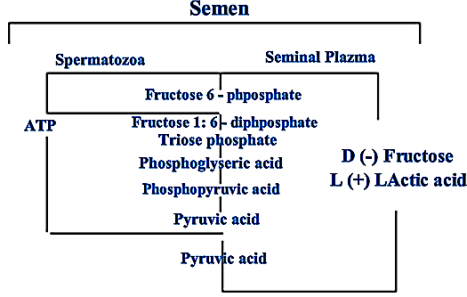
Spermatozoa, ekzojen metabolize olabilen substrat ve seminal plazma yokluğunda endojen respirasyona kısa bir süre devam eder. Fakat endojen ve ekzojen respirasyon Keilin's sitokrom sistemine bağlıdır. Bu iki tip respirasyon sperma yoğunluğu ve motilitesi ile yakından ilgilidir. Genellikle spermatozoa respirasyon ZO_2 olarak yorumlanır. Bu 10^8 spermatozoa tarafından bir saatte alınan mikrolitre oksijeni ifade eder. Boğa, koç, tavşan, horoz spermatozoasında $37^\circ C$ bu değer $10 - 20'$ dir.

İnsan spermatozoasında glikolize olabilen şeker fruktozdur (%200-300 mg). Glikoz %10 mg iken glikojen pratik olarak yoktur.

Sperm glikolizisinin temel ürünü laktik asittir. Anaerob olarak kullanılan şekerlerin hepsi için gerekli değildir. Çünkü bazı türlerin (sığır) spermatozoaları anaerobik olarak laktik asitin yanı sıra fumarat, süksinat ve malat gibi anaerobik ürünleri oluşturabilir. Aerobik inkübasyonda ise sitrat, glutamat ve aspartat da ortamda saptanırken glutamat ve aspartatın aerobik oluşma mekanizması açık değildir. Fakat sığırlarda üre siklusundaki bazı enzimlerin burada bulunduğu dair deliller vardır.

Asetik asit sperm glikolizisindeki diğer metabolittir. Radyo izotopla işaretlenmiş glukozla inkubasyonda işaretli formik asit gibi asetik asitte oluşmuştur. Asetik asit pirüvik asitten direkt olarak dismutasyon türemiştir. Bu ilk defa boğa spermatozoasında

gösterilmiştir. İki molekül pirüvat reaksiyona girer, bunlardan birisi laktata dönerken diğer asetat ve CO₂'e okside olur.



Şekil 1. Memeli semeninde fruktolizis

4.3. Sperm lipid kimyası ve metabolizması

Sperma lipidlerinin analizleri sperm biyokimyasında öncül çalışmalardır. Önceleri nötral yağlar, kolesterole ilave olarak lesitin gibi bazı fosfolipidlerin spermatozoanın yapısında olduğu belirtilmiştir. Daha sonraları ise küçük miktarda sefalin, sfingomyelin ve glikolipidlerin, (serebrosit) varlığı gösterilmiştir. Ratlarda temel glikolipid sülfal galaktogliserolipiddir. Germinal epitele yerleşmiştir. Seminolipid spermatozoadan izole edilen bir glikolipiddir, gangliyositlerde spermatozoaların yapısında bulunmuş ve muhtemelen sperma membranında yerleşmiştir. Sfingozin bazı ve sialik asit içeren iki asidik glikolipide spermatozoanın yapısında yer alır. Gliserol ile esterleşmiş plazmalogenler spermatozoa yapısında önemli yer tutar.

Memeli spermatozoasında endojen lipidlerin oksidatif metabolizması konusunda, fosfolipidlerin yapısından yağ asidi rezüdülerinin ayrılması ve iki karbonlu asil fragmentlerinin oksidasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Asetil CoA, asetil taşıyıcı olarak görev yapar. Ayrıca karnitin ve koenzim A tarafından taşınan asil grupları Krebs siklusu yolu ile okside edilir. karnitin spermatozoada asetilasyon için hazırdır. Spermatozoada da karnitin asetiltransferaz enzimi vardır. Asetil karnitin ve karnitin karaciğerde ki gibi spermatozoada da aynı yolla metabolize edilir

Tablo 2. Boğa semende fosfolipid bileşimi (% total fosfolipid)

	Fostidal kolin	P.Etonal amin	P.Serin inositol	Sfingomyelin	Kardio lipin	Diğer P.lipidler
Spermatozoa	30.1	9.7	0.7	11.5	6.3	5.8
Sperm başı	34	6.7	0.4	13.2	3.6	7.2
Sperm orta parça	28.6	12.8	0.2	5.9	9.9	3.8
Sperm kuyruk	25.9	5.4	0.9	15.9	6.5	2.4

Stoplazmik droplet	22.5	9.8	1.0	15.8	11.5	11.1
Seminal plazma	26.3	13.4	3.6	13.2	8.8	11.0

Spermada soğuk şoku ile lipid bileşimi arasında yakın ilgi vardır. Koç ve boğa spermatozoası soğuğa karşı çok duyarlıdır. Çünkü yapısındaki fosfolipidler insan, tavşan, köpek ve horoz spermasına göre daha düşük doymuş/doymamış yağ asidi oranına sahiptir. Ayrıca koç ve boğa spermasının kolesterol düzeyi de yukarıda sayılan türlerdekinden daha düşüktür.

Spermanın total fosfolipid ve plazmalogen miktarı, lipitlere bağlı doymuş ve doymamış yağasitleri oranlarına, ırk karakterlerine, üreme mevsimine, hayvanın beslenmesine, semendeki anormal sperma yüzdesine ve ejakulasyon frekansına göre değişir. Holstein boğalarında sperma hücrelerinin plazmalogen miktarı, mevsimsel değişim gösterir, en yüksek fruktolizis indeksi ve motilitesine sahip olduğu zaman maksimum düzeye ulaşır.

4.4. Lipidlerin peroksidasyonu

Sığır ve koyun spermatozoalarının 4 °C'de suni tohumlama öncesinde fosfolipid miktarları, özellikle plazmalogenleri azalmaya başlar, motilite hızla kaybolur. Endojen respirasyonun düşmesi ve düşük depolama sperm fosfolipidlerindeki asilester bağlarının azalması nedeniyledir. Burada Lizoplazmalogen serbest halde ortama bırakılır. Lizoplazmalogen spermatozoa için oldukça zararlıdır. Aerobik oksidasyonunda ise sperm fosfolipidleri peroksidasyona uğrar ve toksik yağ asidi peroksitleri oluşur. Memeli spermatozoaları lipid peroksidasyonuna karşı çok duyarlıdır. Peroksitler çok kuvvetli spermisidal maddelerdir. Lipid peroksitler oluştuğu zaman motilite ve sperm metabolizması düşer. İnsan seminal plazmasında anti peroksitler faktör vardır. Bu faktör ile motilite korunabilir. Bazı intrasellüler enzimler spermatozoada bozulan plazma membranı yoluyla çıkar. Peroksidasyon fosfolipid düşüşü ile de ilişkilidir. Peroksidasyon endojen olarak üretilen peroksitlerle olabileceği gibi ekzojen ilave edilen peroksitler tarafından oluşturulur.

Lipid peroksidasyonu ile sperma irreverzibl olarak hasar görür. Yapısının bozulması, motilitesinin azalması, metabolik aktivitesinin düşmesine paralel olarak *in vivo* üreme kanalında veya *in vitro* olarak depolama sırasında (ageing) yaşlanma olayı şekillenir. Ageing olayında yaşlılık pigmenti olan lipofuksin granülleri görülür. *In vitro* hasar genelde sperma plazma membranının akrozomal bölgesinde soğuk şokundakine benzer yapısal değişiklikler şekillendirir. Uzun zamandan beri bilinen bir gerçekte, moleküler oksijenin sperma için zararlıdır. Bu nedenle ortamdaki moleküler oksijenin uzaklaştırılması çalışmaları hem memeli ve hem de arı spermazasında yapılmıştır. Lipid peroksidasyonundan doğan oksijen hasarları motilitenin kademeli düşüşünün en önemli nedenidir. Önceleri spermatozoanın oksijen tarafından tahribinin bazı aminoasitlerin oksidatif deaminasyonu sırasında oluşan hidrojen peroksit ile direkt ilişkisi olduğu, spermatozodaki düşüş, düşük katalaz aktivitesi nedeni ile oluşan H₂O₂'den kurtulamadığı söyleniyordu. Fakat sonraları normal respirasyon yapan spermatozoada da H₂O₂ oluştuğu bildirilmiştir. Bugün ise, moleküler oksijenin toksisitesinin canlı hücredeki tek bir molekül O₂ ve iki yüksek reaktif serbest radikal

oluşması ile ilişkili olduğunu biliyoruz. Serbest radikaller $\cdot O_2$ süperoksit anyonu ve hidroksil radikali (OH)'dir. Doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ve radikallerin interaksiyonları ile oldukça toksik lipid peroksidleri oluşumu hücrenin tahribatına ve ölümüne neden olur. Organizma oluşan süperoksit radikallerine karşı süperoksit dismutaz enzimi ile savunma yapar.

Süperoksit dismutaz aktivitesine spermatozoada rastlanır. 3 farklı tipte SOD tanımlanmıştır. Bunlardan iki tanesi Fe ve Mn içerir ve prokaryotlarda bulunur, 3.tipi ise Cu ve Zn içerir ve eukaryotlarda saptanmış olup mavi-yeşil bakır proteinlerle hemokuprein ve hepatokuprein yakından ilgilidir.

4.5. *Sperma plazma membranı*

Spermanın dış yüzeyi lipidden zengin bir manto ile örtülüdür (manteau lipidique). Genelde lipoprotein olduğu düşünülür. Vajinanın asidik ortamı gibi zararlı etkilere karşı koruyucu etki yapar. Memeli spermatozoası başında sülfürden zengin keratin benzeri proteinler vardır. Sperm başındaki sülfidril grupların disülfid gruplara dönüşümü epididimiste sperm maturasyon işleminin bir parçasıdır. S-S bağlarının oluşumu olgun spermatozoanın nukleusu içindeki proteinlere işaretir. Nukleus, bağlayıcı parçalar, mitokondrianın dış membranı, fibröz tabakanın temel kısımları, S-S çapraz bağları tarafından stabilize edilir. S-H ve S-S bağları arasındaki dönüşüm spermatozoanın genel yaşam metabolizması ve motilitesi için gereklidir. Bazı durumlarda bu dönüşüm seminal plazma veya spermatozodaki bazı küçük moleküler thiol yapılar tarafından etkilenir. İntrasellüler glutatyonun bu konuda katkısı oldukça önemlidir. İnsan, köpek, koç ve tekelerde 10^9 spermatozoada glutatyon konsantrasyonu 13 nmol den az iken proteine bağlı kükürt oranı 95-700 nmol dür. Bu düşük glutatyon, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz adlı enzimlerin yapısında bulunması nedeniyle antioksidan olarak görev yapmaktadır. Glutatyon peroksidaz redükte glutatyondan (GSH); disülfid (GSSG) şekle oksidasyonu katalizlerken aynı zamanda H_2O_2 yi H_2O şekline redükler. Glutatyon redüktaz ise GSSG'yi GSH haline dönüştürür. Bu glutatyon siklusu oksidatif hasara karşı hayvan hücrelerinde etkili bir savunma mekanizması oluştururken benzer mekanizmayı spermatozoada da görmekteyiz. Özellikle lipid peroksidasyonu ve endojen peroksidlerin redüksiyonunda etkilidir. Yapısal olarak glutatyon peroksidaz Se ile ilişkilidir. Se genellikle sperma kuyruğundaki keratinoit proteinlerle ilişkilidir. Sığıçanda maturasyon ile ilgili iken boğada epididimiste biriktiği gözlenmiştir.

5. PLASMALEMMMA İÇİNDEKİ BÖLGESEL FARKLILAŞMALAR

Spermatozoada baş ve kuyruk kısımları bulunduğundan farklı bir membran yapısı vardır. Yapı, diğer hücrelerdeki sıvı-mozaik transmembran sisteminin analogu olarak görünürse de 3 farklı kısımdan oluşur.

- Eksternal glikokaliks kısım, üçlü glikolipid ve hücre yüzeyine uzanmış oligosakkarit zincirlerinden oluşmuş glikoprotein yapısındadır.
- Altındaki membran matrisi, Lipid çift tabakasına gömülmüş protein tabiatında olup hidrofobik sonları dışarıda, hidrofobik kısımları ise içeridedir.

- c. Sitoskeleton elementleri (mikrotübüller) ve kontraktıl elementler, mikrofilamentlerden oluşmuş submembran sitofibriller sistem. Plasmalemma içindeki birçoğu fosfolipid olan lipidler, biyokimyasal reseptör ayarlamalı mesajların spermanın dışından içine geçişini ayarlama hayati rol oynar. Sperm fosfolipidlerinin S-adenosil-L-metiyonin tarafından metilleşmesi mesaj aktarımında önemlidir.

Plasmalemmanın fiziko biyokimyasal yapısı spermanın farklı olgunlaşma dönemlerinde değişir. Rat spermasının caudal kısmında bulunan özel bir glikoprotein caput kısmında yoktur.

Sperm membranında anyon ve katyonların penetrasyonları incelenmiştir. İnorganik anyonlarda sıra $SCN^- > NO_3^- > I^- > Br^- > Cl^-$ iken katyonlar anyonlara göre çok daha yavaş penetrasyona sahiptir. Motil spermatozoa iyonik dengede tutulur, K^+ sperma içinde dışarıya göre daha fazla iken Na^+ için tam ters durum vardır. Na/K dengesi aktif transport yolu ile Na/K değişim pompası tarafından kontrol edilir.

Membrana bağlı enzimler olarak (Na^+ , K^+) ATPaz önemlidir. Bu allosterik enzim Mg^{+2} ile aktive edilirken qubain tarafından inhibe edilir. Sperma membranında asetilkolin reseptörlerinin varlığı saptanmış ve bunun sperma motilitesinde önemli olduğu ileri sürülmüştür. Asetilkolin spermatozoaya Ca^{+2} iyonlarının girişini ayarlar. Sperma membranındaki neurotransmitterlerin varlığı memeliler dahil balık ve bazı diğer hayvanlarda asetilkolin esterazların varlığına işaret eder. Bu enzim suprese edildiği zaman sperma kolinasetil transferaz enzimi vasıtasıyla asetilkolini sentezler.

6. AKROZOM VE LİZOZOMAL ENZİMLER

Spermada golgi aygıtından türeyen akrozom; dış akrozomal ve iç akrozomal membrana sahiptir. Memelilerde akrozomal kompleks şekil, hacim, kesin lokasyonu ve subakrozomal alanı ile farklıdır.

Akrozomda yüksek oranda sialoglikolipoprotein bulunur. Akrosomin denilen mukoprotein yanısıra galaktoz, mannoz, fuko ve hekzozamin içerir. Akrozomal membran yapısı ve fizikokimyasal özellikleri bakımından farklılıklar gösterir. Dış membran çok frajil, kolayca ayrılabilen ve bozulabilen yapıdadır.

Sialoglikolipoproteini içeren akrozomal preparasyonlar proteinaz ve hyaluronidaz aktivite gösterir. Folliküler hücrelerin parçalanması ve zona pellucidanın digestionunu şekillendirir. Yapılan sperm-ovum çalışmalarında akrozomun özelleşmiş bir lizozoma sahip olduğu, hyaluronidaz ve proteinazlardan başka tipik lizozomal enzimleri içerdiği, (neurominidaz, asitfosfotaz, asilsülfataz, β -N-asetil glukominidaz, fosfolipazA, bromo chloro indoksilestaraz) gösterilmiştir. Ayrıca akrozomal preparasyonlarda tripsin benzeri bir proteinaz olan ve zona pellucida penetrasyonlarında anahtar enzimin görevini yapan Akrosin'in varlığı saptanmıştır.

Akrosin bir serin proteazdır, tripsin gibi arjinin ve Lysin karboksil bağlarını koparır. Akrosin ve tripsin aynı sentetik substrata etki ederler. Yine aynı sentetik inhibitöre (P-aminobenzidin'dir) hassastırlar. Sperma başı akrostatin denilen akrosin inhibitörüne de sahiptir. İç akrozomal membrana bağlı olarak oldukça fazla zimojen halde (proakrosin) bulunur. Taze süspansiyonlarda düşük, PH'ta zimojen form; proakrosin bulunurken, ekstraksiyondan sonra yavaş gelişen aktivasyonla akrosin

oluşur. Eğer spermatozoa soğuk şoku, dondurma gibi etkenler tarafından hasar görürse veya ekstraksiyondan önce mekanik olarak parçalanırsa proakrosin iç akrozomal membranda aktivasyona uğrar. Ekstraksiyonda proakrosin yerine akrosin görülür. Dönüşüm p-aminobenzamidine ile inhibe edilebilir. Akrosinin akrosomal yapıda, oldukça iç kısımda bulunduğu ispatlanmıştır.

Aynı türde proakrosin ve akrosinin farklı formlarda olduğu gösterilmiştir. Domuzda 2 proakrosin, 3 akrosin formu izole edilirken, insan ve koçta akrosinin multiple formu saflaştırılmıştır. Akrosin zonalyzin denilen enzime benzer yapıdadır. Spermanın zonayı geçerek ovumu döllemesi işlemine yardım eder. Akrosin zona pellucidadaki arjinin ve lizini hidrolize ederek reseptörün yapısını değiştirir ve spermaya bağlantısını ortadan kaldırır.

Sperma fonksiyonuna akrozomun karışmasının diğer bir örneği kinin-kalikrein sistemidir. Bradikinin gibi kininler; çeşitli kininojenler tarafından proteolitik enzim olan kininogenazlar (kallikreinler) tarafından üretilir. Bradikinin ve 10^{-8} M kallikrein anormal düşük motiliteye sahip spermaya katıldığında motil sperma sayısında ileri doğru hareket eden sperma oranını artırır, servikal mukusa sperm penetrasyonunu iyileştirir. Kinin kallikrein sisteminin motilite ile ilgisi boğa spermasında da gösterilmiştir.

Lizozomdaki akrosinden başka, enzimlerde spermanın yumurtaya penetra olmasından sorumlu tutulabilirler. Bunlar akrosomal preparasyonlarda bulunan proteaz ve esteraz, korona radiatopenetre enzim, kollagenaz benzeri peptidaz, iki amidaz arilamidaz ve D-aspartilamidaz gibi enzimlerdir. Ayrıca neurominidaz sialopiranosilasetil galaktozamindeki glikozitik bağı koparır, zona pellucidaya sperm penetrasyonuna katkıda bulunur.

Hyaluronidazın fizyolojik önemi hala tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu enzim hyaluronik asidin depolarizasyonunu ve hidrolizini katalize eder. Uzun zamandır hyaluronidazın kumulus oophorus hücrelerinin ayrışması ve zona pellucidaya spermanın penetrasyonundan sorumlu olduğu biliniyordu. Akrosinin keşfinden sonra hyaluronidazın zonanın yapısını değiştirerek akrosinin aktivitesine duyarlı hale getirdiği ileri sürüldü. Deneylerde de bu ispatlandı. Sığır hyaluronidazı 60000 dalton molekül ağırlığında ve optimum PH'sı 3,8'dir. Ortamda Na^+ , K^+ gibi katyonlara ihtiyaç duyar. Ca, Mg, Mn'a az gereksinim duyar.

Sperm-yumurta ilişkisinde görülen diğer enzimler arilsülfat ve asitfosfataz'dır. Arilsülfat sperm başından elde edilmiştir. Kumulus hücrelerini dispersiyonunda etkilidir. Asit fosfotazın sperm başı içinde değişik lokalizasyonu vardır. Tavşanda 5 farklı optimum PH'ya sahip asitfosfataz'lar izole edilmiştir.

7. SPERMA NÜKLEUSU

Olgun spermatozoada haploid nükleus tamamen paketlenmiş şekilde DNA'dan oluşmuş kromatin içerir. Bu yoğun kromatin paketi spermatogenesisin son basamağında S-S bağları ile somatik histonların yeni bir bazik proteinle birleşmesiyle oluşur. Histonlardan ayrı olarak kromozal bazik protein, türlere göre değişen oranlarda DNA ile birleşik haldedir. Arjininden zengin, histondan düşük moleküler ağırlıklı protominlere kadar değişik proteinler vardır. Bunlar sperm histonları adını alır. Sperm kromatini çok yoğun olduğu için internal yapısı veya yapısal subüniteleri hakkında

az bilgi vardır. Bazık nüklear proteinler DNA katlanması ve “supercoiling” işleminde ve sperm nükleusunun stabilizasyon ve kondenzasyonunda merkezi rol oynar. Spema nükleusu az miktarda rezidüel protein de içerir ki bunların görevi bilinmemektedir.

8. SPERMA METABOLİZMASINDA MİTOKONDİRİA

Sperm mitokondriyası fosfolipidden zengin bir tabiattadır. Boyundan sonra gelen orta kısımda yer almıştır. Ultra ve kimyasal yapıları türlere göre değişir. Mitokondriyanın multilaminar keratinoid dış membranı birçok alışılmamış protein içerir. Bu proteinler S-S bağları tarafından stabilize edilirler. Mitokondrial tabakanın yapılanmasında selenyum içeren peptitler, önemli derecede sorumludurlar.

Memeli spermatozoasında fosforilaz ve glikogenolitik aktivite olmamasına rağmen heksokinaz, L(+) laktatdehidrojenaz ve diğer glikolitik enzimler vardır. Bu enzimlerle seminal fruktoz, diğer heksozlar ve (L+) laktat metabolize edilir. Enzimler çoğunlukla mitokondria içinde bulunurken heksokinaz gibi bazı enzimler membrana bağlı olarak ekstramitokondrial olarak bulunur.

Ekstra ve intramitokondrial enzimler spermatozoalar için spesifik halde bulunur. Bunlar lizozomal enzimler heksokinaz, diaphoraz, nükleotitlere spesifi fosfodiesteraz, fosfogliseratkinazdır. En çok çalışılan enzim ise laktat dehidrojenazın izoenzimi olan LDH-X dir. (LDH-C4), tipik bir mitokondrial enzim olarak kabul edilse de ekstramitokondrial olarak da bulunabilir. LDH inin spermadaki varlığının sebebi genital sıvıda var olan laktatı enerji üretimi ve oksidasyon için diğer hücrelerden öncelikle kullanılabilmesidir.

Bütün türlerde spermanın karakteristiği diğer dehidrojenaz ve sperm metabolizmasından sorumlu enzimler gibi Keilins sitokrom oksidaz respiratorik sistemine sahip olmasıdır. Spermatozoadaki temel sitokrom dağılım kalıbı (a,a3,b,bd,c,c1,e) şeklindedir.

Spermda mitokondria; enerji üretimi, korunması ve yakalanmasından sorumlu bir makinedir. Bu görevlerin yapılabilmesi, ortamdaki ATP, ADP ve AMP havuzcuğuna bağımlıdır. Bunların yanında ortamda enerjiden zengin fosfatlı bileşikler kreatin fosfat, arjinin fosfat gibi maddelerin varlığı gösterilmiştir. Memeli spermatozoasında ATP/ADP oranı enerji dengesinin bir göstergesidir ve adenilat enerji yükü olarak ifade edilir.

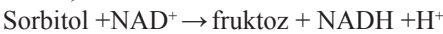
$(ATP) + (1/2 ADP) / (ATP) + (ADP) + (AMP)$ hesaplanmış adenilat enerji yükü oranı 0,8-0,9 dur. Bu da diğer hücrelerde var olan fizyolojik sınır içindedir.

Sperm mitokondriyasında enerji transferini kontrol eden diğer bir mekanizma NAD^+ nin redoks durumudur. Memeli spermatozoası çok az $NADP$ içerir. Tüm semedeki NAD^+ nin yüzde oksidasyon oranı

$$100 + (NAD^+) / (NAD + NADH) \text{ dir.}$$

Seminal plazmanın ayrılması ile NAD^+ redoks durumunda önemli değişikliğe sebep olur. Ortamda NAD^+ bağımlı dehidrojenaz varlığı ve yokluğunun tesbiti ile ilgili olarak farklı substratlar kullanılmıştır.

Örnek;



L (+) Laktat, pyruvat, gliserol, dihidroksi aseton, gliserol 3 fosfat canlı memeli spermatozoasında oksijen alımını artıran ve düzenleyen metabolitler olarak bilinir. NAD a bağlı gliserol dehidrojenaz aktivitesi olmayan memeli spermatozoasında, gliserol önce gliserol kinaz tarafından fosforlanır.



Sıgır spermatozusunda bu enzim, mitokondrial tabakaya çok sıkıca bağlanmıştır. L – gliserol 3 P ise spermatozoada mitokondrial gliserol 3 fosfat dehidrojenaz tarafından direkt olarak metabolize edilir. Oksidasyon ürünü olan dihidroksi aseton glikolitik sistem geçidinde metabolize eder.

9. FLAGELLA VE MOTİLİTENİN BİYOKİMYASI

Canlı spermada flagellar hareket, enerji gerektiren bir dizi reaksiyona sahiptir. Sperma yüzeyindeki iyon değişimi bundan daha az enerji gerektirir.

Motil spermatozoanın aktif hayatındaki tüm enerji gereksinimi birçok faktör tarafından etkilendir. Diğer spermatozoalarla öncelik yarışına giren spermatozoada flagellar hareketi geliştirmek için öncelikle mitokondri adenin havuzcuğundaki kimyasal enerjinin mekanik enerji haline dönmesi lazımdır. Bundan sonraki enerji ihtiyacı hücrenin siliar ve flagellar motilitesine bağlıdır. ATP sperma flagellumu tarafından kıvrılan dalga hareketini başlatmak için gereklidir. Bu hareket ATP nin defosforilasyonu ile oluşur.

Sperm kuyruğunda enerjinin akışı mitokondrial ATP nin flagella boyunca difüzyonu ile sağlanır. Matematiksel modeller ATP difüzyonunun flagellar hareket için yeterli olduğunu göstermiştir. ATP nin defosforilasyonu tamamen irrevezibl değildir. Aksonemal adenilat kinaz enzimi vasıtasıyla 2 mol ADP den ATP sentezi şekillenir.



Motilitede müsküler kontraksiyondan sorumlu olan ATP ve ATPase spermanın metabolizması ve hareketi ile direkt olarak ilgilidir. Flagellar ve muskuler fonksiyonlarla ilgili biyokimyasal işlevlere bakınca önceleri sperm ATPase 1 “spermosin” diye adlandırıldı. Sonraları ise aksonemal mikrotubulde aktin ve myosinden farklı iki tane, flageller hareketin başlaması ve devamı için gerekli protein keşfedildi. Bunlar tubulin ve dynein idi.

Tubulin ve dynein motiliteden başka hücre bölünmesi, yüzey organizasyonu ve sekretorik fonksiyondan ve hücre çoğalmasından da sorumlu tutulmuşlardır. Her iki protein eşit olarak spermatozoanın flagellar hareketinden ve farklı siliatalı hücrelerin siliar hareketinden sorumludurlar.

Tubulin dimer bir proteindir, molekül ağırlığı 110.000 dalton olup alfa ve beta subunitelere sahiptir. Her bir subunitte bir mol GTP veya GDP ile birleşmiştir, iki subunitte birbirlerinden elektroforetik mobilite, aminoasit kompozisyonu ve fosforilasyon durumu ile ayrılır.

Dynein aksonemal fibrillerin kollarında bulunan temel proteindir. Dynein Mg^{+2} ve Ca^{+2} tarafından aktive edilen ATPasedir. Molekül ağırlığı ve amino asit bileşimi myosinden farklıdır. Tubulün gibi dynein de heterogen subuniteye sahiptir. Dynein 1 ve Dynein 2 diye iki izoenzim izoole edilmiştir. Dynein 1'in molekül ağırlığı 1.250.000

ve herbir 330.000 dalton büyüklüğünde ve 77.000 – 126.000 dalton moleküler ağırlıklı küçük subünitelere sahiptir.

Tubulin ve dynein'in ana görevleri sperm flagellaları için lokomotif güçlerin üretilmesidir.

9.1. cAMP ve cGMP

Spermatozoada iki tane siklik nükleotid vardır. Bunlar cAMP ve cGMP 'dir. Bunları sentezleyen enzimler adenilat siklazdır. Mg^{+2} 'a gereksinen bu enzim ATP'den cAMP üretirken, guanilat siklaz GTP'den cGMP oluşturur. Adenilat siklaz diğer hücrelerde olduğu gibi regülatör ve katalitik subüniteye sahiptir. Steroidler, katekolaminler, gonadotropinler ve diğer bazı peptid hormonlarının cAMP sentezine etkisi araştırılmış ve sadece L-triiodotronin cAMP sentezi hızını artırdığı bulunmuştur.

cAMP ile metabolik ve fonksiyonel bağlantılı 3 enzim vardır. cAMP bağımlı protein kinaz, (ATP ile proteinleri fosforlar), cAMP fosfodiesteraz (cAMP'yi non-siklik AMP haline çevirir), fosfoprotein fosfotaz ise protein fosforilasyon ürünlerini defosforilize eder.

Semde cAMP ile motilite arasında şu muhtemel olaylar vardır.

- Adenilat siklaz tarafından ATP'den cAMP üretilmesi
- Mikrotubul ve plazmalemma içinde ATP tarafından özel endojen proteinlerin fosforilasyonu
- Serbest ATP ve tubuline bağlı GDP arasında transfosforilasyon
- ATP'nin ADP'ye enerji üretmek amacı ile defosforilasyonu ki bunu dynein ATPaz katalize eder.

Tablo 3. Spermatozoanın nükleotid ve şeker fosfatları (nmol/10⁹)

	Boğa	Koç	Domuz	Ayır
Adenosine tripfosphate (ATP)	111.0	206.0	117.0	37.0
Adenosine dipfosphate (ADP)	75.0	154.0	50.0	43.0
Guanosine tripfosphate (GTP)	20.0	59.0	12.0	217.0
Guanosine dipfosphate (GDP)	3.7	4.9	5.0	6.7
Nicotinamide - adenine dinukleotide (NAD ⁺ +NADH)	12.7	24.6	9.0	16.8
Fructose 1.6 – dipfosphate	6.0	8.7	5.2	27.3
Glucose 6- phosphate	5.2	5.3	0.7	0.0

ATP'den enzimatik olarak üretilen cAMP oluşma hızı invitro olarak sperm yaşama gücünün iyi bir göstergesidir. Motiliteyi azaltan veya spermatozoanın yaşam sürecini azaltan faktörler olduğu zaman cAMP seviyesi düşüktür. Zıt olarak motiliteyi başlatan ve düşükten normal düzeye çıkartan faktörler olduğu zaman spermatozoada cAMP düzeyi yüksektir. Sperma canlı kaldığı zaman yüksek kalır. cAMP semenin kalitesini artırdığı gibi onun fertilizasyon kapasitesini, depolanabilme ve dondurulabilme özelliklerini geliştirir.

10. SEMİNAL PLAZMANIN BİYOKİMYASI

Semen, spermatozoa ve seminal plazmadan oluşmuştur. Semen bileşimi salındıktan sonra hızla değişir, sabit kalmaz. Sperm hücresinin çok yüksek permeabilitesi, intrasellüler maddelerin dışarı çıkması ile kayıplara neden olurken, ejakülat sonrası spermanın bileşiminde, dolayısı ile seminal plazmanın bileşiminde değişimlere neden olur.

Tablo.4 Farklı Türdeki Çiftlik Hayvanları ve İnsanda Sperma ve Seminal Plazmanın Fiziko-Kimyasal Bileşimi (Çevik ve Tuncer 2005)

PARAMETRELER	Ayrır		Boğa		Koç		Domuz		İnsan	
	Ortalama	Min-Mak	Ortalama	Min-Mak	Ortalama	Min-Mak	Ortalama	Min-Mak	Ortalama	Min-Mak
Ejakülat hacmi (ml)	70	30-300	4.0	2-10	1.0	0.7-2	250	150-500	3.5	2-6
Kuru Ağırlık (gr/100 ml)	2.4	-	9.5	-	14.2	-	4.6	2.2-6.2	8.2	5.6-10.9
Klor (mg/100 ml)	264	84-433	371	309-433	87	-	328	258-428	155	100-203
Sodyum (mg/100 ml)	68	28-83	109	57-201	103	-	646	280-837	281	240-319
Potasyum (mg/100 ml)	62	-	288	150-415	71	-	243	83-382	89	66-107
Kalsiyum (mg/100 ml)	20	-	34	24-45	9	-	5	2-6	25	21-28
Magnezyum (mg/100 ml)	3	-	12	-	3	-	11	5-14	14	-
İnorganik fosfor (mg/100 ml)	17	-	9	-	12	-	2	-	11	-
Toplam azot (mg/100 ml)	167	-	756	-	875	-	613	334-765	913	560-1225
Proteinsiz azot (mg/100 ml)	55	-	48	-	57	-	22	-	75	53-107
Üre (mg/100 ml)	3	-	4	-	44	-	5	-	72	-
Ürik asit (mg/100 ml)	-	-	2.5	0.8-4.4	6	-	3	-	6	-
Amonyak (mg/100 ml)	1.3	0.3-2.4	2	-	2	-	1.5	0.5-2	2	-
Fruktoz (mg/100 ml)	1.5	0.9-4.5	540	280-520	247	-	12	3-48	224	91-520
Laktik asit (mg/100 ml)	12	9-15	29	15-43	36	-	27	-	35	20-50
Sitrik asit (mg/100 ml)	50	30-110	720	340-1150	137	-	129	36-325	376	96-1430
Toplam fosfor (mg/100 ml)	17	12-26	82	-	357	-	66	-	112	-
Asitte eriyen fosfor (mg/100 ml)	14	11-22	33	-	171	-	24	-	57	27.5-93.5
Yağ fosforları (mg/100 ml)	-	-	9	-	29	-	6	-	6	-
Gliserilfosforikolin (mg/100 ml)	38.113	-	350	110-496	1650	1000-2100	171	170-240	70	50-100
Fosforikolin (mg/100 ml)	0 veya iz	-	iz	-	iz	-	0 veya iz	-	-	70.2-0.00
Ergotonin (mg/100 ml)	-	-	0 veya iz	-	0 veya iz	-	-	-	1	0-2
İnositol (mg/100 ml)	31	19-47	35	25-46	12	7-16	532	382-625	35	24-56
Sorbitol (mg/100 ml)	40	20-60	73	10-136	72	26-120	12	6-18	10	-
Askorbik asit (mg/100 ml)	-	-	6	3-8	5	2-8	-	-	13	11-14
Kreatin (mg/100 ml)	3	-	3	-	2	-	-	-	17	-
Kreatinin (mg/100 ml)	9	-	12	-	-	-	-	-	-	-
Karbondioksit (cc/100 cc)	24	-	16	-	16	-	50	-	-	41-60

11. SEMİNAL PLAZMANIN BİLEŞİMİ

Na ve Cl, seminal plazmanın iki önemli iyonudur. Fakat kandaki düzeyin oldukça altındadır. Bu osmolalitede eksikliğe neden olursa da küçük molekül ağırlıklı organik maddeler mesela, şekerler, poliöl organik asitler, amino asitler, oldukça fazla alifatik ve aromatik aminler, betainler ve farklı molekül ağırlıklı proteinler tarafından giderilir.

K, çeşitli aksesör bez salgılarında yüksek düzeyde bulunmuştur. (20-300 mM) Ayrıca Ca, Mg, Zn, Fe (kısmen laktoferrine bağlı halde) bulunur. Ayrıca: Sperm ve seminal plazmada Na ve K arasında ters orantı vardır. Seminal plazma düşük K, yüksek Na'a sahip iken sperm hücresi yüksek K, düşük Na'a sahiptir. Spermatozoa, seminal plazmadan daha yüksek Mg miktarına sahiptir. İnsan ve boğa spermatozoasında seminal plazmada çok yüksek Ca düzeyi vardır. Seminal plazmadaki miktarı kan

plazmasını 3 kez geçmiştir. Çoğunlukla prostatik sekresyondan köken alan Ca, vesicula seminalisten de gelebilir.

Seminal plazmada bulunan proteinler; albüminler çeşitli globülinler, glikoproteinler, orosomuroid ve transferrinlerdir. Bazıları kanda bazıları da seminal plazmada bulunur. Ayrıca beyinde glial hücrelerde bol miktarda bulunan beta-trace protein epididimiste de bulunmuştur.

Spermatozoada ve seminal plazmada Ca iyonize (serbest), kompleks ve proteine bağlı halde bulunur. Ca bağlayıcı protein, epididimal spermatozoada seminal plazma ve vesica seminalisten elektroforezis ile elde edilmiştir. Boğa vesica seminalisinden Ca'ya fazla affinitesi olan PH: 6-7'de maksimal bağlama affinitesi gösteren ve her molekülde 14 bağlama yeri bulunan protein Ca bağlayıcı protein, olarak tanımlanmıştır.

Seminal ve prostatik çinkonun çok az bir kısmı karbonik anhidraza bağlıdır. Çinko özel bir çinko bağlayıcı proteine bağlıdır. Prostatik epitel hücrelerinde sentez olur ve çinko birikimi prostatta şekillenir. Hayvan seminal plazmasında laktoferrin yaygınca bulunur, transferrin ise daha çok kandan köken alır. Semende proteohormon olarak kandaki düzeye yakın miktarda FSH ve LH bulunur (6-30 mIU/ml).

Enzim olarak boğa seminal plazmasında fosfolipazA, proteolitik bazı enzimler, nükleolitik enzimler, ribonükleaz 5 nükleotidaz, siklik nükleotid fosfodiesteraz, deoksiribonükleaz I, deoksiribonükleaz, endonükleaz, alkalik endonükleaz, sölüble formda pyridin nükleosidaz bulunur. Seminal plazma fosfotaz olarak; asit ve alkali fosfotaz, pirofosfotaz, asit-alkali ve pirofosfat oluşturan ATPaz ($ATP+H_2O \rightarrow AMP + pirofosfat$) saptanmıştır. Glikozidaz grubundan β -glukuronidaz, β -N-asetil glukozaminidaz, α -mannosidaz, α -fukosidaz, β -galaktosidaz tüm memeli testis ve genital sistemde en aktif olarak ise epididimis ve epididimal plazmada bulunmuştur. Bu enzimlerin aktiviteleri androjen bağımlı ve yaşla yükselen karakterdedir.

Memelilerde seminal plazma, yüksek oranda non-protein azotlu bileşikler içerir. Bunlar, peptidler, serbest amino asitler, çeşitli aromatik ve alifatik aminler, betainlerdir. Peptidler genelde karbonhidrat ve lipidle kompleks haldedir. Glutasyon çok az düzeyde bulunur. (2 mM) Serbest amino asit olarak arjinin önemlidir. Ayrıca aksesör bezlerde ve salgılarında, testis ve testiküler sıvıda yüksek miktarda glutamik asit vardır. (Tablo 6)

Tablo 6. Boğada çeşitli serbest amino asit konsantrasyonları (mM)

	Glu	Ala	Gly	Arg	Lys	Asp	Ser
Seminal plazma	8,04	0,98	0,88	0,53	0,65	0,93	1,82
Rete testis sıvısı	2,19	1,04	1,09	0,33	0,16	0,43	0,73
Epididimal plazma	11,89	0,98	1,73	0,47	0,38	1,68	3,59
Vesiculer sekresyon	1,11	10,60	0,87	0,44	0,24	0,29	1,03
Kan plazması	0,16	0,21	0,25	0,12	0,05	0,10	-

Tablo 7. Boğada seminal steroid hormonlar (ng/ml)

	Rete testis sıvısı	Epididimal seminal	Seminal plazma	Vesiculer sekresyon	Ejaküle sperma
Testesteron	33,07	11,46	2,87	0,45	2,02
Dihidrotesteron	1,32	20,25	0,66	-	-
Androstenedione	7,55	1,71	0,72	-	-
3-α androstenediol	1,57	4,02	0,57	-	-
Dehidroepiandrosteron	21,63	7,94	-	0,27	0,30
Progesteron	-	-	1,62	-	-
Oestradiol 17-β pg/ml	-	-	-	-	-
Ostrone pg/ml	-	-	50,0	-	-

Hipotaurin engothionein ve askorbik asitte seminal plazmada bulunur. Spermin spermidin ve putressin gibi polyamin bileşikler memeli eklenti bezleri ve salgılarında saptanmıştır. Görevleri konusunda açıklık olmamakla beraber hücrel büyümede promotor olarak fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Ayrıca nükleik asitlerle kompleks oluşturarak katyonlar gibi davranırlar. Non-histon kromozomal proteinlerin fosforilasyonu ile ilişkilidirler. Spermin, motilite artırıcı etkiye de sahiptir, şekerlerin membrandan geçişini artırarak fruktolizis hızını artırır. Spermin proakrosinin akrosine dönüşümünü inhibe eder ve lipid peroksidasyonuna karşı da koruyucu görevi üstlenir. Sperminin bakteriostatik etkisinin varlığı da bildirilmiştir.

Tablo 8. Boğa ve bufalo spermatozoa ve seminal plazmanın lipid bileşimi

	Spermatozoa (mg/10⁹)		Seminal plazma (mg/ml)	
	Boğa	Buffalo	Boğa	Buffalo
Yaş ağırlık	37,41	50,10	1017,70	1019,10
Total lipid	0,70	1,15	2,90	1,50
Neutral lipid	0,16	0,29	0,90	0,44
Glycolipid	0,15	0,40	0,71	0,58
Phospholipid	0,42	0,55	1,49	0,59
	% neutral lipid		% neutral lipid	
Triglycerides	31,0	46,7	40,0	33,0
Diglycerides	29,0	20,6	21,4	24,0
Cholesterol free	19,1	17,6	15,1	18,5

Esterified	4,2	4,5	3,7	6,2
Free fatty acids	0,7	0,6	2,4	3,8
Hydrocarbons	5,3	3,2	5,1	4,2
	% phospholipid		% phospholipid	
Phosphatidylcholine	17,9	30,4	24,5	21,7
Ethanolamine	5,3	10,8	5,6	11,7
Serine and inositol	2,7	2,1	2,1	5,7
Cardiolipin (diphosphatidyl glycerol)	5,9	5,5	5,0	7,4
Phosphatidylcholine	36,8	19,4	32,9	17,3
Ethanolamine	9,0	3,4	9,0	4,1
Sphingomyeline	12,2	11,3	11,6	13,1

Seminal plazmada fosforil kolin ve gliseril fosforilkolin adlı iki organik fosfatlı bileşik vardır. Epididimiste bol bulunur. Karnitine ve asetil karnitin epididimiste bulunur, epididimal sekresyonlarla seminal plazmaya ulaşır. .

Seminal plazmada eklenti bezleri sekresyonlarında serbest veya kısmen proteine bağlı olarak karbonhidratlar bulunur. Serbest şekil fruktozdur, fakat glukoz ve diğer monosakkaritlerde kısmen serbest formda olabilir. Poliöl olarak inositol ve sorbitol vardır. Proteine bağlı şekiller, sialik asit, glukoz, mannoz, galaktoz ve fukoza'dur

Seminal plazmada lipid ve lipid türevi maddelerde bulunur. Bunlar genellikle fosfolipiddir (Tablo 8). Sığırdaki temel fosfolipid, kolin-fosfolipiddir. Kolesterol serbest veya esterleşmiş halde bulunur. Boğada 0,7 mg/ml miktarındadır. Steroidler genellikle konjuge halde seminal plazmada bulunur. Östradiol 17-beta, östriol ve östron, testesteron seminal plazmadaki temel steroid hormonlardır (Tablo7) Dihidrotestesteron, androsteredion, 3 α -androstanediol, dehidroepiandrosteron, progesteron da seminal steroid hormonlardandır.

Uzun zincirli yağ asitlerinden farklı olarak seminal plazma çok miktarda organik asit içerir. Önemli olanı prostanoic asitten türeyen prostaglandinlerdir. Prostaglandin genelde vesicula seminaliste üretilir, testis ve epididimiste üretimi düşüktür. 5 karbonlu prostanoic halkasına ilave 20 karbonlu doymamış yağ asitler prostaglandinin genel formülünü çizer. PGA-PGH ya kadar farklı şekilleri vardır. Erkek aksesör bezlerinden elde edilen prostaglandinler E ve F halkalarından türemiştir. Sığır ve koyunun vesiküler dokularında prostaglandinin üretilmesinde 20:4 doymamış yağ asidi (arachidonik asit) anahtar substrattır. Prostaglandin sentetaz bu dönüşümden sorumlu enzimdir, mikrozomda bulunur. Prostaglandinler düz kas uyarıcı etkisinin yanı sıra farmakolojik olarak spermanın serviks, uterus ve oviduktan geçişini etkiler.

Boğa seminal plazmasında sitrik asit %500-1000 mg düzeyinde bulunur. Sitratin biyosentezi ve semendeki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Sitrik asit düzeyi canlıların androjenik durumunu yansıtır. Kan-plazma testesteron düzeyi ile seminal sitrik asit düzeyi arasında pozitif korelasyon vardır. Sitrik asit ve sıvılar sekresyondan türer, miktarı mevsimsel değişime maruz kalır.

Boğa spermasında %10 mg askorbik asit saptanmıştır. Yine boğanın vesiküler sekresyonu ürik asit bakımından çok zengindir. 100 gr yaş ağırlıkta 70 mg ürik asit vardır. Vesica seminaliste hipoksantin ve ksantin oksidasyonundan elde edilen ürik asidin muhtemel görevi, prostaglandin hidroperoksidaz aktivatörü ile benzerdir ki bu prostaglandin G1 in H-1'e dönüştürülmesinden sorumludur.

L (+) laktik asit memeli seminal plazmasının normal bir maddesidir. Glikolize olabilen seminal şeker varlığı glikolizis ile oluşan laktik asit artışıyla ilişkilidir. Taze semende bile laktat bulunur. Boğa seminal plazmasında %25-30 mg laktik asit bulunmuştur. Laktik asidin glikolizis veya glikogenolizis yoluyla oluşan öncül maddesi pirüvik asittir. Hayvanlarda değişik miktarlarda bulunur. Anaerobik olarak laktat, CO₂, asetat süksinat ve asetoasetata dönüşür.

KAYNAKLAR

1. Çevik M, Tuncer PB (2005). Evcil hayvanlarda seminal plazmanın fiziko-kimyasal yapısı ve üreme fonksiyonları üzerindeki etkileri. Lalahan Hay Arş Ens Derg, 45, 63-72
2. Gündüz H, Doğan İ, Mert N, Ekin S (2000) Aygır seminal plazma ve kan plazmasındaki bazı biyokimyasal parametrelerin mevsimsel değişimi ve sperma kalitesi üzerine etkisi Yüzüncü Yıl Univ Vet Fak Derg 11, 90-94
3. Gündüz H, Doğan İ, (Ekin 2002) Yemlerine Vitamin A ve E İlave Edilen Alabalıklarda (*Oncorhynchus mykiss*) Seminal Plazmanın Biyokimyasal Bileşiminin Saptanması YYÜ. Vet. Fak. Derg. ,13(1-2):64-68
4. Karakus K, Mert N, Mert H, Yoruk I, Aygun T, Tariq MM (2016) Relationship between Vitamin Composition and Spermatological Characteristics in Semen of Different Ram Breeds of Turkey Pakistan Journal of Zoology 48 (4) 969-975,
5. Relationship between Vitamin Composition and Spermatological Characteristics in Semen of Different Ram Breeds of Turkey Pakistan Journal of Zoology 48 (4) 969-975,
6. Mann T and Lutwag-Mann C (1981) Male Reproductive Function and Semen, Springer –Verlag New York
7. Mert H, Karakus K, Yılmaz A, Aygun T, Mert N, Apaydın B, Seyhan E (2009) Effects of genotype on testis, semen quality, and mineral composition of semen in various ram breeds Biological trace element research 132 (1), 93-102
8. Mis L, Mert H, Söğütü İ, Mert N, Irak K (2018) Nitrate and Nitrite Levels in Serum and Seminal Plasma in Horses Van Veterinary Journal 29 (3), 159-162

BÖLÜM 17

COVID-19 PANDEMİSİ VE ERKEK ÜREME SAĞLIĞINA ETKİSİ: PATOJENİK MEKANİZMALAR VE HİSTOLOJİK BULGULAR

Covid-19 Pandemic and Its Effect on Male Reproductive Health: Pathogenic Mechanisms and Histological Findings

Elif Erdem Güzel

*(Dr. Öğr. Üyesi), Mardin Artuklu Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü,
e-mail: eliferdem@artuklu.edu.tr*

Orcid: 0000-0002-2097-7818

1. Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu mevsimsel gripten önemli ölçüde bulaşıcı olan yeni koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19), 2019 Aralık ayında Wuhan'da (Çin) patlak verdi ve dünya çapında hızla yayıldı (1). COVID-19 salgını, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de küresel pandemi olarak ilan edildi (2). 20 Kasım 2021 itibarıyla dünya çapında 255 milyondan fazla vaka ve 5 milyondan fazla ölüm bildirildi [<https://COVID19.who.int/>]. Mevcut bilgilere göre, SARS-CoV-2'nin klinik belirtileri genellikle öksürük, ateş, baş ağrısı, yorgunluk, boğaz ağrısı, tat/koku kaybı ve halsizlik ile karakterizedir. Hastalık, solunum damlacıkları, idrar, tükürük ve dışkı gibi biyolojik örneklerle doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bulaşarak pnömoni ve şiddetli akut solunum sendromu gibi komplikasyonlara yol açabilir (3,4). Başlangıçta akciğerler SARS-CoV-2'nin birincil patojenik hedefleri olarak tanımlanmış olsa da, giderek artan sayıda bilimsel kanıt, COVID-19 hastalarında böbrek, kalp, karaciğer, beyin ve testis patolojisi dahil olmak üzere çoklu organ kusurlarının olduğunu göstermiştir (5). Bununla birlikte, erkeklerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna kadınlardan daha duyarlı olduğu açıklanmıştır (6). Bu duyarlılığın nedeni ise hala tam olarak bilinmemektedir, fakat erkeklerde daha sık görülmesinin muhtemel sonuçlarından biri de SARS-CoV-2 virüsünün erkek üreme sistemine olumsuz etkileridir.

COVID-19 ile ilişkili testiküler hasarın temelinde, SARS-CoV-2 için hücre yüzeyi reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE-2) ile birlikte viral girişi kolaylaştırmak için viral S proteininin hazırlanmasından sorumlu transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2)'nin rol oynadığı düşünülmektedir (7). Yapılan çalışmalarda, insanlarda tek hücreli RNA sekanslaması (scRNA-seq) yöntemiyle, testis dokularında

spermatogonia, spermatozoid, Leydig ve sertoli hücrelerinde ACE-2 ve TMPRSS2'nin birlikte ekspresyonu gösterilmiştir, bu da testisin SARS-CoV-2 enfeksiyonu için potansiyel bir hedef olduğunu ve COVID-19 ile ilişkili erkek üreme sağlığı problemlerine olan yatkınlığını açıklamaktadır (8,9). Bunun yanı sıra, COVID-19 ile ilişkili testiküler patogeneizde artan inflamatuvar yanıtlar, değişen gonadotropin hormon düzeyleri, ateş ve orşit suçlanmıştır (10). Bütün bu mekanizmalar yoluyla, erkeklerde COVID-19'un testislerde histopatolojik değişikliklere, sperm sayısında azalmaya ve erkek üreme sistemiyle ilgili hormonlardaki düzensizliklerle beraber seyreden infertilite problemlerine yol açabileceği öne sürülmüştür (11). Fakat, bu potansiyel değişikliklerin, doğurganlık durumunu olumsuz yönde etkileyerek veya erken başlangıçlı bir hormonal dengesizlik oluşturarak uzun süreli veya hatta kalıcı hasara dönüşüp dönüşmeyeceği hala belirsizdir (1,11).

Bu çalışmanın amacı, COVID-19'un testis ve erkek genital sistemlerinde neden olduğu hasarın altında yatan olası mekanizmaların incelenmesidir.

2. SARS-COV-2

SARS-COV-2, 2003 yılında SARS salgınına neden olan daha önce tanımlanmış SARS-CoV virüsü ile %82 genom dizisi benzerliğini paylaşan, Koronaviridae ailesinin yeni bir Betakoronavirüsüdür (5,12). Bununla birlikte, SARS-CoV-2 farklı özellikler sunar. 3D yapısı, viral bir reseptör olarak görev yapan ACE-2'ye bağlanma afinitesini artıran daha kompakt bir konfigürasyon göstermesini sağlar. Ayrıca, SARS-Cov-2, virüsün hücelere giriş yeteneğini arttıran polibazik (furin) bir bölünme alanına sahiptir. Tüm bu özellikler, diğer koronavirüsler ile karşılaştırıldığında SARS-CoV-2'nin en güçlü klinik etkiyi nasıl gösterdiğini kısmen açıklayabilir (12). SARS-CoV-2, elektron mikroskopik düzeyde görülen dikenli uzantılara sahip, pozitif polariteli, boyutu 26 ila 32 kb arasında değişen tek sarmallı zarflı RNA genomu içerir. Bu uzantılar nedeniyle Latince'de "taç" anlamına gelen "korona" adını alırlar (13). SARS-CoV-2'nin dört ana yapısal proteini vardır: spike (S) yüzey glikoproteini, küçük zarf proteini, matris proteini ve nükleokapsid proteini. S proteini iki farklı alan bölgesi içerir: S1 ve S2. Her birinin virüsün konak hücreye girişinde farklı rolleri vardır. S1 alanı, doğrudan konakçı hücre yüzeyinde bulunan ACE-2 reseptörüne bağlanan kısımdır. S2 ise, fonksiyonel elemanlarını kullanarak virüsün hedef hücre zarı ile kaynaşmasına yardımcı olan bölgedir. Yüzey spike proteinlerinin, konakçıyı istila ettiği ACE-2 ve TMPRSS2'ye karşı yüksek afiniteleri vardır (14). Dokulara viral giriş, SARS-CoV-2 spike (S) glikoproteininin konak hücre zarı yüzeyinde bulunan ACE-2'ye bağlanmasıyla gerçekleşir. Daha sonra viral ve konak hücre membranlarının kalıcı füzyonuna izin veren S proteininde konformasyonel bir değişikliği uyarmak için viral S proteinini parçalayan TMPRSS2 gibi konakçı proteazlara ihtiyaç duyulur (14,15). Virüsün hedef hücre zarı ile füzyonu gerçekleştiğinde, virüs genomunu serbest bırakarak RNA'sını kopyalamak için konakçı hücre organellerini kullanır ve diğer hücreleri hedeflemek için yeni uygun virionunu serbest bırakır (16).

3. Seminal Sıvıda ve Testiste SARS-COV-2 Tespiti

Son raporlar, SARS-CoV-2 ile enfekte olanların neredeyse %58'inin erkek olduğunu, bununla birlikte hastalık insidansının ve morbidite oranının erkeklerde kadınlara oranla

iki kat fazla olduğunu ortaya koymuştur (17). Bu sonuçlar erkek üreme sisteminin COVID-19 için risk faktörlerinden biri haline gelebileceğini göstermektedir (11). Fakat, COVID-19 hastalarının testis ve semen örneklerinde SARS-CoV-2'nin varlığı hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Pan ve meslektaşları COVID-19 tanısı konulduktan yaklaşık 31 gün sonra 34 erkek hastadan toplanan semen örneklerinde SARS-CoV-2 bulunmadığını bildirirken, bu hastalarda tanı anında testis iltihabının klinik bir durumu olan viral orşitin görüldüğünü ifade etmişlerdir (18). Bu bulgularla uyumlu olarak, Almanya'nın Düsseldorf kentindeki bir Üniversite Hastanesinde 34 erkek (18'i iyileşmiş COVID-19'lu hasta, 14'ü kontrol ve 2'si akut enfeksiyon evresindeki COVID-19'lu hasta) ile yapılan araştırmada, katılımcıların semen örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmemesine rağmen, orta derecede şiddetli COVID-19'lu hastaların sperm sayısında, hareketliliğinde ve konsantrasyonunda azalma olduğu yayınlanmıştır (19). Başka bir çalışmada ise COVID-19 tanısı konulan hastaların semen örnekleri incelenmiş ve iyileşen 23 hastanın 2'sinde, akut fazdaki 15 hastanın 4'ünde SARS-CoV-2 (+) bulunmuştur (20). Bu sonuçları destekleyecek bir bulgu da, Li ve ark. tarafından COVID-19'lu 38 hastanın 6'sının semen örneklerinde SARS-CoV-2 viral RNA'sını bularak ortaya koyulmuştur. Bunların arasında 15 hastadan 4'ünün akut enfeksiyon evresinde olduğu, 2'sinin ise iyileşen hasta olduğu rapor edilmiştir (21). Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin testis dokusunda da bulunduğu dair çalışmalar olmakla birlikte bu konu hala netlik kazanmamıştır. Duarte-neto ve ark. 11 COVID-19'lu hastanın postmortem testis dokularını incelediklerinde, hepsinde immünohistokimyasal olarak SARS-Cov-2 antijenin sertoli hücrelerinde, Leydig hücrelerinde, spermatogonia ve fibroblast hücrelerinde pozitiflik gösterdiği, geçirimli elektron mikroskobu (TEM) altında incelendiklerinde dört hastanın fibroblast, endotel, spermatid, sertoli ve Leydig hücrelerinin ve rete testisin epitel hücrelerinin sitoplazmalarında viral partiküller tespit edildiği, RT-PCR analizleriyle ise sadece üç vakada SARS-CoV-2 RNA tespit edildiği bildirilmiştir (9). Bir başka literatürde ise, COVID-19'dan ölen 12 hastanın 11'inin testis dokusunda SARS-CoV-2 RNA'sına rastlanılmadığı, sadece bir hastada SARS-CoV-2 RNA'sının pozitif olduğu belirtilmiştir. Ancak, SARS-CoV-2 tespit edilemeyen hasta testislerini incelediklerinde sertoli hücrelerinin sayısında azalma, interstisyumda hafif inflamatuvar infiltrat ve seminifer tübüllerde ciddi şekilde hasar tespit ettiklerini ifade etmişlerdir (2). Ma ve ark. SARS-CoV-2'nin testis hücrelerine doğrudan saldırabileceğini ortaya koyabilmek için COVID-19'lu hastaların testislerinde SARS-CoV-2'nin nükleik asit dizisini gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) ile tespit ederek beş hastanın ikisinin testislerinde SARS-CoV-2 virüsü buldular. Bununla birlikte, hastaların hepsinin testislerinde immünohistokimyasal olarak SARS-CoV spike S1 pozitif hücrelerin varlığı belirlendi, bu da SARS-CoV-2'nin gerçekten de spike glikoprotein bağlanma mekanizması yoluyla testis hücrelerini enfekte ettiğinin bir göstergesi olmuştur. Aynı çalışmanın TEM analiz sonuçları da, COVID-19 hastalarının testislerinin interstisyel bölmelerinde koronavirüs benzeri parçacıkların gözlemlendiğini ve bu sonuçların SARS-CoV-2'nin insan testis dokularına girdiğine ve saldırdığına dair bir kanıt oluşturabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, hafif semptomları olan ve iyileşen hastalardan dördünün sperm konsantrasyonlarında, toplam sperm sayılarında ve sperm motilitelerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir azalma olduğu da

bildirilmiştir (22). Bu bulgular, COVID-19 ile ilgili hafif semptomları olan hastalarda SARS-CoV-2'nin kan-testis bariyerini geçerek testisleri enfekte edebileceğini ve bu enfeksiyonunun spermatogenez üzerinde kısa vadeli etkileri olabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan, Holtman N ve ark. hafif ila orta şiddetli COVID-19'dan iyileşen 18 erkeğin semen örneklerinde düşük sperm sayısı ve zayıf sperm motilitesi tespit etmelerine rağmen semende viral partiküllere rastlayamamışlardır (19). Song ve ark. da hem akut hem de iyileşme evrelerinde olan COVID-19'lu hasta testislerinde virüsün yokluğunu daha da doğrulayacak sonuçlar elde etmişlerdir (23). Yapılan diğer bir çalışmada ise 12 COVID-19'lu hastasının postmortem testis dokularının sadece birinde SARS-CoV-2'nin varlığı RT-qPCR analiziyle ortaya koyulmuş, fakat elektron mikroskopik incelemelerde hastaların hiçbirinde SARS-CoV-2 tespit edememişlerdir (2). Bununla birlikte, yukarıda belirtilen çalışmaların düşük örneklem büyüklüğü, test edilen hastalarda hafif semptomların olması ve örneklerin gecikmeli işlenmesi gibi bazı sınırlamaları vardır. Muayeneler hastalığın başlangıcından 31-41 gün sonra yapıldığından ve klinik kılavuzlar SARS-CoV-2 için 14 günlük bir kuluçka süresi önerdiğinden virüsün aktivitesini kaybetmesi veya testislerde immünolojik bir savunma mekanizması tarafından elimine edilmesi mümkündür (24). Ayrıca elektron mikroskopik bulgular verilerin olası yanlış yorumlanması nedeniyle tartışma konusu olmuştur (24,25). Bu nedenle, çalışmaların çoğunda numunelerin daha erken bir evrede elde edilmemesinden dolayı, virüsün SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk aşamasında testis dokusunu istila edip edemeyeceği hala açık değildir.

4. COVID-19 Enfeksiyonunun patojenik Mekanizmaları

4.1. ACE-2 ve TMPRSS2

ACE-2, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin önemli bir aracısı olan anjiyotensin (Ang)-II üreten 805 amino asitli bir tip I transmembran proteindir (26). İntegral membran glikoproteini ACE-2, 2000 yılında ACE homologu olarak keşfedildi ve Ang II'yi Ang1-7'ye dönüştürme yeteneğiyle hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve diyabet gibi durumlarda doku hasarlarına karşı koruyucu etkiler gösterir (27,28). Bununla birlikte, ACE-2, SARS-CoV-2 tarafından konakçı hücrelere bağlanma ve girişi için reseptör olarak kabul edilir (26). Bu nedenle teorik olarak, ACE-2 eksprese eden herhangi bir hücre, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı olabilir. Alveolar epitel ve makrofaj hücreleri ile vasküler endotelial hücreleri yüksek ACE-2 ekspresyonları nedeniyle SARS-CoV-2'nin ilk hedef hücreleri olmuştur (29). Ayrıca, çevrimiçi veritabanı The Human Protein Atlas portalına göre, testis dokularında da yüksek ACE-2 ekspresyon düzeylerinin saptandığı bildirilmiştir (30). Wang ve ark. insan testislerinde scRNA-seq analizleri ile ACE-2'nin ağırlıklı olarak spermatogonia, Leydig ve sertoli hücrelerinde eksprese edildiğini belgelemiştir. Bu veriler erkek gonadının SARS-CoV-2 saldırısına karşı savunmasız olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir. Aynı çalışmada ACE-2 ekspresyon düzeylerinin en yüksek sertoli ve Leydig hücreleri ve spermatogonialarda olduğu, buna karşılık, spermatid ve spermatositlerde ekspresyonun daha az olduğu bildirilmiştir (8). Ayrıca, prostat ve seminal veziküllerde de ACE-2'nin hem RNA hem de protein seviyelerinde eksprese edildiği saptanmıştır (31). Li ve ark. yaptıkları çalışmada, SARS-CoV-

2'nin dolaşım yoluyla testis interstisyumuna girerek, ilk hedeflerden biri olan ACE-2 ekspresyonunun yoğun olduğu Leydig hücrelerini etkilediklerini ileri sürmüşlerdir (32). ACE-2'nin, Leydig hücreleri üzerinde steroidogenez ve spermatogenez kontrolü, testosteron sentezinin modülasyonu ve interstisyel sıvı hacmini dengelemek için Ang II'nin Ang I'e dönüşümünü sağlayarak lokal vasküler sistemin düzenlenmesi gibi birtakım fizyolojik rolleri vardır (33). Sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, Ang1-7 reseptör blokajının testis ve seminal veziküllerin ağırlığında azalmaya, seminifer epitellerde dökülmeye, günlük sperm üretiminde ve spermatogenez hızında azalmaya ve seminifer epiteldeki apoptotik hücrelerde artışta yol açtığı ortaya koyulmuştur (34). Achua ve ark., COVID-19'lu erkek hastaların testislerini incelediklerinde altı numuneden üçünde bozulmuş spermatogenez, bir numunede ise interstisyel makrofaj ve lökosit infiltrasyonunu göstermişlerdir. Ayrıca, altı COVID-19 pozitif hastanın testis dokusunda da immünofloresan analizleri ile ortaya koydukları artan ACE-2 seviyelerinin, bozulmuş spermatogenez ile doğrudan bağlantısı olduğunu ifade etmişlerdir (35). Bu sonuçlar da COVID-19 ile ilişkili testis patogenezinde rol oynayan olası mekanizmalarından birinin ACE-2 olduğunu göstermiştir. Bu hipotezi destekler şekilde, Abbaker ve Raba tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra meydana gelen testis hasarının ACE-2 reseptörleri yoluyla doğrudan viral invazyondan kaynaklanabileceği ve ardından erkek doğurganlığının etkilenebileceği vurgulanmıştır (36). Bu gözlemler, gelecekte doğurganlığı bozabilecek herhangi bir olumsuz etki olmaması adına, iyileşen COVID-19'lu erkeklerde üreme fonksiyonlarının takip edilmesinin zorunlu olduğunu düşündürmüştür.

Mevcut yayınlarda, ACE-2'nin hücre yüzeyindeki ekspresyonunun virüs girişi ve aktivasyonu için yeterli olmadığı ve TMPRSS2'nin de bu konuda kayda değer bir rolü olduğu açıklanmıştır (37,38). TMPRSS2, SARS-CoV-2'nin hücrelere girişini sağlamak için S proteinini hazırlayan, hedef hücre zarlarının yüzeyinde bulunan, enfeksiyon süreçlerinde anahtar role sahip olan bir proteazdır (20). Bu proteaz, SARS-CoV-2'nin spike proteinini hazırlayarak antikor yanıtlarını bozar ve virüs ile konakçı hücreler arasındaki füzyonu kolaylaştırır (37). Diğer taraftan düzenleyici bir faktör olan ve normal sperm fonksiyonu ve üreme sağlığı için gerekli olan organel benzeri veziküller olan prostazomların bir bileşeni olarak semen içine salınır (38). TMPRSS2, insan dokularında ACE-2'den daha fazla eksprese edilir. Araştırmacılar, TMPRSS2'nin spermatogonialarda, uzamış spermatidlerde ve prostat lümen hücrelerinin apikal plazma membranı dahil olmak üzere prostat epitel hücrelerinde eksprese edildiğini ortaya koydular. TMPRSS2 ekspresyonları androjenler tarafından düzenlenir, ki görünüşe göre androjene duyarlı elementler, bu genin bilinen tek promotör arttırıcısıdır (39).

Konak hücrenin SARS-CoV-2'den etkilenmesi için hedef hücrelerde hem ACE-2 hem de TMPRSS2'nin varlığı gereklidir. Erkek genital dokularında hem ACE-2 hem de TMPRSS2'nin varlığına ilişkin kanıtlar da erkek üreme sisteminin virüse karşı savunmasızlığını ortaya koymaktadır (8). Ma ve ark. sağlıklı erkeklere ait testislerde ACE-2 ve TMPRSS2 proteinlerinin birlikte ekspresyonlarının ağırlıklı olarak spermatozoid, spermatid ve sertoli hücre sitoplazmalarında ve membranlarında gözlemlendiğini, bununla birlikte COVID-19'lu erkek hastalarda sağlıklı erkeklere kıyasla seminifer tübüllerdeki ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyon düzeylerinin arttığını

belirtmişlerdir (22). Aynı çalışmada immünohistokimyasal sonuçlarıyla uyumlu olarak, RT-qPCR sonuçları da kontrol grubuna kıyasla tüm COVID-19 hastaların testislerinde ACE-2 ve TMPRSS2 mRNA düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ortaya koymuştur (22). Yapılan bir başka çalışmada ise 11 COVID-19'lu hastanın postmortem testislerinde ACE-2 ve TMPRSS2 proteinlerinin birlikte ekspresyonu Leydig hücrelerinde, sertoli hücrelerinde, spermatogonialarda, endotel ve fibroblast hücrelerinde immünohistokimyasal yöntemlerle saptanmıştır (9). Bu çalışmalar SARS-CoV-2'ye karşı testis hücrelerinin ACE-2 ve TMPRSS2 faktörleri yoluyla duyarlı olduklarını bir kere daha göstermiştir.

4.2. COVID-19 Enfeksiyonunun Neden Olduğu İnflamatuvar Yanıtlar

Erkek üreme sisteminin viral enfeksiyonlara karşı savunmasız olduğuna dair birikmiş kanıtlar vardır (40). Viral enfeksiyonlar immün hücrelerin anormal aktivasyonunu, interferon-gama (INF-y), tümör nekroz faktörü (TNF)- α , dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β ve farklı tiplerde interlökin (IL) proinflatuar faktörlerin artışına neden olur (41). İmmün hücre kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin kronik aktivasyonu, farklı doku ve organlarda patojeniteye katkıda bulunur (42). Özellikle, inflamatuvar sitokinlerin üretiminden sorumlu olan lenfosit ve makrofaj gibi bağışıklık hücrelerinin düzensiz aktivasyonu, testisler dahil olmak üzere birçok dokuda oksidatif strese ve hücre ölümlerine yol açar (43). Proinflatuar sitokinlerin COVID-19 patogeneğinde de rol oynadığı ispatlanmıştır (44). SARS-CoV-2 virüsünün konak hücrelere girişi, inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanarak bağışıklık yanıtlarının uyarılmasına neden olur. SARS-CoV-2, ayrıca HIV, kabakulak ve hepatit B virüsleri gibi diğer virüslere benzer şekilde otoimmün yanıtları güçlendirebilen inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna da yol açar (45). Li ve ark. COVID-19 tanılı 6 hastanın postmortem testis ve epididimis dokularını incelediklerinde kan damarları çevresinde belirgin T-lenfosit (CD3+) ve makrofaj (CD68+) infiltrasyonunun varlığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada COVID-19'dan iyileşen 23 erkek ile 23 sağlıklı erkek karşılaştırıldığında, COVID-19'dan iyileşen erkeklerin %60.9'nın seminal sıvılarında lökositospermi gözleendiği ve yine semenlerinde SARS-COV-2'nin immünoopatolojisinde önemli bir rol oynayan interlökin-6 (IL-6), Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflatuar sitokin-kemokin düzeylerinde önemli bir artış olduğu belirtilmiştir (46). Yazarlar tarafından bu artan seminal lökosit konsantrasyonunun, proinflatuar sitokin ve bağışıklık hücrelerinin üretiminin artışına bağlı olarak, erkek üreme sistemlerinin iltihaplanmasına yol açabileceği, diğer taraftan da reaktif oksijen türlerini aktive ederek sperm anormalliklerine neden olabileceği ifade edilmiştir. Aynı zamanda artan sitokin üretiminin sertoli hücre fonksiyonlarını etkileyerek spermatogenezi bozabileceği kaydedilmiştir (47,48). COVID-19 pozitif erkek hastaların postmortem testislerinin incelendiği başka bir araştırmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun testis iltihabı, ödem ve CD3+ ve CD68+ bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ile bağlantılı olarak spermatogenik hücrelerin dejenerasyonuna yol açtığı yayınlanmıştır (49). Ma ve ark. da bu bulguları destekler şekilde COVID-19 pozitif hasta testislerinde inflamatuvar sitokinlerin önemli ölçüde yukarı regüle edildiğini bildirmişlerdir (22).

SARS-CoV-2, akut enfeksiyon sırasında seminifer tübül hücrelerinde bulunan ACE-2 yoluyla erkek üreme sistemini istila ederek Leydig ve sertoli hücrelerinin fonksiyonlarını bozacak tipik inflamatuvar yanıtları teşvik eder (21). Artan lökosit infiltrasyonlarının, Leydig hücrelerinin işlevine müdahale ederek testosteron hormon üretimini etkilediği, kan-testis bariyerine zarar verdiği ve seminifer tübül hücrelerinde hasara neden olduğu rapor edilmiştir (49). Diğer taraftan CD3+ T lenfositler ve CD68+ makrofajların testisin interstisyel dokuya sızması durumunda testosteron üretimini azaltabilen interferonlar üretilebileceği saptanmıştır (50). Testosteron tükenmesi, otoimmün hastalıklar ve C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışıyla da ilişkilendirilmiştir (51). Bir çalışmada COVID-19'lu erkek hastaların CRP değerlerinde hızlı ve dramatik bir artış olduğu gözlenmiştir (52). COVID-19 vakalarında, erkek hastaların dolaşımdaki testosteron düzeylerinin azaldığına ilişkin bu raporlar, büyük ölçüde testis iltihabına bağlı olabilecek infertiliteye yol açan anormal spermatogenez olasılığını açıkça göstermektedir (53). Böylece SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile birlikte artan inflamatuvar yanıtların hem testis doku hasarlarında, hem de azalan testosteron hormon üretiminde rol oynayarak spermatogenez ve erkek doğurganlığını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Birlikte ele alındığında, SARS-CoV-2'nin neden olduğu artan inflamatuvar yanıtlara bağlı olarak erkek üreme sistemi, özellikle testisler, yapısal ve işlevsel bozukluklar açısından risk altındadır. Kanıtlar, SARS-CoV-2'nin testis ve germinal hücreleri enfekte ederek COVID-19 pandemisinin spermatogenez ve erkek doğurganlığı üzerindeki zararlı potansiyel etkisini göstermiştir. Bununla birlikte, testis hücrelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun altında yatan mekanizmayı ve testis enfeksiyonunun COVID-19'un klinik seyri ile korelasyonunu ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.3. Orşit

SARS-CoV-2 virüsü testislerde inflamatuvar yanıtları uyararak viral orşite yol açabilir (49). Li ve ark. 6 COVID-19 pozitif hastanın 4'ünün seminifer tübül epitellerinde IgG antikorlarının biriktiğini ve bu birikmenin, daha önce SARS-CoV ile enfekte hastalarda gözlenen otoimmün orşite benzer şekilde, viral enfeksiyonlara yanıt olarak gelişen sekonder otoimmün reaksiyonlardan kaynaklanabileceğini açıklamışlardır. Bunun yanı sıra bu bulguların testislerde bir inflamatuvar yanıtın (orşit) ve epididimitin geliştiğini gösteren kanıtlar olduğunu ifade etmişlerdir (46). Orşit, yaygın germ hücre hasarı, seminifer epitelde incelleme ve lökosit infiltrasyonunun neden olduğu hücresel yıkım ile kendini gösterir (54). Epididimitin orşit ile birlikte bulunması spermatozoa hasarı, düzensiz seks hormonları salgılanması ve inflamatuvar sitokinlerin düzensiz salınımı gibi zararlı etkilere yol açabilir (54,55). Yakın zamanda Kim ve ark. COVID-19 hastalarının solunum semptomlarından bağımsız olarak testis ağrısı-orşit benzeri bir tablonun yaşandığını belirtti (56). Elde edilen bu sonuçlar, Özveri ve ark. tarafından COVID-19 pozitif asemptomatik bir erkek hastanın sol kasık ve testislerinde şişlik ve şiddetli ağrı olduğunu ortaya koyan araştırmayla uyumluydu (57). Bu çalışmalara paralel olarak Gagliardi ve ark. tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili orşiepididimit vakası bildirilmiştir (58). Bir diğer çalışmada, COVID-19 pozitif 11 hastanın postmortem testis dokusu incelendiğinde 8'inde esas olarak CD68+ ve

TCD8+ hücrelerinden oluşan hafif interstisyel orşit rapor edilmiştir (9). Bu veriler, SARS-CoV-2'li erkek hastalarda orşit benzeri sendromun varlığından şüphelenildiğini ve bunun COVID-19 pozitif erkek hastalarda bozulan spermatogenezin ve fertilitenin altında yatan mekanizmalarından biri olabileceğini düşündürmüştür.

4.4. COVID-19 İle İlişkili Ateş

Ateşin testis sıcaklığında artışa neden olarak sperm üretimini bozduğu bilinmektedir (59). Yapılan çalışmalarda, ateşli hastalıkların semen parametrelerini etkilediği, ateşten sonraki 15 ve 37. günlerde, toplam sperm sayısı ve hareketlilik yüzdesinde önemli ölçüde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (60). Ateş artışıyla birlikte sperm DNA fragmantasyon indeksinde artış olduğu, ejakülattaki spermatozoonunun nükleer protein kompozisyonunun değiştiği ve spermatogenezin bozulduğu tespit edilmiştir (61). Genel olarak viral enfeksiyonlar, inflamatuvar yanıtlar ve immünolojik reaksiyonlar nedeniyle ateşle ilişkilendirilmiştir (48,54). COVID-19 hastalarının yaklaşık %80'inde inflamasyondan kaynaklı vücut sıcaklığında sürekli artış gözlemlendiği saptanmıştır (46). Bu nedenle, COVID-19 vakalarında gözlenen testis dejenerasyonunun, iltihabın dolaylı bir etkisi olarak testis sıcaklığındaki artışa bağlı olabileceği ifade edilmektedir (62). Patel ve ark. yaptıkları bir çalışmada COVID-19'a bağlı olarak artan ateşin erkeklerde sperm sayısında, konsantrasyonunda ve hareketinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (63). Bu nedenle ateş, erkek fertilitasını etkileyebilecek ek bir COVID-19 riski olarak düşünülmektedir (64).

4.5. COVID-19 Enfeksiyonunda Değişen Gonadotropin Düzeyleri ve Seks Hormonu Anormallikleri

Hipotalamik-Hipofiz-Gonadal Aksı (HPGa) hipotalamus, hipofiz bezi ve gonadal bezlerin arasındaki etkileşimi sağlayarak spermatogenezde kritik bir rol oynar. Beyin ve testisler, HPG geri besleme döngüsünün düzenlenmesi yoluyla kontrol edilen gonadotropin ve testosteron hormonları tarafından endokrinolojik olarak bağlantılıdır. Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofiz bezinden folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salınımını aktive eder. Düşük bir GnRH seviyesi, FSH ve LH'da azalmaya neden olarak sertoli ve Leydig hücrelerinin işlevinin bozulmasına ve dolayısıyla testosteron üretiminin azalmasına neden olur (65). Sağlıklı bireylerde hipotalamus, dolaşımdaki testosteron seviyelerini algılar ve hipofiz bezini bir geribildirim mekanizması olarak GnRH aracılığıyla LH ve FSH salgılaması için uyarır. Oysa testis patogenezinde testosteron seviyesindeki azalma, hipotalamusta GnRH üretiminin düzensizliğine yol açarak hipofizden anormal LH ve FSH sekresyonlarına neden olur (65,66). COVID-19'un HPGa üzerindeki olası negatif etkisi hala yeterince aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte endokrin fonksiyon düzensizliklerinin COVID-19 vakalarında açıkça görülen hipotiroidizm, hipogonadizm, anksiyete, stres ve depresyon gibi farklı bozukluklarla bağlantısı olduğu ispatlanmıştır (67). Kanıtlar, testis patolojisinin COVID-19'a bağlı değişen gonadotropin düzeyleriyle ilgili olabileceği fikrini desteklemiştir (68). SARS-CoV-2'nin kan-beyin bariyerini geçerek ACE-2 eksprese eden nöronları ve glial hücreleri enfekte ettiği ve ardından hormonal denge gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları kontrol eden hipotalamus da dahil olmak üzere beyin dokusunda nöronal

ölümlerin uyarılmasına, nöroinflamasyona ve nöropatogeneze yol açtığı iddia edilmiştir (69). Ayrıca SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, ACE-2'yi eksprese eden Leydig hücrelerinde apoptozise yol açarak testosteron hormon üretimlerinde azalmayla neden olduğu ileri sürülmüştür (70). Bu anormal testosteron seviyeleri, COVID-19 ile ilişkili patogeneze temel bir belirteç olarak kabul edilmiştir (71). Testosteron hormonu, endotel fonksiyonu için bir modülatör görevi görür ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini artırarak, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini ise azaltarak inflamasyonu baskılamakta görev alır (72). Testosteronun bu proinflamatuar etkisi, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olarak erkekler ve kadınlar arasındaki mortalite ve hastaneye yatış oranlarındaki farkı ve SARS-CoV-2'nin yaşlı erkekleri neden daha yaygın enfekte ettiğini açıklayan mekanizmalardan biri olmuştur. Ma ve ark. COVID-19'lu 81 erkek hastanın serum LH düzeylerinde sağlıklı erkeklere göre anlamlı derecede artış olduğunu, ancak testosteron/LH ve FSH/LH düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir (55). Bu nedenle COVID-19'daki testis hasarının, COVID-19 hastalarında azalmış testosteron-LH oranıyla kanıtlandığı gibi, subklinik testis disfonksiyonundan kaynaklanan bozulmuş steroidogenezi düşündüren bir hipogonadizm durumuna neden olabileceği öne sürülmüştür (67). Bu sonuçlar, COVID-19'un tıbbi durumunun erkek cinsiyet hormonları üzerindeki etkisi hakkında doğrudan kanıt sağlayarak özellikle üreme çağındaki erkekler olmak üzere SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iyileşen hastalarda gonadal fonksiyon değerlendirmesine daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (55). Bu bulgularla uyumlu olarak, Çayan ve ark. da şiddetli COVID-19'lu 113 erkek hastanın serum testosteron düzeylerinde önemli azalma olduğunu rapor etmişlerdir (73). Almanya'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 pozitif erkek hastaların serumlarında azalmış testosteron ve dihidrotestosteron seviyeleri ile birlikte yüksek LH ve FSH düzeyleri tespit edilmiştir (74). İlginç bir şekilde, yükselen LH seviyelerinin HPGa'yı inhibe ederek birincil Leydig hücre hasarına yol açabileceği ifade edilmiştir (75). Ayrıca COVID-19 vakalarında bildirilen dolaşımdaki artan LH ve FSH seviyelerinin gonadotropin üreten hücrelerin geçici aktivasyonunun bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (73). Birçok literatürde, COVID-19'un testis fonksiyonu üzerinde patofizyolojik bir etkiye sahip olduğu, aktif COVID-19 enfeksiyonunun testosteron/ LH oranını önemli ölçüde azalttığı, bazı hastalarda hastalığın başlangıcından sonra hipergonadotropik hipogonadizm geliştirdiği vurgulanmıştır (33,76). Fakat bu hipogonadizm durumunun kalıcı mı yoksa geçici mi olduğu şu ana kadar cevapsız bırakılan bir sorudur.

Bütün bu raporlara dayanarak, özellikle COVID-19'lu kişilerin yarısından fazlasının üreme çağında olması nedeniyle, SARS-CoV2'nin erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerine daha fazla dikkat edilmesi gerekir. COVID-19'dan iyileşenlerde cinsel bozukluklar ve fertilité ile ilgili sorunlar gelişme riskinin daha yüksek olması beklendiği için, bu kişilere semen muayenesi dahil gonadal fonksiyon değerlendirmeleri yapılmalıdır.

4.6. COVID-19 Enfeksiyonunda Testislerde İzlenen Histopatolojik Değişiklikler

SARS koronavirüslerinin testis dahil birçok organa zarar verdiği ve testislerde genellikle lökosit infiltrasyonuna, bozulmuş spermatogeneze, seminifer tübüllerde

çok az veya hiç spermatozoa olmayan yaygın germ hücre yıkımına, kalınlaşmış bazal membran ve testiste (+) boyanan makrofajlarda artışa neden olduğu öne sürülmüştür (57). Bu veriler, diğer SARS virüsleri gibi SARS-CoV-2'nin de testis dokusuna ve kan-testis bariyerine zarar verme açısından yüksek bir risk oluşturma ihtimali olduğunu göstermiştir (62). Çin'de yapılan bir araştırmada, Yang ve ark. 12 COVID-19 tanılı erkek hastanın postmortem testis dokularını hematoksilin-eozin (H&E) ile boyayarak ışık mikroskobu altında değerlendirdiklerinde, sertoli hücrelerinde şişme, vakuolizasyon ve sitoplazmik hacimlerinde azalma tespit etmişlerdir. Ayrıca azalmış spermatogenez, seminifer tübüllerde bazal membran ayrılması, interstisyel dokuda lenfosit ve histiyositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem, Leydig hücrelerinin sayısında azalma, seminifer tübüllerde germ hücre kaybı ve seminifer tübül lümenine dökülen hücre artıkları gözlemlenmiştir (2). COVID-19 hastalarıyla yapılan diğer çalışmalar da bu sonuçları desteklemiştir (26,77). COVID-19'un testis dokularında yol açtığı en belirgin histopatolojik bulgulardan biri lökosit infiltrasyonudur. Bu hücreler, Leydig hücrelerinin işlevini etkileyebilir ve dolayısıyla testosteron üretiminin azalmasından sorumlu olabilir. Bu infiltratör hücreler, özellikle lenfositler ve histiyositler, aynı zamanda kan-testis bariyerine zarar vererek seminifer tübüllerde doğrudan hasar oluşturur, böylelikle testis histomorfolojik yapısının bozulmasına katkıda bulunur (78). Achua ve ark. COVID-19 pozitif altı erkek hasta ile üç COVID-19 negatif sağlıklı erkeğin postmortem testis dokularını H&E boyasıyla ışık mikroskobu ile incelediklerinde, altı COVID-19 pozitif erkekte normal spermatogeneze sahip olduğunu, geri kalan üç erkekte ise anormal spermatogenezin gözlemlendiğini ifade etmişlerdir (35). COVID-19 'lu vakaların birinde ise lenfosit infiltrasyonu, seminifer tübüllerin bazal membranlarında hyalinizasyon ve kalınlaşma tespit edilmiştir. Ayrıca TEM ile yapılan incelemelerde, beş hastanın ikisinde, daha önce yayınlanmış literatürle tutarlı olarak, 0.083-0.0898 µm arasında değişen çivili SARS-CoV-2 viral partiküller tespit edilmiştir (35,79). Bu çalışmaya benzer şekilde başka bir çalışmada da, COVID-19 pozitif erkeklerin postmortem testis dokularında spermatogenezin bozulduğu ve testis dokusunda çeşitli histopatolojik bulguların saptandığı bildirilmiştir (80). Ma ve ark. tarafından ölen 5 COVID-19'lu hastadan ve enfekte olmamış 3 sağlıklı erkekte alınan testislerin histolojik morfolojisi periyodik asit-Schiff (PAS) boyaması ile incelendiğinde, COVID-19 pozitif hastaların testislerinin hepsinde çok sayıda dejenere germ hücrelerinin seminifer tübüllerin lümenine döküldüğü, bu morfolojik gözlemler tutarlı olarak, yine COVID-19'lu grubun tüm testis dokularında immünohistokimyasal yöntemle görüntüledikleri, bir germ hücre belirteci olan DDX4-pozitif hücrelerin sayısında sağlıklı erkeklere kıyasla önemli ölçüde azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca, COVID-19'lu hastaların testislerinde TUNEL analiziyle belirledikleri apoptotik hücre sayısının sağlıklı erkeklerin testislerine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu açıklanmıştır (22). Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, Wang ve ark. (8) ile Li ve ark. (46) SARS-CoV-2 hastaların testislerinin spermatogenetik hücrelerinde ve Leydig hücrelerinde apoptozisin arttığını bulmuşlardır. COVID-19 hastalarının testislerindeki bu histomorfolojik değişiklikler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erkeklerde germ hücre gelişimini bozabileceğini ve sonunda germ hücre kaybına yol açabileceğini göstermiştir. Li ve ark. tarafından COVID-19 pozitif tanısı konan 6 hastanın postmortem testis ve

epididimis dokuları H&E ile değerlendirildiğinde, interstisyel ödem, konjesyon ve seminifer epitellerde germ hücre dökülmesine bağlı olarak incelleme gibi gözle görülür histopatolojik değişikliklerin gözleendiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada 23 COVID-19 pozitif yatan hastadan alınan semen örnekleri incelendiğinde ise dokuzunda (%39.1), sperm konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı ve bu hastalara oligospermi tanısı konduğu açıklanmıştır (46). Bu verileri destekler şekilde, Duarte-Neto ve ark. 11 COVID-19'lu erkek hastanın postmortem testis örneklerini H&E ve Masson trikrom boyalarıyla incelediklerinde, tüm vakalarda konjesyon, interstisyel ödem, seminifer tübül bazal membranlarında kalınlaşma, atrofik seminifer tübüller, bazal membrandan ayrılan sertoli hücreleri, lümene dökülen spermatogonyumlar, Leydig ve sertoli hücre sayılarında azalmayla birlikte spermatogenezde bozulma meydana geldiğini tespit etmişlerdir (9). Bununla birlikte aynı çalışmada hastalığı 30 günden fazla süreler de bile Leydig hücreleri, sertoli hücreleri, spermatogonia ve fibroblastlarda immünohistokimyasal analizler ile SARS-Cov-2 antijenin tespit edilmesi, testisteki viral antijenlerin temizlenmesinin uzun zaman alabileceğini ve bu zaman zarfında virüsün testis dokusunda ciddi hücresel değişikliklere (örneğin, viral enfeksiyon nedeniyle Leydig hücrelerinin kaybı) neden olabileceği ifade edilmiştir (9). Ancak, bu değişikliklerin potansiyel olarak infertilite ile ilişkili atrofiye ilerleyip ilerlemediğini veya zamanla geri dönüşümlü olup olmadığını anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Sonuç

Mevcut çalışma, COVID-19 pandemisinin erkek üreme sağlığı üzerinde çeşitli yan etkileri olabileceğini ortaya koymuştur. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun testis fonksiyonunun bozulmasından sorumlu olabileceğini ima eden birkaç etyopatogenik hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan biri SARS-CoV-2 ile enfekte erkek hastalarda testis disfonksiyonuna yol açabilen ve insan testislerinde yoğun eksprese edilen ACE-2 ve TMPRSS2'dir. Bunun yanı sıra artan inflamatuvar yanıtlar, subklinik hipogonadizm, orşit veya testis rahatsızlığına neden olan ikincil inflamatuvar yanıtlar, inflamasyonla ilişkili ateş ve hormonal düzensizlikler de COVID-19 ile ilgili testis patogenezinde suçlanan mekanizmalar arasındadır. Sonuç olarak, yukarıda bahsedilen tüm ön bulgular, SARS-CoV-2'nin testisleri doğrudan veya dolaylı olarak etkileyerek bozulan spermatogenezde rol oynadığını ve erkek üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açtığını göstermektedir. Bu veriler, COVID-19 ile enfekte erkeklerde üreme sağlığına daha fazla özen gösterilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, COVID-19 ile ilişkili erkek üreme sistemi komplikasyonları ve doğurganlık sorunlarını ele almak için genital muayene, cinsiyet hormon düzeylerinin ölçülmesi, semen analizleri gibi laboratuvar testlerinin detaylı olarak yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, COVID-19'lu hastalarda erkek üreme sistemi hakkındaki veriler, uzun vadeli takip verileri olmayan küçük ölçekli çalışmalar olduğundan kanıtların güvenilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle, COVID-19'un erkek hastalarda spermatogenez üzerindeki etkisini değerlendirmek, testis hasarlarına karşı koruyucu ve iyileştirici yaklaşımları belirlemek ve net sonuçlar ortaya koymak için halihazırda enfekte olmuş deneklerden oluşan daha büyük kohortlarda klinik ve translasyonel (kısa/uzun vadeli) araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma, klinisyenlere ve araştırmacılara, erkeklerde

cinsel ve üreme sağlığı sorunlarının daha iyi planlanmasına ve gelecekteki üreme sağlığı risklerinden kaçınmayı sağlayacak COVID-19 ile ilişkili testis patogenezi anlamada yardımcı olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Iliano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrologia*. 2020;52(6):e13654. <https://doi.org/10.1111/and.13654>.
2. Yang M, Chen S, Huang B, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6:1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>.
3. Ahmad S, Hafeez A, Siddqui SA, et al. A review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) diagnosis treatments and prevention. *EJMO*. 2020;4(2):116–125. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.90853>.
4. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278–280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>.
5. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
6. Jin J-M, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>.
7. Omolaoye TS, Adeniji AA, Maya WDC, et al. SARS-COV-2 (Covid-19) and male fertility: Where are we? *Reprod. Toxicol*. 2021;99:65-70. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.11.012>.
8. Wang Z, Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, leydig and sertoli cells. *Cells*. 2020;9(4):920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>.
9. Duarte-Neto AN, Teixeira TA, Caldini EG, et al. Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology*. 2021;1-11. <https://doi.org/10.1111/andr.13073>.
10. Abdel-Moneim A. COVID-19 Pandemic and Male Fertility: Clinical Manifestations and Pathogenic Mechanisms. *Biochemistry (Moscow)*. 2021;1-8. <https://doi.org/10.1134/S0006297921040015>.
11. Hallak J, Teixeira TA, Bernardes FS, et al. SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. *Andrology*. 2021;9:73-79. <https://doi.org/10.1111/andr.12896>.
12. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581:221-239. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.
13. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. (2019) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med*. 2020;382:727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.

14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2), 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
15. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367:1444–8. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
16. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 Coronavirus Structure, Mechanism of Action, Antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J. Biomol. Struct. Dyn* 2020;1–14. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>.
17. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
18. Pan F, Xiao X, Guo J, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril*. 2020;113:1135–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>.
19. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril*. 2020;114(2):233–238. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.028>.
20. Carvalho R, Groner MF, Camillo J, et al. The interference of COVID-19 in the male reproductive system: important questions and the future of assisted reproduction techniques. *Clinics*. 2020;75:1–2. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2183>.
21. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical characteristics and results of Semen tests among men with Coronavirus disease 2019. *JAMA Netw. Open*. 2020;3:208-292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
22. Ma X, Guan C, Chen R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol*. 2021;18(2):487-489. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00604-5>.
23. Song C, Wang Y, LiW, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod*. 2020;103:4–6. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa050>.
24. Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, et al. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet*. 2020;395:99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31188-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31188-0).
25. Dittmayer C, Meinhardt J, Radbruch H, et al. Why misinterpretation of electron micrographs in SARS-CoV-2-infected tissue goes viral. *Lancet*. 2020;396:64–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32079-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32079-1).
26. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>.

27. Hampl V, Herget J, Bíbová J, et al. Intrapulmonary activation of the angiotensin-converting enzyme type 2/angiotensin 1-7/G-protein-coupled Mas receptor axis attenuates pulmonary hypertension in Ren-2 transgenic rats exposed to chronic hypoxia. *Physiol Res.* 2015;64(1):25-38. 13. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932861>.
28. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) in disease pathogenesis. *Circ J.* 2010;74(3):405-410. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0045>.
29. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across Tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016-1035. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
30. Cabin Fan, Kai Li, Yanhong Ding, et al. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. *MedRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
31. Fan C, Li K, Ding Y, et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>.
32. Li MY, Li L, Zhang Y, et al. Expression of the SARSCoV2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues, *Infect. Dis. Poverty.* 2020;9:45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.
33. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARSCoV2 pneumonia patients. *Andrology.* 2020;9:88-98. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>.
34. Leal MC, Pinheiro SVB, Ferreira AJ, et al. The role of angiotensin-(1-7) receptor Mas in spermatogenesis in mice and rats. *J. Anat.* 2009;214(5):736-743. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01058.x>.
35. Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID19 infections on testis. *World J. Mens Health.* 2020;38:56. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200170>.
36. Abobaker A, Raba AA. Does COVID 19 affect male fertility? *World J. Urol.* 2020; 39(3):975-976. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03208-w>.
37. Qing E, Gallagher. TSARS coronavirus redux. *Trends in Immunology.* 2020;41(4):271-273. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.02.007>.
38. Chen YW, Lee MS, Lucht A, et al. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010;117(6):2986-2996. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090665>.
39. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, et al. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020;114(1):33-43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>.
40. Teixeira TA, Oliveira YC, Bernardes FS, et al. Viral infections and implications for male reproductive health. *Asian J. Androl.* 2021;23(4):335. https://doi.org/10.4103/aja.aja_82_20.

41. Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65:131–50. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.1.131-150.2001>.
42. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>.
43. Abd-Allah AR, Helal GK, Al-Yahya AA, et al. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxidative Med Cell Longev.* 2009;2:73–81. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.2.8177>.
44. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363–74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
45. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27:1–4. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>.
46. Li H, Xiao X, Zhang J, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2020;28:100604. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100604>.
47. Aziz N, Agarwal A, Lewis-Jones I, et al. Novel associations between specific sperm morphological defects and leukocytospermia. *Fertil Steril.* 2004;82(3):621–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.02.112>.
48. Fraczek M, Kurpisz M. Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders. *J Reprod Immunol.* 2015;108:98–104. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.02.001>.
49. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS)1. *Biol Reprod.* 2006;74:410–6. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>.
50. Hedger MP, Meinhardt A. Cytokines and the immunotesticular axis. *J. Reprod. Immunol.* 2003;58:126. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(02\)00060-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(02)00060-8).
51. Tsilidis KK, Rohrmann S, McGlynn KA, et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory bio markers in US men. *Andrology.* 2013;1:919-928. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00129.x>
52. Weijie Guan, Zhengyi Ni, Yu Hu, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *New England Journal of Medicine.* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
53. Pozzilli P, Lenzi A. Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism.* 2020;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>.
54. Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, et al. Infectious, inflammatory and ‘autoimmune’ male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice. *Hum Reprod Update.* 2018;24:416-41. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy009>.
55. Ma L, Xie W, Li D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *MedRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>.

56. Kim J, Thomsen T, Sell N, et al. Abdominal and testicular pain: an atypical presentation of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1542. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.052>.
57. Özveri H, Eren MT, Kırıçoğlu CE, et al. Atypical presentation of SARS-CoV-2 infection in male genitalia. *Urol Case Rep.* 2020;33:101349. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2020.101349>.
58. Gagliardi L, Bertacca C, Centenari C, et al. Orchiepididymitis in a Boy With COVID19. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020;39:200-202.
59. Rockett JC, Mapp FL, Garges JB, et al. Effects of hyperthermia on spermatogenesis, apoptosis, gene expression, and fertility in adult male mice. *Biology of reproduction.* 2001;65(1):229-239. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.1.229>.
60. Sergerie M, Mieusset R, Croute F, et al. High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil and Steril.* 2007;88(4):970-977. <https://doi.org/10.1016/j.fertn.stert.2006.12.045>.
61. Younis JS, Abassi Z, Skorecki K. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:878–880. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00183.2020>.
62. Youssef K, Abdelhak K. Male genital damage in Covid-19 patients: are available data relevant? *Asian J Urol.* 2020; 8(3):324-326. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2020.06.005>.
63. Patel DP, Guo J, Hotaling JM. The jury is still out: COVID19 and male reproduction. *Fertil. Steril.* 2020;114:257-258. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.013>.
64. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
65. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 2017;20:476–94. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>.
66. Selvaraj K, Manickam N, Kumaran E, et al. Deterioration of neuroregenerative plasticity in association with testicular atrophy and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in Huntington’s disease: a putative role of the huntingtin gene in steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;197:105526. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105526>.
67. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine.* 2020;68:1–2. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02325-1>.
68. Selvaraj K, Ravichandran S, Krishnan S, et al. Testicular atrophy and hypothalamic pathology in COVID-19: possibility of the incidence of male infertility and HPG axis abnormalities. *Reprod Sci.* 2021;1-8. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00441-x>.
69. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995–8. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00122>.

70. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004;145(10):4703–4711. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0443>.
71. Salonia A, Corona G, Giwercman A, et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): a multidimensional research project. *Andrology*. 2020;9(1):19-22. <https://doi.org/10.1111/andr.12811>.
72. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019;22(2):129–140. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>.
73. Çayan S, Uğuz M, Saylam B, et al. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID19) in SARSCoV2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male*. 2020; 23(5):1493-1503. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1807930>.
74. Schroeder M, Tuku B, Jarczak D, et al. The majority of male patients with COVID19 present low testosterone levels on admission to intensive care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. *MedRxiv*. 2020;1-22. <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>.
75. Pal R, Banerjee M. COVID19 and the endocrine system: exploring the unexplored, *J. Endocrinol. Invest*, 2020;43:1027-1031. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>.
76. Wang S, Zhou X, Zhang T, et al. The need for urogenital tract monitoring in COVID-19. *Nat Rev Urol*. 2020;17:314–315. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0319-7>.
77. Liu X, Chen Y, Tang W, et al. Single cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARSCoV2) associated gene ACE2 expression in normal and nonobstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci. China Life Sci*. 2020;63:1006-1015. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1705-0>.
78. Shen Q, Xiao X, Aierken A, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(16):9472-9477. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>.
79. Prasad S, Potdar V, Cherian S, et al. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. *Indian J Med Res*. 2020;151:241-3. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_577_20.
80. Bian XW. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Natl Sci Rev*. 2020;7:1414-8. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa123>.